

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

2 Jahres Follow-up zur Transkatheterimplantation der Melodyklappe in Pulmonalis-
position bei angeborenen Herzfehlern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Janine Christin Meiser
aus Neunkirchen (Saar)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 03. April 2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Diagrammverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Fragestellung und Ziel der Dissertation	2
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Angeborene Herzfehler mit Pulmonalklappen- und RVOT-Dysfunktion	3
2.2 Pulmonalklappenerkrankungen	4
2.2.1 Pathophysiologie der Pulmonalklappeninsuffizienz (PI)	4
2.2.2 Pathophysiologie der Pulmonalklappenstenose (PS)	4
2.3 Therapieverfahren von Pulmonalklappenerkrankungen.....	4
2.3.1 Chirurgische Therapieoptionen.....	5
2.3.2 Interventionelle Therapieoptionen	6
2.4 Perkutaner Pulmonalklappenersatz (PPVI).....	7
2.4.1 Historie und Entwicklung	7
2.4.2 Kriterien zum perkutanen Pulmonalklappenersatz	8
2.4.3 Die Melody® Klappe	8
2.4.4 Einschränkungen und Off Label Anwendung der Melody® Klappe	9
2.4.5 Implantationsschritte.....	11
2.4.6 Akute interventionsbedingte Komplikationen	12
2.4.7 Follow-up Komplikationen und Lern-Kurve.....	13
2.4.8 Einfluss auf die Trainingsleistung und die Lebensqualität	14
2.4.9 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz vs. Perkutaner Pulmonalklappenersatz	14
3 Methoden und Material	17
3.1 Untersuchungskollektiv	17
3.2 Datenerhebung	17
3.3 Definition von Normwerten und pathologischen Bereichen.....	19
3.4 Statistik	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Patientenkollektiv	25
4.2 Patientencharakteristika.....	25
4.3 Herzkatheter nach Melodyklappenimplantation	28
4.4 Echokardiographie im Follow-up.....	31

4.5 Elektrokardiogramm im Follow-up	40
4.6 BNP im Follow-up	50
5 Diskussion	55
5.1 Direkte hämodynamische Veränderung der invasiven Druckwerte.....	55
5.2 Hämodynamik im Follow-up nach 2 Jahren	56
5.3 Einfluss auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz	58
5.4 Einfluss auf das elektrophysiologische Substrat	59
5.5 Einfluss auf den laborchemischen Biomarker BNP	62
5.6 Limitationen	63
6 Zusammenfassung	65
7 Literaturverzeichnis	67
8 Danksagung.....	85
9 Tabellarischer Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
AV	Atrioventrikulär
BNP	Brain Natriuretic Peptid
cm	Zentimeter
CP-Stent	Cheatham-Platinum Stent
CW	Continuous-Wave
DORV	Double outlet right ventricle
EKG	Elektrokardiogramm
LAH	Linksanteriorer Hemiblock
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
Op	Operation
PA	Pulmonalarterie
Part	Pulmonalatresie
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PPVI	perkutane Pulmonalklappen Implantation
PS	Pulmonalklappenstenose
PVI	Pulmonalklappen Implantation
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOTO	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt Obstruktion
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TGA	Transposition der großen Gefäße
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TOF	Fallot- Tetralogie
VSD	Ventrikeldseptumdefekt
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Schweregradeinteilung Pulmonalklappenstenose	20
Tabelle 2.	Schweregradeinteilung Pulmonalklappeninsuffizienz	21
Tabelle 3.	Charakteristika der einzelnen Lagetypen im EKG im Kindesalter nach Angelika Lindinger	22
Tabelle 4.	PQ-Zeit in Abhängigkeit vom Lebensalter nach Angelika Lindinger ...	22
Tabelle 5.	Altersabhängige Normwerte der QRS-Dauer nach Angelika Lindinger.....	23
Tabelle 6.	Demografische Parameter, Primärdiagnose und nicht kardiale Erkrankungen des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation	26
Tabelle 7.	Operationen vor der Melodyklappenimplantation und Charakteristika des Rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation.....	27
Tabelle 8.	Details des Prestenting des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation.....	28
Tabelle 9.	Mediane Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation im Follow-up – statistische Analyse der Veränderungen.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Melody®-Ventil mit geschlossenen (links) und geöffneten (rechts) Segelklappen.....	9
Abbildung 2. Melody® Ventil gecrimpt auf dem Einführungssystem.....	12

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1.	Balkendiagramm Systolischer Druck im rechten Ventrikel (RV) vor (blau) und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener systolischer RV-Druck vor und nach Melodyklappenimplantation.	29
Diagramm 2.	Balkendiagramm Diastolischer Pulmonalarterien-Druck vor (blau) und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener diastolischer PA-Druck vor und nach Melodyklappenimplantation.	30
Diagramm 3.	Balkendiagramm RV-PA-Gradient vor (blau und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener RV-PA Gradient vor und nach Melodyklappenimplantation.	31
Diagramm 4.	Balkendiagramm Druck im rechten Ventrikel (RV-Druck) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener RV-Druck vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.....	32
Diagramm 5.	Balkendiagramm Gradient über der Pulmonalklappe (PK) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener Gradient über PK vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.....	33
Diagramm 6.	Balkendiagramm Durchmesser des rechten Ventrikels (RV-Durchmesser) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener RV-Durchmesser vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.....	34
Diagramm 7.	Balkendiagramm Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) vor (blau) und 2 Jahr nach (orange) Melodyklappenimplantation (Echokardiographie).....	35
Diagramm 8.	Balkendiagramm Häufigkeit der Trikuspidalinsuffizienz-(TI) -Grade (%) vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation (Echokardiografie). Echokardiographisch gemessener TI-Grad.....	36
Diagramm 9.	Verlaufsdigramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).....	37
Diagramm 10.	Verlaufsdigramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).....	37
Diagramm 11.	Verlaufsdigramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).....	38
Diagramm 12.	Verlaufsdigramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).....	39

Diagramm 13. Balkendiagramm Pulmonalklappeninsuffizienz-(PI) -Grad (%) vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie). Echokardiographisch gemessener PI-Grad.....	40
Diagramm 14. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N= 58).....	41
Diagramm 15. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PS-Gruppe (N=10).	42
Diagramm 16. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PI-Gruppe (N=32).	43
Diagramm 17. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PS+PI-Gruppe (N=14).	44
Diagramm 18. Balkendiagramm PQ-Zeit vor (blau) und zwei Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation. Alle Werte sind im Median angegeben.	45
Diagramm 19. Balkendiagramm. Mediane QRS-Dauer (Sekunden) vor und 2 Jahre nach der Melodyklappenimplantation . Alle Werte sind im Median angegeben.....	46
Diagramm 20. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=58)	47
Diagramm 21. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PS-Gruppe (N=10)	48
Diagramm 22. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PI-Gruppe (N=34).....	49
Diagramm 23. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PS+PI-Gruppe (N=14).....	49
Diagramm 24. Balkendiagramm Häufigkeit (%) von Rhythmusstörungen im EKG vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=58), PS-Gruppe (N=11), PI-Gruppe (N=34), PS+PI-Gruppe (N=14)	50
Diagramm 25. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide-(BNP)-Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=11) ..	51
Diagramm 26. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PS-Gruppe (N=4)	52
Diagramm 27. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PI-Gruppe (N=3)	52

Diagramm 28. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PS+PI-Gruppe (N=3)53

1 Einleitung

Angeborene Herzfehler sind eine der häufigsten kongenitalen Fehlbildungen des Menschen und haben in Europa eine Prävalenz von ca. 0,8% aller Lebendgeborenen (1). Früher war diese Diagnose mit einer geringen Lebenserwartung und einer hohen frühkindlichen Letalität vergesellschaftet. Durch die Fortschritte in der medizinischen Versorgung und aufgrund von Weiterentwicklung in der Kinderherzchirurgie und Kinderkardiologie haben sich das Überleben und die Lebensqualität Betroffener jedoch stetig verbessert. Angaben der Deutschen Herzstiftung zufolge, erreichen ungefähr 95% der Patienten heutzutage das Erwachsenenalter (2). Angeborene Fehlbildungen des rechten Herzens, vor allem die Pulmonalklappe und den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (engl. Right ventricular outflow tract. RVOT) betreffend, machen ca. 20% der Herzfehler aus (3). Sie können isoliert oder mit weiteren Fehlbildungen auftreten. Dieses Patientenkollektiv mit komplexen Herzfehlern, die früh eine operative Korrektur erhalten und oft eine Versorgung mit einer künstlichen Herzklappe notwendig ist, müssen sich im weiteren Leben erneuten Operationen unterziehen (4). Dies ist aufgrund von Restdefekten und der begrenzten Haltbarkeit des eingebrachten Herzklappenimplantates, einmal hinsichtlich degenerativer Prozesse und andererseits durch das Wachstum der Kinder bedingt (4).

Auch wenn in der heutigen Zeit der Wechsel einer Herzklappe zu den in Routine übergegangene Verfahren der Herzchirurgie gehört, ist die Operation vor allem bei wiederholten Eingriffen mit hohen Komplikationsraten (z.B. Systemisches inflammatorisches Respons-Syndrom (SIRS), Sepsis, Embolien, Kampfanfälle und neurologische Komplikationen, myokardiale Insuffizienz, irreversible Herzrhythmusstörungen) assoziiert (5–7). Die interdisziplinäre Betreuung dieser Patienten ist essentiell, um den richtigen Zeitpunkt für den Austausch der defekten Klappe zu ermitteln und die Herzleistung zu erhalten (5). Ein mittlerweile in der Kinderkardiologie etabliertes Verfahren ist der perkutane Pulmonalklappenersatz (engl. Percutaneous pulmonary valve implantation. PPVI), der erstmals von Philipp Bonhoeffer im Jahr 2000 an einem 12-jährigen Jungen durchgeführt wurde (8). Durch das Verfahren lassen sich bei Patienten, die die entsprechenden anatomischen Voraussetzungen erfüllen die Operationsintervalle verlängern und gilt als alternative zur chirurgischen Therapie (5).

1.1 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Analyse des direkten hämodynamischen Ergebnisses und des Follow-ups nach zwei Jahren nach der perkutanen Pulmonalklappenimplantation (PPVI) darzustellen. Hierfür wurden die Daten des Gesamtkollektivs und der Subgruppen nach der für die Indikation vorherrschenden Pathologie (PS, PI, kombinierte PS+PI) analysiert. Weiter wurde der Einfluss der perkutanen Pulmonalklappenimplantation (PPVI) auf

- eine bestehende Trikuspidalinsuffizienz (TI)
- das elektrophysiologische Substrat und auf
- den laborchemischen Biomarker Brain Natriuretic Peptid (BNP) untersucht.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Angeborene Herzfehler mit Pulmonalklappen- und RVOT-Dysfunktion

Angeborene Herzfehler wie die Fallot-Tetralogie (TOF), die Pulmonalatresie mit VSD (Patr. + VSD), der Truncus arteriosus communis (TAC), die Transposition der großen Gefäße (TGA) oder der Double Outlet Right Ventricle (DORV) sind sehr komplex und können in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen (6, 9). Aufgrund der hohen Variabilität ist das Vorgehen eine individuelle Entscheidung, die Kinderkardiologen und Herzchirurgen gemeinsam treffen. Das Ziel ist eine Korrekturoperation meist im Säuglingsalter (6, 9–13). Gleich welche Technik für die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder der Wiederherstellung der Kontinuität zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie verwendet wird, werden weitere Eingriffe erforderlich. Bei einer Erweiterung des RVOT mit einer transanulären Patchplastik kommt es im Verlauf zu einer Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) (11). Bei einer chirurgischen Implantation eines RV-PA-Conduits entwickeln die Patienten aufgrund degenerativer Prozesse (z.B. Schrumpfung und Verkalkung der biologischen Herzklappe) und aufgrund des Wachstums der Kinder eine Conduit-Stenose meist in Kombination mit einer Insuffizienz. (6, 10, 12, 14, 15).

Auch Patienten mit einer valvulären Aortenstenose nach Ross-Operation, bei der die Pulmonalklappe als Autograft die kranke Klappe der Aorta ersetzt und die Pulmonalklappe in Folge durch ein Conduit ausgetauscht wird, gehören in dieses Kollektiv (6, 7, 9).

In einer Langzeitstudie von Aditya et al zur neonatalen RV-Rekonstruktion benötigten Patienten mit Fallot-Tetralogie in 32,5% der Fälle eine erneute Operation und 36,04% eine kathetergestützte Reintervention (16). Die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborenen Herzfehler bezifferten in ihrer Leitlinie zum Truncus arteriosus communis, auf der Basis der aktuellen Studienlage, die mediane Zeit von der Implantation eines RV-PA-Conduits bis zur RVOT-Revision mit 5,5 Jahren (17–23). Im Schnitt werden bei diesen Kindern durchschnittlich 2-3 Operationen bis zum Erreichen des Erwachsenenalters durchgeführt.

2.2 Pulmonalklappenerkrankungen

2.2.1 Pathophysiologie der Pulmonalklappeninsuffizienz (PI)

Pathophysiologisch kommt es bei der Pulmonalklappeninsuffizienz, aufgrund einer Undichtigkeit beim Schluss der Pulmonalklappe in der Diastole, zum Rückfluss von Blut aus dem Pulmonalarterienstamm in die rechte Herzkammer (24). Die daraus resultierende Volumenbelastung wird vor allem im Kindesalter über eine gewisse Zeit gut toleriert (24). Im Verlauf kommt es aber zu einer exzentrischen Hypertrophie des rechten Ventrikels mit verminderter Pumpfunktion (24). Das Fortschreiten der Dilatation kann eine Undichtigkeit der Trikuspidalklappe nach sich ziehen, wodurch sich durch die Volumenbelastung auch der rechte Vorhof vergrößert (5, 24). Das Resultat ist eine Dysfunktion des rechten Herzens mit Rechtsherzinsuffizienz und ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von atrialen und ventrikulären Arrhythmie (24).

2.2.2 Pathophysiologie der Pulmonalklappenstenose (PS)

Bei der Pulmonalklappenstenose muss der rechte Ventrikel gegen einen erhöhten Widerstand pumpen, um ein ausreichendes Auswurfvolumen zu erreichen (6, 14). Durch diese chronische Druckbelastung kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie des rechten Ventrikels (14). Je nach Schweregrad der Pulmonalklappenstenose kann unter Belastung kein ausreichendes Herzminutenvolumen generiert werden, was zu einer Leistungsminderung bis zur Mangelversorgung von subendokardialen Bereichen mit Ischämie und daraus resultierender Dilatation sowie einem fibrotischen Umbau des Myokards mit rechtsventrikulärem Versagen führen kann (6, 14).

Die myokardiale Hypertrophie und der erhöhte enddiastolische Druck im rechten Ventrikel führen zu einer Verminderung der rechtsventrikulären Compliance, also zu einer verminderten Dehnbarkeit weshalb es zu einer Druckerhöhung im rechten Vorhof mit daraus resultierender Dilatation kommt (6, 14). Die Folge ist eine Rechtsherzinsuffizienz mit Leistungsminderung, Dyspnoe, Zyanose und Synkope (6, 14).

2.3 Therapieverfahren von Pulmonalklappenerkrankungen

Die therapeutischen Optionen sind je nach Krankheitsbild und der anatomischen Morphologie verschieden. Das Ziel ist immer eine Beseitigung der Dysfunktion und die Wiederherstellung einer suffizient arbeitenden Herzklappe.

2.3.1 Chirurgische Therapieoptionen

Die chirurgische Behandlung kommt zur Therapie der Pulmonalklappenstenose sowie der Pulmonalklappeninsuffizienz zu tragen. Wobei es unterschiedliche Therapiemöglichkeiten je nach vorkommender Pathologie gibt. Allen gemeinsam ist der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (6, 9).

Liegt eine valvuläre Pulmonalklappenstenose vor gilt die offene Kommissurotomie der verwachsenen Klappensegel als bevorzugte Methode (14). Bei einer zusätzlichen Klappendysplasie kann der Anulus erweitert und falls notwendig eine transanuläre Patcherweiterungsplastik des rechtsventrikulären Ausflußtraktes durchgeführt werden (14). Als Pulmonalklappenersatz (engl. pulmonary valve implantation. PVI) stehen verschiedene Arten von orthotop also in anatomischer Position zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterienstamm oder heterotop, wie bei den Vitien die eine Rastelli Operation auf Grund der fehlenden Verbindung von rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie benötigen, zur Verfügung (6, 7). Im Folgenden werden die verschiedenen Grafts, die bei dem chirurgischen PVI verwendet werden, beschrieben.

Homograft

Homografts (Allografts) sind menschliche Pulmonal- oder Aortenklappen von verstorbenen Spendern (25). Diese Methode wurde 1966 erstmals von Donald Ross beschrieben, der ein aortales Homograft in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt implantierte und gilt seit über 40 Jahren als Goldstandard des chirurgischen PVI (24–27). Die Verfügbarkeit, vor allem für kleine Klappendurchmesser, ist jedoch gering (28). Bei Erwachsenen beträgt die Zeitspanne bis zum Homograftversagen zwischen 10 und 30 Jahren (29, 30), bei Kindern ist sie deutlich geringer (29, 31). Laut Literatur sind Lungenhomografts bezüglich der Haltbarkeit den Aortenhomografts überlegen (25, 32, 33), weshalb ein bevorzugter Einsatz der Lungenhomografts empfohlen wird (25, 32–35). Auch Bando et al stellten eine bessere Verträglichkeit der Lungenhomografts bei Kindern < 4 Jahren fest, da sie weniger Verkalkungen und Obstruktionen entwickelten (25).

Xenografts

Xenografts (syn. Heterografts) sind biologische Klappenprothesen aus nicht menschlichem Gewebe (36). Das Xenograft wird aus tierischem Gewebe vom Rind (bovin) oder vom Schwein (porcin) hergestellt und in der Regel mit einem Metallgerüst (Stent)

verstärkt (36). Porcine Bioprothesen entsprechen vollständigen Aortenklappen aus dem Schweineherzen, bovine werden aus dem Rinderperikard gefertigt (36). Für geringe Klappendurchmesser (z.B. für Kinder und junge Erwachsene) werden Conduits ohne Prothese (Contegra®) aus den klappentragenden Rinderjugularvenen genutzt (32, 37). Studien zufolge ist die Haltbarkeit von Xenografts und Homografts vergleichbar (30, 32, 38, 39).

Mechanische Klappenprothesen

Die Verwendung von mechanischen Herzklappen als Pulmonalklappenersatz wird wegen der lebenslangen und deutlich höheren Antikoagulation (Ziel-INR 4-5) nur in Ausnahmen durchgeführt (30, 40).

Tissue Engineering

Neue Entwicklungen in diesem Gebiet bietet das Tissue Engineering. Das Prinzip besteht aus der in-vitro oder in-vivo Züchtung von Gewebe aus körpereigenen Zellen zur Generierung einer vitalen Herzklappe (41). Die theoretischen Vorteile sind eine längere Haltbarkeit durch Wachstum und Regenerationsfähigkeit, sowie das Fehlen von immunologischen Abstoßungsreaktionen und Degenerationen (41). Bisher fehlen jedoch Langzeitergebnisse auf diesem Gebiet.

2.3.2 Interventionelle Therapieoptionen

Unter interventioneller Verfahren versteht man die Behandlung mittels Herzkatheter (6). Diese sind in der Kinderkardiologie ein wichtiges Fundament zur Diagnostik und Therapie von angeborenen Herzfehlern (6). Die Therapieoptionen der Pulmonalklappenstenose und der Pulmonalklappeninsuffizienz werden im Folgenden beschrieben.

Interventionelle Ballonvalvuloplastie

Bei einer isolierten valvulären Pulmonalklappenstenose ohne Klappendysplasie ist eine interventionelle Ballonvalvuloplastie möglich (14). Dazu wird im Rahmen eines Herzkatheters mit einem Ballon die Einengung aufgedehnt (6, 14). Diese seit 1982 angewendete Methode ist sehr effektiv und hat gute Langzeitergebnisse (14, 42). Laut PS-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrischen Kardiologie benötigen 95% bis zu 5 Jahren nach dem Eingriff keine Reintervention (14, 43). Dennoch können im Verlauf Re-Stenosen oder Klappeninsuffizienz entstehen (6, 14). Es wird empfohlen

dass eine Ballongröße von 1,1-1,2 der Ballon-/Anulusgröße verwendet wird, da man festgestellt hat das ein größerer Durchmesser das Risiko der Klappeninsuffizienz vergrößert (44).

Interventioneller perkutaner Pulmonalklappenersatz (PPVI)

Der interventionelle Pulmonalklappenersatz bietet in bestimmten Fällen eine alternative zum chirurgischen Verfahren (30, 45). Es ist eine palliative Behandlung zur Verlängerung des Intervalls zur nächsten chirurgischen Therapie (30, 45). In den ESC-Leitlinien 2020 wird das Verfahren bei Patienten mit nicht nativem RVOT, bei denen die Indikation eines erneuten Klappenersatzes und passenden morphologischen Gegebenheiten bestehen, als präferierende Methode empfohlen (45).

Der Vorteil des perkutanen Pulmonalklappenersatzes ist die geringere Invasivität im Vergleich zur chirurgischen Therapie (30). Wodurch durch eine kürzere Dauer des Eingriffes, der Wegfall der Herz-Lungen-Maschine und der Sternotomie, eine geringere Komplikationsrate und Morbidität, zu einer schnelleren Genesung mit kürzerem Krankenhausaufenthalt führt (5, 46, 47).

Aber auch dieses Verfahren ist vor allem in seiner Anwendung limitiert, da nicht alle Patienten die geeignete Anatomie zur Durchführung des perkutanen Pulmonalklappenersatzes besitzen und birgt Risiken wie ein vermutlich höheres Endokarditis Risiko (siehe Kapitel 3.4.7) (3, 24, 48–51).

2.4 Perkutaner Pulmonalklappenersatz (PPVI)

2.4.1 Historie und Entwicklung

Im Jahr 2000 führte Philipp Bonhoeffer erstmalig die interventionelle perkutane Klappenimplantation bei einem Menschen durch (8). Er verwendete eine Halsvenenklappe des Rindes, welche auch in der Chirurgie als Conduit-Verfahren (Contegra®) eingesetzt wird, die in einen gecoverten Cheatam-Platinum Stent (CP-Stent) eingenäht wurde (8, 52). Durch diese Intervention konnte, die bei dem Patienten zuvor bestehende Dysfunktion des RVOT-Conduits mit kombinierter Pulmonalklappenstenose und -insuffizienz beseitigt und eine suffiziente Pulmonalklappe hergestellt werden (8). Seitdem wurde dieses Verfahren ständig weiterentwickelt und fand als die Meldody® Klappe von der Firma Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) 2006 die CE-Zulassung als Medizinprodukt in Europa und Kanada und 2010 in den USA (52).

Einige Jahre später kam die Sapien® Klappe von der Firma Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) auf den Markt, die initial für den perkutanen Aortenklappenersatz entwickelt wurde, bekam aber 2016 von der FDA die Zulassung zum perkutanen Pulmonalklappenersatz (53). Beide Klappen zeigen gute mittel bis langfristige klinische Ergebnisse (54–58).

Obwohl mittlerweile weitere Produkte entwickelt wurden wie z.B. die selbstexpandierende Harmony® Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), Pulsta®-Ventil (TaeWoong Medical Co, Gyeonggi-do, Südkorea), Venus P-Ventil® (Venus Medtech, Hangzhou, PRC), wovon einige für die Anwendung in native RVOTs entwickelt wurden, steht entweder noch die Zulassung aus oder es fehlen ausreichende klinische Erfahrung (30).

Die weiteren Ausführungen beschränken sich auf die Melody® Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA).

2.4.2 Kriterien zum perkutanen Pulmonalklappenersatz

Der bestmögliche Zeitpunkt für den interventionellen Pulmonalklappenersatz ist noch Gegenstand derzeitiger Forschung (4, 24, 59). Die Kriterien sind in Anlehnung derer, die eine Indikation zur operativen Therapie darstellen (4, 6, 59). In der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie wird ein Pulmonalklappenersatz empfohlen wenn eine Pulmonalklappenstenose mit einem Dopplergradient > 50 mmHg vorliegt bzw. eine deutliche Insuffizienz der Pulmonalklappe mit einer Regurgitationsfraktion in der Magnetresonanztomografie (MRT) von $>30\%$ (24). Zusätzlich muss mindestens ein weiteres Kriterium wie eine symptomatische Herzinsuffizienz, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien, eine schwere oder fortschreitende Dilatation des rechten Ventrikels, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz bei vergrößerten rechten Ventrikel oder eine verlängerte QRS-Dauer >180 ms bzw. deren anstieg über $>3,5$ ms/Jahr erfüllt sein (6, 14, 24, 59). Von einer bedeutsamen Dilatation des rechten Ventrikels wird das im MRT bestimmte enddiastolische rechtsventrikuläre Volumen (RVEDVi) von >150 bis 160 ml/m² ausgegangen (4, 24, 59). Einige Autoren sprechen sich für ein früheres Eingreifen aus, der Nutzen ist der Zeit aber noch nicht belegt (58, 60).

2.4.3 Die Melody® Klappe

Die von der Firma Metronic entwickelte Melody-Klappe besteht aus einer Halsvenenklappe des Rindes die in einen gecoverten Cheatam-Platinum Stent (CP-Stent)

eingenäht wurde und ist als 16 mm und 18 mm Klappengröße verfügbar (61). Diese können auf einen bestimmten Durchmesser dilatiert werden (61). Dabei ist bei der 16 mm Klappe ein Durchmesser von 18 bis 20 mm angegeben und bei der 18 mm Klappe von 18 bis 22 mm (61). Aber auch Off-Label Anwendungen mit einer Aufdehnung bis 24 mm wurden beschrieben (62, 63).



Abbildung 1. Melody®-Ventil mit geschlossenen (links) und geöffneten (rechts) Segelklappen (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. C. Kampmann)

2.4.4 Einschränkungen und Off Label Anwendung der Melody® Klappe

Die Melody-Klappe wurde zur Implantation in einen nicht nativen RVOT, das heißt in ein bereits bestehendes Conduit mit einer Indikation für einen erneuten Kappenersatz, zugelassen (48). Damit wird aber nur ein Teil der Patienten erreicht, die für einen perkutanen Pulmonalklappenersatz in Frage kommen (48). Auch Patienten nach Korrekturoperation der Fallot-Tetralogie mit Pulmonalklappeninsuffizienz und nativem/ aufgepatchten RVOT würden von dieser Therapie profitieren (64). Problematisch ist bei diesem Kollektiv der meist nicht verkalkte, weiche, oft auch aneurysmatisch dilatierte und im Herzzyklus sehr dynamische RVOT (65). Dies erschwert zu einem die Implantation der derzeit verfügbaren Größen der Melody-Klappe und es fehlt eine ausreichend stabile und steife Zone zur sicheren Verankerung der Klappe (62, 66).

Erste Erfolge wurden im Jahr 2009 von Momenah et al veröffentlicht, in der bei sechs Patienten mit nativem dysfunktionalem RVOT eine Melody-Klappe nach vorherigem Prestenting implantiert wurde (64). In die Studie wurden aber nur Patienten mit einem RVOT-Durchmesser von 22 mm eingeschlossen (64).

In folgenden Jahren wurde dieser Ansatz weiterverfolgt und die Methode modifiziert. Die Autoren berichten über verschiedene komplexe Techniken des Prestenting wie die

„PA-jailing technique“ oder das „russian jailing“ (62). Oder auch die „russian doll technique“, bei der mehrere Stents mit kleiner werdendem Durchmesser in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt implantiert wurden um den Durchmesser des RVOT zu verkleinern und eine stabile Landezone für die Melody-Klappe zu gewährleisten (62). Für die Anwendung dieser Techniken müssen die Patienten bestimmte anatomische Voraussetzungen erfüllen (62). Esmaeili et al empfahlen eine zusätzliche Vorimplantationsdiagnostik mit 24 h EKG und Stress-Test (z.B. Belastungs- EKG), um vorbestehende Rhythmusstörungen zu identifizieren und weitere rhythmologische Untersuchungen durchzuführen (66). Verschiedene Studien erzielten auch in größeren Patientengruppen gute Ergebnisse in der Off-Label Anwendung (67–76).

Durch die Größe der Einführungsschleuse und der Materialien ist bei kindlichen Dimensionen die Melodyklappenimplantation limitiert. In der IDE-Studie (Melody valve Investigational Device Exemption) wurde ein Körpergewicht von >30 kg angegeben (77). Auch in diesem Bereich wurden verschiedene Strategien und alternativen entwickelt um die perkutane Pulmonalklappenimplantation bei einem geringeren Körpergewicht zu ermöglichen (78–81). Berman et al beschrieben eine bessere Durchführung der Prozedur bei Patienten < 30 kg durch Verwendung der Vena jugularis oder der linken Vena subclavia als Zugangswege (78). Einige Jahre später erschien eine Studie mit einer größeren Patientenzahl, die diese Strategie bestätigte, wobei eine tendenziell höhere Rate an Komplikationen an der Zugangsstelle (z.B. Blutungen, Hämatome) auftreten können (81). Holoshitz et al entwickelten in Zusammenarbeit mit Herzchirurgen ein Hybridverfahren, bei dem eine periventrikuläre Melodyklappenimplantation mittels subxyphoidalen Zugang erfolgreich bei einem 12 kg schweren Kind durchgeführt wurde (82). Mit diesem Verfahren erzielten auch Gupta et al 2017 bei fünf Patienten gute Ergebnisse (83). In vielen Kliniken werden diese alternativen Zugangswege als Off Label Anwendung den Patienten angeboten (79).

Auch der ungünstige Verlauf der Koronararterien im Bereich des RVOT und somit dem Implantationsgebiet können die Intervention unmöglich machen. 5% der Patienten mit Fallot-Tetralogie weisen abnormale Verläufe der Koronararterien auf, aber auch bei anderen Herzfehlern wie die Pulmonalatresie mit Ventikelseptumdefekt oder die Transposition der Großen Gefäße kommt dies vor (6, 10, 11, 15). In einer monozentrischen Studie von Hanser et al wurde eine geschätzte Rate von 8% der Patienten beschrieben die einen ungünstigen Verlauf der Koronararterien aufweisen (84). Die Gefahr besteht in der externen Koronararterienkompression durch die implantierte

Klappe (84, 85). Um dies zu Verhindern und die Patienten, die sich nicht zum perkutanen Pulmonalklappenersatz eignen herauszufiltern wird eine selektive Koronarangiographie beider Koronararterienabgänge und eine gleichzeitige Ballonaufdehnung im Bereich des Implantationsgebietes durchgeführt (84).

2.4.5 Implantationsschritte

Die Prozedur erfolgt in tiefer Sedierung (85, 86). Der Zugangsweg ist in der Regel die Leistenvene, die sogenannte Vena femoralis, in seltenen Fällen auch eine Halsvene, die Vena jugularis (85, 86). Hierbei wird zunächst ein Katheter bis in das rechte Herz vorgeschoben und eine Kontrastmitteldarstellung der rechten Herzkammer mit Druckmessung in der rechten Herzkammer und Pulmonalarterie durchgeführt (85, 86). Um die Größenverhältnisse abzuschätzen, folgt das Vermessen des Klappenringes, des RVOT und der Pulmonalarterie (85, 86).

Die anschließende Kontrastmitteldarstellung der Herzkranzgefäße soll das Einengen der Koronararterien durch die später implantierte Herzklappe und eine dadurch entstehende Durchblutungsstörung vermeiden (85, 86). Da sich die Melody-Klappe in einer Sterilisationslösung, dem Glutaraldehyd, befindet muss sie vor Implantation sorgfältig in isotoner Kochsalzlösung mindestens 2 Minuten gespült werden (48, 61, 85). Währenddessen wird die Funktion der Klappe, ob sich die Klappensegel regelrecht öffnen und schließen, überprüft (3, 48, 61, 85).

Es folgt das Pre-Stenting um eine gute Landezone und eine sichere Verankerung der Melody-Klappe zu gewährleisten (85, 86). Hierbei werden ein oder auch mehrere Gefäßstützen, sogenannte Stents in die Position, in der die künftige Klappe implantiert werden soll, eingebracht (85, 86). Der Klappentragende CP-Stent wird auf ein spezielles Einführsystem (sog. Ensemble, Medtronic GmbH) bestehend aus einem Ballon-in-Ballon-Katheter und einer zurückziehbaren Polytetrafluorethylenhülse, die die Melody-Klappe nach dem Aufbringen abdeckt, angebracht (gecrimpt) (siehe Abbildung 2) (85–87).



Abbildung 2. Melody® Ventil gecrimpt auf dem Einführungssystem

Ensemble, Medtronic GmbH. mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. C. Kampmann

Durch die Ballon-in-Ballon Technologie (sog. BiB Technik), bei der zwei ineinander eingebrachte Ballons unterschiedlicher Größe nacheinander aufgedehnt werden, wird eine gleichförmige Entfaltung und sichere Positionierung ermöglicht (61, 85–87).

In einer abschließenden Pulmonalarterien-Angiographie wird die Lage und Funktion der implantierten Klappe beurteilt und eine gegeben falls notwendige Nachdilatation vorgenommen (85, 86). Alle Patienten erhielten Aspirin 100 mg einmal täglich für 6 Monate und eine lebenslange Endokarditisprophylaxe (85, 86).

2.4.6 Akute interventionsbedingte Komplikationen

Zu den akuten Komplikationen, die im Rahmen des Eingriffes auftreten können, gehören das Einreißen des RVOT Conduits, die Perforation eines Blutgefäßes oder Herzkammer, Embolisation oder Migration der Melodyklappe oder ein paravalvuläres Leck (52, 61, 85). Aber auch die Kompression von Koronararterien, Aorteninsuffizienz durch Kompression der Aortenwurzel, das Auslösen von Arrhythmien, zerebrovaskuläre Ereignisse und allergische Reaktion auf das Kontrastmittel bzw. Medikamente, Fieber, Infektion bis zur Sepsis sind unerwünschte Ereignisse, die auftreten können (52, 61, 85). In den letzten 20 Jahren wurden auf der Basis einer verbesserten Technik und eines zunehmenden Verständnisses der Pathophysiologie dieser Ereignisse, wie das Risiko der Leitungsruptur bei sehr stark Verkalken Conduits, Maßnahmen entwickelt, die das Auftreten reduzieren (88).

2.4.7 Follow-up Komplikationen und Lern-Kurve

Neben den Methoden zur Vermeidung akuter interventionsbedingter Komplikationen haben sich auch neue Erkenntnisse bezüglich der Implantationstechnik und der Nachbehandlung etabliert. Lurz et al. beschrieben diese Entwicklung als „learning curve“, bei der die Anwender mit wachsender Erfahrung pathophysiologische Aspekte die zu Stentbrüchen und zu einer Klappenendokarditis im Follow-up führen können, besser einschätzen können (89, 90).

Initial war das Auftreten von Stentbrüchen mit einer Inzidenz von 21% beschrieben (91). In einer Studie von Nordmeyer et al wurde eine Klassifikation zur Charakterisierung der vorliegenden Stentfraktur entwickelt, in der sie von der noch erhaltenen Stentintegrität bis zur kompletten Desintegrität des Stentes mit Folge einer erneuten Verengung des RVOT's unterschieden (91). Verschiedene Faktoren wurden identifiziert die für die Verschiebung der Scherkräfte und die Schädigung der Stentstruktur verantwortlich sind (91, 92). Auf der Basis dieser Befunde etablierte sich die Strategie des Prestentings als Erfolgversprechendste Maßnahme, wodurch sich die Anzahl an Stentbrüchen im Follow-up deutlich verringerte (88, 90, 91, 93).

Die Prothesenendokarditis ist eine der gefürchtetsten Follow-up Komplikationen. Die Literaturangaben sind dabei sehr uneinheitlich mit einer Inzidenz von 2% bis 8,6% (49, 50, 56, 94–97). Obwohl die Mehrheit der Patienten mit einer konservativen antibiotischen Therapie behandelt werden konnte, ist diese Entwicklung besorgniserregend und bedarf weiterer Forschung und Strategien, um das Risiko zu senken (49, 51, 94, 98). Zum einen wurde in einer Vergleichsstudie ein erhöhtes Risiko für bovine Prothesen (Contegra® und Melody® Klappe) gegenüber von Homograftransplantaten beschrieben (94). Zum anderen identifizierte man verschiedene Risikofaktoren wie ein junges Patientenalter, ein erhöhter Restgradient >15 mmHg, Patienten mit einer Endokarditis in der Vorgeschichte und immungeschwächte Patienten (56, 95, 96, 99). Ob die Senkung der Inzidenz durch eine konsequente Einhaltung der Endokarditisprophylaxe, wie in einer italienischen Arbeit dargestellt, oder dem Ziel eines Restgradienten < 15 mmHg nach PPVI zu erreichen ist, ist noch Gegenstand derzeitiger Untersuchung (56, 100).

2.4.8 Einfluss auf die Trainingsleistung und die Lebensqualität

Neben den technischen und hämodynamischen Aspekten wurden auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Trainingsleistung nach PPVI untersucht. Durch das minimal-invasiven Verfahren, bei dem auf eine Sternotomie und den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann, werden Störgrößen vermieden, wodurch sich diese Patientenpopulation für derartige Studien besonders gut eignet (47, 101). Die Trainingsleistung wird in der Literatur mittels Spiroergometrie und der Magnetresonanztomographie bzw. Echokardiographie ermittelt (47, 101, 102).

Laut Coats et al. reduzierte sich in der kardialen MRT in der akuten Phase nach dem PPVI unabhängig von der zugrundeliegenden Primärläsion (PS oder PI) das enddiastolische Volumen des RV (RVEDV), während sich das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) erhöhte (47, 101). In der gleichzeitig durchgeführten Spiroergometrie war nur in der Gruppe mit PS eine signifikant verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme (MVO₂) nachweisbar (47, 101). In einer später durchgeführten Untersuchung wiesen Müller et al. eine Verbesserung in beiden Gruppen nach (102).

Neben der Hämodynamik und der körperlichen Leistungsfähigkeit untersuchten Sie ebenfalls den Effekt auf die Lebensqualität der Patienten nach PPVI und konnte auch in diesem Bereich, vor allem in dem psychischen Wohlbefinden, eine signifikante Verbesserung nachweisen (102). Die gesteigerte Lebensqualität korrelierte jedoch nicht mit der verbesserten hämodynamischen Variablen oder der gesteigerten Trainingskapazität (102).

Andersen et al. verglichen in einer prospektiven Studie die psychosoziale Funktion und die klinischen Ergebnisse PPVI und chirurgischem PVI (103). Obwohl in beiden Gruppen eine signifikante Steigerung der klinischen Parameter und des Funktionscores der New York Heart Association (NYHA) nachweisbar war, kam es nur in der PPVI-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der psychosozialen Aspekte (103).

2.4.9 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz vs. Perkutaner Pulmonalklappenersatz

Der perkutane Pulmonalklappenersatz wurde mit dem Ziel entwickelt, um die Haltbarkeit von chirurgisch Implantierten Prothesen zu verlängern. Diese Indikation wurde im Verlauf auf den nativen RVOT erweitert. Aber mit der stetigen Entwicklung von

besseren Techniken und dem Verständnis für die Einsatzmöglichkeiten und Grenzen dieses Verfahrens stellt sich die Frage, ob diese Behandlungsmethode mit der operativen Therapie vergleichbar ist (58, 60). Neben den oben genannten Vorteilen müssen wir uns auch mit der Frage der hämodynamischen Ergebnisse, der Haltbarkeit und der im Follow-up entstehenden Komplikationen beschäftigen (58, 60). In einer prospektiven Vergleichsstudie von bis zu 12 Jahren Nachbeobachtungszeit konnte für die Melody® Klappe vergleichbar gute Ergebnisse hinsichtlich hämodynamischer Ergebnisse, des Überlebens und der Freiheit von Reinterventionen nachgewiesen werden (58, 58). Die Inzidenz der Endokarditis war in der Melody-Gruppe tendenziell höher, aber nicht signifikant (58, 58). Zu einem Ähnlichen Ergebnis kamen auch Hribernik et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie (60). Das Resümee beider Studien zeigt, dass der perkutane Pulmonalklappenersatz ein ebenbürtiges Verfahren ist (58, 58, 60). Es wird eine besondere Betreuung und Verminderung von Risikofaktoren, die im Verlauf erkannt wurden im Bezug der höheren Inzidenz der Prothesenendokarditis des Melody-Ventils und eine lebenslange Endokarditisprophylaxe empfohlen (58, 58, 60). Sicher ist, dass es bisher kein perfektes Verfahren zum Pulmonalklappenersatz gibt und eine enge Zusammenarbeit zwischen Kinderkardiologen und Kinderherzchirurgen erforderlich ist um individuell für den Patienten die geeignete beste Behandlungsmethode zu finden um die Herzleistung und die Lebensqualität zu erhalten (58, 58, 60).

3 Methoden und Material

3.1 Untersuchungskollektiv

Die Recherche bezieht sich auf den Zeitraum von März 2011- Dezember 2016 und wurde als retrospektive, nicht randomisierte, multizentrische Datenanalyse durchgeführt.

Sie umfasst Daten von Patienten die in dieser Zeitspanne einen perkutanen Pulmonalklappenersatz mit der Melody-Klappe im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Mainz, sowie dem Kinderherzzentrum und Zentrum für angeborene Herzfehler der Justus-Liebig-Universität Gießen erhalten haben.

Es zeigten sich Daten von insgesamt 80 Patienten, im Alter von 4-50 Jahren, wovon nach Ausschluss 61 Patientendaten in die Studie miteingeschlossen werden konnten.

Ausschluss erfolgte bei Fehlen von Nachuntersuchungsdaten, Tod und einer dauerhaften Herzschrittmachertherapie.

Die von den 61 Patienten ermittelten Daten wurden in Bezug auf die Gesamtkohorte und die führende Diagnose zur Indikation der Melodyklappenimplantation analysiert.

Die Einteilung in die Diagnosegruppe nach Indikation:

1. Pulmonalklappenstenose (PS-Gruppe)
2. Pulmonalklappeninsuffizienz (PI-Gruppe)
3. Pulmonalklappenstenose + Pulmonalklappeninsuffizienz (PS+PI-Gruppe)

Die Datenerhebung fand nach den Datenschutzrichtlinien der Kliniken statt und die Zusammenführung der Daten erfolgte nach Anonymisierung.

Im Rahmen der Dissertation wurden Daten ausgewertet, die in den Routineuntersuchungen erhoben wurden, es fanden weder studienbedingte Befragungen oder Untersuchungen noch die Weitergabe von personenbezogenen Daten an „Dritte“ statt. Auf Grund dessen ist dem Standpunkt der Ethikkommission der Landesärztekamm Rheinland-Pfalz zufolge (nach §36 und §37 Landeskrankenkassengesetz Rheinland-Pfalz) kein Ethikvotum erforderlich (104).

3.2 Datenerhebung

Die im weiteren aufgeführten Daten wurden nach Auswertung der Krankenakten, Herzkatheterprotokollen und Arztbriefen erhoben.

1. Demographische Daten

Hierzu wurde erhoben:

- Alter bei dem Perkutanenklappenersatz
- Geschlechterverteilung
- Häufigkeit und Auflistung des zugrundeliegenden kongenitalen Herzfehlers
- Voroperationen
- Art des Conduits
- Indikation zum Klappenersatz
- Pretest

2. Herzkatheteruntersuchung

Vor und direkt nach der Melodyklappenimplantation wurden im Herzkatheterprotokoll folgende Parameter erhoben:

- Druck rechter Ventrikel
- Pulmonalarterien Druck
- RV-PA-Gradient

3. Echokardiographie

Entsprechend der Routineuntersuchung in den kinder-kardiologischen Ambulanzen der Universitätsklinik Mainz und der Universitätsklinik Gießen wurden vor und in regelmäßigen Abständen nach Melodyklappenimplantation (3 Monate, 6 Monate und danach jährlich) eine Echokardiographie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

Vor und 2 Jahre nach der Melodyklappenimplantation wurden folgende echokardiographisch ermittelte Parameter erhoben:

Trikuspidalklappeninsuffizienz, Druck im rechten Ventrikel, Gradient über Conduit, Rechtsventrikulärer Durchmesser, TAPSE, Pulmonalklappeninsuffizienz.

4. Elektrokardiogramm

Ebenfalls in der Routineuntersuchung in den kinder-kardiologischen Ambulanzen der Universitätsmedizin Mainz und der Universitätsmedizin Gießen vor und in regelmäßigen Abständen nach der Melodyklappenimplantation (3 Monaten, 6 Monaten, danach jährlich) ein Elektrokardiogramm durchgeführt. Dies erfolgte unter standardisierten Bedingungen wie liegend, in Ruhe und wurde von einer examinierten Pflegekraft durchgeführt. Die Aufzeichnung beinhaltete die Geräteeinstellung mit einem Papiervorschub von 50mm/s und einer Amplitude von 1mV/10mm.

Untersucht wurden:

Lagetyp, PQ-Zeit, QRS-Dauer, Schenkelblock und Rhythmusstörungen vor und 2 Jahre nach Meldoyklappenimplantation.

5. BNP-Werte

Die laborchemischen Resultate der BNP-Werte wurden vor und nach Melodyklappenimplantation erhoben. Wobei auch Daten die ein kürzeres oder längeres Follow-up haben miteingeschlossen wurden.

3.3 Definition von Normwerten und pathologischen Bereichen

Zu den Parametern der Funktionsdiagnostik:

1. Herzkatheteruntersuchung

Bei allen 62 Patienten wurden standardisierte hämodynamische Parameter vor und direkt nach der Melody-Klappen Implantation erfasst. Alle Angaben und Zahlenwerte wurden dem Herzkatheterprotokoll und dem Herzkatheterbefund entnommen. Die erhobenen Parameter sind zu einem der systolische, diastolische und mittel rechtsventrikuläre Druck und der Druck in der Pulmonalarterie, sowie der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie.

2. Echokardiographie

Die Angaben und Parameter wurden dem Echokardiographie-Befund entnommen. Die durchgeführte zweidimensionale- und eindimensionale- (M-Mode) Echokardiographie beinhaltete Standardschnitte wie den parasternalen Lang- und Kurzachsenschnitt sowie den apikalen 4-Kammerblick. In der Untersuchung wurden das Vorhandensein von Klappenvitien und die unten aufgeführten Parameter beurteilt.

Trikuspidalklappeninsuffizienz

Mittels Dopplerflussmessung im apikalen Vierkammerblick konnte über der Trikuspidalklappe eine Trikuspidalklappeninsuffizienz erfasst werden (55, 105, 106).

TAPSE

Die TAPSE (tricuspidal annular plane systolic excursion) ist ein wichtiger Messwert, der die quantitative Bewertung der rechtsventrikulären Funktion widerspiegelt (6, 55, 105, 106). Der Parameter wurde durch eine M-Modeaufzeichnung über dem lateralen Anteil des Trikuspidalklappenringes im apikalen Vierkammerblick bestimmt (55, 105,

106). Der Wert ist altersabhängig, wobei er bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen mindestens 18 mm betragen sollte (55, 105, 106).

Systolischer Gradient über Conduit/Pulmonalklappe

Mit der Bestimmung des Gradienten über das Conduit bzw. die Pulmonalklappe ließ sich eine Klappenstenose nachweisen (55, 105, 106). Der Gradient wurde zusammen mit der maximale Flussgeschwindigkeit der Doppleruntersuchung mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung bestimmt, wobei es drei Schweregradeinteilungen (siehe Tabelle1) gibt (6, 55, 105, 106) .

Tabelle 1. Schweregradeinteilung Pulmonalklappenstenose

Schweregrad	Gradient
Mild	<36 mmHg
Mittel	36-64 mmHg
Schwer	>64 mmHg

Quelle: (55, 105–107)

Druck im rechten Ventrikel

Der rechtsventrikuläre Druck konnte bei Vorhandensein einer Trikuspidalinsuffizienz abgeschätzt werden (6, 55, 105, 106). Der Druckunterschied zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer wurde mit der maximalen Rückstromgeschwindigkeit die mit dem CW-Doppler über der undichten Herzklappe gemessen wurde mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung bestimmt (6, 55, 105, 106). Für die ungefähre Abschätzung des Druckes im rechten Ventrikel addierte man den zuvor bestimmten Druckunterschied mit dem Druck im rechten Vorhof (ZVD) (6, 55, 105).(106) Da der rechte Ventrikel dem Niederdrucksystem zugehörig ist beträgt der systolische Druck (je nach Literatur) ca. 25 mmHg (30, 55, 105, 106). Beim Vorkommen einer höhergradigen bis kritischen Pulmonalklappenstenose kann der Druck jedoch suprasystemische Werte annehmen (14, 55, 105, 106). Das heißt, er ist höher als der Druck im linken Ventrikel, der dem Hochdrucksystem angehört (55, 105, 106).

Rechtsventrikulärer Durchmesser

Zur Vergrößerung des rechtsventrikulären Durchmessers kommt es bei einer exzentrischen Hypertrophie, das heißt, einer Dilatation des rechten Ventrikels durch eine Volumenbelastung aufgrund einer Pulmonalklappeninsuffizienz (30, 55).

Die rechtsventrikuläre Größe wurde in der Echokardiographie im M-Mode in der parasternalen Langen Achse bestimmt (55, 105, 106)

Pulmonalklappeninsuffizienz

Die Pulmonalklappeninsuffizienz ließ sich in der Farbdoppler- und der CW-Doppleruntersuchung quantifizieren (55). Wobei der Schweregrad anhand der in der Farbdoppleruntersuchung gemessenen Regurgitationsstrahlbreite relativ zum Klappenannulus, der Beschaffenheit der CW-Doppler Hüllkurve und dem Beginn des retrograden diastolischen Flusses in der Pulmonalarterie eingeschätzt wurde (siehe Tabelle 2) (30, 55, 105–107).

Tabelle 2. Schweregradeinteilung Pulmonalklappeninsuffizienz

Schweregrad	
Trivial (I°)	Strahlbreite <1/3 des Pulmonalklappenannulus
Mild (II°)	Strahlbreite >1/3 aber <1/2 des Pulmonalklappenannulus
Mäßig (III°)	>1/2, aber kleiner als der Pulmonalklappenannulus, Beginn der Regurgitation im Pulmonalisstamm
Schwer (IV°)	Strahlbreite = Pulmonalklappenannulus mit Regurgitation in den Pulmonalarterien

.Quelle: (55, 105–107)

3. Elektrokardiogramm

Das EKG wurde auf Veränderungen des Lagetyps, PQ-Zeit, QRS-Dauer, das Vorhandensein eines Links- oder Rechtschenkelblocks und Rhythmusstörungen untersucht. Die Parameter wurden teilweise aus vorhandenen EKG-Protokollen entnommen oder von der Doktorandin (cand. Med.) selbst ausgewertet.

Lagetyp

Der Lagetyp stellt die elektrokardiographische Lage des Hauptvektors der intraventrikulären Erregungsausbreitung in der Frontalebene da (108). Zu unterscheiden ist, dass die elektrische Herzachse nicht mit der anatomischen Herzachse gleichzusetzen ist (108). Erregungsausbreitungsstörungen wie der Schenkelblock, Herzmuskelveränderungen durch Druck- oder Volumenbelastung bei angeborenen Herzfehlern können die elektrische Herzachse, unbeeinflusst der anatomischen Herzachse, verändern. Im Kindesalter kommt es zur physiologischen Änderung des Lagetyps (siehe Tabelle 3), ein nicht dem Alter entsprechender Lagetyp bedarf einer weiteren Abklärung (109).

Tabelle 3. Charakteristika der einzelnen Lagetypen im EKG im Kindesalter nach Angelika Lindinger

Lagetyyp	Hauptvektor α QRS	Interpretation
Rechtstyp	+90° bis +120°	Im Säuglingsalter physiologisch, später als Zeichen der Rechtsherzbelastung zu werten
Steiltyp	+60° bis +90°	Häufigster Lagetyyp im Kleinkindalter
Indifferenztyp	+30° bis +60°	Lagetyyp von Jugendlichen und jungen Erwachsenen
Linkstyp	+30° bis -30°	Physiologischer Lagetyyp im Erwachsenenalter, der jedoch auf eine Linksherzbelastung hinweisen kann
Überdrehter Linkstyp	Bis -30°	Häufigste Ursache im Kindesalter: <ul style="list-style-type: none"> - Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) - Trikuspidalatresie - Linksanteriorer Hemiblock (LAH)
Überdrehter Rechtstyp	Über 120°	Im Säuglingsalter muss ein VSD ausgeschlossen werden
Sagittaltyp	Elektrische Herzachse senkrecht zur Frontalebene, mit Richtung der Herzspitze nach anterior bzw. posterior	Sagittaltyp SI-SII-SIII: kann bei Thoraxdeformität oder Rechtsherzbelastung auftreten.

Quelle: A. Lindinger, EKG im Kindes- und Jugendalter (109)

PQ-Zeit

Die PQ-Zeit spiegelt die AV-Überleitungszeit wider, worunter man die Erregungsausbreitung von den Vorhöfen, des AV-Knotens und des His-Bündels zusammenfasst (109). Sie ist altersabhängig und die Normwerte für Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Der Normwert für Erwachsene ist ein PQ-Intervall von 120-200 ms (109). Eine Verlängerung der PQ-Zeit über den Normbereich wird als AV-Block I° bezeichnet, dabei kommt es zu einer verzögerten Erregungsausbreitung von den Vorhöfen auf die Kammern (108, 109).

Tabelle 4. PQ-Zeit in Abhängigkeit vom Lebensalter nach Angelika Lindinger

Alter (Jahre)	Minimum (ms)	Maximum (ms)
1-2	80	150
3-4	80	180
5-7	80	210
8-11	80	210
12-15	80	220
>15 Jahre	120	200

Quelle: A. Lindinger, EKG im Kindes- und Jugendalter (109) und H. Trappe, EGK-Kurs für Isabell (108)

QRS-Dauer

Die QRS-Dauer ist altersabhängig (siehe Tabell 5) und beträgt ab einem Alter von 16 Jahren 80-120 ms (109). Der QRS-Komplex entspricht der intraventrikulären Erregungsausbreitung (108, 109). Ist diese gestört kommt es zu zwei pathologischen Veränderungen, einmal zur Verlängerung der QRS-Dauer (109).

Tabelle 5. Altersabhängige Normwerte der QRS-Dauer nach Angelika Lindinger

Alter	Dauer (ms)
< 1 Monat	50-70
1-6 Monate	50-70
6-12 Monate	50-70
1-3 Jahre	60-70
3-8 Jahre	70-80
8-12 Jahre	70-90
12-16 Jahre	70-100
> 16 Jahre	80-120

Quelle: A. Lindinger, EKG im Kindes- und Jugendalter (109)

Schenkelblockierungen

Die Schenkelblockierungen sind definiert als eine intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung (109). Dabei kann es sich entweder um einen kompletten Schenkelblock, bei dem es zu einer Störung der Erregungsleitung in einem der drei Tawara-Schenkel kommt oder einem inkompletten Schenkelblock mit einer verzögerten Erregungsausbreitung handeln (109). Pathognomonische Zeichen sind eine Verbreiterung der QRS-Dauer und eine Veränderung des QRS-Komplexes. (6, 109) Eine Unterteilung je nach Vorkommen und Umfang der Störung erfolgt in einen Rechtsschenkelblock und Linksschenkelblock (109). Es können entweder ein Faszikel (unifaszikulärer Block), zwei Faszikel (bifaszikulärer Block) oder alle 3 Faszikel (trifaszikulärer Block) betroffen sein (109). Der Bifaszikuläre Block zum Beispiel kommt als RSB mit LAH bei Patienten nach Korrektur-Op der Fallot-Tetralogie gehäuft vor (6, 109).

Rechtsschenkelblockformen (RSB)

Der Rechtsschenkelblock kann als kompletter oder inkompletter RSB auftreten, dabei kommt es zur Blockierung oder Leitungsverzögerung des rechten Tawara-Schenkels (109).

Linksschenkelblockformen (LSB)

Als Linksschenkelblock ist eine Blockierung beider Leitungsbahnen im linken Tawara-Schenkel definiert (109). Dabei kann es zu einem kompletten oder inkompletten

Linksschenkelblock kommen (109). Tritt eine Blockierung in einem der beiden Nervenfasern des linken Tawara-Schenkels auf wird diese in einen linksanterioren Hemiblock und einen linksposterioren Hemiblock unterteilt (109).

4. Laborchemische Resultate

BNP (Brain-Natriuretic-Peptid) wird bei vermehrter Dehnung der Herzkammern, durch entweder Druck oder Volumenbelastung aus deren Herzmuskelzellen ausgeschüttet (110). Es ist ein Biomarker, der in der Kardiologie in der Herzinsuffizienzdiagnostik eine wichtige Rolle spielt (110).

Die altersspezifischen Normwerte resultieren aus der Normwertetabelle der Universitätsmedizin Mainz. In dieser wurde der im Serum gemessene BNP-Wert >100 pg/ml (m/w) als erhöht definiert.

3.4 Statistik

Die statistischen Berechnungen der Daten wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 27 (für Windows) vorgenommen.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und prozentuale Anteile berechnet.

Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest genutzt, da sich dieser Test zur Anwendung bei kleinen Stichproben eignet. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen. Im zweiten Schritt wurde mittels Histogramm beurteilt, ob die Verteilung der Daten einer Normalverteilung gleichkommt.

Zur statistischen Analyse, der nicht normalverteilten Prä und Post-PPVI Daten und der Veränderung des TI-Grades wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben verwendet, bei normalverteilten Daten der Student-t Test. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Planung und Durchführung der statistischen Datenanalyse, wie auch die graphische Darstellung erfolgte nach statistischer Beratung durch einen Mitarbeiter des Institutes für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von März 2011 bis Dezember 2016 erfolgte in beiden kinder-kardiologischen Zentren bei insgesamt 80 Patienten ein perkutaner Pulmonalklappenersatz mit der Melody-Klappe. Davon wurden nach Ausschluss 61 Patienten in die Studie miteingeschlossen. Von den neunzehn Patienten, die ausgeschlossen wurden, wiesen vier Patienten eine dauerhafte Schrittmachertherapie auf. Ein Patient verstarb dreizehn Monate nach der Melodyklappenimplantation an einer nicht kardialen Ursache. Dreizehn Patienten gingen im Follow-up verloren, wodurch Nachuntersuchungsdaten fehlten. Ein Patient erlitt eine verfahrensbedingte Komplikation. Es zeigte sich eine Okklusion der rechten Pulmonalarterie nach der Melodyklappenimplantation und der Patient erhielt am selben Tag einen chirurgischen Pulmonalklappenersatz. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26 Monate.

Indikation für die Melodyklappenimplantation

Die führende Diagnose, die zur Indikation der Melodyklappenimplantation führte, war bei 35 Patienten (57,4%) das Vorliegen einer Pulmonalklappeninsuffizienz. Zehn Patienten (16,4%) wiesen eine Pulmonalklappenstenose und 16 Patienten (26,2%) ein kombiniertes Vitium mit Pulmonalklappenstenose und Pulmonalklappeninsuffizienz auf.

4.2 Patientencharakteristika

Demografische Daten

Die Gesamtgruppe bestand aus 36 männlichen und 25 weiblichen Patienten. Das mittlere Alter der Patienten bei der Intervention betrug 18,7 Jahre (4-50 Jahre). Der Großteil der Patienten war zwischen 13 und 24 Jahre alt. Das mittlere Körpergewicht betrug 54,9 kg und die mittlere Körpergröße 160,2 cm (Tabelle 6).

Kardiale Fehlbildungen / Primärdiagnose

Die Verteilung der angeborenen Herzfehler in den Diagnosegruppen ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Fallot-Tetralogie war mit 39% am häufigsten vertreten, gefolgt von der Pulmonalatresie mit VSD mit 29,5%.

Nicht kardiale Fehlbildungen

Bei 22 (35,4%) Patienten trat neben der kardialen Fehlbildung noch mindestens eine weitere Fehlbildung auf (Tabelle 6).

Tabelle 6. Demografische Parameter, Primärdiagnose und nicht kardiale Erkrankungen des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation

	Ge- samt (N=61)	Indika- tion PS (N= 10)	Indika- tion PI (N= 35)	Indika- tion PS+PI (N=16)
Alter (Jahre), Mittelwert	18,7	17,5	19,7	17,2
Geschlecht (männlich/weiblich), N	36/25	5/5	20/15	11/5
Körpergröße (cm), Mittelwert	160,2	157,5	160,2	162
Gewicht (kg), Mittelwert	54,9	59,3	54,7	52,4
Primärdiagnose, N				
TOF/Patr. + VSD	42	4	28	10
PS/PS+VSD	4	1	3	0
DORV+PS	1	0	1	0
TAC	4	0	1	3
Z.n. art. Switch	9	5	1	3
Z.n. Ross Op	1	0	1	0
Nicht kardiale Fehlbildungen, N				
Syndromale Grunderkrankung	11			
Erworbene Nebenerkrankungen	10			
Morbus Hirschsprung	1			
Einzelniere	1			
Ehemaliges Frühgeborenes	5			

DORV: Double outlet right ventricle, OP: Operation, Patr: Pulmonalatresie, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, TAC: Truncus arteriosus communis, TOF: Fallot-Tetralogie, VSD: Ventrikelseptumdefekt, Z.n.: Zustand nach

Operationen vor der Melodyklappenimplantation und Charakteristika des RVOT

Die Patienten wurden im Mittel 2,3-mal vor der der Melodyklappenimplantation operiert. Bei 43% der Patienten handelte es sich bei der primären Operation um eine Korrektur der Fallot-Tetralogie, wovon zwölf Patienten eine transanuläre Patchplastik erhielten. Bei 37,7% der Patienten war eine Operation nach Rastelli durchgeführt worden, bei 4,9% eine arterielle Switch-Operation und bei 9,8% eine Ross-Operation. Bei den meisten RV-PA-Grafts handelte es sich um Homografts (44,3%). Heterografts wurden in 27,8% der Fälle verwendet (Tabelle 7).

Tabelle 7. Operationen vor der Melodyklappenimplantation und Charakteristika des Rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation

	Ge- samt (N=61)	Indika- tion PS (N=10)	Indika- tion PI (N=35)	Indika- tion PS+PI (N=16)
Voroperationen (N)				
1	13	2	6	5
2	24	1	18	5
3	16	3	7	6
4	7	4	3	0
6	1	0	1	0
Korrekturoperation (N)				
Rastelli	23	3	13	7
TOF-Korrektur	26	2	18	6
Transanuläre Patchplastik	12	0	10	2
Arterielle Switch Op	3	2	0	1
Ross-Op	6	2	2	2
Sonstige	3	0	2	0
Charakteristika des RVOT (N)				
Nativ/ Patch	17	1	13	3
Homograft	27	4	16	7
Contegra	16	4	6	6
Freestyle (Metronic)	1	1	0	0

Op: Operation, PI: Pulmonalklappenimplantation, PS: Pulmonalklappenstenose, RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, TOF: Fallot-Tetralogie

Prestenting

59 Patienten hatten einen oder mehrere Prestents erhalten (1-4). Die mittlere Anzahl der Prestents betrug 1,5 (1-4). In 33 Fällen wurde ein Andra-Stent verwendet, in 16 Fällen ein CP-Stent uncovered und in 22 Fällen ein CP-Stent covered (Tabelle 8).

Tabelle 8. Details des Prestenting des Gesamtkollektives und der Subgruppen nach Indikation

	Ge- samt (N=61)	Indika- tion PS (N=10)	Indika- tion PI (N=35)	Indika- tion PS+PI (N=16)
Patienten mit Prestent (N)	59	9	35	15
Anzahl, Mittelwert, Spannweite	1,52 (1-4)	1,5 (1-3)	1,54 (1-4)	1,5 (1-2)
Anzahl der Prestents (N)				
1 Stent	31	4	21	6
2 Stents	24	4	11	9
3 Stents	2	1	1	0
4 Stents	2	0	2	0
Art des Prestents (N)				
CP uncovered	10	1	6	3
CP covered	16	4	5	7
Andra	21	3	17	1
Andra + CP uncovered	6	0	4	2
Andra + CP covered	6	1	3	2

CP: Cheatham-Platinum, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

4.3 Herzkatheter nach Melodyklappenimplantation

Systolischer RV-Druck

Die invasiv gemessenen Druckwerte vor und unmittelbar nach der Melody-Klappen Implantation zeigen eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik (Abbildung 3). Der systolische RV-Druck sank in der Gesamtgruppe im Median von 53 mmHg auf 41 mmHg ($p < 0,001$), was die geringere Nachlast nach dem Eingriff widerspiegelt. In der PS-Gruppe wurde eine mediane Reduktion des RV-Druckes um 18 mmHg ($p = 0,005$), in der PI-Gruppe um 6 mmHg ($p < 0,001$) und in der PS+PI-Gruppe um 29 mmHg ($p = 0,002$) erreicht. Der Rückgang des systolischen RV-Drucks war in allen Gruppen hochsignifikant.

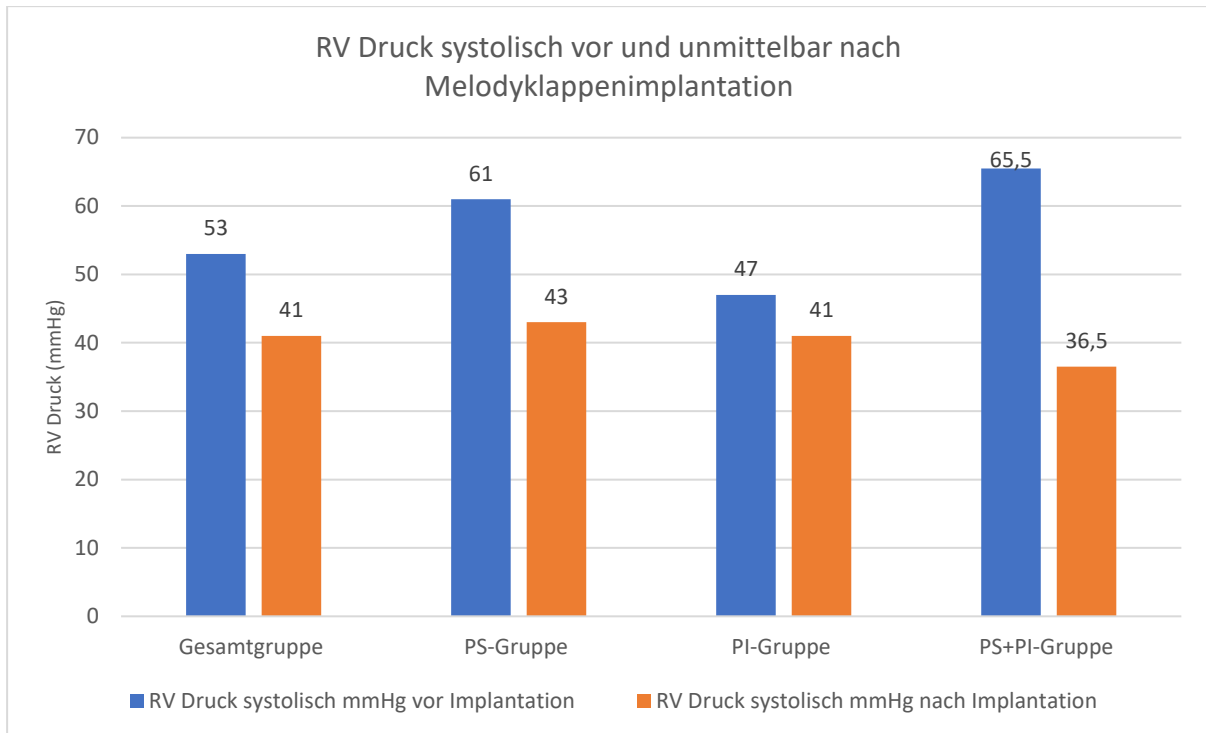


Diagramm 1. Balkendiagramm Systolischer Druck im rechten Ventrikel (RV) vor (blau) und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener systolischer RV-Druck vor und nach Melodyklappenimplantation.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=53 (p <0,001), PS-Gruppe N=10 (p 0,005), PI-Gruppe N=31 (p <0,001), PS+PI-Gruppe N=12 (p 0,002). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

Diastolischer PA-Druck

Zeitgleich verbesserte sich der antegrade Blutfluss in der PA, wodurch sich in der Gesamtgruppe der mediane diastolische PA-Druck um 5 mmHg signifikant erhöhte (p<0,001; Diagramm 2). In den nach der Indikation unterteilten Gruppen war dieser Effekt ebenfalls nachweisbar. In der PS-Gruppe war die diastolische PA-Druck-Erhöpfung mit 1,5 mmHg (p=0,091) nicht signifikant. Dagegen zeigte sich in der PI-Gruppe mit 7 mmHg (p<0,001) und in der PS+PI-Gruppe mit 3,5 mmHg (p=0,005) eine signifikante Zunahme.

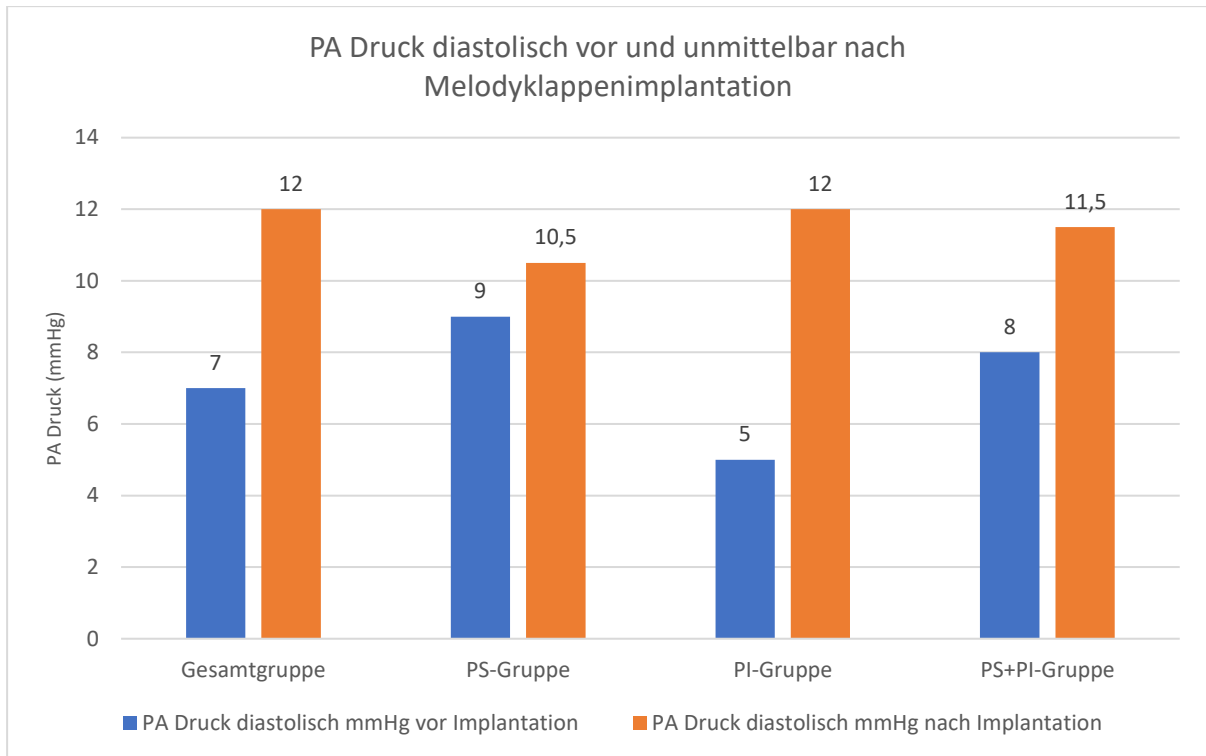


Diagramm 2. Balkendiagramm Daiastolischer Pulmonalarterien-Druck vor (blau) und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener diastolischer PA-Druck vor und nach Melodyklappenimplantation.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=53 (p <0,001), PS-Gruppe N=10 (p 0,091), PI-Gruppe N=31 (p <0,001), PS+PI-Gruppe N=12 (p 0,005). PA: Pulmonalarterie, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose,

RV-PA Gradient

Die mediane Reduktion des PA-RV-Druckgradienten war mit 11 mmHg (p<0,001) in der Gesamtgruppe signifikant (Diagramm 3). In der PS+PI-Gruppe war mit 20,5 mmHg (p=0,002) die stärkste Reduktion nachweisbar. In der PI-Gruppe betrug die Abnahme 9 mmHg (p<0,001) und in der PS-Gruppe 17,5 mmHg (0,005).

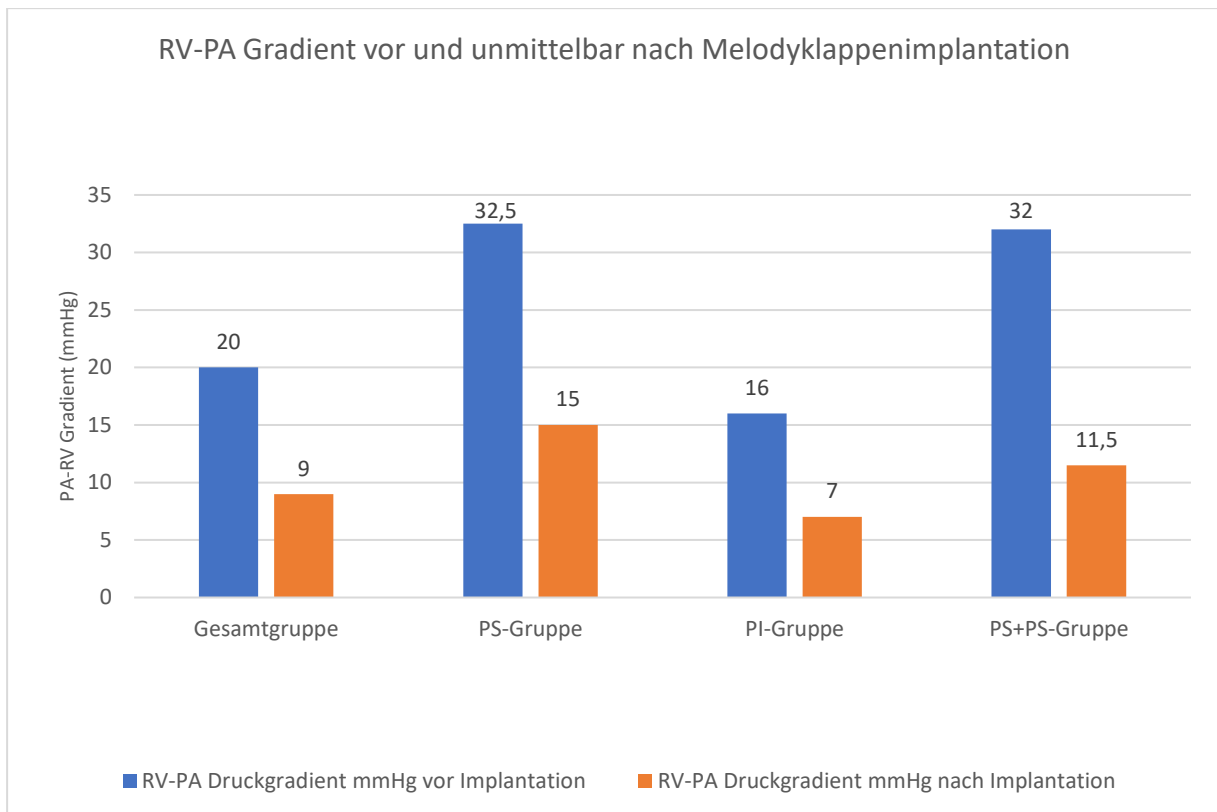


Diagramm 3. Balkendiagramm RV-PA-Gradient vor (blau) und unmittelbar nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Herzkatheter). Invasiv gemessener RV-PA Gradient vor und nach Melodyklappenimplantation.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=53 ($p < 0,001$), PS-Gruppe N=10 ($p = 0,005$), PI-Gruppe N=31 ($p < 0,001$), PS+PI-Gruppe N=12 ($p = 0,002$). PA: Pulmonalarterie, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, RV: rechter Ventrikel

4.4 Echokardiographie im Follow-up

Systolischer Druck im RV

In der echokardiografischen Untersuchung wurde in der Gesamtgruppe eine signifikante Reduktion des systolischen Drucks im RV um 21 mmHg ($p < 0,001$; Diagramm 4) nachgewiesen. Im Median reduzierte sich der systolische Druck im RV in der PS-Gruppe um 40 mmHg ($p = 0,005$), in der PI-Gruppe um 15 mmHg ($p < 0,001$) und in der PS+PI-Gruppe um 28 mmHg ($p = 0,001$; Diagramm 4).

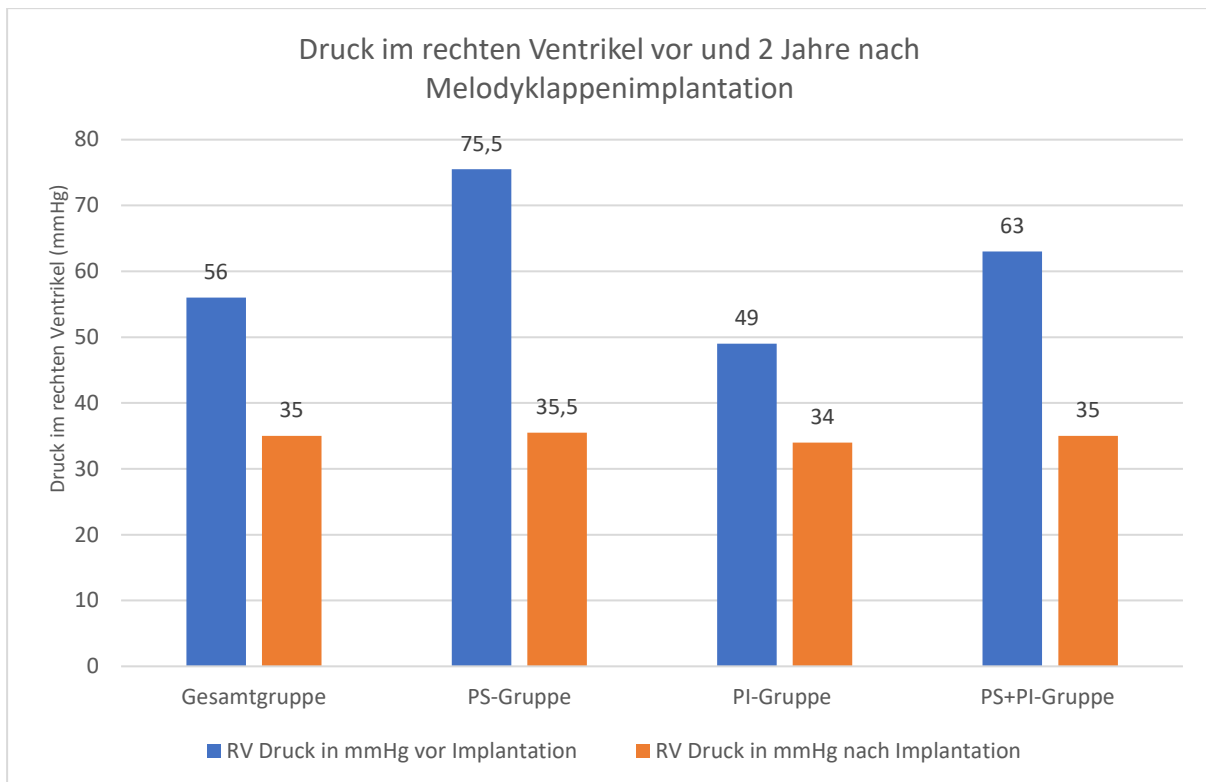


Diagramm 4. Balkendiagramm Druck im rechten Ventrikel (RV-Druck) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener RV-Druck vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=59 (p <0,001), PS-Gruppe N=10 (p 0,005), PI-Gruppe N=34 (p <0,001), PS+PI-Gruppe N=15 (p 0,001). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, RV: rechter Ventrikel

Gradient über der Pulmonalklappe

Der Gradient über die Pulmonalklappe reduzierte sich nach dem Eingriff um 24 mmHg (p<0,001; Diagramm 5). Die mediane Reduktion des Gradienten über der Pulmonalklappe betrug in der PS-Gruppe 42 mmHg (p=0,005), in der PI-Gruppe 10 mmHg (p<0,001) und in der PS+PI-Gruppe 34,5 mmHg (<0,001; Diagramm 5). Die Abnahme der echokardiographisch gemessenen Druckwerte war in allen Gruppen signifikant.

In der PS-Gruppe war im Follow-up die stärkste Verringerung des systolischen Drucks im rechten Ventrikel sowie auch der Gradient über die Pulmonalklappe nachzuweisen.

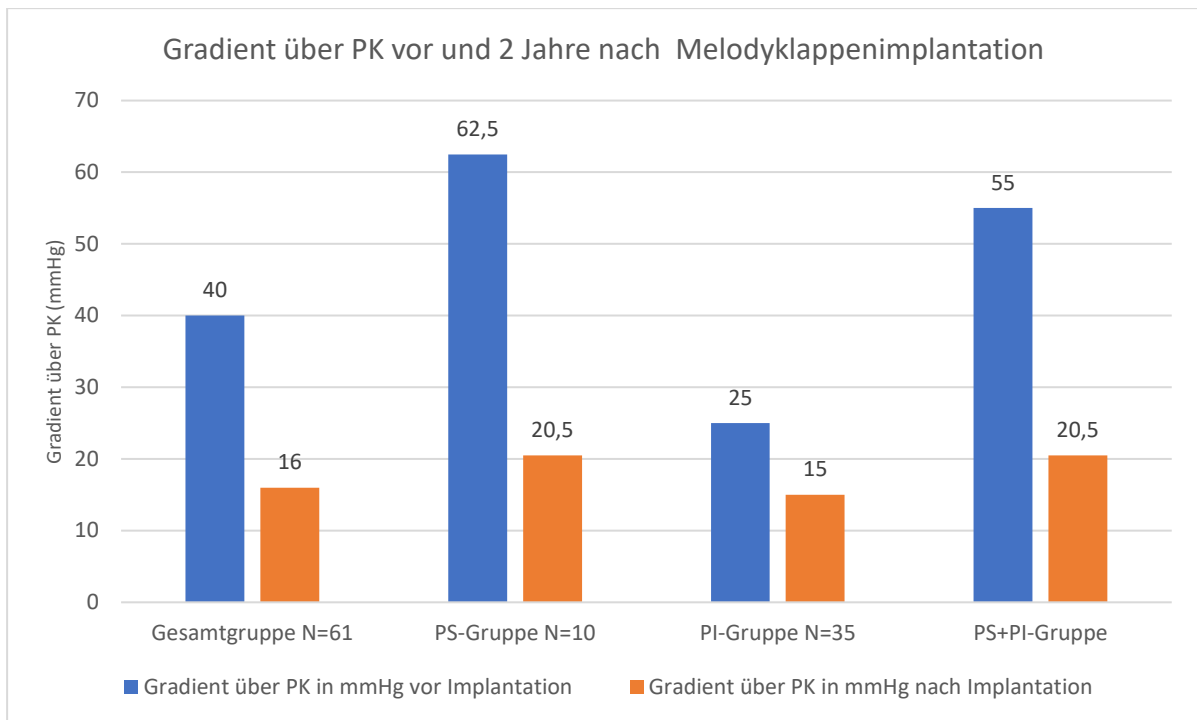


Diagramm 5. Balkendiagramm Gradient über der Pulmonalklappe (PK) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener Gradient über PK vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=61 ($p < 0,001$), PS-Gruppe N=10 ($p = 0,005$), PI-Gruppe N=35 ($p < 0,001$), PS+PI-Gruppe N=16 ($p < 0,001$). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

RV-Durchmesser

Der RV-Durchmesser verringerte sich in der Gesamtgruppe signifikant von 25,5 mm auf 22,5 mm ($p = 0,015$; Diagramm 6). In der PS-Gruppe nahm der RV-Durchmesser im Median um 5 mm ($p = 0,102$), in der PI-Gruppe um 1 mm ($p = 0,093$) und in der PS+PI-Gruppe um 9 mm ($p = 0,223$) ab. In der Subgruppenanalyse nach Indikation konnte eine signifikante Verringerung des RV-Durchmessers nicht mehr nachgewiesen werden.

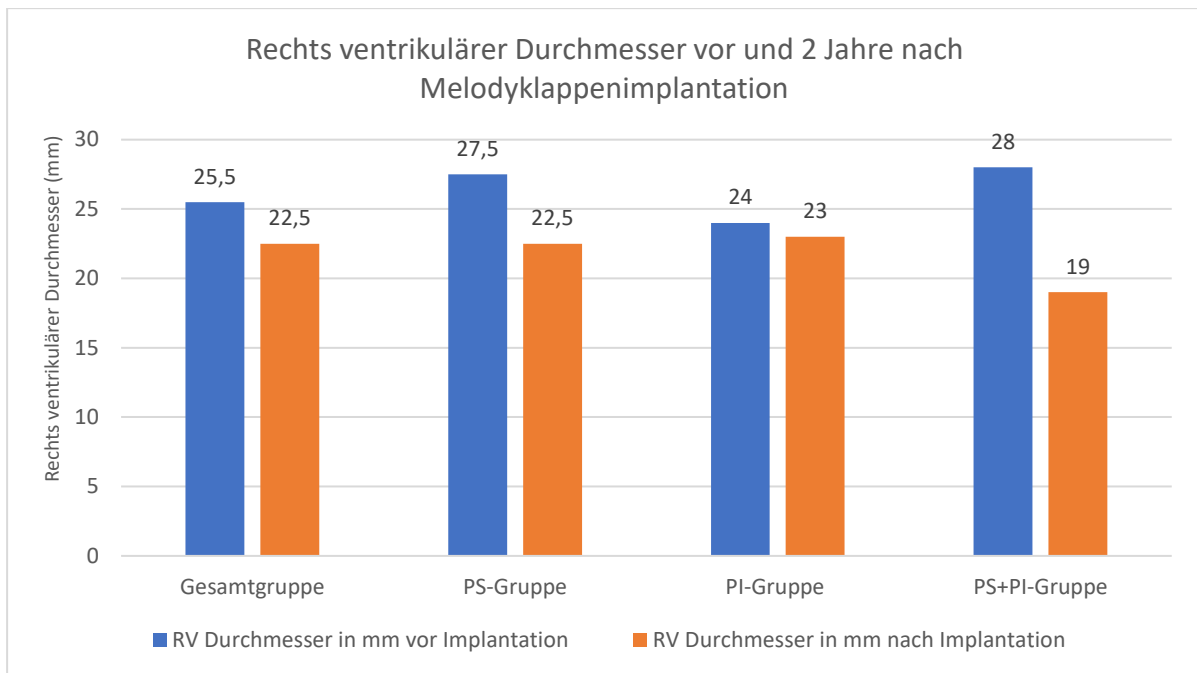


Diagramm 6. Balkendiagramm Durchmesser des rechten Ventrikels (RV-Durchmesser) vor (blau) und 2 Jahre nach (orange) Melodyklappenimplantation (Echokardiographie). Echokardiographisch gemessener RV-Durchmesser vor der Melodyklappenimplantation und nach Follow-up.

Alle Werte sind im Median angegeben. Gesamtgruppe N=30 (p 0,015), PS-Gruppe N=4 (p 0,102), PI-Gruppe N=21 (p 0,093), PS+PI-Gruppe N=5 (p 0,223). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose.

TAPSE

Weder in der Gesamtgruppe noch in den Subgruppen nach Indikation war eine signifikante Verbesserung der TAPSE nachweisbar (Diagramm 7). In der Gesamtgruppe kam es zu einem Anstieg von 1,71 cm auf 1,73 cm (p=0,862), in der PI-Gruppe (von 1,78 cm auf 1,74 cm; p=0,094) und PS+PI-Gruppe (von 1,58 auf 1,56 cm; p=0,898) dagegen zu einer Abnahme. In der PS-Gruppe war die TAPSE von 1,73 cm auf 2 cm (p=0,431) angestiegen. Auch diese Veränderung war nicht signifikant.

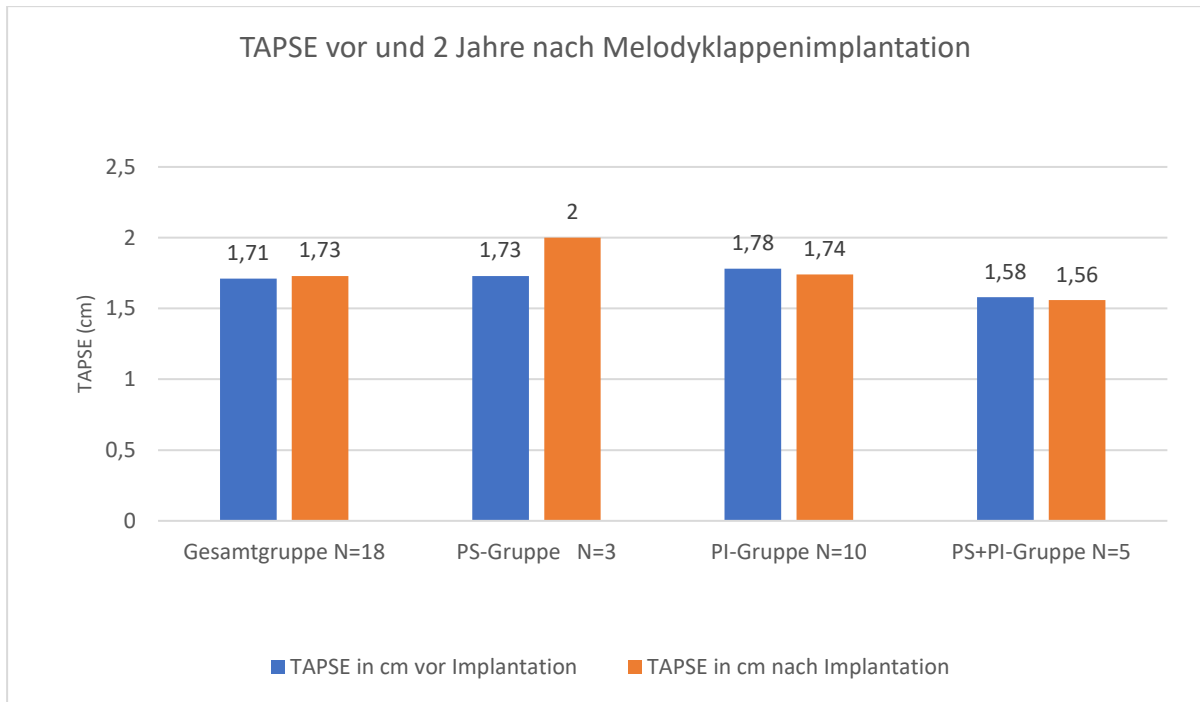


Diagramm 7. Balkendiagramm Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) vor (blau) und 2 Jahr nach (orange) Melodyklappenimplantation (Echokardiographie).

Alle Werte sind Mittelwerte. Gesamtgruppe N=18 (p 0,862), PS-Gruppe N=3 (p 0,431), PI-Gruppe N=10 (p 0,494), PS+PI-Gruppe N=5 (p 0,898). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose.

Trikuspidalinsuffizienz (TI)

Bei 43 Patienten in der Gesamtgruppe (70%) war vor der Melodyklappenimplantation eine TI nachweisbar. 24 Patienten (56%) zeigten eine geringe TI und neun Patienten (15%) eine moderate TI (Diagramm 8). Nach der Implantation wiesen noch 33 Patienten (54%) eine TI auf, darunter 27 Patienten (44%) eine milde TI und sechs Patienten (10%) eine moderate TI. In der PI-Gruppe (p=0,029) nahm die Häufigkeit einer TI am deutlichsten von 74% (63% mild/11% moderat) auf 54% (49% mild/6% moderat) ab.

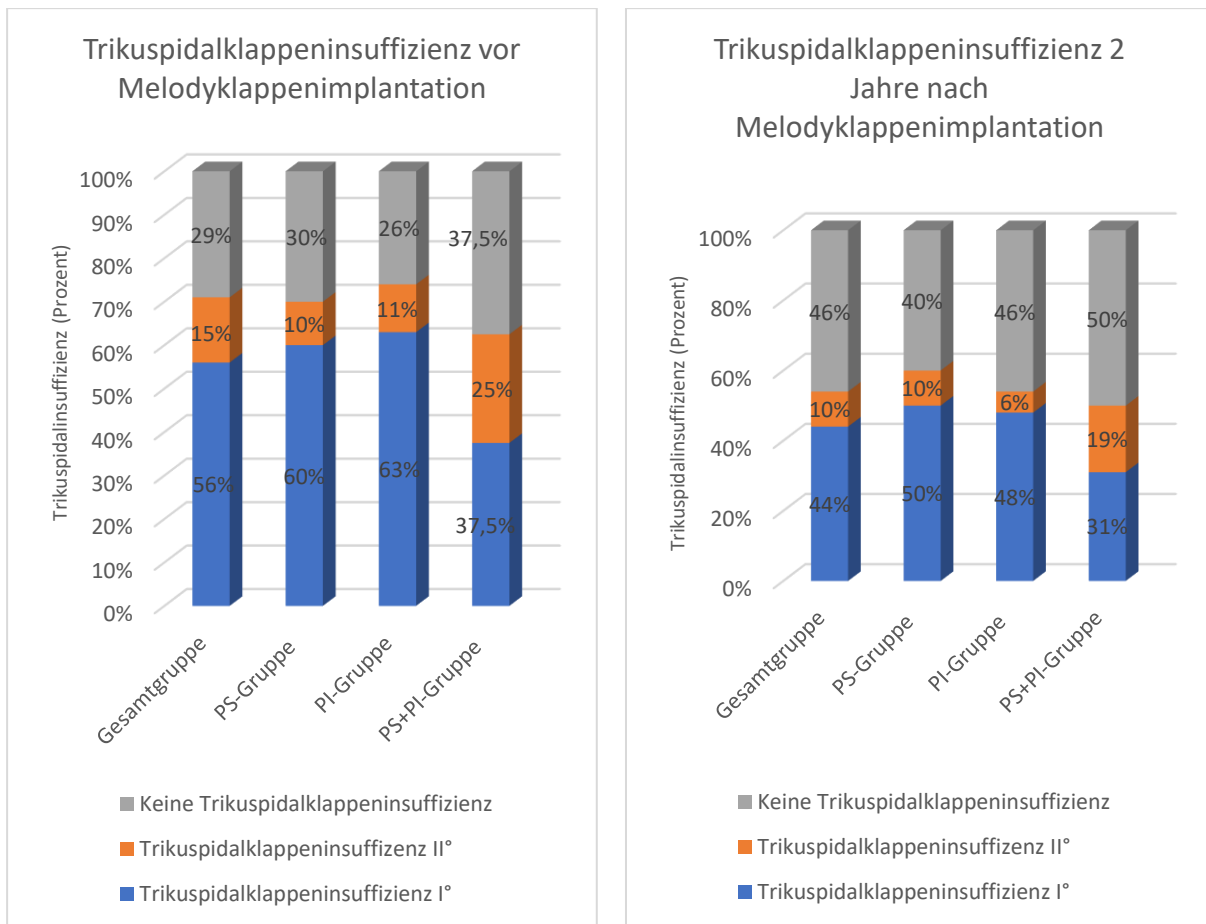


Diagramm 8. Balkendiagramm Häufigkeit der Trikuspidalinsuffizienz-(TI) -Grade (%) vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation (Echokardiografie). Echokardiographisch gemessener TI-Grad.

Alle Werte sind in Prozent angegeben. Gesamtgruppe N=61, PS-Gruppe N=10, PI-Gruppe N=35, PS+PI-Gruppe N=16. PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

Von den 43 Patienten in der Gesamtgruppe mit einer TI vor der Melodyklappenimplantation war diese bei 21 Patienten im Follow-up unverändert nachweisbar (Diagramm 9). Bei 20 Patienten kam es zu einer signifikanten Verbesserung der TI nach dem PPVI ($p=0,020$), darunter in 15 Fällen von einer TI I° zu keiner TI, in einem Fall von einer TI II° zu keiner TI und in vier Fällen von einer TI II° zu einer TI I°. Eine Verschlechterung der TI trat bei acht Patienten auf, darunter in sechs Fällen von keiner TI zu einer TI I° und in zwei Fällen von einer TI I° zu einer TI II°. Bei zwei dieser Patienten (beide aus PS+PI-Gruppe) kam es im Follow-up zu einer rezidivierenden Stenose der Melody-Klappe mit Druckgradienten von 70 mmHg und 45 mmHg, wodurch es vermutlich zu der Verschlechterung kam. Die anderen sechs Patienten zeigten Druckgradienten von 4-18 mmHg und nur ein Patient wies eine milde PI auf.

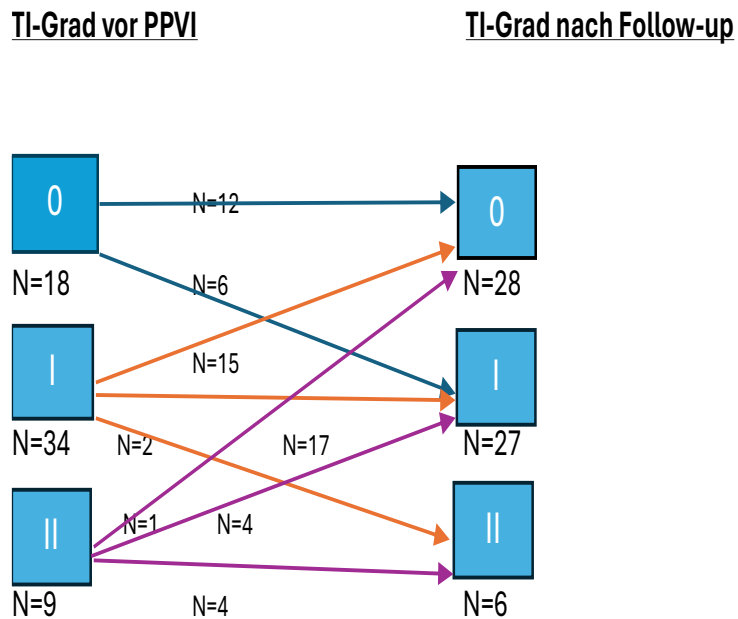


Diagramm 9. Verlaufsdiagramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).
 Echokardiographisch gemessener TI-Grad vor Melodyklappenimplantation und nach Follow-up in der Gesamtgruppe. N=61 (p 0,020)

In der PS-Gruppe waren die Veränderungen nicht signifikant (p 0,56) (Diagramm 10). Nur bei zwei Patienten verbesserte sich der TI-Grad (von TI I° zu keiner TI), bei fünf Patienten blieb er unverändert. Bei einem Patienten verschlechterte er sich (von keiner TI zu TI I°), wobei echokardiographisch keine Stenose oder Insuffizienz der Melodyklappe nachweisbar war.

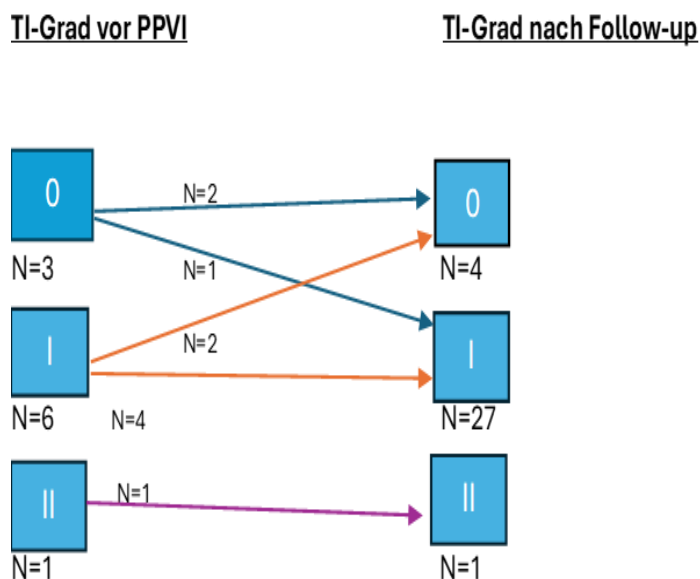


Diagramm 10. Verlaufsdiagramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).
 Echokardiographisch gemessener TI- Grad vor Melodyklappenimplantation und nach Follow-up in der PS-Gruppe N=10 (p 0,56). TI: Trikuspidalinsuffizienz, PPVI: Percutaneous pulmonary valve implantation

Wie in der PS-Gruppe ($p=56$) waren die Veränderungen des TI-Grades in der PS+PI-Gruppe nicht signifikant ($p=0,36$). Zu einer Verbesserung kam es bei fünf Patienten. Bei vier Patienten blieb der TI-Grad unverändert und bei drei Patienten verschlechterte er sich (Diagramm 11). Von denen zwei Patienten eine Stenose der Melody-Klappe mit einem Druckgradienten von 70 mmHg und 45 mmHg aufwiesen.

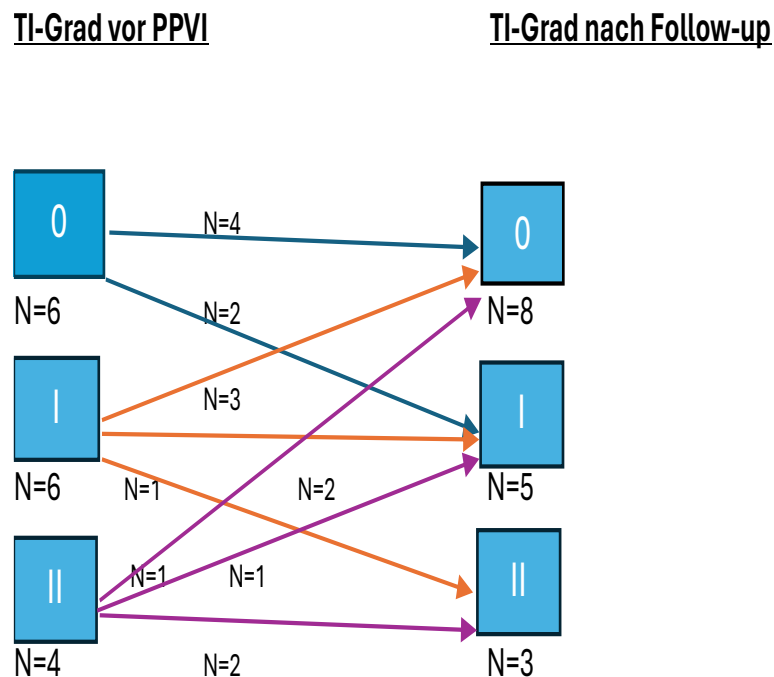


Diagramm 11. Verlaufsdiagramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie). Echokardiographisch gemessener TI-Grad vor Melodyklappenimplantation und nach Follow-up in der PS+PI-Gruppe $N=16$ ($p=0,36$). TI: Trikuspidalinsuffizienz, PPVI: Percutaneous pulmonary valve implantation

In der PI-Gruppe zeigte der Eingriff den größten Effekt auf die TI ($p=0,029$; Diagramm 12). Die TI verringerte sich bei 13 (50%) von 26 Patienten, darunter in zehn Fällen von einer TI I° auf keine TI und in drei Fällen von einer TI II° auf eine TI I°. Bei zwölf Patienten blieb der TI-Grad unverändert und bei vier Patienten verschlechterte sich die TI. Drei Patienten, bei denen vor der PPVI keine TI nachweisbar war, entwickelten eine TI I°. Bei einem Patienten verschlechterte sich die TI von I° zu II°.

TI-Grad vor PPVI

TI-Grad nach Follow-up

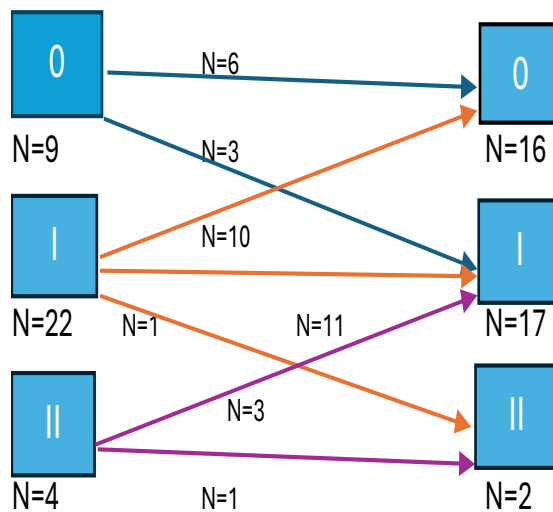


Diagramm 12. Verlaufsdiagramm Veränderung des Trikuspidalklappeninsuffizienz-(TI) -Grades vor (links) und 2 Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie).

Echokardiographisch gemessener TI-Grad vor Melodyklappenimplantation und nach Follow-up in der PI-Gruppe N=35 (p 0,029). TI: Trikuspidalinsuffizienz, PPVI: Percutaneous pulmonary valve implantation

Pulmonalklappeninsuffizienz

Bei 90 % der Patienten der Gesamtgruppe war vor dem PVI eine PI nachweisbar. In 10 % der Fälle handelte es sich um eine milde PI, in 33 % um eine moderate, in 34 % um eine schwere und in 13 % der Fälle um eine sehr schwere PI (Diagramm 13). Nach der Intervention kam es zu einer deutlichen Verbesserung der PI und zur Wiederherstellung einer suffizienten Pulmonalklappen-Funktion. Im Follow-up zeigten lediglich elf Patienten (18 %) eine triviale bis milde PI. Dieser Erfolg war in allen Gruppen nachweisbar und in der Gesamtgruppe (p<0,001), PI-Gruppe (p<0,001) sowie PS+PI-Gruppe (p<0,001) signifikant.

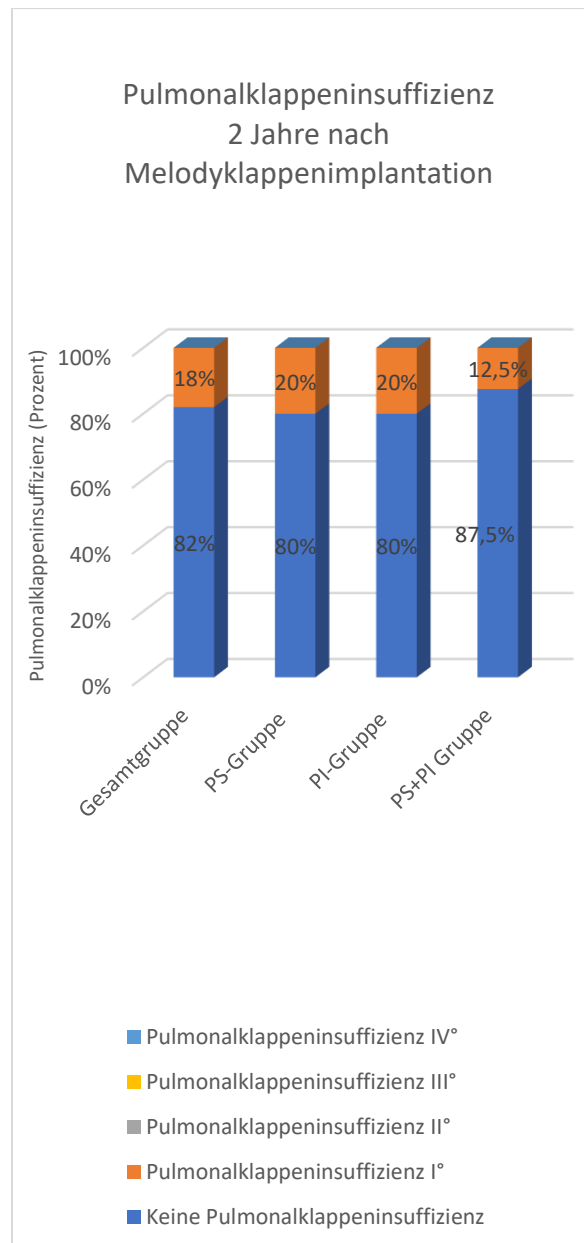
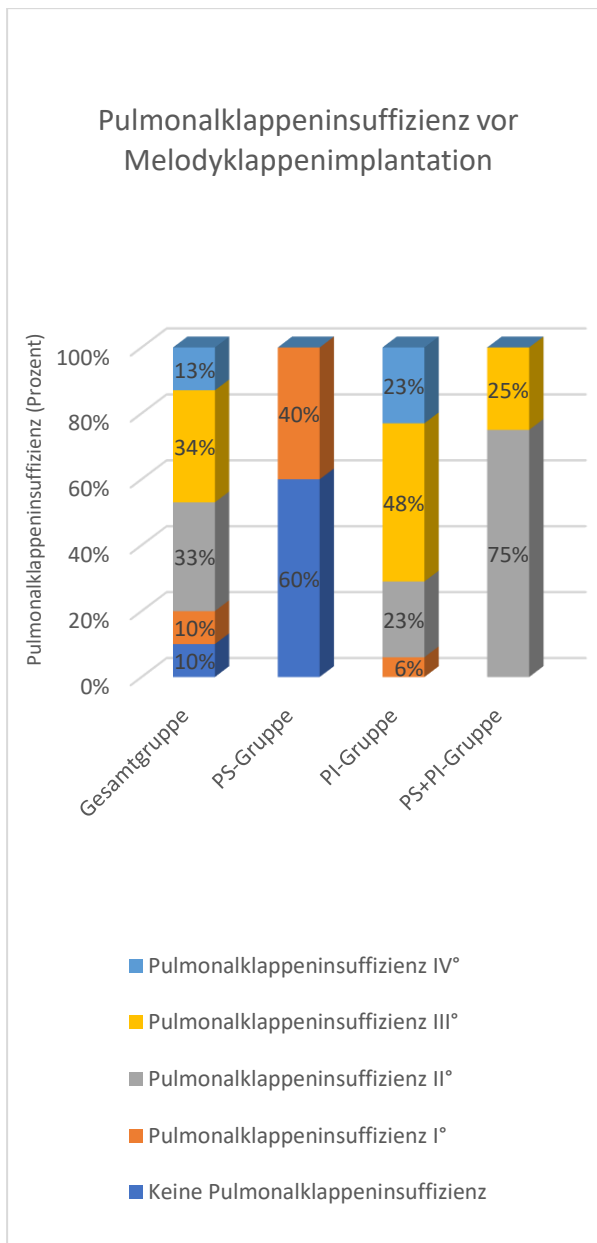


Diagramm 13. Balkendiagramm Pulmonalklappeninsuffizienz-(PI) -Grad (%) vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation (Echokardiografie). Echokardiographisch gemessener PI-Grad.

Alle Werte sind in Prozent angegeben. Gesamtgruppe N=61 (p <0,001), PS-Gruppe N=10 (p 0,50), PI-Gruppe N=35 (p <0,001), PS+PI-Gruppe N=16 (p <0,01). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

4.5 Elektrokardiogramm im Follow-up

Lagetyp

Insgesamt konnte bei 95 % Patienten der Lagetyp bestimmt werden. In der Gesamtgruppe war im Follow-up eine Abnahme des Rechtslagetyps von 34 % auf 29 %, des überdrehten Rechtstyps von 7 % auf 3 % und des Sagitaltyps von 7 % auf 5 % mit gleichzeitiger Erhöhung des Links-, überdrehten Links-, Indifferenz- und Steiltyp-Anteils erkennbar (Diagramm 14).

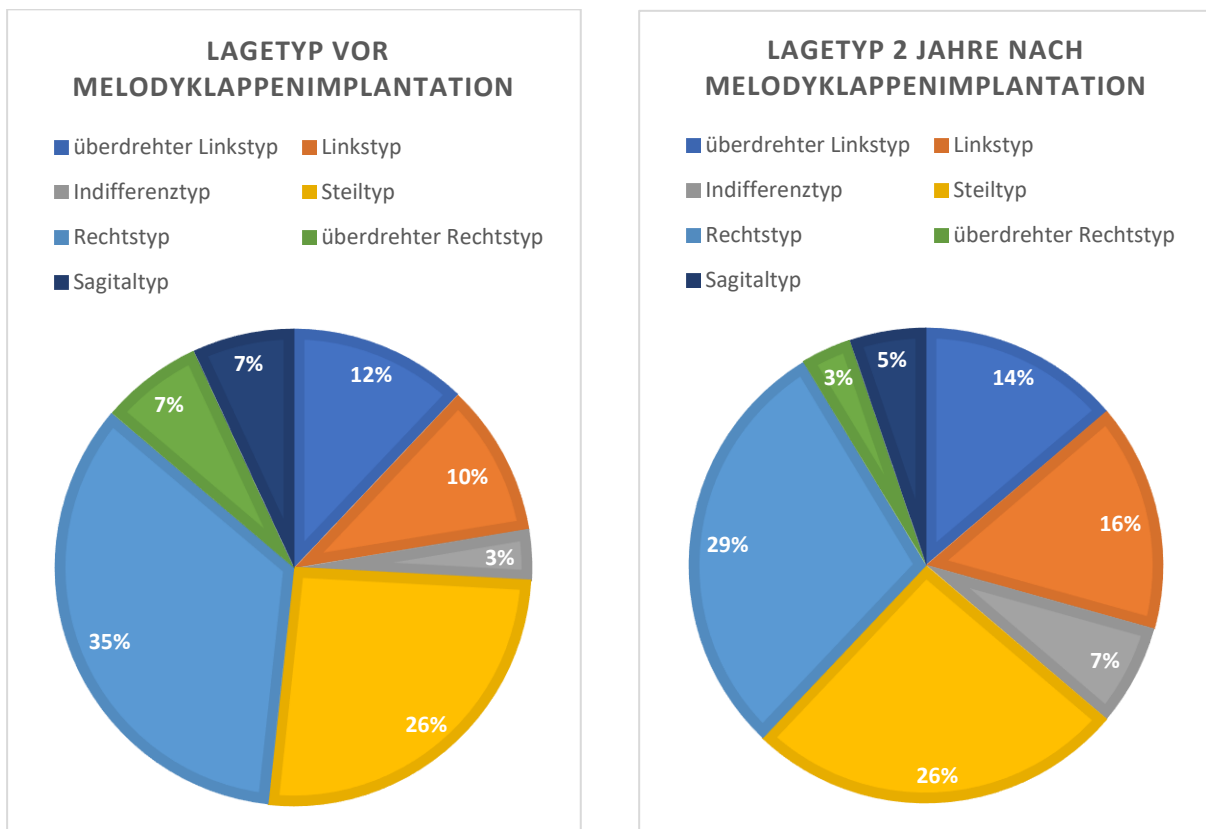


Diagramm 14. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N= 58)

In der PS-Gruppe war beim Follow-up eine Abnahme der Anteile an Patienten mit überdrehtem Rechtstyps von 10 % auf 0 %, mit Sagitaltyp von 10 % auf 0 % und mit Steiltyp von 30 % auf 10 % nachweisbar. Dagegen erhöhten sich die Anteile der Patienten mit Rechtstyp von 20 % auf 30 %, mit überdrehtem Linkstyp von 20 % auf 30 %, mit Linkstyp von 10 % auf 20 % und mit Indifferenztyp von 0 % auf 10 % nachweisbar (Diagramm 15)

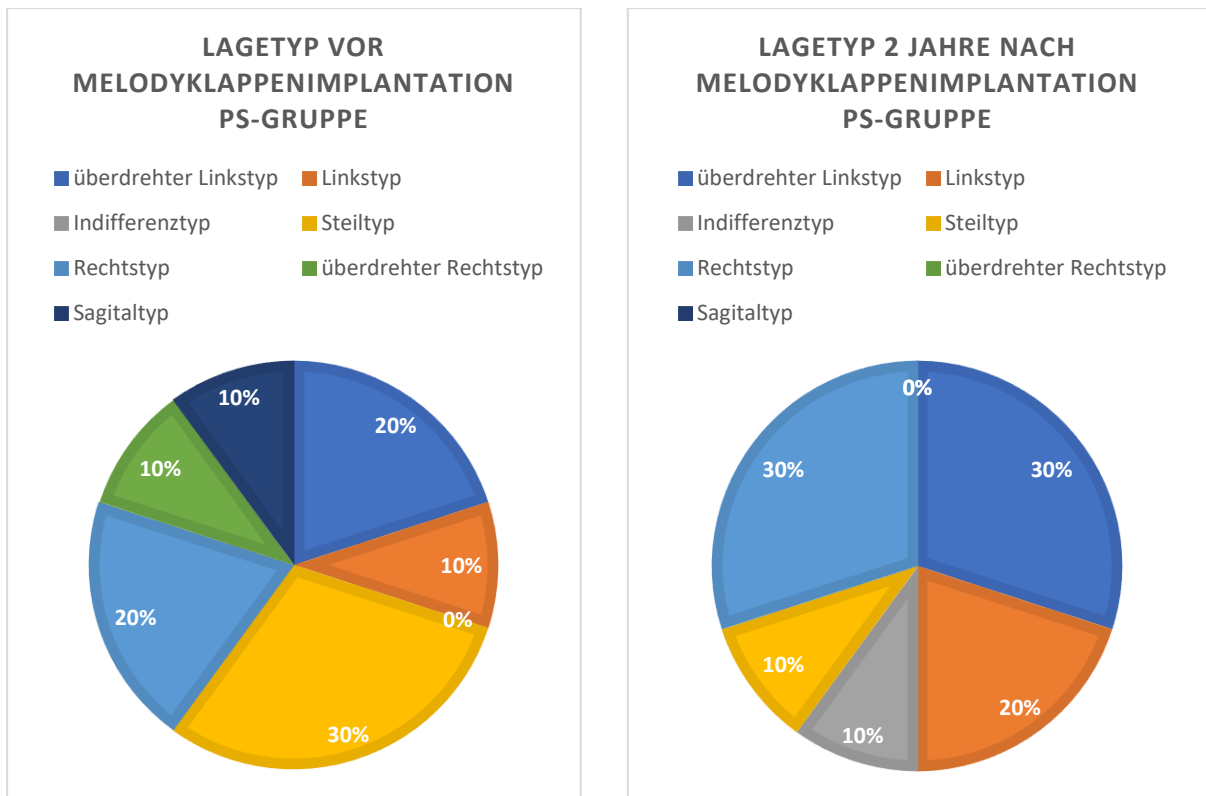


Diagramm 15. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PS-Gruppe (N=10).
 PS: Pulmonalklappenstenose

In der PI-Gruppe reduzierten sich im Follow-up die Anteile der Patienten mit Rechtstyp von 47 % auf 38 % und mit überdrehtem Rechtstyps von 6 % auf 3 %. Gleichzeitig nahmen die Anteile der Patienten mit überdrehtem Linkstyp von 6 % auf 9 %, mit Linkstyp von 12 % auf 18 % und mit Steiltyp von 26 % auf 29 % zu (Diagramm 16).

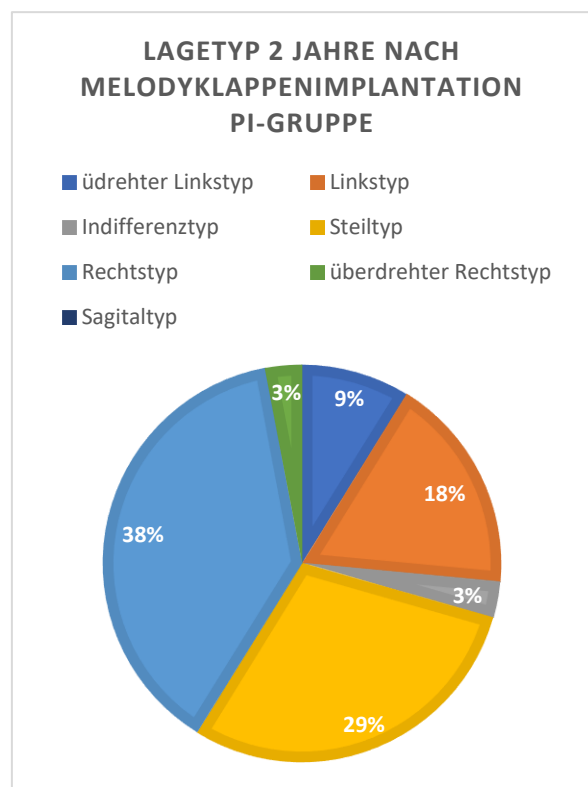
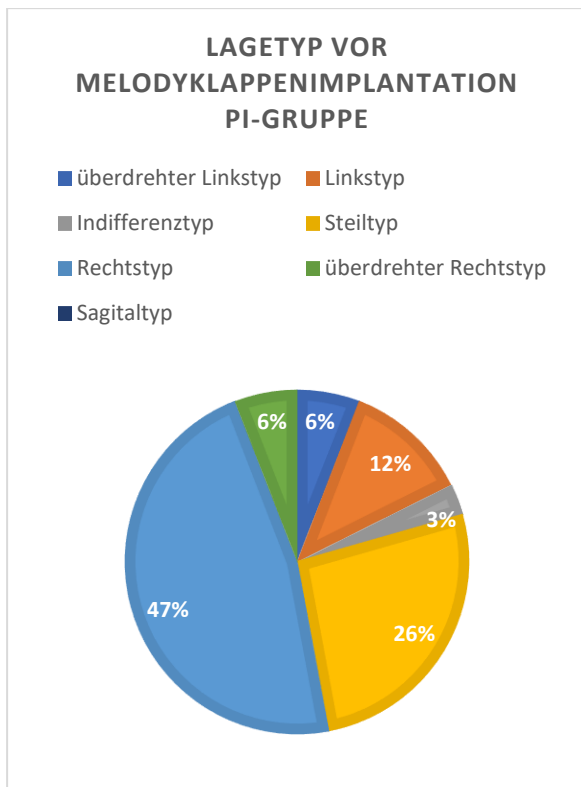


Diagramm 16. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PI-Gruppe (N=32).
 PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

In der PS+PI-Gruppe reduzierten sich beim Follow-up die Anteile der Patienten mit Rechtstyp von 14 % auf 7 % und mit überdrehtem Linkstyp von 22 % auf 14 %. Parallel dazu erhöhten sich die Anteile der Patienten mit Indifferenztyp von 7 % auf 14 %, mit Steiltyp von 22 % auf 29 % und mit Sagitaltyp von 21 % auf 22 % (Diagramm 17).

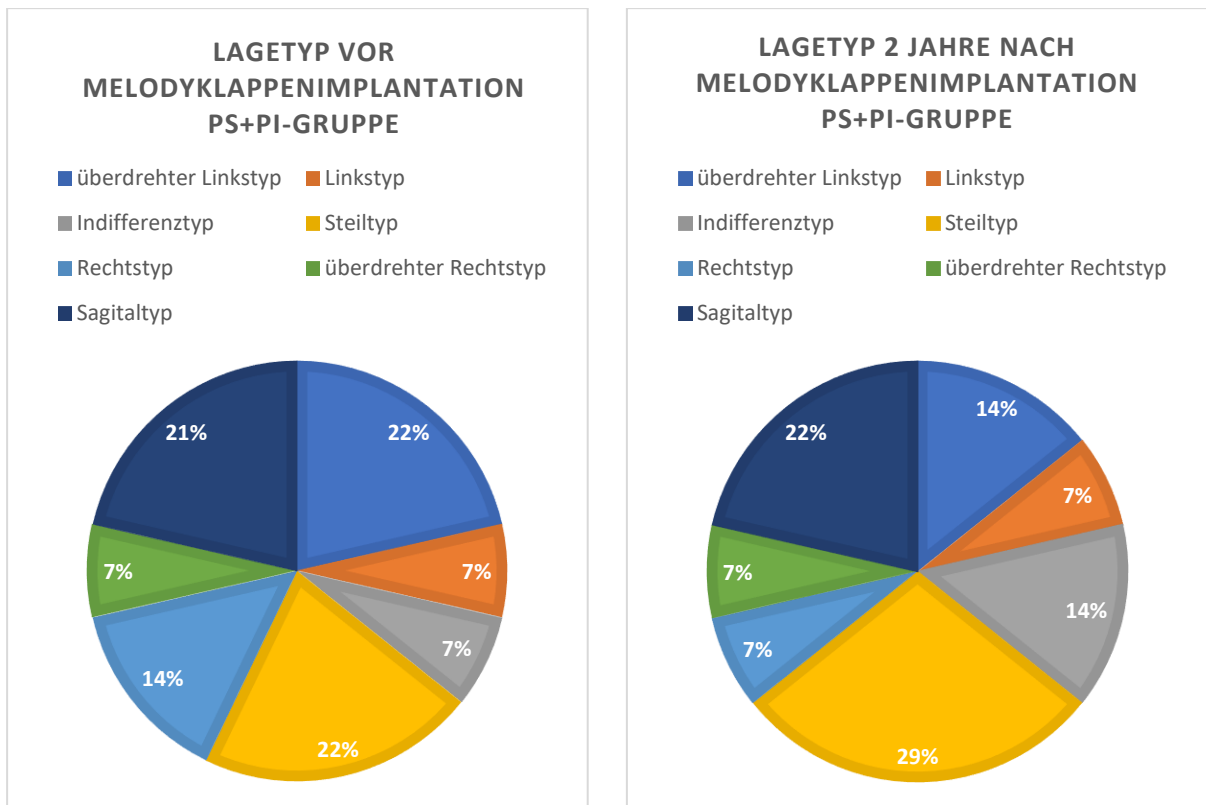


Diagramm 17. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) der EKG-Lagetypen vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) Melodyklappenimplantation in der PS+PI-Gruppe (N=14).

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

PQ-Zeit

In der Gesamtgruppe ($p=0,468$) und in der PS+PI-Gruppe ($p=0,524$) war im Follow-up im Vergleich zum präinterventionellen Zustand keine Veränderung der medianen PQ-Zeit nachweisbar. In der PI-Gruppe kam es zu einer Verringerung von 0,155 s auf 0,150 s ($p=0,449$) und in der PS-Gruppe zu einer Verlängerung von 0,140 s auf 0,150 s ($p=0,223$). Keine der Veränderungen war signifikant (Diagramm 18).

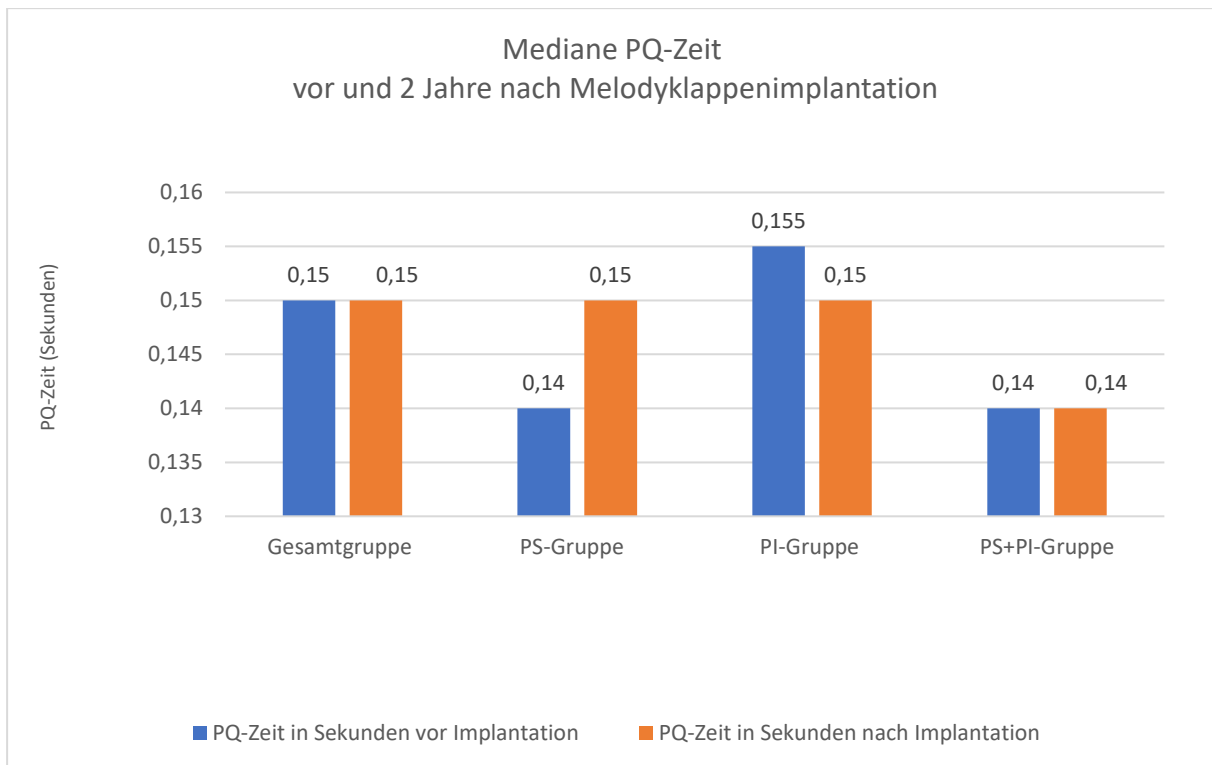


Diagramm 18. Balkendiagramm PQ-Zeit vor (blau) und zwei Jahre nach (orange) der Melodyklappenimplantation. Alle Werte sind im Median angegeben.

Gesamtgruppe N=55 (p 0,468), PS-Gruppe N=10 (p 0,223), PI-Gruppe N=32 (p 0,449), PS+PI-Gruppe N=13 (0,524). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose

QRS-Dauer

Die mediane QRS-Dauer in der Gesamtgruppe (p=0,132) und in der PS+PI-Gruppe (p=0,020) war vor und nach der Melodyklappenimplantation vergleichbar. In der PS-Gruppe kam es zu einer Verlängerung der medianen QRS-Dauer von 0,120 s auf 0,125 s (p=0,124). In der PI-Gruppe reduzierte sich die mediane QRS-Dauer nicht signifikant von 0,130 s auf 0,120 s (p=0,868) (Diagramm 19).

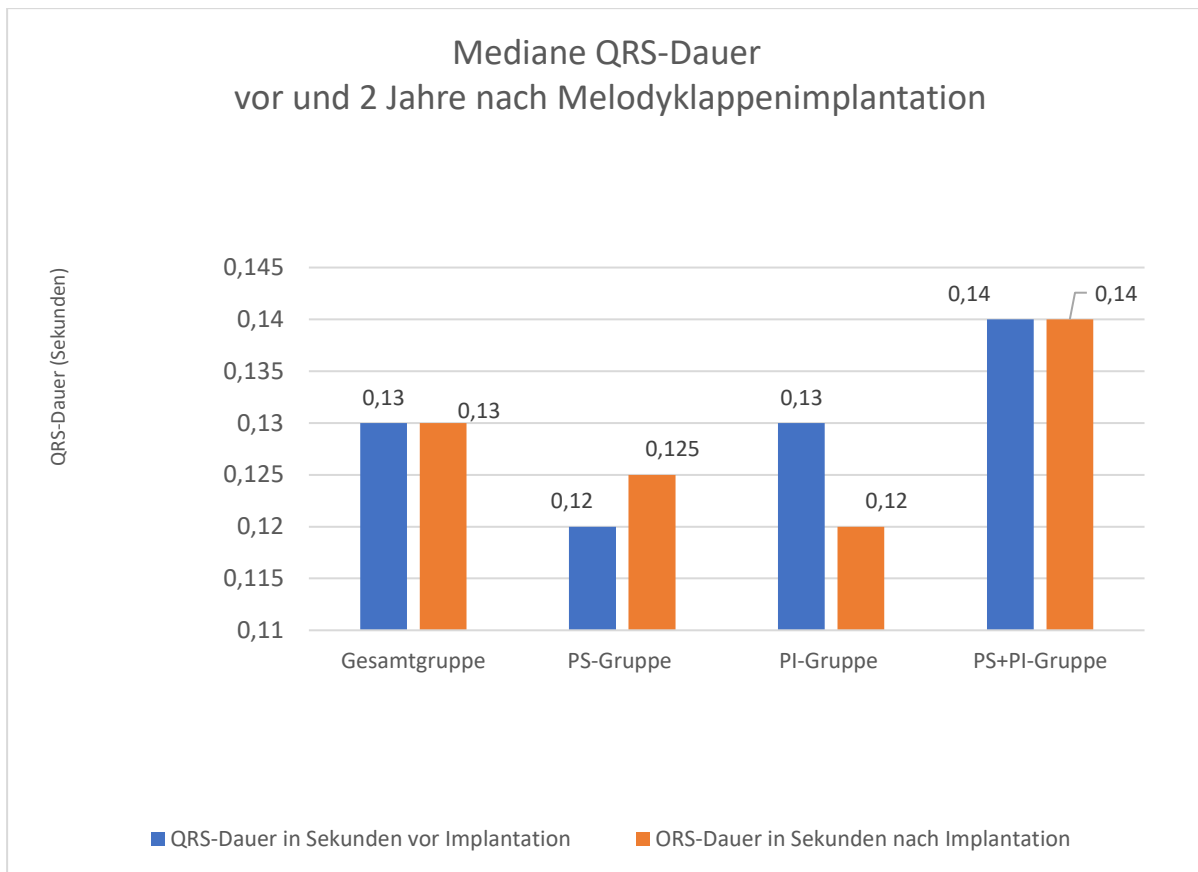


Diagramm 19. Balkendiagramm. Mediane QRS-Dauer (Sekunden) vor und 2 Jahre nach der Melodyklappenimplantation . Alle Werte sind im Median angegeben.

Gesamtgruppe N=58 (p 0,132), PS-Gruppe N=14 (p 0,124), PI-Gruppe N=34 (p 0,868), PS+PI-Gruppe N=14 (0,020). PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose.

Schenkelblock

In der Gesamtgruppe verringerte sich der Anteil der Patienten mit einem kompletten RSB um 2 %. Dagegen nahmen die Anteile der Patienten mit einem inkompletten Schenkelblock um 2 % und mit einem bifaszikulären Block (RSB+LAH) um 3 % zu. 12 % der Patienten wiesen vor dem PPVI keine Schenkelblockade auf, im Follow-up betrug der Anteil nur noch 9 % (Diagramm 20).

Insgesamt kam es bei fünf Patienten zu Veränderungen. Zwei Patienten, die zuvor keine Störung der ventrikulären Erregungsausbreitung aufwiesen, entwickelten im Follow-up einen inkompletter RSB, ein Patient mit einem inkompletten RSB einen kompletten RSB und zwei Patienten mit kompletten RSB einen bifaszikulären Block (kompletter RSB+LAH).

Diese Ergebnisse könnten auf eine Verschlechterung der ventrikulären Erregungsausbreitung nach dem PPVI hinweisen. Diese Entwicklung resultiert vermutlich aus der Manipulation und aus der Irritation im RVOT durch Platzierung des Prestents und der Melody® Klappe. Eine Verbesserung eines bestehenden RSB oder bifaszikulären

Blocks, die oft bei Patienten nach chirurgischer Korrekturoperation mit Ventrikulotomie und/oder Patchverschluss des VSD auftritt, war nicht nachweisbar.

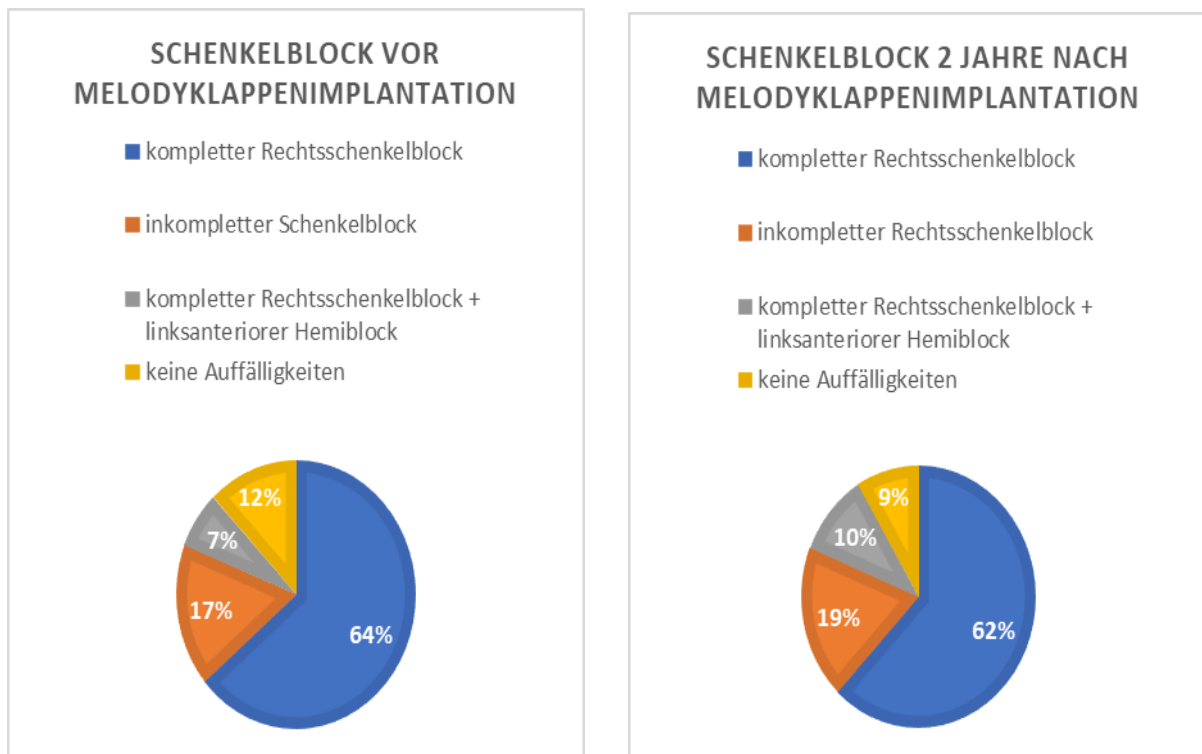


Diagramm 20. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=58)

In der PS-Gruppe nahm der Anteil der Patienten mit einem kompletten RSB von 40 % auf 30 % ab. Dagegen nahmen die Anteile mit einem bifaszikulären Block von 10 % auf 20 % und mit einem unkompletten RSB von 30 % auf 40 % zu. Vor der Melodyklappenimplantation zeigten 7 % der Patienten keine Schenkelblockade, nach dem Eingriff betrug der Anteil 0 % (Diagramm 21).

Ein Patient, der vor der Implantation keine ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung aufwies, zeigte nach dem Eingriff einen unkompletten RSB. Bei jeweils einem Patienten verschlechterte sich der unkomplette RSB zu einem kompletten RSB bzw. von einem kompletten RSB zu einem bifaszikulären Block.

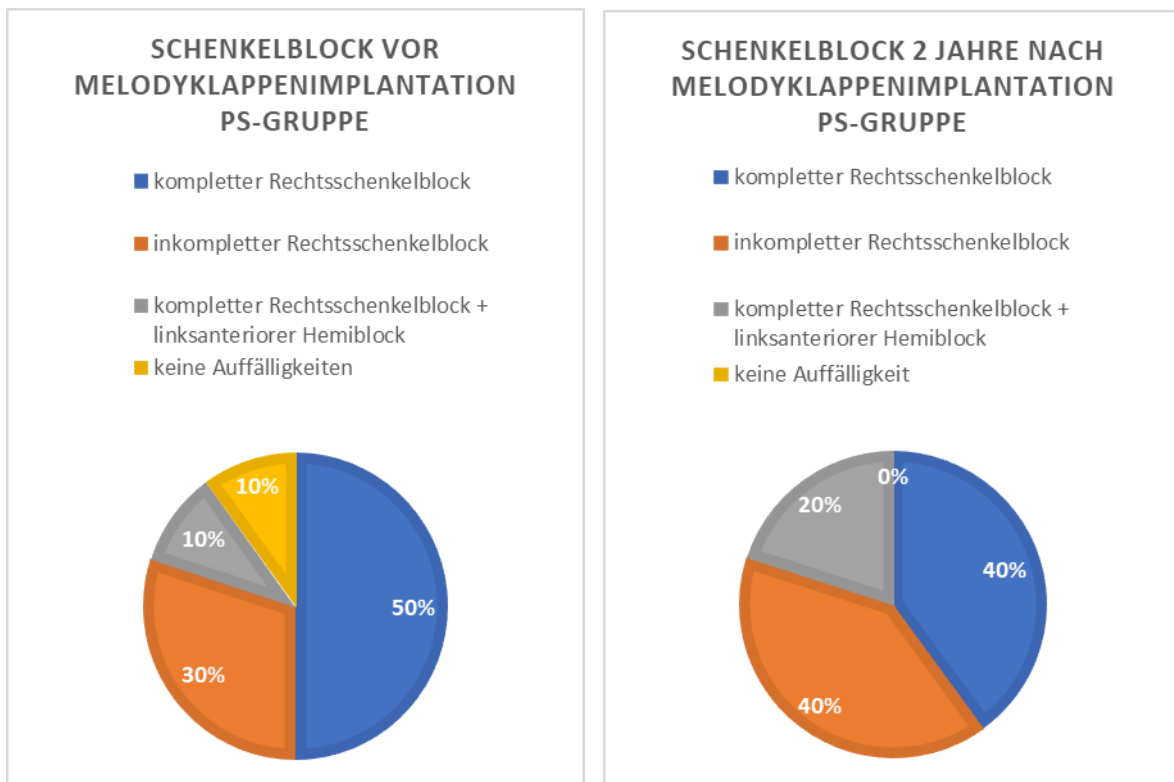


Diagramm 21. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PS-Gruppe (N=10)

In der PI-Gruppe verringerte sich der Anteil der Patienten mit einem kompletten RSB um 1% (Diagramm 22). Der Anteil an Patienten mit einem bifaszikulären Block nahm ebenfalls um 3 % zu. 17 % Patienten wiesen keine Schenkelblockade vor der Implantation auf; beim Follow-up betrug der Anteil nur noch 15 %. In dieser Gruppe zeigte ein Patient, der vor der Implantation keine ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung aufwies, einen neu auftretenden inkompletten RSB im Follow-up, und ein Patient mit kompletten RSB einen bifaszikulären Block.

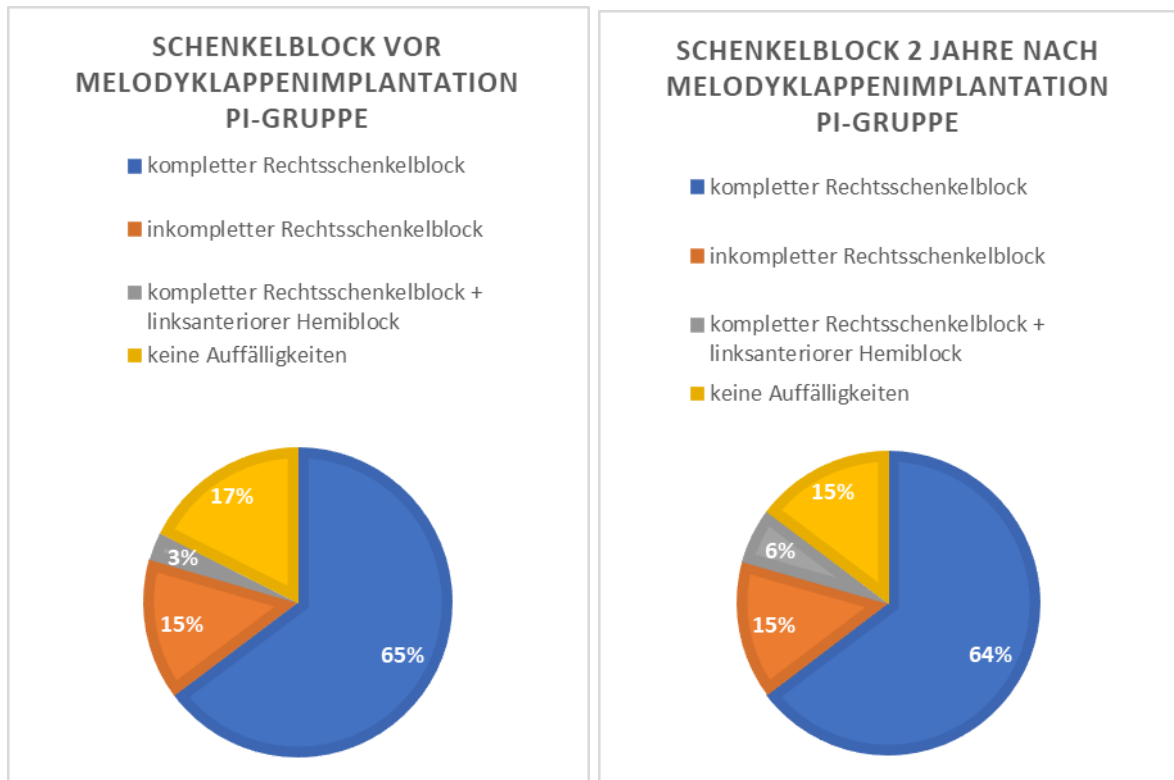


Diagramm 22. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PI-Gruppe (N=34).
PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

In der PS+PI-Gruppe kam es zu keiner Veränderung (Diagramm 23).

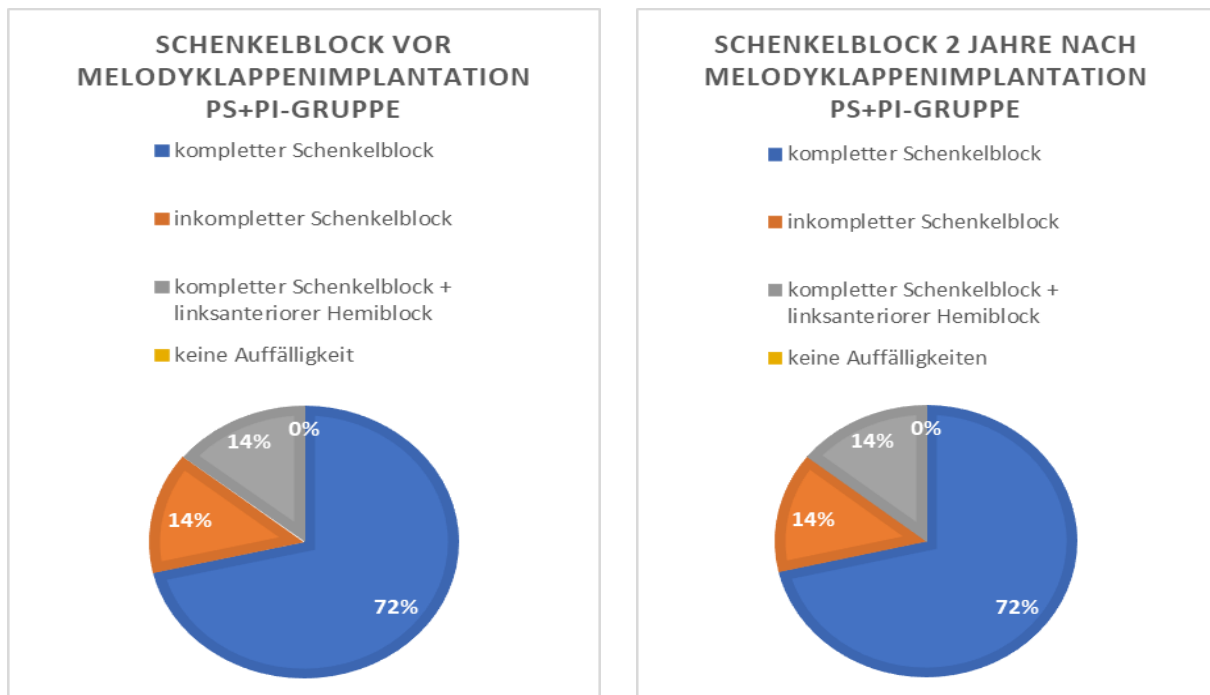


Diagramm 23. Kreisdiagramm Häufigkeit (%) eines EKG-Schenkelblocks vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der PS+PI-Gruppe (N=14).
PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenos

Rhythmusstörungen

3 % der Patienten zeigten vor der Intervention einen AV-Block I°; nach der Intervention betrug der Anteil 7 %. Damit verdoppelte sich die Anzahl der Patienten mit AV-Block I° von zwei auf vier. Der neu auftretende AV-Block I° betraf jeweils ein Patient der PS- und PI-Gruppe. In der PS+PI-Gruppe gab es keine Veränderung. Ein Patient wies vor und nach der Melodyklappenimplantation ein permanentes Vorhofflimmern auf (Diagramm 24).

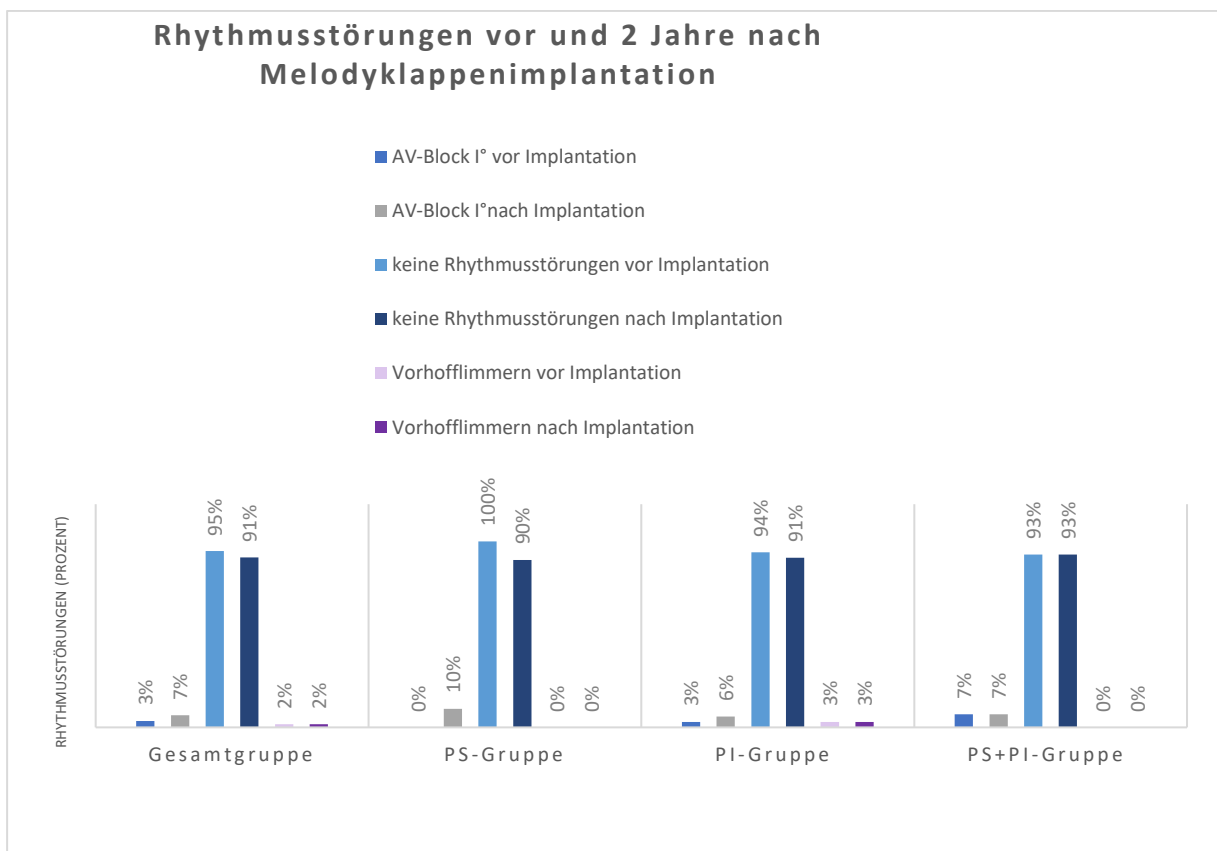


Diagramm 24. Balkendiagramm Häufigkeit (%) von Rhythmusstörungen im EKG vor (links) und zwei Jahre nach (rechts) der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=58), PS-Gruppe (N=11), PI-Gruppe (N=34), PS+PI-Gruppe (N=14)
 EKG = Elektrokardiogramme, PI = Pulmonalklappeninsuffizienz, PS = Pulmonalklappenstenose,

4.6 BNP im Follow-up

Insgesamt wurden bei 18 % der Patienten (N=11) BNP-Werte vor und nach der Intervention bestimmt (Diagramm 25). Bei drei Patienten war vor der Melodyklappenimplantation ein pathologischer Befund nachweisbar. Nach der Implantation zeigte nur noch ein Patient einen BNP-Wert > 100 pg/ml.

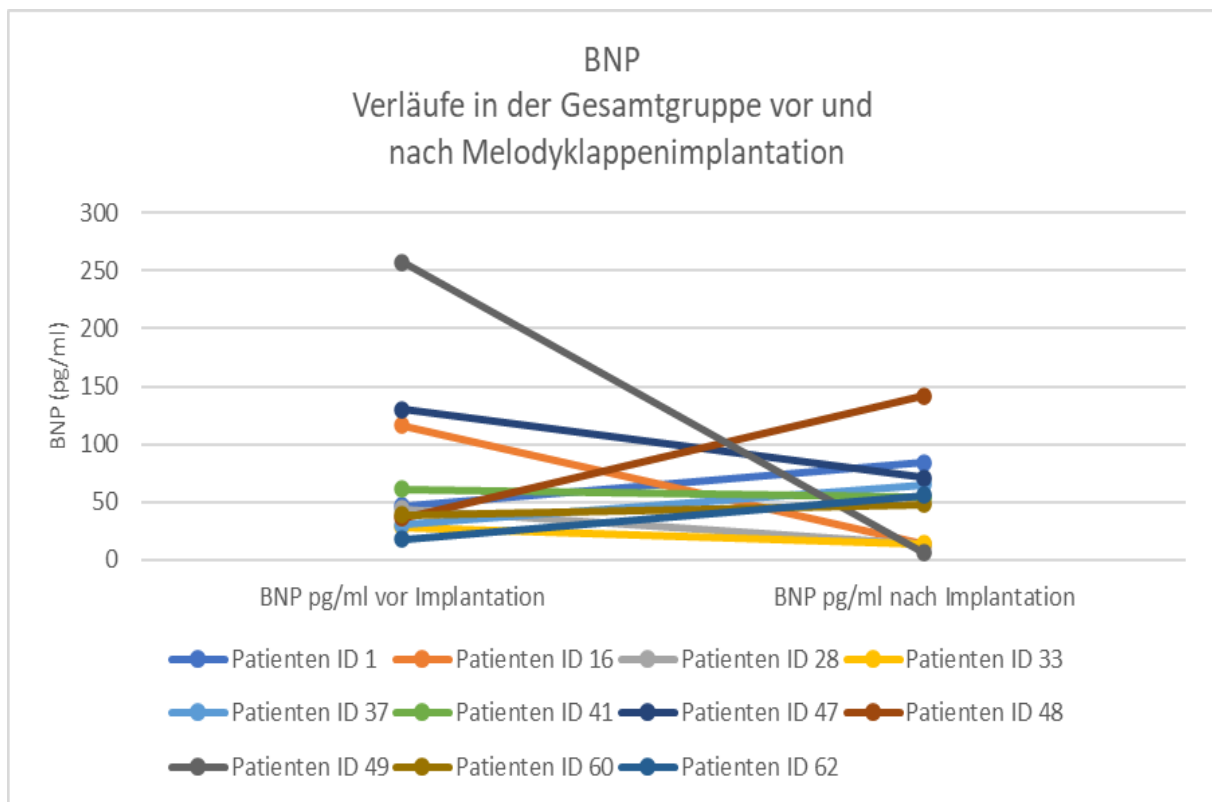


Diagramm 25. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide-(BNP)-Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation in der Gesamtgruppe (N=11)
 Normwerte lfd. Labor Universitätsklinik Mainz BNP <100 pg/ml

In der PS-Gruppe zeigten zwei Patienten vor der Implantation einen BNP-Wert >100 pg/ml. Nach der Implantation lagen bei allen Patienten die BNP-Werte <100 pg/ml (Diagramm 26).

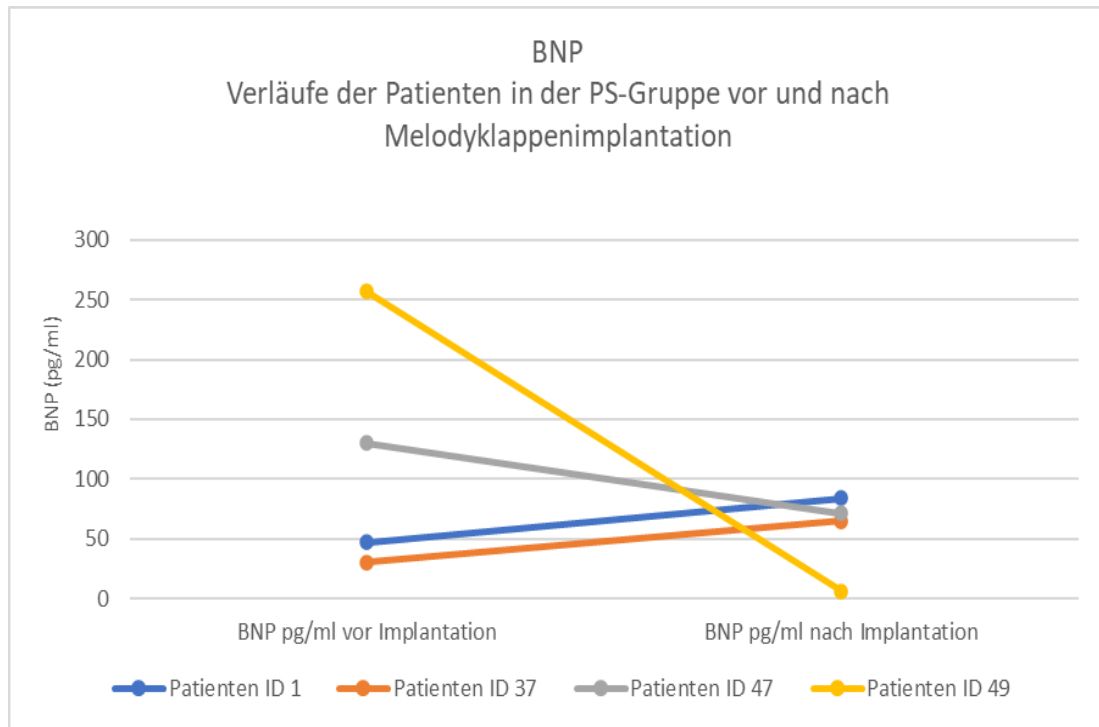


Diagramm 26. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PS-Gruppe (N=4)

Normwerte ltd. Labor Universitätsklinik Mainz BNP <100 pg/ml. PS = Pulmonalklappenstenose

In der PI-Gruppe lagen vor und nach der Implantation die BNP-Werte aller Patienten im Referenzbereich <100 pg/ml (Diagramm 27).

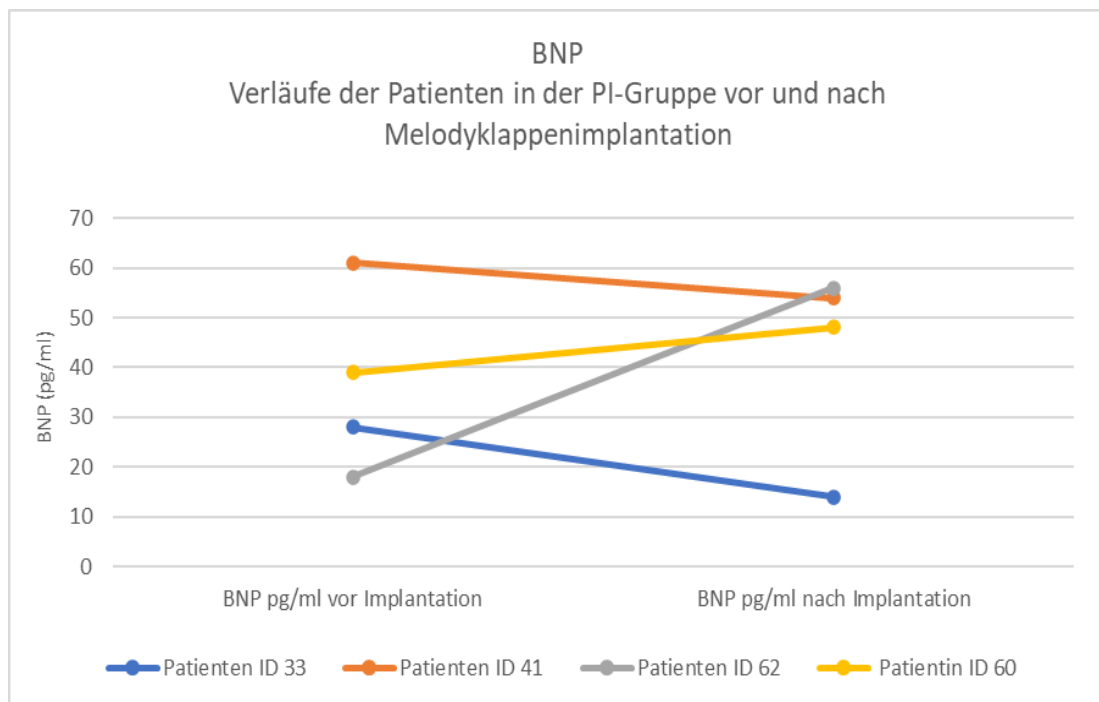


Diagramm 27. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PI-Gruppe (N=3)

Normwerte ltd. Labor Universitätsklinik Mainz BNP <100 pg/ml. PI = Pulmonalklappen-Insuffizienz

In der PS+PI-Gruppe zeigte vor der Implantation der Melody-Klappe ein Patient BNP-Werte >100 pg/ml, beim Follow-up lag der Wert dieses Patienten im Referenzbereich (Diagramm 28). Bei einem anderen Patienten stieg der vor der Implantation normwertige BNP-Wert im Verlauf auf 142 pg/ml an. Die Follow-up Daten dieses Patienten waren unvollständig und im Rahmen der retrospektiven Studie im weiteren Verlauf nicht einsehbar. Auffallend war, dass dieser Patient in der Echokardiografie einen systolischen Gradienten über der Melody-Klappe von 70 mmHg zeigte und parallel dazu eine neu auftretende TI I°. Diese Entwicklung einer schweren Melodyklappenstenose spiegelt sich im Anstieg des BNP-Wertes wider.

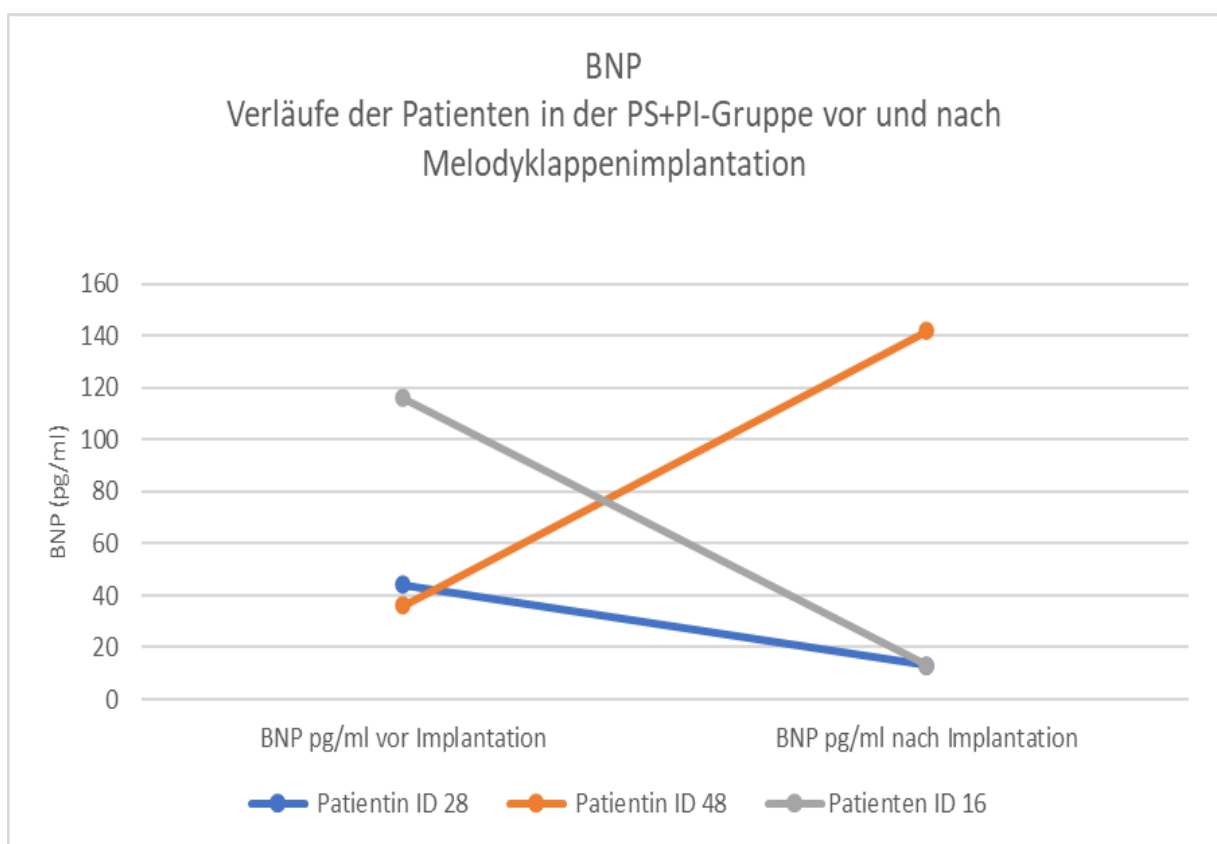


Diagramm 28. Verlaufsdiagramm Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation bei den Patienten der PS+PI-Gruppe (N=3)

Normwerte ltd. Labor Universitätsklinik Mainz BNP <100 pg/ml. PI = Pulmonalklappeninsuffizienz, PS = Pulmonalklappenstenose

Der Veränderung der im Serum gemessenen medianen BNP-Werte war in allen Gruppen nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9. Mediane Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte vor und nach der Melodyklappenimplantation im Follow-up – statistische Analyse der Veränderungen

	Ge- samt	Indika- tion PS	Indika- tion PI	Indika- tion PI + PS
N	11	4	4	3
BNP in pg/ml vor Implantation	44	88,5	33,5	44
BNP in pg/ml nach Implantation	54	68	51	13
P-Wert	0,468	0,465	0,751	1,00

Gesamtgruppe N=11 (p 0,468), PS-Gruppe N=4 (p 0,465), PI-Gruppe N=4 (p 0,751), PS+PI-Gruppe N=3 (1,00). Normwerte ltd. Labor Universitätsklinik Mainz BNP < 100 pg/ml.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die direkten und die langfristigen (Follow-up nach 2 Jahren) Effekte einer Melodyklappenimplantation auf die Hämodynamik analysiert. Neben einer Untersuchung der aus 61 Patienten bestehenden Gesamtgruppe erfolgte auch eine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von der Primärläsion der Pulmonalklappe (PS, PI, PS+PI), um den Einfluss der vorbestehenden Herzklappenpathologie auf die hämodynamischen, elektrokardiografischen und laborchemischen Veränderungen nach Wiederherstellung einer kompetenten Pulmonalklappe darzustellen.

Coats et al. haben die aus einem volumen- und druckbelasteten Ventrikel resultierenden physiologischen Vorgänge nach einem PPVI beschrieben (47, 101). Bei dem volumen- und druckbelasteten rechten Ventrikel kommt es zu einer Rechtsverschiebung der Starling-Kurve und zu einem Zusammenbruch des kompensierten Zustands. Letzterer kann nach dem PPVI wieder durch eine Linksverschiebung in einen kompensierten Zustand übergehen (47, 101). Dies führt in beiden Fällen zu einer verbesserten hämodynamischen Situation (47, 101). Anders als beim druckbelasteten rechten Ventrikel bessern sich die Belastungsparameter (z.B. VO₂max, anaerobe Schwelle) bei dem volumenbelasteten rechten Ventrikel nicht (47, 101). Dieser Befund führt zu der Annahme, dass der druckbelastete Ventrikel nach Senkung der Nachlast seine Kontraktilität erhöhen kann, ein volumenbelasteter Ventrikel, der durch die Überdehnung des Myokards stimuliert wird, jedoch nicht (47).

5.1 Direkte hämodynamische Veränderung der invasiven Druckwerte

Die in der vorliegenden Studie nachweisbaren direkten hämodynamischen Veränderungen waren, wie auch schon in anderen Studien beschrieben, im Follow-up hervorragend (47, 77, 89, 111–116). Zu den unmittelbaren Verbesserungen zählten eine signifikante Reduktion des RV-Drucks und des RV-PA-Gradienten in allen Gruppen. Die zu verzeichnete größte Reduktion dieser Parameter in der PS-Gruppe und der PS+PI-Gruppe ist mit der Pathophysiologie der zugrundeliegenden Läsion und der dadurch entstehenden RV-Druckbelastung zu erklären. Der diastolische PA-Druck stieg aufgrund der besseren antegraden Perfusion nach Wiederherstellung einer kompetent arbeitenden Herzklappe in der PI-Gruppe am stärksten an. Auch dieser Effekt war aber in allen Gruppen signifikant. Coats et al. beschrieben bereits 2006 das unterschiedliche Verhalten von volumen- und druckbelasteten RV nach Melodyklappen-

implantation, was durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt wird (47). Die Pulmonalklappeninsuffizienz war bei wenigen Patienten trivial.

5.2 Hämodynamik im Follow-up nach 2 Jahren

Auch im 2 Jahres Follow-up war echokardiografisch eine signifikante Reduktion des RV-Drucks und des Gradienten über die PK nachweisbar. Im Verlauf kam es bei einem Patienten aus der PS+PI-Gruppe zu einer schweren Stenose der Melody-Klappe mit einer Zunahme des Gradienten auf 70 mmHg und einer neu auftretenden TI I°. Vier weitere Patienten, jeweils zwei aus der PS-Gruppe und PS+PI-Gruppe, wiesen eine mittelgradige Stenose mit einer Gradientenzunahme von 44–55 mmHg auf. Insgesamt betrug die Restenose-Rate somit 8,1 %. Der geringe Anstieg des systolischen PK-Gradienten im Follow-up bei den restlichen Patienten spiegelt eine gute Funktion der Melody-Klappe wider. Auffallend ist, dass alle Patienten mit einer Restenose eine PS oder eine PS+PI als Primärläsion aufwiesen

Peng et al beschrieben einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Primärläsionen und einem erhöhten Risiko von Stentfrakturen (117). In einer Übersichtsarbeit von Rhanderson et al wurde, neben der Art der Primärläsion auch der Schweregrad der Primärläsion, sowie hohe RVOT-Gradienten vor und nach der PPVI als Risikofaktoren für eine Restenose diskutiert (91, 112, 118). Vermutet wird ein erhöhter Druck der durch die Stenose von außen auf den Stent wirkt und dadurch die Stabilität beeinträchtigt (91, 93, 118). Durch die Einführung des Prestents konnte die initial hohe Rate an Stentfrakturen, die zum frühen Klappenversagen führte, zwar reduziert aber nicht vollständig vermieden werden (89–91, 93). Laut Georgiev et al. stellt ein Restgradient >15 mmHg ein Risikofaktor für ein Ventilversagen dar (56). In einer monozentrischen Studie mit 219 Patienten und einem Follow-up von 11 Jahren, zeigten die Patienten mit einem niedrigen Restgradienten die besten Ergebnisse und hatten ein deutlich niedrigeres Risiko für Follow-up Komplikationen und frühes Ventilversagen (56). Der Anteil der Patienten ohne Reintervention betrug nach 10 Jahren 73% (56). In einer aktuellen multizentrischen Studie von McElhinney et al. lag die kumulative Inzidenz von Reinterventionen bei 25,1% nach 8 Jahren (119). Auch in dieser Studie erwies sich neben einem jungen Patientenalter ein hoher Restgradient als Risikofaktor (119). Bei den fünf Fällen der vorliegenden Arbeit mit einer Restenose zeigte ein Patient ein Restgradient von >15 mmHg. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit

war eine Differenzierung zwischen den Ursachen der Restenose – Follow-up Komplikationen (z. B. Endokarditis) oder Stentfraktur – nicht möglich.

Die signifikante Reduktion des RV-Durchmessers in der Gesamtgruppe spiegelt den positiven Effekt der Wiederherstellung einer effektiv arbeitenden Pulmonalklappe auf das RV-Remodeling wider. Auch in den Subgruppen war dies Reduktion zwar nachweisbar, verfehlte aber, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen, die statistische Signifikanz. Bonhoeffer et al wies in einer früheren Studie mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit auf die mögliche Verringerung der rechtsventrikulären Größe mit verbesserter Funktion hin (120). In Fällen in denen dies nicht zu beobachten ist, wird eine bereits irreversible Myokardschädigung vor dem Pulmonalklappenersatz, meist in Kombination durch die vorangeschrittene Dysfunktion und einer Schädigung des Myokards infolge vorangegangener Operationen (z.B. kardiopulmonalen Bypass, chirurgisch bedingter Narbenbildung) spekuliert (120).

In keiner der Gruppen hatte der PPVI einen signifikanten Einfluss auf die TAPSE im Follow-up. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen einer früheren Studie von Pagueirelias et al. überein (121). Die von den Autoren berichtete signifikante Abnahme des diastolischen RV-Volumens und Zunahme des Schlagvolumens mit gleichzeitiger Verbesserung der linksventrikulären Funktion im MRT beeinflusste die echokardiografisch gemessenen TAPSE nicht (121). In der vorliegenden Studie kam es in der PI-Gruppe und in der PS+PI-Gruppe sogar zu einer geringen Abnahme des TAPSE, in der PS-Gruppe hingegen zu einem Anstieg, der vermutlich aufgrund der kleinen Patientenanzahl (N=3) nicht signifikant war. Diese Unterschiede spiegeln die unterschiedlichen physiologischen Vorgänge in volumen- und drucküberlasteten Ventrikeln wider (47, 101, 122). Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer chronischen PI meist zu spät einen PVI erhalten, so dass der Ventrikel sich nach reduzierter Volumenbelastung nicht komplett erholen kann. Daher verbessert sich die Ejektionsfraktion (EF) bzw. TAPSE trotz der Abnahme des enddiastolischen Volumens und des erhöhten Schlagvolumens nicht (47, 121, 122).

In der vorliegenden Analyse entwickelte keiner der Patienten eine höhergradige PI, bei 18 % trat in der Nachbeobachtungszeit eine triviale bis milde PI auf. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen überein (115, 123–127).

5.3 Einfluss auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Entstehung der Trikuspidalklappeninsuffizienz beruht vermutlich aus der Druckbelastung und damit erhöhten Nachlast bedingt durch die Pulmonalklappenstenose und/oder der Volumenbelastung infolge der Pulmonalklappeninsuffizienz (6, 11, 128, 129). Die dadurch resultierende ringförmige Dilatation des rechten Ventrikels mit verbundener Dilatation des Trikuspidalanulus führt zu einem unzureichendem Schluss der Klap-pensegel (11, 128–130). Zudem können Faktoren wie Folgen einer zuvor durchgeführten Korrekturoperation oder angeborene Fehlbildungen der Herzklappe Einfluss da-rauf nehmen (11, 128). Laut Untersuchungen kann bei Patienten mit Fallot-Tetralogie in seltenen Fällen eine angeborene Fehlbildung der Trikuspidalklappe vorliegen (130–132). Ein transatrialer Verschluss des Ventrikelseptumdefektes oder eine transatrial Myektomie des RVOT kann zur Verletzung der Trikuspidalklappe führen (130, 133). Die Ursache, welche in der vorliegenden Dissertation zu einer Trikuspidalklappenin-suffizienz führte, wurde nicht untersucht. Unter Berücksichtigung der Heterogenität der Patienten, waren es wahrscheinlich mehrere Faktoren, die dazu beigetragen haben. Im Follow-up konnte nach Meldoyklappenimplantation eine echokardiographisch ge-messene Verbesserung der Trikuspidalinsuffizienz nachgewiesen werden. Die nur in der Gesamtgruppe und der PI-Gruppe signifikant war.

Jones et al. beschrieben 2016 in einer multizentrischen Studie ebenfalls die Reduktion der TI nach PPVI (128). Wobei die Verbesserung der TI in der PI-Gruppe durch die gemessene TV-Ringgröße und der Schweregrad der TI nicht im Zusammenhang mit dem Schweregrad der PI bei Studienbeginn gebracht wird (128). Sie vermuteten, dass die verbesserte Situation aufgrund des reduzierten RV-Volumen beding ist (128). Da-hingegen bestätigt er die Parallelen zwischen RV-Druck und TI, da es durch die Sen-kung des RV-Druckes zu einer Milderung der TI kommt (128). Wie es auch bei Patien-ten mit pulmonaler Hypertonie oder Pulmonalklappenstenose beschrieben wird (128, 134, 135). Anzumerken ist, dass in der genannten Studie ein großer Teil der Patienten eine moderate und schwere TI aufweisen, wohingegen in der vorliegenden Arbeit bei den Patienten nur eine milde bis moderate TI vorlag. Der Effekt der Reduktion des TI-Grades aber trotzdem nachzuweisen ist, und bei zehn von den ursprünglich dreiund-vierzig Patienten nach PPVI keine TI mehr bestand. Obwohl der RV-Druck signifikant gesenkt werden konnte, blieb bei den meisten Patienten der Grad der Trikuspidalin-suffizienz bestehen. Da wie oben erwähnt die Mechanismen der Ursache der Trikuspi-dalklappeninsuffizienz nicht untersucht wurden, ist ein nicht ansprechen trotz der

Verbesserten Druckverhältnisse aufgrund von angeborener Anomalie oder Schädigung durch frühere Operationen eine mögliche Erklärung.

In einer gematchten Kohortenstudie von Tanase et al. wird ebenfalls über eine Verbesserung der TI nach PPVI berichtet (129). In dieser Studie wird nachgewiesen, dass die TI keinen Einfluss auf das rechtsventrikuläre Remodeling nach PPVI hat und in der Gruppe mit vorbestehender sekundärer TI und der ohne TI gleichermaßen eine Steigerung der körperlichen Belastungsfähigkeit und der Verringerung der RVEDVi nachzuweisen ist (129). Ob eine Verbesserung des RVEDVi oder eine gesteigerte Belastungsfähigkeit der Patienten einen Zusammenhang mit dieser Beobachtung hat, wurde in dieser Studie nicht untersucht.

5.4 Einfluss auf das elektrophysiologische Substrat

Einfluss auf den Lagetyp

Die in der vorliegenden Studie identifizierte Abnahme des Rechtstyps von 34 % auf 29 % und des Sagittaltyp von 7 % auf 5 % weist auf eine reduzierte Rechtsherzhypertrophie hin. Parallel dazu nahm der Anteil der Patienten mit Links-, Indifferenz- und Steiltyp zu. Diese Lagetypen gelten bei Erwachsenen und Jugendlichen als normale Herzachse. Der Anteil der Patienten mit überdrehtem Rechtstyp verringerte sich von 7 % auf 3 % und der Anteil der Patienten mit überdrehtem Linkstyp nahm von 12 % auf 16 % zu.

Insgesamt zwölf Patienten zeigten im Follow-up eine Änderung des Lagetyps im EKG.

In der PS-Gruppe waren vier Patienten betroffen (jeweils n = 1: überdrehter Rechtstyp → Rechtstyp, Steiltyp → überdrehter Linkstyp, Steiltyp → Indifferenztyp, Sagittaltyp → Linkstyp). Bei dem Patienten, der vom Sagittaltyp zum Linkstyp wechselte, bedeutete die Änderung des Lagetyps eine reduzierte Rechtsherzbelastung.

In der PI-Gruppe kam bei sechs Patienten ein Lagetypwechsel vor (n = 2: Rechtstyp → Steiltyp, jeweils n = 1: Steiltyp → Indifferenztyp, Indifferenztyp → Linkstyp, Rechtstyp → Linkstyp, überdrehter Rechtstyp → überdrehter Linkstyp). Damit kam es bei drei Patienten zu einer Abnahme der Rechtsherzbelastung durch die Lagetypveränderung.

Die PS+PI-Gruppe verzeichnete nur zwei Patienten mit einem Lagetypwechsel (jeweils n = 1: Rechtstyp → Steiltyp, überdrehter Linkstyp → Indifferenztyp). Bei beiden kam es somit zu einer Normalisierung des Lagetyps.

Somit war bei sechs der zwölf Patienten mit einer Änderung des Lagetyps im Follow-up eine Reduktion der Rechtsherzbelastung durch Normalisierung des Lagetyps nachweisbar. Damit hatte bei dem Großteil der Patienten die verbesserte Hämodynamik und die Reduktion der Rechtsherzbelastung durch die Melodyklappenimplantation keinen relevanten Einfluss auf den Lagetyp. Dieser Befund ist durch das Vorliegen ventrikulärer Erregungsausbreitungsstörungen erklärbar.

Bei einem postoperativen RSB weisen die Patienten typischerweise einen Rechtstyp auf (6, 109) und bei einem LAH einen überdrehten Linkstyp (6, 109), der auch postoperativ nach Fallot-Korrektur und chirurgischem Ventrikelseptum-Verschluss auftreten kann (136). Derzeit fehlen Vergleichsstudien, die den Effekt nach Melodyklappenimplantation auf den Lagetyp untersuchen.

Einfluss auf die PQ-Zeit

In keiner Gruppe kam es zu einer signifikanten Änderung der PQ-Zeit. Bei jeweils einem Fall der PS-Gruppe und PI-Gruppe war im Follow-up ein neu auftretender AV-Block I° nachweisbar. Beide Patienten wiesen als Diagnose eine Pulmonalatresie mit VSD als angeborenen Herzfehler auf, die als Extremvariante der Fallot-Tetralogie gilt (7, 9). Die im Follow-up ermittelten echokardiografischen Ergebnisse waren gut. Dazu zählte eine andauernde Reduktion des RV-Drucks (33 mmHg und 37 mmHg), des Gradienten über der Melody-Klappe (16 mmHg und 12 mmHg), eine Reduktion des RV-Durchmessers und keine PI. Diese Befunde sprechen für ein positives RV-Remodeling beider Patienten nach dem PPVI. Laut Kimura et al. besteht ein Zusammenhang zwischen der RV-Vergrößerung und einer fortschreitenden AV-Leitungsstörung, wodurch Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besitzen (137). Dies ist aber keine Erklärung für den neu auftretenden AV-Block I° in der vorliegenden Studie. Bei der Analyse elektrokardiografischer Veränderungen im Langzeitverlauf nach der Korrekturoperation der Fallot-Tetralogie stellten Massin et al. eine Progression der PQ-Zeit und die Entwicklung eines AV-Blocks I° fest (138). Die Autoren führten dies auf die Korrekturoperation zurück, da in 0,3–0,7 % der Fälle nach Herzoperationen und vor allem nach einem VSD-Verschluss verzögerte AV-Leitungsstörungen auftreten (138–140). Dieser Zusammenhang kommt auch für den vorliegenden Fall als mögliche Ursache in Frage. In einem Fallbericht von Ruf et al trat ein transienter AV-Block III° nach PPVI auf, der nach 3 Wochen wieder spontan in einen Sinusrhythmus umkehrte (141). Als pathophysiologische Ursache

wurde eine mögliche Kompression des atrioventrikulären Bündels (AV-Knoten) mit reversibler Läsion vermutet (141). Helal et al. fanden bei ihrer Analyse der PQ-Zeit nach PPVI bei Kindern keine signifikante Veränderung (142).

Ob die PQ-Zeit-Verlängerung und der AV-Block I° in der vorliegenden Studie durch die vorangegangene Korrekturoperation oder aufgrund der Manipulation bei der Melodyklappenimplantation entstanden ist, lässt sich nicht abschließend beantworten. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zu PQ-Zeit-Veränderungen nach einem PPVI sind weitere Untersuchungen zu dieser Thematik erforderlich.

Einfluss auf die QRS-Dauer

Die QRS-Dauer veränderte sich im vorliegenden Kollektiv nach dem PPVI nicht signifikant. Vor allem kam es zu keiner signifikanten Verringerung der QRS-Dauer in der PI-Gruppe, die von Plymen et al. beschrieben wurde (143). Auch andere Studien, die die QRS-Dauer nach PPVI untersuchten, konnten die Ergebnisse von Plymen et al. nicht bestätigen (142, 144–146). Harrild et al. wiesen zwar eine signifikante Abnahme der QRS-Amplitude bei gleichzeitiger Reduktion der RV-Dilatation nach, die QRS-Dauer blieb aber unverändert (146).

In allen Studien schien der Progress der QRS-Dauer jedoch nicht voranzuschreiten. Dies lässt sich möglicherweise auf die verbesserte Hämodynamik und das RV-Remodeling zurückführen (144–146).

Einfluss auf ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen

In allen Subgruppen der vorliegenden Arbeit bestand vor dem Eingriff eine ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung in unterschiedlicher Ausprägung. Ein vorbestehender Schenkelblock blieb bestehen, was durch eine Schädigung mindestens eines Tawara-Schenkels durch die operative Korrektur zu erklären ist. Bei fünf Patienten (N=3 PS-Gruppe, N=2 PI-Gruppe) verschlechterte sich die ventrikuläre Erregungsausbreitung (neu auftretende inkomplette RSB, inkomplette RSB → komplette RSB, komplette RSB → RSB + LAH). Die Ursache ist unbekannt, vermutlich wurde durch die Manipulation und Irritation des klappentragenden Stents und/oder des Prestents im RVOT ein Tawara-Schenkel geschädigt. Auch eine Kompression und nachfolgende Durchblutungsstörung sind denkbar. Weitere Studien zur Analyse der Ursachen und Folgen dieser Befunde sind notwendig, um diese Thesen zu bestätigen.

Paech et al. überprüften den Einfluss der QRS-Breite auf das rechtsventrikuläre Remodeling nach PPVI, indem sie Patienten nach Fallot-Korrektur mit und ohne RSB verglichen (147). Patienten ohne RSB und schmalen QRS-Komplexen wiesen eine signifikant bessere RV-Funktion und kleinere RV-Volumina auf (147). Daraus schlossen die Autoren, dass die QRS-Dauer und eine vorbestehende rechtsventrikuläre elektrische Dysfunktion das RV-Remodeling beeinflussen können (147).

Dies könnte mit dem Ergebnis von Hui et al., die einen Zusammenhang von dem postoperativ aufgetretenem RSB und elektromechanischer Dyschronie mit verminderter Kontraktilität und rechtsventrikuläre Dilatation bei Fallot Patienten beschreiben, wodurch ein eingeschränktes Potential zum rechtsventrikulären Remodeling bei diesen Patienten denkbar scheint, in Einklang gebracht werden (148).

Motonaga et al. untersuchten in einer Metaanalyse bei Patienten nach Fallot-Korrektur die hämodynamische Bedeutung des RSB (149). In dieser Studie wurden die Ergebnisse mehrere Autoren, die einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik durch die rechtsventrikuläre Resynchronisationstherapie nachweisen, vorgestellt (149).

Auch Dubin et al. beschrieben eine Verringerung der QRS-Dauer mit Steigerung des Herzzeitvolumen durch AV-Stimulation bei Patienten mit RV-Dysfunktion und RSB (150).

Ob eine Resynchronisationstherapie ein besseres rechtsventrikuläres Remodeling nach PPVI bei Patienten mit RSB und schwerer RV-Dysfunktion fördert, bleibt in dieser Arbeit unbeantwortet und ist ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen.

5.5 Einfluss auf den laborchemischen Biomarker BNP

Der laborchemische Biomarker BNP kann in der Diagnostik bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ein Parameter zur Verlaufskontrolle sein und hat in Studien eine nachgewiesene Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung. (110, 151–156). Aufgrund der geringen Fallzahl und der nicht standardisierten Bestimmung in der vorliegenden Arbeit ist die Aussagekraft der Ergebnisse bezüglich des BNP gering. Bei drei Patienten mit vor der Melodyklappenimplantation erhöhten BNP-Wert kam es nach der Intervention zu einer Normalisierung, was auf einen positiven Effekt der Wiederherstellung einer suffizient arbeitenden Pulmonalklappe für die ventrikuläre Funktion hindeutet, unabhängig von der zugrundeliegenden Primärläsion.

Bei einem Patienten mit einer schweren Melodyklappenstenose und einer neu auftretenden TI war dagegen im Follow-up ein deutlicher Anstieg des BNP nachweisbar. In der Literatur fehlen bisher Studien zu dieser Thematik. Daher sind prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl notwendig, um den Stellenwert von BNP bei diesen Patienten und seine prognostische Wertigkeit für Re-Interventionen zu analysieren.

Aufgrund der Heterogenität der Patienten mit angeborenen Herzfehlern und der altersabhängigen BNP-Normwerte wird der Nutzen des Parameters in der Literatur kontrovers diskutiert. Anders als bei Erwachsenen fehlen für Kinder eindeutige Richtlinien (110, 151). Zudem ist bei zyanotischen Herzfehlern die BNP-Ausschüttung aufgrund der chronischen Sauerstoffunterversorgung potenziell erhöht (157).

In der deutschen Leitlinie für Pulmonalklappeninsuffizienz und perkutanem Pulmonalklappenersatz wird auf die Nützlichkeit der Bestimmung der Herzinsuffizienzmarkern (BNP, NT-proBNP) hingewiesen, was in Kombination mit den bildgebenden Verfahren eine Einschätzung der eingeschränkten ventrikulären Funktion unterstützt (24). Mehrere Untersuchungen bei Patienten mit Fallot-Tetralogie konnte ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der rechtsventrikulären Funktionsstörung und des BNP-Wertes nachweisen (153, 155, 156).

In einer retrospektiven Arbeit vermuteten Hirono et al., dass bei asymptomatischen Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie der signifikante Anstieg von Serum-NT-pro-BNP ein erster Hinweis auf eine eingeschränkte Reserve der kardialen Funktion in einem noch kompensiertem Krankheitsstadium ist (153). Leider fehlen, um den klinischen Nutzen der routinemäßigen Bestimmung von BNP oder NT-pro-BNP zu empfehlen prospektive randomisierte Studien mit einer ausreichenden Fallzahl in der Kinderkardiologie.

5.6 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der nicht standardisierten Analysen fehlten im Follow-up einzelne Daten, wodurch sich die das Kollektiv verkleinerte. Da einige Patienten nur zur Intervention die teilnehmenden Zentren aufsuchten und ihre Nachsorge heimatnah stattfand, kam es zu einem weiteren Verlust von Follow-up Daten.

Eine mögliche Fehlerquelle ergibt sich daraus, dass die Befundung bzw. Durchführung der Echokardiografie-Daten in unterschiedlichen Instituten stattfand und von verschiedenen Untersuchern durchgeführt wurde.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie waren die Ursachen, warum es bei fünf Patienten zu einer Melodyklappenstenose kam, nicht nachvollziehbar.

Eine weitere Limitation ist die insgesamt kleine Patientenzahl im Untersuchungskollektiv, wodurch die Aussagekraft der Befunde begrenzt wird. Mögliche signifikante oder nicht signifikante Ergebnisse können sich in einer Studie mit einer größeren Fallzahl anders präsentieren. Ebenso könnten die Heterogenität der Patienten und die unterschiedlichen Gruppengröße die Resultate der vorliegenden Studie beeinflusst haben.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der hämodynamischen Akut- und Langzeitergebnisse (2 Jahres Follow-up) des perkutanen Pulmonalklappenersatzes (PPVI) mit der Melody-Klappe in der Gesamtgruppe und in Abhängigkeit von der Indikation Pulmonalklappeninsuffizienz (PI), Pulmonalklappenstenose (PS) oder ein kombiniertes Vitium (PS+PI). Weiter wurde der Einfluss des PPVI auf eine bestehende Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI), auf das elektrophysiologische Substrat und den Biomarker Brain Natriuretic Peptide (BNP) untersucht.

In allen Gruppen war direkt nach dem PPVI ein positiver Effekt auf die invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter nachweisbar, was den PPVI als effektive Therapiemöglichkeit zur Behandlung von RVOT-Dysfunktionen bestätigt. Auch die im 2-Jahres Follow-up echokardiografisch ermittelten Parameter, wie der RV-Druck und der Gradient über die Melody-Klappe, verbesserten sich in allen Gruppen signifikant. Im Gesamtkollektiv wiesen 8 % der Patienten im Follow-up eine rezidivierende Stenose auf. Diese Patienten zeigten als Primärläsion eine PS oder PS+PI. Eine progredient hämodynamisch wirksame PI war nicht nachweisbar. Der RV-Durchmesser reduzierte sich signifikant in der Gesamtgruppe, in den Untergruppen verfehlte die erkennbare Abnahme die statistische Signifikanz. Die Verminderung der TI in der PI-Gruppe beruhte vermutlich auf der Verringerung des RV-Durchmessers. Obwohl kein positiver Effekt auf die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) nachweisbar war, wiesen die Follow-up-Ergebnisse auf eine gute Klappenfunktion hin.

Deutliche Effekte des PPVI auf das elektrophysiologische Substrat waren nicht erkennbar. Trotz der echokardiografisch nachgewiesenen Verbesserung der Rechtsherzbelastung zeigten die untersuchten Parameter (z. B. QRS-Zeit) keine signifikanten Verbesserungen.

Die Ergebnisse zum Herzinsuffizienzmarker BNP haben aufgrund der geringen Anzahl an vorhandenen Werten eine geringe Aussagekraft. Dennoch war ein Trend zur Normalisierung zuvor erhöhter Werte und ein Wiederanstieg bei schwerer rezidivierender Stenose nachweisbar. Daher ist eine Implementierung dieses Parameters in der Nachsorge dieser Patienten in Betracht zu ziehen.

Aufgrund der vergleichbaren Langzeitergebnisse bei einem PPVI und chirurgischen Pulmonalklappenersatz stellt sich die Frage, ob die PPVI schon in einem früheren Krankheitsstadium, bevor es zu einer fortgeschrittenen und irreversiblen RV-

Dysfunktion kommt, zum Einsatz kommen sollte. Inwiefern Patienten von einer frühen PPVI profitieren und ob sich die Operationsintervalle dadurch verlängern, bleibt unklar. Diese Fragen sollten in zukünftigen Studien geklärt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011; 123(8):841–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405.
2. Deutsche Herzstiftung e.V. HH0219-Deutscher-Herzbericht-2018 2019 [Stand: 04.06.2021]. Verfügbar unter: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-05/HH0219-Deutscher-Herzbericht-2018.pdf>.
3. McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody® valve and Ensemble® delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1291:77–85. doi: 10.1111/nyas.12194.
4. Nordmeyer JG. Neue Aspekte der Therapie von kongenitalen Vitien : Evaluation von Verfahren zum chirurgischen und perkutanen Pulmonalklappenersatz; 2011.
5. Ewert P, Eicken A. Pulmonalklappeninsuffizienz bei EmaH – interventionelle Therapie. *Kardio up* 2020; 16(01):43–54. doi: 10.1055/a-0674-8350.
6. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie : Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 2., unveränderte Auflage. Stuttgart; 2018. Verfügbar unter: <http://d-nb.info/1163243841/04>.
7. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. Klinische Kinderkardiologie : Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4th ed. 2008. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
8. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet* 2000; 356(9239):1403–5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02844-0.
9. Schmid C, Asfour B. Leitfaden Kinderherzchirurgie. 2nd ed. 2009. Heidelberg: Steinkopff; 2009.
10. 023-018l_S2k_Pulmonalatresie-mit-Ventrikelseptumdefekt_2024-01 [Stand: 20.04.2024]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-018l_S2k_Pulmonalatresie-mit-Ventrikelseptumdefekt_2024-01.pdf.
11. Tetralogy of Fallot (TOF): Management and outcome - UpToDate; 2024 [Stand: 20.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/tetralogy-of-fallot-tof-management-and-outcome?search=management%20and%20outcome%20of%20tetral>

ogy%20of%20fallot&source=search_result&selectedTitle=1%7E121&usage_type=default&display_rank=1.

12. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Truncus arteriosus communis (TAC). In: Blum U, Hrsg. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 89–98 [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_TAC_final-Ber.pdf.
13. Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS) 2015:1–12 [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/2015_02_18_PA-IVS_Leitlinie_DGPK_2015_c.pdf.
14. Jux C, Weil J, Oberhoffer R, Bennink G. LL_valvPstnachVSS [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_valvPstnachVSS.pdf.
15. Rickers C, Horke A, Paul T. 25 LL D-Transposition der grossen Arterien 2013:1–10 [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/25%20LL%20D-Transposition%20der%20grossen%20Arterien.pdf.
16. Kaza AK, Lim H-G, Dibardino DJ, Bautista-Hernandez V, Robinson J, Allan C et al. Long-term results of right ventricular outflow tract reconstruction in neonatal cardiac surgery: options and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(4):911–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19660342/>.
17. theisen. LL_TAC_final-Ber [Stand: 17.05.2024]. Verfügbar unter: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL_TAC_final-Ber.pdf.
18. Hickey EJ, McCrindle BW, Blackstone EH, Yeh T, Pigula F, Clarke D et al. Jugular venous valved conduit (Contegra) matches allograft performance in infant truncus arteriosus repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(5):890–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313324/>.
19. Holmes AA, Co S, Human DG, Leblanc JG, Im Campbell A. The Contegra conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Pediatr Cardiol* 2012; 5(1):27–33. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529597/>.
20. Honjo O, Kotani Y, Akagi T, Osaki S, Kawada M, Ishino K et al. Right ventricular outflow tract reconstruction in patients with persistent truncus arteriosus: a 15-year experience in a single Japanese center. *Circ J* 2007; 71(11):1776–80. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965501/>.

21. Kim H-W, Seo D-M, Shin HJ, Park J-J, Yoon T-J. Long term results of right ventricular outflow tract reconstruction with homografts. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 44(2):108–14. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22263136/>.
22. Lund AM, Vogel M, Marshall AC, Emani SM, Pigula FA, Tworetzky W et al. Early re-intervention on the pulmonary arteries and right ventricular outflow tract after neonatal or early infant repair of truncus arteriosus using homograft conduits. *Am J Cardiol* 2011; 108(1):106–13. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530938/>.
23. Schreiber C, Eicken A, Balling G, Wottke M, Schumacher G, Un Paek S et al. Single centre experience on primary correction of common arterial trunk: overall survival and freedom from reoperation after more than 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(1):68–73. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869943/>.
24. H L. Leitlinie_PI-PKE_final [Stand: 30.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/PPT/Leitlinie_PI-PKE_final.pdf.
25. Bando K, Danielson GK, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ. Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(3):509–18. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70282-2.
26. ROSS D. CORRECTION OF PULMONARY ATRESIA WITH A HOMOGRAFT AORTIC VALVE. *The Lancet* 1966; 288(7479):1446–7. doi: 10.1016/S0140-6736(66)90600-3.
27. Boethig D, Goerler H, Westhoff-Bleck M, Ono M, Daiber A, Haverich A et al. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1):133–42. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.02.025.
28. Jashari R, Goffin Y, Vanderkelen A, van Hoeck B, Du Verger A, Fan Y et al. European homograft bank: twenty years of cardiovascular tissue banking and collaboration with transplant coordination in Europe. *Transplant Proc* 2010; 42(1):183–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.11.022.
29. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J* 2005; 26(5):433–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640261/>.
30. H L. Leitlinie_PI-PKE_final [Stand: 24.07.2022]. Verfügbar unter: https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/PPT/Leitlinie_PI-PKE_final.pdf.
31. Caldarone CA, McCrindle BW, van Arsdell GS, Coles JG, Webb G, Freedom RM et al. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved

- conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(6):1022-30; discussion 1031. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522300928435>.
32. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Eltayeb O, Yurdakok O, Turrentine MW. Contegra versus pulmonary homografts for right ventricular outflow tract reconstruction: a ten-year single-institution comparison. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2011; 2(4):541–9. doi: 10.1177/2150135111415711.
 33. Wells WJ, Arroyo H, Bremner RM, Wood J, Starnes VA. Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(1):88–96. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091813/>.
 34. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT et al. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III130-5. doi: 10.1161/01.CIR.102.suppl_3.III-130.
 35. Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P. Aortenklappenersatz mit Homografts. Eine Übersicht. *Herz* 2000; 25(7):651–8. doi: 10.1007/pl00001979.
 36. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. *Herzklappenchirurgie heute*; 2009 [Stand: 12.05.2024]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/63919/Herzklappenchirurgie-heute>.
 37. Patel PM, Tan C, Srivastava N, Herrmann JL, Rodefeld MD, Turrentine MW et al. Bovine Jugular Vein Conduit: A Mid- to Long-Term Institutional Review. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2018; 9(5):489–95. doi: 10.1177/2150135118779356.
 38. Boethig D, Thies W-R, Hecker H, Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(1):58–66. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15621472/>.
 39. Morales DLS, Braud BE, Gunter KS, Carberry KE, Arrington KA, Heinle JS et al. Encouraging results for the Contegra conduit in the problematic right ventricle-to-pulmonary artery connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(3):665–71. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935124/>.
 40. Haas F, Schreiber C, Hörer J, Kostolny M, Holper K, Lange R. Is there a role for mechanical valved conduits in the pulmonary position? *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5):1662-7; discussion 1667-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.10.054.

41. Vesely I. Heart valve tissue engineering. *Circ Res* 2005; 97(8):743–55. doi: 10.1161/01.RES.0000185326.04010.9f.
42. Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med* 1982; 307(9):540–2. doi: 10.1056/NEJM198208263070907.
43. Voet A, Rega F, van Bruaene A de, Troost E, Gewillig M, van Damme S et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol* 2012; 156(1):11–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078529/>.
44. Maostafa B-A, Seyed-Hossien M, Shahrokh R. Long-term Results of Balloon Pulmonary Valvuloplasty in Children with Congenital Pulmonary Valve Stenosis. *Iranian Journal of Pediatrics* 2013; 23(1):32–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574989/>.
45. 16_2020_pocket_leitlinien_emah [Stand: 16.10.2021]. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/16_2020_pocket_leitlinien_emah.pdf.
46. Attmann T. Perkutaner Pulmonalklappenersatz: Warum macht man das? Wie macht man das? Und was haben wir gemacht? *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2008; 22(2):98–102 [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00398-008-0621-9.pdf>.
47. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B et al. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *Eur Heart J* 2007; 28(15):1886–93. doi: 10.1093/eurheartj/ehm181.
48. Medtronic. Indications, Safety, and Warnings - Melody Transcatheter Pulmonary Valve (TPV); 2023 [Stand: 27.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-pulmonary-valve/melody-ensemble-system/indications-safety-warnings.html>.
49. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT et al. Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72(22):2717–28. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.039.
50. McElhinney DB, Zhang Y, Aboulhosn JA, Morray BH, Biernacka EK, Qureshi AM et al. Multicenter Study of Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 78(6):575–89. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.044.

51. van Dijk I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R et al. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart* 2015; 101(10):788–93. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306761.
52. MAPS ID: 503278-007 [Stand: 10.10.2021]. Verfügbar unter: https://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/cardio/M994099A001DOC1_Rev1A_view.pdf.
53. Edwards Lifesciences Corp - Edwards SAPIEN XT-Ventil erhält FDA-Zulassung für pulmonale Eingriffe; 2024 [Stand: 16.06.2024]. Verfügbar unter: <https://ir.edwards.com/news/news-details/2016/Edwards-SAPIEN-XT-Valve-Receives-FDA-Approval-For-Pulmonic-Procedures/default.aspx>.
54. Cools B, Brown S, Budts W, Heying R, Troost E, Boshoff D et al. Up to 11 years of experience with the Melody valved stent in the right ventricular outflow tract. *EuroIntervention* 2018; 14(9):e988-e994. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00054.
55. Kleideiter U, Dalla Pozza R, Haas NA. Pädiatrische Echokardiografie : Ultraschall des Herzens im Kindesalter und bei angeborenen Herzfehlern. Stuttgart; 2019. Verfügbar unter: <http://d-nb.info/1164994654/04>.
56. Georgiev S, Ewert P, Tanase D, Hess J, Hager A, Cleuziou J et al. A Low Residual Pressure Gradient Yields Excellent Long-Term Outcome After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(16):1594–603. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.037.
57. Jones TK, McElhinney DB, Vincent JA, Hellenbrand WE, Cheatham JP, Berman DP et al. Long-Term Outcomes After Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the US Investigational Device Exemption Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; 15(1):e010852. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8765216/>.
58. Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Hörer J, Cleuziou J et al. Munich Comparative Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13(7). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600110/>.
59. Uebing A, Eicken A, Horke A. Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalinsuffizienz 2015 [Stand: 02.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_Pulmonalinsuffnach_Goettingenjw011015.pdf.
60. Hribernik I, Thomson J, Ho A, English K, van Doorn C, Jaber O et al. Comparative analysis of surgical and percutaneous pulmonary valve implants over a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 61(3):572–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406369/>.

61. Medtronic. Melody TPV Ensemble II Delivery System - Transcatheter Pulmonary Valves; 2021 [Stand: 10.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-pulmonary-valve/melody-ensemble-system.html>.
62. Cheatham SL, Holzer RJ, Chisolm JL, Cheatham JP. The Medtronic Melody® transcatheter pulmonary valve implanted at 24-mm diameter--it works. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 82(5):816–23. doi: 10.1002/ccd.24821.
63. Giugno L, Faccini A, Carminati M. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Korean Circ J* 2020; 50(4):302–16. doi: 10.4070/kcj.2019.0291.
64. Momenah TS, El Oakley R, Al Najashi K, Khoshhal S, Al Qethamy H, Bonhoeffer P. Extended application of percutaneous pulmonary valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(20):1859–63. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442885/>.
65. Martin MH, Meadows J, McElhinney DB, Goldstein BH, Bergersen L, Qureshi AM et al. Safety and Feasibility of Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the Native Right Ventricular Outflow Tract: A Multicenter Pediatric Heart Network Scholar Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(16):1642–50. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077685/>.
66. Esmaeili A, Bollmann S, Khalil M, Rosa R de, Fichtlscherer S, Akintuerk H et al. Percutaneous pulmonary valve implantation for reconstruction of a patch-repaired right ventricular outflow tract. *Journal of interventional cardiology* 2018; 31(1):106–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940794/>.
67. Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2019; 15(2):122–32. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122.
68. Boshoff DE, Cools BLM, Heying R, Troost E, Kefer J, Budts W et al. Off-label use of percutaneous pulmonary valved stents in the right ventricular outflow tract: time to rewrite the label? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 81(6):987–95. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22887796/>.
69. Boudjemline Y, Brugada G, Van-Aerschot I, Patel M, Basquin A, Bonnet C et al. Outcomes and safety of transcatheter pulmonary valve replacement in patients with large patched right ventricular outflow tracts. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105(8-9):404–13. doi: 10.1016/j.acvd.2012.05.002.
70. Buber J, Assenza GE, Huang A, Valente AM, Emani SM, Gauvreau K et al. Durability of large diameter right ventricular outflow tract conduits in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2014; 175(3):455–63. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.023.

71. Georgiev S, Tanase D, Ewert P, Meierhofer C, Hager A, Ohain JP von et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in patients with dysfunction of a "native" right ventricular outflow tract - Mid-term results. *Int J Cardiol* 2018; 258:31–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.091.
72. Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Cohen S, Iserin L, Boudjemline Y. Results of transcatheter pulmonary valvulation in native or patched right ventricular outflow tracts. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107(11):592–8. doi: 10.1016/j.acvd.2014.07.045.
73. Malekzadeh-Milani S, Boudjemline Y. L'épopée de la valvulation pulmonaire percutanée dans les cardiopathies congénitales. *Presse Med* 2017; 46(6 Pt 1):580–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549630/>.
74. Meadows JJ, Moore PM, Berman DP, Cheatham JP, Cheatham SL, Porras D et al. Use and performance of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve in native and postsurgical, nonconduit right ventricular outflow tracts. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7(3):374–80. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001225.
75. Ruiz CE, Pasala TKR. Are We Ready for Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in Native Right Ventricular Outflow Tract? *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(16):1651–3. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.021.
76. Cools B, Brown SC, Heying R, Jansen K, Boshoff DE, Budts W et al. Percutaneous pulmonary valve implantation for free pulmonary regurgitation following conduit-free surgery of the right ventricular outflow tract. *Int J Cardiol* 2015; 186:129–35. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.108.
77. Armstrong AK, Balzer DT, Cabalka AK, Gray RG, Javois AJ, Moore JW et al. One-year follow-up of the Melody transcatheter pulmonary valve multicenter post-approval study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(11):1254–62. doi: 10.1016/j.jcin.2014.08.002.
78. Berman DP, McElhinney DB, Vincent JA, Hellenbrand WE, Zahn EM. Feasibility and short-term outcomes of percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in small (<30 kg) children with dysfunctional right ventricular outflow tract conduits. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7(2):142–8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000881.
79. Breatnach CR, McGuinness J, Ng LY, Franklin O, Redmond M, Nölke L et al. Procedural technique for hybrid pulmonary valve replacement in infants and small children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 59(4):823–30. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ejcts/article/59/4/823/6012803>.
80. Martin MH, Shahanavaz S, Peng LF, Asnes JD, Riley M, Hellenbrand WE et al. Percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in children weighing less than 20

- kg. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2018; 91(3):485–94. doi: 10.1002/ccd.27432.
81. Shahanavaz S, Qureshi AM, Levi DS, Boudjemline Y, Peng LF, Martin MH et al. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Melody Valve in Small Diameter Expandable Right Ventricular Outflow Tract Conduits. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(6):554–64. doi: 10.1016/j.jcin.2018.01.239.
 82. Holoshitz N, Ilbawi MN, Amin Z. Perventricular Melody valve implantation in a 12 kg child. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 82(5):824–7. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.25044>.
 83. Gupta A, Kenny D, Caputo M, Amin Z. Initial Experience with Elective Perventricular Melody Valve Placement in Small Patients. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(3):575–81. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-016-1550-0>.
 84. Hanser A, Michel J, Hornung A, Sieverding L, Hofbeck M. Coronary Artery Anomalies and Their Impact on the Feasibility of Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Pediatric cardiology* 2022; 43(1):8–16. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8766387/>.
 85. Medtronic. Therapy and Procedure - Melody Transcatheter Pulmonary Valve (TPV); 2023 [Stand: 30.04.2023]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-pulmonary-valve/melody-ensemble-system/therapy-procedure.html>.
 86. 966520. The Melody implantation Step-by-Step: A Proctor’s Guide [Stand: 15.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.aepc.org/uploads/page/doc/182/melody-implantation-step-by-step-a-proctors-guide-rev-1-may-10-2013.pdf>.
 87. Holzer RJ, Hijazi ZM. Transcatheter pulmonary valve replacement: State of the art. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016; 87(1):117–28. doi: 10.1002/ccd.26263.
 88. Chatterjee A, Bajaj NS, McMahon WS, Cribbs MG, White JS, Mukherjee A et al. Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8). doi: 10.1161/JAHA.117.006432.
 89. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation* 2008; 117(15):1964–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735779.

90. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, Schievano S, Jones A, McElhinney DB et al. Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart* 2011; 97(2):118–23. doi: 10.1136/hrt.2010.198382.
91. Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, Parenzan G et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation* 2007; 115(11):1392–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339542/>.
92. Schievano S, Petrini L, Migliavacca F, Coats L, Nordmeyer J, Lurz P et al. Finite element analysis of stent deployment: understanding stent fracture in percutaneous pulmonary valve implantation. *Journal of interventional cardiology* 2007; 20(6):546–54. doi: 10.1111/j.1540-8183.2007.00294.x.
93. Cardoso R, Ansari M, Garcia D, Sandhu S, Brinster D, Piazza N. Prestenting for prevention of melody valve stent fractures: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016; 87(3):534–9. doi: 10.1002/ccd.26235.
94. Gröning M, Tahri NB, Søndergaard L, Helvind M, Ersbøll MK, Ørbæk Andersen H. Infective endocarditis in right ventricular outflow tract conduits: a register-based comparison of homografts, Contegra grafts and Melody transcatheter valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56(1):87–93. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ejcts/article/56/1/87/5303948?login=true>.
95. Patel M, Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Iserin L, Boudjemline Y. Percutaneous pulmonary valve endocarditis: Incidence, prevention and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107(11):615–24. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187521361400237X>.
96. Sadeghi S, Wadia S, Lluri G, Tarabay J, Fernando A, Salem M et al. Risk factors for infective endocarditis following transcatheter pulmonary valve replacement in patients with congenital heart disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2019; 94(4):625–35. doi: 10.1002/ccd.28474.
97. Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R et al. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: A meta-analysis. *Journal of Cardiology* 2019; 74(3):197–205. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508719301145>.
98. Ditkowski B, Bezulska-Ditkowska M, Jashari R, Baatsen P, Moreillon P, Rega F et al. Antiplatelet therapy abrogates platelet-assisted *Staphylococcus aureus* infectivity of

- biological heart valve conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161(6):e457-e472. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.188.
99. Armstrong AK, Berger F, Jones TK, Moore JW, Benson LN, Cheatham JP et al. Association between patient age at implant and outcomes after transcatheter pulmonary valve replacement in the multicenter Melody valve trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2019; 94(4):607–17. doi: 10.1002/ccd.28454.
 100. Butera G, Milanesi O, Spadoni I, Piazza L, Donti A, Ricci C et al. Melody transcatheter pulmonary valve implantation. Results from the registry of the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 81(2):310–6. doi: 10.1002/ccd.24518.
 101. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Sridharan S, Schievano S, Mist B et al. Physiological and clinical consequences of relief of right ventricular outflow tract obstruction late after repair of congenital heart defects. *Circulation* 2006; 113(17):2037–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591438.
 102. Müller J, Engelhardt A, Fratz S, Eicken A, Ewert P, Hager A. Improved exercise performance and quality of life after percutaneous pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol* 2014; 173(3):388–92. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.002.
 103. Andresen B, Døhlen G, Diep LM, Lindberg H, Fosse E, Andersen MH. Psychosocial and clinical outcomes of percutaneous versus surgical pulmonary valve implantation. *Open Heart* 2018; 5(1):e000758. doi: 10.1136/openhrt-2017-000758.
 104. Rheinland-Pfalz L. Ethik-Kommission; 2024 [Stand: 01.09.2024]. Verfügbar unter: <https://laek-rlp.de/ausschuesse-kommissionen/ethikkommission/>.
 105. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(7):776-92; quiz 861-2. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731709003873>.
 106. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731710004347>.
 107. Hagendorff A, Stöbe S. Kapitel 6 - Einführung in die Beurteilung der Herzklappenerkrankungen. In: Hagendorff A, Hrsg. *Basiswissen Echokardiografie: "Ars*

- echocardiographica" - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose. 2. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2021. S. 293–355 Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437236235000061>.
108. Trappe H-J, Schuster H-P. EKG-Kurs für Isabel. 8., aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
 109. Lindinger A, Paul T, Gutheil H, Gass M, Hager A, Heßling G et al., Hrsg. EKG im Kindes- und Jugendalter: EKG-Basisinformationen - Herzrhythmusstörungen - angeborene Herzfehler im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. 7. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
 110. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(1):3–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600369/>.
 111. Butera G, Milanesi O, Spadoni I, Piazza L, Donti A, Ricci C et al. Melody transcatheter pulmonary valve implantation. Results from the registry of the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(2):310–6. doi: 10.1002/ccd.24518.
 112. Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J* 2011; 32(10):1260–5. doi: 10.1093/eurheartj/ehq520.
 113. Fraisse A, Aldebert P, Malekzadeh-Milani S, Thambo J-B, Piéchaud J-F, Aucoururier P et al. Melody® transcatheter pulmonary valve implantation: results from a French registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107(11):607–14. doi: 10.1016/j.acvd.2014.10.001.
 114. Morray BH, Jones TK, Coe JY, Gitter R, Martinez JZ, Turner DR et al. Implantation of the Melody transcatheter pulmonary valve PB1016 in patients with dysfunctional right ventricular outflow tract conduits. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(3):474–80. doi: 10.1002/ccd.27974.
 115. Sheth K, Azad S, Dalvi B, Parekh M, Sagar P, Anantharaman R et al. Early multicenter experience of Melody valve implantation in India. *Ann Pediatr Cardiol* 2021; 14(3):302–9. doi: 10.4103/apc.apc_73_21.
 116. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(18):1722–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.034.

117. Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW, Powell AJ, Marshall AC, Bacha EA et al. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience. *Circulation* 2006; 113(22):2598–605. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735676/>.
118. McElhinney DB, Cheatham JP, Jones TK, Lock JE, Vincent JA, Zahn EM et al. Stent fracture, valve dysfunction, and right ventricular outflow tract reintervention after transcatheter pulmonary valve implantation: patient-related and procedural risk factors in the US Melody Valve Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(6):602–14. doi: 10.1161/circinterventions.111.965616.
119. McElhinney DB, Zhang Y, Levi DS, Georgiev S, Biernacka EK, Goldstein BH et al. Re-intervention and Survival After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(1):18–32. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721080189>.
120. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(10):1664–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702018223>.
121. Pagourelas ED, Daraban AM, Mada RO, Duchenne J, Mirea O, Cools B et al. Right ventricular remodelling after transcatheter pulmonary valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90(3):407–17. doi: 10.1002/ccd.26966.
122. Lurz P, Nordmeyer J, Giardini A, Khambadkone S, Muthurangu V, Schievano S et al. Early versus late functional outcome after successful percutaneous pulmonary valve implantation: are the acute effects of altered right ventricular loading all we can expect? *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(6):724–31. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292132/>.
123. Bensemlali M, Malekzadeh-Milani S, Mostefa-Kara M, Bonnet D, Boudjemline Y. Percutaneous pulmonary Melody® valve implantation in small conduits. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110(10):517–24. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.013.
124. Cools B, Budts W, Heying R, Boshoff D, Eyskens B, Frerich S et al. Medium term follow-up after percutaneous pulmonary valve replacement with the Melody® valve. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015; 7:92–7. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.02.014.
125. Jalal Z, Valdeolmillos E, Malekzadeh-Milani S, Eicken A, Georgiev S, Hofbeck M et al. Mid-Term Outcomes Following Percutaneous Pulmonary Valve Implantation Using the "Folded Melody Valve" Technique. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14(4):e009707. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055198/>.

126. Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O et al. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J* 2019; 40(27):2255–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201.
127. Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Berman DP, Vincent JA et al. Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation* 2015; 131(22):1960–70. doi: 10.1161/circulationaha.114.013588.
128. Jones TK, Rome JJ, Armstrong AK, Berger F, Hellenbrand WE, Cabalka AK et al. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement Reduces Tricuspid Regurgitation in Patients With Right Ventricular Volume/Pressure Overload. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(14):1525–35. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.734.
129. Tanase D, Ewert P, Georgiev S, Meierhofer C, Pabst von Ohain J, McElhinney DB et al. Tricuspid Regurgitation Does Not Impact Right Ventricular Remodeling After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10(7):701–8. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.036.
130. Mahle WT, Parks WJ, Fyfe DA, Sallee D. Tricuspid regurgitation in patients with repaired Tetralogy of Fallot and its relation to right ventricular dilatation. *Am J Cardiol* 2003; 92(5):643–5. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291490300746X>.
131. Chan KC, Walker DR, Gibbs JL. Surgical correction of tetralogy of Fallot in the presence of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Int J Cardiol* 1989; 25(2):242–3. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167527389901162>.
132. Suzuki A, Yen Ho S, Anderson RH, Deanfield JE. Further morphologic studies on tetralogy of Fallot, with particular emphasis on the prevalence and structure of the membranous flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99(3):528–35. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522319369843>.
133. McGrath LB. Methods for repair of simple isolated ventricular septal defect. *Journal of Cardiac Surgery* 1991; 6(1):13–23. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8191.1991.tb00558.x>.
134. Saad MH, Roushdy AM, Elsayed MH. Immediate- and medium-term effects of balloon pulmonary valvuloplasty in infants with critical pulmonary stenoses during the first year of life: A prospective single center study. *Journal of the Saudi Heart Association* 2010; 22(4):195–201. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1016731510004604>.

135. Menzel T, Kramm T, Wagner S, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Meyer J. Improvement of tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(3):756–61. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497501035731>.
136. Rautenburg HW, Wagner R. Linksanteriorer Hemiblock (überdrehter Linkstyp) in EKG bei Kindern vor und nach Herzoperationen. *Klin Padiatr* 1983; 195(4):256–62. doi: 10.1055/s-2008-1034379.
137. Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T et al. Prognostic Significance of PR Interval Prolongation in Adult Patients With Total Correction of Tetralogy of Fallot. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2018; 11(11):e006234. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571179/>.
138. Massin MM, Malekzadeh-Milani SG, Schifflers S, Dessy H, Verbeet T. Long-term electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2011; 16(4):336–43. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1542-474X.2011.00460.x>.
139. Bolens M, Friedli B. Progressive atrioventricular block after total correction of Fallot's tetralogy, documented by repeat electrophysiological studies. *Cardiology* 1982; 69(4):185–91. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7172168/>.
140. Lin A, Mahle WT, Frias PA, Fischbach PS, Kogon BE, Kanter KR et al. Early and delayed atrioventricular conduction block after routine surgery for congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 140(1):158–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381087/>.
141. Ruf B, Eicken A, Hess J. Transient complete atrioventricular block after percutaneous pulmonary valve implantation. *Cardiol Young* 2010; 20(06):704–6. Verfügbar unter: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/transient-complete-atrioventricular-block-after-percutaneous-pulmonary-valve-implantation/660D0FB857F437E30C4440D8124DE9FC#>.
142. Helal AM, Baho HA, Elmahrouk AF, Mashali MH. PR and QRS interval changes after transcatheter pulmonary valve replacement in children. *Egypt Heart J* 2023; 75(1):66. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37486586/>.
143. Plymen CM, Bolger AP, Lurz P, Nordmeyer J, Lee TY, Kabir A et al. Electrical remodeling following percutaneous pulmonary valve implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107(2):309–14. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211609/>.
144. Esmaeili A, Khalil M, Behnke-Hall K, Gonzalez Y Gonzalez MB, Kerst G, Fichtlscherer S et al. Percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI) in non-obstructive right

- ventricular outflow tract: limitations and mid-term outcomes. *Translational pediatrics* 2019; 8(2):107–13. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161077/>.
145. Nguyen HH, Shahanavaz S, van Hare GF, Balzer DT, Nicolas R, Avari Silva JN. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation Alters Electrophysiologic Substrate. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(10). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121524/>.
 146. Harrild DM, Marcus E, Hasan B, Alexander ME, Powell AJ, Geva T et al. Impact of transcatheter pulmonary valve replacement on biventricular strain and synchrony assessed by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6(6):680–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300136/>.
 147. Paech C, Dähnert I, Riede FT, Wagner R, Kister T, Nieschke K et al. QRS Width as a Predictor of Right Ventricular Remodeling After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(6):1277–81. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-017-1658-x>.
 148. Hui W, Slorach C, Dragulescu A, Mertens L, Bijmens B, Friedberg MK. Mechanisms of right ventricular electromechanical dyssynchrony and mechanical inefficiency in children after repair of tetralogy of fallot. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2014; 7(4):610–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785673/>.
 149. Motonaga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: a reappraisal of results. *Circulation* 2014; 129(18):1879–91. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799504/>.
 150. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003; 107(18):2287–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732607/>.
 151. Cantinotti M, Walters HL, Crocetti M, Marotta M, Murzi B, Clerico A. BNP in children with congenital cardiac disease: is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol Young* 2015; 25(3):424–37. Verfügbar unter: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/bnp-in-children-with-congenital-cardiac-disease-is-there-now-sufficient-evidence-for-its-routine-use/3405A5DC0933C2D952093B111B82712C>.
 152. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(21):2140–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021324/>.

153. Hirono K, Sekine M, Shiba N, Hayashi S, Nakaoka H, Ibuki K et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of reoperation in children with surgically corrected tetralogy of fallot. *Circ J* 2014; 78(3):693–700. doi: 10.1253/circj.cj-13-1048.
154. Kitagawa A, Oka N, Kimura S, Ando H, Honda T, Takanashi M et al. Clinical utility of the plasma brain natriuretic peptide level in monitoring tetralogy of fallot patients over the long term after initial intracardiac repair: considerations for pulmonary valve replacement. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(4):752–8. doi: 10.1007/s00246-014-1075-3.
155. Wand O, Perles Z, Rein AJJT, Algur N, Nir A. Clinical, echocardiographic and humoral status of patients following repair of tetralogy of Fallot: comparison of the second to the first decade. *Isr Med Assoc J* 2007; 9(12):843–6.
156. Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O et al. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2011; 151(3):303–6. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527310004614>.
157. Baumgartner H, Backer J de, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42(6):563–645. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/6/563/5898606?login=false#313715121>.

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

