

Aortenklappeninsuffizienz und Aortenklappenersatz im Kindes- und Jugendalter

C. Rickers (Hamburg), Ina Michel-Behnke (Wien),
Peter Murin (Berlin), Samir Sarikouch (Hannover)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
und Angeborene Herzfehler am 24.04.2024

1. Geltungsbereich:

Aortenklappeninsuffizienz und Aortenklappenersatz im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). Chirurgie der Aortenklappe bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern incl. des Aortenklappenersatzes.

2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
2. mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess.

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt:

Tabelle 1: Beschreibung der Empfehlungsgrade

Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche Markierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Text auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Wir möchten deshalb darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

AAO	Ascendierende Aorta
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitoren
AI	Aorteninsuffizienz
AML	anterior mitral leaflet
ANP	A-type natriuretic Peptid
ARB	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker
AT1	Angiotensin 1
AKE	Aortenklappenersatz
AoK	Aortenklappe
AS	Aortenstenose
BAV	Bikuspide Aortenklappe (bicuspid aortic valve)
BD	Blutdruck
BNP	B-type natriuretic Peptid
CCB	Kalziumkanalblocker
CT	Computer-Tomographie
DAO	Deszendierende Aorta
DORV	Double outlet right ventricle
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
EKG	Elektrokardiographie
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
ERBST	Erregungsrückbildungsstörungen
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
KIGGS	Studie zur Kindergesundheit in Deutschland
LV	linker Ventrikel
LV Mass	Muskelmasse des linken Ventrikels
LVOT	left ventricular outflow tract
LVEDP	left ventricular enddiastolic pressure

LVEDD	enddiastolischer Diameter des LV
LVESD	endsystolischer Diameter des LV
LVEDV	enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels
LVESV	endsystolisches Volumen des linken Ventrikels
LMWH	low molecular weight heparine
MRT	Magnetresonanztomographie
PC-MRT	Phasenkontrast - MRT
SGA	small for gestational age
VC	vena contracta
VKA	Vitamin K Antagonisten
VTI	Velocity Time Integral (Echo)

3. Definition - Klassifikation - Basisinformation

Grundlage des Schlussmechanismus der Aortenklappe (AoK) ist eine dreidimensionale, halbmondförmige Aufhängung der drei Aortenklappentaschen an der Wand der Aortenwurzel und die Koaptation der freien Ränder der Taschen im Zentrum der Aorta. Wird diese komplexe Geometrie gestört, resultiert daraus eine mehr oder weniger ausgeprägte Aortenklappeninsuffizienz (AI), die akut oder chronisch sein kann, mit der Folge einer Regurgitation von Blut in den linken Ventrikel (LV). Eine akute AI kann zur raschen kardialen Dekompensation führen und sofortiges Handeln erfordern.

Das Ausmaß der AI wird in 3 Schweregrade eingeteilt (Tabelle 2). Hämodynamisch führt die AI zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels mit endsystolischer und enddiastolischer Ventrikelvergrößerung und konsekutiv reduzierter Ejektionsfraktion, sowie erhöhtem enddiastolischem Druck, erhöhter Wandspannung und einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Aufgrund eines reduzierten transmuralen myokardialen Druckgradienten und des niedrigen diastolischen Blutdruckes ist die koronare Perfusion beeinträchtigt, was schließlich in eine myokardiale Dekompensation münden kann ^{1, 2, 3}.

Die AI ist selten angeboren, sondern meist erworben als Folge entzündlicher oder degenerativer Klappenerkrankungen ^{4, 5}, einer Dilatation der Aortenwurzel, operativer und interventioneller Eingriffe an der Klappe oder aufgrund kardialer Fehlbildungen (z.B.: bikuspidale AoK, supracristaler VSD im outlet-Septum oder membranöse Subaortenstenose). In seltenen Fällen kann die gleiche pathologische Hämodynamik auch durch einen aorto-linksventrikulären Tunnel, ein akutes Trauma, eine akute Perforation eines Sinus Valsalva Aneurysmas oder eine Aortendissektion bedingt sein.

Tabelle 2: Graduierung der Schweregrade einer chronischen Aorteninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter.

	Schweregrad		
	Leicht	Mittel	Schwer
Klinisch Blutdruck/ Puls	Normale Blutdruckamplitude, normaler Ruhepuls	Erhöhte Blutdruckamplitude evtl. relative Bradykardie	Sehr große Amplitude, diastolischer Druck deutlich erniedrigt (RR sys. >90 Perz., diast <10.Perz.) ⁶ , erhöhter Ruhepuls ⁷
Echokardiographie (M-Mode) 2D LVEDD	Normale LV-Dimensionen ⁸ LVEDD (mm) = 38,537 x KOF ^{0.4509}	LV z-Score bis +3	LV z-Score > +3 ⁹ (bzw. > 65 mm) ^{7, 8}
2D LVESD	Normale LV-Dimensionen ⁸ LVESD (mm) = 24,231 x KOF ^{0.4469}	LV z-Score bis +3	LV z-Score > +3 ⁹ >(20)-25 mm/m ^{2, 10} bzw. > 50 mm ^{8, 10}
Regurgitationsjet: Geringster Durchmesser im Farbdoppler (vena contracta)	Erreicht AML VC < 0.3 cm	Überschreitet AML VC > 0.3 cm < 0.6 cm	Erreicht Herzspitze VC > 0.6 cm
Regurgitationsjet-Breite Fläche im Farbdoppler	< 25% des LVOT-Durchmessers	> 25% des LVOT und < 65%	> 65% des LVOT-Durchmessers
Regurgitationsfraktion ¹¹ (Echo-RF) LVOT oder A. subclavia links (VTI retrograd x100/VTI antegrad)	< 20%	20 – 39 %	> 40% ¹²
Pressure half time (msec) ^{13 14}	> 500	200-500	< 200
MRT: Regurgitationsfraktion per PC-Flussmessung ^{11, 12}	< 20%	20 – 39 %	> 40% holodiastolischer Rückfluss in DAO ¹²
Volumetrie LVEDV ¹⁵ , Demir ¹⁶ (Perz. 0-18 Jahre)	76 ± 8 ml/m ²	< 150 ml/m ² *	> 150 ml/m ² *
Volumetrie LVESV ^{15, 17, 18} (Perz. 0-18 Jahre)	24 ± 5 ml/m ²	< 60 ml/m ² *	> 60 ml/m ² *
Angiographie ¹⁹ KM-Injektion in die Aortenwurzel	Blutrückstrom nur in den LVOT bis max. Mitte LV. Vollständige Entfernung des KM mit jeder Systole.	Füllung von großen Anteilen, ggf. des gesamten LV. Kontrastdichte geringer als in der Aorta	Füllung des gesamten LV mit Kontrastdichte wie in der Aorta

Die Einteilung in leicht, mittel und schwer wurde modifiziert nach ESC/EACTS und ACC/AHA guidelines^{4, 5}. Die Referenzen verweisen auf die zugrundeliegende Primärliteratur. Die Quellen und Websites der echokardiographischen Normalwerte und Z-Scores im Kindesalter sowie MRT-Referenzwerte und Perzentilen finden sich im Anhang 1 auf Seite 38 dieser Leitlinie. Die Vergrößerung des LV wird als Diagnosekriterium einer chronischen schweren AI angesehen. (*keine spezifischen Grenzwerte für Kinder vorhanden)

Aortenklappeninsuffizienz – Definition, Grundlagen

- Die Aorteninsuffizienz ist Folge eines unzureichenden Aortenklappenschlusses oder einer Klappentaschenperforation.
- Die Aortenklappeninsuffizienz ist häufiger erworben als angeboren.
- Die Taschenmorphologie kann normal sein (bei dilatierter Aortenwurzel), es können jedoch auch eine bikuspidale Klappe oder dysplastische Klappentaschen vorliegen.
- Hämodynamische Folgen sind eine Volumenbelastung des linken Ventrikels, eine Aortenwurzeldilatation und eine reduzierte Myokardperfusion. Eine progrediente Größenzunahme des LV und eine abnehmende Pumpfunktion deuten auf ein Versagen der Kompensationsmechanismen hin.

4. Epidemiologie

Der Anteil der kongenitalen Aortenklappeninsuffizienz an allen Herzfehlern bei Neugeborenen liegt bei 1,3%, von denen ca. 20% der Fälle als nicht trivial klassifiziert wurden und ist damit sehr viel seltener als die angeborene Aortenstenose.^{20, 21} Eine Prävalenz für ältere Kinder und EMAH kann nicht verlässlich angegeben werden. Das Auftreten einer bikuspiden Aortenklappe war 10-fach häufiger als in einer Kontrollgruppe ohne AI.²² Häufig besteht auch ein kombiniertes Aortenklappenvitium dessen führende Komponente oft eine Stenose ist.²³

5. Aortenklappeninsuffizienz bei EMAH

Eine isolierte AI kommt bei EMAH selten vor. Meistens finden sich auch Pathologien der Aortenwurzel oder anderer umgebender Strukturen. Ursächlich wird die AI durch eine primäre Erkrankung der Klappentaschen (dysplastische oder BAV) oder eine sekundäre Schädigung der AoK (z.B. Endokarditis, Aortenwurzeldilatation, perimembranöser VSD, Subaortenstenose) hervorgerufen. Das rheumatische Fieber war in der Vergangenheit eine wichtige Ursache der AI und ist es jetzt noch in den Entwicklungsländern. Die AI tritt auch gehäuft in Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen, wie dem Turner Syndrom, der Osteogenesis imperfecta oder einer Subaortenstenose auf.^{24, 25}

Eine zusätzliche Aortenwurzeldilatation findet sich insbesondere im Langzeitverlauf beim Truncus arteriosus, bei der Fallot'schen Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD, DORV, BAV sowie Aortopathien (z.B. Marfan-Syndrom).

6. Pathophysiologie

Die AI führt zu einem diastolischen Rückfluss von Blut über die AoK in den LV. Dieses führt im kompensierten Zustand aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus zu einem erhöhten Schlagvolumen und anfangs nur zu einem gering erhöhten enddiastolischen Druck. Das HZV kann lange erhalten bleiben und die Patienten sind häufig über Jahre asymptomatisch. Das erhöhte enddiastolische Volumen führt gemäß dem Gesetz nach Laplace zu einer erhöhten Wandspannung. Das Herz reagiert darauf mit einer kompensatorischen Myokardhypertrophie und behält somit zunächst einen unveränderten Masse-Volumen-Quotienten und einen normalen enddiastolischen Druck. Im Verlauf führt eine schwere AI zu erhöhten enddiastolischen und end-systolischen Volumina mit pathologischer Wandspannung und Abnahme der Compliance sowie der Ejektionsfraktion. Aufgrund des niedrigen diastolischen Blutdrucks und des erhöhten LVEDP kommt es zu einer reduzierten myokardialen Perfusion. Im Verlauf entwickelt sich zusätzlich eine diffuse Myokardfibrose und es drohen irreversible Myokardschäden, die auch nach einem Klappenersatz persistieren können.

Bei einer akuten AI mit hohem Regurgitationsvolumen reichen die autonomen Regulationsprozesse des Herzens nicht mehr aus, um ein ausreichendes HZV aufrecht zu erhalten und es droht ein Kreislaufschock mit Pumpversagen und Lungenödem.

7. Leitsymptome

Eine chronische Aorteninsuffizienz ruft über lange Zeit keine oder nur geringe Symptome hervor. Gelegentlich bestehen Palpitationen. Mögliche Zeichen einer schweren Aorteninsuffizienz sind: Rasche Ermüdbarkeit, belastungsabhängige Dyspnoe, thorakale Schmerzen, selten Schwindel und Synkope. Die Symptome gehen oft nicht mit der Schwere der Aorteninsuffizienz einher. Gelegentlich tritt bei den Patienten als Folge einer großen Blutdruckamplitude ein pulssynchrones Kopfnicken (Musset-Zeichen) oder ein Kopfdröhnen auf. Bei fortgeschrittenem Schweregrad und insbesondere bei akuter AI entstehen Zeichen der Linksherzinsuffizienz mit Tachykardie und Lungenödem. Typischerweise findet sich bei der klinischen Untersuchung ein pulsus celer et altus als Zeichen einer hohen Blutdruckamplitude und ein verbreiteter Herzspitzenstoß. Die Auskultation des Herzens ergibt ein proto-diastolisches Decrescendo-Geräusch über dem LVOT mit Punctum maximum im 2.

ICR rechts oder über dem Erb-Punkt (3. ICR parasternal links). Zusätzlich kann es zu einem spätdiastolischen rumpelnden Geräusch kommen, das durch den Blutreflux aus der Aorta der auf den atrialen Einstrom aus dem LA trifft, hervorgerufen wird (Austin-Flint-Geräusch). Durch das Pendelvolumen entsteht infolge einer relativen Aortenstenose ein spindelförmiges Systolikum mit Fortleitung in die Carotiden.

Kernaussage 2	Leitlinie Aortenklappeninsuffizienz
Aortenklappeninsuffizienz - Leitsymptome	
 DGPK	
<ul style="list-style-type: none">- Die chronische AI bleibt lange asymptomatisch.- Die führenden Symptome der chronischen AI sind Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsknick, Palpitationen, Rhythmusstörungen.- Die hohe Blutdruckamplitude kann zu Druck und Dröhnen im Kopf und pulssynchronem Kopfnicken (Musset-Zeichen) führen.- Bei schwerer AI kann die reduzierte myokardiale Perfusion zu Angina pectoris, Synkopen und selten zum plötzlichen Herztod führen.- Die akute schwere AI kann zur raschen kardiopulmonalen Dekompensation führen.	

8. Diagnostik

8.1 Zielsetzung

- Nachweis des Herzklappenfehlers
- Klärung von Ausmaß und Mechanismus der Klappeninsuffizienz
- Klärung ihrer hämodynamischen Relevanz, insbesondere die Auswirkungen auf Größe und Funktion des LV.
- Planung der Therapie (falls notwendig).

8.2 Bewertung der diagnostischen Verfahren

8.2.1 Echokardiographie:

Das Fundament für die Diagnostik ist die echokardiographische Untersuchung incl. der Doppler- und Farbdopplerechokardiographie zur Erfassung von Anatomie, Dimension und

Funktion der Aortenklappe und insbesondere zu der Bestimmung von Größe und Funktion des linken Ventrikels im zeitlichen Verlauf. Eine progrediente Größenzunahme oder eine im Verlauf abnehmende LV-Verkürzungsfraction deuten auf ein Versagen der Kompensationsmechanismen des linken Ventrikels hin, so dass eine operative Therapie zu erwägen ist.

Die Beurteilung des Schweregrades der Aorteninsuffizienz erfolgt unter Berücksichtigung von LV-Größe und Schlagvolumen, der Vena contracta, dem Ausmaß der Regurgitation in den linken Ventrikel sowie unter Berücksichtigung des retrograden Flusses in der deszendierenden Aorta oder der proximalen linken Arteria subclavia. Es soll stets die Beurteilung mehrerer qualitativer und quantitativer Parameter erfolgen.

Eine transösophageale Echokardiographie wird empfohlen, wenn die Aortenklappe in ihren morphologischen Details transthorakal nicht ausreichend dargestellt werden kann und zur intraoperativen Beurteilung.

8.2.2 Röntgen-Thorax:

Ein Thorax-Röntgenbild ist entbehrlich zur Diagnostik, jedoch zur Beurteilung der Herzgröße, des Weichtelschattens der Aorta und eines möglichen pulmonalvenösen Rückstaus hilfreich. Ist als präoperativer Ausgangsbefund sinnvoll.

8.2.3 EKG:

Ein EKG ist sinnvoll zur Ischämiediagnostik und Rhythmusanalyse, und zeigt eine LV-Hypertrophie an. Im Gegensatz zum druckbelasteten LV findet sich typischerweise ein tiefes Q in V6, eine Verspätung des oberen Umschlagpunktes und eine hohe T- und R – Amplitude in V6, sowie ein P sinistro-atriale.

8.2.4 Ergometrie:

Die Belastungsuntersuchung ist sinnvoll zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, sowie zur Detektion von Rhythmusstörungen oder einer Belastungsischämie des Myokards. Die Ergometrie ist hilfreich zur Verlaufsbewertung.

8.2.5 Spiroergometrie:

Zusätzlich zu den Parametern aus der Ergometrie kann bei der Spiroergometrie u.a. die ventilatorisch bestimmte anaerobe Schwelle als ergänzender Parameter zur Beurteilung einer möglichen Progression bei chronischer AI ermittelt werden. Dieser Wert ist unabhängig von

der Mitarbeit des Patienten und auch bei jungen Kindern sehr gut bestimmbar und reproduzierbar. Wiederholte Messungen (z.B. jährlich) unter Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte²⁶ sind notwendig, um ein Absinken der an der anaeroben Schwelle bestimmten Sauerstoffaufnahme zu erkennen. Dieses kann im Langzeitverlauf eine Operationsindikation erhärten.

8.2.6 Labordiagnostik:

NT-proBNP-Werte korrelieren mit dem Ausmaß der linksventrikulären Belastung und einem ungünstigen Langzeitverlauf bei Erwachsenen^{27, 28}.

8.2.7 Herzkatheteruntersuchung:

Bei Hinweisen auf strukturelle, hämodynamisch bedeutsame kardiale Begleiterkrankungen und ggfs. zur Darstellung der Koronararterien vor einer Aortenwurzelchirurgie ist ein diagnostischer Herzkatheter indiziert. Ein erhöhter LVEDP als Maß der LV-Belastung korreliert mit dem Schweregrad der AI. Mittels Angiographie kann die AI visualisiert und der Schweregrad eingestuft werden, sie ist heutzutage aber häufig aufgrund guter nicht-invasiver Bildgebung entbehrlich.

8.2.8 Magnetresonanztomographie:

Eine Magnetresonanztomographie wird zur Klärung des Ausmaßes der Aortenerkrankung empfohlen, wenn die Aorta dilatiert ist, oder bei nachgewiesener oder klinisch vermuteter Bindegewebserkrankung und bei Anomalie der Aortenklappe (bikuspid oder unikuspid) zur Planung des rekonstruktiven chirurgischen Eingriffs. Der Abgang der Koronararterien kann häufig gut dargestellt werden.

Die quantitative Bestimmung der Regurgitationsfraktion und der LV-Volumina/ Funktion in der MRT ist bei Kindern und Erwachsenen aufgrund der höheren Reproduzierbarkeit zu bevorzugen²⁹. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass wiederholte MRT-Untersuchungen mit dieser Fragestellung bei Kindern erst ab einem Alter, in dem keine Sedierung mehr erforderlich ist, (ca. 7-8 Jahre) durchgeführt werden sollten. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass für das Kindesalter bislang keine validierten Grenzwerte zur Graduierung einer AI vorliegen.

8.2.9 Computertomographie:

Alternative zur Darstellung der Klappen-, Aorten- und Koronaranatomie bei unzureichender echokardiographischer Darstellung oder Gründen die gegen eine MRT-Untersuchung

sprechen. (Cave: Strahlenbelastung). Bei EMAH kommt die CT zur Darstellung verkalkter Strukturen, bei V.a. eine Endokarditis, besonders vor Re-Eingriffen und bei Metall-Artefakten zum Einsatz.

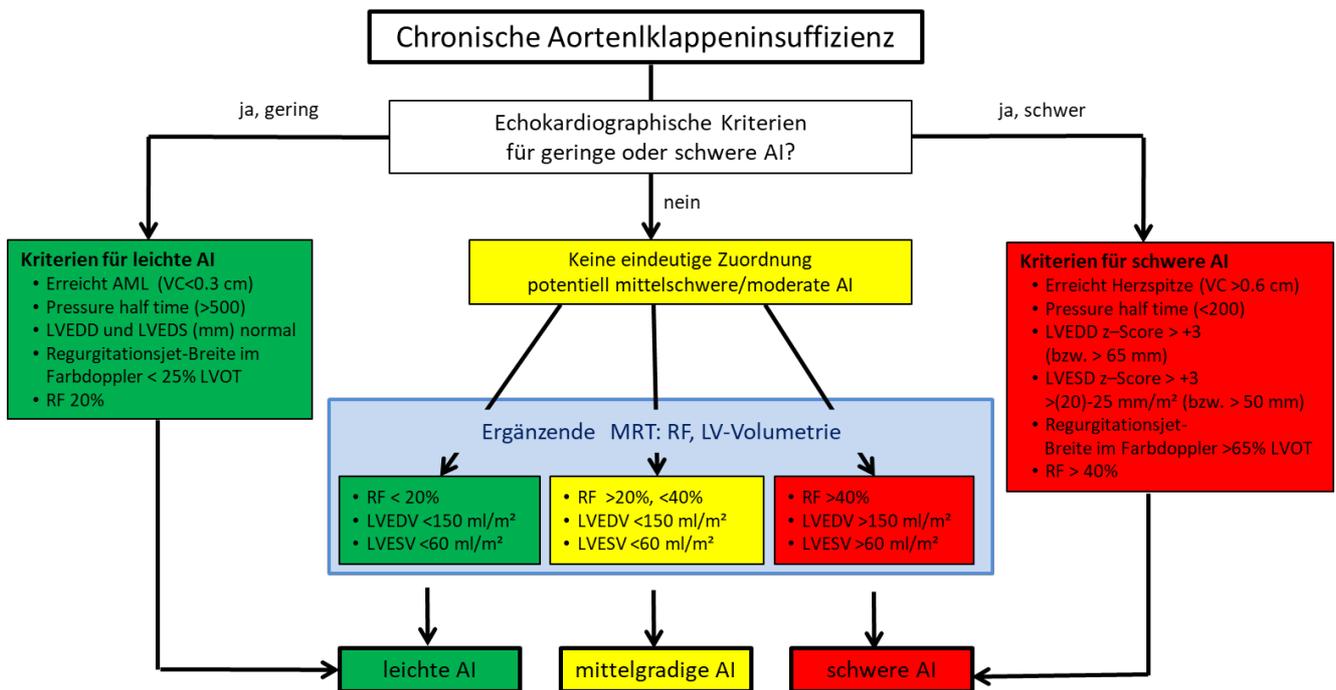


Abb. 1: Flussdiagramm zur Graduierung einer Aorteninsuffizienz mittels Echokardiographie und MRT. Die Kombination mehrerer Parameter und der Vergleich mit Normalwerten^{8, 9, 15, 17} ermöglicht die Ermittlung des Schweregrades einer AI.¹⁴ Wenn keine eindeutige echokardiographische und klinische Graduierung gelingt, sollte eine MRT erwogen werden.^{12, 29} Die Einteilung in leicht, mittel und schwer wurde modifiziert nach ESC/EACTS und ACC/AHA guidelines^{4, 5}. Die in der Abbildung erwähnten Indices und Zahlen wurden anhand publizierter Daten (Referenzen s.Tab.2) und mittels Expertenkonsens festgelegt. Validierungsstudien für das Kindesalter liegen bislang nicht vor. Die Quellen und Websites der echokardiographischen Normalwerte und Z-Scores im Kindesalter sowie MRT-Referenzwerte und Perzentilen finden sich im Anhang 1 auf Seite 38 dieser Leitlinie. Die teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den Messwerten und Z-Scores ist bei der Bewertung zu berücksichtigen. Die Vergrößerung des LV wird als Diagnosekriterium einer chronischen schweren AI angesehen. (*keine spezifischen Grenzwerte für Kinder vorhanden)

8.3 Differentialdiagnostik:

Andere Herzfehler mit ähnlicher Hämodynamik müssen ausgeschlossen werden: z.B. offener Ductus arteriosus, aorto-pulmonales Fenster, aorto-linksventrikulärer Tunnel, rupturiertes Sinus valsalva-Aneurysma.

8.4 Entbehrliche Diagnostik:

Eine szintigraphische Bestimmung der Regurgitationsfraktion oder der Myokardfunktion sollte wegen der Strahlenbelastung und der höheren Genauigkeit aktueller MRT- und echokardiographischer Techniken heute nicht mehr durchgeführt werden.

Empfehlung 1:	Leitlinie Aortenstenose
Apparative Diagnostik	 DGPK
Die primäre Diagnostik zur Beschreibung der Anatomie und Funktion der Aortenklappe soll durch transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgen.	Green
Eine Echokardiographie (TTE) soll primär und im Verlauf zur Bewertung der Hämodynamik sowie der LV-Volumina und Funktion mittels multipler Parameter vorgenommen werden.	Green
Die transoesophageale Echokardiographie (TEE) soll zur perioperativen Beurteilung der Aortenklappe insbesondere bei EMAH und bei V.a. Endokarditis erfolgen.	Green
Die kardiale MRT sollte zur Bewertung des Schweregrades der AI unter Berücksichtigung des Patientenalters, bei eingeschränkter LV-Funktion und Verlaufskontrolle einer Aortendilatation eingesetzt werden. Sie spielt aber in der primären Diagnostik der Aorteninsuffizienz eine untergeordnete Rolle.	Yellow
Wenn keine eindeutige echokardiographische und klinische Graduierung gelingt, sollte eine MRT erwogen werden.	Yellow
Ein EKG soll zur Ischämiediagnostik und Rhythmusanalyse durchgeführt werden.	Green
Zur Diagnose der AI ist eine Herzkatheteruntersuchung nicht indiziert.	Red
Eine Herzkatheteruntersuchung kann zur selektiven Koronardarstellung, zur Bestimmung des LVEDP sowie bei anderweitig nicht klärbaren Befunden erwogen werden.	Grey
Die Ergometrie/ Spiroergometrie sollte zur Risikostratifizierung asymptomatischer Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz durchgeführt werden.	Yellow

9. Therapie

9.1 Kausale Therapie

Als kausale Therapie gilt die Beseitigung des Mechanismus, der zur Aortenklappeninsuffizienz führt (z.B. VSD, Subaortenstenose, Aortenwurzelerkrankung wie bei Marfansyndrom bzw. Aortopathie bei bikuspiden Aortenklappe). Nach einem VSD-Verschluss ist ein Fortschreiten der Aortenklappeninsuffizienz selten und ein Defektverschluss somit protektiv für die Entwicklung einer höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz.^{30, 31, 32}

9.2 Medikamentöse Dauertherapie

Im Kindesalter fehlt für eine medikamentöse Therapie mit Nachlast senkenden Medikamenten (z.B. ACE-Hemmer) ein sicherer Nachweis der Wirksamkeit, falls nicht gleichzeitig ein arterieller Hypertonus bzw. ein erhöhter peripherer Widerstand besteht^{10, 33}. Bei Erwachsenen gibt es Meta-Analysen, die einen günstigen Effekt nachweisen²³. Im Kindesalter werden Nachlastsenker bei höhergradiger AI mit dem Ziel eingesetzt den OP-Zeitpunkt hinauszuschieben. Die Verwendung von β -Blockern sollte zurückhaltend erfolgen, da sie die Diastole verlängern und sich damit das Regurgitationsvolumen vergrößert. Bei Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe werden ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB) und Betablocker zur Prävention einer frühzeitigen Dilatation der ascendierenden Aorta im Rahmen der assoziierten Aortopathie eingesetzt, wenngleich kein positiver Effekt nachgewiesen werden kann.^{34, 35} Bei Patienten mit Marfan-Syndrom oder anderen Aortopathien werden Betablocker und ARB eingesetzt, um den Signalweg von TGF β zu inhibieren und der Dilatation der Aorta entgegenzuwirken.³⁶

9.3 Symptomatische Akuttherapie

Eine akute Aortenklappeninsuffizienz im Kindesalter ist sehr selten, kann jedoch z.B. nach einer Endokarditis, einem Thoraxtrauma, einer Aortendissektion bei Marfan-Syndrom oder nach einer Ballonvalvuloplastie auftreten. In schweren, akuten Fällen können eine kreislaufstützende Medikation und ggfs. mechanische Beatmung notwendig sein. Bei der Verwendung von Medikamenten, die den Systemwiderstand senken können, ist auf den diastolischen Blutdruck im Hinblick auf eine ausreichende Koronarperfusion zu achten.

9.4 Interventionelle Therapie

Der interventionelle Klappenersatz ist im Kindesalter derzeit nicht indiziert. Limitierungen bei Kindern betreffen die geringen Gefäßdurchmesser, die allerdings durch einen transapikalen

Zugang oder generell als Hybrideingriff an der Herz-Lungen-Maschine überwunden werden können. Im Rahmen einer Aortenklappendysfunktion wird der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) für Erwachsene erst ab dem 75. Lebensjahr (mit einer Grauzone ab dem 70. Lebensjahr) empfohlen³⁷. Vereinzelt wurden junge Erwachsene in kleineren Serien außerhalb der Zulassung mit dieser Technik behandelt^{38, 39}. Bei hoher Re-Interventionsrate und fehlenden Langzeitdaten kann derzeit keine Therapieempfehlung für ältere Kinder und junge EMAH ausgesprochen werden. Insgesamt liegen kaum Daten zur TAVI bei Aortenklappeninsuffizienz vor, in den meisten publizierten TAVI-Studien war eine AI ein Ausschlusskriterium.

9.5 Operative Therapie

9.5.1 Indikation

Eine operative Versorgung ist bei Auftreten von klinischen Symptomen und bei im Verlauf abnehmender systolischer Funktion indiziert. Bei asymptomatischen Patienten kann der optimale Operationszeitpunkt hinsichtlich einer Langzeitprognose aus den bisherigen wissenschaftlichen Studien nicht eindeutig abgeleitet werden. Als OP-Indikation gelten aktuell eine schwere Ventrikeldilatation (ausgewachsene Patienten: LVDES > 50 mm bzw. > 25 mm/m²) oder eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion (EF ≤50%).^{4, 14, 34} Bei asymptomatischen Patienten, die die Grenzwerte noch nicht erreicht haben, kann auch eine progressive Ventrikeldilatation (Erwachsene LVDED > 65mm) bzw. Verschlechterung der LV-Funktion (EF 50-55%) über 12 – 24 Monate eine Operationsindikation anzeigen.^{14, 34, 40} In weiteren echokardiographischen Studien bei Erwachsenen wurden ungünstige Verläufe bereits ab 20-22 mm/m² endsystolischen LV-Durchmesser beschrieben.^{33, 41, 42}

Die Indikationskriterien zum primären chirurgischen Eingriff sind für Rekonstruktion oder Ersatz der Klappe identisch. . Besteht eine Aortenwurzeldilatation sollte eine Operation unabhängig von dem Ausmaß der begleitenden AI durchgeführt werden, wenn der Aortendurchmesser ≥ 55 mm (bzw. > 27,5 mm/m²) beträgt.^{34, 43} Liegt ein Marfan- bzw. Loeys-Dietz-Syndrom oder eine bikuspidale Aortenklappe vor, wird die OP-Indikation früher gestellt. Bei Marfan- oder Loeys-Dietz-Syndrom wird die Dilatation des Aortensinus auf ≥ 50 mm, bzw. ≥ 45 mm bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. TGFBR1 oder TGFBR2 Mutation, Familienanamnese für Aortendissektionen, arterielle Hypertonie, Diameterzunahme > 3mm/Jahr) gesehen^{23, 44}. Bei der bikuspiden Aortenklappe liegen die Grenzwerte bei ≥ 55 mm, bzw. ≥ 50 mm bei zusätzlichen Risikofaktoren oder Aortenisthmusstenose^{5, 34, 44}. Für Kinder existieren hinsichtlich der OP-Indikation keine genauen Angaben zum Durchmesser der

Aortenwurzel. Als Annäherung kann man sich an der oberen Normgrenze für den Aortenwurzeldurchmesser nach Alter und Geschlecht orientieren⁴⁵. Zusätzlich muss auch eine übermäßige Progredienz des Aortendiameters berücksichtigt werden.

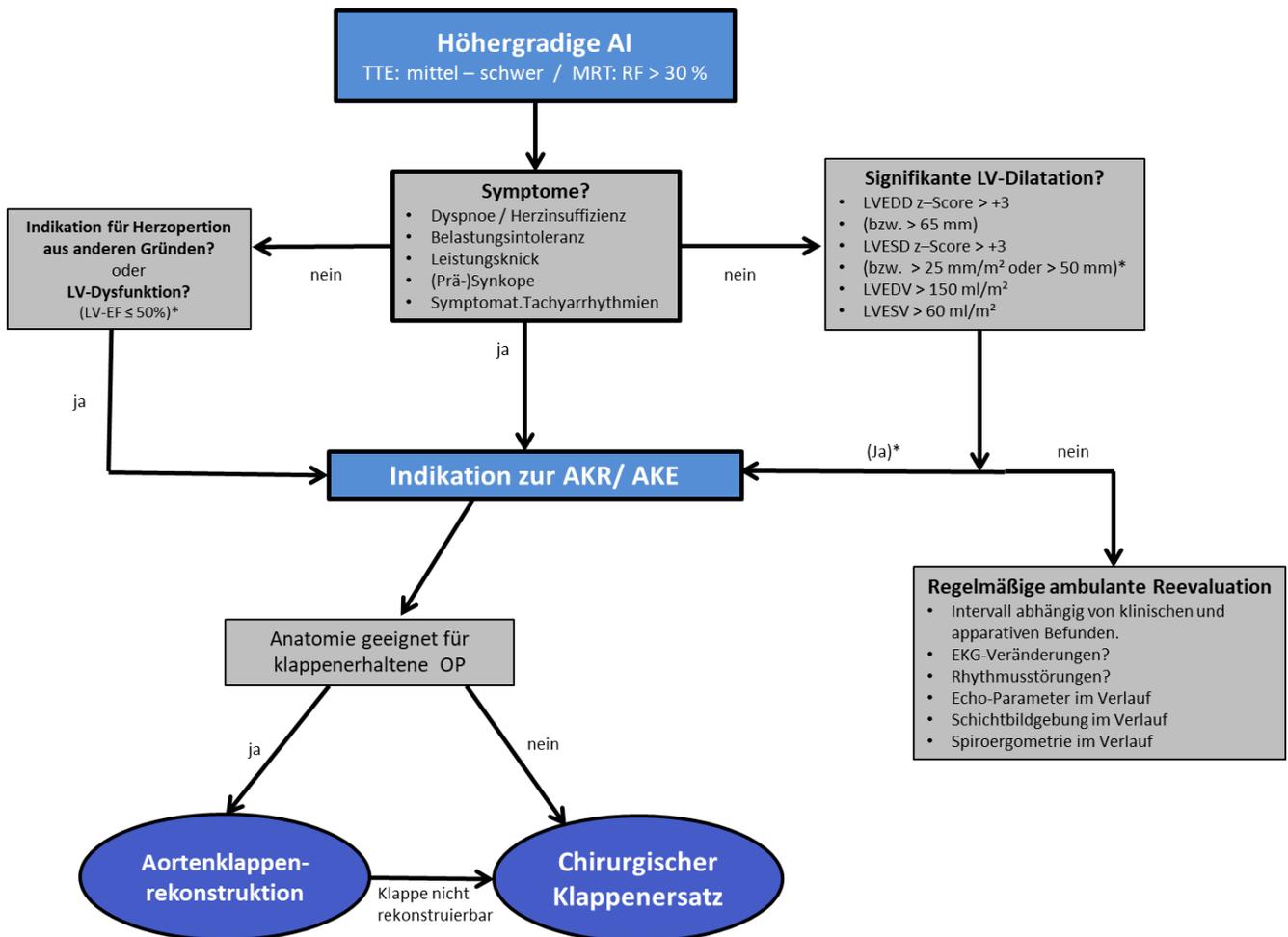


Abb. 2: Flussdiagramm zum Management von Patienten mit höhergradiger AI.

* Nach den Empfehlungen der ESC von 2021 besteht für die höhergradige AI (mittel und schwer) bei asymptomatischen Erwachsenen eine OP-Indikation, wenn die LVEF < 50% oder der LVESD > 50 mm beträgt. Bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen kann der optimale Operationszeitpunkt hinsichtlich einer Langzeitprognose aus den bisherigen wissenschaftlichen Studien nicht eindeutig abgeleitet werden und wurde daher extrapoliert.

Empfehlung 2: Leitlinie Aortenklappeninsuffizienz	 DGPK
Indikation zur operativen Therapie	
Eine Operation ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit AI.	
Bei asymptomatischen Patienten ist eine Operation indiziert, wenn eine schwere LV-Dilatation (Erwachsene: <u>endsystolisch >50 mm</u> bzw. >25 mm/m ² , enddiastolisch >65 mm; Kinder: LV z-Score >+3) vorliegt oder bei einer Einschränkung der LV EF (<50%).	
Bei asymptomatischen Patienten sollte eine Operation erwogen werden, wenn eine progressive LV-Dilatation besteht (Erwachsene: LVDD >65mm bzw. Verschlechterung der LV-Funktion (EF 50-55%) innerhalb von 12 – 24 Monaten.	
Eine Operation ist indiziert bei einer Aortenwurzeldilatation (≥55 mm, bzw. >27,5 mm/m ²) unabhängig vom Grad der AI.	
Bei Marfan-Syndrom/ Aortopathien bzw. bei einer bikuspiden Aortenklappe wird die OP-Indikation früher gestellt (Marfan: Ao-Sinus-Diameter: ≥50 mm bzw. 45 mm*; BAV: Ao-ascendens Diameter: ≥55 mm bzw. ≥50 mm*)	
Der katheterinterventionelle Klappenersatz sollte im Kindesalter und bei EMAH derzeit nicht durchgeführt werden.	

* bei zusätzlichen Risikofaktoren

9.5.2 Operationsverfahren

Bei einer Insuffizienz, die aufgrund von dysplastischen Taschen und/oder als Residuum nach einer chirurgischen/katheter-gestützten Intervention entsteht, wird insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine klappenerhaltende Rekonstruktion der Taschen angestrebt. Bei einer Kombination aus dilatierter Aortenwurzel und Klappeninsuffizienz ist Ziel der operativen Maßnahmen die klappenerhaltende Rekonstruktion/Ersatz der Aortenwurzel (Operation nach David oder Yacoub) bzw. Rekonstruktion der Klappentaschen mit Raffung des Aortenannulus. Falls ein Klappenersatz unabdingbar wird, stehen verschiedene Formen des Klappenersatzes (Homograft, Bioprothese, mechanische Klappe, Ross-Operation, Ozaki-Operation) zur Verfügung.

Verfügbare chirurgische Techniken:

- Klappenerhaltende Rekonstruktion – Klappenplastik / Trikuspidalisierung
- Aortenklappenringplastik (Schäfers)
- Rekonstruktion der Aortenwurzel - klappenerhaltend – (David, Yacoub)
- Ross-Operation
- Mechanischer Klappenersatz
- Biologischer Klappenersatz
- Ozaki-Operation

9.5.2.1 Klappenerhaltende Rekonstruktionsverfahren

Klappenplastik/Trikuspidalisierung

Bei einer flachen bikuspid/unikuspid angelegten Klappe und führender Insuffizienz ist eine haltbare Klappenfunktion schwieriger zu erreichen. Bei günstiger Taschen-Morphologie und ausreichend großem Annulus kann durch Valvotomie/ Kommissurotomie und Ausdünnen der Taschen eine bessere Mobilität der Klappe bei erhaltener Schließfunktion erreicht werden ⁴⁶. Bei normalgroßem Annulus und ausreichendem Klappengewebe kann zusätzlich eine Trikuspidalisierung erforderlich sein. Dabei werden neue Kommissuren oberhalb der Koronarostien aufgehängt und das fehlende Klappengewebe durch Flicken-Material (Perikard) ersetzt. Der Erfolg der Trikuspidalisierung scheint in Abhängigkeit von dem Umfang der Rekonstruktion, der resultierenden Taschen-Konfiguration und der Art des Flicken-Materials zu stehen ⁴⁶.

Aortenklappenringplastik

Bei Patienten mit abgeschlossenem Körperwachstum werden bei bikuspidaler Aortenklappe mit flachen Taschen und dilatierendem Annulus der freie Rand einzelner Taschen mit Nähten gerafft, sowie die subkommissuralen Dreiecke von Fibrose befreit. Um eine ausreichende Koaptationshöhe der Taschen zu erreichen, wird anschließend der Annulus mit einer PTFE-Naht (GoreTex™) auf Normalgröße gerafft ⁴⁷.

Rekonstruktion der Aortenwurzel – klappenerhaltend (David-, Yacoub-Operation)

Wenn die Aorteninsuffizienz durch eine Dilatation der Aortenwurzel und/oder der Aorta ascendens bedingt ist, kann bei günstiger Anatomie die Klappeninsuffizienz durch eine Rekonstruktion der Aortenwurzel erfolgreich behandelt werden.

Bei der David-Operation wird die dilatierte Aortenwand entlang der Kommissuren und Aufhängung der Klappentaschen bis an den Annulus reseziert. Die Koronarostien werden herausgelöst und mobilisiert. Eine passende Kunststoff-Rohrprothese wird dann von außen über die Aortenwurzel gestülpt und mit subannulären Nähten verankert. Damit wird die Dimension und Geometrie der gesamten Aortenwurzel fixiert. Die Aortenklappe und die Koronarostien werden von innen in die Prothese reimplantiert ⁴⁸. Die Erfolgsquote scheint bei trikuspiden Klappen am höchsten zu sein. Aktuelle Studien zeigen, dass auch bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen mit dieser Methode zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden können ⁴⁹. Bei der Yacoub-Operation wird die Aortenwand oberhalb der Kommissuren und der Aufhängung der Taschen ersetzt ohne den Annulus zu fixieren ⁵⁰. Sekundäre Aorteninsuffizienz und/oder Dilatation des Aortenannulus können bei dieser Methode zu Re-Interventionen führen.

Beide Techniken setzen eine ausreichende Größe des Aortenannulus bzw. der Aorta ascendens voraus und kommen idealerweise nach Abschluss der körperlichen Entwicklung zum Einsatz. Es sind aber auch Operationen bei Kindern beschrieben worden ^{51, 52}.

In der Regel ist der Diameter der zu implantierenden Aortenprothese ausschlaggebend. Realistisch und sinnvoll ist Einsatz von Prothesen ab 22-24 mm, d.h. etwa ab einem Aorten-Annulus-Diameter von ca. 20 mm, d.h. einem Alter ab ca. 12 Jahren (BSA ca. 1,3 m²), oder bei einem extrem dilatierten Annulus bei kleineren Kindern.

9.5.2.2 Aortenklappenersatz

Ross-Operation

Bei der Ross-Operation wird die Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe (Autograft) ersetzt und eine biologische Klappe in Pulmonalposition implantiert. Eine Antikoagulation ist nicht erforderlich. Die Operation kann in jedem Lebensalter durchgeführt werden und bietet den Vorteil, dass eine vitale Klappe mit Wachstumspotential in Aortenposition gebracht wird. Der Eingriff kann nach dem Säuglingsalter mit niedriger Früh- und Langzeitmortalität vorgenommen werden; allerdings besteht für das Kindesalter eine 100%ige Wahrscheinlichkeit einer Re-Operation, meistens im Bereich des Pulmonalklappenersatzes aber auch im Bereich des Autografts⁵³. In einigen Studien wurden die führende Aorteninsuffizienz, eine bikuspidale Aortenklappe und dilatierte Aortenwurzel bzw. Aorta ascendens als Risikofaktoren für frühere Reinterventionen am Autograft nach freiem

Wurzelsatz identifiziert^{54, 55}. Außerhalb des Kleinkindesalters scheint bei dieser Konstellation von Risikofaktoren eine Modifikation der Autograft-Implantation mit nativer, oder prothetischer Unterstützung des Autografts (subkoronare Implantation, „externally supported bzw. root enforced“ Ross mit Rohrprothese; s. Abb. 2) sinnvoll zu sein.^{56, 57, 58, 59, 60}

Die nur bedingte Langlebigkeit des Pulmonalklappenersatzes macht Folgeeingriffe (Klappenwechsel) erforderlich. Ein Teil dieser defekten Pulmonalklappen kann in zunehmendem Maße jedoch perkutan durch die Implantation von Katheterherzklappen behandelt werden^{61, 62}. Dezellularisierte pulmonale Homografts der neuesten Generation sind der jüngste Beitrag und zumindest im mittleren Follow-up vielversprechend.^{16, 63}

Mechanischer Klappenersatz

Der mechanische Klappenersatz bietet den Vorteil, dass die Lebensdauer der Klappe im Idealfall zeitlich nicht limitiert ist. Der Nachteil ist die Notwendigkeit der dauerhaften oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten, was insbesondere für Kinder und jungen Erwachsenen als suboptimal angesehen werden muss, da aufgrund ihrer körperlichen Aktivität eher mit traumatischen Blutungskomplikationen gerechnet werden muss. Die Rate an Thrombembolien / Blutungen im Kindesalter kann bis zu 1.5 % pro Lebensjahr bedeuten.^{64, 65} Im Falle einer späteren Schwangerschaft (EMAH-Patientinnen) bedeuten mechanische Klappen und Antikoagulation ein erhöhtes Risiko.⁶⁶

Für das Kindesalter ist darüber hinaus zu bedenken, dass die Klappen im Idealfall erst dann implantiert werden, wenn die anatomischen Verhältnisse am linksventrikulären Ausflusstrakt die Implantation einer permanenten Klappenprothese von ausreichender Größe nach Abschluss der körperlichen Entwicklung erlauben⁶⁴. Dementsprechend sind die kleinsten verfügbaren Prothesen für Säuglinge und die meisten Kleinkinder zu groß ist und stellen somit keine Option dar.

Bei erheblich dilatierter Aortenwurzel wird ein kompletter Ersatz der Aortenwurzel mit einer für Erwachsene geeigneten klappentragenden Rohrprothese erforderlich.

Biologischer Klappenersatz

Der biologische Klappenersatz kann in der Implantation eines Homografts, einer gestenteten Xenoklappe (meist mit Taschen aus Rinderperikard) oder einer porcinen Aortenwurzel bestehen. Biologische Klappenprothesen weisen im Kindesalter eine sehr begrenzte Haltbarkeit auf mit dem Risiko einer sehr raschen Degeneration und kardialen Dekompensation.⁶⁷

Der biologische Klappenersatz durch ein Homograft ist bei Verfügbarkeit die bevorzugte Methode, wenn eine destruierende Aortenklappenendokarditis vorliegt. Homografts als biologischer Klappenersatz bei Aorteninsuffizienz haben im Vergleich mit den anderen Verfahren (Ross-OP, mechanischer AKE) die höchste Re-Operationsrate, eignen sich jedoch, um einen begrenzten Zeitraum zu überbrücken^{65, 68}.

Für dezellularisierte Homografts, die in Aortenposition bei Kindern und jungen Erwachsenen eingesetzt werden können, liegen inzwischen Daten für eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren vor. Diese Implantate zeigten sich in ihrer Haltbarkeit kryokonservierten Homografts überlegen und erreichten etwa gleich gute Ergebnisse wie die Ross-Operation^{69, 70}.

Ozaki-Operation

Die Ozaki-Operation beinhaltet die individualisierte Konstruktion von Klappentaschen aus Glutaraldehyd-behandeltem autologen oder xenogenen Perikard. Die mittels spezieller Schablonen maßgeschneiderten Klappentaschen werden nach Exzision aller patienteneigenen Klappentaschen im Annulus der Klappe des Patienten adaptiert und fixiert. Wenn alle nativen Taschen ersetzt werden und mit Perikard wiederaufgebaut werden, wird die Ozaki-Operation zu den Klappenersatzoperationen gerechnet (auch „Neovalvulation“ genannt). Bei Erwachsenen zeigt diese Technik vielversprechende frühe Ergebnisse und kann bei jeglicher Anzahl von Taschenklappen und sowohl bei Aortenklappenstenosen als auch bei kombinierten Aortenklappenerkrankungen mit Insuffizienz der Klappe angewendet werden⁷¹. Bei Kindern im Kurzzeitverlauf wurden akzeptable Ergebnisse berichtet, mit guter Funktionalität der Klappe, allerdings auch frühe Re-Operationen^{53, 72}. Daten zum mittelfristigen Verlauf insbesondere unter dem Aspekt des weiteren Körperwachstums liegen noch nicht vor. Die Rolle dieser Technik für die Aortenklappenchirurgie im Kindes- und Jugendalter, kann derzeit noch nicht bewertet werden^{73, 74}.

Die bisherige Literatur zeigt, dass es bisher keinen idealen Aortenklappenersatz gibt. Dieses gilt für alle o.g. Verfahren, einschl. der Ross-Operation und des AKE mittels Homograft. Insbesondere bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zum Schulalter besteht eine bedeutsame Mortalität und Reoperationsrate.^{53, 65, 75, 76}

- Der mechanische Aortenklappenersatz hat die längste Haltbarkeit, mit dem Nachteil der Notwendigkeit einer dauerhaften oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten, was insbesondere für Kinder nachteilig ist. Re-Operationen werden in der Regel erforderlich, wenn Klappen unter (21-) 23 mm Diameter implantiert wurden.
- Bei geeigneten Patienten stellt die klappenerhaltende David-Operation eine Alternative dar.
- Die Ross-Operation kann in jedem Lebensalter durchgeführt werden und bietet den Vorteil, dass eine vitale Klappe mit Wachstumspotential (Autograft) in Aortenposition gebracht wird. Reoperationen nach einer Ross-Operation im Kindesalter sind jedoch unvermeidlich.
- Jenseits des Adoleszenten-Alters besteht nach der Ross-Operation eine Freiheit für eine Re-Operationen jeglicher Art von über 90% im 15-Jahres Follow-up.
- Aufgrund der schnellen Degeneration sind biolog. Xenografts heute insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen nicht mehr indiziert und sollten nur in Ausnahmefällen bei älteren EMAH zum Einsatz kommen.
- Kryokonservierte konventionelle Homografts als biologischer Klappenersatz bei Aorteninsuffizienz haben im Vergleich mit den anderen Verfahren die höchste Re-Operationsrate, eignen sich jedoch, um einen begrenzten Zeitraum zu überbrücken und sind Mittel der Wahl bei ausgeprägter Aortenwurzeldokarditis.
- Dezellularisierte Homografts in Aortenposition zeigen für ältere Kinder und Jugendliche gute Ergebnisse im kurz- und mittelfristigen Verlauf.
- Die Ozaki-Operation zeigt vielversprechende frühe Ergebnisse. Aussagen zum Wachstum oder der Langlebigkeit können noch nicht gemacht werden.

9. Verlauf und Prognose ^{22, 77}

Patienten mit akuter Aorteninsuffizienz bedürfen in der Regel eines umgehenden Klappenersatzes bzw. der Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache. Die Häufigkeit der postoperativen Kontrollen richtet sich nach den durchgeführten Eingriffen und deren Ergebnis.

Patienten mit chronischer Aorteninsuffizienz werden gerade im Kindesalter wegen der guten Rekompensationsmechanismen häufig erst in relativ fortgeschrittenen Stadien operiert. Die präoperativen Kontrollen sind abhängig vom Ausmaß der AI und der resultierenden klinischen Symptomatik, die Intervalle sind mit dem operierenden kinderherzchirurgischen Zentrum zu koordinieren.

Nach einem AKR / AKE dienen kurzfristige postoperative Kontrollen (3-6 monatlich) der Kontrolle der linksventrikulären Erholung. Bei positivem Verlauf können die Untersuchungen nach ca. einem Jahr auf jährliche Kontrollen gestreckt werden. Häufig zeigt sich erst nach Wegfall der Vorlasterrhöhung das Ausmaß der myokardialen Belastung mit postoperativ eingeschränkter systolischer Funktion, welche eine entsprechende Vermeidung von Maximalbelastungen oder eine medikamentöse Unterstützung erfordert. In solchen Fällen müssen eventuell vorhandene Arrhythmien durch Langzeit-EKG-Untersuchungen überwacht und ggf. therapiert werden.

Die Wahl des operativen Verfahrens bzw. des Klappenersatzverfahrens hat direkten Einfluss auf die Häufigkeit von Re-Eingriffen. Rekonstruktive chirurgische Verfahren zur Behandlung der Aorteninsuffizienz, die sich auf plastische Veränderungen auf den Bereich der Taschen beschränken, haben keine so guten Langzeit-Ergebnisse, wie z.B. die klappenerhaltende David-Operation ⁷⁸. Mit dieser Operationsmethode, die allerdings zarte Aortenklappentaschen voraussetzt, können 10 Jahres-Freiheiten von Re-Operationen von 90 % erreicht werden ⁷². Auch die Ergebnisse der Ross-Operation sind jenseits des Adoleszenten-Alters exzellent und erreichen 15-Jahres Freiheiten für jegliche Re-Operationen von über 90% ⁷².

Mechanische Herzklappen haben eine gute Langzeithaltbarkeit, jedoch zeigt sich in größeren Studien, dass Patienten mit mechanischem Klappenersatz ein schlechteres Überleben haben als die Normalpopulation, während Patienten nach Ross-OP nahezu gleiche Überlebensraten haben. Die Nachteile des mechanischen Aortenklappenersatzes im Kindesalter beinhalten unter anderem eine erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen und

Blutungen. Das Gesamtrisiko für Thrombembolien und Blutungen liegt bei mechanischen Klappen bei ca. 1.5 % pro Lebensjahr^{64, 65, 68}. Es besteht eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität der Kinder durch häufige Kontrolluntersuchungen, erhöhte Blutungsgefahr auch bei leichten Verletzungen durch die lebenslange Gerinnungshemmung. Die Häufigkeit einer Re-Operation im Kindesalter liegt bei 5-20% innerhalb von 10 Jahren^{65, 79}.

Biologische xenogene Herzklappen zeigen überaus schlechte Ergebnisse im Kindesalter und bei jungen Erwachsenenalter mit schneller Degeneration, plötzliche Todesfälle aufgrund rasant ansteigender Stenosegradienten sind beschrieben⁶⁷. Daher sollten xenogene Herzklappen in Aortenposition nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen.

Auch kryokonservierte menschliche Aortenklappen (Homografts) weisen neben einer eingeschränkten Verfügbarkeit und hoher operativer Mortalität eine rasche, immunologisch bedingte, Degeneration auf. Sie werden nur noch in Ausnahmefällen z.B. zur Behandlung einer Endokarditis implantiert⁶⁵. Nach Implantation eines kryokonservierten aortalen Homografts können ausgeprägte Verkalkungen dieses Grafts auftreten, wodurch Re-Operationen erheblich kompliziert werden. Die Ergebnisse dezellularisierter Homografts zum Aortenklappenersatz sind denen kryokonservierter Homografts deutlich überlegen und zellfreie menschliche Herzklappen könnten eine Alternative darstellen, wenn sich die Ergebnisse in den angelaufenen Studien auch im Langzeitverlauf bestätigen^{65, 69, 70}.

Für den Langzeitverlauf wichtig ist eine Unterscheidung in intra-annuläre Prozeduren wie beim mechanischen Aortenklappenersatz - und Aortenwurzeleingriffe, wie z.B. bei der Ross-Operation oder einem Homograft. Letztere haben durch die Notwendigkeit koronarer Re-Implantation eine höhere Gefahr von Ischämien postoperativ, aber auch im Langzeitverlauf. Bei der pädiatrischen Ross-Prozedur beträgt das Risiko für Koronarkomplikationen ca. 5%.⁵³ Bei entsprechendem Verdacht sollte dann eine weitergehende Bildgebung, z.B. mittels Computertomographie oder Perfusions-MRT erfolgen.

9.1 Endokarditisprophylaxe

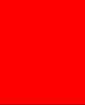
Während für Patienten mit nativer Aortenklappeninsuffizienz nach neuesten Leitlinien eine Endokarditisprophylaxe nicht mehr empfohlen ist, wird bei residuellen Klappendysfunktionen (z.B. AI nach VSD-Verschluss) oder nach Klappenersatz sowie ausgedehnten rekonstruktiven Verfahren eine Endokarditisprophylaxe weiterhin empfohlen (DGPK LL Endokarditis). Das höchste Risiko für eine Endokarditis nach AKE haben Patienten mit biologischen Prothesen.

Auf die Wichtigkeit einer gründlichen Zahnhygiene zur Vermeidung einer Endokarditis sollten alle Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz hingewiesen werden.

9.2 Antikoagulation

Die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten erfolgt bei Patienten mit einem mechanischen Klappenersatz entsprechend der aktuellen Leitlinien der europäischen (ESC) und amerikanischen Fachgesellschaften (AHA/ACC) ^{5, 34}. Für die verschiedenen Implantate existieren inzwischen teilweise produkt-spezifische Antikoagulationsprotokolle. Die Gerinnungskontrollen (INR) sollten vorzugsweise durch die Eltern oder – bei Jugendlichen – durch den Patienten selbst vorgenommen werden.

Für die Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung nach Implantation von Bioklappen, nach Ross-Operation oder nach Ozaki-Operation existieren im Kindes- und Jugendalter keine einheitlichen Handlungsempfehlungen. In der Praxis wird meistens eine Antikoagulation mit VKA für 3-6 Monate vorgenommen und anschließend Acetylsalicylsäure für die Dauer von wenigstens 6 Monaten verabreicht. Individuelle Modifikationen erfolgen abhängig vom OP-Verlauf und dem Alter der Kinder.

Empfehlung 3: Leitlinie Aortenklappeninsuffizienz	 DGPK
Nachsorge	
Bei mechanischen Aortenklappen soll eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten entsprechend der aktuellen Leitlinien und z.T. nach produktspezifischen Protokollen erfolgen.	
Nach mechanischem Aortenklappenersatz sollten die Gerinnungskontrollen (INR), vorzugsweise durch die Eltern oder – bei Jugendlichen – durch den Patienten selbst, vorgenommen werden.	
Bei isolierter nativer Aortenklappeninsuffizienz besteht keine Notwendigkeit einer Endokarditisprophylaxe.	
Bei einer AI nach interventioneller oder chirurgischer Vorbehandlung sollte eine Endokarditis-Prophylaxe erwogen werden.	
Bei residuellen Klappendysfunktionen oder nach Klappenersatz sowie ausgedehnten rekonstruktiven Verfahren soll eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt werden.	

Empfehlungen für die Teilnahme am Freizeit-, Vereins- oder Wettkampfsport sollten immer unter Berücksichtigung von Stenose- und Insuffizienzkomponente der Aortenklappe bewertet werden.	
Kinder und Jugendliche mit leichter Aorteninsuffizienz können an allen Wettkampfsportarten teilnehmen.	
Bei Dilatation der ascendierenden Aorta (>2 SD der Norm) ist Sport auf niedrige bis mittlere dynamische Belastungen unter Vermeidung von statischen Belastungen (RR-Anstieg) zu begrenzen.	
Symptomatische Patienten mit schwerer Klappeninsuffizienz mit einer LV-Ejektionsfraktion von <50% oder einem LVEDD von >65mm oder belastungsabhängigen Arrhythmien dürfen nicht am Wettkampfsport teilnehmen. Für Kinder liegen keine analogen Grenzwerte vor.	
Unter Antikoagulation mit VKA sollen keine Sportarten mit erhöhtem Verletzungsrisiko bzw. Kontaktsportarten ausgeübt werden	
Auch nach chirurgischer Aortenklappenrekonstruktion oder AKE sollen regelmäßige, lebenslange kinder- bzw. EMAH -kardiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.	

9.3 Sport, Belastbarkeit, Reise

Kinder, Jugendliche und EMAH mit angeborenem Aortenklappenfehler sollen im Rahmen der Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen und Training des muskuloskeletalen Apparats ebenfalls sportlich aktiv sein⁸⁰ (siehe auch DGPK-LL Sport bei angeborenen Herzfehlern). Generell ist die isolierte Aortenklappeninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen sehr selten, viel häufiger besteht ein kombiniertes Aortenklappenvitium, insbesondere bei bikuspidaler Aortenklappe. Richtlinien für die Teilnahme am Freizeit-, Vereins- oder Wettkampfsport müssen daher immer unter dem Aspekt der Dysfunktion, also sowohl Stenose als auch Insuffizienz der Klappe, bewertet werden. Entsprechend werden im Folgenden beide Komponenten berücksichtigt. Die Empfehlungen unterscheiden zwischen Sportarten mit statischen und dynamischen Komponenten (siehe auch DGPK Leitlinie Sport und Tabelle 3).

Tabelle 3: Sportempfehlungen bei Aortenklappenerkrankungen und Dilatation der Aorta ascendens.

	Leicht	Mittel	Schwer	Kontrolle
AS	Keine Einschränkungen	Wettkampfsport mit niedriger statischer und niedriger bis moderater dynamischer Komponente erlaubt Voraussetzung: <u>keine</u> Symptome, <u>keine</u> ST-Streckenveränderungen, <u>keine</u> Arrhythmien	Freizeitsport mit niedriger Intensität, KEIN Wettkampfsport	Jährlich: - EKG, - Echokardiographie - Spiroergometrie
AI	Keine Einschränkung bei milder bis moderater Insuffizienz, wenn: - keine oder nur milde LV-Vergrößerung - keine Erweiterung/Aneurysma der AAO - keine Arrhythmien		Freizeitsport möglich, wenn - normale Belastbarkeit - LVEF > 50% - LVESD in Altersnorm ohne Progress und Spiroergometrie im Referenzbereich	Jährlich: - EKG, - Echokardiographie, - Spiroergometrie
AAO-Dilatation	Keine Einschränkungen	Wettkampfsport in Sportarten mit niedriger statischer und niedriger bis moderater dynamischer Belastung erlaubt	Erwachsene >45 mm AAO bzw. Kinder > 2z: - Kein Wettkampfsport, max. Freizeitsport mit niedriger statischer und dynamischer Belastung	Jährlich: - Echokardiographie
BAV	Grundsätzlich: Keine Sportarten mit sehr hoher statischer Belastung Wenn asymptomatisch: - keine Einschränkungen für Wettkampfsport (allerdings Gefahr von LV-Vergrößerung) - symptomatisch (meistens Erwachsene): kein Wettkampfsport			Jährlich: - Echokardiographie

Freizeitsport ist für alle Kinder mit leichter bis milder Aortenklappeninsuffizienz uneingeschränkt möglich. Bei mittelgradiger oder höhergradiger Insuffizienz der Klappe sollten echokardiographisch eine Dilatation der Aorta ascendens, des linken Ventrikels als auch Rhythmusstörungen ausgeschlossen werden.⁸¹

Wettkampfsport: Bei allen Kindern und Jugendlichen mit Aortenklappeninsuffizienz sollten unabhängig vom Ausmaß der Stenose vor der Freigabe für sportliche Aktivitäten mit Wettkampfcharakter eine vollständige körperliche Untersuchung, ein EKG und eine Dopplerechokardiographie durchgeführt werden. Aufgrund der möglichen Progression sind unabhängig vom Schweregrad jährliche Verlaufsuntersuchungen indiziert.^{82, 83}

Für Kinder/Jugendliche, bei denen nach Behandlung einer Aortenstenose eine mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz besteht, gelten die gleichen Richtlinien wie für Erwachsene.⁸⁴ Kinder und Jugendliche mit leichter Aorteninsuffizienz können an allen Wettkampfsportarten teilnehmen. Bei Sportlern mit bikuspider Aortenklappe mit

Klappeninsuffizienz ist mit einer Zunahme der Dilatation der Aorta ascendens und der Größe des linken Ventrikels zu rechnen – diese wird jedoch durch regelmäßiges Training und kompetitiven Sport nicht verschlechtert, dennoch sind regelmäßige Verlaufsuntersuchungen vorzunehmen^{85, 86}. Kinder mit mittelgradiger und schwerer Aorteninsuffizienz können eine normale kardiovaskuläre Belastbarkeit aufweisen, so lange die Funktion des linken Ventrikels und die systemische Vasodilatation unter Belastung erhalten bleiben. Gleiches gilt für Athleten, bei denen unter Belastung sogar eine Abnahme der Regurgitationsfraktion belegt werden kann.^{87, 88}

Bei gering dilatierter Aorta ascendens ohne rasche Progression sollten nur Sportarten mit hoher statischer Belastung vermieden werden, alle anderen Sportarten müssen nicht eingeschränkt werden. Bei Dilatation der ascendierenden Aorta (>2 SD der Norm) ist Sport auf niedrige bis mittlere dynamische Belastungen unter Vermeidung von statischen Belastungen (RR-Anstieg) zu begrenzen.⁸¹

Symptomatische Patienten mit bikuspider Aortenklappe und schwerer Klappeninsuffizienz mit einer LV-Ejektionsfraktion von <50%, einem LVEDD von >65mm und oder belastungsabhängigen Arrhythmien dürfen nicht am Wettkampfsport teilnehmen⁸⁹. Für Kinder bestehen keine vergleichbaren Grenzwerte. Insgesamt bestehen für Patienten mit begleitender Aortopathie wie bikuspider Aortenklappe oder dem Marfansyndrom getrennte Empfehlungen; Sportarten mit hoher statischer Belastung werden nicht empfohlen^{81, 90}.

Schul- und Freizeitsport sollen nach Möglichkeit stattfinden. Wettkampf- und Leistungssport wird z.T. nur mit großer Zurückhaltung stattgegeben. Eine völlige Restriktion jeglicher Art kompetitiven Sports bei Kindern, Jugendlichen ist möglichst zu vermeiden.⁹¹

Patienten mit residueller Aortenklappeninsuffizienz nach rekonstruktiver Chirurgie oder Klappenersatz unter Antikoagulation mit VKA sollen Sportarten mit erhöhtem Verletzungsrisiko vermeiden; Kontaktsportarten (z.B. Boxen, Football, Eishockey etc.) sollen nicht ausgeübt werden.

9.4 Schwangerschaft

Durch eine Schwangerschaft sinkt die systemische Nachlast, was sich positiv auf die Pathophysiologie der AI auswirkt, so dass bei erhaltener LV-Funktion eine chronische AI meistens gut toleriert wird^{5, 92}. Bei einer bestehenden LV-Dysfunktion jedoch kann die zunehmende Vorlast während der Schwangerschaft zu einer pulmonalen Stauung mit den

typischen Zeichen der Herzinsuffizienz führen. Die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern ist aber aufgrund des fetalen Fehlbildungsrisikos kontraindiziert.

Schwangere mit mechanischem AKE benötigen eine engmaschige Betreuung in spezialisierten Zentren und ein differenziertes Management einer sequentiellen Antikoagulation (VKA, LMWH) unter Abwägung fetaler und maternaler Risiken^{73, 93}.

In seltenen Fällen kann es während einer Schwangerschaft auch zu einer akuten AI aufgrund einer Endokarditis oder einer Aortendissektion kommen. Letztere steht oft in Zusammenhang mit einer angeborenen Aortopathie (z.B. Marfan-Syndrom). Die akute AI ist mit einer hohen Mortalität für Mutter und Fetus verbunden⁹⁴.

Auch für biologische Klappen ist eine akzelerierte Degeneration während der Schwangerschaft mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko für eine Re-Operation gegenüber Patientinnen mit biologischer Klappe, die nicht schwanger waren, bekannt.⁹⁵ Für die neueren biologischen Klappen sowie den Autograft nach Ross-OP scheint das Risiko für eine Re-Operation nach der Schwangerschaft etwas geringer.

Eine generelle Empfehlung zur Entbindung per Sectio besteht nicht und wird individuell je nach Ausprägung der Aorteninsuffizienz und eventuell vorliegendem Klappenersatz festgelegt.

10 Rehabilitation bzw. Nachsorge:

Nach Diagnose einer Aorteninsuffizienz sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen in 6 bis 12-monatlichen Intervallen notwendig, um rechtzeitig eine Zunahme des Schweregrades zu entdecken. Dies gilt auch nach operativen oder interventionellen Eingriffen an der Aortenklappe. Nach Aortenklappenrekonstruktion und Klappenersatz kann eine AI erneut auftreten. Nach mechanischem Klappenersatz muss eine lebenslange Antikoagulation erfolgen. Diese soll wegen besserer Patientensicherheit im Heimmonitoring mit INR-Selbstkontrolle erfolgen. Weiterhin kann mit fortschreitendem Wachstum des Patienten die eingesetzte Prothese relativ zu klein werden. Wurden bei der Aortenklappenrekonstruktion oder dem Klappenersatz die Koronararterien reimplantiert (z.B. Operationen nach Yacoub oder David), ist auf Zeichen einer möglichen Koronarischämie zu achten. Die höchste Sensitivität zur Detektion einer Koronarischämie haben die Stress-MRT und die Stress-Echokardiographie. Ein hochauflösendes Koronar-CT kann Koronarverschlüsse und Stenosen sichtbar machen.

Verlauf

Nach Diagnose einer Aorteninsuffizienz und nach einer Operation sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen in 3- bis 6-monatlichen Intervallen notwendig, die ggf. verlängert werden können.

- Sport ist für alle Kinder, Jugendliche und EMAH mit leichter bis mittelschwerer Aortenklappeninsuffizienz uneingeschränkt möglich.
- Bei Schwangerschaft wird eine AI lange gut toleriert, jedoch kann bei einer zunehmenden LV-Dysfunktion die zunehmende Vorlast zu einer pulmonalen Stauung mit den typischen Zeichen der Herzinsuffizienz führen. Engmaschige Kontrollen bei AI und Schwangerschaft sind bei allen Patientinnen mit mehr als leichtgradiger AI erforderlich.
- Für die Antikoagulation bzw. Thrombozyten-Aggregationshemmung nach Implantation von Bioklappen, nach Ross-Operation oder nach Ozaki-Operation existieren keine einheitlichen Handlungsempfehlungen.

11 Prävention

Eine Prävention der Aorteninsuffizienz ist nicht bekannt. Bei der Ballondilatation einer valvulären Aortenstenose kann das Ausmaß einer Aorteninsuffizienz durch die Auswahl kleinerer Ballons limitiert werden.

Bei zusätzlichen Hinweisen auf eine übergeordnete Aortopathie ist eine echokardiographische und ggf. eine genetische Untersuchung der Familie zu empfehlen.

12 Durchführung der Diagnostik und Therapie

Die Durchführung der Diagnostik und Therapie erfolgt durch eine Ärztin/einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie bzw. bei Erwachsenen eine/ein EMAH-zertifizierte(r) Ärztin/Arzt. Die pränatale Diagnostik und Beratung sollte durch einen/eine DEGUM II/III qualifizierten Pränatalmediziner/in in Kooperation mit einem/r Kinderkardiologen/in durchgeführt werden. Bei akuter Aorteninsuffizienz ist eine frühzeitige Verlegung auf eine pädiatrische (ggf. pädiatrisch-kardiologische) Intensivstation zu

veranlassen bzw. sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen in enger Absprache mit dem kooperierenden spezialisierten Zentrum erfolgen.

Therapeutische Maßnahmen obliegen der Verantwortung einer Ärztin/eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie bzw. bei Erwachsenen einer(es) EMAH-zertifizierten Ärztin/Arztes sowie eines Herzchirurgen mit Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“. Therapeutische Entscheidungen werden idealerweise interdisziplinär im Herzteam gefällt.

13. Literatur

1. Madriago E, Wells R, Sahn DJ, Diggs BS, Langley SM, Woodward DJ, Jerosch-Herold M, Silberbach M, 2015. Abnormal myocardial blood flow in children with mild/moderate aortic stenosis. *Cardiol Young* 25: 1358-66.
2. Duncker DJ, Bache RJ, 2008. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88: 1009-86.
3. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M, 2013. MR myocardial perfusion imaging. *Radiology* 266: 701-15.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Group EESD, 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43: 561-632.
5. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C, 2021. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 143: e35-e71.
6. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM, Subcommittee On S, Management Of High Blood Pressure In C, 2017. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140.
7. Yang LT, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, Scott CG, Padang R, Mankad SV, Schaff HV, Michelena HI, 2020. Diastolic Blood Pressure and Heart Rate Are Independently Associated With Mortality in Chronic Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 75: 29-39.
8. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H, 2000. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 83: 667-72.
9. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, Pearson G, Camarda J, Cnota J, Cohen M, Dragulescu A, Frommelt M, Garuba O, Johnson T, Lai W, Mahgerefteh J, Pignatelli R, Prakash A, Sachdeva R, Soriano B, Soslow J, Spurney C, Srivastava S, Taylor C, Thankavel P, van der Velde M, Minich L, 2017. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 10.
10. Gisler F, Knirsch W, Harpes P, Bauersfeld U, 2008. Effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients with mid to severe aortic valve regurgitation. *Pediatr Cardiol* 29: 906-9.
11. Ibrahim A, Borrelli N, Krupickova S, Sabatino J, Avesani M, Paredes J, Josen M, D'Ascenzi F, Mondillo S, Di Salvo G, 2019. Pure Aortic Regurgitation in Pediatric Patients. *Am J Cardiol* 124: 1731-1735.

12. Spampinato RA, Jahnke C, Paetsch I, Hilbert S, Löbe S, Lindemann F, Strottdrees E, Hindricks G, Borger MA, 2020. Grading of aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance and pulsed Doppler of the left subclavian artery: harmonizing grading scales between imaging modalities. *Int J Cardiovasc Imaging* 36: 1517-1526.
13. de Marchi SF, Windecker S, Aeschbacher BC, Seiler C, 1999. Influence of left ventricular relaxation on the pressure half time of aortic regurgitation. *Heart* 82: 607-13.
14. Popovic ZB, Desai MY, Griffin BP, 2018. Decision Making With Imaging in Asymptomatic Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 11: 1499-1513.
15. Raisi-Estabragh Z, Kenawy AAM, Aung N, Cooper J, Munroe PB, Harvey NC, Petersen SE, Khanji MY, 2021. Variation in left ventricular cardiac magnetic resonance normal reference ranges: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22: 494-504.
16. Boethig D, Horke A, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Van Puyvelde J, Hübler M, Schmiady M, Ciobotaru A, Stellin G, Padalino M, Tsang V, Jashari R, Bobylev D, Tudorache I, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S, 2019. A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data†. *Eur J Cardiothorac Surg* 56: 503-509.
17. van der Ven JPG, Sadighy Z, Valsangiacomo Buechel ER, Sarikouch S, Robbers-Visser D, Kellenberger CJ, Kaiser T, Beerbaum P, Boersma E, Helbing WA, 2020. Multicentre reference values for cardiac magnetic resonance imaging derived ventricular size and function for children aged 0-18 years. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21: 102-113.
18. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA, 2015. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 17: 29.
19. Hunt D, Baxley WA, Kennedy JW, Judge TP, Williams JE, Dodge HT, 1973. Quantitative evaluation of cine-aortography in the assessment of aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 31: 696-700.
20. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stågmö M, Zöller B, Sundquist K, Smith JG, 2017. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart* 103: 1696-1703.
21. Demir F, Karadeniz C, Atalay S, Tekin M, Tutar E, 2013. Screening of families of patients with left-sided cardiovascular anomalies. *Pediatr Int* 55: 555-60.
22. Niaz T, Johnson JN, Cetta F, Poterucha JT, Hagler DJ, 2021. Sex Differences in Children and Young Adults With Bicuspid Aortic Valve Disease in First Two Decades of Life. *Mayo Clin Proc* 96: 1874-1887.
23. Tripathi A, Wang Y, Jerrell JM, 2018. Population-based treated prevalence, risk factors, and outcomes of bicuspid aortic valve in a pediatric Medicaid cohort. *Ann Pediatr Cardiol* 11: 119-124.
24. Lamanna A, Fayers T, Clarke S, Parsonage W, 2013. Valvular and aortic diseases in osteogenesis imperfecta. *Heart Lung Circ* 22: 801-10.
25. Olivieri LJ, Baba RY, Arai AE, Bandettini WP, Rosing DR, Bakalov V, Sachdev V, Bondy CA, 2013. Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation across age groups in Turner syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 6: 1018-23.
26. Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B, 2008. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiol Young* 18: 615-23.

27. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C, 2008. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 127: 321-7.
28. Della Corte A, Salerno G, Chiosi E, Iarussi D, Santarpino G, Miraglia M, Naviglio S, De Feo M, 2008. Preoperative, postoperative and 1-year follow-up N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in severe chronic aortic regurgitation: correlations with echocardiographic findings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7: 419-24; discussion 424.
29. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitter J, Helbing WA, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Rosa J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J, 2015. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16: 281-97.
30. Guirgis L, Valdeolmillos E, Vaksman G, Karsenty C, Houeijeh A, Hery E, Amedro P, Pangaud N, Benbrik N, Vastel C, Legendre A, Jalal Z, Hadeed K, Ladouceur M, Iserin L, Laux D, Iriart X, Warin Fresse K, Leobon B, Harchaoui S, Lambert V, Bonefoy R, Basquin A, Chalard A, Douchin S, Bouzguenda I, Denis C, Lucron H, Bosser G, Barre E, Urbina-Hiel B, Helms P, Ansquer H, Hauet Q, Leborgne AS, Cohen L, Lupoglazoff JM, Guirgis M, Gronier C, Maragnes P, Mocerri P, Mauran P, Bertail C, Lefort B, Godart F, Baruteau AE, Ovaert C, Bonnet D, Combes N, Khraiche D, Houyel L, Thambo JB, Mostefa-Kara M, Hascoet S, investigators F, 2021. Cardiovascular events in perimembranous ventricular septal defect with left ventricular volume overload: a French prospective cohort study (FRANCISCO). *Cardiol Young* 31: 1557-1562.
31. Jung H, Cho JY, Lee Y, 2019. Progression of Aortic Regurgitation After Subarterial Ventricular Septal Defect Repair: Optimal Timing of the Operation. *Pediatr Cardiol* 40: 1696-1702.
32. Schmaltz AA, Schaefer M, Hentrich F, Neudorf U, Brecher AM, Asfour B, Urban AE, 2004. [Ventricular septal defect and aortic regurgitation-pathophysiological aspects and therapeutic consequences]. *Z Kardiol* 93: 194-200.
33. de Meester C, Gerber BL, Vancaeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, de Kerchove L, El Khoury G, Vanoverschelde JL, 2019. Do Guideline-Based Indications Result in an Outcome Penalty for Patients With Severe Aortic Regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 2126-2138.
34. Ohnemus D, Oster ME, Gatlin S, Jokhadar M, Mahle WT, 2015. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of ascending aorta dilation in patients with bicuspid aortic valve. *Congenit Heart Dis* 10: E1-5.
35. Hussain A, Warren AE, Chen RPC, Dhillon SS, 2019. Practice Variation Among Canadian Pediatric Cardiologists in Medical Management of Dilated Ascending Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *CJC Open* 1: 119-122.
36. Niaz T, Fernandes SM, Sanders SP, Michelena H, Hagler DJ, 2020. Clinical history and management of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Prog Cardiovasc Dis* 63: 425-433.
37. Kuck K, Bleiziffer S, Eggebrecht H, al. e, 2020. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie* 14: 182-204.

38. Sinha S, Khan A, Qureshi AM, Suh W, Laks H, Aboulhosn J, Biniwale R, Adachi I, Fernando A, Levi D, 2020. Application of transcatheter valves for aortic valve replacement in pediatric patients: A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 95: 253-261.
39. Lehner A, Herrmann FE, Mehilli J, Haas NA, 2019. Edwards Sapien 3 transcatheter aortic valve implantation for management of severe aortic regurgitation in a teenage patient with corrected atrioventricular septal defect and progressive left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 93: E244-e247.
40. Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, Aschauer S, Binder C, Zotter Tufaro C, Nitsche C, Badre-Eslam R, Schönbauer R, Bartko P, Beitzke D, Loewe C, Hengstenberg C, Bonderman D, Mascherbauer J, 2019. Diagnostic and Prognostic Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 1474-1483.
41. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, Pellikka PA, 2019. Outcomes in Chronic Hemodynamically Significant Aortic Regurgitation and Limitations of Current Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73: 1741-1752.
42. Mentias A, Feng K, Alashi A, Rodriguez LL, Gillinov AM, Johnston DR, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY, 2016. Long-Term Outcomes in Patients With Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 68: 2144-2153.
43. Elefteriades JA, 2010. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: S5-9; discussion S45-51.
44. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, 2021. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 42: 563-645.
45. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Stheneur C, Boileau C, Vahanian A, Jondeau G, 2010. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 105: 888-94.
46. Hraška V, Sinzobahamvya N, Haun C, Photiadis J, Arenz C, Schneider M, Asfour B, 2012. The long-term outcome of open valvotomy for critical aortic stenosis in neonates. *Ann Thorac Surg* 94: 1519-26.
47. Schneider U, Hofmann C, Aicher D, Takahashi H, Miura Y, Schäfers HJ, 2017. Suture Annuloplasty Significantly Improves the Durability of Bicuspid Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg* 103: 504-510.
48. David TE, Feindel CM, Bos J, 1995. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 345-51; discussion 351-2.
49. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, Vandyck M, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G, 2011. Valve sparing-root replacement with the reimplantation technique to increase the durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: 1430-8.
50. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R, 1998. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 1080-90.

51. Patel ND, Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Alejo DE, Dietz HC, Cameron DE, Vricella LA, 2011. Valve-sparing aortic root replacement in children: intermediate-term results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12: 415-9, discussion 419.
52. Fraser CD, 3rd, Liu RH, Zhou X, Patel ND, Lui C, Pierre AS, Jacobs ML, Dietz HC, Habashi J, Hibino N, Cameron DE, Vricella LA, 2019. Valve-sparing aortic root replacement in children: Outcomes from 100 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: 1100-1109.
53. Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, Pekbay B, Papageorgiou G, Helbing WA, Roos-Hesselink JW, Bogers A, Mokhles MM, Takkenberg JJM, 2018. The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11: e004748.
54. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C, 2019. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: 201-208.
55. Nelson JS, Pasquali SK, Pratt CN, Yu S, Donohue JE, Locco E, Ohye RG, Bove EL, Hirsch-Romano JC, 2015. Long-Term Survival and Reintervention After the Ross Procedure Across the Pediatric Age Spectrum. *Ann Thorac Surg* 99: 2086-94; discussion 2094-5.
56. Hörer J, Hanke T, Stierle U, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Hemmer W, Rein JG, Hetzer R, Hübner M, Robinson DR, Sievers HH, Lange R, 2009. Neo-aortic root diameters and aortic regurgitation in children after the Ross operation. *Ann Thorac Surg* 88: 594-600; discussion 600.
57. Murin P, Weixler VHM, Moulla-Zeghouane J, Romanchenko O, Schleiger A, Lorenzen V, Sinzobahamvya N, Zacek P, Photiadis J, Cho MY, 2021. Subcoronary Ross/Ross-Konno operation in children and young adults: initial single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 59: 226-233.
58. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Gorski A, Misfeld M, Bechtel M, 2010. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: 816-22, 822.e1-5.
59. Riggs KW, Colohan DB, Beacher DR, Alsaied T, Powell S, Moore RA, Ginde S, Tweddell JS, 2020. Mid-term Outcomes of the Supported Ross Procedure in Children, Teenagers, and Young Adults. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 32: 498-504.
60. Sievers HH, 2012. Ross procedure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 4: 119-23.
61. Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Berman DP, Vincent JA, McElhinney DB, 2015. Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation* 131: 1960-70.
62. Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T, Busch R, Hess J, Berger F, 2011. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J* 32: 1260-5.
63. Bobylev D, Horke A, Boethig D, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Dave H, Schmiady M, Ciubotaru A, Cheptanaru E, Vida V, Padalino M, Tsang V, Jashari R, Laufer G, Andreas M, Andreeva A, Tudorache I, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S, 2022. 5-Year results from the prospective European multi-centre study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* 62.

64. Myers PO, Mokashi SA, Horgan E, Borisuk M, Mayer JE, Jr., Del Nido PJ, Baird CW, 2019. Outcomes after mechanical aortic valve replacement in children and young adults with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: 329-340.
65. Etnel JR, Elmont LC, Ertekin E, Mokhles MM, Heuvelman HJ, Roos-Hesselink JW, de Jong PL, Helbing WA, Bogers AJ, Takkenberg JJ, 2016. Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 151: 143-52.e1-3.
66. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N, 2017. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 38: 1509-1516.
67. Saleeb SF, Gauvreau K, Mayer JE, Newburger JW, 2019. Aortic Valve Replacement With Bovine Pericardial Tissue Valve in Children and Young Adults. *Circulation* 139: 983-985.
68. Henaine R, Roubertie F, Vergnat M, Ninet J, 2012. Valve replacement in children: a challenge for a whole life. *Arch Cardiovasc Dis* 105: 517-28.
69. Horke A, Tudorache I, Laufer G, Andreas M, Pomar JL, Pereda D, Quintana E, Sitges M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Hübler M, Schmiady M, Pepper J, Rosendahl U, Lichtenberg A, Akhyari P, Jashari R, Boethig D, Bobylev D, Avsar M, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S, 2020. Early results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement: the ARISE study and ARISE Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* 58: 1045-1053.
70. Horke A, Bobylev D, Avsar M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Huebler M, Schmiady M, Tzanavaros I, Cesnjevar R, Ciubotaru A, Laufer G, Zimpfer D, Jashari R, Boethig D, Cebotari S, Beerbaum P, Tudorache I, Haverich A, Sarikouch S, 2020. Paediatric aortic valve replacement using decellularized allografts. *Eur J Cardiothorac Surg* 58: 817-824.
71. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N, 2018. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155: 2379-2387.
72. Beckmann E, Martens A, Krüger H, Korte W, Kaufeld T, Stettinger A, Haverich A, Shrestha ML, 2021. Aortic valve-sparing root replacement with Tirone E. David's reimplantation technique: single-centre 25-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 60: 642-648.
73. Chivers SC, Pavy C, Vaja R, Quarto C, Ghez O, Daubeney PEF, 2019. The Ozaki Procedure With CardioCel Patch for Children and Young Adults With Aortic Valve Disease: Preliminary Experience - a Word of Caution. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 10: 724-730.
74. Baird CW, Cooney B, Chávez M, Sleeper LA, Marx GR, Del Nido PJ, 2021. Congenital aortic and truncal valve reconstruction using the Ozaki technique: Short-term clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 161: 1567-1577.
75. Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, Pekbay B, Papageorgiou G, Roos Hesselink JW, Bogers A, Takkenberg JJM, 2019. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis, Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12: e005481.
76. Sharabiani MT, Dorobantu DM, Mahani AS, Turner M, Peter Tometzki AJ, Angelini GD, Parry AJ, Caputo M, Stoica SC, 2016. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *J Am Coll Cardiol* 67: 2858-70.

77. Yang LT, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Thapa P, Scott CG, Hung JW, Michelena HI, 2021. Sex Differences in Outcomes of Patients With Chronic Aortic Regurgitation: Closing the Mortality Gap. *Mayo Clin Proc* 96: 2145-2156.
78. Tweddell JS, 2017. Are complex aortic valve repairs a real alternative to replacement in children? *Eur J Cardiothorac Surg* 52: 588-589.
79. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, Poirier N, Cartier R, Demers P, El-Hamamsy I, 2014. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 1341-1346.e1.
80. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, Hayman LL, Van Hare GF, Matherne GP, Davis CK, Joy EA, McCrindle BW, 2013. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 127: 2147-59.
81. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hövels-Gürich HH, Longmuir PE, McCrindle BW, Paridon SM, Hager A, 2012. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 19: 1034-65.
82. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Shafer KM, Warnes CA, Washington RL, 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 132: e281-91.
83. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF, 2019. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73: 1494-1563.
84. Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD, Udelson JE, 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 5: Valvular Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 132: e292-7.
85. Galanti G, Stefani L, Toncelli L, Vono MC, Mercuri R, Maffulli N, 2010. Effects of sports activity in athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. *Br J Sports Med* 44: 275-9.
86. Boraita A, Morales-Acuna F, Marina-Breyse M, Heras ME, Canda A, Fuentes ME, Chacón A, Diaz-Gonzalez L, Rabadan M, Parra Laca B, Pérez de Isla L, Tuñón J, 2019. Bicuspid aortic valve behaviour in elite athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20: 772-780.
87. Forteza Albertí JF, Noris Mora M, Carrillo López A, Pericàs P, Pasamar Márquez L, Calderón Montero FJ, Rodríguez Fernández A, 2017. Changes in the severity of aortic regurgitation at peak effort during exercise. *Int J Cardiol* 228: 145-148.
88. Rhodes J, Alexander ME, Opatowsky AR, 2019. *Exercise Physiology for the Pediatric and Congenital Cardiologist*: Springer.

89. D'Ascenzi F, Valentini F, Anselmi F, Cavigli L, Bandera F, Benfari G, D'Andrea A, Di Salvo G, Esposito R, Evola V, Malagoli A, Elena Mandoli G, Santoro C, Galderisi M, Mondillo S, Cameli M, 2021. Bicuspid aortic valve and sports: From the echocardiographic evaluation to the eligibility for sports competition. *Scand J Med Sci Sports* 31: 510-520.
90. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ, 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 66: 2398-2405.
91. Baleilevuka-Hart M, Teng BJ, Carson KA, Ravekes WJ, Holmes KW, 2020. Sports Participation and Exercise Restriction in Children with Isolated Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol* 125: 1673-1677.
92. Pfaller B, Dave Javier A, Grewal J, Gabarin N, Colman J, Kiess M, Wald RM, Sermer M, Siu SC, Silversides CK, 2021. Risk Associated With Valvular Regurgitation During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 77: 2656-2664.
93. Sinning C, Zengin E, Blankenberg S, Rickers C, von Kodolitsch Y, Diller G, Kirchhof P, 2021. Anticoagulation management in adult patients with congenital heart disease: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 11: 1324-1333.
94. Braverman AC, Mittauer E, Harris KM, Evangelista A, Pyeritz RE, Brinster D, Conklin L, Suzuki T, Fanola C, Ouzounian M, Chen E, Myrmel T, Bekeredjian R, Hutchison S, Coselli J, Gilon D, O'Gara P, Davis M, Isselbacher E, Eagle K, 2021. Clinical Features and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Aortic Dissection. *JAMA Cardiol* 6: 58-66.
95. Wichert-Schmitt B, Grewal J, Malinowski AK, Pfaller B, Losenno KL, Kiess MC, Colman JM, Tsang W, Mason J, Siu SC, Silversides CK, 2022. Outcomes of Pregnancy in Women With Bioprosthetic Heart Valves With or Without Valve Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 80: 2014-2024.
96. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT, 2005. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediatr Cardiol* 26: 356-60.
97. Sluysmans T CS, 2009. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease.
98. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, Bhat A, Burns KM, Cohen MS, Dragulescu A, Freud LR, Frommelt MA, Lytrivi ID, Mahgerefteh J, McCrindle BW, Pignatelli R, Prakash A, Sachdeva R, Soslow JH, Spurney C, Taylor CL, Thankavel PP, Thorsson T, Tretter JT, Young LT, LuAnn Minich L, Pediatric Heart Network I, 2021. Pediatric Heart Network Echocardiographic Z Scores: Comparison with Other Published Models. *J Am Soc Echocardiogr* 34: 185-192.
99. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, Maura C, Marco M, Molinaro S, Kutty S, Iervasi G, 2017. Nomograms for two-dimensional echocardiography derived valvular and arterial dimensions in Caucasian children. *J Cardiol* 69: 208-215.
100. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA, 2008. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 21: 922-34.

Anhang 1: Normalwerte und Z-Scores im Kindesalter*

Echo-Mode	Anzahl der Probanden /Alter des Kollektivs	App-Rechner	Autor, Literatur
M-Mode	N=353 / 2-18 Jahre	http://www.parameterz.com/refs/gautier-ajc-2010	M.Gautier et al. ⁴⁵
2D	N=748 / 0-18 Jahre	http://www.parameterz.com/refs/zilberman-pedcard-2005	M. Zilberman et al. ⁹⁶
M-Mode	N=2036 / 1 Tag bis 18 Jahre Neugeborene indiziert auf kg, ältere auf BSA (0,25 – 2 m ²)	http://www.parameterz.com/refs/kampmann-heart-2000	Kampmann et al. ⁸
M-mode 2D	>2000 Probanden 1 Tag - 20 Jahre	https://zscore.chboston.org	Colan et al. ⁹⁷
M-mode 2D	3215 Probanden <1Monat - 18 Jahre	http://www.parameterz.com/refs/lopez-circimaging-2017	Lopez et al. ^{9, 98}
2D	1151 Probanden 0 Tage – 17 Jahre	http://www.parameterz.com/refs/cantinotti-jcard-2017	Cantinotti et al. ⁹⁹
2D	782 Probanden 1 Tag – 18 Jahre	http://www.parameterz.com/refs/pettersen-jase-2008	Pettersen et al. ¹⁰⁰

BSA = Body surface area = Körperoberfläche

*entsprechend Anhang DGPK Leitlinie Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex

Alternativ auch <https://www.pediatricheartnetwork.org/z-scores-calculator/> Pediatric Heart Network, Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute, which is a part of the National Institutes of Health.

MRT-Referenzwerte und Perzentilen für Kinder finden sich in den Publikationen von Kawel-Boehm et al. und van der Ven et al.^{17, 18}

Anhang 2: Illustration der chirurgischen Techniken der Ross Operation nach H.H. Sievers.^{58, 60}

