

7 c Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalklappeninsuffizienz
Autoren: A. Uebing (Kiel), A. Eicken (München), A. Horke (Stuttgart)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 23.03.2010

1 Geltungsbereich: Kindesalter und angeborene Herzfehler

2 Definition – Basisinformation – Folgen

Die Pulmonalinsuffizienz resultiert aus einem inkompletten diastolischen Schluss der Pulmonalklappe mit Rückfluss von Blut aus dem Pulmonalarteriensystem in den rechten Ventrikel. Eine angeborene, isolierte Pulmonalinsuffizienz ist eine sehr seltene Erkrankung und kann durch eine idiopathische Dilatation des Pulmonalarterienstammes verursacht sein. Eine triviale, nur echokardiographisch nachweisbare Insuffizienz der Pulmonalklappe ist ein sehr häufiger, nicht pathologischer Befund bei Herzgesunden. Bei einer seltenen Variante der Fallot'schen Tetralogie, die mit einer oft massiven Erweiterung der zentralen Pulmonalarterien einhergeht, kann die Pulmonalklappe funktionell fehlen und so kongenital insuffizient sein („absent pulmonary valve syndrome“).

In den meisten Fällen ist eine Pulmonalinsuffizienz das Residuum einer chirurgischen oder interventionellen Behandlung einer Pulmonalstenose oder einer korrigierenden Operation der Fallot'schen Tetralogie. Shinebourne und Anderson berichten über eine Pulmonalinsuffizienz bei 60-90% aller Patienten nach Fallot-Korrektur.[1] Wenn die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch einen transanulären Patch erfolgt, ist immer eine Pulmonalinsuffizienz nachweisbar. Auch entwickeln viele Patienten mit einem klappentragenden Conduit in Pulmonalarterienposition eine Insuffizienz der Conduit-Klappe, die oft in Kombination mit einer Stenose auftritt.

Bei Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz als Folge einer pulmonalen Hypertension ist der klinische Verlauf mehr durch das Ausmaß der Widerstandserhöhung der Lungengefäße als durch den Schweregrad der Pulmonalinsuffizienz bestimmt.

Eine isolierte oder residuelle Pulmonalinsuffizienz wird meist über Jahrzehnte gut toleriert und die Patienten sind lange klinisch nahezu asymptomatisch. [2] Häufig ist allerdings auch bei subjektiver Symptomfreiheit eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit objektivierbar [3, 4]. Die Pulmonalinsuffizienz führt zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels mit Erhöhung der Vorlast und in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad zu einer fortschreitenden rechtsventrikulären Dilatation und Funktionsstörung. Die Dilatation des rechten Ventrikels kann eine Trikuspidalklappeninsuffizienz zur Folge haben.

Operierte Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie haben oft einen Rechtsschenkelblock mit einer Verlängerung der QRS-Dauer, deren Ausmaß mit der Größe des rechten Ventrikels korreliert.[5] Die Lebenserwartung von Fallot-Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz ist eingeschränkt. Mit zunehmendem Abstand nach korrigierender Operation der Fallot'schen Tetralogie nimmt das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz, atrialer und ventrikulärer Tachykardien und den plötzlichen Herztod zu. [6, 7]

3 Leitsymptome

Bei fortgeschrittener rechtsventrikulärer Funktionsstörung entwickeln sich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Lebervergrößerung, Jugularvenenstauung und peripheren Ödemen. Bei der kardialen Auskultation findet sich typischerweise ein früh-bis-mitt-diastolisches Herzgeräusch mit punctum maximum im Bereich des 3. linken ICR, das bei einer schweren Insuffizienz kurz sein und bei einer sehr schweren Insuffizienz mit laminarem diastolischem Fluss nahezu fehlen kann. Arrhythmien (atrial oder ventrikulär) weisen außerdem auf eine rechtsatriale und rechtsventrikuläre Dilatation und/oder Dysfunktion hin.

4 Diagnostik

4.1 Zielsetzung

Abklärung des anatomischen und hämodynamischen Schweregrades sowie Aufdeckung möglicher Komplikationen, vor allem einer rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion. Insbesondere bei Patienten nach korrigierender Operation der Fallot'schen Tetralogie Abschätzung des Risikos für das Auftreten von Arrhythmien und den plötzlichen Herztod sowie Ausschluss zusätzlicher Residuen und Läsionen, die zum einen die Pulmonalinsuffizienz verstärken können (z.B. Stenosen im Bereich der zentralen oder peripheren Pulmonalarterien, pulmonaler Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion) oder einer Behandlung bedürfen (z.B. Rest-Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Aortendilatation mit oder ohne Aorteninsuffizienz).

4.2 Apparative Diagnostik

EKG, Langzeit- und Belastungs-EKG, Röntgenthorax, Echokardiographie, MRT, CT, Spiroergometrie, ggf. Herzkatheterisierung und Angiokardiographie. Labordiagnostik (Bestimmung von Biomarkern der Herzinsuffizienz).

4.3 Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren

Das EKG erlaubt die Aufdeckung einer manifesten Rhythmusstörung aber vor allem die Bestimmung der QRS-Dauer, die bei operierten Fallot-Patienten von prognostischer Bedeutung ist. Eine QRS-Dauer >180 ms oder eine Zunahme der QRS-Dauer um =3,5 ms/Jahr sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ventrikulären (und atrialen) Rhythmusstörungen oder dem plötzlichen Herztod assoziiert.

Belastungs- und Langzeit-EKG helfen bei der Aufdeckung von Herzrhythmusstörungen, die bei operierten Fallot-Patienten mit Pulmonalinsuffizienz häufiger auftreten. Die Dokumentation ventrikulärer Extrasystolen oder nicht anhaltender (< 30 sec), asymptomatischer ventrikulärer Tachykardien sind aber nicht von prognostischer Bedeutung für das Auftreten einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie oder den plötzlichen Herztod bei dieser Patientengruppe. [7]

Das Röntgenthoraxbild zeigt die Herzgröße und gibt Hinweis auf die Weite der zentralen und peripheren Pulmonalarterien. Eine eventuell asymmetrische Lungendurchblutung ist hinweisend auf periphere Pulmonalstenosen.

Die Echokardiographie erlaubt eine Abschätzung des Schweregrades der Pulmonalinsuffizienz sowie der Größe und Funktion des rechten Ventrikels. Bei operierten Fallot-Patienten können zusätzliche oder assoziierte Läsionen wie eine Stenose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, der Pulmonalklappe oder der zentralen Pulmonalarterien, ein residueller Ventrikelseptumdefekt, ein Vorhofseptumdefekt oder eine Trikuspidalinsuffizienz diagnostiziert werden. Die Limitation der Echokardiographie in der genauen Quantifizierung des Schweregrades der Pulmonalinsuffizienz und der rechtsventrikulären Volumina bedingen, dass das kardiale MRT heute hierfür die Methode der Wahl ist.

Das kardiale MRT erlaubt die Bestimmung der Regurgitationsfraktion über die Pulmonalklappe (RGF) und die Volumetrie des rechten Ventrikels mit Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie der Ejektionsfraktion (EF). Der Fehler dieser Methode ist bei der Volumetrie des rechten Ventrikels mit 6-10% größer als bei der Untersuchung des linken Ventrikels aber nicht so hoch, dass die Methode in der Hand eines erfahrenen Untersuchers nicht für wiederholte und vergleichende Messungen bei Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz geeignet wäre. Eine chirurgisch bedeutsame Information ist die Lage des rechten Ventrikels zum Sternum. Mit dem MRT kann man außerdem mit Hilfe der späten Gadolinium-Anreicherung („late enhancement“) fibrotische Areale im Myokard des rechten Ventrikels von operierten Fallot-Patienten darstellen, deren Größe mit dem Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien assoziiert zu sein scheint. [8] Das MRT erlaubt auch die Bildgebung der Pulmonalarterien und der Koronararterien. Bestehen Kontraindikationen gegen ein MRT, kann alternativ ein CT durchgeführt werden. Da Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz trotz subjektiver Beschwerdefreiheit oft dennoch eine objektivierbare Limitation ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit aufweisen, sollte eine Spiroergometrie regelmäßiger Bestandteil in der Betreuung dieser Patienten sein.

Eine Herzkatheterisierung ist indiziert, wenn sich die Größe des rechten Ventrikels oder die Anatomie der Pulmonalarterien mit nicht-invasiven Methoden wie dem MRT nicht untersuchen lässt, da eine solche Untersuchung kontraindiziert ist (z.B. bei Patienten mit einem Herzschrittmacher). Sie kann indiziert sein, wenn eine Operation oder Intervention im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes geplant ist, und die Koronararterienanatomie durch ein MRT nicht vollständig geklärt werden kann. Außerdem wird eine Herzkatheterisierung erforderlich, wenn der Verdacht auf eine pulmonalvaskuläre Druck- und Widerstandserhöhung besteht oder eine Intervention wie z.B. die Dilatation der Abgangsstenose einer Pulmonalarterie geplant ist.

Die wiederholte Bestimmung von Biomarkern der Herzinsuffizienz (z.B. BNP, NT pro BNP) kann bei der Einschätzung des Schweregrades einer rechtsventrikulären Funktionsstörung hilfreich sein. Bei operierten Fallot-Patienten besteht eine Beziehung zwischen der Ejektionsfraktion des rechten und linken Ventrikels (gemessen mittels MRT) und der BNP-Konzentration [9].

4.4 Ausschlussdiagnostik

Zusätzliche strukturelle oder funktionelle Anomalien (z.B. ein Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt oder weitere Shuntverbindungen, Stenosen im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, im Bereich der Pulmonalklappe oder der zentralen oder peripheren Pulmonalarterien, ein pulmonaler Hypertonus, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine rechtsventrikuläre Dilatation und/oder Dysfunktion, Arrhythmien) müssen ausgeschlossen werden.

In dem sehr selten Fall einer neu aufgetreten Pulmonalinsuffizienz bei einem zuvor herzgesunden Patienten muss auch eine Endokarditis ausgeschlossen werden. Bei erwachsenen Patienten, die älter als 40 Jahre sind, ist vor einer geplanten Herzoperation eine Herzkatheterisierung mit Koronarangiographie empfohlen [10].

4.5 Primäre Nachweisdiagnostik

Die primäre Nachweisdiagnostik erfolgt durch die Echokardiographie.

4.6 Durchführung der Diagnostik

Durchführung durch eine Kinderärztin/einen Kinderarzt mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie oder bei erwachsenen Patienten durch eine Kinderärztin/einen Kinderarzt mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie oder eine Kardiologin/einen Kardiologen mit der Zusatzqualifikation „Erwachsene mit angeborenem Herzfehler“.

5 Therapie

5.1 Kausale Therapie - Pulmonalklappenersatz

Der Ersatz oder die Rekonstruktion der insuffizienten Pulmonalklappe ist die kausale Therapie der Pulmonalinsuffizienz. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt zum Ersatz der insuffizienten Pulmonalklappe ist bis heute aber noch nicht vollständig geklärt. Eine hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz ist kein benigner Herzfehler und ein zu spät durchgeführter Klappenersatz wird die Langzeitprognose der Patienten beeinträchtigen. Andererseits muss darauf hingewiesen werden, dass jeder Pulmonalklappenersatz Folgeoperationen nach sich zieht. Ein Klappenersatz ist sinnvoll, wenn eine Pulmonalinsuffizienz mit einer Regurgitationsfraktion $>30\%$ (gemessen mittels MRT) und einer der folgenden Befunde vorliegen:

- Symptome (Rechtsherzinsuffizienz; eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit)
- Auftreten einer symptomatischen oder anhaltenden atrialen oder ventrikulären Arrhythmie
- Mittelschwere oder schwere Dilatation des rechten Ventrikels oder Zunahme im Verlauf
- Mittelschwere oder schwere Dysfunktion des rechten Ventrikels oder Zunahme im Verlauf
- Neu auftretende oder mittelschwere und schwere Trikuspidalinsuffizienz bei vergrößertem rechtem Ventrikel. [11-13]
- QRS-Dauer >180 ms oder Zunahme der QRS-Dauer im Verlauf = 3,5 msec/Jahr

Die Symptome von Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz sind oft nur milde und den Patienten nicht bewusst. Daher ist die Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch eine Spiroergometrie in regelmäßigen Abständen notwendig. Patienten können als symptomatisch eingestuft werden, wenn sich die körperliche Leistungsfähigkeit im Verlauf deutlich verschlechtert oder die maximale Sauerstoffnahme 70% der Norm unterschreitet.

Für die Gruppe von Patienten nach korrigierender Operation einer Fallot'schen Tetralogie mit residueller Pulmonalinsuffizienz liegen die meisten klinischen Untersuchungen vor. Von einer schweren Dilatation des rechten Ventrikels ist in dieser Patientengruppe dann auszugehen, wenn ein enddiastolisches bzw. endsystolisches Volumen von 160 bzw. 80 ml/m² vorliegt [14, 15]. Oberhalb dieser Schwellenwerte ist nach einem Pulmonalklappenersatz zwar noch eine Abnahme aber keine völlige Normalisierung der Ventrikelgröße mehr zu erwarten. Ein Pulmonalklappenersatz sollte daher erfolgen bevor der Ventrikel über dieses Niveau hinaus vergrößert ist. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ist bei operierten Fallot-Patienten schwerer zu diagnostizieren als eine rechtsventrikuläre Dilatation. Die Diagnose einer Ventrikelfunktionsstörung stützt sich zum einen auf die Daten der MRT-Untersuchung – hier wird von einer bedeutsamen Einschränkung der systolischen rechtsventrikulären Funktion gesprochen, wenn die EF $<45\%$ beträgt – zum anderen sind aber auch echokardiographische Funktionsmarker hilfreich. Hier wird die regelmäßige Untersuchung des Patienten durch einen erfahrenen Untersucher empfohlen, der in der Lage ist, multiple quantitative und qualitative Funktionsmarker zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion zu integrieren. Da die Vergrößerung des rechten Ventrikels bei operierten Fallot-Patienten mit einer Pulmonalinsuffizienz mit einer Verlängerung der QRS-Dauer assoziiert ist, eine QRS-Dauer von mehr als 180 ms oder eine Zunahme der QRS-Dauer um mehr als 3,5 ms/Jahr Risikofaktoren für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien oder den plötzlichen Herztod sind, ist ein Pulmonalklappenersatz zur Arrhythmieprävention bei solchen Patienten ebenfalls empfehlenswert.

Ein Pulmonalklappenersatz ist außerdem sinnvoll, wenn eine mittelschwere oder schwere Pulmonalinsuffizienz mit zusätzlichen Anomalien oder Läsionen assoziiert ist, die ebenfalls einer Operation bedürfen. Solche sind insbesondere die Folgenden:

- Eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (subvalvulär / valvulär oder supralvalvulär) mit einem rechts-zu-linksventrikulären Druckverhältnis von $>0,7$ oder einer progressiven rechtsventrikulären Dilatation und/oder Dysfunktion
- Ein residueller Ventrikelseptumdefekt mit einem LR-Shunt ($Q_p/Q_s > 1,5/1,0$)
- Eine schwere Aorteninsuffizienz mit Symptomen oder einer mehr als leichten LV Dysfunktion
- Eine Kombination mehrerer residueller Defekte (z.B. Ventrikelseptumdefekt und rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion) mit Vergrößerung und Dysfunktion des rechten Ventrikels [10].

Da das Vorliegen einer mindestens mittelschweren Pulmonalinsuffizienz und/ oder einer Dysfunktion des rechten Ventrikels mit einem erhöhten Risiko für mütterliche Komplikationen im Verlauf einer Schwangerschaft assoziiert ist, sollte bei Frauen mit einer Pulmonalinsuffizienz ein bestehender Kinderwunsch bei der Indikationsstellung zum Klappenersatz ebenfalls berücksichtigt werden [16].

5.2 Symptomatische Behandlung

Sie beseitigt nicht das zugrunde liegende Problem und darf deshalb die kausale Therapie nicht verzögern.

5.3 Medikamentöse Therapiemaßnahmen

Bei manifester Herzinsuffizienz muss diese durch geeignete Maßnahmen oder Medikamente (siehe LL XX) behandelt werden, ohne den geplanten Pulmonalklappenersatz zu verzögern.

5.4 Folgen und Technik des Pulmonalklappenersatzes:

Ein rechtzeitig durchgeführter Pulmonalklappenersatz führt zu einer Reduktion der Größe des rechten Ventrikels, zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und zu einer Abnahme der Häufigkeit von Arrhythmien. Andererseits trägt der Patient die Risiken von Operation und Re-Operationen und ein deutlich erhöhtes Endokarditisrisiko mit Auswirkungen auf die Lebensqualität. Bei operierten Fallot-Patienten sollte der Eingriff mit Resektion oder Reduktion eines aneurysmatischen rechtsventrikulären Ausflusstrakts, der Beseitigung von Abgangsstenosen der Pulmonalarterien und im Falle von ventrikulären Rhythmusstörungen oder einem ausgeprägten Risikoprofil für das Auftreten solcher mit einer intra- oder perioperativen Kryoablation kombiniert werden. Über die Art der Klappe, die zu einem Pulmonalklappenersatz verwendet werden sollte, besteht kein Konsens. In der Regel werden biologische Klappen verwendet. Erste transvenös implantierbare Pulmonalklappen stehen zur Verfügung [17] und sollen nur mit Registrierung in entsprechenden Patientenregistern (Registry) oder in prospektiven multizentrischen Studien angewandt werden.

6 Nachsorge

Eine implantierte Pulmonalklappe kann erneut eine Insuffizienz oder auch eine Stenose entwickeln. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind daher notwendig.

7 Prävention

Für die isolierte, kongenitale Pulmonalinsuffizienz gibt es keine Prävention. Die Technik der korrigierenden Operation angeborener Herzfehler mit Beteiligung der Pulmonalklappe muss heute eine Limitation der postoperativen Pulmonalinsuffizienz zum Ziel haben.

8 Literatur

1. Shinebourne EA, Anderson RH. Fallot's tetralogy, 2nd edition. Paediatric Cardiology, ed. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, et al. Vol. 2. 2002, London: Churchill Livingstone. 121350.
2. Shimazaki Y, Blackstone EH, Kirklin JW. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications. Thorac Cardiovasc Surg. 1984 Aug; 32(4): 257-259.
3. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, and Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. Am J Cardiol. 1998 Jun 1; 81(11): 1378-82.
4. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation. 2005 Aug 9; 112(6): 828-835. Epub 2005 Aug 1.
5. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Circulation. 1995 Jul 15; 92(2): 231-237.
6. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. N Engl J Med. 1993 Aug 26; 329(9): 593-599.
7. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. Lancet. 2000 Sep 16; 356(9234): 975-981.
8. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. Circulation. 2006 Jan 24; 113(3): 405-413.
9. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels. Am J Cardiol. 2006 Apr 1; 97(7): 1051-1055. Epub 2006 Feb 17.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Circulation. 2008 Dec 2; 118(23) 2395-2451. Epub 2008 Nov 7.
11. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: From fetus to adult. Heart. 2006; 92(9): 1353-1359.
12. Chaturvedi RR, Redington AN. Pulmonary regurgitation in congenital heart disease. Heart. 2007 Jul; 93(7): 880-889.
13. Geva T. Indications and timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2006; 9(1): 11-22.
14. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, Bouma BJ, Zwinderman AH, Hazekamp MG, de Roos A, Mulder BJ. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007 Jul 31; 116(5): 545-551. Epub 2007 Jul 9.
15. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Mist B, Walker F, van Doorn C, Bonhoeffer P, Taylor AM. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome? Circulation. 2008 Sep 30; 118(14 Suppl): S182-S190.

16. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006 Jan 31; 113(4): 517-524.
17. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008 Apr 15; 117(15): 1964-1972. Epub 2008 Apr 7.

Lit. 1 ist ein Lehrbuchkapitel, Lit 11, 12, 13 sind Übersichtsartikel und Lit 10 ist eine Konsensus-Richtlinie (Evidenzniveau IV); Lit 2-9, 14-17 sind gut angelegte deskriptive Studien (Evidenzniveau III).