

Aus der Abteilung Pädiatrie III: Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

(Prof. Dr. med. Th. Paul)

**im Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Erfahrungen mit Okkluderimplantationen zum Verschluss
von Vorhofseptumdefekten vom Sekundum-Typ**

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen**

vorgelegt von

Ralf Josef Erkens

aus Trier

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Priv.- Doz. Dr. med. M. Sigler

II. Berichtstatter/in: Priv.- Doz. Dr. med. T. Tirilomis

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.08.2013

INHALTSVERZEICHNIS

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	3
<u>EINLEITUNG</u>	5
1.1 DER VORHOFSEPTUMDEFEKT	6
1.2 EMBRYOLOGIE	10
1.3 IMPLANTATIONSSYSTEME	13
1.3.1 AMPLATZER SEPTAL-OKKLUDE	14
1.3.2 CARDIOSEAL/STARFLEX-OKKLUDE	16
1.3.3 HELEX-SEPTAL-OKKLUDE	17
1.3.4 BIOSTAR-OKKLUDE	18
1.3.5 SOLYSAFE-SEPTAL-OKKLUDE	19
1.4 VERGLEICH VON OPERATION UND KATHETER	20
1.5 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	24
<u>METHODIK</u>	26
2.1 ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG	26
2.2 ELEKTROKARDIOGRAMM	26
2.3 TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE	28
2.4 TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAPHIE	29
2.5 KATHETERISIERUNG	29
2.6 BALLONSIZING	30
2.7 HÄMODYNAMIK	31
2.8 AUSWERTUNG	34
<u>ERGEBNISSE</u>	35
3.1 DEMOGRAPHIE	35
3.2 DEFECTGRÖÖE	37
3.3 QP:QS	41
3.4 OKKLUDE	42
3.5 PROZEDURALE DATEN	47
3.5.1 ANÄSTHESIETYP VERSUS OKKLUDE	47
3.5.2 STRAHLENDOSIS	47
3.5.3 AUSKULTATIONSBEFUND	50
3.5.4 EKG	50
3.5.5 HOSPITALISIERUNGSDAUER.....	55
3.6 RESTSHUNT	55
3.7 KOMPLIKATIONEN	57
3.8 EXPLANTIERTE OKKLUDE	60

<u>DISKUSSION</u>	<u>66</u>
4.1 DEMOGRAPHIE.....	70
4.2 DEFECTGRÖÖE UND DIAGNOSTIK	70
4.3 QP:QS	74
4.4 OKKLUDESYSTEME UND KOMPLIKATIONEN.....	74
4.5 RESTSHUNT	84
4.6 EKG-VERÄNDERUNGEN	85
4.7 PROZEDURALE DATEN	86
4.8 EXPLANTIERTE OKKLUDE.....	87
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>91</u>
<u>ABKÜRZUNGEN</u>	<u>93</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>95</u>

Kapitel 1

Einleitung

Der Vorhofseptumdefekt oder auch Atriumseptumdefekt (ASD) gehört zur Gruppe der angeborenen Herzfehler. Diese sind definiert als „gross structural abnormality of the heart or intrathoracic great vessels that is actually or potentially of functional significance“ (Mitchell et al. 1971 S. 323). Der Vorhofseptumdefekt entsteht durch eine Störung der interatrialen Septierung während der embryonalen Herzentwicklung und führt somit zu einer pathologischen Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof.

Galt bis Mitte der 90er Jahre noch die operative Korrektur eines ASD's als Goldstandard, so ist heute der katheterinterventionelle Verschluss in etwa 70% der Fälle bei einem hämodynamisch relevanten Defekt möglich (Ferreira et al 1992). King et al. beschrieben 1976 erstmals als Alternative zur chirurgischen Therapie eines ASD II den Verschluss eines hämodynamisch relevanten ASD II mit einer Doppelschirmprothese bei einem 17-jährigen Mädchen (King et al. 1976). Mittlerweile haben sich verschiedene Okkludersysteme etabliert. Implantationstechniken und Komplikationsraten sind in der Literatur ausführlich beschrieben. Es gibt jedoch nur wenige Untersuchungen, die über eine Ein-Jahres-Follow-up-Analyse hinausgehen. In der vorliegenden Arbeit sollen die Erfahrungen und Ergebnisse, die mit dem interventionellen Verschluss von Vorhofseptumdefekten in der Universitätsmedizin Göttingen gemacht wurden, statistisch aufgearbeitet und anhand der in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse diskutiert werden.

1.1 Der Vorhofseptumdefekt

Die Inzidenz für kongenitale Herzdefekte liegt bei etwa 8,14/1000 Geburten (Mitchell et al. 1971, Lindinger et al. 2010).

Für die Prävalenz von ASD II unter den angeborenen Herzfehlern findet man unterschiedliche Angaben, welche zwischen 6% und 18% divergieren (Hoffmann und Christianson 1978). Bialkowski et al. gaben 2004 wie Butera et al. 2003 eine Geburtenprävalenz von 10% an. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Quellen dieser Angabe teilweise mehr als 30 Jahre alt sind (Dickinson et al. 1981, Carlgreen 1959). Aufgrund dessen hat Moons et al. 2009 richtigerweise geschlussfolgert, dass die Daten der Geburtenprävalenz heute sich verändert haben müssen. In dieser Studie haben die Autoren alle Geburten (111.225 an der Zahl) aus dem Jahre 2002 aus Belgien retrospektiv untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass auch heute noch die Geburtenprävalenz für kongenitale Herzdefekte bei 8,3/1000 Geburten liegt. Die Geburtenprävalenz für einen ASD II lag in der Studienpopulation der Autoren bei 18%, was deutlich höher ist als in vergleichbaren Untersuchungen (Moons et al. 2009). Die Autoren selbst weisen zwar darauf hin, dass nicht alle ASD II in der Analyse erfasst wurden (ausgeschlossen waren Totgeburten und bereits intrauterin diagnostizierte ASD II), dennoch kann daraus geschlossen werden, dass die tatsächliche Geburtenprävalenz des ASD II heute deutlich über 10% liegt.

Unstrittig ist jedoch, dass der Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ der häufigste bei Erwachsenen diagnostizierte Herzfehler mit 30% - 40% ist (Bialkowski et al. 2004).

Beim Atriumseptumdefekt (ASD) handelt es sich um ein primär azyanotisches Vitium mit einem Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen (im Verhältnis 2:1).

Der ASD kann in vier Untergruppen unterteilt werden, die hier kurz aufgelistet und knapp erläutert werden sollen (siehe Abbildung 1):

1. Ostium-sekundum-Defekt (ASD II): mit etwa 70% die häufigste Form des ASD. Ursache für den ASD II ist eine Entwicklungsstörung des Septum sekundum, sodass ein ASD im Bereich der Fossa ovalis im mittleren Teil des Vorhofseptums entsteht.
2. Ostium-primum-Defekt (ASD I): etwa 20% aller ASD sind ASD Typ I. Hier ist der Defekt im kaudalen Bereich lokalisiert und reicht bis zur Atrioventrikularebene (AV-Ebene). Ursächlich ist eine Hemmungsfehlbildung der Endokardkissen, sodass die

Entwicklung einer anatomischen Verbindung zwischen Endokardkissen und Septum primum ausbleibt.

3. Sinus-venosus-Defekt: diese Art des ASD ist sehr selten. Er ist im posterioren Bereich des Vorhofseptums nahe dem Übergang zur Vena cava superior oder seltener zur Vena cava inferior lokalisiert. Häufig geht der Defekt mit einer partiellen Fehleinmündung der rechten Lungenvenen einher.
4. Offenes Foramen ovale: Hier besteht eine offene Verbindung im Bereich der Fossa ovalis, bei der im eigentlichen Sinne kein direkter Substanzdefekt vorliegt, sondern lediglich eine Durchgängigkeit über das interatriale Septum.

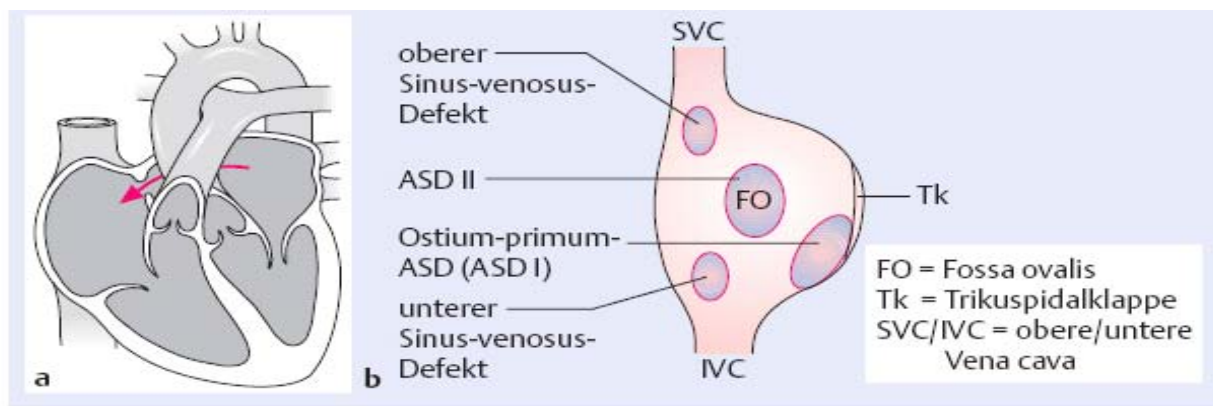


Abbildung 1: a) Lokalisation Fossa ovalis. Die Defektgröße bestimmt das Ausmaß des Links-Rechts-Shunts und der Volumenbelastung des rechten Ventrikels. b) Schematische Lokalisation der verschiedenen Vorhofseptumdefekte (Sitzmann 2003, S. 335)

Die Ursache für den ASD II liegt in einer Störung der intrakardialen Septierung mit Einbezug verschiedener Gewebestrukturen. Endogene und exogene genetische Faktoren steigern die Suszeptibilität gegenüber den Störfaktoren dieser komplexen Vorgänge.

McDermott et al. haben 2005 gezeigt, dass Patienten mit Holt-Oram-Syndrom häufiger einen ASD aufweisen. Dies wird auf eine heterozygote Mutation im T-Box-Transkriptionsfaktor 5 Gen (TBX5) zurückgeführt (McDermott et al. 2005). Garg et al. haben 2003 festgestellt, dass auch eine Mutation im Zink-Finger-Transkriptionsfaktor Gen GATA4 für einen ASD Typ II prädisponiert. GATA4 gilt als früherer Marker der kardiomyozytären Zelldifferenzierung (Schumacher 2007). Eine Mutation in diesem Gen führt dazu, dass eine normalerweise bestehende Interaktion zwischen TBX5 und GATA4 nicht stattfinden kann und es somit zu einem durch heterozygote Mutation bedingten ASD II kommen kann. Frühere Annahmen, dass Polymorphismen im GATA4-Gen ausschließlich mit einem PFO assoziiert sind, wurden widerlegt (Posch et al. 2011). Vielmehr zeigte sich, dass die meisten GATA4-Mutationsträger

einen ASD II aufweisen (Posch et al. 2011). Weiterhin ist auffällig, dass verschiedene Syndrome häufig mit einem ASD II einhergehen, wie zum Beispiel die Trisomie 21, das Noonan-Syndrom und das Ellis-Creveld-Syndrom. Dies lässt vermuten, dass ein ASD nicht nur sporadisch auftritt, sondern auch auf eine familiäre Häufung zurückzuführen sein kann.

Durch den bestehenden Defekt im Vorhofseptum fließt sauerstoffreiches Blut gemäß den Druckgradienten aus dem linken Vorhof in den rechten Vorhof, sodass sich dort ein Sauerstoffsättigungsanstieg feststellen lässt. Die damit verbundene Volumenmehrbelastung des rechten Herzens führt zu einem vermehrten Blutfluss durch die Lungengefäße, sodass es dort zu einem turbulenten Fluss und einem hörbaren systolischen Herzgeräusch kommt.

Ist ein ASD II hämodynamisch relevant, so können sich neben dem Herzgeräusch folgende Symptome manifestieren (Arasteh et al. 2009):

- Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienzzeichen
- rezidivierende Bronchitiden oder Pneumonien
- cerebrale Insulte
- Leistungsminderung.

Die gerade im Erwachsenenalter auftretende reversible Vorhofdilatation bedeutet eine Prädisposition für supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die als Vorhofflattern oder Vorhofflimmern imponieren können. Auch nach Verschluss des ASD II können diese Rhythmusstörungen weiter bestehen bleiben. Der vermehrte Blutfluss hat direkte Auswirkung auf die Pulmonalstrombahn und führt neben einer Dilatation des rechten Herzens zu einer Proliferation der Intima der Lungengefäße und somit zu einem Anstieg des Pulmonalgefäßwiderstandes. Bleibt der ASD II unbehandelt und übersteigt der Pulmonalgefäßwiderstand den Systemwiderstand, so kann es zu einer Shunt-Umkehr-Reaktion (Eisenmenger-Reaktion) kommen (Kloeter und Müller 2004).

Der ASD II wird wiederholt auch erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. Heutzutage ist es jedoch üblich, auch durch die obligatorisch durchgeführten und von den Patienten häufiger wahrgenommenen Vorsorgeuntersuchungen, die Diagnose schon im Kindesalter stellen zu können (Böcker et al. 2004).

Auskultatorisch fällt eine atemunabhängige fixierte Spaltung des 2. Herztons auf, die Folge einer verlängerten Systole durch den volumenbelasteten rechten Ventrikel ist. Weiterhin fin-

det man ein raues, spindelförmiges Systolikum mit Punktum Maximum im 2. Interkostalraum (ICR) links parasternal. Dies ist das Resultat einer relativen Pulmonalstenose, die ebenso durch die erhöhte Flussrate bedingt ist. Im EKG findet man weiterhin meist einen Steil- bis Rechtstyp, der sich auch im Erwachsenenalter nicht verändert. Ein inkompletter Rechtsschenkelblock kann ebenso die Folge der Volumenmehrbelastung sein. Durch einen positiven Sokolow-Lyon-Index lässt sich eine Rechtsherzhypertrophie diagnostizieren. Weiterhin kann es im Rahmen von Herzrhythmusstörungen vorwiegend zu Vorhoffarrhythmien kommen.

Im Thorax-Röntgen (posterior-anteriorer Strahlengang) fällt ein prominenter rechter Vorhof sowie erweiterte Hilusgefäße, bis in die Peripherie vermehrte Lungengefäßzeichnungen und ein prominentes Pulmonalissegment auf (Abbildung 2). Echokardiographisch erkennt man einen Defekt im Vorhofseptum (siehe Abbildung 3), sowie eine Erweiterung des rechten und linken Vorhofes und des rechten Ventrikels sowie eine Flussbeschleunigung im Truncus pulmonalis.

Auf die therapeutischen Möglichkeiten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Eine Indikation, die eine therapeutische Intervention erfordert, ist die Erhöhung des Verhältnisses von Lungenzeitvolumen/Körperzeitvolumen (Q_p/Q_s) $\geq 1,5-2,0:1$ (Park 2002).

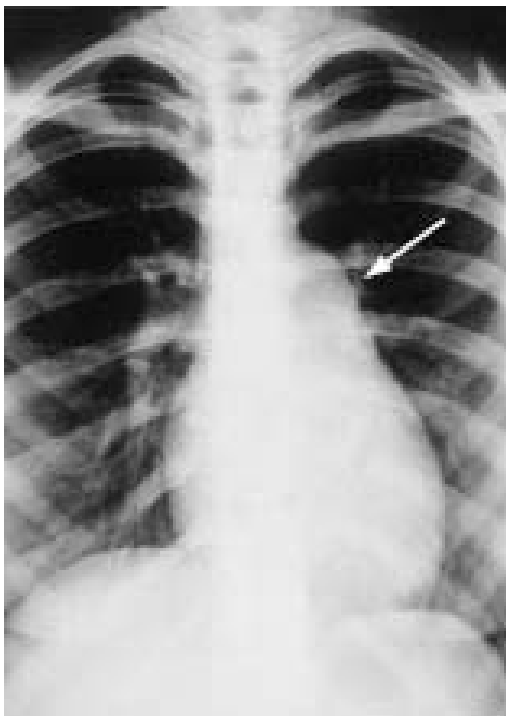


Abbildung 2 Rö-Thorax: Mit dem Pfeil markiert ist das prominente Pulmonalissegment (Sitzmann 2003, S.336)

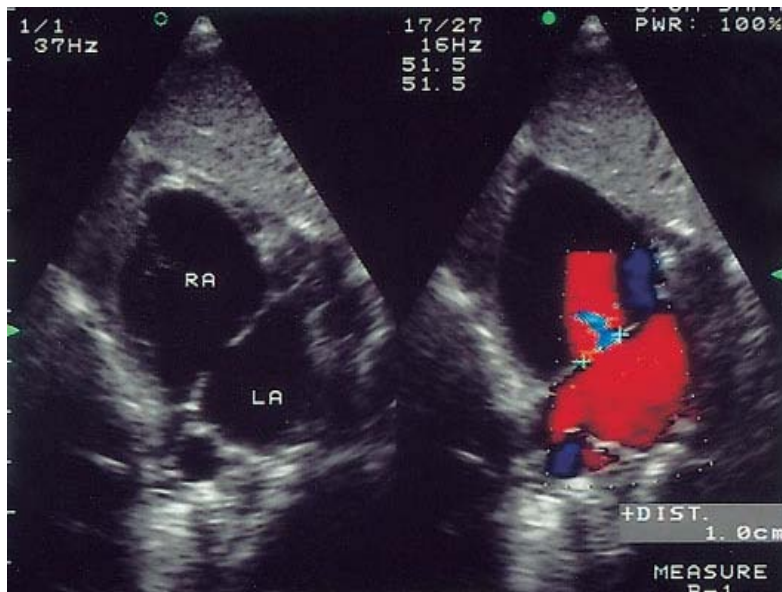


Abbildung 3: Echo bei ASD II. Farbdopplersonographische Darstellung des Shuntflusses vom linken (LA) in den rechten (RA) Vorhof (Sitzmann 2003, S.336)

1.2 Embryologie

Die Entwicklung des menschlichen Herzens findet größtenteils ab der dritten (ab dem 21. Tag nach Konzeption) Embryonalwoche statt und ist am Ende der achten Schwangerschaftswoche bei einem Fötus von etwa 40 mm Länge abgeschlossen. Die Herzanlage sowie die Gefäße sind mesodermalen Ursprungs, wobei das Herz aus den kaudalen Anteilen der beiden ventralen Aorten entsteht. Diese wachsen aufeinander zu und beginnen in ihrem mittleren Teil miteinander zu verschmelzen (siehe Abbildung 4). Es entsteht der primitive Herzschlauch (Cor commune), dessen Myokard bereits ab dem 22. Entwicklungstag mit rhythmischen Kontraktionen beginnt. Durch Fehlen der Herzhöhlen ist dies jedoch kein Sinusrhythmus, sondern lediglich eine durch die Myozyten erzeugte wellenförmig fortschreitende Wandbewegung.

Bis zum 25. Tag entwickelt sich durch eine S-förmige Faltung des Herzschlauches und eine Verlagerung der kaudalen Strombahn nach kranial die so genannte Herzschleife, welche alle abgehenden Gefäße beinhaltet (Abbildung 5). Dem Prozess der Schleifenbildung kommt eine sehr große Bedeutung zu, da sich im weiteren Verlauf der Oogenese, in der fünften bis siebten Woche, durch Septierungsvorgänge das vierkammrige Herz entwickelt (Steding und Seidl 1980). In Bezug auf das vorliegende Thema soll nur auf die Septierungsprozesse auf Vorhofebene eingegangen werden.

Es wird grundsätzlich zwischen primitivem Vorhof (Atrium primitivum) und primitiver Kammer (Ventriculus primitivus) unterschieden, die durch den Atrioventrikularkanal (AV-

Kanal) miteinander in Verbindung stehen. Aus proliferierenden Mesenchymzellen bilden sich vier Endokardkissen. Das obere und das untere Endokardkissen bewegen sich aufeinander zu, verschmelzen miteinander und unterteilen somit den AV-Kanal in einen rechten und einen linken Abschnitt. Von der Herzspitze ausgehend stülpt sich das sogenannte Septum interventriculare nach kranial vor und verschmilzt mit dem Endokardkissen.

Gegen Ende der vierten Entwicklungswoche wächst von der oberen hinteren Wand des primitiven Vorhofs eine dünne Membran, das Septum primum, auf den AV-Kanal herab. Es bildet sich zunächst ein Foramen primum, welches sich durch zunehmende Annäherung des Septum primum an die Endokardkissen kontinuierlich verkleinert und schließlich komplett verschließt. Die Trennung der primitiven Vorhöfe ist jedoch inkomplett, da sich durch Perforationen am kranialen Teil des Septum primum das Foramen secundum (Ostium secundum) bildet und somit zu einem Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene führt.

Am Ende der fünften Entwicklungswoche bildet sich rechtsseitig des zurückgebliebenen Septum primum das Septum secundum und wächst in kaudaler Richtung auf den AV-Kanal zu, allerdings nur soweit, dass das Foramen secundum bedeckt wird. Somit besteht weiterhin eine Kurzschlussverbindung in Form eines Rechts-Links-Shunts über das Foramen ovale (Abbildung 6).

Das Septum primum und das Septum secundum bilden zusammen ein Ventil, sodass das Blut aus der Vena cava inferior, unter Umgehung des Lungenkreislaufes, direkt in den linken Vorhof und darüber in den Körperkreislauf fließen kann. Durch die sich postnatal verändernden Druckverhältnisse wird das Septum primum an das Septum secundum gepresst und somit das Foramen ovale funktionell verschlossen (Abbildung 7). Es ist bekannt, dass bei 1/3 der Patienten dieser Verschluss nicht vollständig ist (Ulfig 2005).

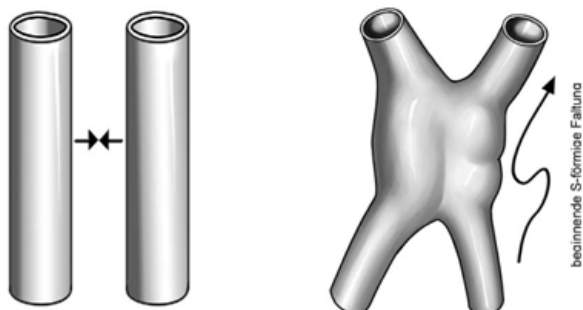


Abbildung 4: Sich fusionierende ventrale Aorten zum primitiven Herzschlauch (Cor commune) (Bommas-Ebert et al. 2007, S.15)

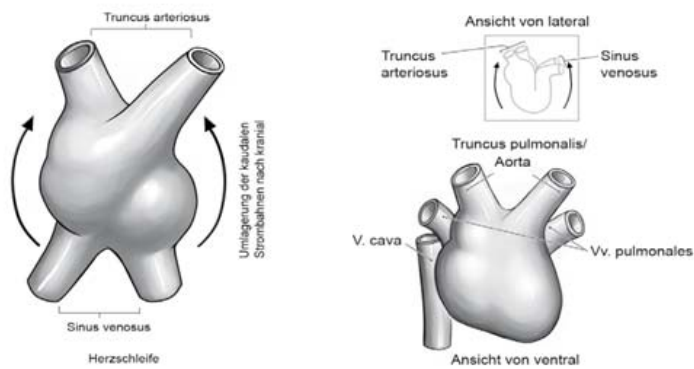


Abbildung 5: 1.-25. Tag: Bildung der Herzschleife mit Verlagerung der kaudalen Strombahn nach kranial (Bommas-Ebert et al. 2007, S.15)

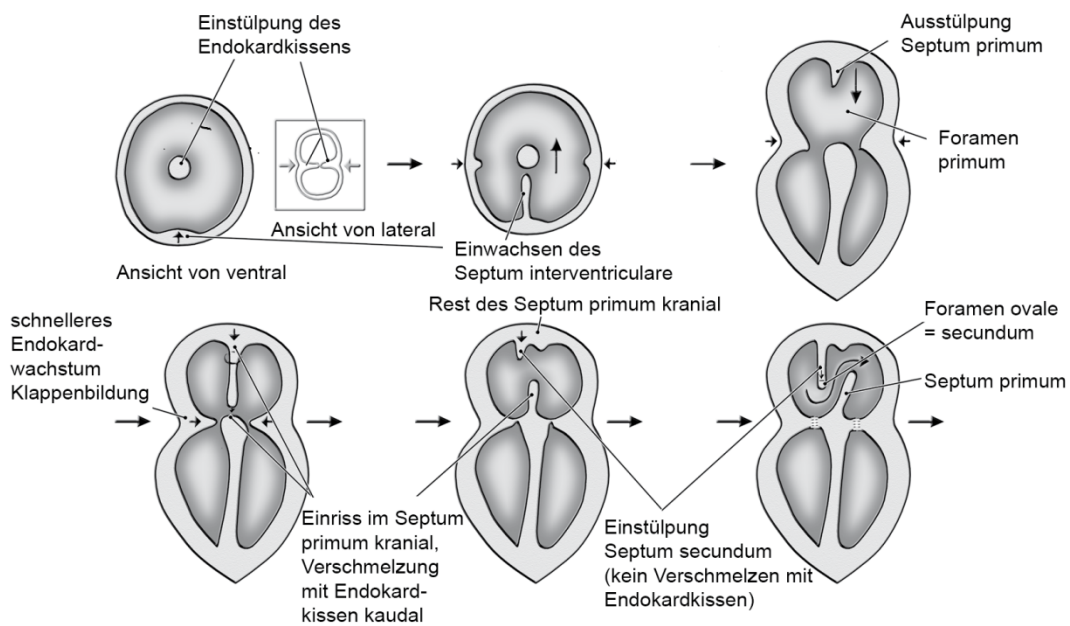


Abbildung 6: Einstülpung der Endokardkissen und Septierung der Vorhöfe mit Bildung des Foramen ovale (Bommas-Ebert et al. 2007 S.16)

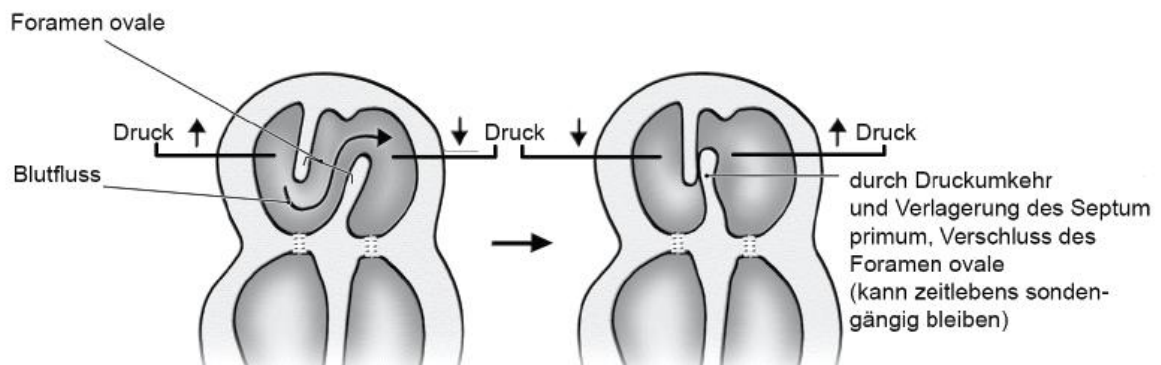


Abbildung 7: Schluss des Foramen ovale nach der Geburt (Bommas-Ebert et al. 2007 S.17)

1.3 Implantationssysteme

Die Entwicklung der kathetergestützten Diagnostik begann bereits im Jahre 1929, als der spätere Nobelpreisträger Werner Forßmann die Sondierung seines eigenen rechten Herzens mittels Katheter durchführte (Forßmann 1929).

Die Entwicklung der interventionellen Technik zum Verschluss eines Vorhofseptumdefektes begann im Jahre 1974, als King und Mills einen künstlich bei einem Hund erzeugten Defekt mit Hilfe einer Doppelschirmprothese verschlossen; nur zwei Jahre später führten die Autoren diesen Eingriff erfolgreich bei einem 17-jährigen Mädchen durch (King et al. 1976). Zunächst konnte sich die Methode nicht etablieren, da zum einen die Implantationstechnik zu kompliziert war und zum anderen eine 23 F große Schleuse für die Implantation der von King und Mills entwickelten Doppelschirmprothese notwendig war (Hofmann 1999). Es vergingen mehrere Jahre, bis ab den frühen 80er Jahren die Entwicklung neuer, verbesserter Systeme begann. Der ursprünglich für den Verschluss von PFO's entwickelte Rashkind-Okkluder (Rashkind et al. 1987) wurde erstmals von Lock et al. für den Verschluss eines ASD II im Jahre 1987 eingesetzt. Da jedoch dieses System nicht in die Einfuhrschleuse zurückgezogen werden konnte um das Device zu repositionieren und nur Defekte bis zu einer Größe von maximal 12 mm verschlossen werden konnten (Latson 1998), entwickelten Lock et al. noch im selben Jahr den Clamshell-Okkluder, der bis zu eine Defektgröße von 20 mm Verwendung fand (Lock et al. 1987). Nur drei Jahre später stellten Sideris et al. das von ihnen entwickelte Buttoned-Device vor, welches über eine nur 8-F große Schleuse implantiert werden konnte (Sideris et al. 1990). Der heute noch verwendete Starflex-Okkluder ist eine Weiterentwicklung des Cardioseal-Okkluders, der von Lock et al. Mitte der 90er Jahre entwickelt wurde

(Kaulitz et al. 1998). Ebenfalls wird auch heute noch der von Kurt Amplatz 1996 entwickelte Amplatzer Okkluder implantiert (Huang et al. 2008).

Im Folgenden sollen die Systeme vorgestellt werden, die in der Kinderkardiologie in Göttingen bisher zum Einsatz gekommen sind. Diese sind der Amplatzer Septal-Okkluder (AGA Medical Inc., Golden Valley, MN, USA), der Starflex- bzw. Cardioseal-Okkluder (NMT Medical Inc., Boston, MA, USA), der Helex-Septal-Okkluder (Gore & Associates, Inc, Arizona, USA), der Biostar-Okkluder (NMT Medical Inc., Boston, MA, USA) und der Solysafe-Septal-Okkluder (Swissimplant AG, Solothurn, Schweiz).

1.3.1 Amplatzer Septal-Okkluder

Der Amplatzer Septal-Okkluder ist eine selbstzentrierende Doppelschirmprothese der Firma AGA Medical Inc. (AGA Medical Inc., Golden Valley, MN, USA). Sie besteht aus einem Nitinol-Drahtgeflecht. Nitinol ist eine metallische Legierung (55% Nickel und 45% Titan) mit Formgedächtniseigenschaften, die aufgrund ihrer Korrosionsbeständigkeit und Hochfestigkeit häufig für medizinische Implantate genutzt wird. Die Pseudoelastizität ermöglicht eine reversible Formveränderung, sodass das Material nach einer Deformierung bei Entlastung durch die eigene innere Spannung sowie die zugeführte Energie durch die Körpertemperatur wieder in seine Ursprungsform zurückkehrt (DesRoches und McCormick 2004). In das Nitinolgerüst ist innen ein Vlies aus Polyesterfasern eingenäht, welches die Thrombogenität erhöht und damit die Okklusion des Defektes nach der Implantation beschleunigt (Chan et al. 1999).

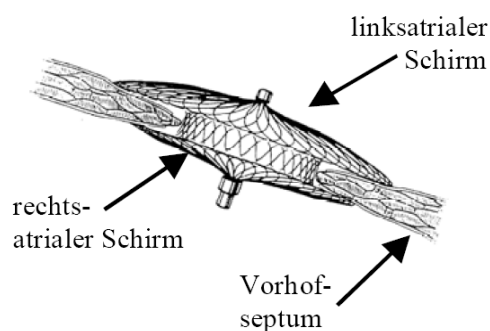


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Amplatzer Septal-Okkluders. Die linksatriale Scheibe besitzt einen etwas größeren Durchmesser als die rechtsatriale Scheibe. Auf der rechtsatrialen Seite befindet sich ein Adapter als Verbindungsstück zur Einfuhrschleuse (Ewert 2002, S.26)

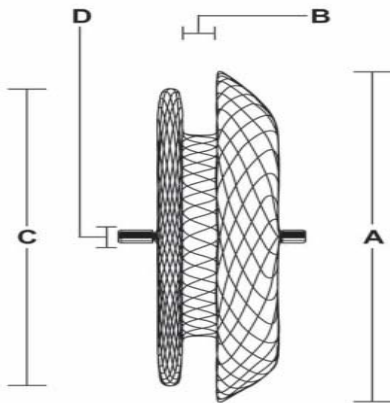


Abbildung 9: Amplatzer Septal-Okkluder (AGA Medical Inc 2011): A: linksatriale Scheibe, B: Taille, C: rechtsatriale Scheibe, D: Konnektor zum Freisetzungskabel

Das Device wird bei der Implantation über eine 7-F- oder 8-F-Schleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Nach Vorschieben des Steuerdrahtes entfaltet sich der linksatriale Anteil des Okkluders und der entfaltete erste Schirm wird an das Septum herangezogen. Durch kontinuierliches Zurückziehen der Schleuse entfalten sich zunächst der zentrale Anteil und schließlich der rechtsatriale (zweite) Schirmanteil. Die korrekte Lage des Devices kann via Fluoroskopie oder TEE kontrolliert und durch Manipulation am Implantationsdraht noch verändert werden. Zu diesem Zeitpunkt kann das System problemlos mit Hilfe des Steuerdrahtes wieder in die Einfuhrschleuse zurückgezogen werden. Bei korrekter Lage wird der Okkluder freigesetzt und der Steuerdraht abgeschraubt (AGA Medical Inc., Golden Valley 2011, MN, USA).

Im Jahre 2001 erhielt der Amplatzer Okkluder die Zulassung von der US-amerikanischen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) (Homepage der FDA (A) 2012).

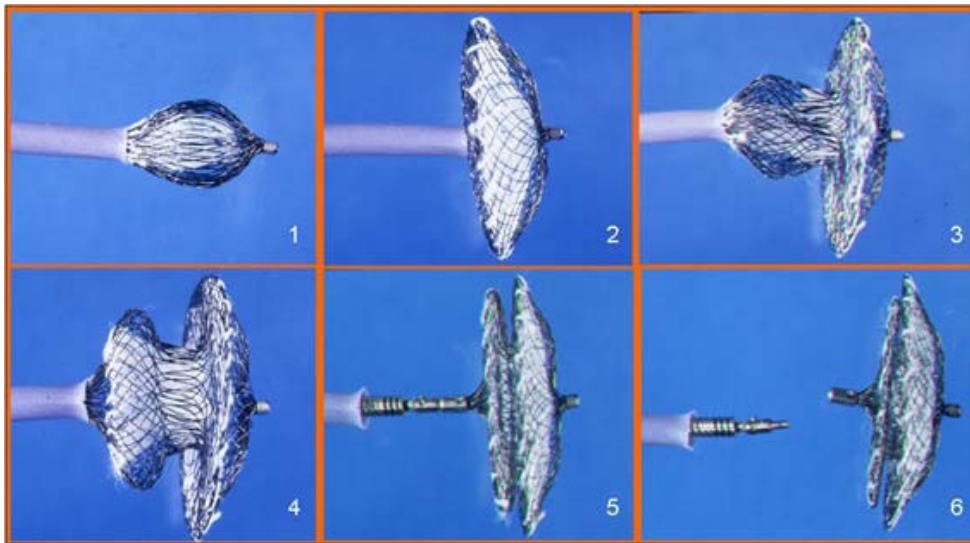


Abbildung 10: Freisetzen eines Amplatzer Okkluders aus der Einfuhrschleuse. Nacheinander wird zunächst der linksatriale Schirm (1 und 2), der Verbindungssteg (3) und der rechtsatriale Schirm (4 und 5) aus dem Führungsdraht geschoben. Durch Drehen am Einfuhrkabel wird der Schirm abgelöst (6) (Ewert 2002, S.17)

1.3.2 Cardioseal/Starflex-Okkluder

Von der Firma NMT-Medical wurden verschiedene Systeme verwendet. In dem Beobachtungszeitraum kamen zwei verschiedene Systeme zum Einsatz. Der Starflex-Okkluder und der Biostar-Okkluder.

Starflex-Okkluder:

Der Starflex-Okkluder ist ebenfalls eine Doppelschirmprothese, deren Schirme aus einer Textilmembran aus Dacron (Dacron= Polyethylenterephthalat (PETP) (Jux et al. 2001)) bestehen, die jeweils auf ein vierarmiges Nitinol-Drahtgerüst aufgenäht sind. Zur Implantation ist eine 10-F-Schleuse erforderlich. Der Starflex-Okkluder ist mit elastischen Federn ausgestattet, die jeweils die Ecken des rechts- und linksatrialen Schirmes miteinander verbinden. Durch diese Bauweise ist der Starflex-Okkluder wie der Amplatzer Okkluder selbstzentrierend. Das Implantationssystem des Starflex-Okkluders erlaubt es, den korrekten Sitz des Implantats noch vor Ablösen aus dem Führungsdraht zu kontrollieren, ohne dass dabei die Septumkonfiguration geändert wird (Hausdorf 2001, Fischer D et al. 2008).

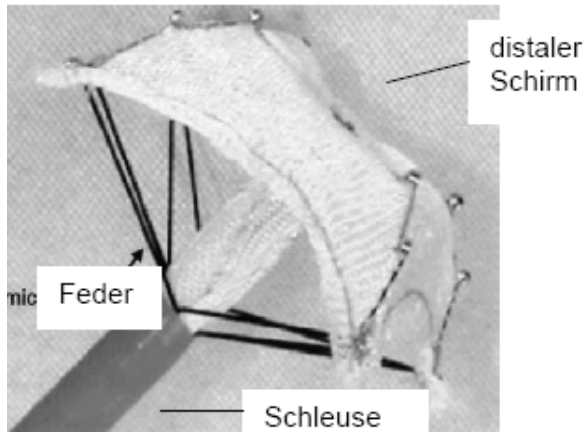


Abbildung 11: Starflex-Septal-Okkluder (Kraushaar 2004, S.27)

Bei der Implantation wird das Device mit Hilfe eines Trichters in die Führungsschleuse eingebracht, deren Spitze im linken Vorhof platziert wird. Ein sich hinter dem Okkluder befindlicher Führungsdraht schiebt das Schirmchen langsam aus der Schleuse, sodass sich der linksatriale Schirmanteil entfalten kann. Um nun den Effekt der elastischen Federn auszunutzen zu können, wird etwa $\frac{2}{3}$ des rechtsatrialen Schirmanteils aus dem Führungsdraht geschoben, sodass sich der Okkluder selbst zentrieren kann. Nach Kontrolle des korrekten Sitzes wird der Schirm komplett aus der Schleuse geführt und der Riegelmechanismus gelöst.

1.3.3 Helex-Septal-Okkluder

Der Helex-Septal-Okkluder ist ein aus dem Jahr 2000 entwickeltes Okkludersystem, bestehend aus einem als Coil geformtem elastischen Draht, an welchem eine Membran aus expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) befestigt ist. Der Draht besteht wie der Amplatzer Okkluder aus der Formgedächtnislegierung Nitinol.

Implantiert wird der Helex-Septal-Okkluder über ein System bestehend aus drei coaxialen Komponenten: Zum einen der 9-F große Einfuhrkatheter, ein 6-F dünner Steuerkatheter und weiterhin einem Mandrin. Besonders hierbei ist, dass der Steuerkatheter über eine „Rückzugsschnur“ verfügt, um so das optimale Platzieren über dem Defekt zu ermöglichen (Zahn et al. 2001). Über den zentralen Mandrin kann der Okkluder gestreckt und so in die Einfuhrschleuse eingeführt werden. Bei der Implantation wird das System in das linke Atrium vorgeführt, wobei der Mandrin parallel zurückgezogen wird. Als Indikator für die vollständige Entfaltung des linksatrialen Anteils gilt das Hervortreten der röntgendichten Mittellinienmarkierung aus dem Einfuhrkatheter. Nun kann das System an das intraatriale Septum zurückgezogen werden und die rechtsatriale Scheibe kann sich durch weiteres Zurückziehen des Einfuhrkatheters entfalten. Nach initialer Freisetzung des Okkluders und Lösen vom Steuerdraht kann der

Okkluder problemlos über eine am Device befindliche Sicherheitsschnur geborgen werden (Krakau und Lapp 2004).

Neben dem Amplatzer Okkluder ist der Helex-Septal-Okkluder der einzige in dieser Studie verwendete Okkluder, der eine Zulassung der FDA erhalten hat. Diese wurde im Jahr 2006 erteilt (Homepage der FDA (B) 2012).

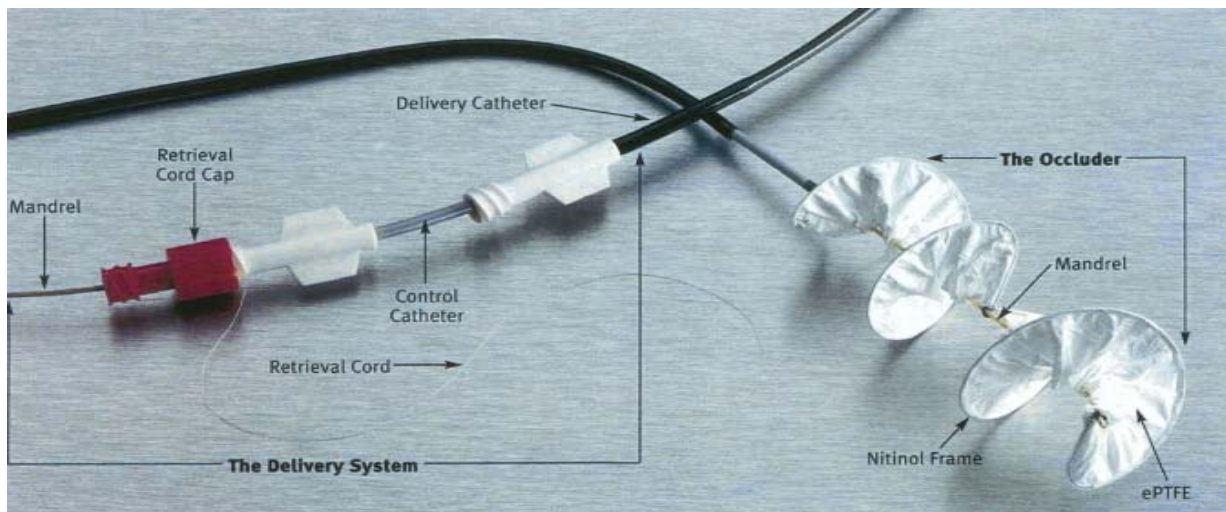


Abbildung 12: Helex-Septal-Okkluder mit Einfuhrsystem (Delivery Catheter), Steuerdraht (Control Catheter), Sicherheitsschnur (Retrieval Cord) und Mandrin (Mandel). Gut zu sehen ist das Nitinol-Drahtgerüst (Nitinol-Frame) und die mit ePTFE bespannte Membran (Jones TK et al. 2007, S.2216).

1.3.4 Biostar-Okkluder

Der Biostar-Okkluder ist ein erstmalig im Jahre 2005 implantierter partiell bioresorbierbares Okkludersystem. Der Vorteil dieses neuen Devices ist die nahezu vollständige Abbaubarkeit der oberflächlichen Membran durch den Körper, mit der eine chronische Fremdkörperreaktion mit den potentiellen Risiken im Langzeitverlauf vermieden werden soll (Mullen et al. 2006). Zudem soll ein eventuell zu einem späteren Zeitpunkt notwendiger transeptaler Zugang in den linken Vorhof durch das Implantat hindurch gegenüber vollständig nicht-resorbierbaren Implantaten erleichtert werden (Solomon 2004). Eine transeptale Punktion ist beispielsweise bei einem katheterinterventionellen Verschluss des linken Vorhofohres zur Prophylaxe von Embolien oder zur Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern erforderlich.

Gegenüber dem Starflex-Okkluder ist beim Biostar-Okkluder an Stelle des Polyesterfasergeflechts nun eine hochgereinigte, azellularisierte, biotechnologisch hergestellte Typ-I-Kollagenmatrix aus intestinaler Schweinesubmucosa aufgenäht. Die Tunica mucosa und muscularis sowie die Tunica serosa wurden aus der ursprünglichen Matrix entfernt. Mit Hilfe

von Alkali-Salzen, milden Säuren und verschiedenen Salzen wurden die nicht-kollagenen Bestandteile wie Fette, Nukleinsäuren und extrazelluläre Proteine sowie Glucosaminoglycane und Proteoglycane entfernt. Durch dieses detergenzien- und enzymfreie Aufreinigungsverfahren wird die strukturelle Integrität, die Zelladhäsionsmöglichkeit und die Biomodifizierbarkeit der kollagenen Matrix beibehalten.

Die Festigkeit und notwendige Dicke wird mittels eines thermischen Verschweißverfahrens mehrerer Kollagenschichten erreicht, sodass die Kollagenschicht reißfest und zudem flexibel ist. Mit einer durchschnittlichen Dicke zwischen 150 µm und 200 µm wird die intestinale Kollagenmatrix auf das Drahtgrundgerüst gespannt und mit einer Heparinimprägnation zur Thromboresistenz versehen (Jux et al. 2006).

Der Implantationsvorgang unterscheidet sich bis auf die etwas größere Implantationsschleuse (11-F) nicht von dem des Starflex-Okkluders.

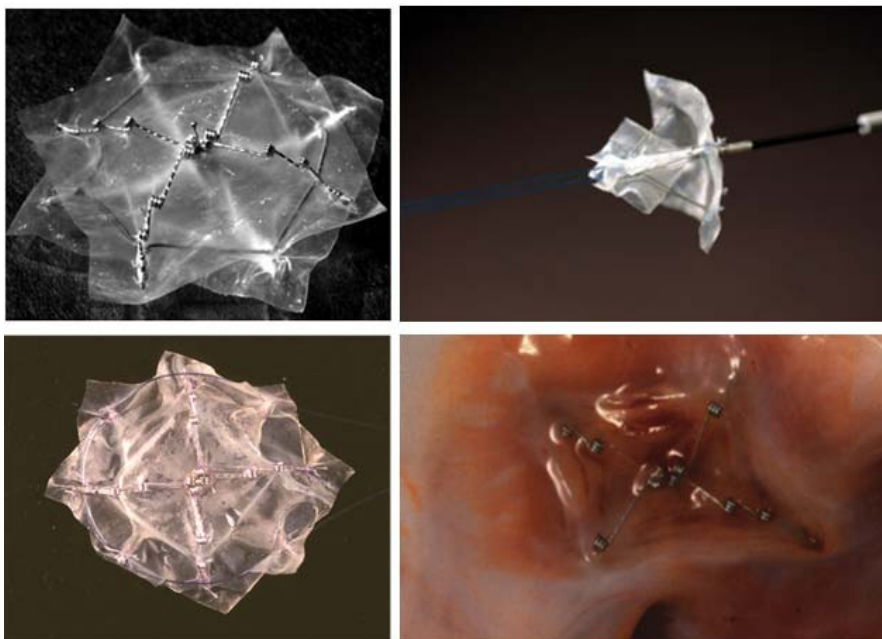


Abbildung 13: Biostar-Okkluder. Rechts unten Biostar-Okkluder 30 Tage nach Implantation (Mullen et al. 2006 S. 1963, NMT-Medical Inc., Jux et al. 2006, S.165)

1.3.5 Solysafe-Septal-Okkluder

Der Solysafe-Septal-Okkluder ist ebenso wie der Amplatzer Okkluder ein sich selbstzentrierendes System, bestehend aus acht miteinander verbundenen Drähten aus Phynox (einer auf Kobalt basierten Legierung), an denen zwei Polyestermembranen befestigt sind. Die Enden der Drähte werden in jeweils einer Drahthalterung zusammengeführt und so stabilisiert.

Der Implantationsvorgang unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen Okkludersystemen. Über eine 10-F große Schleuse wird zunächst das linksatriale Schirmchen und nach Zurückziehen gegen den Defekt auf der anderen Seite der rechtsatriale Schirmanteil entfaltet. Zum Ablösen des Okkluders von dem Steuerdraht werden die Drahhalter zusammengescho-ben bis die Drähte umklappen und so eine „blumenartige Form“ einnehmen. Über einen Klick-Mechanismus rasten die Drahhalter ein (Carag AG, Schweiz).

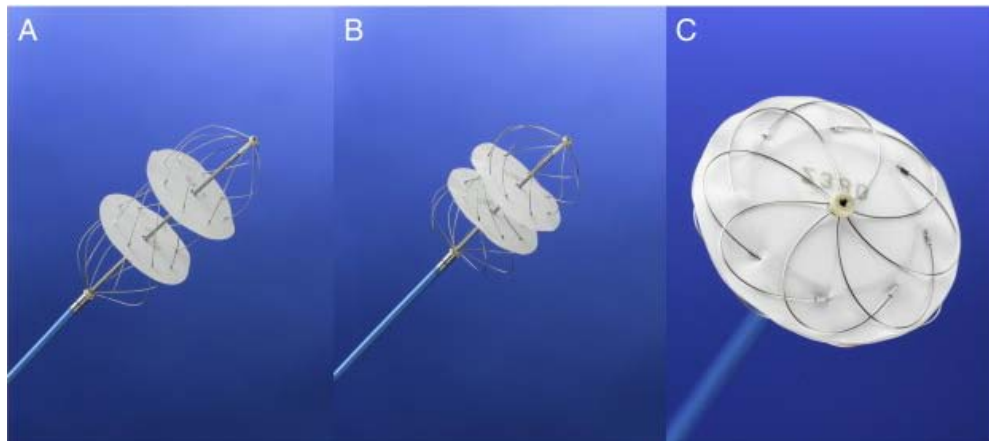


Abbildung 14: Solysafe-Septal-Okkluder der Firma Swissimplant AG. A) zeigt den geöffneten Solysafe-Okkluder mit den zwei Polyester-membranen und den 8 Drähten die an jeweils zwei Drahhalterungen zusammenlaufen. B) zeigt den sich schließenden Solysafe-Okkluder. C) geschlossener Solysafe-Okkluder (Albers et al. 2012, S.116).

1.4 Vergleich von Operation und Katheter

Im Jahre 1954 wurde ein Vorhofseptumdefekt erstmalig operativ verschlossen. Im Laufe der Jahre hat sich das chirurgische Verfahren ständig weiter entwickelt und sich somit als sicherer, komplikationsarmer Eingriff etabliert. Immer mehr Okkluder-Systeme sind entwickelt worden, die sich entweder bis heute etabliert haben oder schon wieder vom Markt genommen worden sind. Weitere 34 Jahre später hat sich das Verfahren der kathetergestützten Intervention als Routinemethode etabliert (Berger et al. 1999a).

Die Katheterintervention hat mit bisher mehr als 200.000 Implantationen weltweit das operative Vorgehen bei geeigneten Defekten abgelöst (Dhilon et al. 2002). Obwohl ein operativer Verschluss den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und damit eine Thorakotomie mit Eröffnung des rechten Vorhofes notwendig macht, ist dieses Vorgehen auch heute noch bei komplizierten und für den Katheterverschluss ungeeigneten ASD II die Therapie der Wahl. Dadurch, dass man nun in der Lage ist, dem Patienten zwei verschiedene Therapieoptionen an-

zubieten, stellt sich die Frage, welches Verfahren das sicherere, komplikationsärmere und geeignetere Verfahren ist.

Damit ein ASD II interventionell verschlossen werden kann, müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein. Der Defekt muss einen ausreichenden anterioren und posterioren Randsaum besitzen, sodass mögliche Klappenirritationen ausgeschlossen werden können und sich das Device in regelrechter zentraler Lage positionieren kann. Weiterhin gilt es bei multiperforiertem Vorhofseptum genau zu prüfen, inwieweit ein kompletter Verschluss mittels Okkluder möglich ist. Ebenso muss der Defektdiameter für einen interventionellen Verschluss geeignet sein. Mittlerweile gibt es einige Studien, die das Problem der Sicherheit und Komplikationsrate untersucht haben. Einen erneuten Anstoß für die Diskussion gaben Berger et al. 1999 in einer Studie, in der die Komplikationsraten und Kosten eines ASD-Verschlusses mittels Amplatzer Okkluder mit dem von einem chirurgischen Verschluss gegenüber gestellt wurden (Berger et al. 1999b). Die Autoren stellten fest, dass der Verschluss mittels Amplatzer Okkluder die bessere Alternative zum chirurgischen Verfahren sei, sofern die Patienten für diese Methode geeignet sind. Dadurch, dass die Patienten jedoch nicht randomisiert wurden und es in den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen (Katheter/Operation) signifikante Unterschiede bezüglich Defektgröße, Hospitalisierungszeit und Shuntgröße gegeben hatte, darf man die Ergebnisse innerhalb der Studie nicht miteinander vergleichen. Suchon et al. stellten 2009 klar, dass die Komplikationsraten im Vergleich beider Verfahren zwar ähnlich sind, jedoch beim Auftreten dieser die Komplikationen bei chirurgischem Verschluss schwerwiegender ausfielen als bei kathetergestützten Verfahren. Zu einem anderen Ergebnis kamen Bialkowski et al. im Jahre 2004 (Bialkowski et al. 2004). In dieser Studie wurde das operative- mit dem Katheterergebnis verglichen, wobei die Population hier ausschließlich aus Kindern im Alter zwischen 2 und 18 Jahren bestand. Die Autoren unterteilten die Komplikationen in mild, moderat und schwerwiegend. Wie in Abbildung 15 zu sehen, ist der prozentuale Anteil des komplikationslosen Verschluss bei dem kathetergestützten Verfahren signifikant höher.

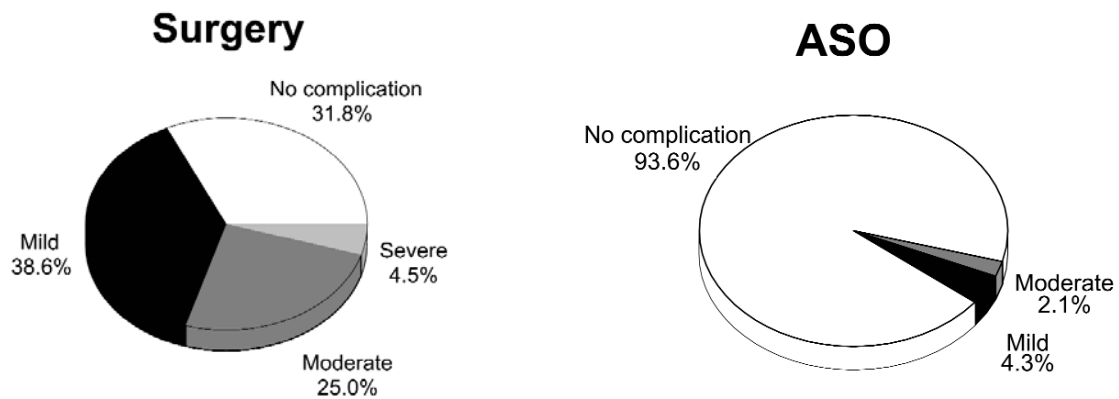


Abbildung 15: Prozentualer Anteil von Komplikationen nach Verschluss eines ASD II. Vergleich Operation versus Amplatzer Okkluder (ASO) (Bialkowski et al. 2004, S.221).

Die Häufigkeit einer Komplikation ist allerdings abhängig von dem gewählten Verfahren. So ist das Risiko von Wundinfektionen bei chirurgischem Verschluss höher als bei Katheterverschluss. Eine mögliche Komplikation, die unabhängig des Verfahrens auftreten kann, ist das Auftreten von Rhythmusstörungen, die in Form von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern manifest werden können. Berger et al. gingen 1999 davon aus, dass die Inzidenz von Vorhofflattern bzw. -flimmern nach Anwendung des operativen Verfahrens geringer ist als bei Katheterintervention (Berger et al. 1999c). Ein Jahr später konstatierten Thilén et al. in einer 38-jährigen Follow-up Studie, in der das chirurgische und interventionelle Verfahren miteinander verglichen wurde, dass die Inzidenz von Rhythmusstörungen durch den Einsatz des chirurgischen Verfahrens nicht verringert wurde. Weiterhin empfehlen die Autoren, die bis dato durchgeführten Studien vorsichtig zu interpretieren, da die meisten Studien über eine Fünf-Jahres Follow-up Untersuchung nicht hinaus gingen (Thilén et al. 2000). Zurzeit existieren noch keine Studien mit einem solch langen Beobachtungszeitraum, die einen direkten Vergleich zwischen den beiden heute gängigen Methoden zeigt. Die Ergebnisse bleiben somit abzuwarten.

Ein Vorteil des operativen Verschlusses ist die Verwendung von in der Regel körpereigenem Material oder die Möglichkeit eines Direktverschlusses. Zum Verschluss des ASD II wird ein Patch aus autologem Perikard verwendet und eingenäht. Im Gegensatz dazu wird im kathetergestützten Verfahren ein im Körper dauerhaft verbleibendes Fremdmaterial implantiert. Dieser chronische Fremdkörper birgt im weiteren Verlauf potentielle Risiken und Komplikationen. Kurz- und mittelfristig können Reibungsläsionen und Perforationen (Divekar et al. 2005), Rhythmusstörungen, Thrombusformationen (Krumsdorf et al. 2004) und allergische

Reaktionen auftreten (Wertmann et al. 2006). Eine weitere Reaktion des Körpers auf das implantierte Device ist eine chronische Entzündungsreaktion. Histologische Untersuchungen von explantierten Okkludern (Implantationszeit zwischen 5 Tagen und 7 Jahren) haben gezeigt, dass der Körper mit einer chronischen Entzündungsreaktion auf das Device reagiert. Es lässt sich vermuten, dass die Fremdkörperreaktion lebenslang erhalten bleibt (Sigler und Jux 2007). Seit 2005 wird nun auch ein partiell bioresorbierbares Okkluder-System verwendet, welches diese aufgeführten Komplikationen und Spätfolgen potentiell reduziert. Wie im Kapitel 1.3.4 beschrieben, besitzt der Biostar-Septal-Okkluder eine resorbierbare Matrix, sodass sich nach etwa zwei Jahren nach Implantation ca. 90% des Okkluders aufgelöst hat. Sollte somit im höheren Lebensalter der Patienten eine erneute Katheterintervention mit transseptalem Zugang zum linken Vorhof notwendig sein, beispielsweise bei einer Pulmonalvenenisolation bei chronischem Vorhofflimmern, so ist dies wahrscheinlich mit dem neuen Device möglich. Sollte sich dieses System durchsetzen, so wäre ein Wechsel von permanent verschließenden Systemen zu (teil-) resorbierbaren Systemen obligat, sofern die Patienten hierfür geeignet sind.

In Tabelle 1 sind die wichtigsten möglichen Komplikationen gegenübergestellt (Chessa et al. 2002, Thomson et al. 2002, Suda et al. 2004, Suchon et al. 2009, Berger et al. 1999b, Berger et al. 1999c). Daraus wird ersichtlich, dass die möglichen Komplikationen bei interventionellem Verschluss nicht weniger sind, als bei operativen Verschlüssen, dennoch, wie Suchon et al. 2009 schon feststellten, sind die schwerwiegenderen Komplikationen vorwiegend bei chirurgischem Verschluss zu finden.

interventioneller Verschluss	chirurgischer Verschluss
Restshunt	Restshunt
Arrhythmien: supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Blockierungen, Bradykardien	Arrhythmien: supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Blockierungen, Bradykardien
Dislokation des Devices mit notwendiger operativer Bergung und Verschluss	Re- OP
Thrombusembolisation	mögliche Bluttransfusion und damit eine mögliche Graft- versus- Host- Disease
Devicearmfrakturen	Herzbeutelamponade
allergische Reaktion	Perikarderguss
aneurysmatische Aussackung der Iliacal- oder Femoralgefäße	pulmonale hypertensive Entgleisungen
Tod	Wundinfektion
	Sepsis
	durch längere Intubationszeit: Pneumonien durch Pseudomonas-aeruginosa-Infektion
	Tod

Tabelle 1: Komplikationsvergleich von Katheterverschluss und chirurgischem Verschluss

Neben den Komplikationen spielen auch die Kosten für die einzelnen Verfahren eine wichtige Rolle. So müssen für die exakte Kostenberechnung verschiedene Parameter beachtet werden. Neben dem Materialverbrauch sind die Hospitalisierungsdauer und die damit einhergehenden Personalkosten mit einzukalkulieren. Hughes et al. haben 2002 eine solche Aufstellung durchgeführt und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass ein chirurgisch durchgeführter Verschluss mehr Kosten verursacht als eine Katheterintervention (etwa 14.000\$ vs. 12.000\$) (Hughes et al. 2002). Obwohl die Materialkosten für das chirurgisch gestützte Verfahren geringer sind, müssen hier noch die Kosten für die längere Hospitalisierungsdauer (im Mittel sechs Tage versus zwei Tage bei Katheterverschluss) und die damit verbundenen Kosten einberechnet werden (Thomson et al. 2002).

Bei der Entscheidungsfindung, welches Verfahren nun zur Anwendung kommt, spielen sicherlich auch psychologische Aspekte eine große Rolle. Naturgemäß fällt es Patienten einfacher, sich für die interventionelle Methode zu entscheiden. Da dies jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist, soll darauf nicht weiter eingegangen werden.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden alle bisher an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführten Okkluderimplantationen bei Vorliegen eines ASD II im Zeitraum zwischen 01. Januar 2000 und 31. Dezember 2010 statistisch aufgearbeitet.

Dabei wurden besonders folgende Aspekte betrachtet:

- Veränderungen im Elektrokardiogramm während des Beobachtungszeitraumes
- Initiale Größeneinschätzung des Defektes mittels TTE, TEE und Ballonsizing-Verfahren
- Verhältnis Qp:Qs bei Indikationsstellung
- okkluderspezifische Besonderheiten sowie Komplikationen
- Restshuntrate.

Die verschiedenen Aspekte der Studie wurden weiterhin für die Gesamtgruppe, sowie für die vorher definierten verschiedenen Altersgruppen getrennt ausgewertet und die in Göttingen beschriebenen Erfahrungen mit denen aus aktuellen Publikationen verglichen. Bewusst wird kein Vergleich zwischen operativer Therapie und interventionellem Verschlussverfahren

durchgeführt, da diese Studie primär operativ versorgte Patienten nicht miteinschließt und somit ein Vergleich nicht möglich ist.

Kapitel 2

Methodik

2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Mögliche vorhandene Komorbiditäten sowie die subjektiven kardiopulmonalen Belastungszeichen als auch die erhobenen dokumentierten Anamnesen, wurden den Patientenakten entnommen und statistisch ausgewertet. Die im Rahmen der körperlichen Untersuchung aufgeführten Befunde (zum Beispiel Auskultationsbefund) und mögliche Besonderheiten sind ebenso in der Auswertung berücksichtigt worden.

2.2 Elektrokardiogramm

Bei jedem der 169 in Göttingen behandelten Patienten wurde unmittelbar vor und nach Intervention sowie in den Abständen von drei Wochen bis drei Monaten, sechs Monaten und einem Jahr ein Ruhe-12-Kanal-Elektrokardiogramm mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven (I,II,III) und Goldberger (aVR, aVF, aVL) sowie den Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) abgeleitet. Neben dem Rhythmus wurden in dieser Arbeit der Lagetyp der elektrischen Herzachse sowie eventuell vorhandene Blockbilder wie inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock und Linksschenkelblock erfasst.

Die gerade im Säuglingsalter und im frühen Kindesalter ablaufenden Veränderungen der Muskelmasseverhältnisse zwischen rechter und linker Herzkammer spiegeln sich ebenso in

unterschiedlichen Normwerten der Leitungszeiten wieder. Diese sind in Tabelle 2 für die entsprechenden Altersklassen aufgeführt.

Rhythmus:

Ein Sinusrhythmus (SR) wurde dokumentiert, sofern in regelmäßigen Abständen auf jede normal formierte P-Welle ein QRS-Komplex folgte.

Inkompletter Rechtsschenkelblock (inkompl. RSB):

Ein inkompletter RSB ist definiert als eine Rechtsverspätung in den rechtspräkordialen Ableitungen bis V2 mit einer M-Konfiguration und einem normwertigen QRS-Komplex. Weiterhin muss der obere Umschlagpunkt des biphasischen QRS-Komplexes mindestens 30 ms betragen.

Kompletter RSB:

Ein RSB wurde als komplett bezeichnet, sofern die QRS-Dauer über der altersbedingten Norm lag und typische QRS-Deformationen im EKG vorlagen.

Lagetyp:

Mit dem Wachstum des Herzens und des Thorax des Kindes kommt es im Verlauf zu Veränderungen der Herzlage und damit auch der elektrischen Herzachse, dem Lagetyp. Physiologisch zeigt sich zunächst eine Steilstellung mit Drehung des Herzens um seine Längsachse und somit im EKG erkennbaren S_1Q_{III} - Typ. Ab etwa dem zweiten Lebensjahr zeigt sich ein Indifferenz- bis Steiltyp.

Die Entscheidung des Lagetypen wurde anhand des Cabrera-Kreises getroffen.

	1-12 Monate	1-5 Jahre	5-10 Jahre	10-15 Jahre	über 15 Jahre
PQ [ms]	80 – 150	80-150	80 – 150	90 – 180	100 – 200
QRS [ms]	30 – 70	40 – 80	40 – 80	40 – 90	60 – 90

Tabelle 2: Normwerte für PQ- und QRS-Dauer in den einzelnen Altersstufen in ms (Gutheil und Lindinger 1998 S.21)

2.3 Transthorakale Echokardiographie

Vor jedem interventionellen Verschluss wurde in einem TTE die Lokalisation und Größe des Defektes erfasst. Weiterhin wurde in einem Abstand von drei Wochen bis drei Monaten, sechs Monaten und einem Jahr eine TTE durchgeführt, um die korrekte Lage des Devices zu dokumentieren und einen möglichen Restshunt auszuschließen. Ein Restshunt wurde eingeteilt in vier verschiedene Grade (Chan et al. 1999):

- trivial
- klein
- moderat
- groß.

In diesen Kontrollen wurde ebenso mittels Farbdopplersonographie besonderes Augenmerk auf die Atrioventrikularklappen und mögliche Beeinträchtigungen durch das Device gelegt. Die Herzhöhlen wurden in parasternaler Längs- und Querachse, sowie im apikalen Vierkammerblick dargestellt. Neben den Durchmessern der beiden Kammern, wurde auf paradoxe Septumbewegungen geachtet (in Form einer systolisch anterior gerichteten Bewegungsumkehr), welches als Zeichen für eine erhöhte rechtsventrikuläre Belastung galt.

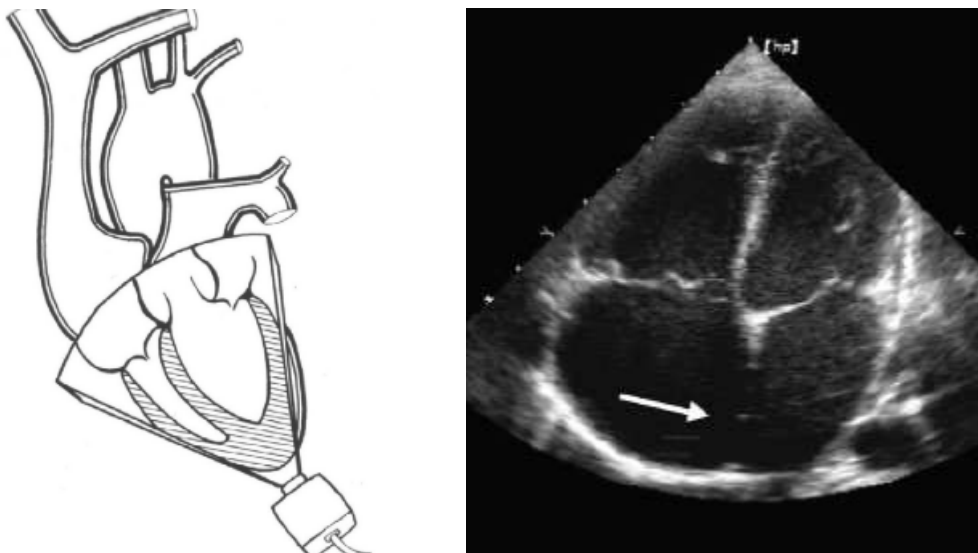


Abbildung 16: Echoanatomie und Schallkopfpositionierung zur Darstellung des Vierkammerblickes im TTE (Kraushaar 2004, S.8). Daneben zugehöriges Echobild. Mit Pfeil markiert ist ein ASD II (Claussen und Miller 2006 S.187)

2.4 Transösophageale Echokardiographie

Um die Prozedur und die korrekte Lage des Devices beurteilen zu können, wurde während der Implantation üblicherweise eine TEE durchgeführt.

Hierzu wurde eine TEE-Sonde nach Lokalanästhesie mit Xylocain-Spray in den Ösophagus eingeführt und das Herz auf Höhe des Vorhofseptums dargestellt. Diese Position erlaubt die optimale Beurteilung der Septumanatomie und der Atrioventrikularklappen. Die kurze Achse zeigt die Breite des anterioren, posterioren und aortennahen Randsaumes und lässt so Rückschlüsse über die sichere Platzierbarkeit des Devices während der Intervention ziehen. In der langen Achse wird der kraniale und kaudale Septumanteil vermessen.

Nach Einbringen des Sizing-Ballons wurde TEE-gesteuert der exakte Defektdiameter dokumentiert. Zusätzlich wird der Defektdiameter fluoroskopisch vermessen (siehe Kapitel 2.6).

Die korrekte Deviceposition und ein möglicher Restshunt konnten mittels Farbdopplerechokardiographie dokumentiert werden.

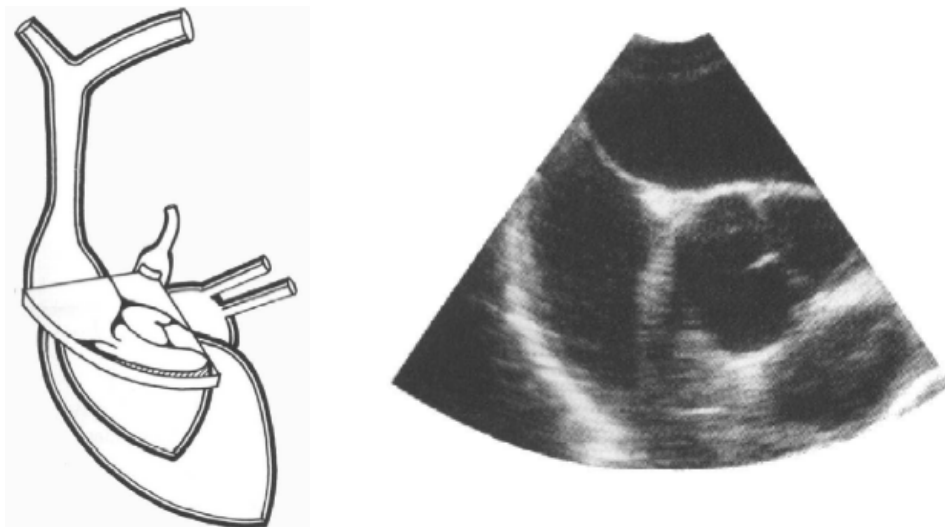


Abbildung 17: Schematische Skizze der Schallkopfposition und zugehöriges Echo-Bild im TEE (Kraushaar 2004, S.9).

2.5 Katheterisierung

Zunächst wurde dem sedierten Patienten unter Berücksichtigung der Ösophagusanatomie eine geeignete TEE-Sonde eingeführt und das Herz aortenklappennah dargestellt. So war es möglich, noch vor Beginn der eigentlichen Intervention die exakte interatriale Septumanatomie darzustellen und gegebenenfalls vorhandene aneurysmatische Veränderungen der Membran

dokumentieren zu können. Nach Punktion der Vena femoralis und Einbringen einer Schleuse wurde ein Führungsdraht in die linke obere Pulmonalvene gelegt. Bei gleichzeitiger sonographischer Kontrolle mittels TEE wurde der Sizing-Ballon eingeführt und nach Inspektion des ASD II der exakte Diameter bestimmt und fluoroskopisch bestätigt. Der zu implantierende Okkluder wurde in das Einfuhrsystem eingefaltet und über die Schleuse in den linken Vorhof gebracht. Unter fluoroskopischer und/oder sonographischer Kontrolle wurde nun der linksatriale Schirmanteil aus der Einfuhrschleuse hervorgeschoben. Nach Entfaltung des Schirmchens wurde dieses an das interatriale Septum herangezogen. Unter fortlaufender Kontrolle wurde vorsichtig zunächst der zentrale Steg, dann der rechtsatriale Schirmanteil entfaltet. Dank des Selbstzentrierungsmechanismus (beispielsweise des Amplatzer Okkluders oder des Starflex-Okkluders) lagerte sich das Device zentral im ASD und dem Vorhofseptum an. Zu diesem Zeitpunkt war ein erneutes Entfernen des Systems problemlos möglich, da weiterhin über den zentralen Steg eine kontinuierliche Verbindung mit dem Einfuhrbesteck bestand. Wurde in den darauf folgenden Kontrollen via TEE und/oder via Röntgen- Einsatz die korrekte Lage dokumentiert und bestand kein Restshunt, so wurde der Steuerkatheter vom Okkluder abgelöst und über die Femoralvene mitsamt Einfuhrkatheter wieder entfernt. Ein Druckverband wurde angelegt. Nach erfolgreicher Intervention wurde dem Patienten eine Dosis eines Antibiotikums (in der Regel Cefazolin gewichtsadaptiert) noch im Katheterlabor, sowie zwei weitere Dosen acht sowie 16 Stunden nach Intervention verabreicht. Antikoaguliert wurden die Patienten zunächst mit 400 IE/kgKG unfraktiniertem Heparin für die ersten 24 Stunden. Für die zweiten 24 Stunden wurden 200IE/kgKG Heparin verabreicht und schließlich wurde für weitere sechs Monate mit 2-5 mg/kgKG Acetylsalicylsäure antikoaguliert. Erwachsene erhielten zusätzlich 75 mg Clopidogrel über einen Zeitraum von drei Monaten.

2.6 Ballonsizing

Eine Möglichkeit der Größenbestimmung des Defektes ist das während der Katheteruntersuchung durchgeführte Ballonsizing. Zu diesem Zwecke stehen von verschiedenen Herstellern unterschiedliche Systeme zur Verfügung, die alle nach demselben Prinzip funktionieren. Nach Vorbringen eines Ballons über eine Schleuse in den rechten Vorhof und Vorschieben durch den Defekt wird dieser mit physiologischer Kochsalzlösung und Kontrastmittel gefüllt. Durch röntgenologische oder sonographische Kontrolle wird nun der Ballon soweit mit dem Kochsalz/Kontrastmittelgemisch befüllt bis kein Restshunt mehr nachweisbar ist (sogenanntes

„no-flow-Verfahren). Die Taille im Ballon (=“stretched diameter“) entspricht somit dem Negativabdruck des Defektes und gibt den Durchmesser des ASD II an.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der sogenannten Passage von „links nach rechts“. Der Ballon wird im linken Vorhof maximal gedehnt. Es wird kontinuierlich soweit Flüssigkeit abgelassen, bis der Ballon den Defekt passieren kann.

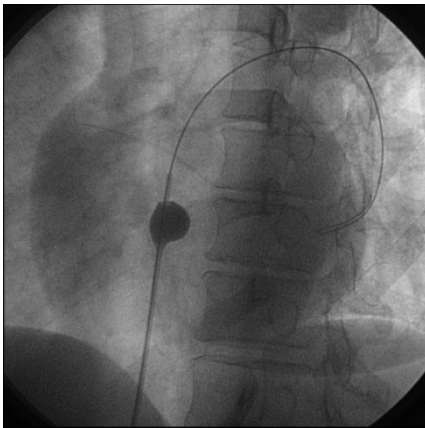


Abbildung 18: Kontrastmittel-gefüllter Ballon im ASD II (Jurisch 2005, S.16)

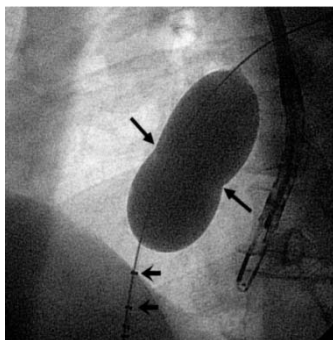


Abbildung 19: Kontrastmittel-gefüllter Ballon beim Übertritt in den re. Vorhof. Mit Pfeilen ist die Tailenbildung zu erkennen (Jurisch 2005, S.17)

Diese Verfahren sind maßgebend für die Wahl der notwendigen Okkludergröße. Auch kann so festgestellt werden, ob ein multiperforiertes Vorhofseptum mit einem einzelnen Device verschlossen werden kann, oder ob weitere Systeme notwendig sind, die unabhängig voneinander implantiert werden müssen.

2.7 Hämodynamik

Der Vorhofseptumdefekt ist charakterisiert durch eine offene Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof. Auf Grund des physiologisch höheren Drucks im linken Atrium im Ver-

gleich zum rechten Atrium besteht somit ein Links-Rechts-Shunt. Damit einhergehend erhöht sich das Volumenangebot im rechten Ventrikel. Die unmittelbare Folge ist ein Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und somit eine vermehrte Volumenbelastung der Lunge. Das zu transportierende Blutvolumen ist zu groß für die dafür nicht ausgelegte Pulmonalklappe. Es resultiert häufig eine im zweiten Intercostalraum links parasternal auskultierbare relative Pulmonalklappenstenose. Weiterhin resultiert durch das erhöhte Volumenangebot eine Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße sowie ein Remodeling der Intima und somit eine Proliferation des Gefäßendothels, sodass das rechte Herz gegen einen im Endstadium fixierten Widerstand in den Pulmonalgefäßen „ankämpfen“ muss. Durch die erhöhte Belastung entwickelt sich später ein Versagen der rechten Kammer inklusive einer höhergradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und darauf folgendem Rückstau des Blutvolumens in den venösen Körperkreislauf. Durch den damit einhergehenden erhöhten Druck im rechten Atrium erfolgt eine Shunt-Umkehr-Reaktion in einen Rechts-Links-Shunt (Eisenmenger-Reaktion). Sollte diese Situation eintreten, so ist eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation die einzig mögliche therapeutische Option. Um diesen Zustand ausschließen zu können und die Drücke invasiv zu messen, wurden bei jedem Patienten während der Intervention im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung die notwendigen hämodynamischen Drücke gemessen.

Zur Einschätzung der Shuntgröße wird das Verhältnis zwischen Volumen pro Zeit im Pulmonalkreislauf (Q_p) und Volumen pro Zeit im Körperkreislauf (Q_s) berechnet. Hierzu findet das Prinzip nach Fick Verwendung, welches besagt, dass „die Aufnahme oder Abgabe einer Substanz durch ein Organ gleich ist dem Produkt aus Blutfluss und arteriovenösem Konzentrationsunterschied“ (Hess und Siemon 2000 S.17).

Aufgrund dessen wurde bei jedem der 169 Patienten die Sauerstoffsättigung unter Normoventilation in der Vena cava superior, der Vena cava inferior, im linken Atrium und in der Pulmonalarterie bestimmt.

Somit lässt sich das Herzminutenvolumen (HMV) nach dem Fick'schen Prinzip als Quotient der gemessenen O_2 -Aufnahme (VO_2) und der arterio-venösen Differenz der Sauerstoffkonzentration ($AVDO_2$) bestimmen:

$$HMV = \frac{VO_2}{AVDO_2}$$

Die HMV- Bestimmung setzt voraus, dass bei bekannter O₂-Kapazität aus der pro Zeiteinheit transportierten O₂-Menge (nach Abzug der gemessenen O₂-Aufnahme) auf die Blutmenge geschlossen werden kann (Schumacher et al. 2008).

Die Sauerstoffkapazität wird mit der Annahme berechnet, dass pro Gramm Hämoglobin (Hb) 1,36 ml Sauerstoff aufgenommen werden können. Somit lässt sich die O₂-Kapazität wie folgt berechnen (Carter et al. 1960).

$$\text{O}_2\text{-Kapazität (ml/l)} = \text{Hb (g/dl)} \times 1,36 \times 10 \text{ (dl/l)}$$

Es gilt für das HMV des Körperkreislaufes:

$$Q_s \text{ (l/min)} = \frac{VO_2}{S_{lv} - S_{gv}}$$

wobei S_{lv}= Sauerstoffsättigung im linken Ventrikel.

Für die gemischt-venöse-Sauerstoffsättigung (S_{gv}) gilt:

$$S_{gv} = \frac{2}{3} S_{vcs} + \frac{1}{3} S_{vci}$$

S_{vcs} steht für die Sauerstoffsättigung in der Vena cava superior

S_{vci} steht für die Sauerstoffsättigung in der Vena cava inferior.

Entsprechend gilt für den pulmonalen Kreislauf:

$$Q_p \text{ (l/min)} = \frac{VO_2}{S_{lv} - S_{pa}}$$

S_{pa} steht für Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie.

Nach Bildung der Quotienten ergibt sich ein Verhältnis von Q_p zu Q_s:

$$Q_p/Q_s = \frac{S_{lv} - (\frac{2}{3} S_{vcs} + \frac{1}{3} S_{vci})}{S_{lv} - S_{pa}}$$

Das Verhältnis Q_p:Q_s gibt an, um welchen Faktor die Durchblutung der Lunge größer ist, als die des Körperkreislaufs und ist somit ein Maß für die Shuntgröße.

Eine Eisenmenger-Reaktion wurde ausgeschlossen, wenn die arterielle Sauerstoffkonzentration im linken Ventrikel (S_{LV}) über 95% lag (Hess und Siemon 2000).

2.8 Auswertung

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde mit Hilfe von StatSoft STATISTICA 9.1 sowie mit Microsoft Office Excel 2007 durchgeführt.

In der Betrachtung wurden unterschiedliche Gruppen mit einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen und als solche beschrieben.

Ein Datensatz galt als vollständig, wenn bis einschließlich September 2010 aktuelle Befunde vorlagen.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Demographie

Im Zeitraum zwischen 1. Januar 2000 und 31. Dezember 2010 wurden insgesamt 169 Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ im Herzkatheterlabor in Göttingen behandelt. Von 169 Patienten waren 91 weiblich (54%) und 78 männlich (46%). Der mittlere Beobachtungszeitraum nach Implantation betrug 4,8 Jahre. Um altersspezifische Besonderheiten besser herauszufinden, wurde in der weiteren Betrachtung das Patientenkollektiv in fünf unterschiedliche Altersgruppen eingeteilt:

- 0-4 Jahre
- 5-12 Jahre
- 13-26 Jahre
- 27-40 Jahre
- >40 Jahre.

Im betrachteten Zeitraum konnten insgesamt 148 Patienten (87,6%) mit einem Okkluder versorgt werden. Tabelle 3 zeigt die Verteilung auf die unterschiedlichen Altersgruppen.

	0-4 Jahre	5-12 Jahre	13-26 Jahre	27-40 Jahre	über 40 Jahre
weiblich (n)	31 [48,4%]	27 [57,4%]	11 [61,1]	9 [75%]	12 [44,4%]
männlich (n)	33 [51,6%]	20 [42,6%]	7 [38,9%]	3 [25%]	15 [55,6%]
Gesamt (n)	64 [38,8%]	47 [27,6%]	18 [10,6%]	12 [7,1%]	27 [15,9%]

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung auf die unterschiedlichen Altersgruppen

Im Mittel lag das Alter der Patienten bei 16,56 Jahren mit einer Standardabweichung (Stdw.) von 20,01 Jahren.

Von den 169 behandelten Patienten musste der Defekt bei 21 Patienten operativ verschlossen werden (12,43%). Bei allen dieser 21 Patienten wurde primär ein interventioneller Verschluss-Versuch unternommen. Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung für operierte Patienten nach Altersklasse.

	0-4 Jahre	5-12 Jahre	13-26 Jahre	27-40 Jahre
weiblich (n)	9 [56,25%]	0	1 [50%]	1 [100%]
männlich (n)	7 [43,75%]	2 [100%]	1 [50%]	0
Gesamt (n)	16 [76%]	2 [9,5%]	2 [9,5%]	1 [5%]

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der operierten Patienten nach Altersklasse

Das Gesamtverhältnis von Frauen zu Männern beträgt in unserer Betrachtung 1,2:1. In Abbildung 20 ist die Altersverteilung für die mit einem Okkluder versorgten Patienten noch einmal graphisch dargestellt.

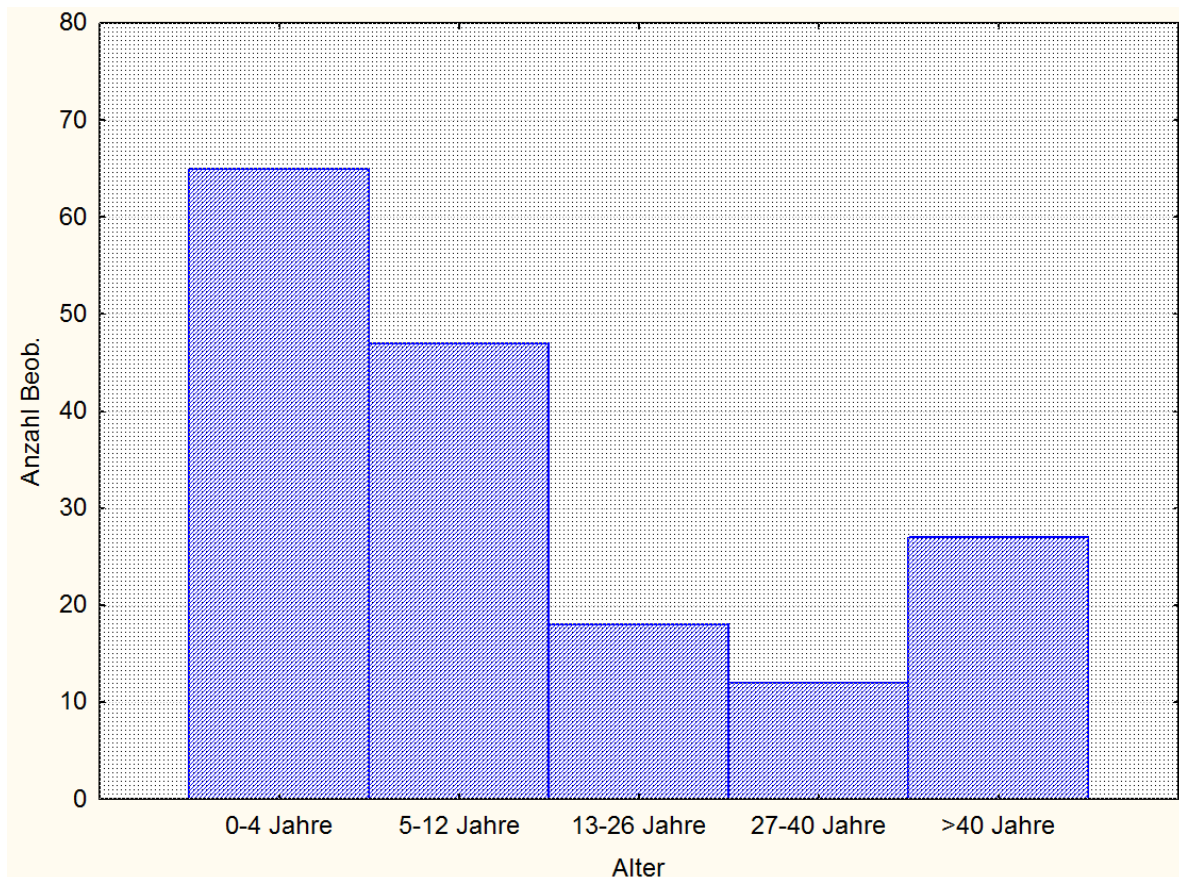


Abbildung 20: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung auf die unterschiedlichen Altersklassen

3.2 Defektgröße

Zur Bestimmung der Defektgröße wurden zwei unterschiedliche Methoden angewandt. Zunächst wurde bei der Eingangsuntersuchung der Defekt mittels transthorakalen Ultraschalls (TTE) vermessen und so die Defektgröße extrakorporal bestimmt. Hierbei betrug die mittlere Defektgröße aller Patienten unabhängig vom Alter im TTE 11,67 mm mit einer Standardabweichung von 4,52 mm. Im zweiten Verfahren wurde der gedehnte Defektdiameter mit dem bereits beschriebenen Ballonsizing bestimmt. Hierbei ergab sich im Mittel eine Defektgröße von 16,14 mm mit einer Stdw. von 5,49 mm. Tabelle 5 fasst die unterschiedlichen Messergebnisse für die jeweilige Altersklasse zusammen.

	TTE [mm]	Ballonsizing [mm]
0-4 Jahre	10,26 ± 3,48	15,35 ± 4,63
5-12 Jahre	10,98 ± 3,99	14,34 ± 4,8
13-26 Jahre	12,53 ± 3,4	17,86 ± 4,99
27-40 Jahre	13,25 ± 4,56	17,76 ± 7,21
>40 Jahre	15,12 ± 6,25	19,42 ± 6,37
Mittelwert	11,67 ± 4,52	16,14 ± 5,49

Tabelle 5: Defektgröße gemessen in TTE und mittels Ballonsizing für die unterschiedlichen Altersklassen

Somit ist die mittlere Differenz der gemessenen Defektgrößen, im TTE versus Defektgröße im Ballonsizing-Verfahren, mit 4,47 mm signifikant. Lediglich bei 8 Patienten (4,7%) zeigte sich mindestens ein weiterer Defekt im Vorhofseptum. Bei 2 Patienten (1,2%) konnten beide Defekte mit einem Implantat erfolgreich verschlossen werden. Bei den restlichen 6 Patienten (3,5%) musste ein zweites System implantiert werden. In zwei Fällen war die Implantation von drei Schirmchen notwendig, um alle Defekte erfolgreich zu verschließen.

Abbildung 21 verdeutlicht die gemessenen mittleren Defektdiameter in den unterschiedlichen Altersklassen. Deutlich wird der Unterschied zwischen in der TTE festgestellten Defektgröße und der ermittelten Defektgröße via Ballon Bestimmung.

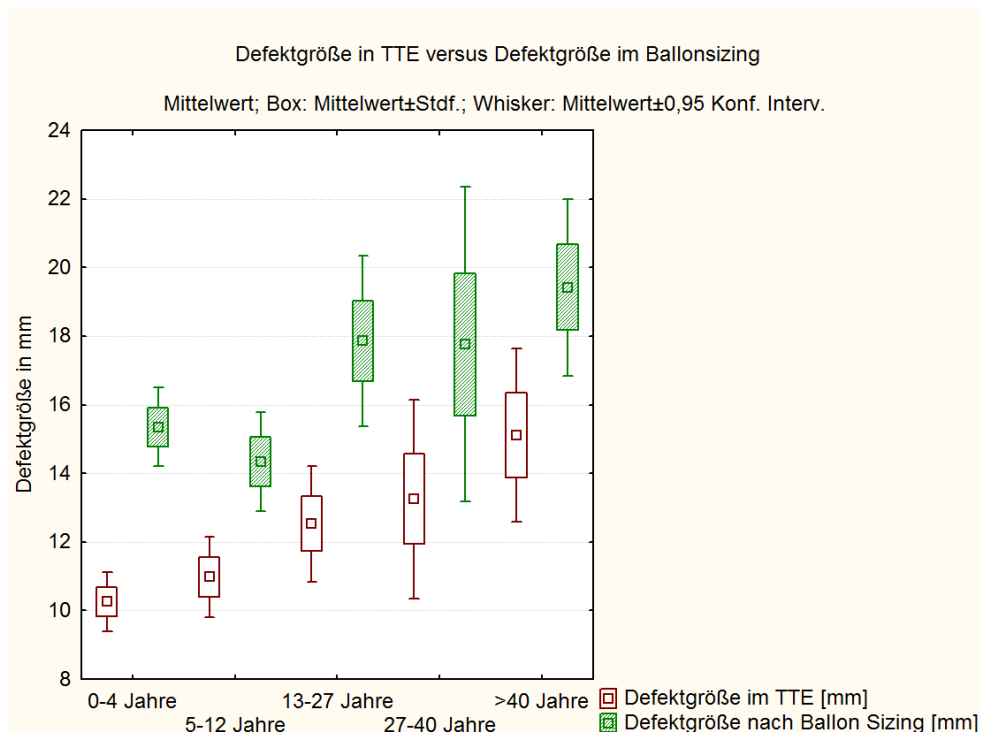


Abbildung 21: Defektdiameter in den unterschiedlichen Altersklassen gemessen im TTE und via Ballonsizing-Verfahren für interventionell therapierte Patienten

Nachdem der zu implantierende Okkluder ausgewählt wurde, konnte anhand der gemessenen Defektgröße die zu verwendende Okkludergröße ausgewählt werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Hersteller unterschiedliche Größenangaben für Ihre Systeme verwenden. So wird beim Amplatzer Okkluder System der Taillendurchmesser angegeben, der in etwa mit dem gemessenen Defektdurchmesser korreliert. Alle anderen Okkluder-Systeme verwenden als Größenangabe die diagonale Armlänge des entfalteten Schirmchens, sodass die zu implantierende Schirmchengröße in etwa der doppelten gemessenen Defektgröße entspricht. Tabelle 6 listet die Größenverteilung der eingesetzten Schirmchen auf.

Okkludertyp	mm (n)
Amplatzer	8 (4); 11 (5); 12 (10); 13 (10); 14 (13); 15 (7); 16 (8); 17 (10); 18 (8); 19 (3); 20 (12); 22 (7); 24 (2); 25 (2); 26 (4); 28 (4); 30 (1); 32 (1); 34 (3)
Starflex	17 (4); 23 (5); 28 (12); 33 (3); 38 (1)
Helex Septal	12 (2); 14 (1); 20 (2); 25 (5); 30 (3)
Biostar	23 (7); 28 (4); 33 (3)
Solysafe	20 (2); 25 (1)

Tabelle 6: Größenverteilung der einzelnen Okkludertypen

In 21 Fällen (12,43%) konnten die Defekte primär nicht interventionell mit Hilfe eines Schirmchens verschlossen werden, sondern mussten konventionell in einer Operation mittels Perikard-Patch verschlossen werden.

Die mittlere Defektgröße bei diesen Patienten gemessen im TTE betrug $12,74 \pm 4,1$ mm. Bei Betrachtung der eingeteilten Altersklassen ergeben sich folgende Mittelwerte (Tabelle 7):

	0-4 Jahre	5-12 Jahre	13-26 Jahre	27-40 Jahre
Defektgröße	$11,68 \pm 3,53$ mm	$17,5 \pm 3,5$ mm	$12,5 \pm 4,9$ mm	20,0 mm
	n=16	n=2	n=2	n=1

Tabelle 7: mittlere Defektgrößen für operierte Patienten gemessen im TTE

Die mittlere Defektgröße im Ballonsizing betrug bei den 21 chirurgisch verschlossenen Patienten $20,1 \pm 6,2$ mm. Auf die einzelnen Altersklassen bezogen konnten die in Tabelle 8 ersichtlichen Mittelwerte ermittelt werden.

	0-4 Jahre	5-12 Jahre	13-26 Jahre	27-40 Jahre
Defektgröße	17,86 ± 4,4 mm	29,5 ± 6,3 mm	22,3 ± 2,5 mm	33 mm

Tabelle 8: mittlere Defektgrößen für operierte Patienten gemessen via Ballonsizing

Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Intervention älter als 40 Jahre alt waren, konnten erfolgreich interventionell verschlossen werden. Da die Fallzahlen, außer für die Altersgruppe zwischen 0 und 4 Jahren, sehr klein sind, können die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden. Mit einer mittleren Differenz von 7,6 mm ergibt sich zwischen den beiden Messmethoden ein signifikanter Unterschied. Abbildung 22 illustriert den Unterschied zwischen TTE- Messung und Ballonsizing für Patienten, deren Defekt operativ verschlossen wurde.

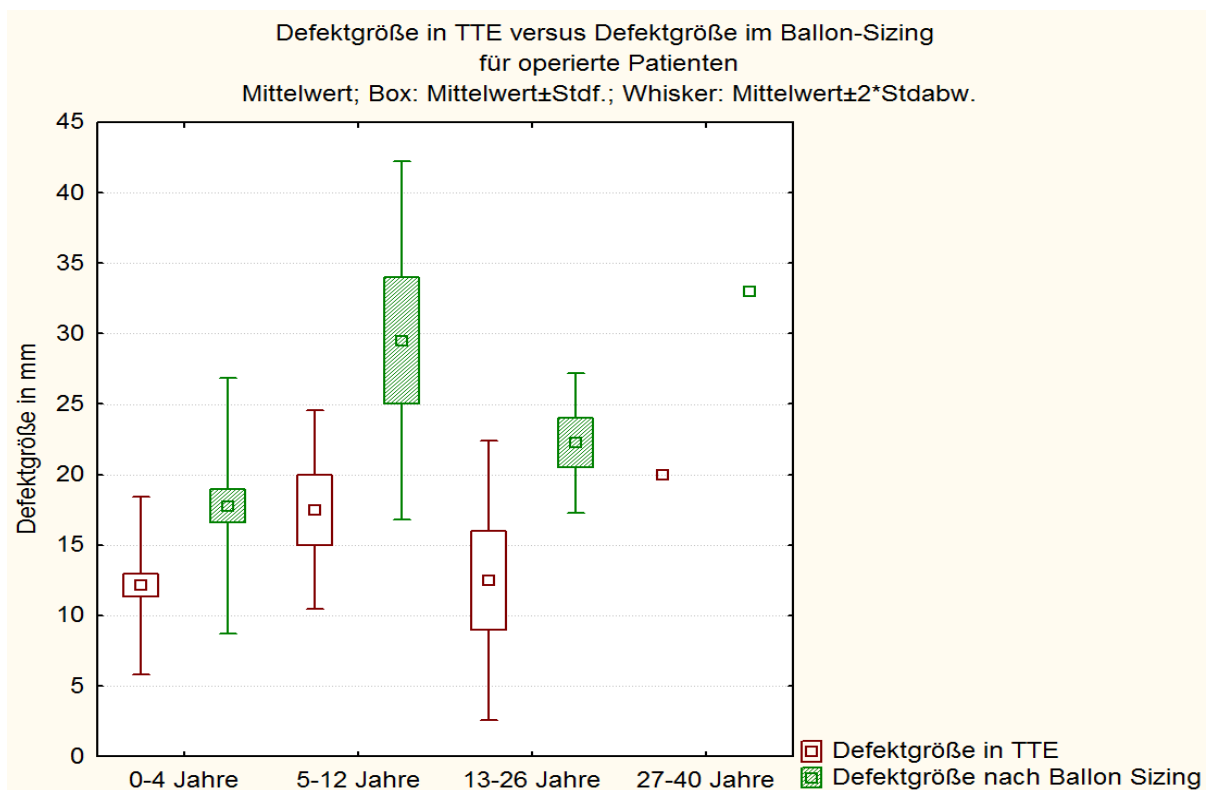


Abbildung 22: Defektdiameter in den unterschiedlichen Altersklassen gemessen im TTE und via Ballonsizing-Verfahren für chirurgisch therapierte Patienten

3.3 Qp:Qs

Das mittlere Verhältnis zwischen Lungenperfusion und Systemperfusion (Qp:Qs) für interventionell therapierte Patienten betrug $1,78:1 \pm 0,83$ (im Folgenden werden lediglich die Werte für die Lungenperfusion angegeben, da die Systemperfusion mit dem Wert 1 definiert ist).

In den eingeteilten Altersklassen ergaben sich unterschiedliche Qp:Qs-Werte wie folgt:

Das mittlere Qp:Qs im Alter zwischen 0 und 4 Jahren betrug $1,99 \pm 1,23$ im Alter zwischen 5 und 12 Jahren $1,69 \pm 0,39$ und für Patienten zwischen 13 und 26 Jahren $1,7 \pm 0,39$. Patienten die der Altersgruppe zwischen 27 und 40 Jahren zugeordnet sind, hatten ein mittleres Qp:Qs von $1,4 \pm 0,24$ und Patienten über 40 Jahren $1,72 \pm 0,75$. Abbildung 23 zeigt die ermittelten Perfusionsverhältnisse für interventionell therapierte Patienten in den unterschiedlichen Altersklassen.

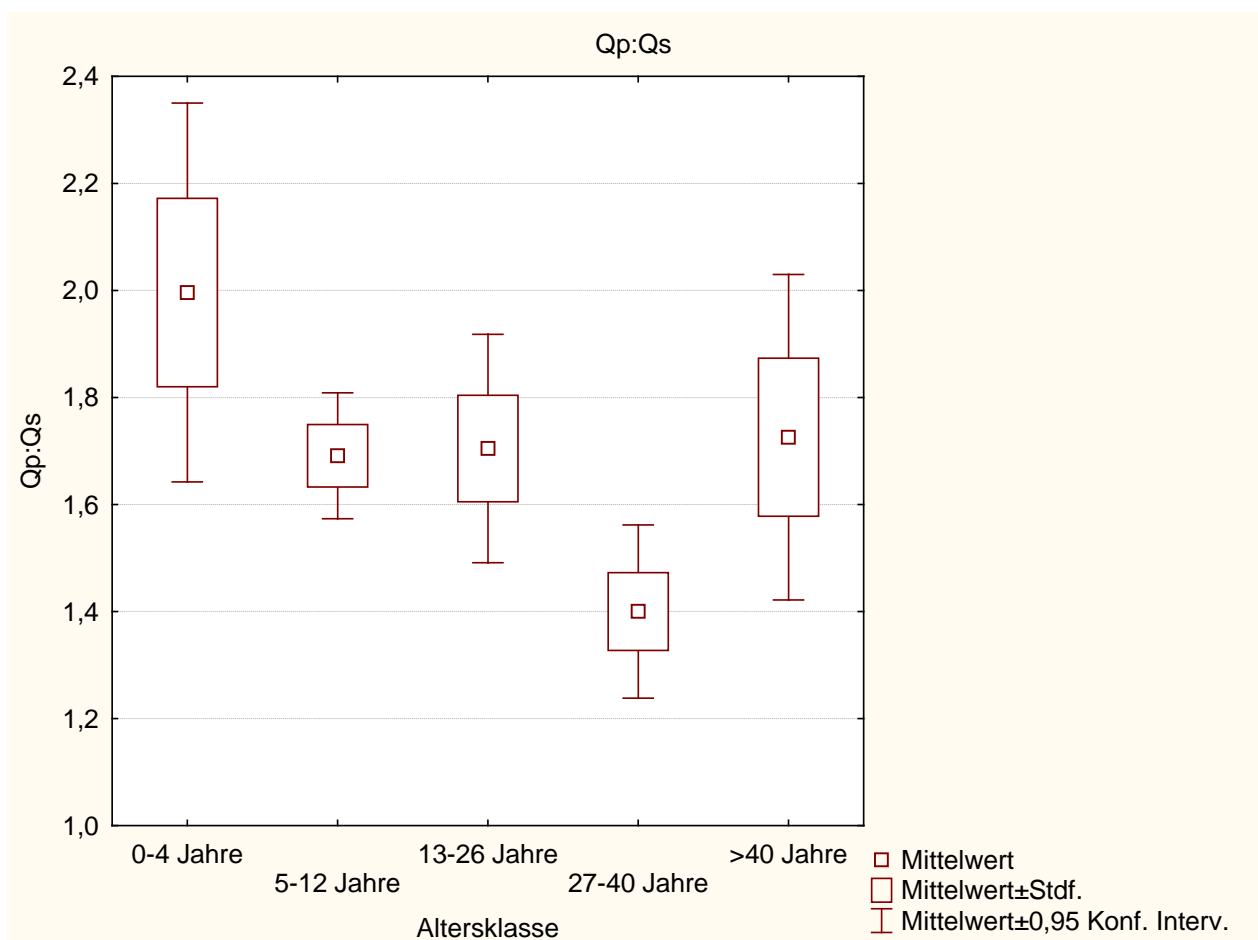


Abbildung 23: Perfusionsverhältnisse in den unterschiedlichen Altersklassen bei interventionell therapierten Patienten

Interessant ist nun die Betrachtung der Patienten, bei denen der Defekt nicht interventionell verschlossen werden konnte. Hier beträgt das mittlere Verhältnis der Perfusionen $2,68 \pm 0,91$.

Auf die einzelnen Altersgruppen ergeben sich folgende Werte:

Für die 0-4 jährigen ein Qp:Qs von $2,74 \pm 0,93$, die 5 bis 12 jährigen $3,35 \pm 1,06$, die beiden Patienten zwischen 13 und 26 Jahren $1,9 \pm 0,28$ und den Patienten im Alter zwischen 27 und 40 Jahren ein Qp:Qs von 2,1.

3.4 Okkludertyp

Von den 169 während des Beobachtungszeitraumes verwendeten Okkludern wurden 114 AGA-Medical Amplatzer Okkluder (67,5%), 25 NMT Medical Starflex-Okkluder (14,8%), 13 Helex-Septal-Okkluder (7,7%), 14 NMT Biostar-Okkluder (8,3%) sowie 3 Solysafe-Okkluder (1,7%) verwendet.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die in dem jeweiligen Jahr unserer Beobachtung verwendeten Okkluder. Analog dazu sind die beschriebenen Daten in Abbildung 24 und 25 graphisch dargestellt.

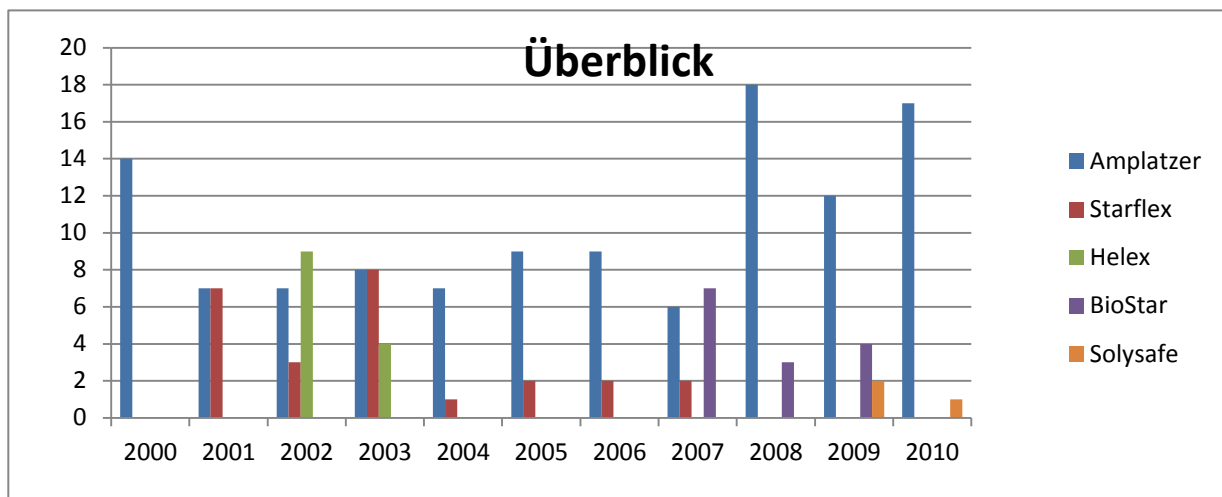


Abbildung 24: Überblick über die pro Jahr implantierten Okkluder

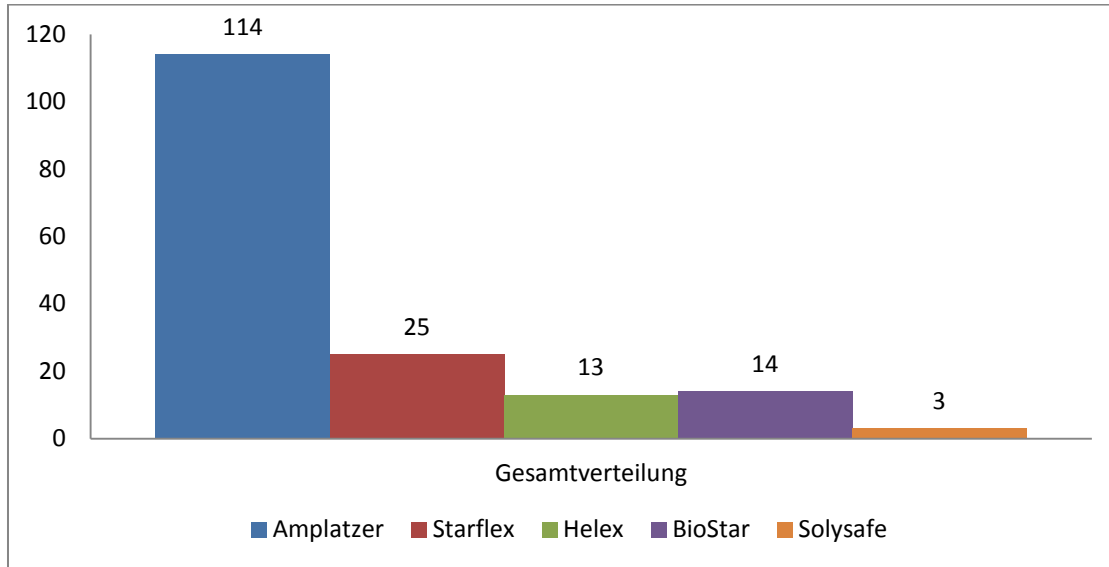


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung bezogen auf die jeweiligen Okkludertypen

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Gesamt	Summe	14	14	19	20	8	11	11	15	21	18	18
	erfolgreich	13 (93%)	11 (78,5%)	16 (84,2%)	15 (75%)	6 (75%)	9 (81,8%)	10 (90,1%)	14 (9,3%)	19 (90,5%)	17 (94,4%)	18 (100%)
	explantiert	1 (7%)	3 (21,5%)	3 (15,7%)	5 (25%)	2 (25%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (6,7%)	2 (9,5%)	1 (5,6%)	0
Amplatz	Summe	14	7 (50%)	7 (36,8%)	8 (40%)	7 (87,5%)	9 (81,8%)	9 (81,8%)	7 (43,75%)	18 (85,7%)	12 (66,7%)	17 (94,4%)
	erfolgreich	13 (93%)	6 (85,7%)	7 (100%)	8 (100%)	5 (71,4%)	7 (77,8%)	8 (88,9%)	5 (71,4%)	16 (88,9%)	11 (91,7%)	17 (100%)
	explantiert	1 (7%)	1 (14,3%)	0	0	2 (28,6%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	2 (28,6%)	2 (11,1%)	1 (8,3%)	0
Starflex	Summe	-	7 (50%)	3 (15,8%)	8 (40%)	1 (12,5%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (12,5%)	-	-	-
	erfolgreich	-	5 (71,5%)	2 (66,6%)	4 (50%)	1 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	-	-	-
	explantiert	-	2 (28,6%)	1 (33,3%)	4 (50%)	0	0	0	0	-	-	-
Helex-Septal	Summe	-	-	9 (47,4%)	4 (20%)	-	-	-	-	-	-	-
	erfolgreich	-	-	7 (77,7%)	3 (75%)	-	-	-	-	-	-	-
	explantiert	-	-	2 (22,2%)	1 (25%)	-	-	-	-	-	-	-
Biostar	Summe	-	-	-	-	-	-	-	7 (43,75%)	3 (14,3%)	4 (22,2%)	-
	erfolgreich	-	-	-	-	-	-	-	7 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	-
	explantiert	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-
Solysafe	Summe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (11,1%)	1 (5,6%)
	erfolgreich	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (100%)	1 (100%)
	explantiert	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0

Tabelle 9: Gesamtverteilung implantierter Okkluder. 10-Jahres-Überblick

In Abbildung 26 ist die mittlere Defektgröße nach Ballonsizing in Abhängigkeit des verwendeten Okkludersystems dargestellt. So wurde während der Beobachtungszeit der Amplatzer Okkluder bei einer mittleren Defektgröße von 16,6 mm, der Starflex-Okkluder bei 16,4 mm, der Helex-Septal-Okkluder bei 14,4 mm, der Biostar-Okkluder bei 14,7 mm und der SolySAFE-Okkluder bei Defektgrößen von im Mittel 11,3 mm implantiert.

Weiterhin wurde die mittlere Prozedurdauer ermittelt. Die Prozedurdauer ist die Zeit, die benötigt wurde, das System erfolgreich zu implantieren, inklusive der Vor- und Nachbereitung der Patienten im Herzkatheterlabor. Hieraus ergibt sich eine mittlere Prozedurdauer bei Patienten, die einen Amplatzer Okkluder implantiert bekamen von 114 min. Für Starflex-Okkluder waren im Mittel 120 min, für den Helex-Septal Okkluder 122 min, für einen Biostar-Okkluder 84 min und für einen SolySAFE-Okkluder 103 min notwendig.

Da hier das kumulative Mittel berechnet wurde, gleichen sich eventuelle Verzögerungen während der Intervention aus und somit kann die Prozedurdauer für die einzelnen Okkludertypen miteinander verglichen werden (siehe Abbildung 27).

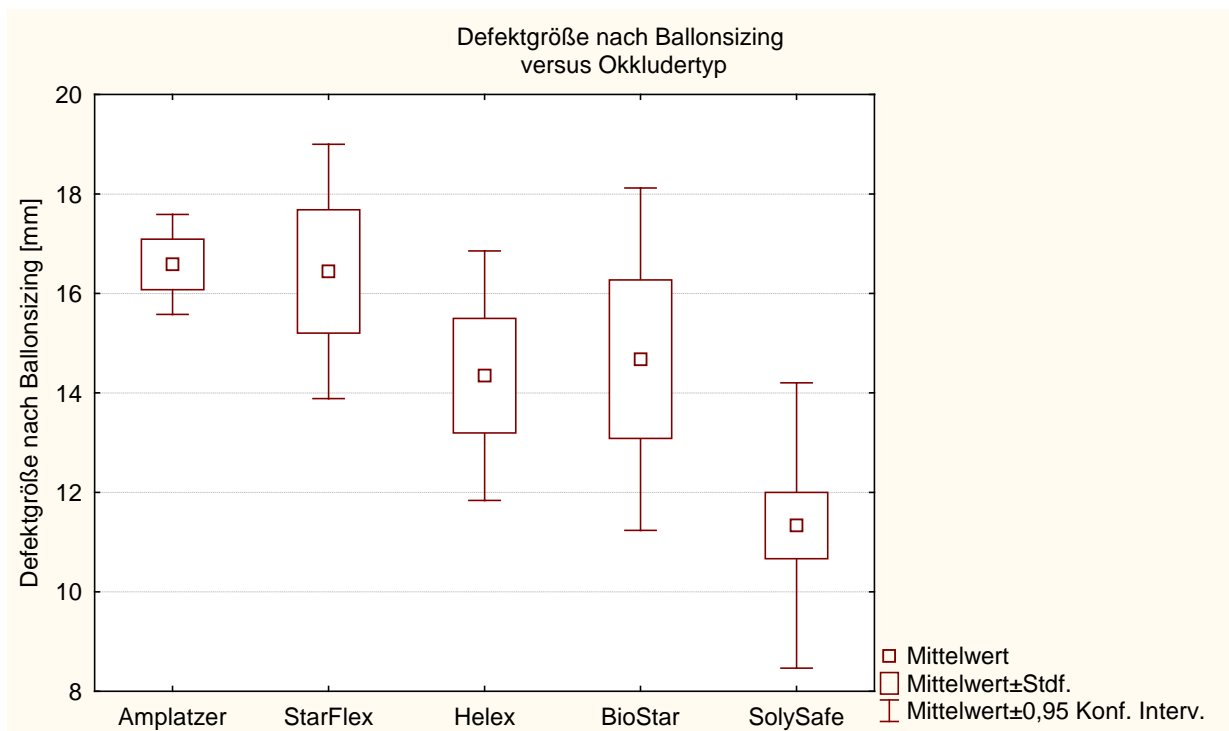


Abbildung 26: Mittlere Defektgröße nach Ballonsizing versus Okkludertyp

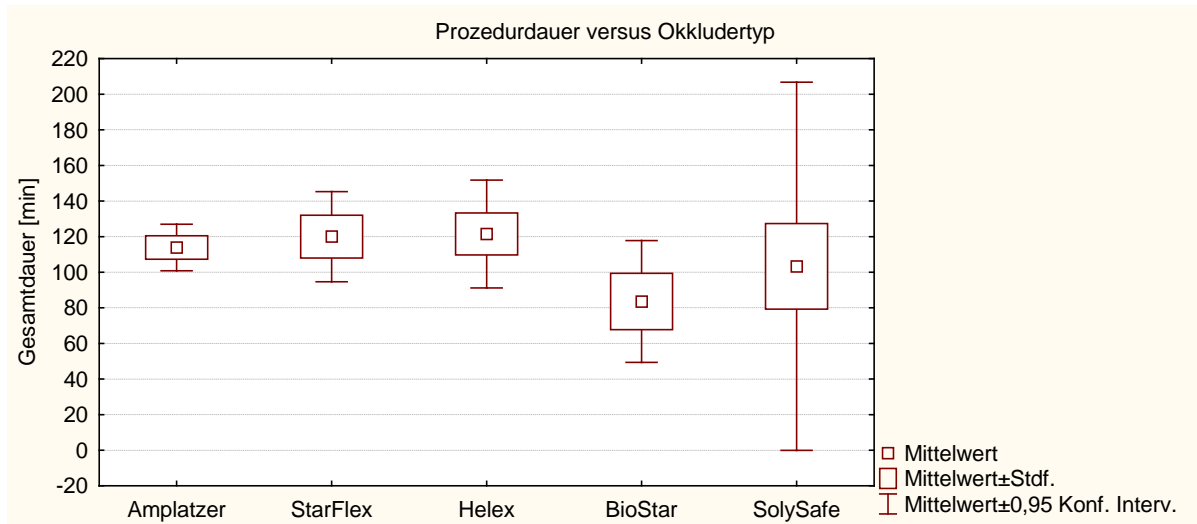


Abbildung 27: Prozedurdauer versus Okkludertyp

Bei insgesamt 128 der 148 interventionell behandelten Patienten (86,5%) konnte der Defekt erfolgreich im ersten Versuch verschlossen werden. In 17 Fällen (11,5%) musste das initial gewählte Device repositioniert werden, da nach erstem Manöver der Okkluder den Defekt nicht korrekt verschließen konnte. In drei Fällen (2,0%) waren drei Manöver notwendig, bis das Schirmchen die korrekte Position erreichte und den Defekt verschloss.

Amplatzer Okkluder konnten in 86% der Fälle im ersten Manöver erfolgreich implantiert werden. 11% der Patienten benötigten zwei Versuche und bei 3% der Patienten waren drei Versuche notwendig. 88% der Starflex-Okkluder wurden beim ersten, 12% beim zweiten Versuch korrekt platziert. Helex-Septal Okkluder konnten bei 91% der Patienten im ersten Versuch und bei 9% im zweiten Versuch implantiert werden. Biostar-Schirmchen benötigten in 86% einen Versuch, in 14% der Fälle waren zwei Versuche notwendig. Bei den insgesamt drei implantierten Solysafe-Okkluder konnten 2 nach dem ersten Versuch erfolgreich implantiert werden und einer beim zweiten Versuch.

3.5 Prozedurale Daten

3.5.1 Anästhesietyp versus Okkluder

In 158 von 169 Fällen wurden eine Intubationsnarkose (93%) durchgeführt. Insgesamt 10-mal (6%) wurden die Patienten analgosediert und in 2 Fällen (1%) wurde lediglich die Punktionsstelle mit einem Lokalanästhetikum infiltriert.

Amplatzer Okkluder wurden in 94% der Fälle in Intubationsnarkose, 4% in Analgosedierung und in 2% der Fälle lediglich in Lokalanästhesie implantiert. Helex-Septal-Okkluder wurden in 38% der Fälle in Analgosedierung und in 62% der Fälle in Intubationsnarkose platziert. Bei allen anderen Okkluder-Systemen (Starflex-, Biostar- und Solysafe-Okkluder) wurde immer eine Intubationsnarkose durchgeführt.

3.5.2 Strahlendosis

Die Strahlendosis wird angegeben in der Einheit centigray pro Quadratzentimeter Körperoberfläche [cGyxcm^2]. Somit lässt sich die Strahlendosis zwischen einzelnen Patienten vergleichen. Interessanter ist jedoch der Vergleich zwischen den verschiedenen Okkludertypen, um eine Aussage treffen zu können, ob bei der Implantation eines bestimmten Okkludertypen mehr Strahlung verwendet wird, als bei einem anderen. So wurde im Mittel bei allen Patienten $4338 \text{ cGyxcm}^2 \pm 5679 \text{ cGyxcm}^2$ verwendet. Wie in Abbildung 28 zu sehen ist, war die mittlere benötigte Strahlendosis bei Amplatzer Okkludern mit durchschnittlich $5091,4 \text{ cGyxcm}^2 \pm 6500,4 \text{ cGyxcm}^2$ am höchsten, wobei die Differenz zu den anderen Okkludern nicht signifikant ist.

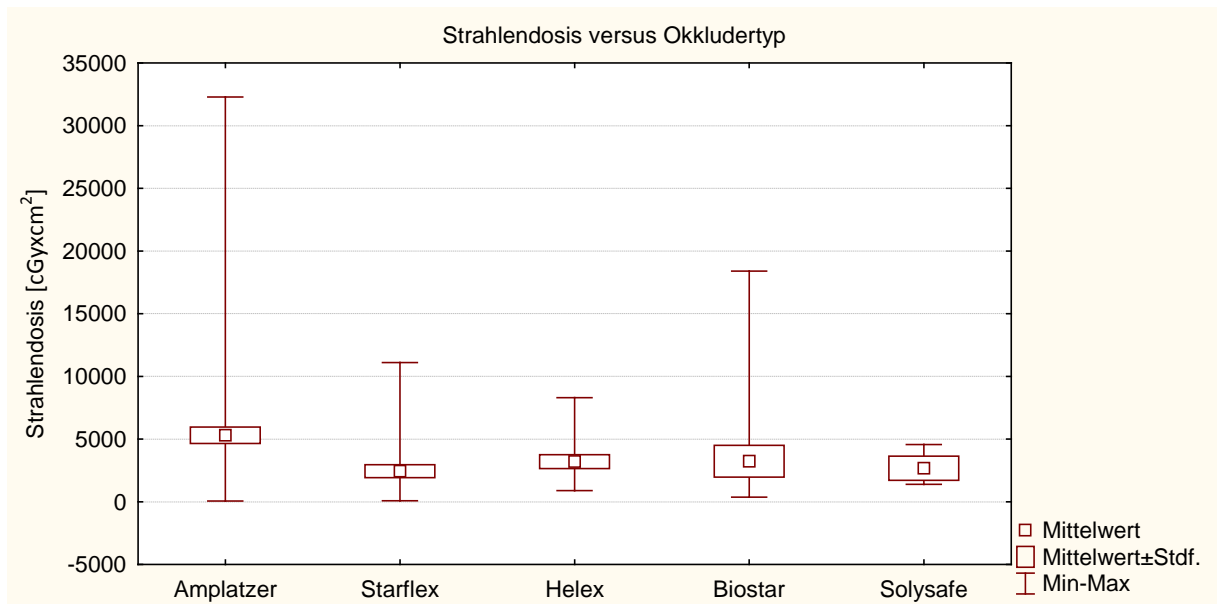


Abbildung 28: Mittlere benötigte Strahlendosis versus Okkludertyp

Tabelle 10 zeigt eine Auflistung der verwendeten Strahlung, die Durchleuchtungsdauer sowie die Prozedurdauer für die einzelnen Okkluder-Systeme.

	Amplatzer	Starflex	Helex Septal	Biostar	Solysafe	Gesamt
Strahlendosis [cGy*cm ²]	5091,4 ± 6500,4	2445,4 ± 2529,1	3205,6 ± 2010	3241,6 ± 4741,2	2679,7 ± 1671,7	4338,9 ± 5679,4
Durchleuchtungsdauer [min]	18,6 ± 23,8	23,7 ± 38,4	19,1 ± 4,5	7,9 ± 7,4	14,7 ± 6,2	18,41 ± 24,7
Prozedurdauer [min]	113,9 ± 59,2	120 ± 50,9	121,5 ± 28,9	83,6 ± 59,2	103,3 ± 41,6	114,4 ± 6,8

Tabelle 10: Strahlendosis versus Durchleuchtungsdauer versus Prozedurdauer

Betrachtet man nun die Durchleuchtungsintensität auf die unterschiedlichen Altersklassen, so ergibt sich folgende Verteilung:

Patienten im Alter zwischen 0 und 4 Jahren waren durchschnittlich einer Strahlung von $2024 \pm 2263,6$ cGy*cm² ausgesetzt. Kinder im Alter zwischen 5 und 12 Jahren im Mittel $2213,6 \pm 1627,7$ cGy*cm². Patienten zwischen 13 und 26 Jahren $3287,3 \pm 2490,3$ cGy*cm². Im Alter ab 27 Jahren bis einschließlich 40 Jahre betrug die mittlere Strahlendosis $6925,3 \pm 5611,7$ cGy*cm² und Patienten ab dem 41. Lebensjahr waren durchschnittlich einer Strahlung von $12545,1 \pm 8437,6$ cGy*cm² ausgesetzt. Dies wird anhand folgender Box-Plots noch einmal deutlich (Abbildung 29).

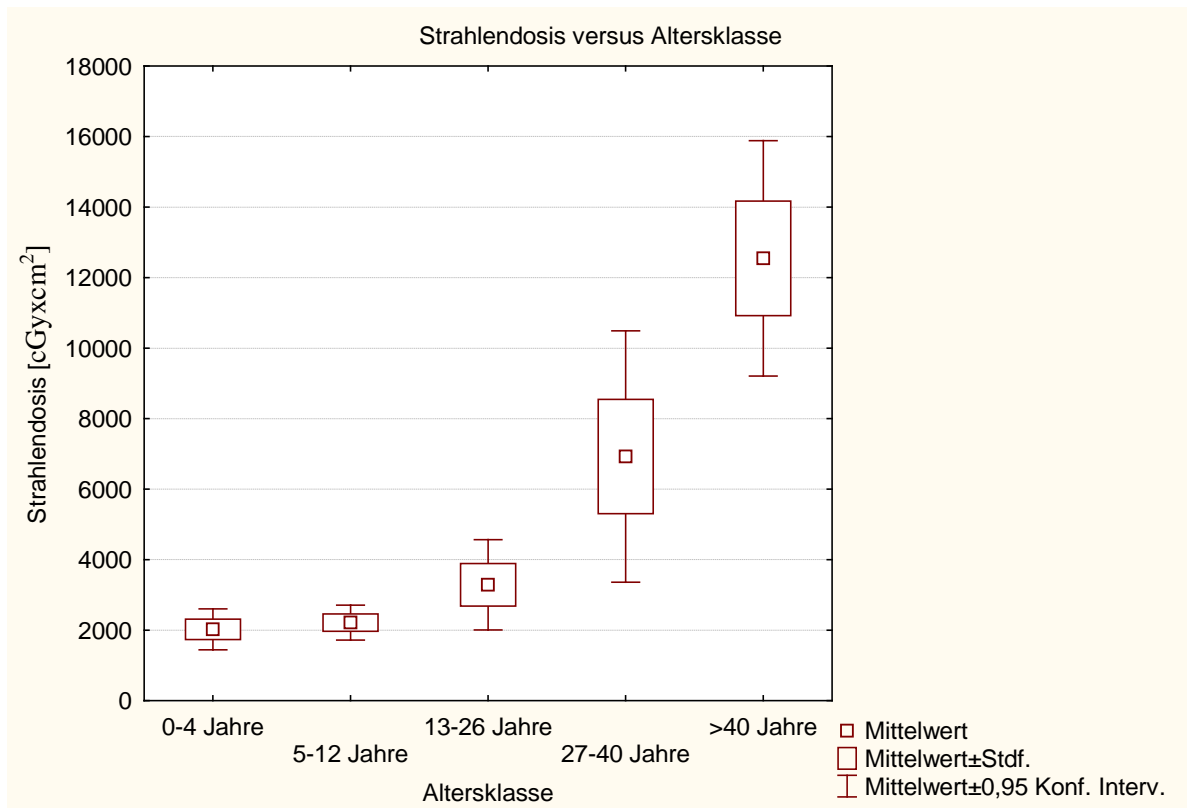


Abbildung 29: Strahlendosis versus Altersklasse

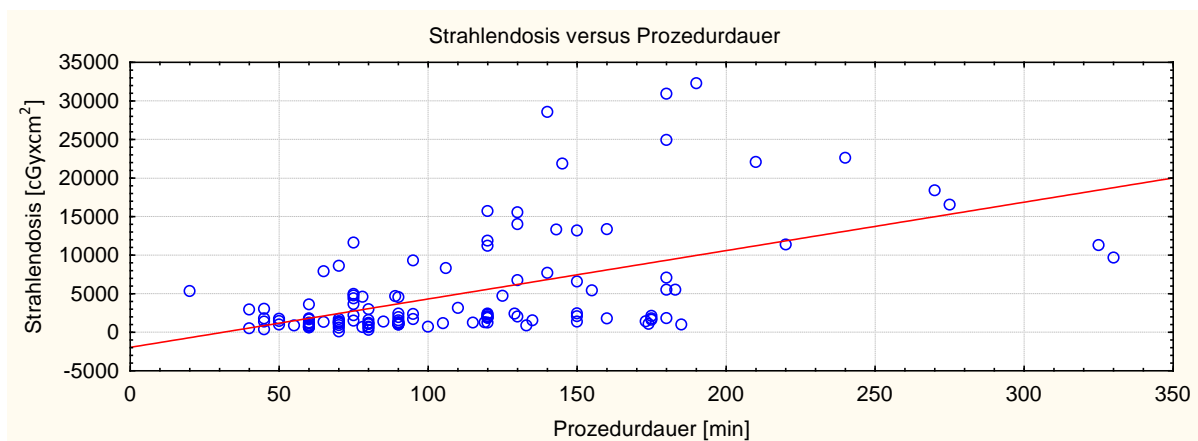


Abbildung 30: Strahlendosis versus Prozedurdauer

Abbildung 28-30 verdeutlicht, dass die Durchleuchtungsintensität sowohl von der Prozedurdauer, als auch vom Okkludertyp abhängig ist ($p < 0,01$). In Abbildung 30 ist die Abhängigkeit der Durchleuchtungsdauer von der Prozedurdauer graphisch dargestellt. Der verwendete Okkluder hat keinen Einfluss auf die Dauer der Strahlenexposition.

3.5.3 Auskultationsbefund

In der präinterventionell durchgeführten Eingangsuntersuchung wurde neben den bereits beschriebenen Befunden ebenfalls der Auskultationsbefund dokumentiert. Als „Geräusch“ wurde ein systolisches Strömungsgeräusch mit punctum maximum im 2. oder 3. Interkostalraum links parasternal unabhängig von der subjektiven Lautstärkeabstufung definiert.

In 22% der Fälle konnte bei der Eingangsuntersuchung kein Geräusch auskultiert werden, bei 78% der Fälle wurde ein Systolikum gemäß obiger Definition dokumentiert (Abbildung 31).

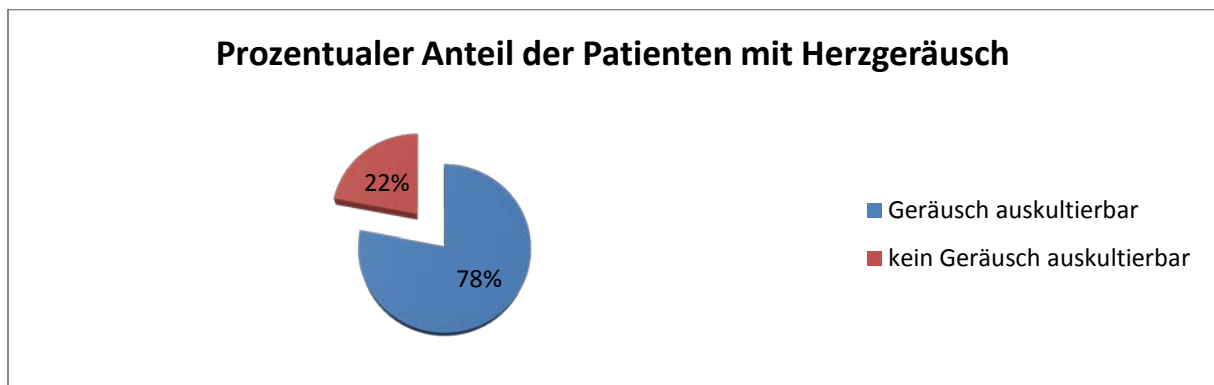


Abbildung 31: Auskultationsbefund

3.5.4 EKG

In Tabelle 11 ist der Verlauf der Blockbilder, unabhängig von Alter und Geschlecht, zu den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen dokumentiert. Unbekannt bedeutet, dass bei den dort aufgeführten Personen zum relevanten Zeitpunkt kein EKG zur Interpretation vorlag.

EKG	vor Int.	nach Int.	3 Wo-3 Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	51	44	39	44	50	48
inkompl. RSB	86	90	75	61	53	42
kompl. RSB	6	8	7	7	7	8
inkl. RSB AV I°	1	0	1	1	2	3
LAH	0	1	1	1	1	1
unbekannt	4	5	25	34	35	46
Summe	148	148	148	148	148	148

Tabelle 11: Verlauf der Blockbilder

Interessant hierbei ist jedoch die Zuordnung zu den einzelnen Altersgruppen, da je nach Alter unterschiedliche, auch physiologische, EKG-Besonderheiten auftreten können. Jedes EKG

wurde einzeln in den jeweiligen Zeiträumen bewertet und Veränderungen zum vorhergegangenen EKG gesondert dokumentiert.

Aufgrund dessen soll nun eine Aufstellung in den unterschiedlichen Altersgruppen erfolgen und nur die individuellen Änderungen zum vorherigen EKG beschrieben werden.

0-4 Jahre						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	10	7	6	11	15	11
inkompl. RSB	39	42	35	26	23	15
kompl. RSB	0	0	1	1	1	1
unbekannt	0	0	7	11	12	22
Summe	49	49	49	49	49	49

Tabelle 12: **0-4 Jahre**

Ein Patient hatte vor der Intervention einen inkompletten Rechtsschenkelblock (inkompl. RSB), welcher am Ende der Beobachtungszeit nicht mehr festgestellt wurde.

Bei drei Patienten wurde vor der Intervention ein inkompl. RSB festgestellt, der nach einem Jahr nicht weiter bestand.

Bei zwei Patienten trat nach Intervention erstmalig ein inkompl. RSB auf, welcher auch bis zum Ende der Beobachtungszeit bestehen blieb. War noch bei sieben Patienten vor Intervention ein inkompl. RSB zu diagnostizieren, konnte ab dem 6. Monat der Beobachtung kein Blockbild mehr festgestellt werden.

Selbiges konnte bei zwei Patienten bereits im Zeitraum 3 Wochen bis 3 Monate nach Intervention beobachtet werden. Bei einem Patienten, der vor der Intervention kein Blockbild zeigte, wurde im Beobachtungszeitraum zwischen 3 Wochen und 3 Monaten ein kompletter Rechtsschenkelblock diagnostiziert, der über die gesamte Beobachtungszeit persistierte.

Bei keinem der Patienten in dieser Altersgruppe gab es bezüglich der Blockbilder andere Auffälligkeiten.

5-12 Jahre						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	16	14	12	13	15	18
inkompl. RSB	27	27	25	22	18	14
kompl. RSB	2	3	2	2	2	4
unbekannt	0	1	6	8	10	9
Summe	45	45	45	45	45	45

Tabelle 13: 5-12 Jahre

Bei einem dieser Patienten entwickelte sich aus einem inkompl. RSB ein halbes Jahr nach Intervention ein kompletter RSB. Bei einem weiteren Patienten war selbiges bereits unmittelbar nach Intervention zu beobachten. Bei insgesamt neun Patienten war vor der Intervention ein inkompl. RSB im EKG zu erkennen, der allerdings im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte nicht weiter festzustellen war. Bei einem Patienten unmittelbar nach Intervention, bei zweien im Kontrollzeitraum zwischen 3 Wochen und 3 Monaten, bei weiteren zwei Patienten nach 6 Monaten sowie bei zwei anderen Patienten nach einem Jahr. Ebenso fand sich bei zwei weiteren Patienten am Ende der Beobachtungszeit kein Anzeichen für ein Blockbild.

Zwei weitere Patienten, bei denen vor Intervention kein Blockzeichen zu erkennen war, wiesen unmittelbar nach Intervention einen inkompletten RSB auf.

13-26 Jahre						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	5	4	6	5	6	8
inkompl. RSB	9	10	8	7	6	5
kompl. RSB	1	1	1	1	1	1
unbekannt	1	1	1	3	3	2
Summe	16	16	16	16	16	16

Tabelle 14: 13-26 Jahre

Bei einem dieser Patienten konnte ein vor Intervention diagnostizierter inkompl. RSB im Beobachtungszeitraum zwischen 3 Wochen und 3 Monaten kein Blockbild mehr nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten wurde nach Intervention ein inkompl. RSB festgestellt, welcher jedoch ab der Kontrolle 6 Monate nach Intervention nicht weiter im EKG zu sehen war.

27-40 Jahre						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	7	7	5	5	5	4
inkompl. RSB	3	3	3	3	3	3
kompl. RSB	1	1	1	1	1	1
unbekannt	0	0	2	2	2	3
Summe	11	11	11	11	11	11

Tabelle 15: 27-40 Jahre

In dieser Patientengruppe gab es keinerlei Veränderungen oder Auffälligkeiten.

> 40 Jahre						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
kein	13	12	9	9	8	6
inkompl. RSB	8	8	4	3	3	5
kompl. RSB	2	3	3	3	3	2
inkompl. RSB AV I°	1	0	1	1	2	3
LAH	0	1	1	1	1	1
unbekannt	3	3	9	10	10	10
Summe	27	27	27	27	27	27

Tabelle 16: > 40 Jahre

Einer dieser Patienten zeigte im EKG unmittelbar nach Intervention einen neu aufgetretenen kompletten RSB. Bei einem weiteren zeigte sich unmittelbar nach Intervention, neben dem bereits bekannten inkompl. RSB, einen AV Block Grad I.

EKG Lagetyp nach Alter

Tabelle 17 zeigt eine Zusammenstellung der unterschiedlichen in der Kohorte vorkommenden Lagetypen der elektrischen Herzachse im EKG zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten.

Gesamt						
EKG	vor Int.	nach Int.	3Wo-3Mo	6 Mo	1 Jahr	Ende Beob.
überdr. RT	3	2	1	0	0	1
Rechtstyp	22	23	14	11	8	9
Indiff. Typ	30	34	34	34	38	28
Steiltyp	50	47	41	42	41	39
Linkstyp	26	26	22	16	19	19
überdr. LT	5	4	5	6	5	4
S1-QIII	9	8	7	6	3	3
Summe	148	148	148	148	148	148
unbekannt	3	4	24	33	34	45

Tabelle 17: Lagetypen der elektrischen Herzachse

Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren:

Bei einem Patienten veränderte sich die elektrische Herzachse von einem Rechtstyp vor der Intervention zu einem Steiltyp unmittelbar nach Intervention. Zwei weitere Patienten wechselten von einem Linkstyp direkt nach Intervention in einen Steiltyp, zwei andere von einem

Linkstyp in einen Indifferenzlagetyp im Beobachtungszeitraum 3 Wochen bis 3 Monaten nach dem Eingriff. Eine Veränderung von einem überdrehten Linkstyp in einen Steiltyp konnte bei einem Patienten nach Intervention festgestellt werden.

Zwischen 5 und 12 Jahren:

Eine Drehung der elektrischen Herzachse von einem Rechtstyp zu einem Steiltyp war bei zwei Patienten unmittelbar nach dem Eingriff, bei einem anderen Patienten nach 3 Wochen zu sehen. Der Wechsel von einem SIQIII-Typ zu einem Linkstyp konnte bei einem anderen Patienten nach 3 Wochen festgestellt werden. Ebenso von einem SIQIII-Typ konnte die Drehung in einen überdrehten Linkstyp 3 Wochen nach Intervention im EKG beobachtet werden. Sowohl der Wechsel von einem Linkstyp zu einem Indifferenztyp nach 3 Wochen, als auch von einem Steiltyp in einen Rechtstyp unmittelbar nach Intervention wurde beobachtet.

Zwischen 13 und 26 Jahren:

In dieser Altersklasse wurde bei einem Patienten die Drehung von einem Rechtslagetyp in einen Indifferenztyp nach 3 Wochen, bei einem weiteren von einem Rechtstyp zu einem Steiltyp unmittelbar nach Intervention und die Drehung von der Indifferenzlage zur Linkslage nach Intervention im EKG diagnostiziert.

Zwischen 27 bis 40 Jahren:

Es konnten keine Veränderungen der elektrischen Herzachse beobachtet werden.

Altersgruppe älter als 40 Jahre:

Die Drehung von einem Linkslagetyp zu einem Indifferenztyp wurde bei einem Patienten unmittelbar nach Intervention beobachtet, bei einem anderen im Zeitraum zwischen 3 Wochen und 3 Monaten.

Rhythmus:

Alle Patienten der Altersklassen ab 0 Jahren bis einschließlich 40 Jahren zeigten vor als auch unmittelbar nach Intervention sowie während der kompletten Zeit der Beobachtung einen regelrechten Sinusrhythmus.

In der Altersklasse älter als 40 Jahre wurde bei zwei Patienten der Wechsel von einem vor der Implantation bestehenden Vorhofflattern in einen Sinusrhythmus dokumentiert, ohne dass die Patienten kardiovertiert wurden.

3.5.5 Hospitalisierungsdauer

Die Tage der Hospitalisierung wurden ab dem Tag der Aufnahme gezählt. Aus der Kalkulation ausgeschlossen wurden alle 21 Patienten, bei denen der Defekt konventionell verschlossen werden musste. Diese Patienten wurden in einer separaten Statistik erfasst. Im Mittel betrug die Hospitalisierungsdauer 5,27 Tage mit einer Standardabweichung von 3,4 Tagen.

In der Altersklasse von 0-4 Jahren lag die mittlere Hospitalisierungsdauer bei 5,1 Tagen \pm 1,9 Tagen. 5-12-Jährige verweilten im Schnitt 4,8 Tage \pm 1,5. Im Alter zwischen 13-26 Jahren betrug die Hospitalisierungsdauer im Schnitt 4,9 Tage \pm 1,3. Die 27-40-Jährigen blieben im Mittel 4,1 Tage \pm 0,7. Im Alter über 40 Jahren konnte eine durchschnittliche Verweildauer von 7,5 Tagen \pm 3,1 dokumentiert werden (Abbildung 32).

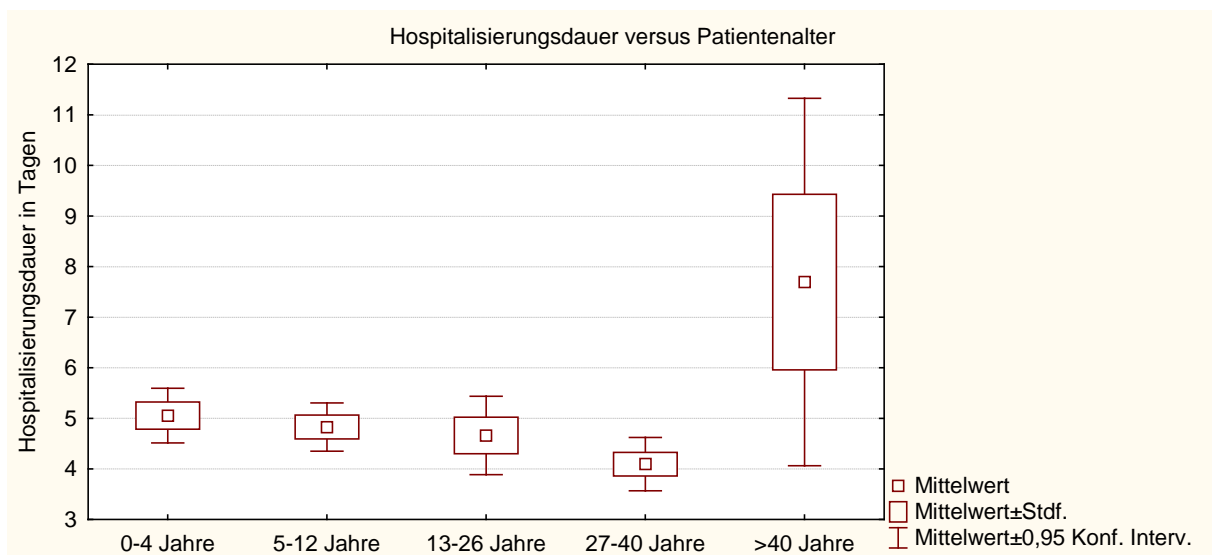


Abbildung 32: Hospitalisierungsdauer versus Patientenalter

3.6 Restshunt

In der statistischen Auswertung dieser Arbeit wurde jeder Restshunt, unabhängig der voran genannten Klassifikation, als Restshunt gewertet und lediglich hämodynamisch wirksame residuelle Shunts gesondert dokumentiert. Ebenso fehlen alle Patienten, deren Defekt konventionell mittels Perikard-Patch verschlossen wurde in dieser Statistik, da Ziel dieser Arbeit ist, eine Aussage über den effektiven Verschluss von Vorhofseptumdefekten mittels Okkludersystemen tätigen zu können. Da nicht alle Patienten über den kompletten Beobach-

tungszeitraum in der Universitätsmedizin Göttingen nachuntersucht wurden, fehlen an manchen Beobachtungspunkten die zugehörigen Daten.

Unabhängig vom verwendeten Okkludersystem wurde bei 68% der Patienten unmittelbar nach Intervention ein korrekter Verschluss des Defektes ohne Restshunt (RS) dokumentiert. 32% aller Patienten wiesen einen hämodynamisch nicht relevanten Restshunt auf. Im Beobachtungsintervall zwischen 3 Wochen und 3 Monaten nach Intervention wurde der erfolgreiche Verschluss bei 82% aller Patienten beobachtet. 18% zeigten weiterhin einen nicht signifikanten Restshunt. Ein halbes Jahr nach erfolgreicher Implantation waren 87% der Patienten ohne Restshunt und bei 10% der Patienten konnte ein Restshunt weiter beschrieben werden. 3% der behandelten Patienten sind nicht zum Kontrolltermin in der Uniklinik Göttingen erschienen, sodass bei diesen Patienten die Dokumentation fehlt. Nach einem Jahr lag bei 9% der Patienten keine dokumentierte Untersuchung vor, sodass bei 84% der erfolgreich implantierten Patienten weiterhin kein Restshunt feststellbar war. 7% aller Patienten wiesen weiterhin einen hämodynamisch nicht wirksamen Shunt auf. Am Ende des Beobachtungszeitraums fehlten die Daten weiterhin bei 12 Patienten (8%). Trotz intensiver Recherche konnte der Datensatz nicht komplettiert werden, sodass am Ende der Beobachtung 86% der Patienten keinen Restshunt aufwiesen, wohingegen weiterhin bei 6% ein kleiner Restshunt im Echo nachweisbar war. Es ergibt sich somit eine erfolgreiche Verschlussrate (ohne die fehlenden 12 Patienten) von 94% unabhängig des Okkludertypes.

In Tabelle 18 ist das Verhältnis „kein Restshunt“ zu „Restshunt“ (kein RS / RS) für die einzelnen Okkluder aufgelistet. Der Vermerk „fehlt“ zeigt den prozentualen Anteil der fehlenden Daten für den jeweiligen Okkludertyp an.

		nach Intervention	nach 3 Wo bis 3 Mo	nach 6 Monaten	nach 1 Jahr	Ende Beobachtungszeit
Gesamt	[%]	68 / 32 / 0	82 / 18 / 0	87 / 10 / 3	84 / 7 / 9	86 / 6 / 8
(kein RS / RS / fehlt)	n	101 / 47 / 0	122 / 26 / 0	129 / 15 / 4	125 / 10 / 13	127 / 9 / 12
Amplatzer	[%]	69 / 31 / 0	85 / 15 / 0	88 / 8 / 4	83 / 6 / 11	89 / 6 / 5
(kein RS / RS / fehlt)	n	71 / 32 / 0	88 / 15 / 0	92 / 7 / 4	86 / 6 / 11	92 / 6 / 5
Starflex	[%]	56 / 44 / 0	78 / 22 / 0	83 / 17 / 0	83 / 11 / 6	83 / 6 / 11
(kein RS / RS / fehlt)	n	10 / 8 / 0	14 / 4 / 0	15 / 3 / 0	15 / 2 / 0	16 / 1 / 0
Helex Septal	[%]	90 / 10 / 0	72 / 28 / 0	80 / 20 / 0	90 / 10 / 0	100 / 0 / 0
(kein RS / RS / fehlt)	n	9 / 1 / 0	8 / 2 / 0	8 / 2 / 0	9 / 1 / 0	16 / 0 / 0
Biostar	[%]	72 / 28 / 0	72 / 28 / 0	93 / 7 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0
(kein RS / RS / fehlt)	n	10 / 4 / 0	10 / 4 / 0	13 / 1 / 0	14 / 0 / 0	14 / 0 / 0
Solysafe	[%]	67 / 33 / 0	100 / 0 / 0	100 / 0 / 0	67 / 0 / 33	67 / 0 / 33
(kein RS / RS / fehlt)	n	2 / 1 / 0	3 / 0 / 0	3 / 0 / 0	2 / 0 / 1	2 / 0 / 1

Tabelle 18: Restshunt nach Beobachtungszeitpunkt und Okkludertyp

In Abbildung 33 wird die Entwicklung über die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume noch einmal graphisch veranschaulicht (die Grafik berücksichtigt nicht den prozentualen Anteil der fehlenden Daten).

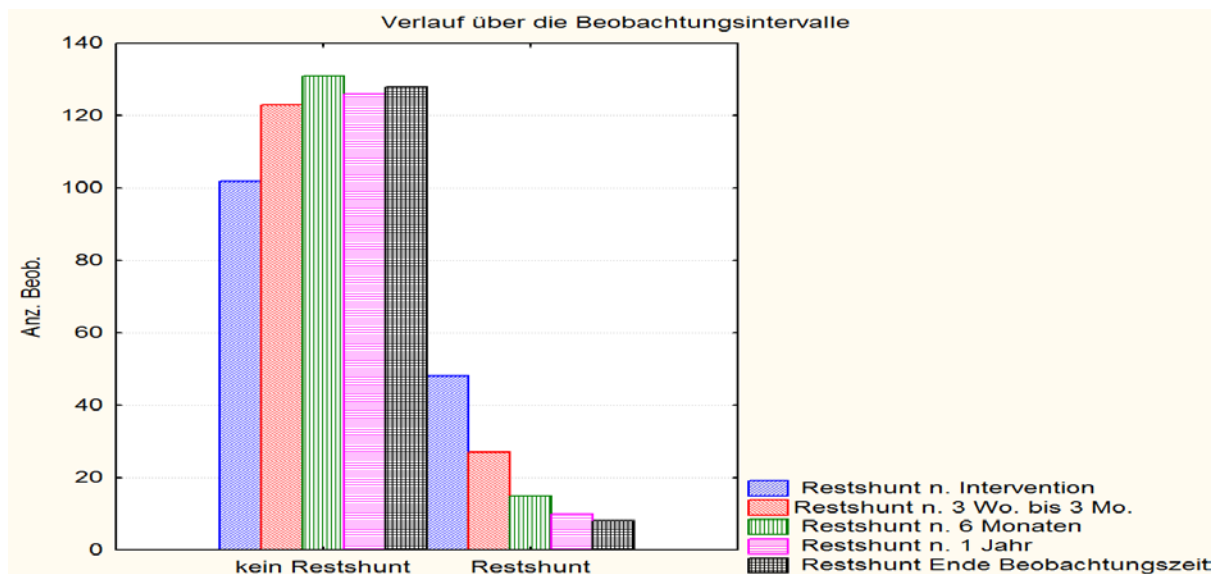


Abbildung 33: kein Resthunt versus Resthunt über die Beobachtungszeitpunkte

3.7 Komplikationen

Komplikationen wurden jeweils sowohl während der Intervention, als auch nach erfolgreicher Implantation dokumentiert. Alle Patienten, bei denen der Verschluss primär nicht interventionell möglich war, sowie die Patienten, bei denen der Okkluder nach erfolgreicher Implantation wieder operativ explantiert werden musste, wurden gesondert erfasst. Eine Komplikation ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis während oder nach Intervention, welches einer Handlung oder Behandlung bedarf, um den gewünschten Therapieerfolg zu erreichen.

Komplikationen wurden zum einen altersspezifisch erfasst sowie nach dem jeweiligen Okkludertyp, der zur Implantation genutzt wurde. Die Komplikationsrate während der Intervention lag unabhängig von den verschiedenen Altersklassen und des jeweiligen Okkluders bei 7,4%. Die Komplikationsrate nach erfolgreicher Intervention lag bei 2%. Es ergibt sich somit eine Verteilung gemäß Abbildung 34.

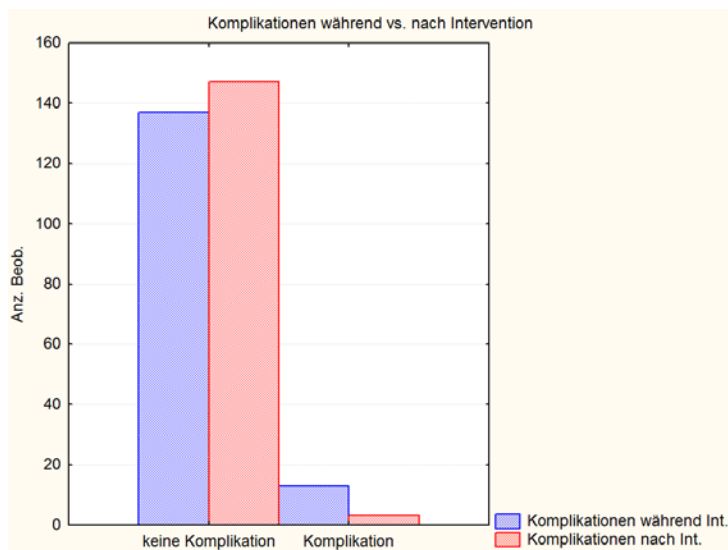


Abbildung 34: Komplikationen während versus nach Intervention

Bezogen auf die unterschiedlichen Altersklassen ergaben sich folgende Ereignisse: In der Altersklasse von 0 bis 4 Jahren traten drei handlungsbedürftige Komplikationen auf. Bei einem männlichen Patienten musste der Starflex-Okkluder nach zunächst erfolgreicher Implantation geborgen werden, da sich am Device kleinere Thromben gebildet hatten. Der Okkluder wurde wieder entnommen, die Thromben entfernt und das Maschwerk mit Heparin gespült. Danach wurde das Device erfolgreich implantiert. Bei einem anderen Patienten konnte das Device nicht komplett frei entfaltet werden, da die Aortenwurzel nach Öffnen des Schirmchens behindert wurde. Nach Entfernung und Wechsel auf ein neues System wurde der Defekt erfolgreich verschlossen.

Bei einem anderen Patienten wurde nach Intervention mit einem Helex-Okkluder ein Verschluss der Vena femoralis im Bereich der Punktionsstelle festgestellt, sodass eine Rekanalisation notwendig wurde.

Altersklasse von 5 bis 12 Jahren:

Nach Implantation eines Cardioseal-Okkluders prolabierte dieser in den linken Vorhof, sodass erst nach Bergung des Systems und Implantation eines Amplatzer Okkluders der Defekt wirksam verschlossen wurde. Dieser konnte unter Nachweis der korrekten Position und ohne Restshunt in situ verbleiben.

Selbige Situation konnte bei Implantation eines Amplatzer Okkluders beobachtet werden. Hier wurde auf ein größeres System gewechselt, sodass der Defekt korrekt verschlossen werden konnte.

Bei zwei weiteren Patienten wurde durch Positionierung des Amplatzer Systems eine anhaltende supraventrikuläre Tachykardie bei 140 Schlägen pro Minute beobachtet, welche jeweils durch Gabe von Propafenon (Rytmonorm) terminiert werden konnte.

Bei einer jungen Patientin trat nach Implantation eines Solysafe-Systems ein drainagepflichtiger Perikarderguss auf sowie eine nicht anhaltende paroxysmale ventrikuläre Extrasystolie.

Altersklasse 13 bis 26 Jahren:

In der Altersgruppe der 13 bis 26-Jährigen musste bei einem Patienten ein Amplatzer Okkluder geborgen werden, da nach erfolgreicher Entfaltung des linksatrialen Anteils der rechtsatriale Schirmanteil sich nicht korrekt eröffnete und der mechanische Defekt nicht behoben werden konnte. Da der Okkluder noch nicht abgelöst war, konnte er problemlos wieder entfernt werden. Es wurde ein neuer Amplatzer Okkluder korrekt implantiert.

Bei einem weiteren Amplatzer Patienten konnte während der Entfaltung des linksatrialen Anteils des Schirmchens ein so genanntes Cobra-Phänomen beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um Deformierung des Nitinolmaschenwerkes in der Art eines Cobrakopfes unbekannter Ursache. Nach erneutem Rückziehen des linksatrialen Anteils des Schirmchens in das Einfuhrsystem konnte der Okkluder beim zweiten Versuch korrekt platziert werden.

Keine Komplikationen waren bei Patienten zwischen 27 und 40 Jahren aufgetreten.

Altersklasse über 40 Jahre:

Eine nach Implantation eines Amplatzer Okkluders aufgetretene anhaltende ventrikuläre Tachykardie bei einem 74-jährigen Patienten konnte durch Kardioversion beendet werden. Anamnestisch war bei diesem Patienten bereits eine 3-Gefäß KHK bekannt. Ebenso zeigte er schon vor der Intervention eine beginnende pulmonale Hypertonie.

Bei einer anderen 63-jährigen Patientin lagen drei nicht kommunizierende Defekte vor. Zunächst konnten durch Implantation eines Amplatzer Okkluders zwei Defekte erfolgreich verschlossen werden. Bei der Implantation eines weiteren Okkluders dislozierte das bereits implantierte Amplatzer Schirmchen und konnte nicht wieder korrekt platziert werden, sodass alle drei Defekte unabhängig voneinander mit jeweils einem eigenen Schirm verschlossen wurden.

Bei einem 66-jährigen Patienten entwickelte sich während der Intervention ein LVEDP von über 19 mmHg, sodass, wie bei Bruch et al. 2008 beschrieben, eine 5 mm Fenestration im Amplatzer Okkluder geschaffen wurde.

Eine 70-jährige Patientin entwickelte nach Verschluss ein behandlungsbedürftiges Aneurysma spurium in der rechten Leiste.

Tabellen 19 und 20 geben eine Übersicht über den prozentualen Anteil an Komplikationen jeweils während, als auch nach Intervention für die verschiedenen Altersklassen als auch für die unterschiedlichen Okkluder.

		während Intervention	nach Intervention
Gesamt	[%]	7,4	2
	n	11	3
0-4 Jahre	[%]	3,1	1,5
	n	2	1
5-12 Jahre	[%]	8,5	2,1
	n	4	1
13-26 Jahre	[%]	11,1	0
	n	2	0
27-40 Jahre	[%]	0	0
	n	0	0
>40 Jahre	[%]	11,1	3,7
	n	3	1

Tabelle 19: Komplikationen nach Altersklasse

		während Intervention	nach Intervention
Amplatzer	[%]	7,8	0
	n	9	0
Starflex	[%]	8	0
	n	2	0
Helex Septal	[%]	0	7,6
	n	0	1
Biostar	[%]	0	7,1
	n	0	1
Solysafe	[%]	0	33
	n	0	1

Tabelle 20: Komplikationen nach Okkludertypen

3.8 Explantierte Okkluder

Bei insgesamt 21 von unseren 169 Patienten wurde der Defekt operativ mittels autologem Perikard-Patch verschlossen. Von diesen 21 Patienten konnten zwölf (57%) Patienten primär nicht interventionell verschlossen werden, da ein vollständiger Verschluss des Defektes ohne signifikanten Restshunt nicht möglich war. Hier lag in 66,7% der Fälle (acht Patienten) der Grund in einem Missverhältnis der Defektgröße zur Septumlänge. In 33,3% der Fälle (vier Patienten) wurden die Systeme auf Grund eines defizitären postero-inferioren Randsaumes wieder geborgen. In allen 12 Fällen wurde zunächst ein interventioneller Verschluss-Versuch unternommen und der Okkluder anschließend noch im Katheterlabor wieder entfernt. Die Patienten wurden in der Kinderherzchirurgie vorgestellt. Neun der Patienten waren im Alter von 0-4 Jahren. Jeweils ein Patient lag zwischen 5 und 12, 13 und 26 sowie 27 bis 40 Jahren.

Bei den übrigen neun Patienten (43%) mussten die Okkluder aus unterschiedlichen Gründen operativ entfernt werden:

Patient 1:

Das anamnestisch sich normal entwickelnde 2 Jahre und 4 Monate alte Mädchen zeigte in der Vorsorgeuntersuchung (U8) ein 2/6 lautes Systolikum im 2. Intercostalraum links, weshalb sie den Kinderkardiologen zur Abklärung vorgestellt wurde. Im TTE konnte ein 7 mm großer Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ festgestellt werden, dessen tatsächliche Größe via Ballon mit 14 mm bestimmt wurde mit einem Qp:Qs von 1,8:1. Der Defekt wurde erfolgreich mit einem 14 mm Amplatzer Okkluder verschlossen. Die Device Lage war regelrecht und es fand sich kein Anhalt für einen Restshunt. Vier Tage nach erfolgreicher Implantation dislozierte der Okkluder in den RVOT, sodass das Schirmchen unmittelbar operativ geborgen werden musste und der Defekt durch autologes Perikard verschlossen wurde. Nach 18-tägigem stationärem Aufenthalt wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Patient 2:

Bei der 2 Jahre und 6 Monate alten Patientin zeigte sich neben einem 3/6 lauten Systolikum im 2. ICR li. im TTE zunächst ein 10 mm großer Defekt im Vorhofseptum. Nach Ballonsizing konnte die tatsächliche Defektgröße mit 13 mm und einem Qp:Qs von 2,1:1 bestimmt werden, sodass ein 25 mm großer Helex-Septal-Okkluder implantiert wurde. Nach zunächst erfolgreichem Verschluss, dislozierte der Okkluder einen Tag nach Implantation und embolisierte in die Arteria pulmonalis, sodass ein operativer Verschluss des Defektes notwendig wurde. Nach erfolgreicher Bergung und operativem Verschluss zeigte sich im Ultraschall eine Pulmonalklappeninsuffizienz II-III°, die bis zwei Jahre nach operativem Verschluss weiterhin dokumentiert wurde. Die Patientin wurde nach 17 Tagen stationärem Aufenthalt entlassen.

Patient 3:

Das 3-jährige Mädchen mit einem 3/6 lauten Protomesosystolikum im 2. ICR li. wies neben dem in der TTE 15 mm großen Septumdefekt keine weiteren anamnestischen Komorbiditäten auf. In dem durchgeführten Ballonsizing zeigte sich ein „stretched diameter“ von 27 mm mit einem Qp:Qs von 5,1:1. Es wurde zunächst ein 38 mm großer Starflex-Okkluder implantiert, dessen zentrale Positionierung sich als schwierig erwies. Unmittelbar nach Ablösung von dem Steuerkatheter dislozierte das Device in den RVOT. Auch nach mehrmaligem Versuch konnte das Schirmchen nicht mit einer Schlinge geborgen werden. Während des Versuchs der Ber-

gung wurde ein rezidivierender AV-Block II° Typ Wenkebach induziert, sodass die Patientin von den Kinderherzchirurgen übernommen wurde. Nach erfolgreichem Verschluss zeigte sich eine signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz II°. Nach 11-tägigen stationären Aufenthalt konnte die Patienten die Klinik verlassen.

Patient 4:

Der zum Zeitpunkt der Intervention 3 Jahre und 2 Monate alte Patient hatte anamnestisch neben dem im TTE 12 mm messenden ASD II keine weiteren Komorbiditäten. Während der Intervention zeigte sich eine tatsächliche Defektgröße von 17 mm via Ballonsizing mit einem Qp:Qs von 2,4:1.

Das Vorhofseptum imponierte aneurysmatisch, dennoch wurde der Defekt zunächst mit einem 28 mm Starflex-Okkluder verschlossen. In der begleitenden TEE zeigten sich ein blutiger signifikanter Perikarderguss und ein dislozierter Okkluder.

Herzchirurgisch wurde das Device erfolgreich geborgen und der Defekt mittels autologem Perikard Patch verschlossen. Nach 18 Tagen stationären Aufenthalt konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Patient 5:

Zum Zeitpunkt der Intervention war der männliche Patient acht Monate alt. Bereits vor Intervention lagen bei dem Säugling einige Komorbiditäten vor. Der Patient war ein Frühgeborenes der 31. Schwangerschaftswoche und wies neben einem kongenitalen Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ sowohl eine bronchopulmonale Dysplasie mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden, als auch ein unklares Dysmorphie-Retardiesyndrom mit Balkenagenesie sowie einem Hydrocephalus internus und einer beidseitigen Nephrokalzinose auf.

Die Größe des Defektes wurde zunächst im TTE auf 7 mm geschätzt, es zeigte sich jedoch im Ballonsizing eine Defektgröße von 12 mm und einem Qp:Qs von 2,5:1. Dieser konnte mittels eines Starflex-Okkluders mit 17 mm Durchmesser erfolgreich und ohne Restshunt verschlossen werden. Unmittelbar nach Entfernung der Schleuse zeigte sich in der erneuten radiologischen Kontrolle die Malposition des Okkluders mit Schaffung eines hämodynamisch signifikanten Restshunts. Eine erneute Bergung des Devices war nicht möglich, sodass der Patient unmittelbar zur operativen Bergung und zum Perikard Patch-Verschluss den Kinderherzchirurgen vorgestellt wurde.

Nach erfolgreicher Bergung und Verschluss des Defektes wurde der Patient hämodynamisch stabil auf die Intensivstation verlegt. Im weiteren Verlauf kam es sekundär zur Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes, woran der Patient nach 19 Tagen verstarb.

Patient 6:

Der einjährige männliche Patient zeigte einen im TTE 15 mm großen Defekt im Vorhofseptum. Der später bestimmte „stretched diameter“ betrug 17 mm mit einem Qp:Qs von 2,1:1. Mit einem 15 mm großen Amplatzer Okkluder wurde versucht, den Defekt zu verschließen. Im Rahmen der Implantation kam es zur Malposition des Okkluders. Da der Versuch der erneuten Bergung des Schirmchens misslang, wurde das Device operativ geborgen und der Defekt mittels autologem Perikard verschlossen. Nach 7 Tagen wurde der Patient entlassen.

Patient 7:

Der zum Zeitpunkt des Verschlusses 12 Jahre und 6 Monate alte Junge zeigte neben einem 3/6 Systolikum im III. ICR li. anamnestisch eine leichte Leistungsminderung in der Schule und beim Sport, sonst jedoch keinerlei Auffälligkeiten. Im TTE konnte ein 20 mm großer ASD II festgestellt werden, sodass die Indikation zum interventionellen Verschluss gestellt wurde. Der „stretched diameter“ betrug 34 mm mit einem Qp:Qs von 4,1:1. Der 32 mm große Amplatzer Okkluder ließ sich nur schwierig implantieren, da er häufiger in das linke Atrium prolabierte, bis er schließlich erfolgreich in zentraler Position vom Steuerkatheter abgelöst werden konnte. Der interventionelle Verschluss war zunächst ohne erkennbaren Restshunt. In der zweiten Kontrolluntersuchung am zweiten Tag zeigte sich eine Dislokation des Okkluders in den Pulmonalisstamm, sodass nun die Indikation zur operativen Bergung und konventionellen Verschluss gestellt wurde. Nach Operation zeigte sich ein nicht therapiebedürftiger Perikarderguss, der im Echo mit maximal 6 mm beziffert wurde. Der Patient konnte 28 Tage nach der initialen Intervention aus dem Klinikum entlassen werden.

Patient 8:

Das 13-jährige Mädchen, welches durch Überweisung vom Kinderarzt zur Abklärung eines 2/6 lauten Systolikums im II. ICR li. vorstellig wurde, zeigte neben dem im TTE 18 mm messenden ASD II keine weiteren Komorbiditäten. Die Mutter berichtete über häufigere Infekte in den letzten Jahren und dass die Tochter „ständig müde“ sei. Der mit Ballonsizing bestimmte „stretched diameter“ betrug 23 mm mit einem Qp:Qs von 1,8:1. Es wurde ein 24 mm großer

Amplatzer Okkluder implantiert. Nach Ablösen des Einführungsdrahtes dislozierte das Device in den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Versuche zur Bergung scheiterten, sodass der Okkluder durch die Kinderherzchirurgen geborgen wurde und der Defekt durch autologes Perikard verschlossen wurde. Nach erfolgreichem konventionellen Verschluss verlief der 13-tägige stationäre Aufenthalt ohne weitere Komplikationen und die Patientin konnte in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Patient 9:

Bei dem zum Zeitpunkt der Intervention 1 Jahr und 11 Monate alten Mädchen sind seit der Geburt neben dem ASD II eine zunächst leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz sowie eine Ektasie der Aorta ascendens bekannt. Ebenso wurde ein unklares Syndrom mit zusätzlichen Markerchromosom 7 mit mittelgradiger sensorischer Schwerhörigkeit beidseits sowie psychomotorischer Retardierung diagnostiziert. Der Defekt imponierte im TTE mit einer Größe von 9 mm und im späteren Ballonsizing von 15 mm mit einem Qp:Qs von 2,6:1. Beim ersten Versuch konnte ein 25 mm großer Helex-Septal-Okkluder erfolgreich implantiert werden. Der zunächst geringfügig beschriebene Restshunt unmittelbar nach Intervention war in der zweiten Kontrolluntersuchung bereits nicht mehr nachweisbar. Postinterventionell wurde von den Eltern eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und eine verminderte Infektanfälligkeit beschrieben. Über sechs Jahre hinweg konnte bei der Patientin eine korrekte Device Lage ohne Restshunt dokumentiert werden. Die zunächst als erstgradig beschriebene Aortenklappeninsuffizienz zeigte über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Progredienz mit einer Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers auf 52 mm, sowie einer Zunahme des Aortenaneurysma der Aorta ascendens mit einem Durchmesser von etwa 30 mm, sodass in einer Kontrolluntersuchung mittels Herzkatheter sechs Jahre nach erfolgreichem Verschluss die Indikation für einen mechanischen Aortenklappenersatz gestellt wurde. Parallel zum Herzkathetersatz wurde der Helex-Septal-Okkluder entfernt und der ASD II mittels Direktnaht verschlossen. Im postoperativen Verlauf wurde eine geringe AV-Klappeninsuffizienz dokumentiert. Nach 18-tägigen stationären Aufenthalt wurde die Patientin mit der entsprechenden Antikoagulation in gutem Allgemeinzustand wieder nach Hause entlassen.

Tabelle 21 gibt eine Übersicht über explantierte Okkluder in den jeweiligen Altersklassen:

	Amplatzer	StarFlex	Helex
0 – 4 Jahre	2	3	2
5 – 12 Jahre	1	0	0
13 – 26 Jahre	1	0	0
Explantationsrate [%]	3,4	10,7	14,3

Tabelle 21: Explantierte Okkluder je Altersklasse

Von den insgesamt ursprünglich 118 Amplatzer Okkluder, gelang bei 114 Okkluder der korrekte Verschluss, was einer Erfolgsrate von 96,6% entspricht. Somit mussten 3,4% der zunächst implantierten Okkluder operativ wieder entfernt werden. Von 28 Starflex-Okkluder konnten 25 in situ belassen werden (89,3%) und drei mussten wieder entfernt werden (10,7%). Von ursprünglich 14 Helex-Septal-Okkluder mussten zwei wieder explantiert werden (14,3%) und 12 konnten bis zum Ende der Beobachtungszeit in situ belassen werden (85,7%).

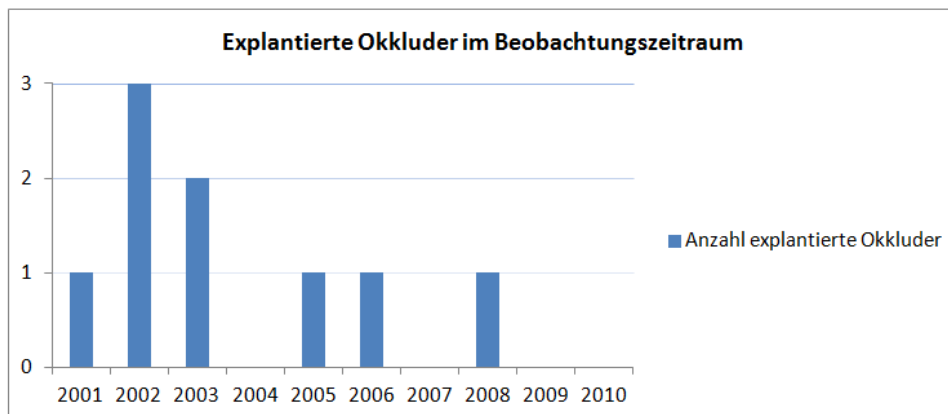


Abbildung 35: Anzahl der explantierten Okkluder im 10-Jahres-Überblick

Kapitel 4

Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit den Erfahrungen der interventionellen Implantation von Okkludersystemen für ASD II unterschiedlicher Hersteller in der Kinderkardiologie Göttingen. Die erste Patientin, deren Vorhofseptumdefekt in Göttingen interventionell verschlossen wurde, konnte im Februar 2000 erfolgreich therapiert werden.

Im Rahmen der Analyse wurden alle Patienten erfasst, die ab diesem Zeitpunkt bis zum 31.12.2010 in der Kinderkardiologie Göttingen mittels interventionellen ASD-Verschluss-Verfahren behandelt wurden. Primär wurde zunächst bei 169 Patienten ein Verschluss-Versuch mittels implantierbarer Schirmchen unternommen. In 148 Fällen konnte das Schirmchen erfolgreich implantiert werden. Bei 12 unserer Patienten war der interventionelle Verschluss aufgrund eines defizitären postero-inferioren Randsaumes oder eines Missverhältnisses zwischen Septumlänge und Defektgröße primär nicht möglich, sodass diese operativ versorgt werden mussten. In 9 Fällen wurde das Schirmchen explantiert und der Defekt sekundär verschlossen.

Ein ASD II wird in der Regel diagnostiziert im Rahmen der Abklärung eines systolischen Herzgeräusches. In dieser Analyse wurde allerdings auch beobachtet, dass nicht alle Patienten ein Systolikum hatten. Etwa 22% der in Göttingen behandelten Patienten zeigten kein Strömungsgeräusch bei der Eingangsuntersuchung.

Häufig sind die Patienten lange Zeit symptomlos, sodass sich erst im Laufe des Lebens eines der bereits genannten Zeichen entwickeln kann. Dies ist der Grund dafür, dass auch heute noch der ASD II zu den häufigsten neu diagnostizierten angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter zählt. Wie Webb und Gatzoulis 2006 beschrieben haben, ist das initial auftretende

Symptom bei Erwachsenen häufig belastungsabhängige Dyspnoe. Auch die manchmal assoziierten Herzrhythmusstörungen stellen in der Regel ein Problem des Erwachsenenalters dar und zeigen sich nur selten bei Patienten <40 Jahren. Die Gründe für das Auftreten von Rhythmusstörungen sind multifaktoriell. Satoh und Zipes beschrieben bereits 1996 einen Zusammenhang zwischen einer volumenbedingten Vorhofdehnung und der Steigerung der Vulnerabilität für Rhythmusstörungen. Auch Gatzoulis et al. und Ejim et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen der seit längerer Zeit bestehenden Volumenüberladung des rechten Herzens sowie der im Intervall auftretenden pulmonalen Hypertension mit der damit folgenden ventrikulären Dysfunktion, welche zu Herzrhythmusstörungen führen können (Gatzoulis et al. 1999, Ejim et al. 2011).

Brassard et. al beschrieben 1999 ein Kollektiv von Patienten, bei denen lediglich ein kleiner hämodynamisch unbedeutender ASD II vorlag. Die Patienten in dieser Studie wurden über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren beobachtet, ob sich der Defekt spontan verschließen würde. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Defekt bei 57% der Patienten über den Beobachtungszeitraum hinaus spontan verschlossen hatte. Selbst im Alter von 16 Jahren sind spontane Verschlüsse dokumentiert worden. Wichtig ist in diesem Fall, dass 80% der Patienten dieser Studie über die gesamte Beobachtungszeit nur durch ein leises Systolikum auffällig waren und der Defekt zu keinen hämodynamisch bedingten Komplikationen geführt hatte. Lediglich bei 20% der Patienten beschreiben die Autoren eine Defektvergrößerung im Verlauf und einen Beginn der an anderer Stelle bereits beschriebenen Symptomatik, sodass ein chirurgischer oder interventioneller Verschluss vorgenommen wurde. Da die Defekte von Brassard et al. als sehr klein und hämodynamisch irrelevant beschrieben werden, ist davon auszugehen, dass es sich womöglich in einigen Fällen um ein persistierendes Foramen ovale handelte und nicht um einen ASD II.

Die Indikation zum konventionellen oder interventionellen Verschluss des Vorhofseptumdefektes muss jedoch dann gestellt werden, wenn das Verhältnis von pulmonalem Herzzeitvolumen Q_p zu systemischem Herzzeitvolumen Q_s größer als 1,5 ist. Ist allerdings bereits eine Shuntumkehrreaktion mit einem Blutfluss vom rechten ins linke Atrium eingetreten (Eisenmenger-Reaktion), so ist ein Verschluss des wirksamen Defektes in kurativer Absicht nicht mehr möglich (Horvath et al. 1992).

Auch spielt der Zeitpunkt der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle. Warnes beschrieb 2005, dass Patienten, welche jünger als 25 Jahre bei Diagnosestellung waren, eine, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, normale Lebenserwartung besitzen. Bei Patienten im Alter über 25 Jahren kann, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, mit einer signifikant reduzierten

Lebenserwartung gerechnet werden. Wie bereits Satoh und Zipes 1996, sowie Gatzoulis et al. 1999 und Ejim et al. 2011 beschrieben haben, erklärte auch Warnes 2005 dies anhand der volumenbedingten Dilatation des Vorhofes, welches zu Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, zu thromboembolischen Ereignissen, pulmonaler Hypertension und einer progredienten Herzinsuffizienz führen kann, die letztlich in einer Eisenmenger-Reaktion endet (Warnes 2005).

Campbell beschrieb ebenso schon im Jahre 1970 eine deutlich reduzierte Lebenserwartung mit im Durchschnitt 37,5 Jahren bei symptomatischen, unbehandelten Patienten. Ebenso wurde in dieser Studie auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung und auf den therapeutischen Nutzen der frühen Intervention hingewiesen. So steigt die jährliche Mortalitätsrate ab der dritten Lebensdekade auf 2,8% an. Ab dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt sogar auf 6,3% und ab der 6. Dekade auf 9,4% (Campbell 1970). Aus diesen Studien kann geschlossen werden, dass ein möglichst frühzeitiger Verschluss eines hämodynamisch relevanten ASD II angestrebt werden sollte.

Da der ASD II zu den häufigsten erst im Erwachsenenalter diagnostizierten angeborenen Herzfehlbildungen zählt, stellt sich die Frage, ob das Kriterium zur Indikationsstellung (Qp:Qs) unabhängig vom Patientenalter angewendet werden kann. Ward beschrieb in seiner Studie, dass nicht unbedingt alle Patienten von einem Verschluss des Vorhofseptumdefektes profitieren würden. Er beschränkte sich in seiner Analyse auf das operative Verschlussverfahren, unterschied zwischen Patienten jünger als 25 Jahre und älter als 25 Jahre und konstatierte, dass eine Normalisierung der Lebenserwartung und eine sichere Verbesserung der Lebensqualität nur dann gesichert werden kann, wenn der Verschluss vor dem 25. Lebensjahr durchgeführt wird. Bei älteren Patienten konnte er keinen sicheren Vorteil im Verschluss des ASD II entdecken (Ward 1994) und verwies auf die medikamentösen Therapieoptionen, die gerade bei älteren Patienten Anwendung finden. Der Autor schlug vor, einen direkten Vergleich zwischen medikamentöser Therapie und operativem Verschluss eines ASD II durchzuführen, um die optimale Therapie für ältere Patienten herauszufinden. Konstantinides et al. verglichen ein Jahr später (1995) diese therapeutischen Optionen anhand eines Kollektivs von 179 Patienten, die alle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 40 Jahre alt waren. Alle Patienten zeigten ein Verhältnis von Lungenperfusion zu Systemperfusion (Qp:Qs) von unter 1,5:1. Die medikamentöse Behandlung der Patienten wurde mit Digitalis, Diuretika und/oder Nitraten durchgeführt. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass die 10-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der medikamentös therapierten Patienten mit 84% deutlich unter der Überlebensrate von 95% bei den operativ therapierten Patienten lag. Weiterhin wurde eine bestehende Herzinsuffizienz gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) bei 69% der

operierten Patienten und lediglich bei 3% der medikamentös eingestellten Patienten verbessert. Murphy et al. belegten ebenso bereits 1990, also vier Jahre vor Ward, dass ältere Patienten von einem Verschluss profitieren, auch wenn sie postoperativ auf Grund einer höheren Komplikationsrate engmaschiger betreut und kontrolliert werden müssen. Somit ist der Verschluss eines nicht symptomatischen ASD II auch bei älteren Patienten anzuraten und die in Kapitel 1.1 erwähnten Indikationen zum Verschluss können für Patienten aller Altersklassen verwendet werden.

Bevor sich der interventionelle Verschluss in den therapeutischen Möglichkeiten als Goldstandard etablierte, galt es als Methode der Wahl einen Vorhofseptumdefekt operativ zu verschließen. Auch heute ist dies eine gängige Methode, sofern der Okkluder aus anatomischen Gründen nicht verwendet werden kann (Masura et al. 1997).

Schon ab 1954 wurden Vorhofseptumdefekte operativ verschlossen. Lag zu diesem Zeitpunkt die postoperative Mortalität noch bei etwa 12%, so ist sie bis 1994 auf 1% gesunken. Galal et al. beschrieben 1994 in einer Studienpopulation von 232 Patienten eine postoperative Mortalität von 0,4%, wohingegen die Komplikationsrate mit 80,6% sehr hoch war. Auch Berger et al. zeigten eine erhöhte Komplikationsrate in ihrem Vergleich zwischen den Komplikationen und Ergebnissen von operativem und interventionellem Verschluss auf (Berger et al. 1999c).

Wie bereits ausgeführt, gibt es einige Studien, die die konventionelle mit der interventionellen Methode vergleichen (Du et al. 2002, Jones DA et al. 2001). In aller Regel prüfen die Autoren das Patientenalter, die Komplikationsraten, das Auftreten von residualen Shunts und die Prozedurkosten, um eine Aussage über die Wertigkeit des jeweiligen Verfahrens machen zu können. Pawelec-Wojtalik et al. stellten erstmals 2005 die systolische und diastolische Pumpleistung, sowohl des linken, als auch des rechten Herzens beider Patientengruppen gegenüber. Auch Booth et al. konnten schon 1988 zeigen, dass die systolische und diastolische Dysfunktion ein sich postinterventionell verändernder Faktor ist bei Kindern mit ASD II. In der Studie von Pawelec-Wojtalik et al. konnte gezeigt werden, dass sowohl die Relaxation als auch die Compliance der Ventrikel postoperativ/postinterventionell verändert sind (Pawelec-Wojtalik et al. 2006). In 90% der Fälle waren diese Veränderungen jedoch nur passager. Die systolische Pumpfunktion normalisierte sich lediglich in 80% der Fälle (abhängig von der Defektgröße, dem Patientenalter und dem bereits vor der Operation bestehenden pulmonalen Widerstand). In der Studie von Pawelec-Wojtalik et al. galt es, einen Unterschied zwischen der postoperativen bzw. dem postinterventionellen Verhalten der Ventrikelmuskulatur festzustellen. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, wobei bei 38 Patienten der Defekt interventionell und in 20 Fällen konservativ verschlossen wurde. Die Autoren stellten fest,

dass sich, über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 2 Jahren, der RVEDD der Gruppe der interventionell therapierten Patienten eher der Norm annähert als der RVEDD von operierten Patienten. Dies wurde mit der bei der Operation notwendigen myokardialen Ischämiezeit begründet. Die Autoren ziehen daraus zwei Schlussfolgerungen: 1. Die linksventrikuläre diastolische Funktion ist bei interventionell behandelten Patienten signifikant besser als bei operativ behandelten Patienten und 2. Die postinterventionellen Anpassungen des linken und rechten Ventrikels sind ebenso bei Katheterpatienten besser als bei operierten Kindern.

4.1 Demographie

In der Literatur wird ein Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von 2:1 beschrieben (Campbell 1970). In unserer Aufarbeitung der Patientendaten der vergangenen elf Jahre konnten wir ein ausgeglicheneres Verhältnis von 1,2:1 feststellen, welches auch mit der kleineren Stichprobenzahl von 169 Patienten begründet werden kann.

Sowohl in unseren Ergebnissen als auch in der Literatur überwiegen die jüngeren Patienten, da in der Regel der ASD II bereits im Kindesalter diagnostiziert wird. Der ASD II ist unter den Herzfehlern der häufigste im Erwachsenenalter erkannte angeborene Defekt, sodass auch die Zahl der erwachsenen Patienten mit den Eindrücken aus der Literatur korreliert (Mitchell et al. 1971).

4.2 Defektgröße und Diagnostik

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Bestimmung der Defektgröße mittels TTE und Ballonsizing-Verfahren. So wurde der Defekt im Mittel um 4,47 mm kleiner im TTE eingeschätzt als der via Ballon-Verfahren gemessene „stretched diameter“. Dies kann unter anderem damit begründet werden, dass durch die häufig weichen Vorhofsepten höhere Werte während der Aufdehnung des Defektes mittels Ballonkatheter bestimmt werden, als im TTE.

Konstantinides et al. postulierten in ihrer Vergleichsstudie verschiedener darstellender Verfahren zur exakten Beurteilung der Septummorphologie und der exakten Defektgröße, eine Überlegenheit der TEE gegenüber der nicht invasiven TTE (Konstantinides et al. 1993). Dabei verglichen die Autoren 101 Patienten untereinander, bei denen neben einer TTE ebenso eine TEE mit Echokontrast-Injektion durchgeführt wurden und kamen zu dem Schluss, dass

gerade mittels TEE-Untersuchung die Septummorphologie und die individuelle Shuntgröße besser eingeschätzt werden kann als in der vorher durchgeführten TTE. Beschrieben Latiff et al. noch die Defektgröße als den limitierenden Faktor für den erfolgreichen Verschluss von Septumdefekten (Latiff et al. 2001), so ist mittlerweile die Größe des Defektes alleine nicht mehr entscheidend. Rickers et al. postulierten 1998 eine Defektgröße von bis zu 20 mm als gerade noch verschliessbar, so berichteten Pfeiffer et al. 1998 eine Defektgröße von bis zu 27 mm als komplikationslos interventionell verschliessbar. Berger et al. verwendeten 2000 Amplatzer Systeme bei Defektdurchmessern über 20 mm Durchmesser, gleiches bestätigt die Studie von Chan et al. 1999, in der die Autoren Defekte mit einem Durchmesser von über 26 mm erfolgreich mit einem Amplatzer Okkluder verschlossen haben. Die sowohl in der Literatur, als auch in dieser Studie erkennbare Überlegenheit der Amplatzer Systeme bei größeren Defekten gegenüber den anderen in unserer Analyse verwandten Schirmchen, konnten auch Godart et al. 2000 belegen. So lag der maximale Defektdurchmesser bei 34 mm, welcher komplikationslos mittels Amplatzer Okkluder verschlossen werden konnte.

Nichtsdestotrotz lag die mittlere Defektgröße der Patienten, bei denen ein interventioneller Verschluss nicht möglich war, in unserer Auswertung im Mittel bei 20,16 mm und somit deutlich über dem Durchmesser der Patienten, die erfolgreich interventionell verschlossen werden konnten (16,14 mm). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass nicht der Defektdiameter der limitierende Faktor war, sondern die Septummorphologie eine bedeutende Rolle spielte sowie die Nähe des Defekts zu den Herzklappen und dem Coronarsinus.

Cao et al. beschrieben 2000 in ihrer Beobachtung über die Durchführbarkeit eines interventionellen Verschlusses bei multiplen Defekten, dass weder die Anzahl der Defekte noch die ungünstige Septummorphologie als Ausschlusskriterium anzusehen sind, obwohl der Defekt durch das TTE nicht immer eindeutig darstellbar ist. Selbige Beobachtung lässt sich auch anhand unserer Ergebnisse erkennen. Somit gilt die TTE als Screeningmethode zur Erstein-schätzung eines ASD II und zur Abschätzung der Durchführbarkeit eines interventionellen Verschlusses als sicheres Verfahren (Hausdorf et al. 1996). Die letztendlich zu treffende Entscheidung über den potentiellen Erfolg des Verschlusses kann allerdings nur während der Intervention getroffen werden. Die in den Ergebnissen dieser Studie dargestellte Differenz zwischen maximalem Defektdiameter gemessen in der TTE und im Ballonsizing ist durch den bereits erwähnten Aspekt der in jüngeren Herzen weicheren und elastischeren Vorhofsepten erklärbar.

In Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie fällt auf, dass die Differenz zwischen der in der TTE gemessenen Defektgröße und der ermittelten Größe via Ballonsizing in der Altersgruppe

der 0 bis 4-Jährigen am größten ist. Die Ursache sind die in diesem Alter noch relativ weichen intracardialen Strukturen. Es zeigt sich, dass die Differenz zwischen den beiden Größenbestimmungsmethoden (Echo versus Ballon) mit dem Alter der Patienten und somit entsprechend der Elastizität des Septums abnimmt.

Die in einer Studie von Harikrishnan et al. beschriebene Komplikation, dass durch den Sizing-Ballon in der „Passage von links nach rechts“ die Defektränder einreißen können und sich somit der Defektdiameter iatrogen vergrößert, ist eine nur selten beschriebene Komplikation (Harikrishnan et al 2005). Diese Methode wird mittlerweile nicht mehr durchgeführt, sondern wurde durch die Defektgrößenbestimmung mittels „no-flow-Verfahren“ ersetzt, bei dem diese Komplikation bisher nicht beschrieben ist.

Chien et al. berichten in der 2006 veröffentlichten Studie zum einen über das Auslösen von Arrhythmien durch den Sizing-Ballon und zum anderen über mögliche Obstruktionen der Venae cavae. Die Autoren überprüften in der durchgeführten Studie ein alternatives Verfahren zur Bestimmung des Defektdiameters. Anstelle der Größenbestimmung mittels Ballon wurde der exakte Defektdurchmesser durch die echokardiographische Ausmessung des Defektes via TTE bestimmt. In Gruppe eins wurde die exakte Defektgröße, als „stretched-diameter“ mittels Ballonsizing-Verfahrens bestimmt und so der passende Amplatzer Okkluder ausgewählt. In Gruppe zwei wurde bei zehn Patienten die Defektgröße lediglich mittels standardmäßig durchgeführter TTE bestimmt und die passende Okkludergröße anhand einer auf Gruppe eins basierenden Regressionsgeraden bestimmt. Obwohl die Autoren auf die kleine Fallzahl von $n=10$ hinweisen und zu dem Ergebnis kommen, dass die neue Methode als ebenso sicher angesehen werden kann, ist festzuhalten, dass dieses neue Verfahren das Ballonsizing nicht ersetzen sollte. Bei der Durchführung des Ballonsizings erhält der behandelnde Arzt wichtige Informationen über die Beschaffenheit des Vorhofseptums. So werden durch das Befüllen des Sizing-Ballons die weichen Anteile des Vorhofseptums mit sehr geringem Druck gedehnt, sodass die individuell passende Okkludergröße für den Defekt bestimmt werden kann. Anhand dieser Information reduziert sich das Risiko einer postinterventionellen Devicedislokation und führt somit zu einem Gewinn an Sicherheit.

Eine weitere Alternative zum klassischen Ballonsizing-Verfahren zeigten Zanchetta et al. in ihrer Studie, welche untersucht, ob die intracardiale Echokardiographie (ICE) ebenso zur exakten Defektgrößenbestimmung genutzt werden kann. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die ICE gute Informationen über die Defektgröße geben kann, jedoch keine Informationen über die Beschaffenheit des Vorhofseptums liefert. Dennoch kann die ICE als Ergänzung zum Ballonsizing-Verfahren gewählt werden, sodass die sonst parallel durchgeführte

TEE Untersuchung entfällt. Dadurch, dass nun keine TEE periinterventionell durchgeführt wird, ist es möglich, bei geeigneten Patienten, den Eingriff lediglich unter Einsatz von Lokalanästhesie durchzuführen (Zanchetta et al. 2003).

In der 2011 veröffentlichten Studie von Gupta et al. kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass ein TEE gestütztes Verfahren ebenbürtig mit dem Ballonsizing-Verfahren sein kann. Sie verglichen jeweils 61 Patienten, wobei in der einen Gruppe der Defektdiameter mittels Ballon bestimmt wurde und in der anderen Gruppe via TEE-Verfahren. Die Erfolgsrate war in der TEE Gruppe mit 89,65% höher als in der Ballon-Gruppe mit 79,7%. Da diese Studie jedoch lediglich den unmittelbaren Implantationserfolg erfasste, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Okkluder auch im weiteren Verlauf korrekt implantiert blieben.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Differenzen zwischen bestimmter Defektgröße in der TTE und im Ballonsizing sind anhand der durch den Ballon induzierten Dehnung der weichen Vorhofsepten erklärbar und mit anderen Studien vergleichbar.

Die Entscheidung für die zu implantierende Okkludergröße wurde in dieser Studie anhand des Ballonsizing Durchmessers getroffen. Wie bereits erwähnt, verwenden die Hersteller der jeweiligen Systeme unterschiedliche Methoden der Größenangaben für ihre Systeme. Die in Abbildung 36 gezeigte Relation zwischen Ballonsizing und Okkludergröße bestätigt den bereits in der Literatur gefundenen Zusammenhang zwischen ermittelter Defektgröße und erfolgreich implantierter Okkludergröße. Wie aus der Abbildung mit eingezeichneter Regressionsgeraden, hier am Beispiel des Amplatz Okkluders, ersichtlich ist, besteht eine lineare Relation zwischen Implantatgröße und bestimmter Defektgröße mittels Ballon.

Chien et al. benutzten diese Relation, um die benötigte Okkludergröße ohne Ballonsizing-Verfahren bestimmen zu können. Die dadurch errechnete Formel: $y = 1,2263 + 0,9752 \cdot x$ (mit einer linearen Korrelation von $r=0,9$) kann somit einen Hinweis auf die zu erwartende Okkludergröße geben. Auch andere Autoren haben in ihren Studien ähnliche Korrelationen gefunden und überprüft (Chien et al. 2007, Zanchetta et al. 2003, Carcagni und Presbitero 2004, Godart et al. 1993, El-Said et al. 2001).

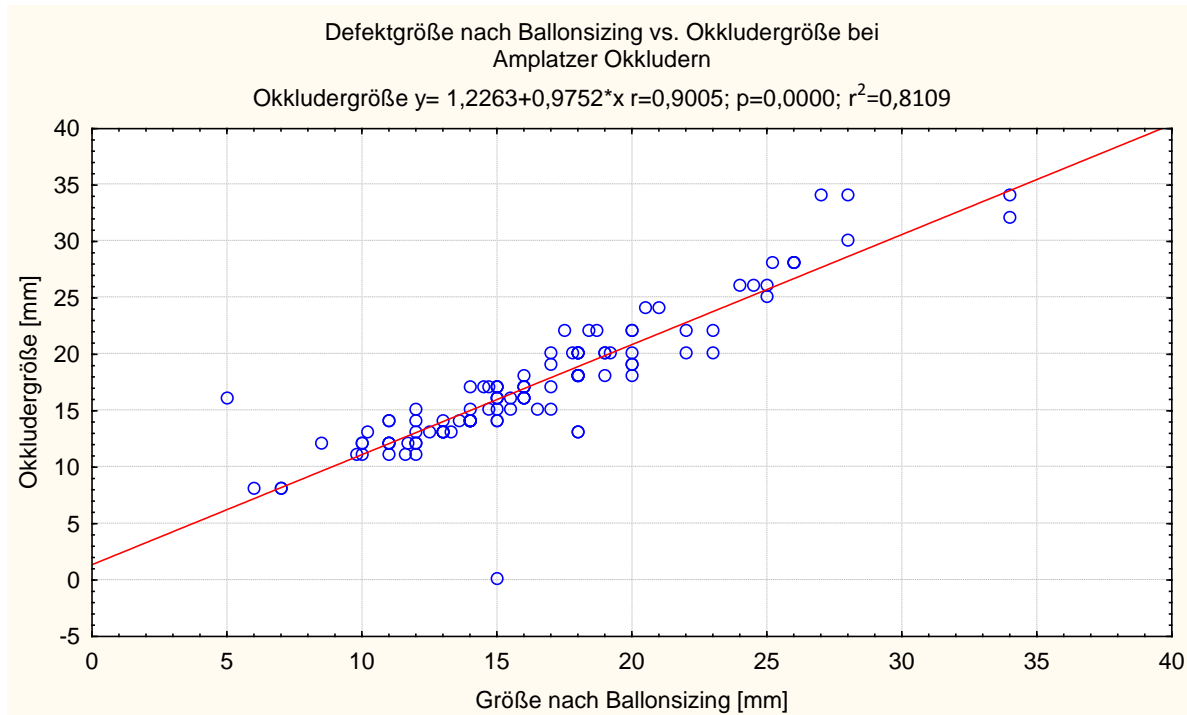


Abbildung 36: Relation zwischen Ballonsizing und Okkludergröße

4.3 Qp:Qs

Als Grundlage zur Indikationsstellung für einen Verschluss eines ASD II wird das Verhältnis von Lungenperfusion zu Systemperfusion (Qp:Qs) angesehen. Das in der Literatur angegebene Verhältnis, welches einen Verschluss indiziert, beträgt >1,5:1 (Park 2002). Auch in der vorliegenden Analyse wurde in den meisten Fällen die Indikation zum Verschluss anhand des von Park beschriebenen objektiven Kriteriums getroffen. Nichtsdestotrotz ist aus den Daten zu entnehmen, dass ebenso Defekte verschlossen wurden, die ein kleineres Verhältnis aufzeigten. Dies kann mit dem individuell erhöhten Risiko für das Auftreten von paradoxen Embolien und zerebrovaskulären Ereignissen begründet werden, sodass in manchen Fällen ein Verschluss bei bereits kleineren ASD indiziert war.

4.4 Okkludersysteme und Komplikationen

Zurzeit steht eine Vielzahl verschiedener Okkludersysteme zur Verfügung. Die in Frage kommenden Systeme wurden in der Literatur mehrfach miteinander verglichen, jedoch stellen diese Studien meist lediglich zwei Systeme gegenüber und vergleichen nicht alle nutzbaren

Okkluder untereinander. Der vermeintliche Vorteil, dass diese Studien lediglich die Erfahrungen eines Zentrums beinhalten und somit für die Okkluderimplantation die gleichen Voraussetzungen und Bedingungen geschaffen sind, wird durch das kleine Patientenkollektiv wieder relativiert (Masura et al. 1997). Die Durchführung einer prospektiven randomisierten multi-zentrischen Studie unter Verwendung aller zugelassenen Okkludersysteme, ist jedoch aus ökonomischen, ethischen und methodischen Gründen nicht durchführbar. Ein Vergleich verschiedener Systeme führte Rao im Jahre 2000 durch. Er verglich neben der Durchführbarkeit der Implantation, den prozentualen Anteil an Komplikationen und deren Sicherheit verschiedener zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt erhältlichen Systeme und kam zu dem Schluss, dass die Systeme im Bezug auf die Durchführbarkeit der Implantation, der Effektivität und der Sicherheit annähernd ähnlich sind und miteinander verglichen werden können (Rao 2000). Post et al. untersuchten 2006 ebenso verschiedene Implantationssysteme (ASDOS, Amplatzer, Cardioseal/Starflex) und kamen allerdings zu dem Schluss, dass sowohl bezüglich der Handhabung als auch in den Komplikationsraten Unterschiede bestehen. Die Autoren beschreiben eine höhere Komplikationsrate in der Verwendung von Cardioseal/Starflex-Okkludern, wenn diese für Defektgrößen größer als 14 mm verwendet werden. Bei größeren ASD II wurden vermehrt Embolisationen als auch Dislokationen beobachtet, die in Zusammenhang mit der zu verschließenden Defektgröße gebracht wurden. Weiterhin konnte eine erhöhte Restshuntrate (20%) festgestellt werden. Da die beschriebenen Komplikationen nicht bei Verwendung von Amplatzer Okkluder aufgetreten sind, verwenden Post et al. ab einer Defektgröße von mehr als 14 mm nun ausschließlich Amplatzer Okkluder. Wenngleich die Autoren Rao und Post darauf hingewiesen haben, dass ihre Studienergebnisse nur eingeschränkt beurteilt werden können, da sie sich lediglich auf Erfahrungen eines Zentrums mit einer relativ kleinen Fallzahl beziehen, sollte auch berücksichtigt werden, dass gerade Single-Center-Studienergebnisse gut vergleichbar sind, da für jedes System die gleichen Implantationsbedingungen gelten.

Wenngleich bis dato lediglich der Amplatzer Septal-Okkluder und der Helex-Septal-Okkluder eine Zulassung von der U.S. Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zum Verschluss eines ASD II erhalten haben, stützt sich die Entscheidung für oder gegen ein bestimmtes System zum einen auf die aktuelle Studienlage bezüglich Durchführbarkeit, Kosten, Effektivität und Sicherheit des jeweiligen Systems und zum anderen auf die eigenen im Zentrum gemachten Erfahrungen mit dem jeweiligen Okkluder.

Im Beobachtungszeitraum dieser Studie haben sich die behandelnden Kinderkardiologen in 114 Fällen für den Amplatzer Septal-Okkluder entschieden. Auch in anderen Studien wurde

eine ähnlich häufige Verwendung beschrieben (Masura et al. 1997, Berger et al. 1999c, Pawelec-Wojtalik et al. 2006, Latiff et al. 2001, Chan et al. 1999).

Masura et al. untersuchten in ihrer Studie das Langzeit Outcome bei 151 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 erfolgreich verschlossen wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 4 Jahre. Um die korrekte Device-Lage zu dokumentieren, wurden einen Tag nach Intervention ein Röntgen-Thorax, ein EKG und eine TTE durchgeführt. Danach wurde in einem Abstand von 1 Monat, 3 Monaten, 12 Monaten und dann jährlich die korrekte Lage dokumentiert. Es konnte belegt werden, dass die Rate an residuellen Shunts von anfänglich 20,5% (unmittelbar nach Intervention) über 8,6% (einen Tag postinterventionem) auf 4,6% (einen Monat nach Intervention) und weiter auf 1,6% (drei Monate nach Verschluss) und schließlich von 0,6% (ein sowie zwei Jahre nach Verschluss) auf 0% nach drei Jahren Beobachtungszeit herabgesunken ist (Masura et al. 2005). Die Autoren kamen daraufhin zu dem Schluss, dass der Amplatzer Okkluder ein sicheres, leicht durchführbares und geeignetes System darstellt, um auch größere Defekte (im Mittel $15,9 \text{ mm} \pm 4,8 \text{ mm}$) erfolgreich zu verschließen.

Nichtsdestotrotz können während als auch nach der Implantation behandlungsbedürftige Komplikationen auftreten. So konnte auch in dieser Studie das Prolabieren des Amplatzer Okkluders in den linken Vorhof beobachtet werden (in 2% der Fälle [3 Patienten] bei letztlich erfolgreich implantierten Schirmchen und in 25% der Fälle [5 Patienten] bei letztlich operativ verschlossenen Defekten [siehe hierzu auch Kapitel 3.7 und 3.8]). Vergleichbare Raten sind auch in der Literatur beschrieben (Chan et al. 1999, Masura et al. 2005).

Wie auch wir zeigen konnten, weisen die Autoren aus den genannten Studien darauf hin, dass dies keine okkluderspezifische Komplikation darstellt. Gründe für das Dislozieren eines Okkluders kann zum Beispiel die Fehleinschätzung der gegebenen anatomischen Verhältnisse und der Septummorphologie sein, sodass ein interventioneller Verschluss bei vorliegendem Defekt nicht möglich ist.

Eine interessante Beobachtung konnten Chessa et al. dokumentieren. In dieser Studie wurden von 417 Patienten 258 mit dem Amplatzer Okkluder behandelt, in 159 Fällen wurde der Starflex-Okkluder verwendet. Die Autoren stellten fest, dass vier von fünf Starflex-Okkludern mit einer Devicegröße von 40 mm bei größeren Defekten nur schwer korrekt zu platzieren waren und spätestens einen Tag nach zunächst erfolgreicher Implantation in den RVOT dislozierten. Auf Grund dieser Ergebnisse konstatierten Chessa et al., dass Amplatzer Okkluder am Besten geeignet sind für Defekte, die eine Größe von $>18 \text{ mm}$ haben. Auch diese Erfahrung ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu vergleichen. Er führt dies darauf zurück,

dass die Konstruktion der Armstruktur des Starflex-Okkluders zu instabil ist, um sich optimal dem Septum anlagern zu können. Weiterhin bemängelt der Autor die Schwierigkeit des erneuten Einfangens eines Amplatzer Okkluders, sofern dieser während der Implantation in den RVOT disloziert (Chessa et al. 2002). Neben der Dislokation des Okkluders beschreiben Chessa et al. auch das Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien als eine mögliche Komplikation bei Implantation mit Amplatzer Okkludern (2,6%). In unserer Beobachtung konnte das Auftreten von Arrhythmien ausschließlich bei Amplatzer Okkludern dokumentiert werden. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die häufig bei größeren Defekten verwendeten Amplatzer Systeme in stärker und länger volumenbelasteten Herzen und damit in arrhythmie-vulnerablen Vorhöfen eingesetzt wurden, sodass wahrscheinlich nicht der Okkludertyp ursächlich für die Rhythmusstörungen war. Bei unseren Patienten konnten die Arrhythmien entweder durch Gabe von Propafenon oder durch einmalige Kardioversion terminiert werden. Für den Fall, dass bei bereits erfolgreich mit einem Schirmchen versorgten Patienten im Laufe ihres Lebens eine therapierefraktäre Arrhythmie auftritt, untersuchten Santangeli et al. die Möglichkeit und Durchführbarkeit einer Hochfrequenz-Stromablation. Wenngleich die Ablation, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Okkluder, mehr Zeit in Anspruch nimmt, stellten die Autoren fest, dass ein transseptaler Zugang trotz bereits implantiertem Amplatzer Okkluder ohne Probleme durchführbar ist (Santangeli et al. 2011).

Da die Ablation jedoch im Mittel lediglich 46 Monate nach Okkluderimplantation durchgeführt wurde kann keine belastbare Aussage darüber getroffen werden, ob den Patienten diese Therapieoption zeitlich unbegrenzt nach Implantation angeboten werden kann, da mit der Verweildauer der Schirmchen in situ auch die Verkalkung der betreffenden Septumabschnitte auftreten kann und so der transseptale Zugang erschwert oder sogar verhindert sein kann.

Eine weitere Amplatzer spezifische Komplikation, die in unserem Patientenkollektiv einmal beobachtet werden konnte, ist das sogenannte „Cobra-Phänomen“. Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene (0-3%), aber wohl bekannte Komplikation bei Amplatzer Okkludern (Fischer G et al. 2003). Die genaue Ursache ist unbekannt, sodass bereits verschiedene Theorien aufgestellt wurden um dieses Phänomen zu erklären. Estevéz-Loureiro et al. beschrieben das Phänomen als eine extreme Variante der Verformung des Nitinol-Maschenwerkes. Diese Verformung reicht von einer leichten Ausbeulung bis zum genannten „Cobra-Phänomen“ (Estévez-Loureiro et al. 2010).

Bedingt durch die Tatsache, dass dieses Problem in der Häufigkeit in den vergangenen Jahren seltener nachweisbar war und vorrangig bei den Amplatzer Okkludern der jüngeren Generation aufgetreten ist, wird ebenso ein möglicher in frühen Produktionschargen aufgetretener

Konstruktionsfehler diskutiert. Da dieses Ereignis allerdings auch heute noch auftreten kann, gehen Fischer et al. davon aus, dass ein Platzmangel im linken Atrium und damit eine potentielle Drehung während der Entfaltung der Schirmanteile die Ursache sein kann (Fischer G et al. 2003). Unabhängig von der Ursache ist dies jedoch keine schwerwiegende Komplikation. Der Okkluder ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vom Steuerkatheter gelöst und kann somit problemlos in das Einfuhrbesteck zurückgezogen werden und nach einer kurzen Vorwärts- und Rückwärtsbewegung innerhalb des Einfuhrbesteckes meist erfolgreich implantiert werden. Sollte sich erneut ein Cobra-Phänomen entwickeln, so ist ein Wechsel auf ein neues Device anzuraten (Schrale et al. 2006).

Eine aktuelle Studie von Tomar et al. aus dem Jahre 2011 untersuchte erneut die Effektivität des Amplatzer Okkluders unter Einbezug eines Kollektivs von 529 jüngeren als auch erwachsenen Patienten (im Alter zwischen 2 und 77 Jahren, im Mittel 28 Jahre) über einen Zeitraum von 10 Jahren. Die Autoren beschreiben ähnliche Komplikationen während und nach Implantation, wie wir sie in der vorliegenden Arbeit ebenfalls beobachten konnten (Arrhythmien, Embolisationen, Dislokationen). Weiterhin beobachteten Tomar et al. eine während der Intervention zunächst persistierende ST-Streckenhebung, die allerdings nach Beendigung der Implantation wieder rückläufig war. Es konnten in der fortgeführten Betreuung der Patienten keine weiteren oder bisher unbekannte Auffälligkeiten dokumentiert werden, sodass die Autoren die Ergebnisse über die Sicherheit und Effektivität von Amplatzer Okkluder aus vorangegangenen Studien, anhand eines großen Patientenkollektivs, bestätigen (Tomar et al. 2011). Obwohl wir bei den Amplatzer Okkludern in unserer Arbeit die höchste Komplikationsrate mit 10% dokumentieren konnten, sind unsere Ergebnisse mit der Literatur und ebenso den bereits erwähnten Studien vergleichbar. Mit einer Fallzahl von 114 Okkludern, war der Amplatzer der am häufigsten verwendete und gemessen an der Schwere der Komplikationen der sicherste Okkluder.

Der in Göttingen mit einer Fallzahl von 25 implantierten Systemen am zweithäufigsten verwendete Okkluder ist der Starflex-Okkluder. Begonnen hat die Entwicklung dieses Systems mit dem Clamshell-Okkluder. Auf Grund von immer häufiger auftretenden Armbrüchen wurde eine verbesserte Variante, der Cardioseal-Okkluder 1997 konstruiert. Bereits zwei Jahre danach reagierten die Hersteller auf die Entwicklung des Amplatzer Okkluders und konstruierten eine Weiterentwicklung des von Lock et al. entwickelten Cardioseal-Systems, den heutigen Starflex-Okkluder, der ebenso wie der Amplatzer über einen Selbstzentrierungsmechanismus verfügt. Das verbesserte Outcome der Patienten, therapiert mit einem Starflex-Okkluder, begründen Nugent et al. mit dem Einsatz von verbessertem Material und der

„Learning-Curve“ der behandelnden Kinderkardiologen und die damit verbundene Erfahrung mit dem System (Nugent et al. 2006). Ursprünglich waren vier verschiedene Größen des Systems verfügbar 23, 28, 33 und 40 mm. Da jedoch gehäuft thromboembolische Komplikationen bei dem 40 mm System aufgetreten sind, wurde dieses 2001 vom Markt genommen. Krumsdorf et al. beschrieben allerdings auch 2004 in ihrer 593 Patienten umfassenden retrospektiven Analyse eine Inzidenz von 1,2% von embolischen Ereignissen. Es wurden 4 verschiedene Systeme analysiert: Der Cardioseal-Okkluder (mit 7,1% embolischen Komplikationen), der Starflex-Okkluder (5,7%), der Helex-Septal-Okkluder (0,8%) und der Amplatzer Okkluder (0%). Die Autoren begründen den signifikanten Unterschied zwischen Amplatzer Okkluder, Helex-Septal-Okkluder und Starflex-Okkluder mit dem unterschiedlichen Einsatz der Materialien. So ist in das aus Nitinol bestehende Grundgerüst des Amplatzer Okkluders ein Polyestervlies eingenäht, der Helex-Septal-Okkluder ist mit einer sehr dünnen Schicht aus Polytetrafluoroethylen bespannt und in das metallene Gerüst des Starflex-Okkluders ist ein Netz aus Dacron eingenäht, welches nach Rückschluss der Autoren höhere thrombogene Eigenschaften besitzt als die anderen Materialien.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte in einem Fall bei Einsatz eines Starflex-Okkluders kurz nach Ablösen des Einfuhrbestecks eine Thrombenbildung beobachtet werden. Der Okkluder wurde in unserem Fall geborgen, mit Heparin gespült und erneut erfolgreich implantiert. Nach der Intervention traten keine weiteren Komplikationen bei dem für 6 Monate antikoagulierten Patienten auf. Trotz dieser für Starflex-Okkluder typisch erscheinenden Komplikation, beschrieben Butera et al. in ihrer Vergleichsstudie zwischen Amplatzer und Starflex-Okkluder, eine erfolgreiche Implantation beider Systeme bei allen der 553 Patienten. Es konnten keine größeren Komplikationen dokumentiert werden. Die Erfolgsrate bei Amplatzer Okkluder kurz nach Implantation lag bei 89% (11% wiesen einen als trivial bezeichneten Restshunt auf) und bei Starflex-Okkluder 70% (30% mit trivialem Restshunt). Einen Monat nach Implantation stieg die Verschlussrate bei Amplatzer auf 97%, bei Starflex auf 90%. Die Autoren dokumentierten nach einem Jahr bei beiden Systemen eine Erfolgsquote von 100%. Somit konstatierten Butera et al., dass, obwohl unmittelbar nach Intervention bei Starflex-Systemen eine höhere Rate an Restshunts beobachtet wurden, beide Systeme komplikationslos für einen erfolgreichen Verschluss verwendet werden können (Butera et al. 2003). Zahn et al. postulierten im Jahre 2001 die für sie optimalen Anforderungen an ein Okkluder-system. So soll das optimale Device acht Bedingungen erfüllen: 1. einfache Technik der Implantation, 2. leichtes, weiches atraumatisches Design, 3. gutes anschmiegsames Verhalten des Okkluders an das Vorhofseptum, 4. minimale septale Irritationen, 5. sicherer

Verschluss des Defekts, 6. einfaches Entfernen des Okkluders während der kompletten Dauer der Implantation als auch nach erfolgreicher Entfaltung, 7. schnelle biologische Integration (keine Fremdkörperreaktionen) und 8. lange Biokompatibilität des Systems (Zahn et al 2001). Diese Überlegungen veranlassten die Autoren zur Konstruktion eines neuen Device, dem Helex-Septal-Okkluder. Das zunächst in einem Tiermodell erfolgreich getestete Schirmchen fand zum ersten Mal im Jahre 2002 in Göttingen Verwendung. Neun der insgesamt in diesem Jahr 19 Patienten gehörten zu der Gruppe, welche das von Zahn et al. konstruierte System implantiert bekamen. Durch die runde Struktur des Systems und die Verwendung von Polytetrafluorethylen konnte eine gute Biokompatibilität sowie ein minimales Risiko einer perforativen Verletzung kardialer Strukturen angenommen werden. Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist die einfache Entfernung zu jeder Zeit der Implantation durch die Sicherheitschnur. Normalerweise können Okkluder Systeme nur dann problemlos geborgen werden, solange eine kontinuierliche Verbindung mit dem Einfuhrbesteck besteht. Ist das Schirmchen von der Schraube gelöst, so ist eine erneute Mobilisation nur dann möglich, wenn die rechtsatriale Schraube erneut auf den Steuerdraht geschraubt wird. Dies kann jedoch mit einer Dislokation und einer potentiellen Verletzung des Herzens und der vaskulären Strukturen einhergehen. Durch Verwendung eines weichen Materials für das Einfuhrbesteck, soll eine Implantation erleichtert und mögliche Irritationen an kardialen Strukturen vermieden werden (El-Sisi et al. 2008). In Göttingen sind im untersuchten Zeitraum lediglich 13 Helex-Septal-Okkluder (7,6%) implantiert worden. Pedra et al. wiesen bereits im Jahre 2003 auf einige Nachteile dieses Systems hin, die somit auch die Möglichkeiten des Systems limitieren. So ist der ursprünglich von Zahn et al. angedachte erste Punkt nicht umgesetzt worden (einfache Implantationstechnik). Durch das sehr flexible Einfuhrbesteck und die besondere Art der Konstruktion (siehe Kapitel 1.3) ist eine einfache Implantation nicht ohne längere praktische Erfahrung des Kardiologen möglich (Pedra et al. 2003). Die Autoren weisen darauf hin, dass selbst erfahrene Kardiologen Schwierigkeiten mit dem System haben und häufig technische Fehler bei der Implantation geschehen können. Zwar stellt dies keine unmittelbare Gefahr für den Patienten dar und gefährdet ebenso nicht den erfolgreichen Verschluss, dennoch limitiert dies die Anwendungsmöglichkeiten des Systems. Da der Okkluder lediglich für kleine oder maximal mittelgroße Defekte verwendet werden kann, sind somit seine Einsatzmöglichkeiten weiter eingeschränkt. Der größte Nachteil gegenüber den anderen auf dem Markt befindlichen Systemen ist der fehlende Selbstzentrierungsmechanismus, welcher die Implantation anderer Systeme wie die des Amplatzer oder des Starflex-Okkluders bedeutend erleichtert. Lediglich bei multiperforierten Vorhofsepten könnte diese Eigenschaft des Helex-Okkluders von Vorteil

sein (Latson et al. 2006). Obwohl, wie bereits erwähnt, der Helex-Septal-Okkluder neben dem Amplatzer Okkluder zu den einzigen von der FDA zugelassenen Systemen zählt, lässt sich anhand der genannten Nachteile die seltene Verwendung in Göttingen erklären. Allen der bereits vorgestellten und diskutierten Okkludern gemeinsam ist die Tatsache, dass sie nicht durch körpereigene Prozesse abgebaut werden können. Alle Schirmchen verbleiben lebenslang in den häufig jungen Patienten und sind somit kontinuierliche Fremdkörper. Obwohl Santangeli et al. beschrieben haben, dass ein transseptaler Zugang durch einen implantierten Okkluder in der Regel der Fälle nicht verwehrt zu sein scheint, so ist dieser zumindest erschwert (Santangeli et al. 2011). Auch Zahn et al. listeten 2001 in ihrer Forderung für einen optimalen Okkluder eine möglichst lange Biokompatibilität auf.

Abraham et al. entwickelten 1999 ein Verfahren um aus intestinaler Schweinesubmucosa eine azellularisierte biotechnologisch erzeugte Kollagenmatrix herzustellen, die als Biomaterial verwendet werden kann. Dieses Verfahren machte man sich bei der Entwicklung des Biostar-Okkluders zunutze. Der Biostar-Okkluder besteht aus dem Grundgerüst des Starflex-Okkluders der Firma NMT Medical Inc., jedoch ohne Verwendung des konventionellen Netzes aus Dacron, einem Polyester. An dessen Stelle ist eine azellularisierte Matrix aus Schweinesubmucosa eingefügt worden, die mit der von Abraham entwickelten Technik hergestellt wurde. Jux et al. beschrieben 2006 erstmals ihre Erfahrungen mit dem neuen Device. In dieser Studie wurde anhand eines Tiermodells in 36 Schafen der neue Okkluder implantiert und erste Erfahrungen gesammelt (Jux et al 2006). Neben der geringeren Thrombogenität des Okkluders, welche durch die in Heparin getränkte Membran erklärt werden kann, beschrieben die Autoren eine optimale Durchführbarkeit der Implantation und eine gute Verträglichkeit des Systems. Während des Beobachtungszeitraums von 180 Tagen konnten keine Komplikationen dokumentiert werden. Somit gilt der Biostar-Okkluder als erstes bioresorbierbares System, welches bis auf das tragende Grundgerüst komplett vom Körper durch die natürlichen Heilungsmechanismen abgebaut werden kann. Dadurch reduziert sich das Risiko für mögliche Langzeit-Komplikationen. In der im gleichen Jahr erschienenen BEST-Studie (Biostar-Evaluation-Study) von Mullen et al. konnten 2006 die guten tierexperimentell beobachteten Ergebnisse am Menschen bestätigt werden. Die Autoren berichten über erfolgreiche Implantationen und Verschlussraten, die vergleichbar mit synthetischen Systemen sind. Erstmals wurde der Biostar-Okkluder in Göttingen im Jahre 2007 verwendet. Insgesamt wurden bis zum Ende der Beobachtungszeit 14 Systeme erfolgreich implantiert, wobei die in der Literatur bereits beschriebenen Resultate durch unsere dokumentierten Ergebnisse bestätigt werden konnten. Limitierend für den großzügigen Einsatz des Okkluders ist die bisherige einge-

schränkte Verfügbarkeit für den Verschluss größerer Defekte. Der komplikationslose Verlauf unserer Patienten deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen der beschriebenen Literatur.

Mit insgesamt nur 3 verwendeten Okkludern, gehört der Solysafe-Okkluder zu den in Göttingen am wenigsten gebräuchlichen Systemen. Er ist ein sich selbst zentrierendes System bestehend aus zwei faltbaren Polyesterplatten, die mit acht Metalldrähten aus Phynox (einer auf Kobalt basierte Legierung) befestigt sind (siehe Kapitel 1.3.5). Nach Platzierung am interatrialen Septum, ist der Solysafe-Okkluder ein sich dem Septum leicht anschmiegendes dünnes System. Auf Grund des 10-F benötigten Einfuhrbestecks wird empfohlen, das neue System erst ab einem Körpergewicht >10 kg zu nutzen.

Zunächst konnten einige Autoren über die positiven Erfahrungen mit dem Solysafe-Okkluder berichten. Er galt als sichere Methode, auch größere Defekte, die bisher nur mit dem Amplatzer Okkluder verschlossen werden konnten, erfolgreich zu verschließen (Ewert et al. 2008). Kretschmar et al. beschrieben allerdings bereits 2010, dass auch der Solysafe-Okkluder zunächst lediglich für kleinere bis mittelgroße Defekte geeignet ist und kritisierten die durch die 10-F große Einfuhrschleuse eingeschränkte Nutzungsmöglichkeit. In dem 2011 veröffentlichten Case Report von Cabrera et al. wird von einer 54-jährigen Frau berichtet, die 6 Monate nach komplikationslosem Verschluss über Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust klagte. In den daraufhin durchgeführten Untersuchungen, konnte eine Perforation mit konsekutiver Herzbeutelamponade festgestellt werden. Die Patientin wurde umgehend weiter behandelt und das verursachende Device operativ geborgen und der Defekt mit autologem Perikard verschlossen. Ursache waren der Bruch und das Loslösen eines der Metalldrähte, welches daraufhin intracardial migrierte und so die myokardiale Perforation auslöste (Cabrera et al. 2011). Weiterhin weisen die Autoren darauf hin, dass die bislang durchgeführten Studien und die mit dem Solysafe gemachten Erfahrungen sich auf ein zu kleines Patientenkollektiv berufen (Ewert et al. 2008, Kretschmar et al. 2010) und keine Aussagen über frühe oder auch späte Komplikationen gemacht werden konnten. Für die Beschreiber ist es jedoch nicht zu evaluieren, ob ein möglicher Konstruktionsfehler oder eine Ermüdungsfraktur zu der genannten Komplikation geführt hat. Weiterhin weisen die Autoren auf die Notwendigkeit hin, dass auf Grund dieser bisher unbekannt Komplikation alle Patienten, die bisher einen Solysafe-Okkluder erfolgreich implantiert bekommen haben, über diese Komplikation aufgeklärt werden müssen, um schnellstmöglich beim Eintreten möglicher Symptome intervenieren zu können. Das österreichische Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen sprach im August 2010 eine Sicherheitswarnung in der Verwendung des Solysafe-Okkluders aus. Darin heisst es, dass alle Solysafe-Okkluder in einer Größe von 30 mm und 35 mm zurückgerufen werden

und ab sofort nicht weiter zur Implantation zur Verfügung stehen dürfen. Die Herstellerfirma Swissimplant AG weist weiter darauf hin, dass alle Patienten auf Unregelmäßigkeiten mit ihren Implantaten radiologisch nachuntersucht werden müssen. Die Produktion und Vermarktung weiterer Okkluder wurde seitens Swissimplant dann letztlich ebenso bereits im August 2010 eingestellt.

Um die Inzidenz von Devicefrakturen nach Implantation und die damit einhergehenden Komplikationen zu ermitteln, reevaluierten Gielen et al. die im Zeitraum zwischen 2005 und 2010 behandelten Patienten aus ihrem Zentrum, die mit einem Solysafe-Okkluder versorgt wurden. Insgesamt wurde bei 111 Patienten ein Okkluder der Firma Swissimplant implantiert. Die Indikation für einen Verschluss wurde in 76% der Fälle auf Grund eines PFO und in 24% der Fälle auf Grund eines hämodynamisch wirksamen ASD II gestellt. Die Verschlussrate betrug 97,1%. Um eine mögliche Armfraktur zu dokumentieren wurde neben einem konventionellen Röntgen des Thorax auch eine Durchleuchtung mit Hilfe eines C-Bogens durchgeführt. In 82,3% der Fälle konnte nach fünf Jahren keine Frakturierung dokumentiert werden. In 11 Fällen jedoch (17,6%) wurde eine Frakturierung eines Armanteiles gesehen. In einem Fall konnte der Bruch bereits im konventionellen Röntgen des Thorax festgestellt werden. Interessant ist, dass alle Okkluderbrüche bei Patienten dokumentiert wurden, die den Solysafe-Okkluder zum Verschluss eines PFO implantiert bekamen. Haben Kretschmar et al. und Ewert et al. noch Vermutungen über mögliche Konstruktionsfehler angestellt, so schließen Gielen et al. auf Grundlage dieser Tatsache, dass der höhere Anteil eingefassten Septumgewebe zu einer stärkeren mechanischen Reizung der Drähte führte und es so zu einer stärkeren Belastung kommt. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass dies kein statistisch signifikantes Ergebnis ist (Gielen et al. 2012).

Die thrombogen wirkenden Anteile des Okkluders werden durch den Armbruch dem Blutstrom wieder zugänglich, sodass die Gefahr für eine Thrombusbildung am zunächst bereits endothelialisierten Okkluder steigt. Die Autoren vergleichen diesen Umstand mit der Situation unmittelbar nach Implantation, wenn die Gefahr für eine Thrombusformation und somit auch Embolisation am höchsten ist. Alle Patienten der Studie von Gielen et al. wurden konservativ mit einer Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure (ASS) behandelt, da sie keinerlei Symptomatik zeigten. Gielen et al. schlussfolgern, dass das Risiko von Armfrakturen eines Solysafe-Okkluders viel zu hoch ist und diese Komplikation nicht sicher durch eine konventionelle Röntgen-Thorax-Untersuchung festgestellt werden kann, sondern nur über eine systematische Durchleuchtung mittels C-Bogen.

Bei den drei in Göttingen therapierten Patienten sind bis zum Ende unseres Beobachtungszeitraumes keine okkluderbezogenen Komplikationen aufgetreten.

4.5 Restshunt

Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen, die über eine geringere Rate an Restshunts berichten, wurde in der vorliegenden Arbeit bei 32% aller Patienten unmittelbar nach der Intervention ein Restshunt festgestellt. Dies reduzierte sich im Laufe der Beobachtungszeit von 18% nach 3 Monaten über 10% nach 6 Monaten und 7% nach 1 Jahr auf 6% am Ende der Beobachtungszeit. Berger et al. beobachteten unmittelbar nach Implantation lediglich bei 23% ihrer Patienten einen Restshunt (Berger et al. 1999a), die Arbeitsgruppe von Dhillon et al. 1999 von 15%. Auch lag der Anteil an Restshunts nach 6 Monaten in der Studie von Berger et al. bei 2%, bei Dhillon et al. bei 5%. Eine Studie aus dem Jahre 2009 kam zu ähnlichen Ergebnissen. Kaya et al. wählten dieselben Beobachtungszeitpunkte wie wir und beschreiben einen bestehenden Restshunt unmittelbar nach Intervention mit 14%, nach einem Monat 4%, nach 6 Monaten mit 3% und nach einem Jahr ebenso mit 3% (Kaya et al. 2010).

Im Unterschied zu den bereits genannten Studien, wurden in der vorliegenden Arbeit alle aufgetretenen Restshunts dokumentiert, unabhängig von deren hämodynamischer Relevanz. Sowohl Berger et al. als auch Dhillon et al. und Kaya et al. hingegen führen ausschließlich hämodynamisch wirksame residuale Shunts auf, sodass sich die differierenden Ergebnisse erklären lassen. Weiterhin ist zu beachten, dass die zunächst vergleichenden Studien aus dem Jahre 1999 stammen und sich im Laufe der Zeit auch die diagnostischen, im speziellen technischen Möglichkeiten verbessert haben, sodass eine leichtere Detektion von Shunts möglich ist. Wie bereits in den Ergebnissen aufgeführt ist, ist somit der prozentuale Anteil an rein hämodynamisch relevanten residualen Shunts in etwa gleich und somit mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichbar anzusehen.

Ein Zusammenhang zwischen residualem Shunt und Okkludersystem beschreibt Becker et al. 2009 im Vergleich von 309 Patienten, die mit unterschiedlichen Systemen behandelt wurden. Sie stellten fest, dass Amplatzer Okkluder ein signifikant geringeres Risiko besitzen, einen residualen Shunt zu entwickeln, als zum Beispiel der Starflex-Okkluder. Ähnliches geht auch aus unseren Daten hervor. So weist der Amplatzer Okkluder im Vergleich zum Starflex-Okkluder am Ende der Beobachtungszeit einen geringeren Anteil an residualen Shunts auf.

4.6 EKG-Veränderungen

Ein häufiges Zeichen eines bestehenden ASD II im Kindes- und Erwachsenenalter ist das Vorliegen eines inkompletten Rechtschenkelblocks sowie seltene Dysfunktionen des Sinus- oder Atrioventrikularknotens (Karpawich et al. 1985). Der Grund hierfür ist eine Rechtsverspätung, wobei davon auszugehen ist, dass die verstärkte Volumenbelastung des rechten Ventrikels und die damit verbundene Dilatation eine mögliche Ursache sein kann. Eine weitere Hypothese stellen Schenk et al. auf. Sie konstatierten, dass die Ursache auch eine Fehlbildung der elektrischen Leitungssysteme, bedingt durch den ASD II, im Vorhof sein kann (Schenk et al. 1995). Diese beschriebenen Dysfunktionen können bereits vor Verschluss des Defektes als übermäßige Vorhofaktion in Form von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern imponieren. Wie in den Ergebnissen unserer Studie zu erkennen ist, konnte bei zwei Patienten der Wechsel von einem noch vor dem Verschluss bestehenden Vorhofflattern in einen regelrechten Sinusrhythmus nach der Intervention beobachtet werden.

Hill et al. verglichen in ihrer Studie die EKG-Daten von Patienten, deren Vorhofseptumdefekt mit einem Amplatzer Okkluder verschlossen wurde. Dabei beobachteten die Autoren ein gehäuftes Auftreten von supraventrikulären Tachykardien, inkompletten und kompletten Rechtsschenkelblöcken sowie abnorme Veränderungen in der AV-Knoten-Überleitung in Form von AV-Blöcken I°-II° (Hill et al. 2000). Da die beschriebenen Ereignisse unabhängig von residualen Shunts auftraten, schlossen die Autoren dies als mögliche Ursache für das Auftreten dieser Ereignisse aus. Sie vermuteten die Ursache in der Platzierung des Okkluders selbst. Ob ebenso ein Zusammenhang zwischen der implantierten Device-Größe und dem Risiko des Auftretens von Rhythmusstörungen besteht, konnte in dieser Studie nicht evaluiert werden. Suda et al. hingegen beschreiben das gehäufte Auftreten von AV-Blocks unterschiedlicher Grade speziell unter Verwendung des Amplatzer Okkluders. Aus der retrospektiven Analyse konnte geschlossen werden, dass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen verwendeter Okkludergröße und dem Auftreten von Rhythmusstörungen, im speziellen von AV-Blöcken, bestehen (Suda et al. 2004). Einen weiteren Hinweis berichten Chessa et al. über einen Patienten, der nach Implantation eines 18 mm Amplatzer Okkluders einen AV-Block III° aufwies. Nachdem der Okkluder entfernt wurde und ein 14 mm System implantiert wurde, konvertierte der Patient in einen Sinusrhythmus (Chessa et al. 2002).

Auch im Rahmen der vorliegenden Studie, konnten verschiedene Veränderungen der Blockbilder beobachtet werden, die mit den Studien von Schenk et al., von Hill et al. sowie von Suda et al. erklärt werden können. Da es sich in unserem Fall jedoch in den meisten Fällen um unbedeutende Blockbildveränderungen handelt, die keiner therapeutischen Intervention bedürfen, ist eine gesonderte Beobachtung der Patienten nicht erforderlich. Auch das neue Auftreten von kompletten Rechtschenkelblöcken gilt nicht als Indikation für eine therapeutische Intervention. Ebenso kann ein inkompletter Rechtsschenkelblock in bestimmten Altersklassen (gerade bei jungen Patienten in Form einer Rsr⁻-Konfiguration) als physiologisch betrachtet werden. Dokumentierte Veränderungen der elektrischen Herzachse sind unmittelbar mit den Veränderungen der Blockbilder assoziiert, sodass aus diesen Daten ebenso keine Besonderheiten zu erkennen sind.

4.7 Prozedurale Daten

Die in den Ergebnissen beschriebenen Prozedurdauer und Durchleuchtungszeiten sind variable Größen, die abhängig von den gegebenen Besonderheiten des Patienten beeinflusst werden können. So sind sowohl die individuelle Anatomie des Septums als auch das Auftreten unerwarteter Ereignisse beeinflussende Faktoren. Im Mittel wurden in dieser Studie 111 Minuten benötigt, um den Defekt erfolgreich zu verschließen. Gegenüber anderen Arbeitsgruppen, lässt sich eine große Differenz beobachten. Kaya et al. benötigten im Mittel 60 Minuten und beschreiben eine Durchleuchtungszeit von 18 Minuten (Kaya et al. 2010), Dhillon et al. benötigten 1999 59,6 Minuten mit einer Durchleuchtungszeit von 17,2 Minuten, Berger et al. eine Gesamtdauer von 109 Minuten mit einer Durchleuchtungszeit von 10,2 Minuten (Berger et al. 1999a) und Chan et al. beschreiben eine Prozedurdauer von etwa 92 Minuten mit einer Durchleuchtungszeit von rund 16 Minuten (Chan et al 1999). Die in dieser Arbeit vorliegende mittlere Durchleuchtungsdauer ist mit 18,4 Minuten mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar. Auch lässt sich die verlängerte Prozedurdauer dadurch erklären, dass, wie in den Ergebnissen beschrieben, die Prozedurdauer mit Vor- und Nachbehandlung der Patienten dokumentiert wurde. Somit reduziert sich die benötigte Zeit zur eigentlichen Implantation des Schirmchens und ist daher mit den angegebenen Literaturstellen konform.

Vergleicht man die Prozedurdauer unter den jeweilig verwendeten Okkludern, so fällt auf, dass der Helex-Septal-Okkluder im Schnitt am meisten Zeit bis zur korrekten Implantation benötigte. Wie bereits beschrieben, ist dies anhand der Erfahrungen aus den bereits aufgeführ-

ten Studien erklärbar, sodass auch diese Daten nicht überraschen. Auffällig ist jedoch, dass bei Amplatzer Okkludern die benötigte Strahlendosis im Vergleich zu den anderen Okkludern am höchsten ist. Begründen kann man dies mit dem Patientenkollektiv, bei dem dieser Okkluder zum Einsatz kam. Der Amplatzer Okkluder ist in unserer Analyse das am häufigsten eingesetzte Schirmchen, welches ebenso am meisten bei älteren Patienten verwendet wurde. Um bei den älteren Patienten die optimale Darstellungsqualität zu erreichen ist bei einem höheren Anteil an zu durchdringenden Gewebe eine höhere Intensität an Strahlung notwendig bei vergleichbarer Durchleuchtungsdauer. Somit fallen die Amplatzer Okkluder in unserer Analyse auf, was jedoch anhand der häufigen Verwendung, auch gerade bei älteren Patienten, erklärt werden kann.

Versuche, die Durchleuchtung der gerade jungen Patienten zu umgehen, führten Ewert et al. bereits im Jahre 2000 durch (Ewert et al. 2000). Die Autoren implantierten bei insgesamt 19 Patienten (von 22 Versuchen) erfolgreich einen Okkluder im Vorhofseptum ohne Einsatz von Strahlung und führten die Lagekontrolle lediglich mittels TEE-Untersuchung durch. Nur in drei Fällen war der zusätzliche Einsatz von Strahlung notwendig. Ewert et al. schlussfolgerten jedoch, dass auch in diesen drei Fällen in Zukunft der Einsatz von Strahlung nicht zwingend notwendig sein wird, sobald der interventionelle Kardiologe etwas mehr Erfahrung mit der Technik gesammelt hat. Es muss allerdings beachtet werden, dass zurzeit der Einsatz von Strahlung ebenso einen Zugewinn an Sicherheit für den Patienten bedeutet, da dies die Implantationstechnik vereinfacht.

4.8 Explantierte Okkluder

In etwa 7% der Fälle (12 Patienten) galten in unserer Studienpopulation die Defektlage sowie die Randsaumbeschaffenheit als Abbruchkriterium des interventionellen Defektverschlusses. Die Notwendigkeit und Bedeutung eines intakten Randsaumes sowie eines korrekten Verhältnisses zwischen Defektgröße und Septumlänge, wurde bereits von verschiedenen Autoren beschrieben. Kaulitz et al. beschrieben 1998, dass nicht nur ein genügend breiter Randsaum zur angemessenen Fixierung der Schirmchen notwendig ist, sondern auch, dass dessen Fehlen die Gefahr einer drohenden Embolisation (Kaulitz et al. 1998) sowie das Risiko für einen Restshunt erhöhen kann (Justo et al. 1996). Rome et al. konstatierten sogar 1990, dass das Fehlen eines Randsaumes zum Ausschluss von einem interventionellen Verschluss führen sollte. Durch die Entwicklung neuerer Systeme gilt dieser allgemeine Hinweis mittlerweile

nicht mehr uneingeschränkt. Rickers et al. konnten 1998 ebenso wie Berger et al. 2000 zeigen, dass durch die spezielle Bauweise des Amplatzer Okkluders durch die Verminderung des Verhältnisses der Schirmgröße zur Defektgröße, die Voraussetzungen gegeben sind auch Defekte mit sehr kleinem Randsaum vollständig und erfolgreich ohne Restshunt zu verschließen. Nichtsdestotrotz weisen die Autoren darauf hin, dass ein erfolgreicher Defektverschluss zwar möglich ist, jedoch nicht immer sicher gewährleistet werden kann, sondern ebenso abhängig ist von der morphologischen Struktur des Vorhofseptums. Die in der vorliegenden Untersuchung aufgetretenen Gründe, die zu einem Abbruch des Defektverschlusses geführt haben, sind alle mit denen in der Literatur angegebenen Ausführungen zu begründen und somit vergleichbar.

In einem von Agarwal et al. 1996 veröffentlichten Fallbericht, beschreiben die Autoren in drei Fällen das Dislozieren der Okkluder noch während der Implantation. Initial wurde versucht die Schirmchen mittels Schlinge erneut zu bergen, was jedoch in allen drei Fällen misslang, sodass die operative Entfernung der Okkluder und der konventionelle Verschluss des ASD vorgenommen werden musste. Als Hauptgrund für das Misslingen des Defektverschlusses geben die Autoren zwei mögliche Ursachen an: zum einen eine Fehleinschätzung in den präinterventionell durchgeführten Untersuchungen des Defektes, sodass der ASD in Lage und Größe missinterpretiert wurde und zum anderen ein zu großes Missverhältnis zwischen Defektgröße und Devicegröße. Chessa et al. beschreiben lediglich zwei Optionen, die dem behandelnden Kinderkardiologen nach Dislokation eines Okkluders zur Verfügung stehen (Chessa et al. 2002): 1. Der Versuch des Einfangens des Schirmchens mit Hilfe einer Schlinge oder eines Korbes, oder 2. die operative Weiterbehandlung des Patienten durch einen Kinderherzchirurgen. In der vorliegenden Analyse sind in fünf von acht Fällen die Okkluder noch während der Intervention disloziert und konnten nicht wieder eingefangen werden, sodass das Schirmchen operativ geborgen werden musste.

Bei drei Patienten war die initiale Implantation erfolgreich, die Okkluder dislozierten jedoch zwischen einem und vier Tagen nach Intervention in den rechtventrikulären oder linksventrikulären Ausflusstrakt. Kim et al. berichten 2012 über eine 54-jährige Patientin, bei der einen Tag nach zunächst erfolgreicher Implantation eines Amplatzer Okkluders, das Dislozieren des Schirmchens in den linksventrikulären Ausflusstrakt dokumentiert wurde. In einem von Kamouh et al. 2011 beschriebenen Fall wird ebenso über das Dislozieren eines Amplatzer Okkluders vier Monate nach zunächst erfolgreicher Implantation berichtet. Die Autoren unterscheiden zwischen zwei möglichen Komplikationen die zur Explantation eines Okkluders führen können. Zum einen das Dislozieren des Schirmchens ohne endogene Verletzung

intracardialer oder intravasaler Strukturen und zum anderen eine durch den dislozierten Okkluder ausgelöste Perforation oder Ruptur von kardialem Gewebe. Yared et al. analysierten verschiedene mögliche Risikofaktoren, die das Dislozieren eines Okkluders begünstigen können: 1. die Wahl eines im Verhältnis zum Defekt zu groß gewählten Okkluders ($>1,5$ -fache der Defektgröße), 2. übermäßige Mobilität des bereits implantierten Okkluders über dem Vorhofseptum, 3. zu häufiges Repositionieren des Schirmchens über dem Defekt noch vor endgültigem Ablösen vom Steuerdraht, und 4. eine anteriore Septumlänge von unter 5 mm. Weiterhin weisen die Autoren darauf hin, dass ein sehr weiches Vorhofseptum und eine dadurch verbundene Hypermobilität ebenso zu einem späteren Dislozieren führen kann (Yared et al. 2009).

Die Bedeutung der korrekten Wahl der Okkludergröße, gerade bei defizientem Randsaum, wird in der Studie von Armin et al. deutlich. Die Autoren beschreiben die gemessene Distanz zwischen superiorem Rand des ASD II bis zum Vorhofdach als besonders wichtig. Wird bei Patienten mit defizitärem Randsaum und anatomisch zu enger Nachbarschaft zum Vorhofdach ein zu großer Okkluder gewählt, so kann das Schirmchen als Keil zwischen Aorta ascendens und posteriorem Defektrand fungieren. Bei jedem Herzzyklus würde in diesem Fall der Okkluder sich wie eine Wippe innerhalb des Defektes bewegen können. Somit gibt es zwei mögliche Folgen die hieraus entstehen: 1. durch die Wippbewegung wird der kraniale oder kaudale Septumanteil verletzt, sodass sich das Device lockern und dann dislozieren kann, oder 2. wird durch die Scheuerbewegung das Vorhofdach kontinuierlich abgetragen sodass die Bewegung des Okkluders im Laufe der Zeit zu einer Ruptur der Vorhöfe oder zu einem aortoatrialen Defekt führen kann (Arnim et al. 2004). Die Autoren weisen zwar darauf hin, dass es gerade bei defizitärem Randsaum üblich ist, die Okkludergröße etwa vier mm größer zu wählen als notwendig, um das Schirmchen adäquat stabilisieren zu können, empfehlen jedoch den Okkluder um nicht mehr als zwei mm größer zu wählen als es für den individuellen Defekt notwendig wäre, sodass das Risiko auch einer Embolisation minimiert wird. Im Vergleich zu Arnim et al. beschreiben Kim et al. den, im Verhältnis zur Defektgröße, zu klein gewählten Okkluder als einen möglichen Hauptrisikofaktor für das postinterventionelle Dislozieren des Schirmchens. Weiterhin wird die inadäquate Entfaltung der Schirmanteile kurz vor Ablösen des Okkluders von dem Steuerdraht als eine weitere mögliche Ursache angegeben (Kim et al. 2012).

In einem in dieser Analyse beschriebenen Fall wurde der Okkluder erst nach sechs Jahren nach Implantation operativ entfernt. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte zu jedem Beobachtungszeitpunkt der korrekte Verschluss des Defektes ohne signifikanten Restshunt dokumentiert

werden. Bei der Patientin bestand bereits vor Implantation eine leichte Aortenklappeninsuffizienz, welche jedoch im Laufe der Jahre an ihrer Größe und Signifikanz zugenommen hatte. Daher wurde die Indikation zum operativen Aortenklappenersatz gestellt. Im Rahmen des operativen Ersatzes der Aortenklappe, wurde das Schirmchen mit entfernt und der Defekt mittels Rinderperikard erfolgreich verschlossen.

Dennoch kann festgehalten werden, dass die Komplikationsrate beim interventionellen Verschluss eines Vorhofseptumdefektes sehr gering ist und somit die Okkluderimplantation als sichere und meist leicht durchführbare Alternative zum operativen Verschluss angesehen werden kann (Kim et al. 2012, Agarwal et al. 1996, Armin et al. 2004, Berger et al. 1999 b, Fernando et al. 2012). Mellert et al. schlussfolgern 2001 deshalb in ihrer Studie über die operative Versorgung von Komplikationen, ausgelöst durch den interventionellen ASD II Verschluss, richtigerweise, dass der interventionelle ASD Verschluss eine sicher durchführbare Alternative darstellt, jedoch die mögliche operative Interventionsbereitschaft sichergestellt sein sollte.

Kapitel 5

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die bisher in der Universitätsmedizin Göttingen gemachten Erfahrungen mit dem katheterinterventionellen Verschluss von Vorhofseptumdefekten zusammengetragen, ausgewertet und anhand der aktuellen Literatur diskutiert. Dazu wurden neben den anamnestischen Angaben, die während des Beobachtungszeitraumes dokumentierten EKG-Veränderungen und die sowohl im TTE als auch mittels Ballonsizing gemessenen und dokumentierten Defektgrößen statistisch aufgearbeitet und mit aktuellen Publikationen verglichen. Des Weiteren wurden unterschiedliche Aspekte bezüglich Prozedurdauer, intra- sowie postinterventionellen Komplikationen und die im Rahmen der Implantation erforderliche Strahlendosis okkluderspezifisch ausgewertet und in Beziehung gesetzt.

Im Zeitraum zwischen 1. Januar 2000 und 31. Dezember 2010 wurden insgesamt 169 Patienten im Kinderkardiologischen Zentrum der Universitätsmedizin Göttingen mit dem Ziel des interventionellen Verschlusses eines ASD vom Sekundum-Typ im Herzkatheterlabor behandelt. Davon konnten 148 Patienten primär erfolgreich therapiert werden. Fünf verschiedene Okkluder-Systeme unterschiedlicher Hersteller fanden Verwendung: der Amplatzer Septal-Okkluder (n=114), der Starflex-Septal-Okkluder (n=25), der Helex-Septal-Okkluder (n=13), der Biostar-Okkluder (n=14) und der Solysafe-Okkluder (n=3). Am Ende der Beobachtungszeit von im Mittel 4,8 Jahren wurde lediglich bei 6% der Patienten noch ein residualer Shunt festgestellt. Keiner der dokumentierten Restshunts war jedoch hämodynamisch relevant und damit behandlungsbedürftig. In der Literatur wird eine okkluderassoziiert erhöhte postinterventionelle Restshuntrate berichtet. Auch in der Auswertung der vorhandenen Daten konnte eine für den Starflex-Okkluder erhöhte postinterventionelle Restshuntrate im Ver-

gleich zum Amplatzer System beschrieben werden. Des Weiteren fand sich eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Art des Okkluder-Systems und Prozedurdauer. So war die benötigte Zeit zur Implantation eines Helex-Septal-Okkluders länger als bei Verwendung anderer Systeme, was auch in der Literatur als Folge des vergleichsweise komplexen Implantationsmechanismus beschrieben wird. Bei der Auswertung der abgeleiteten EKG's zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter durch die Intervention oder im Verlauf der Nachbeobachtung. Bei 12 Patienten hat die während der Herzkatheteruntersuchung festgestellte Beschaffenheit des Vorhofseptums eine interventionelle Therapie des ASD II unmöglich gemacht, sodass diese Patienten primär operativ versorgt werden mussten. In insgesamt neun Fällen (5,7%) musste der Okkluder nach primär erfolgreichem interventionellem Verschluss wegen einer Dislokation des Implantates operativ geborgen und der Defekt chirurgisch verschlossen werden. Bei insgesamt 14 Implantationen (9,4%) traten therapierelevante Komplikationen auf, die sämtlich auch in der Literatur beschrieben sind. Dazu zählten das Auftreten von Arrhythmien, Deformierungen des Okkluders während des Implantationsvorganges sowie das Auftreten eines drainagepflichtigen Perikardergusses.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Auswertung der bisherigen Erfahrung mit der interventionellen Therapie von Vorhofseptumdefekten an der Universitätsmedizin Göttingen zeigt, dass die in Göttingen erzielten Ergebnisse bei vergleichsweise niedriger Restshuntrate auch im Bezug auf Art und Häufigkeit von Komplikationen der aktuellen Literatur vergleichbar sind.

Abkürzungen

ACVB	Arterio-Koronarer Venenbypass
ASD	Atriumseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt
ASD I	Atriumseptumdefekt Typ I, Vorhofseptumdefekt Typ I
ASD II	Atriumseptumdefekt Typ II, Vorhofseptumdefekt Typ II
AV	Atrioventrikulär
AV I°	Atrioventrikulärer Block Grad I
AV II°	Atrioventrikulärer Block Grad II
AVDO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BEST	Biostar-Evaluation-Study
cGy \times cm ²	centi-Gray pro Quadratzentimeter
EDP	Enddiastolischer Druck
EKG	Elektrokardiogramm
ePTFE	Polytetrafluoräthylen
FDA	Food and Drug Administration (US-Amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde)
GATA4	Zink-Finger-Transkriptionsfaktor-Gen 4
Hb	Hämoglobin
HMV	Herzminutenvolumen
ICE	Intrakardiale Echokardiographie
ICR	Interkostalraum
indiff. Typ	Indifferenztyp
inkompl. RSB	inkompletter Rechtsschenkelblock
KHK	Koronare Herzkrankheit
li	links
LVEDP	Left Ventricular Enddiastolic Pressure, Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract, Linksventrikulärer Ausflusstrakt
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden

NYHA	New York Heart Association
PETP	Polyäthylenterephthalat, Dacron
PFO	Persistierendes Foramen ovale
Qp:Qs	Verhältnis Lungenperfusion zu Systemperfusion
re	rechts
RS	Restshunt
RSB	Rechtsschenkelblock
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract, Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
S _{gv}	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
S _{lv}	Sauerstoffsättigung im linken Ventrikel
S _{pa}	Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie
SR	Sinusrhythmus
Stdw	Standardabweichung
S _{vci}	Sauerstoffsättigung in der Vena cava inferior
S _{vcs}	Sauerstoffsättigung in der Vena cava superior
TBX5	T-Box-Transkriptionsfaktor 5
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
überdr. LT	Überdrehter Linkstyp
überdr. RT	Überdrehter Rechtstyp
VO ₂	gemessene Sauerstoffaufnahme
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Literaturverzeichnis

Abraham GA, Murray J, Billiar K, Sullivan SJ (2000): Evaluation of the porcine intestinal collagen layer as a biomaterial. *J Biomed Mater Res*, 51, III, 442-452

AGA Medical Inc, Golden Valley 2011, MN, USA

Agarwal SK, Ghosh PK, Mittal PK (1996): Failure of devices used for closure of atrial septal defects: mechanisms and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112, 21-26

Albers E, Janssen D, Ammons D, Doyle T (2012): Percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *Prog Pediatr Cardiol*, 33, II, 115-123

Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C: *Duale Reihe Innere Medizin*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart 2009, 167-170

Armin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinmann CS (2004): Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv*, 63, 496-502

Becker M, Frings D, Schröder J, Ocklenburg C, Mühler E, Hoffmann R, Franke A, Lepper W (2009): Impact of occluder device type on success of percutaneous closure of atrial septal defects - a medium-term follow-up study. *J Interv Cardiol*, 22, 503-510

Berger F, Ewert P, Björnstad PG, Dähnert I, Krings G, Brilla-Austenat I, Vogel M, Lange PE (1999a): Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young*, 9, V, 468-473

Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE (1999b): Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118, 674-680

Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, Hetzer R (1999c): Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg*, 69, 75-78

Berger F, Ewert P, Dähnert I, Stiller B, Nürnberg JH, Vogel M, von der Beek J, Kretschmar O, Lange PE (2000): Interventioneller Verschluss von Vorhofseptumdefekten mit einem Durchmesser größer als 20 mm. *Z Kardiol*, 89, 1119-1125

Bialkowski J, Karwot B, Szkutnik M, Banaszak P, Kusa J, Skalski J (2004): Closure of atrial septal defects in children: surgery versus Amplatzer device implantation. *Tex Heart Inst J*, 31, 220-223

Böcker W, Denk H, Heitz PhU: Pathologie, 3. Auflage, Urban und Fischer, München 2004, S.445-446

Böhmeke T, Schmidt A, Largiadér F, Sturm A, Wicki O: Checkliste Echokardiographie, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart 1998

Bommas-Ebert U, Martin A, Szalay K, Plato M, Stein M: Medi-learn Skriptenreihe Anatomie Spezial, Medi-Learn Verlag, Marburg 2007

Booth DC, Wisenbaugh T, Smith M, DeMaria AN (1988): Left ventricular distensibility and passive elastic stiffness in atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*, 12, V, 1231-1236

Brassard M, Fouron JC, van Doesburg NH, Mercier LA, De Guise P (1999): Outcome of children with atrial septal defect considered too small for surgical closure. *Am J Cardiol*, 83, 1552-1555

Bruch L, Winkelmann A, Sonntag S, Scherf F, Rux S, Grad MO, Kleber FX (2008): Fenestrated occluders for treatment of ASD in elderly patients with pulmonary hypertension and/or right heart failure. *J Interv Cardiol*, 21, 44-49

Butera G, De Rosa G, Chessa M, Rosti L, Negura DG, Luciane P, Giamberti A, Bossone E, Carminati M (2003): Transcatheter closure of atrial septal defect in young children: results and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 42, 241-245

Cabrera M, Contreras A, Peirone A (2011): Late cardiac perforation following percutaneous atrial septal defect closure using the Solysafe device. *J Invasive Cardiol*, 23, 139–141

Campbell M (1970): Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J*, 32, 820-826

Cao Q, Radtke W, Berger F, Zhu W, Hijazi ZM (2000): Transcatheter closure of multiple atrial septal defects. Initial results and value of two- and three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J*, 21, 941–947

Carcagni A, Presbitero P (2004): New echocardiographic diameter for Amplatzer sizing in adult patients with secundum atrial septal defect: Preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv*, 62, 409–414

Carlgreen LE (1959): The incidence of congenital disease in children born in Gothenburg 1941-1950. *Br Heart J*, 21, 40-50

Carter SA, Bajec DF, Yannicelli E, Wood EH (1960): Estimation of left-to-right shunt from arterial dilution curves. *J Lab Clin Med*, 55, 77-88

Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL (1999): Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart*, 82, 300-306

Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A (2002): Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1061-1065

Chien KJ, Lee CL, Huang TC, Lin CC, Weng KP, Huang SH, Hsieh KS (2007): A noninvasive sizing method to choose fitted Amplatzer septal occluder by transthoracic echocardiography in patients with secundum atrial septal defects. *Heart Vessels*, 22, 245–250

Claussen C, Miller S: *Pareto-Reihe Herz Radiologie*, Thieme, Stuttgart 2006

DesRoches R, McCormick J (2004): Cyclic Properties of Super elastic Shape Memory Alloy Wires and Bars. *J Struct Eng*, 130, I, 38-46

Dhillon R, Thanopoulos B, Tsaousis G, Triposkiadis F, Kyriakidis M, Redington A (1999): Transcatheter closure of atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder. *Heart*, 82, 559-562

Dhillon R, Josen M, Henein M, Redington A (2002): Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart*, 87, V, 461-465

Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL (1981): Congenital heart disease among 160,480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. Implications for surgical treatment. *Br Heart J*, 46, 55-62

Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, Raabe M, Ducas J (2005): Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1213-1218

Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K (2002): Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: Results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 39, XI, 1836-1844

Ejim EC, Anisiuba BC, Ike SO, Essien IO (2011): Atrial septal defects presenting initially in adulthood: patterns of clinical presentation in enugu, South-East Nigeria, *J Trop Med*, Article ID 251913. Epub 2011 May 14

El-Said HG, Benzold LI, Grifka RG, Pignatelli RH, McMahon CJ, Schuttle DA, Smith EO, Mullins CE (2001): Sizing of atrial septal defects to predict successful closure with transcatheter Cardioseal device. *Tex Heart Inst J*, 28, 177–182

El-Sisi AM, Gendi S, Dilawar M, Numan M (2008): Helex septal occluder: feasibility study of closure of atrial septal defect. *Pediatr Cardiol*, 29, 84-89

Estévez-Loureiro R, Martínez-Bendayan I, Salgado-Fernández J, Rueda-Núñez F (2010): Cobra-like deformation of Amplatzer devices used for closing atrial septal defects: can it be avoided? *Rev Esp Cardiol*, 63, IV, 495-496

Ewert P: Interventioneller Verschluss von Vorhofdefekter. Besondere Indikationen und neue therapeutische Strategien. *Med. Habil.-Schr.*, Berlin 2002

Ewert P, Berger F, Daehnert I, van Wees J, Gittermann M, Abdul-Khaliq H, Lange PE (2000): Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy: feasibility of a new method. *Circulation*, 101, 847-849

Ewert P, Söderberg B, Dähnert I, Hess O, Schuler G, Bussmann C, Bernhard J, Sick P (2008): ASD and PFO closure with the Solysafe septal occluder - results of a prospective multicenter pilot study. *Cardiovasc Interv*, 71, III, 398-402

FDA Homepage (2012 A):

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm083978.htm>, letzter Aufruf am 14.12.2012

FDA Homepage (2012 B):

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm077730.htm>, letzter Aufruf am 14.12.2012

Fernando RR, Koranne KP, Barker CM (2012): Amplatzer septal occluder failure: resulting in paradoxical cerebral embolism. *Tex Heart Inst J*, 39, V, 647-652

Ferreira SM, Ho SY, Anderson RH (1992): Morphological study of defects of the atrial septum within the oval fossa: implications for transcatheter closure of left-to-right shunt. *Br Heart*, 67, 316-320

Fischer D, Fuchs M, Schaefer A, Schieffer B, Jategaonkar S, Hornig B, Drexler H, Meyer GP (2008): Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Procedural and follow-up results after implantation of the Starflex occluder device with conjunctive intensified anticoagulation regimen. *J Interven Cardiol*, 21, 183–189

Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH (2003): Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*, 89, 199–204

Forßmann W (1929): Über die Sondierung des rechten Herzens. *Berlin Klin Wochenschr*, 8, 2085-2087

Galal MO, Wobst A, Halees Z, Hatle L, Schmaltz AA, Khougeer F, De Vol E, Fawzy ME, Abbag F, Fadley F, et al. (1994): Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients- a baseline study. *Eur Heart J*, 15, 1381-1384

Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, Rothrock CR, Eapen RS, Hirayama-Yamada K, Joo K (2003): GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*, 424, 443-447

Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L (1999): Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*, 340, 839–846

Gielen S, Riede FT, Schuler G, Dähnert I (2012): Wire fracture in solysafe septal occluders: a single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 79, 1161-1168

Godart F, Rey C, Francart C, Jarrar M, Vaksman G (1993): Two-dimensional echocardiographic and color-doppler measurement of atrial septal defect and comparison with the balloon-stretched diameter. *Am J Cardiol*, 72, 1095–1097

Godart F, Rey C, Francart C, Cajot MA, Brevière GM, Vaksman G, Devos P, Couillet JM, Vincentelli A (2000): Experience in one centre using the buttoned device for occlusion of atrial septal defect: comparison with the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*, 10, 527-533

Gutheil H, Lindinger A: EKG im Kindes- und Jugendalter, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart 1998

Gupta SK, Sivasankaran S, Bijulal S, Tharakan JM, Harikrishnan S, Ajit K (2011): Transcatheter closure of atrial septal defect: Balloonsizing or no Balloonsizing – single centre experience. *Ann Pediatr Cardiol*, 4, I, 28-33

Harikrishnan S, Narayanan NK, Sivasubramonian S (2005): Sizing balloon-induced tear of atrial septum. *J Invasive Cardiol*, 17, X, 546-547

Hausdorf G (2001): Starflex ASD Closure: Deployment, Techniques, Equipment. *J Intervent Cardiol*, 14, 69-76

Hausdorf G, Schneider M, Franzbach B, Kampmann C, Kargus K, Goeldner B (1996): Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the atrial septal defect occlusion system (ASDOS): initial experience in children. *Heart*, 75, 83-88

Hess OM, Siemon RWR: Herzkatherter Einsatz in Diagnostik, Springer, Heidelberg 2008, 17-18

Hill SL, Berul CI, Patel HT, Rhodes J, Supran SE, Cao QL, Hijazi ZM (2000): Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol*, 4, III, 469-474

Hoffman JI, Christianson R (1978): Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol*, 48, 641-647

Hofmann T (1999): Transvenous closure of atrial septal defects - experimental therapy or established treatment method. *Z Kardiol*, 88, XII, 971-973

Horvath KA, Burke RP, Collins JJ Jr, Cohn LH (1992): Surgical treatment of adult atrial septal defect: early and long-term results J Am Coll Cardiol, 20, V, 1156-1159

Huang TC, Hsieh KS, Lin CC, Lee CL (2008): Clinical results of percutaneous closure of large secundum atrial septal defects in children using the Amplatzer septal occluder. Heart Vessels, 23, 187–192

Hughes ML, Maskell G, Goh TH, Wilkinson JL (2002): Prospective comparison of costs and short term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. Heart, 88, 67-70

Jones DA, Radford DJ, Pohlner PG (2001): Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect. J Paediatr Child Health, 37, 274–277

Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, Kanter K (2007): Results of the U.S. Multicenter pivotal study of the Helex Septal Occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. J Am Coll Cardiol, 49, 2215–2221

Jurisch DGA: Morphologische echokardiographische Kriterien bei Vorhofseptumdefekten Typ II und offenem Foramen ovale als Marker für einen komplikationslosen katheter-interventionellen Verschluss - eine Analyse prä- und postinterventioneller Daten transösophagealer Untersuchungen. Med Diss Leipzig 2005

Justo RN, Nykanen DG, Boutin C, McCrindle BW, Freedom RM, Benson LN (1996): Clinical impact of transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the double umbrella device. Am J Cardiol, 77, X, 889-892

Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Fink C, Wueboldt P, Paul T, Hausdorf G (2001): Experimental pre seeding of the Starflex atrial septal occluder device with autologous cells. J Interv Cardiol, 14, 309-312

Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Paul T (2006): Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: development and preclinical evaluation of the Biostar device. J Am Coll Cardiol, 48, 161-169

Kamouh A, Osmann MN, Rosenthal N, Blitz A (2011): Erosion of an Amplatzer septal occluder device into the aortic root. *Ann Thorac Surg*, 91, 1608-1610

Karpawich PP, Antillon JR, Cappola PR, Agarwal KC (1985): Pre- and postoperative electrophysiologic assessment of children with secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol*, 55, V, 519-521

Kaulitz R, Paul T, Hausdorf G (1998): Extending the limits of transcatheter closure of atrial septal defects with the double umbrella device (Cardioseal). *Heart*, 80, 54-59

Kaya MG, Baykan A, Dogan A, Inanc T, Gunebakmaz O, Dogdu O, Uzum K, Eryol NK, Narin N (2010): Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol*, 31, IV, 474-482

Kim YH, Kim H, Kim SJ, Kang JH, Chung WS, Shin JH, Lim YH (2012): Emergent surgical intervention for embolization of atrial septal defect closure device. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 45, 320-322

King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills ML (1976): Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization, *JAMA*, 235, 2506-2509

Kloeter O, Müller MW: *Chirurgie GK3*, Urban und Fischer, München 2004, 83-84

Konstantinides S, Kasper W, Geibel A, Hofmann T, Köster W, Just H (1993): Detection of left-to-right shunt in atrial septal defect by negative contrast echocardiography: a comparison of transthoracic and transesophageal approach. *Am Heart J*, 126, 909-917

Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Görnandt L, Roskamm H, Spillner G, Just H, Kasper W (1995): A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med*, 333, 469-473

Krakau I, Lapp H: *Das Herzkatheterbuch – Diagnostische und interventionelle Katheter-techniken*, Gerog Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 33-34

Kraushaar K: Katheterverschluss des Vorhofseptumdefekts unter besonderer Berücksichtigung der Langzeitergebnisse. Med. Diss. Frankfurt am Main 2004

Kretschmar O, Sglimbea A, Daehnert I, Riede FT, Weiss M, Knirsch W (2010): Interventional closure of atrial septal defects with the Solysafe Septal Occluder – preliminary results in children. *Int J Cardiol*, 143, III, 373-377

Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H (2004): Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*, 43, 302-309

Latiff HA, Samion H, Kandhavel G, Aziz BA, Alwi M (2001): The value of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defects in the oval fossa using the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*, 11, 201-204

Latson LA (1998): Per-catheter ASD closure. *Pediatr Cardiol*, 19, I, 86-93

Latson LA, Jones TK, Jacobson J, Zahn E, Rhodes JF (2006): Analysis of factors related to successful transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Helex septal occluder. *Am Heart J*, 151, 1129-1129

Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222, V, 321-326

Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, Finley JP, Wakely PE Jr, Fellows KE (1987): Transcatheter umbrella closure of congenital heart defect. *Circulation*, 75, III, 593-599

Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM (1997): Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. *Cathet Cardiovasc. Diagn*, 42, 388-393

Masura J, Gavora P, Podnar T (2005): Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol*, 45, 505-507

McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Aftimos S, Brueckner M, Gilbert F, Graham GE, Hannibal MC, Innis JW (2005): TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res*, 58, 981-986

Mellert F, Preusse CJ, Haushofer M, Winkler K, Nill C, Pfeiffer D, Redel D, Lüderitz B, Welz A (2001): Surgical management of complications caused by transcatheter ASD closure. *Thorac Cardiovasc Surg*, 49, 338-342

Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW (1971): Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history, *Circulation*, 43, 323-332

Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, Gewillig M (2009): Congenital heart disease in 111,225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr*, 98, 427-477

Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, Duke C, Hillis WS, Morrison WL, Jux C (2006): Biostar-Evaluation-Study (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the Biostar bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. *Circulation*, 114, 1962-1967

Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, Mair DD, Porter CJ, Ilstrup DM, McGoon DC, Puga FJ, Kirklin JW, Danielson GK (1990): Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med*, 323, 1645-1650

Nugent AW, Britt A, Gauvreau K, Piercey GE, Lock JE, Jenkins KJ (2006): Device closure rates of simple atrial septal defects optimized by the Starflex device. *J Am Coll Cardiol*, 48, 538-544

Park MK: *Pediatric cardiology for practitioners*. 4. Auflage, Mosby, St. Louis 2002, 133

Pawelec-Wojtalik M, Wojtalik M, Mrowczynski W, Surmacz R, Quereshi SA (2006): Comparison of cardiac function in children after surgical and Amplatzer occluder closure of secundum atrial septal defects. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29, 89-92

Pedra CA, Pedra SF, Esteves CA, Chamiê F, Ramos S, Pontes SC Jr, Tress JC, Braga SL, Latson LA, Fontes VF (2003): Initial experience in Brazil with the Helex septal occluder for percutaneous occlusion of atrial septal defects. *Arq Bras Cardiol*, 81, V, 435-52

Pfeiffer D, Omran H, Otto J, Lê TP, Neugebauer A, Lüderitz B (1998): Transvasal closure of interatrial defects using the Babic double-umbrella occluder system. *Thorac Cardiovasc Surg*, 46, 134-140

Posch MG, Berger F, Hetzer R (2011): Molekulargenetische Grundlagen des Vorhof-septumdefektes. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*, 25, 292-296

Post MC, Suttorp MJ, Jaarsma W, Plokker HW (2006): Comparison of outcome and complications using different types of devices for percutaneous closure of a secundum atrial septal defect in adults: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 67, III, 438-443

Rao PS (2000): Summary and Comparison of Atrial Septal Defect Closure Devices. *Curr Interv Cardiol Rep*, 2, IV, 367-376

Rao PS, Langhough R (1991): Relationship of echocardiographic, shunt flow, and angiographic size to the stretched diameter of the atrial septal defect. *Am Heart J*, 122, II, 505-508

Rashkind WJ, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA (1987): Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA occluder system. *Circulation*, 75, III, 583-592

Rome JJ, Keane JF, Perry SB, Spevak PJ, Lock JE (1990): Double-umbrella closure of atrial defects. Initial clinical applications. *Circulation*, 82, 751-758

Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, Horton R, Sanchez J, Bailey S, Zagrodzky JD, Lakkireddy D, Bai R, Mohanty P et al (2011): Transseptal access and atrial fibrillation ablation guided by intracardiac echo in patients with atrial septal closure devices. *Heart Rhythm*, 8, XI, 1669-1675

Satoh T, Zipes Dp (1996): Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7, 833-842

Schenck MH, Sterba R, Foreman CK, Latson LA (1995): Improvement in noninvasive electrophysiologic findings in children after transcatheter atrial septal defect closure. *Am J Cardiol*, 76, 695-698

Schrale RG, Mitchell AR, Wilson N (2006): Cobra malformation of an Amplatzer device during percutaneous closure of a ventricular septal defect. *Eur Heart J*, 28, VI, 698

Schumacher G: *Klinische Kinderkardiologie*. 4. Auflage, Springer, Heidelberg 2007

Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K: *Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler*, 4. Auflage, Springer, Heidelberg 2008

Sideris EB, Sideris SE, Fowlkes JP, Ehly RL, Smith JE, Gulde RE (1990): Transvenous atrial septal defect occlusion in piglets with a "buttoned" double-disk device. *Circulation*, 81, 312-318

Sigler M, Jux C (2007): Biocompatibility of septal defect closure devices. *Heart*, 93, 444-449

Sitzmann FC: *Duale Reihe Pädiatrie*. 2. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart 2003

Solomon SB (2004): The future of interventional cardiology lies in the left atrium, *Int J Cardiovasc Intervent*, 6, 101-106

Steding G, Seidl W (1980): Contribution to the development of the heart Part 1: normal development. *Thorac Cardiovasc Surg*, 28, VI, 386-409

- Suchon E, Pieculewicz M, Tracz W, Przewlocki T, Sadowski J, Podolec P (2009): Transcatheter closure as an alternative and equivalent method to the surgical treatment of atrial septal defect in adults: comparison of early and late results. *Med Sci Monit*, 15, XII, 612-617
- Suda K, Raboisson MJ, Piette E, Dahdah NS, Miró J (2004): Reversible atrioventricular block associated with closure of atrial septal defects using the Amplatzer device. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1677-1682
- Thilén U, Berlind S, Varnauskas E (2000): Atrial septal defect in adults. Thirty-eight-year follow-up of a surgically and a conservatively managed group. *Scand Cardiovasc J*, 34, 79-83
- Thomson JD, Aburawi EH, Watterson KG, Van Doorn C, Gibbs JL (2002): Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart*, 87, V, 466-469
- Tomar M, Khatri S, Radhakrishnan S, Shrivastava S (2011): Intermediate and long-term followship of percutaneous device closure of fossa ovalis atrial septal defect by the Amplatzer septal occluder in a cohort of 529 patients. *Ann Pediatr Cardiol*, 4, I, 22-27
- Ulfig N: *Kurzlehrbuch Embryologie*. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart 2005, S. 81-93
- Ward C (1994): Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit. *Br Heart J*, 71, 219-223
- Warnes CA (2005): The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol*, 4, 1-8
- Webb G, Gatzoulis MA (2006): Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*, 114, 1645-1653
- Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J (2006): Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1226-1227

Yared K, Baggish AL, Solis J, Durst R, Passeri JJ, Palacios IF, Picard MH (2009): Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2,141-149

Zahn EM, Wilson N, Cutright W, Latson LA (2001): Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation*, 104, 711-716

Zanchetta M, Onorato E, Rigatelli G, Pedon L, Zennaro M, Carrozza A, Maiolino P (2003): Intracardiac echocardiography-guided transcatheter closure of secundum atrial septal defect: a new efficient device selection method. *J Am Coll Cardiol*, 42, 1677– 82

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Matthias Sigler. Dank seiner engagierten und engmaschigen Betreuung und der stetigen Hilfe zur Verbesserung der Arbeit konnte diese Dissertation in der vorliegenden Form geschrieben werden.

Dank gebührt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Kinderkardiologie im Zentrum Pädiatrie III der Universität Göttingen, die mir bei der Erfassung des Datenmaterials technische und organisatorische Hilfe zuteil werden ließen.

Dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen möchte ich für die konstruktive Kritik und die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für die stetige Unterstützung und Ermutigungen, nicht nur im Rahmen dieser Arbeit.