

**Stellenwert der perkutanen Vorhofseptummanipulation in der Behandlung einer  
Links- und Rechtsherzinsuffizienz**

INAUGURALDISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bauer, Anna Juliane  
aus Gießen

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus - Liebig - Universität Giessen

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

1. Gutachter: Prof. Dr. Dietmar Schranz
2. Gutachter: Prof. Dr. Ismail Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 28.10.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
Herzinsuffizienz im Kindes- und Erwachsenenalter .....	1
Entwicklung der restriktiven atrialen Vorhofseptumkommunikation (rASD) als Therapiekonzept in der Behandlung einer Herzinsuffizienz .....	6
Pathophysiologischer Hintergrund .....	9
Technik der atrialen Septostomie .....	10
Fragestellung und Zielsetzung .....	12
<b>Übersicht zu den Manuskripten</b> .....	<b>13</b>
Patienten .....	13
Datenerhebung und Aufarbeitung .....	14
Übersicht zu den Patienten .....	15
Zusammenfassung der ersten Publikation .....	19
Zusammenfassung der zweiten Publikation .....	20
Zusammenfassung der dritten Publikation: .....	21
<b>Originalmanuskripte</b> .....	<b>23</b>
<b>Abschlussdiskussion</b> .....	<b>53</b>
rASD - Schaffung als Therapiestrategie bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz .....	53
rASD bei Pulmonalarterieller Hypertension (erste Publikation) .....	55
rASD bei Linksherzinsuffizienz (HFpEF und HFmEF) (zweite Publikation) .....	60
rASD bei DCM-Patienten (HFrEF) (dritte Publikation) .....	67
Zusammenschau über den Einsatz der rASD-Schaffung bei Linksherzinsuffizienz .....	71
Zusammenfassende Bemerkungen zur Methodik der Schaffung eines rASD ..	73
Zusammenfassende Bemerkungen zur Restriktion eines Vorhof-Shunts .....	74
Zusammenfassende Bemerkungen zu Reinterventionen .....	76
<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>77</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>79</b>
<b>Summary</b> .....	<b>80</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>82</b>
<b>Eidesstaatliche Erklärung</b> .....	<b>90</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>91</b>
<b>Anhänge</b> .....	<b>92</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>95</b>

# Einleitung

## Herzinsuffizienz im Kindes- und Erwachsenenalter

Die Herzfunktion wird durch ihre Leistungsfähigkeit in Ruhe und unter Belastung definiert. Definitionsgemäß handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um die Unfähigkeit des Herzens, den Körper bzw. die Organe unter Belastung oder in Ruhe mit Sauerstoff und Substraten zu versorgen (65). Die Leistungseinschränkung des Herzens, den Bedürfnissen des Körpers und entsprechend seinen Organen unter Belastung oder in Ruhe nicht mehr gerecht werden zu können, entspricht aus hämodynamischer Sicht einer Einschränkung der Generierung eines suffizienten Herzzeitvolumens (20). Ein normales Herzzeitvolumen ist dabei die Resultante einer altersabhängig entsprechenden Herzfrequenz ohne Arrhythmien, mit entsprechender Vorlast und Nachlast, einer Kontraktilität sowie einer adäquaten Synchronie mit normaler ventrikulo-ventrikulären Interaktion sowie einer atrio-ventrikulären und ventrikulo-arteriellen Kopplung (40).

Dabei kann eine Störung jeder einzelnen Herzleistungskomponente mit eigener Ursache vorliegen. Die Herzinsuffizienz ist somit keine Krankheit im Sinne einer ätiologischen und pathogenetischen Einheit; sie ist auch kein Syndrom als ätiologisch definierte Einheit mit unbekannter Pathogenese. Die Herzinsuffizienz ist eine Krankheitssequenz mit heterogener Ätiologie und definierter Pathogenese (118).

Die Ursachen einer Herzinsuffizienz können angeboren oder erworben sein (65,73,101). Wobei aus pädiatrischer Sicht die Mehrzahl aller Herzinsuffizienzen eine angeborene Genese haben.

Die Genese der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen ist in 60-75% der Fälle Folge einer koronaren Herzerkrankung (KHK) mit myokardialer Ischämie oder eines arteriellen Hypertonus (65). Hinzu kommen Viruserkrankungen, Toxine, Chemotherapeutika und genetische Erkrankungen, die schlussendlich zu einer Herzinsuffizienz führen. Bei ca. 20-30% bleibt die Ätiologie unklar (99). Die Genese einer Herzinsuffizienz bei Kindern hängt, wie auch bei Erwachsenen, mit der sozio-ökologischen Umgebung und epigenetischen Faktoren zusammen. In den westlichen Ländern stehen angeborene oder erworbene Herzfehler vor und nach einer Palliativ- oder Korrekturoperation, Herzmuskelerkrankungen und Kardiomyopathien im Vordergrund (118). Dabei ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM) die häufigste Form und gleichzeitig der häufigste

Grund für eine Herztransplantation (HTX) im Kindesalter (48,118,124,126). Trotz Erweiterung der verfügbaren Therapiemöglichkeiten zeigen Kinder mit DCM eine hohe Letalitätsrate und benötigen frühzeitig eine HTX. In den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung betrifft dies 33% der DCM-Patienten (25). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die DCM durch eine Beeinträchtigung der linken Herzkammer charakterisiert, im späteren Alter sind meist beide Ventrikel betroffen (124). Aus pädiatrischer Sicht soll ergänzend die Herzinsuffizienz mit „high output failure“ erwähnt werden, welche bei Kindern meist durch Shuntvitien verursacht ist (52).

Die Klassifikation der Herzinsuffizienz lässt sich anhand unterschiedlicher Merkmale einteilen. Zum einen kann die Herzinsuffizienz aus morphologischer Sicht unterteilt werden. Dabei wird zwischen einer links-, rechts- oder biventrikulären Herzinsuffizienz unterschieden. Allerdings ist die rein isolierte Betrachtung einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz zunehmend obsolet. Es ist mittlerweile bekannt, dass sich hämodynamischer Stress in einem erkrankten Teil des Herzens, verbundenen mit pathologischer Myokardbiologie, auch auf einen primär nicht betroffenen Teil des Herzens auswirken kann (63). Zudem spielt die ventrikulo-ventrikuläre-Interaktion eine wichtige Rolle für die kardiovaskuläre Funktion, sowohl bei gesunden als auch kranken Herzen (23,82). So trägt die Kontraktion des linken Ventrikels zu mehr als 50% zur Arbeit des rechten Ventrikels bei (29). Im Detail sind die negativen Auswirkungen einer nicht gut funktionierenden Kopplung der beiden Herzhälften im Rahmen der pathophysiologischen Prozesse noch nicht ausreichend verstanden.

Eine weitere Einteilung der Herzinsuffizienz befasst sich mit der Funktionseinschränkung. So kann eine vorwiegend systolische oder diastolische Einschränkung der Kammerfunktion oder die Kombination beider Formen vorliegen. Der Hauptunterschied zwischen einer diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz ist die Remodellierungsfähigkeit der Herzkammer. Typisch für eine systolische Dysfunktion ist die progressive Erweiterung der Herzkammer. Die diastolische Dysfunktion hingegen löst eine hypertrophe Reaktion mit einer deutlichen Zunahme der Fibrose aus, was zu einem konzentrischen Umbau auch ohne Kammererweiterung führt (86).

Die systolische und diastolische Herzinsuffizienz lässt sich noch einmal spezifischer einteilen. Eine systolische Herzinsuffizienz ist durch eine reduzierte Ejektionsfraktion definiert (Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) mit einer Ejektionsfraktion < 40%). Dabei bezieht sich die Ejektionsfraktion auf die Systemkammer, die üblicherweise einer morphologisch linken, aber auch einer systemischen rechten

Herzkammer (bei kongenital korrigierter Transposition der großen Gefäße (ccTGA) oder bei Transposition der großen Gefäße (TGA) mit Vorhofumkehroperation) entsprechen kann. Die systolische Dysfunktion (wie bei HFrEF) der systemischen Herzkammer ist mit einer Inzidenz von etwa 60% bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern die häufigste Form einer Herzinsuffizienz (73,124,134). Mit dem Fortschreiten einer systolischen Herzinsuffizienz kommt es schließlich auch zu einer diastolischen Funktionsstörung, die an einer zunehmenden Lungenstauung und an der Notwendigkeit des therapeutischen Einsatzes von Diuretika erkennbar wird (96).

Eine Erweiterung der linken Herzkammer ist ein fast pathognomonisches Merkmal einer HFrEF-Erkrankung, wie zum Beispiel im Rahmen DCM und betrifft in erster Linie den linken Ventrikel (20,124).

Eine zusätzliche Dysfunktion der rechten Herzkammer findet sich meist als Konsequenz einer linksventrikulären Erkrankung mit zunehmender stauungsbedingter Druckbelastung des rechten Ventrikels oder infolge einer idiopathischen oder sekundären pulmonalen Hypertension (115). Dabei korreliert die Höhe des pulmonalarteriellen Druckes nicht immer mit dem klinischen Schweregrad. Das chronische Rechtsherzversagen wird dann neben einer systemvenösen Stauung auch durch eine Beeinträchtigung des systemischen Herzzeitvolumens evident. Speziell bei Kindern finden sich eine Schwäche des rechten Ventrikels selten infolge einer Ischämie oder Kardiomyopathie (rechtsventrikuläre Dysplasie), sondern vor allem vor oder nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers.

Eine Herzinsuffizienz mit primär erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved ejection fraction, (HFpEF)) hat definitionsgemäß eine Ejektionsfraktion von größer 50%. Sie ist durch eine mangelnde Dehnbarkeit (Compliance) und Restriktion des Systemventrikels gekennzeichnet, wie sie klassisch bei einer restriktiven Kardiomyopathie zu finden ist. Mittlerweile wird auch noch eine „mid-range“ Herzinsuffizienz (Heart failure with midrange ejection fraction, (HFmEF)) unterschieden, bei der die Ejektionsfraktion zwischen 40%-50% liegt (24,41,66,93).

Die pathophysiologischen Prozesse der Herzinsuffizienz sind mit Veränderung der ventrikulären Herzmuskelmasse assoziiert. Die Muster des ventrikulären „Remodelling“ sind bei einer HFrEF und HFpEF sehr unterschiedlich (41).

Die meisten HFpEF-Patienten (19,24,64) haben, wenn auch nicht in allen Studien berichtet (75,76), eine nahezu normal große Systemkammer mit erhöhter Wanddicke und einem entsprechend größeren Verhältnis von Wanddicke zur Kammergröße und von Kammermasse zu Kammervolumen. Die HFpEF fasst kardiale Erkrankungen mit

unterschiedlichster Ätiologie und Pathophysiologie zusammen und beschreibt eine Konstellation von multiplen Komorbiditäten (16,75,85). Die dominierende Pathogenese der HFpEF-Erkrankung ist die fehlende diastolische Dehnung, die zu einer Beeinträchtigung der Kammerfüllung führt.

Dabei bestehen jedoch Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten (23,73). Die HFpEF bei Erwachsenen kommt nahezu natürlich im Rahmen einer kardialen Alterung und häufig in Kombination mit einer systemischen Hypertension vor (6). Hier kommt es im Rahmen einer HFpEF zur kardialen Compliancestörung am Lebensende. Die Auswirkung und damit die Symptome einer HFpEF-Erkrankung zeigen sich vor allem bei Belastung (120).

Die chronisch voranschreitende Herzinsuffizienz, basierend auf einer myokardialen Restriktion und diastolischer Funktionsstörung mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bei Kindern, findet sich nicht nur bei der restriktiven und hypertrophen Kardiomyopathie, sondern lässt sich auch bei verschiedenen angeborenen Herzfehlern vor und nach einer chirurgischen Intervention beobachten (52,73,124); klassisch im Zusammenhang mit einer Aortenklappenstenose, Aortenbogenhypoplasie, aber auch einer isolierten Aortenisthmusstenose.

Eine weitere Einteilung hinsichtlich der Klassifikation bezieht sich auf die zeitliche Komponente. Es wird eine akute und chronische Form unterschieden. Als Ursache einer akuten Herzinsuffizienz kommen Herzbeutel tamponaden, zum Beispiel nach herzchirurgischen Eingriffen, im Rahmen einer Perikarditis oder in Folge einer akuten Myokarditis in Frage.

Eine chronische Herzinsuffizienz ist altersunabhängig meist progredient. Die mit klinischen Verschlechterungen notwendig werdenden Klinikaufenthalte vermindern die Lebensqualität und letztendlich auch die Lebenserwartung (73,99).

Sie ist charakterisiert durch eine Reihe von pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer neurohumoralen Aktivierung (72). Dabei spielt das sympathische Nervensystem, wie auch das Renin- Angiotensin-System (RAAS-System) eine entscheidende Rolle (121).

Die Aktivierung dieser beiden körpereigenen Systeme führen zum „circulus vitiosus“. Die körpereigenen Regulationsmechanismen versuchen durch inotrope Mechanismen, wie Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention und dem Frank-Starling-Mechanismus (57,128), dagegen zu steuern, mit dem Ziel, die myokardiale Funktion zu verbessern und das Herzzeitvolumen und die Perfusionsdrücke aufrecht zu erhalten. Auf Dauer führen aber diese angestoßenen inotropen Abläufe zum „Remodelling- Prozess“. Auf zellulärer

Ebene tritt eine myokardiale Apoptose, Nekrose und Fibrosierung ein. Es resultiert eine zunehmende reduzierte Herzleistung (28).

Die präzisen molekularen Mechanismen für diese Umbauprozesse sind in Gänze noch nicht verstanden. Klinische Studien zeigten aber, dass eine pharmakologische Hemmung des RAAS- und des sympathischen Nervensystems das Überleben herzinsuffizienzerkrankter Patienten verlängert (44,87).

Basierend auf diesen pathophysiologischen Kenntnissen wurden pharmakologische Behandlungsstrategien der akuten und chronischen Linksherzinsuffizienz in Erwachsenen- und pädiatrischen Leitlinien verschiedener medizinischer Gesellschaften zusammengefasst (62,79).

Behandlungsalgorithmen bestehen auch für die pulmonale Hypertension und Rechtsherzinsuffizienz, beides sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder (1,42).

Der pädiatrische Behandlungsalgorithmus der chronischen Herzinsuffizienz, in großen Teilen aus Studien der Erwachsenenmedizin übernommen, empfiehlt in nahezu allen Krankheitsstadien den frühzeitigen Einsatz von Diuretika (56), obgleich zunehmend der unbedachte Einsatz von Diuretika zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz kritisch gesehen wird (36). Die Diuretika, vor allem die Schleifendiuretika, aktivieren das RAAS- System und „befeuern“ damit den erwähnten „circulus vitiosus“ der Herzinsuffizienz. Eine chronische Therapie mit Schleifendiuretika ist mit einem raschen Voranschreiten der Remodelling-Prozesse und damit der Herzinsuffizienz assoziiert (77).

Zudem unterscheidet sich die Herzkreislaufregulation bei Kindern und Erwachsenen deutlich. Neben einer größeren physiologischen Vorlastabhängigkeit bei reduzierter, vor allem rechtsventrikulärer Compliance bei Säuglingen und Kleinkindern haben Kinder im Allgemeinen eine vorwiegend Katecholamin getriggerte Herz-Kreislaufreaktion und altersabhängige Regulation im Sinne einer peripheren Gefäßkonstriktion, erkennbar an einer Zentralisation und Herzfrequenzsteigerung als Frühsymptom.

Die Symptome einer Herzinsuffizienz sind altersabhängig, aber insgesamt eher unspezifisch und relativ unabhängig von der zugrundeliegenden Genese (54,101).

Der Körper reagiert auf eine kardiale Funktionsstörung mit einer fast einheitlichen neurohumoralen Reaktion. Bei Erwachsenen ist das Leitsymptom die Dyspnoe. Die Graduierung der Belastungseinschränkung erfolgt in vier, den Schweregrad beschreibenden Funktionsklassen nach der NYHA (New York Heart Association). Das Leitsymptom der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Tachypnoe.

Der Schweregrad wird nach der Ross-Klassifikation ebenfalls in vier Funktionsklassen unterteilt (101).

Dabei lässt sich die Klinik der Patienten mit HFpEF oder HFrEF oft nicht klar voneinander unterscheiden. Die Dyspnoe bei Vorliegen einer Lungenstauung ist häufig das erste Symptom bei einer diastolischen Herzinsuffizienz und wird oftmals erst durch Belastung hervorgerufen (86). Im Gegensatz dazu sind Patienten mit einer systolischen Dysfunktion eher symptomatisch als Folge eines reduzierten Herzzeitvolumens, was zu Ermüdung, aber auch in Folge zu Tachy-/Dyspnoe schon in Ruhe führt.

Es wird angenommen, dass die Klinik und die Schwere der Symptomatik der HFmEF-Patienten eine Untergruppe der HFpEF- Gruppe abbilden und gleichzeitig ein frühes und mildes Stadium von HFrEF-Patienten repräsentieren (66). Patienten mit HFmEF haben höchstwahrscheinlich primär eine leichte systolische Dysfunktion, aber mit Merkmalen einer diastolischen Dysfunktion (92). Es sind jedoch noch weitere Studien erforderlich, um diese Population der HFmEF- Patienten besser zu charakterisieren.

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Prognose, die Lebensqualität und die Sterblichkeit von HFpEF- Patienten vergleichbar mit der von HFrEF- Patienten ist (17,22,27).

## Entwicklung der restriktiven atrialen Vorhofseptumkommunikation (rASD) als Therapiekonzept in der Behandlung einer Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz als ein umfangreicher Symptomkomplex bleibt vor allem bei Kindern weiterhin eine therapeutische Herausforderung. Trotz verbesserter pharmakologischer Unterstützung der Herzinsuffizienztherapie fehlen kurative, wie auch palliative Interventionen, um die Lebensqualität und das „Outcome“ der Patienten zu verbessern. Hinzu kommt, dass die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz von Erwachsenen zwar auf die Behandlung der Kinder angewandt wird, die Wirkung und der Effekt jedoch noch viel weniger verstanden und belegt sind (55). Vor diesem Hintergrund sind neuere innovative Strategien, gerade im Bereich der pädiatrischen kinder-kardiologischen Versorgung, notwendig, um die Therapieoptionen bei einer terminalen Herzinsuffizienz zu erweitern.

In der vorliegenden kumulativen Dissertation liegt der Fokus auf einer palliativen Herzkatheterintervention, die im Rahmen einer Herzinsuffizienztherapie bei vorwiegend pädiatrischen und adoleszenten Patienten angewandt wird. Dabei handelt es sich im Speziellen um die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation, beschrieben als „restriktive atriale Septostomie oder restriktiver Vorhofseptumdefekt (rASD)“. Diese Behandlungsstrategie ist für Kinder bisher lediglich in den Leitlinien zur Pulmonalen Hypertension (PH) als „end-stage“ Palliation vor einer möglichen und oftmals unvermeidbaren Lungentransplantation integriert (9,42,47,62). In der Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen hingegen ist die Strategie der atrialen Septostomie schon länger beschrieben und in den aktuellen Leitlinien aufgeführt (42,53).

Medizingeschichtlich liegt die grundlegende Idee, die atriale Septostomie als palliatives Therapiekonzept zu verfolgen, schon Jahrzehnte zurück. Erstmals wurde 1964 von Austen et al. (12) an einem Hundemodell demonstriert, dass eine Vorhofkommunikation zu einer Entlastung/Dekompression eines dilatierten rechten Ventrikel und zu einem verstärkten systemischen Blutfluss führt.

Erst 20 Jahre später (1983) folgte die erste klinische Anwendung, durchgeführt von Rich et al. (95). Sie berichteten erstmalig von der Schaffung eines Vorhofseptumdefekts (ASD) bei einer 22-jährigen Patientin mit einer schweren idiopathischen PH. Es blieb in Folge aber nur bei relativ wenig publizierten Anwendungsstudien ohne Evidenzniveau (84,102,106,107). Noch geringer ist die Literaturlage bei Kindern (60,67,80,84). Sandoval und Torbicki trugen 2014 alle bis dahin publizierten Studien bezüglich einer atrialen Septostomie im Kontext einer pulmonalen Hypertension bei Erwachsenen und Kindern in einem Übersichtsartikel zusammen (109).

Im Gegensatz zur etablierten Schaffung einer Vorhofkommunikation bei einer pulmonal-arteriellen Hypertension sind erst kürzlich die ersten Berichte bezüglich der Schaffung einer Vorhofkommunikation bei Linksherzerkrankung bei Erwachsenen beschrieben worden (31,50,59). Auf der Basis der Erfahrungen mit angeborenem ASD bei Mitralstenose ist bekannt, dass kleine atriale Shunts auf Vorhofebene keine langfristige Auswirkung auf die Herzfunktion haben (14,39). Ganz im Gegenteil, diese Kombination zeigt einen Benefit im Vergleich zur isolierten Mitralstenose. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass die iatrogene Schaffung einer Vorhofseptumkommunikation den linken Vorhof bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz entlasten könnte, ohne die Linksherzfüllung und das Herzzeitvolumen zu beeinträchtigen. Auf Grundlage dieser Idee wurde bereits in verschiedenen Studien die atriale Vorhofseptumkommunikation als nicht pharmakologische Strategie zur Linderung der Symptome bei Linksherzinsuffizienz diskutiert (22,37,58). Bemerkenswert ist, dass neuerdings der Einsatz und die

Entwicklung sogenannter „atrialer Devices“ (30,98,122) bei linksventrikulärer, überwiegend diastolischer Herzinsuffizienz diskutiert wird. Veröffentlichungen über die Anwendung bei Patienten mit HFrEF- Erkrankungen kamen in den letzten Jahren hinzu (5,31,89). Die mögliche Bedeutung einer restriktiven atrialen Vorhofkommunikation wird ebenfalls dadurch unterstrichen, dass bei Patienten mit bestehendem ASD und gleichzeitig vorliegender systolischer und/oder diastolischer Dysfunktion die Guidelines eine hämodynamische Testung bei dieser Patientengruppe empfehlen, bevor ein elektiver ASD-Verschluss geplant wird (14).

In den neuesten ESC -Leitlinien für chronische und akute Herzinsuffizienz von 2021 (78) wird die Implantation eines interatrialen Shunts mittels Device als sicheres palliatives Konzept für Patienten mit einer HFpEF und HFmEF- Erkrankung beschrieben. Jedoch wird auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in größeren Studien hingewiesen, um die Methode in Zukunft möglicherweise für bestimmte Patienten als festen Bestandteil einer leitliniengerechten Therapie zu etablieren.

Demgegenüber sind in der Pädiatrie die durch William Rashkind 1968 als „Rashkind-Procedure“ zur Palliativbehandlung einer Transposition der großen Gefäße (TGA) entwickelten Manipulationen (129) zur Schaffung einer Vorhofkommunikation in der Kinderkardiologie seit langem weltweit etabliert. Bei der „Rashkind-Prozedur“ wird mit Hilfe eines über die Femoralvene eingeführten Ballonkatheters ein ineffizienter Shunt auf Vorhofebene effizient verbessert. Durch einen mit 1ml oder 2ml Kontrast-Kochsalzlösung gefüllten Ballon, der zuvor über das Foramen ovale (FO) im linken Vorhof positioniert wurde, wird beim Durchziehen des gefüllten Ballons eine regelrechte Ruptur der beiden Blätter des Vorhofseptums in der Fossa ovalis erzielt. Seit der Einführung der Rashkind-Prozedur wurden weltweit unzählige an Hypoxämie leidende Neugeborene mit parallel geschalteten Lungen- und Körperkreislauf mit dieser Intervention erfolgreich behandelt.

Die Rashkind-Prozedur bei Säuglingen wurde auf viele andere angeborene Herzfehler zur Erzielung eines Links-Rechts oder Rechts-Links-Shunts übertragen. Am Kinderherzzentrum Gießen bestehen seit über 30 Jahren Erfahrungen mit der perkutanen Vorhofseptummanipulation bei Neugeborenen mit einem hypoplastischen Linksherz-Syndrom (HLHS) oder Linksherz-Komplex (HLHC). Die dabei entwickelte Technik unterscheidet sich zum Teil erheblich von der üblichen Rashkind-Prozedur. Bei intaktem Vorhofseptum oder einer extrem kleinen atrialen Restkommunikation muss bei einem häufig sehr kleinen linken Vorhof eine transseptale Punktion mit der sogenannten

Brockenbrough-Technik oder einem Hochfrequenzdraht durchgeführt werden. Was in der Erwachsenenmedizin eine Routinemaßnahme ist, wird bei einem 2-3 kg schweren Neugeborenen, das möglicherweise noch schwerwiegend hypoxämisch und hämodynamisch instabil ist, eine Herausforderung. So konnte durch die langjährige praktische und klinische Erfahrung bezüglich der Schaffung einer atrialen Septostomie am Kinderherzzentrum Gießen dieses Konzept auf Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz übertragen werden.

## Pathophysiologischer Hintergrund

Die pathophysiologischen Erkenntnisse über die Bedeutung einer Vorhofkommunikation im Allgemeinen und eines restriktiven versus nicht- restriktiven Vorhofseptumdefektes wurden auf Basis folgender Beobachtungen gewonnen:

Bei Neugeborenen, die mit einer zu kleinen, aber möglicherweise noch wachsenden linken Herzkammer (HLHC) geboren werden, führt eine fehlende oder zu kleine Vorhofkommunikation zur Symptomatik einer schweren diastolischen Herzinsuffizienz, welche in Einzelfällen bis zum Hypoxämie bedingten Tod infolge der Kombination von „low cardiac output“ mit Lungenstauung und manchmal zu einer irreversiblen Lymphangiektasie führen kann. Besteht hingegen ein großer, nicht drucktrennender Vorhofseptumdefekt, fehlt einer zu kleinen systemischen Herzkammer die Vorlast zur Ventrikelfüllung und somit zum Wachstum. Für das postnatale Wachstum einer systemischen Herzkammer ist eine restriktive Vorhofkommunikation mit dosiertem restriktivem Blutfluss essentiell (114).

Der Überlebensvorteil von Neugeborenen mit postnatal pathologisch persistierender pulmonaler Hypertension (PPHN) durch eine noch bestehende Vorhofkommunikation und/oder Gefäßverbindung (Ductus Arteriosus Botalli) zwischen Pulmonalarterie und deszendierender Aorta ist bekannt. In beiden Fällen kann durch einen atrialen oder arteriellen Rechts-Links-Shunt das systemische Volumenangebot aufrechterhalten werden. Eine resultierende auftretende Hypoxämie reflektiert dabei den Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene oder beim persistierenden Ductus arteriosus eine divergente arterielle Sauerstoffsättigung zwischen der oberen und unteren Körperhälfte.

Der Bedeutung eines Überdruckventils auf Vorhofebene zur Entwöhnung vom kardio-pulmonalen Bypass (CPB) nach Operationen komplexer angeborener Herzfehler oder

bei postoperativ bestehender myokardialer rechts-, links- oder biventrikulärer Dysfunktion mit Notwendigkeit einer Extrakorporale Membranoxygenierungs-Therapie (ECMO-Therapie) sind weitere Beispiele für die Anwendung und Sinnhaftigkeit eines interatrialen Shunts (21,117).

Basierend auf diesen und weiteren am Kinderherzzentrum Gießen gewonnenen Erfahrungen (113) wurde die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation als „on top“ Behandlung bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz unterschiedlichster Genese etabliert und weiterentwickelt.

## Technik der atrialen Septostomie

In den drei Publikationen der zugrundeliegenden kumulativen Dissertation ist jeweils die Technik der transeptalen Punktion mit meist gradueller Ballondilatation des Vorhofseptums detailliert beschrieben. Dabei kann bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertension auch beim Erwachsenen die Technik zur Schaffung einer Vorhofseptumkommunikation der beim Neugeborenen mit hypoplastischem linkem Ventrikel (HLH) ähneln. Die Erfahrungen, die bei den komplexen Herzfehlern gewonnen wurden, konnten auf alle Patientengruppen übertragen werden.

Exemplarisch wird hier die Methode der transeptalen Punktion und die einer graduellen Vorhofkommunikation beschrieben, mit der Variante, die besonders bei einem Rechtsherzversagen infolge idiopathischer Pulmonaler Hypertension mit dem Vorliegen eines sehr kleinen, da komprimierten linken Vorhofs zu finden ist.

Die Vorhofmanipulationen werden im Herzkatheterlabor unter radiologischer Durchleuchtung durchgeführt. Alle Patienten werden altersunabhängig im Katheterlabor vom Operateur echokardiographisch untersucht, dabei wird speziell die Morphologie des Vorhofseptums und die Größe des linken Vorhofs beurteilt. Routinemäßig erfolgt keine Vollnarkose; sie wird nur dann eingesetzt, falls der Patient wegen Instabilität schon intubiert ins Katheterlabor verlegt wird. Eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle von Femoralvene und Femoralarterie wird bei allen Patienten vorgenommen; bei Kindern und ängstlichen Patienten erfolgt zuvor und während der Untersuchung eine Analgosedierung mit Einzeldosen von Diazepam/Midazolam, kombiniert mit Ketamin (Kleinkinder), bei größeren Kindern/Erwachsenen mit Pethidin in Einzelgaben, meist noch kombiniert mit einer kontinuierlichen Infusion von Propofol (1-2mg/kg/Stunde).

Nach Punktion der Femoralgefäße wird in die Vene eine 8 oder 10 French (F) Einführungsschleuse platziert, nur bei sehr kleinen Säuglingen eine 6F Gefäßschleuse. Aus diagnostischen Gründen und zur Überwachung wird eine 4F oder 5F Gefäßschleuse in die Arteria femoralis gelegt. Nach diagnostischen Maßnahmen, die je nach Stabilität oder Zielrichtung der Intervention unterschiedlich umfangreich durchgeführt werden, wird mit der „Brockenbrough“ transseptal Nadel, das Vorhofseptum perforiert und eine lange 6F oder 8F Cook Schleuse in den linken Vorhof vorgebracht. In den drei aufgeführten Publikationen wird dieser Punkt detaillierter beschrieben.

Die zur transseptalen Punktion notwendigen, 6F oder 8F langen Schleusen, werden dann durch die 2 French größeren Gefäßschleusen vorgebracht. Dazu wird ein 0.035 inch Führungsdraht zuvor in die obere Hohlvene platziert. Anschließend wird unter biplaner Durchleuchtung in antero-posteriorer (AP-) und lateraler 90° Projektion das Transseptalbesteck eingeführt und dann der Führungsdraht gegen die Transseptalnadel ausgetauscht. Dann wird die Transseptalnadel im Ganzen mit dem Führungsbesteck unter Kontrastmittelinjektion mittels 5ml Luer-Lock Kontrastmittelspritze von der oberen Hohlvene unter kontinuierlicher Kontrastmittelgabe in kleinen Mengen in die Fossa ovalis positioniert.

Die unmittelbare Punktion des Vorhofseptums erfolgt mit Positionierung des Bestecks posterior in lateraler 90° und in der AP-Durchleuchtung in Richtung von etwa 3 - 4Uhr. Bei Nadelkontakt mit dem gewünschten Areal des Vorhofseptums wird meist als Marker eine Kontrastinjektion in das Septum vorgenommen. Anschließend wird mittels Kontrastinjektion durch die Nadel das Erreichen des linken Vorhofs dokumentiert und dann die Schleuse im Ganzen in den linken Vorhof vorgebracht. Bei extrem kleinem linken Vorhof wird zuerst ein Koronar-Führungsdraht durch die Nadel in den linken Vorhof oder in die linke obere Pulmonalvene positioniert, um das Risiko einer Perforation der freien links-atrialen Wand durch die Nadel zu reduzieren. Zum Teil wird nach Entfernung von Nadel und Perforator sogar über den Koronardraht durch die noch im rechten Vorhof liegende lange Schleuse eine Vordilatation des Vorhofseptums vorgenommen und während der Ballondeflation die lange Schleuse dann in den linken Vorhof geführt, wie üblicherweise bei Neugeborenen mit HLHS oder HLHC (104,114). Bei älteren Kindern und Erwachsenen wird dann über eine lange 6F oder 8F Schleuse nach Platzierung eines 0.035 Inch Führungsdrahtes in der linken oberen Lungenvene entsprechend der zu erzielenden Größe der Vorhofkommunikation ein Hochdruck-Ballonkatheter (Power Flex®, ZII-PFM®, oder Atlas®) mit einer Länge von 20, 30 oder 40 mm in das Septum vorgeschoben und mit Drücken von 10 bis zu 16 atm inflatiert. Oftmals wird dann der noch gefüllte Ballon, wie bei der Rashkind-Prozedur, ein- oder

mehrmals vom linken in den rechten Vorhof durchgezogen. Zur Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation mit gewünschten Weiten von 4 bis 10 mm wird ein maximal doppelt so großer Ballondiameter zur statischen Septumdilatation verwendet, meist sogar nach gradueller Dilatation, mit kleineren Ballonweiten beginnend. Entsprechende Abbildungen der Prozedur sind in den Originalpublikationen aufgeführt. In seltenen Einzelfällen wird ein Stent in das Septum implantiert. Der Erfolg der Prozedur wird durch die gelungene Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation definiert. In Abhängigkeit der Hämodynamik wird die Restriktion des Vorhofseptumdefektes echokardiographisch oder durch die direkte Druckmessung zwischen den Vorhöfen bestimmt. Bei Druckgleichheit in beiden Vorhöfen wird der restriktive Vorhofseptumdefekt mit echokardiographischer Bestimmung der Defektgröße evaluiert. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen mit dem interventionellen Verschluss von angeborenen Vorhofseptumdefekten, kann von einer restriktiven Vorhofseptumkommunikation ausgegangen werden, wenn die Defektgröße bei einer Defekt-Gesamtseptum-Ratio bei etwa  $\leq 20\%$  liegt (13,112).

## Fragestellung und Zielsetzung

Die kumulative Dissertation, basierend auf drei detailliert untersuchten und behandelten Patientengruppen mit unterschiedlicher Ursache einer symptomatischen Herzinsuffizienz, hat das Ziel, die Sicherheit und Effizienz der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation mit perkutaner Transseptalpunktion mit nachfolgend gradueller Ballondilatation des Vorhofseptums oder mit Implantation eines Device (Stent) zu untersuchen. Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob eine solchermaßen geschaffene Vorhofkommunikation zu einer hämodynamisch nachvollziehbaren Wirkung und damit klinischen Funktionsverbesserung führt. Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Kreation eines restriktiven Vorhofseptumdefektes eine empfehlenswerte Behandlungsstrategie bei symptomatischer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz sein kann.

# Übersicht zu den Manuskripten

## Patienten

Die kardialen Grunderkrankungen der mit einer Atrioseptostomie behandelten Patienten waren sehr verschieden, dabei war die Symptomatik und die Klinik der Patienten von der jeweiligen Links-, Rechts- oder biventrikulären Herzinsuffizienz abhängig. Erfasst wurden zunächst alle Patienten, bei denen zwischen 2009 und 2016 eine Atrioseptostomie im Kinderherzzentrum Gießen durchgeführt wurde. Aus diesem Patientenkollektiv von insgesamt 262 Patienten wurden dann die Patienten in drei Gruppen zusammengefasst, die entsprechend der Einschlusskriterien eine retrospektive Analyse und Aussagen zur Effizienz eines geschaffenen rASD erlaubten.

Die Einschlusskriterien umfassten drei Patientengruppen in einem Alter von > 3 Wochen ohne oder nach einem korrigierten oder palliierten angeborenen Herzfehler mit Zeichen einer Herzinsuffizienz.

1. Patienten mit einer symptomatischen pulmonal-arteriellen Hypertension (PAH) mit PH-bedingten Synkopen oder chronischer Rechtsherzinsuffizienz mit eingeschränktem Herzzeitvolumen.
2. Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit noch erhaltener (preserved) oder midrange Ejektionsfraktion (HFpEF und HFmEF).
3. Patienten mit einer DCM und entsprechender Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ohne Rechtsherzdysfunktionen.

Die Patientenkollektive wurden entsprechend der Fragestellungen und durchgeführten Analysen in drei Publikationen beschrieben und einem „peer review“ Prozess unterzogen. Die mit den drei Publikationen verbundenen Koautorenschaften wurden entsprechend der geforderten Auflagen detailliert aufgeführt und von den Autoren mit Unterschrift bestätigt (siehe Anhang), einschließlich meiner bestehenden Erstautorenschaft der drei Artikel.

## Datenerhebung und Aufarbeitung

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte aus den dokumentierten Berichten und diagnostischen und therapeutischen Unterlagen der im Kinderherzzentrum Gießen betreuten Patienten. Die meisten Patienten waren über einen längeren Zeitraum im Gießener Kinderherzzentrum betreut. Die Behandlungsstrategie, einschließlich Planung des Eingriffes zur Schaffung eines rASD, war entsprechend der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik durch Echokardiographie und kardialer Magnetresonanztomographie (cMRT) dokumentiert.

Der allgemeine Krankheitsverlauf und -zustand, einschließlich klinischer Komplikationen zu den Interventionszeitpunkten, wurden zusätzlich durch die Anamnese der Patienten/Eltern erfasst. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde entsprechend der üblichen vier Funktionsklassen der NYHA- (New York Heart-Assoziation) und bei Säuglingen und Kleinkindern mit der Ross-Klassifikation eingestuft (101). Hämodynamische Daten, Blut- bzw. Laborwerte, sowie kreislaurelevante Parametern dienten der weiteren Beurteilung.

Im Speziellen handelt es sich bei den Herzkatheterdaten um hämodynamische und Sauerstofftransportparameter, sowie angiographische Daten. Blutdrücke im Vorhof, Ventrikel, in der Pulmonalarterie und im Körperkreislauf wurden während der Intervention gemessen und dokumentiert. Auf die invasive Messung wurde in Ausnahmefällen verzichtet, wenn der klinische und hämodynamische Zustand des Patienten sehr instabil war.

Mit dem cMRT wurden die Ejektionsfraktion der Ventrikel, das Schlagvolumen und das Volumen bzw. die Fläche der Vorhöfe bestimmt. Im günstigsten Fall wurde eine MRT-Untersuchung vor der Herzkatheteruntersuchung und im Anschluss 6-12 Monate später durchgeführt und dokumentiert.

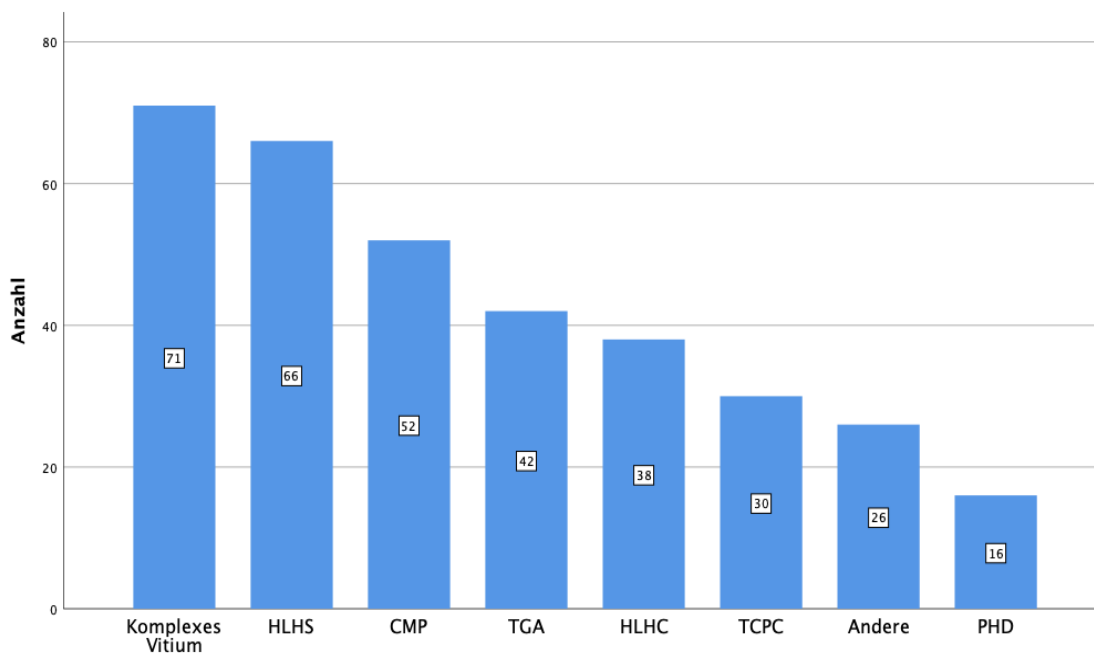
Die Echokardiographie diente zur Diagnosesicherung, als Verlaufsparemeter, auch um Verbesserungen bzw. Verschlechterungen im Rahmen von stationären oder ambulanten Aufenthalten abzuschätzen. Diese Messdaten ergänzten zum Teil die erhobenen MRT-Befunde. Arztbriefe dienten als zusammenfassende Beschreibung, wurden aber auch als detaillierte und aussagekräftige Beurteilung der Krankheitsgeschichte der Patienten verwendet. Die Patientendaten und Patientenakten lagen dabei sowohl in Papierform, als auch elektronisch in Form der Datenspeicherungssysteme des Universitätsklinikums (KAOS, Meona, HK- Daten, KIS- Daten) vor. Sie wurden dabei ausschließlich deskriptiv

gesammelt. Alle Patientendaten lagen zum Zeitpunkt der Erfassung bereits vor, demnach mussten keine zusätzlichen Untersuchungen oder Patientenbefragungen stattfinden.

Die Qualität der retrospektiven Datenerhebung über einen Zeitraum von sechs Jahren erlaubte die gewonnenen Ergebnisse zu drei englisch-sprachigen „peer-review“ Publikationen zusammenzufassen. Die akzeptierten und publizierten Originalarbeiten sind im Unterpunkt „Manuskripte“ entsprechend ihrer zeitlichen Veröffentlichungen in drei international anerkannten medizinischen Fachzeitschriften aufgeführt.

## Übersicht zu den Patienten

Von Juli 2009 bis einschließlich Dezember 2016 wurden im Kinderherzzentrum Gießen bei 262 Patienten insgesamt 341 Interventionen zur Schaffung einer Vorhofkommunikation mit unterschiedlicher Zielsetzung durchgeführt (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Überblick der in 8 Gruppe zugeteilten Diagnosen der insgesamt 341 Vorhofseptum - Interventionen

HLHS = hypoplastisches Linksherzsyndrom; CMP = Kardiomyopathie; TGA = Transposition der Großen Gefäße; HLHC = hypoplastischer Linksherzkomplex; TCPC = Totale Cavo-Pulmonale Konnektion; PHD = pulmonalarterielle Hypertension

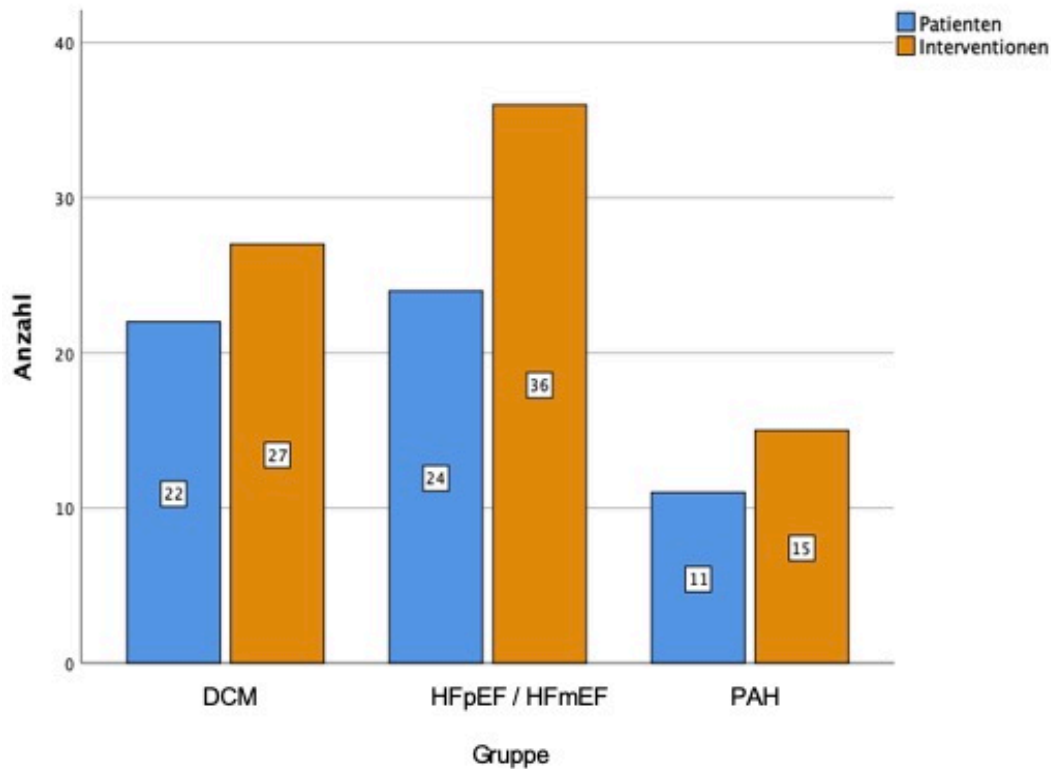
Die größten Patientengruppen, bei denen in diesem Zeitraum eine Vorhofseptummanipulation durchgeführt wurde, waren Patienten mit komplexen Herzfehlern in unterschiedlichem Alter (n= 71), Neugeborene mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS, n=66), Patienten mit Kardiomyopathien (CMP, n=52), mit einer Transposition der großen Gefäße (TGA, n=42) oder mit einem hypoplastischen Linksherzkomplex (HLHC, n=38).

Bei den Patienten aus den Gruppen HLHS und TGA sollte mit einer Atrioseptostomie eine verbesserte Blutmischung mit Links- Rechts- Shunt auf Vorhofebene erzielt werden, so dass eine freie, nicht-restriktive Vorhofkommunikation ohne signifikanten Druckunterschied zwischen den Vorhöfen angestrebt wurde.

Dabei war bei den meisten Patienten die Vorhofmanipulation Bestandteil einer primären Palliation, meist als prophylaktische Maßnahme. Sie war eine Voraussetzung, um im weiteren Verlauf der univentrikulären Herz-Kreislaufsituation letztendlich eine Fontan-Zirkulation als kreislaufftrennende Maßnahme zu gewährleisten, oder auch Voraussetzung für eine spätere biventrikuläre Korrektur.

Bei einer weiteren Gruppe, Patienten mit einer TCPC Situation (Totale-Cavo-Pulmonale Konnektion; n= 30) wurde durch die Schaffung einer Fenestrierung im Tunnelbereich, bei schon erfolgter Fontan-Zirkulation, ein dosierter Rechts- Links- Shunt ermöglicht. Diese Intervention führt zum einen zur Senkung des systemvenösen und pulmonalen Druckes und zum anderen zu einem ausreichenden systemischen „Cardiac- Output“.

Der Fokus der Dissertationsarbeit wurde auf drei Patientengruppen mit insgesamt n= 57 Patienten gelegt, die an einer symptomatischen Herzinsuffizienz unterschiedlichster Ätiologie litten (siehe Abbildung 2). Bei diesem Patientenkollektiv war die Zielsetzung die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation.



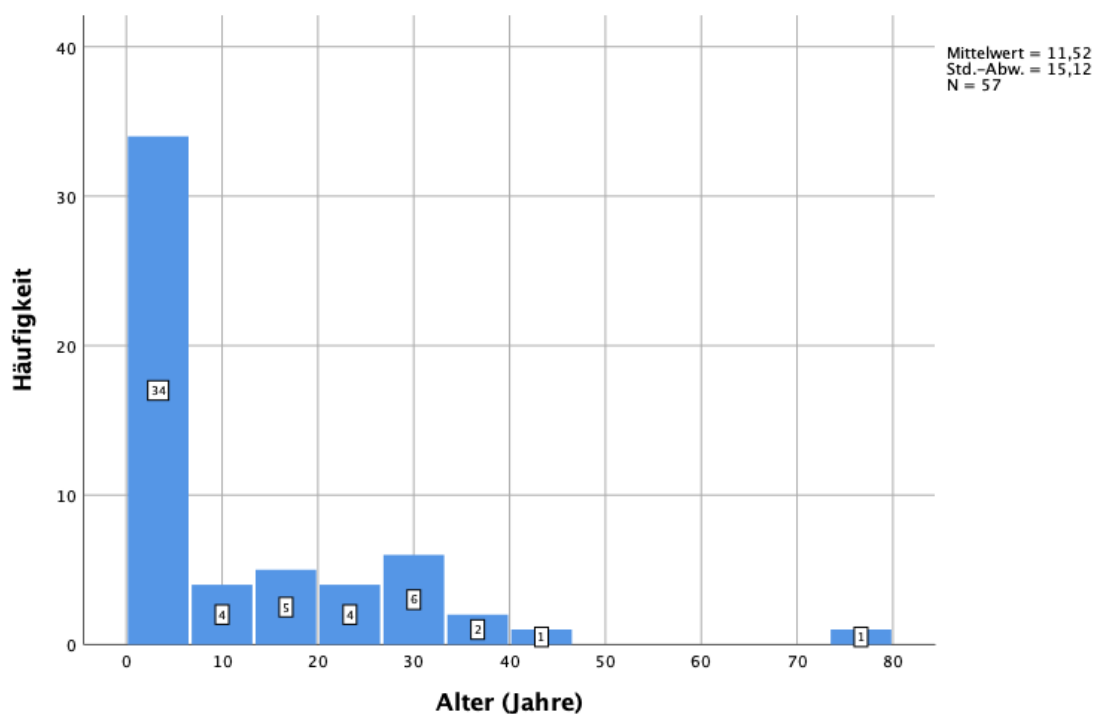
**Abbildung 2.** Überblick der drei Patientengruppen (blaue Säulen) zur Schaffung einer restriktiven Vorhofseptumkommunikation; DCM (dilatative Kardiomyopathie mit HFrEF), HFpEF und HFmEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) und (PAH) Pulmonal-arterieller Hypertension und Anzahl der Interventionen in den jeweiligen Patientengruppen (orange Säulen).

An einer Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder „mid-range“ (HFmEF) systemventrikulärer Ejektionsfraktion litten 24 Patienten. Weitere 22 Patienten wiesen eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) infolge einer DCM auf. 11 Patienten hatten eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) entweder mit Synkopen in Assoziation mit pulmonalarteriellen Krisen oder mit chronischer Rechtsherzinsuffizienz und akuter klinischer Verschlechterung.

Bei den insgesamt 57 Patienten wurden 78 Interventionen zur Schaffung oder Wiederherstellung eines restriktiven ASD durchgeführt. Dabei kam es im Verlauf aufgrund der Methodik der transseptalen Punktion mit nachfolgender gradueller Ballondilatation des Vorhofseptums in 37% zu einer ineffizienten Vorhofkommunikation. Es wurden insgesamt 21 Reinterventionen notwendig. Bei n=15 war nur eine zusätzliche Intervention notwendig. Lediglich bei wenigen Patienten (n=4) musste im Verlauf die atriale Vorhofkommunikationsschaffung ein drittes bzw. ein viertes Mal repetitiv durchgeführt werden. Im Mittel wurde die zweite Intervention bei den Patienten (n= 15)

nach 252.7 Tagen (Min. 27, Max. 756) notwendig. Bei 4 Patienten wurde beschlossen, einen Stent in das Vorhofseptum zu implantieren. Dabei wurde bei 2 Patienten (n=1 bei DCM; n= 1 bei HFpEF) während der ersten Intervention und bei weiteren 2 Patienten (n=1 bei HFpEF; n=1 bei PAH) im Rahmen einer notwendigen zweiten Intervention ein Stent eingebracht. Vorgefertigte „atriale“ Fluss-Restriktoren/Devices standen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht zur Verfügung

Das Patientenalter variierte zwischen 24 Tagen und erwachsenen Patienten mit einem maximalen Alter von fast 77 Jahren (siehe Abbildung 3). 46% der Patienten waren weibliches Geschlechts und 54% männliches Geschlechts.



**Abbildung 3.** Darstellung der Altersverteilung der untersuchten Patienten (n= 57)

Die aus den Datenanalysen entstandenen drei „peer-review-Publikationen“ sind im Folgenden nach Reihung ihrer zeitlichen Veröffentlichung gelistet und in kurzen Zusammenfassungen skizziert. Im Unterpunkt „Manuskripte“ sind die Originalmanuskripte angefügt. Eine weitere englischsprachige Publikation entstand aus den Originalpublikationen als „Review“-Artikel, der die Bedeutung der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation zusammenfasst (13).

## Zusammenfassung der ersten Publikation

### **Creation of a restrictive atrial communication in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) of children and young adults: effective palliation of syncope and end-stage heart failure**

Anna Bauer<sup>1</sup>; Markus Khalil<sup>1</sup>; Dorle Schmidt<sup>1</sup>; Jürgen Bauer<sup>1</sup>; Anoosh Esmaeili<sup>2</sup>; Christian Apitz<sup>3</sup>; Norbert F. Voelkel<sup>4</sup>; Dietmar Schranz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany (Share of Anna Bauer: data acquisition, collection and analysis of study data, Compiling and writing the paper); <sup>2</sup> Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; <sup>3</sup>Division of Pediatric Cardiology, University Children`s Hospital, Ulm, Germany; <sup>4</sup>Free University Medical Center (VUMC), Amsterdam, The Netherlands

In: Pulmonary Circulation 2018; 8(2) 1-9

Die pulmonale Hypertension ist eine fortschreitend verlaufende pulmonale Gefäßerkrankung und führt durch eine Widerstandserhöhung im Lungengefäßbett zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung. Durch medikamentöse Therapien konnte zwar in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes erzielt werden, ein kurativer Ansatz ist bisher aber nicht in Sicht. Additive interventionelle Maßnahmen sind bedeutsam, um eine Erweiterung der Therapieoptionen zu haben, um damit kostbare Zeit für eine meist unumgängliche Lungen- und Herztransplantation zu gewinnen.

Die im Journal „Pulmonary Circulation“ beschriebene Technik zur Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation bei PAH-Patienten stellt eine palliative Vorgehensweise im Therapiekonzept dar.

Insgesamt wurden in dem beschriebenen Zeitraum 15 Herzkatheter Eingriffe bei 11 Patienten mit pulmonaler Hypertension (PAH) durchgeführt. Es profitierten am deutlichsten die Patienten mit zuvor PAH- abhängigen Synkopen und pulmonalarteriellen Krisen (n=8). Sie verbesserten ihre zum Teil dramatische klinische Situation mit der Kombination eines rASD und nachfolgend angepasster medikamentöser Therapie der PAH.

## Zusammenfassung der zweiten Publikation

### **Creation of restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion**

Anna Bauer<sup>1</sup>; Markus Khalil<sup>1</sup>; Monika Lüdemann<sup>1</sup>; Jürgen Bauer<sup>1</sup>; Anoosh Esmaeili<sup>2</sup>; Roberta de-Rosa<sup>3</sup>; Norbert F. Voelkel<sup>4</sup>; Hakan Akintuerk<sup>1</sup>; Dietmar Schranz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany (Share of Anna Bauer: data acquisition, collection and analysis of study data, Compiling and writing the paper); <sup>2</sup> Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; <sup>3</sup>Cardiovascular Department, University of Salerno, Fisciano, Italy; <sup>4</sup>Free University Medical Center (VUMC), Amsterdam, The Netherlands

In: Clinical Research in Cardiology 2018; Sept; 107(9): 845-857

Vor allem bei Kindern ist die Herzinsuffizienz mit erhaltender oder geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion ein unterschätztes Krankheitsbild. Pharmakologisch ist es bisher nur unzureichend gelungen, die Mortalität und Morbidität dieser Patientengruppe längerfristig zu verbessern. Pathophysiologisch besteht eine Compliancestörung des Systemventrikels mit erhöhtem Druck im linken Vorhof. Dieser führt zu einer pulmonalen Stauung und einer Vorhof-Ventrikel-Entkopplung mit resultierenden Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern.

Die Atrioseptostomie als eine Möglichkeit zur Reduktion des linksatrialen Drucks ist eine interventionell angewandte Strategie, um eine klinische Verbesserung bei dieser Patientengruppe zu erzielen.

Die im Journal "Clinical Research in Cardiology" publizierte Technik zur Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation wurde bei 24 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener (HFpEF) oder "mid-range" (HFmEF) Ejektionsfraktion ohne Sterblichkeit durchgeführt. Der positive Effekt konnte anhand der Verbesserung der klinischen Funktionsklassen (NYHA) und der hämodynamischen Werte (Abfall des linksatrialen Drucks) trotz retrospektivem Studiendesign eindeutig belegt werden. Das Vorgehen zur Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation bei HFpEF zur linksatrialen Dekompression scheint sich als palliative Maßnahme zu etablieren.

## Zusammenfassung der dritten Publikation:

### **Transcatheter left atrial decompression in patients with dilated cardiomyopathy: bridging to cardiac transplantation or recovery.**

Anna Bauer<sup>1</sup>; Markus Khalil<sup>1</sup>; Dorle Schmidt<sup>1</sup>; Sabine Recla<sup>1</sup>, Jürgen Bauer<sup>1</sup>

(Share of Anna Bauer: data acquisition, collection and analysis of study data, Compiling and writing the paper); Anoosh Esmaeili<sup>2</sup>; Gemma Penford<sup>3</sup>; Hakan Akintuerk<sup>1</sup>; Dietmar Schranz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany;

<sup>2</sup> Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; <sup>3</sup>Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, Birmingham B4 6NH, UK

In: Cardiology in the Young 2019; 29(3) 355-362

Die Sterblichkeit der dilatativen Kardiomyopathie ist, trotz Fortschritts in der pharmakologischen Herzinsuffizienztherapie, immer noch sehr hoch. Die DCM ist durch eine primär systolische Dysfunktion (HFrEF) mit linksventrikulärer, linksatrialer und pulmonaler Stauung gekennzeichnet. Um die linksatriale Stauung positiv zu beeinflussen bzw. zu reduzieren, wurde der Ansatz verfolgt, durch eine interventionell durchgeführte Atrioseptostomie eine linksatriale Dekompression zu erzielen und damit eine allgemeine kardiale Funktionsverbesserung zu gewinnen.

Die im Journal "Cardiology in The Young" ausführlich beschriebene Technik zur Schaffung eines rASD mit Defektgrößen zwischen 4 und 10mm wurde bei 22 Patienten mit einer DCM unterschiedlichster Ätiologie ohne Sterblichkeit durchgeführt.

Die Schaffung eines rASD bei HFrEF-Patienten führte zu einer signifikanten Abnahme des linksatrialen Druckes und zu einer deutlichen Abnahme der Serum BNP (brain natriuretic peptide)- Werte. Die restriktive Vorhofseptumkommunikation scheint zur palliativen Therapie bei einer linksatrialen und pulmonalen Kongestion geeignet. Die Anwendung bei HFrEF- Patienten ist bisher am wenigsten etabliert.



## Creation of a restrictive atrial communication in pulmonary arterial hypertension (PAH): effective palliation of syncope and end-stage heart failure

Anna Bauer<sup>1</sup>, Markus Khalil<sup>1</sup>, Dorle Schmidt<sup>1</sup>, Jürgen Bauer<sup>1</sup>, Anoosh Esmaeili<sup>2</sup>,  
Christian Apitz<sup>3</sup>, Norbert F. Voelkel<sup>4</sup> and Dietmar Schranz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Justus Liebig University Clinic Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; <sup>2</sup>Johann-Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; <sup>3</sup>Division of Pediatric Cardiology, University Children's Hospital, Ulm, Germany; <sup>4</sup>Free University Medical Center (VUMC), Amsterdam, The Netherlands

### Abstract

Atrial septostomy (AS) is recommended for pulmonary arterial hypertension (PAH)-associated right ventricular (RV) failure, recurrent syncope, or pulmonary hypertensive crisis (PHC). We aimed to evaluate the feasibility and efficacy of AS to manage PAH from infancy to adulthood. From June 2009 to December 2016, transcatheter atrial communications were created in 11 PAH patients (4 girls/women; median age = 4.3 years; range = 33 days–26 years; median body weight = 14 kg; range = 3–71 kg; NYHA-/Ross class IV; n = 11). PAH was classified as idiopathic (n = 6) or secondary (n = 5). History of syncope was dominant (n = 6); two with patent foramen ovale (PFO) admitted with recurrent PHC, three patients required resuscitation before AS. Three patients had PAH-associated low cardiac output. The average pulmonary arterial pressures (PAP systolic/diastolic) were 101/50 ( $\pm 34/23$ ); the corresponding systemic arterial pressures (SAP) were 99/54 ( $\pm 23/11$ ); and the mean ratio of PAPd / SAPd was 0.97 ( $\pm 0.4$ ). Percutaneous trans-septal puncture was uneventfully performed in nine patients; a PFO was dilated in two patients. There was no procedure-related mortality. The median balloon size was 10 mm (range = 6–14 mm); the mean catheter time was 174.6  $\pm$  48 min; fluoroscopy time was 19.8 ( $\pm 11$ ) min. Syncope and PHC were successfully treated in all patients. The mean arterial oxygen saturation decreased from 97  $\pm$  2 to 89  $\pm$  11.7. One patient died awaiting lung transplantation, one continues to be listed; two patients received a reverse Potts-shunt, one patient died during follow-up; seven patients are stable with PAH-specific treatment. Percutaneous AS is an effective method palliating PAH-associated syncope, PHCs or right (bi-) ventricular heart failure.

### Keywords

pulmonary arterial hypertension, PAH, syncope, heart failure, atrial septostomy, restrictive atrial communication

Date received: 13 December 2017; accepted: 22 April 2018

Pulmonary Circulation 2018; 8(2) 1–9

DOI: 10.1177/2045894018776518

### Introduction

The treatment of severe pulmonary arterial hypertension (PAH) remains challenging, despite improved medical options to address this life-threatening condition. Pediatric pulmonary hypertension guidelines<sup>1</sup> have endorsed atrial septostomy (AS) for patients with right ventricular (RV) failure, recurrent syncope, or pulmonary hypertensive crisis (PHC), but only a few pediatric case series have been reported.<sup>2,3</sup> In adults, AS is mostly performed as a bridge to lung transplant.<sup>4</sup> AS is used as an additional therapeutic strategy for PAH-associated right heart failure,<sup>5</sup> in cases

where PAH-specific medical treatment fails<sup>6,7</sup> and as a palliative, pre-transplant therapy.<sup>8,9</sup> AS has been demonstrated in case series to improve survival of PAH patients<sup>10</sup> and to improve outcome, in particular if the approach is combined with PAH-specific treatment.<sup>7</sup> Lammers et al.<sup>11</sup> reported that until this date, the worldwide experience with AS was limited to approximately 280 adult and pediatric patients.

Corresponding author:

Dietmar Schranz, Pediatric Heart Center, Feulgenstrasse 12, Justus Liebig University Clinic, 30385 Giessen, Germany.  
Email: dietmar.schranz@paediat.med.uni-giessen.de



Creative Commons CC-BY: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits any use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2018.  
Reprints and permissions:  
[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)  
[journals.sagepub.com/home/pub](http://journals.sagepub.com/home/pub)



The rationale for the creation of an atrial septum defect was based on the hypothesis that an iatrogenic atrial right-to-left shunt improves left heart filling, increasing systemic cardiac output and oxygen delivery despite a mild to moderate systemic arterial desaturation. Observations obtained 30 years ago<sup>12</sup> showed that patients with idiopathic PAH, in whom a foramen ovale was patent, appear to live longer than those without a patent foramen ovale (PFO). Also, patients with an Eisenmenger syndrome related to an atrial septum defect have shown better survival when compared to PAH patients with an intact atrial septum.<sup>13</sup> Based on this background, we asked the question: should a restrictive atrial communication be prophylactically created in all patients with severe PAH? Here, we report our experience during the last six years in order to evaluate the feasibility and efficacy of percutaneous atrioseptostomy to create a restrictive atrial septum defect (rASD) in the management of PAH-associated syncope, PHCs, or right ventricular heart failure.

## Methods

This retrospective study encompasses 14 percutaneous AS in 11 patients with PAH (four girls/women; median age = 4.3 years; age range = 33 days–26 years; median body weight = 14 kg; range = 3–71 kg). The demographic data are summarized in Table 1. The median time from diagnosis to septostomy was 3 years (range = 1 day–10.3 years). Two catheterizations with AS were performed as high urgency procedures as one component of effective resuscitation. PAH was defined based on hemodynamic assessment in accordance with the World Health Organization (WHO) classification.<sup>8,9</sup> Six patients had idiopathic PAH, five patients had secondary PAH; two were related to lung parenchymal disease, and two had PAH in the wake of corrective surgery of congenital heart defect. Considering that syncope places patients in NYHA/Ross functional class IV,<sup>1</sup> all of the patients were in class IV, despite the left ventricular ejection fraction (LVEF) at rest being in an average of  $62.3 \pm 13.6\%$ ; only three patients had a low cardiac output ( $< 2.5$  L/min $\times$ qm). Median arterial pulse-oximetric oxygen saturation at admission was 96% (range = 94–99%). Invasive hemodynamic assessment was performed in ten patients, in five of them immediately before AS; the other patients had a previous catheter investigation. Systolic and diastolic pulmonary arterial pressure (PAP s/d) was 101/50 ( $\pm 34/23$ ) and the systemic arterial pressures (SAP) 99/53 ( $\pm 23/11$ ); the mean ratio of PAPd/SAPd was 0.97 ( $\pm 0.4$ ). The PAP approached or exceeded the SAP in seven patients. The precapillary pressure component was defined by the invasively measured median transpulmonary pressure gradient (difference of mean PAP [mPAP] and mean LAP/wedge pressure) and was 53 mmHg (range = 20–107 mmHg) and the median diastolic pressure gradient was 37 mmHg (range = 13–87 mmHg). The mean superior cava vein oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) was  $59 \pm 11.2\%$ . Based on our institutional PH-test protocol,<sup>14,15</sup> pulmonary endothelial

cell functional test was performed by local infusion of two concentrations of acetylcholine. The pulmonary flow reserve (PFR) was determined in seven patients with a baseline average peak velocity (APV) of  $18 \pm 6$  cm/s; the calculated maximal PFR was in a median of 1.7 (range = 1.2–2.8); all tested patients with a history of syncope or PHC showed a degree of residual endothelial cell function. Nine patients, when tested, responded to inhaled NO, aerosolized Iloprost, or to its combination. The average PAPd/SAPd ratio decreased from baseline 0.97 ( $\pm 0.4$ ) to a maximum of 0.62 ( $\pm 0.38$ ). Informed written consent was obtained before the procedures from all patients or their parents. Institutional review board approval was obtained for analyzing all retrospective data.

Statistical data were calculated with SPSS (IBM). Descriptive data are presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or median and range, as appropriate. Significance was calculated using the Wilcoxon-test for non-paired samples. A *P* value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or median and range as appropriate. All variables were analyzed only if both pre- and post-intervention data were available.

## Interventional technique

All procedures were performed under fluoroscopy guidance. Echocardiography immediately before the procedure was performed to rule out a small, volume-unloaded left atrium, which increases the risk of the procedure. Local anesthesia was performed in all patients; young children received analgesia-sedation and only one procedure (patient 1) was performed under anesthesia due to resuscitation conditions, when a stent had been implanted within the interatrial septum (IAS). The procedure and results are summarized in Table 2 and as an example in Fig. 1. Infants and young children received diazepam or midazolam combined with ketamine as single and repeated intravenous bolus, adolescents or adults only by request, pethidine as a single intravenous dose and/or propofol as a continuous infusion in a dosage of 1–2 mg/kg $\times$ h. Femoral vein access was secured with an 8-F or 10-F Terumo short sheath, while the two youngest patients received a 6-F sheath. For diagnostic purposes, femoral arterial access was secured with a 4-F or 5-F sheath. In stable patients, a complete hemodynamic assessment was performed before the intervention, in critically ill patients, only the intervention was performed. In five patients, MRI was performed before or as a hybrid imaging procedure with subsequent heart catheterization. In younger patients, especially in infants, this was carried out during a single episode of sedation. Trans-septal puncture was performed in nine patients using a Brockenbrough technique (Table 2) with a needle length of 56 cm or 71 cm (Cook Medical). In children, the needle was loaded into a 6-F, 48-cm-long Check-Flow performer<sup>®</sup> Introducer (Cook Medical); in adolescents and adults an 8-F Mullins sheath

**Table 1.** Characteristics, presentation at admission, and outcome data of patients with PAH palliated with atrioseptostomy.

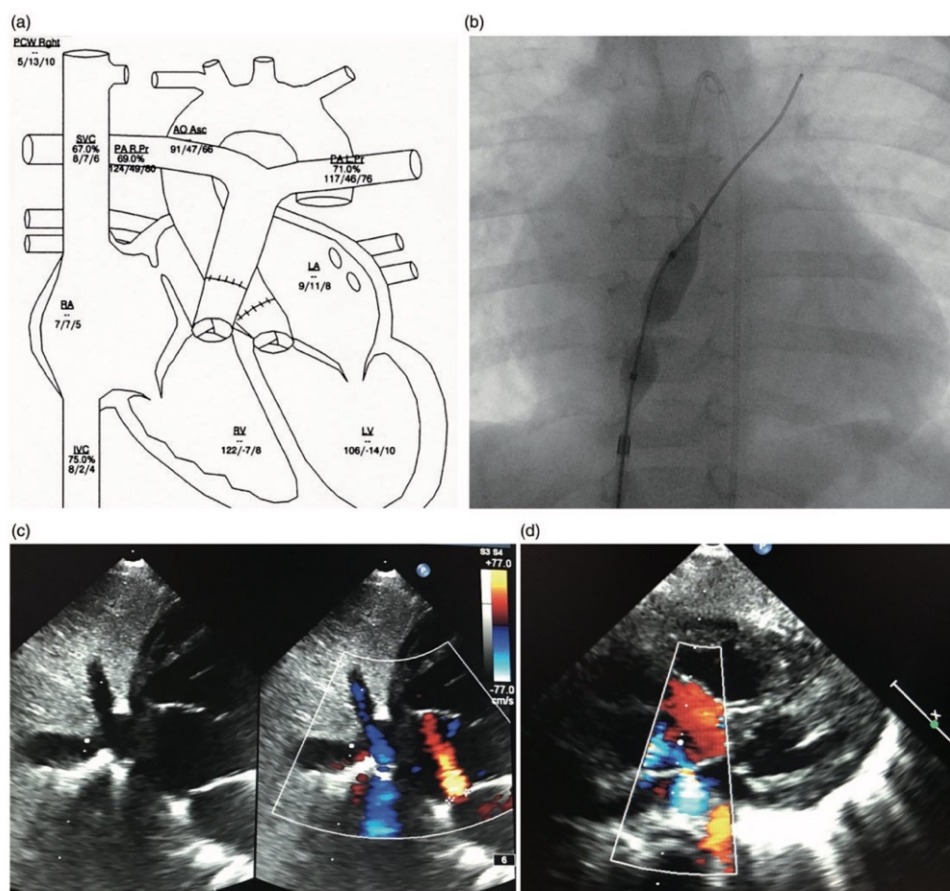
Patient no.	Diagnosis	Additional diagnosis	Gender	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	FC (l-IV)*	BNP (pg/mL)	SaO <sub>2</sub> pre	TR (mmHg)	PAP (sys) (mmHg)	PAP (diast) (mmHg)	TPG (mmHg)	SAP (sys) (mmHg)	SAP (dias) (mmHg)	DPG (mmHg)	PAPd/ SAPd (cm/s)	APV (cm/s)	PFR	Treatment before procedure	Outcome
1†	iPAH	PE; resuscitation follow-up, IAS-stenting	M	16.8	64.00	183	IV	360	94	I	145	72	87	110	64	66	1.10	14.00	1.2	S+B+I	D (730 days after P)
2	iPAH + Syncope	Neurodermatitis, convulsions	F	1.87	8.70	81	IV	575	96	I	51	19	20	97	47	13	0.40	-	-	-	A (good long-term)
3	sPAH + Syncope	Surfactant-protein-C deficiency, PHC	F	7.1	17.30	104	IV	46	96	I	146	95	107	116	59	87	1.60	32.00	1.6	S + prednisolone	A no-syncope
4†	sPAH + Syncope	dTGA, ASO	M	1.6	12.00	88	IV	222	99	I	87	25	37	111	48	17	0.52	17.00	2.8	S+B+Sp	A
5	iPAH + HF	Moya-Moya-syndrome	M	19.5	71.00	192	IV	1277	94	III	149	79	87	120	73	68	1.10	-	-	S+B+Sp	D
6	iPAH + Syncope		M	4.4	14.00	98	IV	440	99	I	83	46	48	91	52	35	0.88	-	-	S+B+Sp	A
7	PAH + Syncope	MECP2 Duplication syndrome	M	1.24	7.00	68	IV	4049	98	I	94	50	53	62	33	37	1.50	14.00	1.5	-	D
8	sPAH + PHC	Undefined syndrome + PFO + PDA-occl.	M	0.09	3.2	52	IV	-	99	I	56	32	32	60	38	23	0.84	14.00	1.7	S+I+ prednisolone	D
9	sPAH + HF	Corrective surgery IAA-Typ A, CoA-stent	M	26	52.00	172	IV	232	94	II-III	106	60	62	80	50	50	1.20	-	-	S+B+Sp + PGliv	A
10	sPAH + Syncope	Nodular heterotopy (filaminA) PDA-occ	F	23.6	53.00	160	IV	48	98	I	72	26	33	135	64	16	0.42	16.00	2.3	-	A
11‡	PAH + PHC	PFO /RV-failure (17% RVEF)	F	0.4	7.00	63	IV	1919	95	I-II	119	50	61	103	53	38	0.94	17	1.9	-	A
	Mean			9.33	28	115		917	96.55	-	101	50	57	99	53	41	0.97	17.71	1.86		
	SD (±)			9.6	24.85	49.55		1186	2.02	-	33.77	23.26	25.95	22.61	11.17	23	0.40	5.97	0.50		
	Min			0.09	3.2	52		46	94.00	I	51	19	20	60	33	13	0.40	14	1.2		
	Max			26	71	192		4049	99.00	III	149	95	107	135	73	87	1.60	32	2.8		
	Median			4.4	14	98		400	96.00	I	94	50	53	103	52	37	1.02	16	1.7		

\*NYHA/Ross categories.  
 †patients with pulmonary hypertensive crisis, only ballooning of PFO  
 A, alive; APV, average peak velocity; ASO, arterial switch operation; B, Bosentan; I, iloprost; BNP, brain natriuretic peptide; CoA, Coarctation; D, death; dias, diastolic; DPG, diastolic pressure gradient; dTGA, dextro-transposition of the great arteries; EF, ejection fraction; FC, functional class; IAA, interrupted aortic arch; IAS, interatrial septum; iPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; HF, heart failure; MECP2, reversible Rett-syndrome; P, procedure; PAP, pulmonary arterial pressure; PAPd/SAPd, pulmonary to systemic diastolic pressure ratio; PDA, patent ductus arteriosus; PE, pericardial effusion; PFO, patent foramen ovale; PFR, pulmonary flow reserve; PGI, Prostacyclin (Epoprostenol); PHC, pulmonary hypertensive crisis; RV, right ventricle; S, Sildenafil; SaO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation; SAP, systemic arterial pressure; SD, standard deviation; Sp, Spironolactone; Sys, systolic; TPG, transpulmonary pressure gradient; TR, tricuspid regurgitation.

**Table 2.** Procedure-related data before and after gradual balloon dilatation of the atrial septum, in nine patients after trans-septal puncture by the Brockenhough technique.

Patient no.	AS needle (Yes/No)	Procedure (min)	Fluoroscopy (min) + VAT	Balloon size max. (mm)	RAP- pre (mmHg)	RAP- post (mmHg)	PCWP/LAP- pre (mmHg)	LAP- post (mmHg)	SaO <sub>2</sub> - post (%)	R/L-shunt at rest (Yes/No/Bi)	Subsequent treatment	AS clinical effect
1	Yes	128	14	12	13	11	6	8	90	Yes	S, SP, B	Short, Stent*
2	Yes	91	10	8	3	2	3	3	98	No	S, A	No syncope
3	Yes	281	46	12	6	7	8	5	92	Bi	S, SP, B, I + Prd	Resusc in Cath.
4	Yes	172	11	10	5	6	5	8	97	No	S, SP, A	No syncope
5	Yes	178	27	14	23	21	14	14	82	Yes	S, SP, A, B	Transient, Potts-S
6	Yes	176	19	8	8	11	4	9	93	Bi	S, SP, B	No syncope
7	Yes	196	16	8	12	12	12	12	95	Bi	S, SP, I	No syncope
8	No	155	15	8	3	3	3	6	90	Bi	S, SP, I, A	No PHC
9	Yes	-	-	14	21	-	-	20	55	Yes	S, SP, I, B	ASD-Occl 12mm
10	Yes	210	31	10	4	4	7	7	90	Bi	S, SP, A, Ambrisentan	No syncope
11	No	159	9	6	6	5	9	10	99	No	S, A	No PHC
Mean		174.6	19.8	10	9.5	8.2 7.1		9.3	89.2			
SD (+/-)		47.8	11	2.6	6.7	5.4 3.5		4.5	11.7			
Min		91	9	6	3	2 3		3	55			
Max		281	46	14	23	21 14		20	99			
Median		174	15	10	6	6.5 6.5		8	92			

\*IAS stenting  
A, amlodipine; AS, atrioseptostomy; ASD, atrial septum defect; B, Bosentan; Bi, bidirectional shunt; I, iloprost; LAP, left atrial pressure; Occl, occluder; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PHC, pulmonary hypertensive crisis; Potts-S, Potts-shunt; Prd, prednisolone; RAP, right atrial pressure; Resusc, resuscitation; R/L, right/left shunt; S, sildenafil; SaO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation; Sp, spironolactone;



**Fig. 1.** Data of a patient 4 with a history of life-threatening syncope. (a) The catheter heart cartoon; the measured PAP data obtained to different time intervals shown not only a difference between the left and right pulmonary artery but more important to the PAP data depots in Table 1, measured just before trans-septal puncture in deep sedation. The PAPs fixed on the cartoon shows a suprasystemic pressure level. By this example, the hyper-reactive pulmonary artery system can and should be demonstrated. The venous oxygen saturation of the SVC of 67% and mixed venous oxygen saturation of 69% represents a normal cardiac output in the catheter laboratory during the procedure with analgo-sedation. The LAP, measured just after trans-septal puncture and after balloon dilatation of the atrial septum, shows that the LAP is still higher than the RAP at rest demonstrating a restrictive atrial septum defect. (b) High-pressure balloon (Power-Flex) still not fully inflated within the atrial septum, starting with the first inflation immediately after trans-septal puncture; (c) 2D color echocardiography of the created restrictive atrial septum defect with a small left-to-right shunt at rest; (d) right-to-left shunt (blue color) on demand of the same patient. AoAsc, ascending aorta; IVC, inferior caval vein; LA, left atrium; LV, left ventricle; PALPr, left pulmonary artery pressure; PARPr, right pulmonary artery pressure; PCWPr, pulmonary capillary wedge pressure; RV, right ventricle.

(Cook Medical) was used. To ensure safety during the manipulation, the long sheath was advanced through the already-placed 2-F larger short sheath in all but the two youngest patients. Under biplane fluoroscopy guidance (anteroposterior [AP] and 90° lateral view) the long sheath was first advanced over a 0.035-inch guide-wire placed in the superior caval vein (SVC). After the Cook long sheath was placed in the SVC, the wire was removed. The trans-septal

needle filled with contrast medium via a 5-mL Luer-Lock syringe was then smoothly advanced 1–2 mm beyond the tip of the mandril. The needle-sheath ensemble was pulled back from the SVC into the right atrium (RA) during continuous ejection of contrast medium through the needle. For an interatrial septum (IAS) puncture, the tip of the puncture ensemble was directed posteriorly on the 90° lateral view and between the 3 and 4 o'clock positions on the AP view.

On contact with the fossa ovalis, the needle was advanced to inject contrast medium into the IAS, then advanced to the LA by further continuous injection of contrast medium. After entering the LA, the Cook sheath was advanced across the IAS and the needle replaced with a 0.035-inch guide-wire. In small children, when direct passage of the long sheath appeared to be risky, or the IAS appeared to be very thick, a coronary guide-wire ("Whisper," Abbott) was used for the advancement through the needle into the LA to allow for balloon pre-dilatation of the IAS. Removal of the sharp needle together with the mandril was carried out cautiously, to avoid guide-wire shearing. By ballooning the IAS with a coronary or peripheral balloon (3–6 mm width and 20–30 mm length), positioning of the 6-F long sheath into the LA was achieved by advancing the sheath over the deflating balloon. This trans-septal puncture technique is also the institutional approach for neonates with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum.<sup>16,17</sup> In older children and in adults, a stiff 0.035-inch Amplatzer<sup>®</sup> guide-wire was preferentially positioned in the left upper pulmonary vein. IAS balloon dilatation was then performed with high-pressure balloons; depending on the patient's size, Powerflex<sup>®</sup> or ZII-PFM<sup>®</sup> balloons with a length of 20–40 mm were used. The maximal balloon diameter was chosen depending on the desired size of the atrial communication. In all patients, the goal was to achieve a restrictive atrial communication; therefore, a somatic size-dependent communication of 4–10 mm was created. Based on our long-term experience,<sup>18</sup> static ballooning of the IAS was in part performed by sequential dilatation using balloon diameters up to a maximum of 14 mm resulting in an arterial communication of up to 8 mm Powerflex<sup>®</sup> 12 × 30 mm balloons or in adolescents and adult patients, ZII (PFM) balloons (14 × 20/40 mm) were predominantly used as the final balloon diameter with an average balloon diameter of 11 mm (range = 6–14 mm) (Table 2). Indentation by the IAS on the waist of the inflated balloon, followed by disappearance of the waist after full inflation, was identified in all procedures (Fig. 1b). If recoil was observed during deflation, repetition of inflation up to the rated burst pressures (8–12 atm) was performed. At the end of the procedure, full or partial hemodynamic data were obtained and the created atrial communication was evaluated by transthoracic echocardiography. Persistent foramen ovale dilatation without trans-septal needle puncture was performed in two patients. The same balloon material and technique were used as described. In one patient (patient 1), a Genesis premounted stent (10 × 19 mm) was placed into the IAS during a second catheterization, the balloon was smoothly inflated such that a residual hourglass shape with a waist diameter of 8 mm was achieved, creating a restrictive atrial communication. Procedural success was defined as a successful creation of a patent, but a restrictive atrial communication. Restriction was defined by echocardiography and only in part by measuring a residual RAP/LAP or LAP/RAP gradient. Considering the experience

with congenital ASDs, an atrial communication is in any case restrictive, when the diameter of the atrial communication is < 25% of the total septum length. In this context, gradual balloon dilatation of the IAS was favored in some of the patients, in order not to create an unrestricted atrial communication. The decision for re-dilatation or stent placement of the IAS during a later follow-up was made depending on the clinical condition of the patients and by echocardiographic evidence of recoil or almost closure of the created atrial septum defect.

## Results

A restrictive atrial communication was generated in all patients. The size of the communication in all of the patients was < 9 mm; the median size was 5 mm (range = 4–8 mm) as assessed by two-dimensional (2D) and color flow echocardiography immediately after the procedure. Percutaneous trans-septal approach was performed in the median of three days (range = 1–11 days) after admission. The median procedural length (including hemodynamic assessments) was 174 min (range = 91–281 min); median fluoroscopy time was 15 min (range = 9–46 min) (Table 2). There was no procedural death and there were no complications, with the exception of one patient (patient 9). In this patient, AS was uneventfully performed despite and because of unstable hemodynamics immediately following surgical Potts-shunt placement. Considering a still extreme high (20 mmHg) right atrial pressure (RAP), we performed an atrial communication. However, the pathophysiology of AS together with the reverse Potts-shunt induced a too severe hypoxemia (< 55% SaO<sub>2</sub>). Utilizing an Amplatzer 12 mm ASD occluder, the generated atrial defect was immediately closed. In addition to the described patient (patient 9), six patients showed a decrease of SaO<sub>2</sub> following the creation of an atrial communication; only one (patient 5) responded with a SaO<sub>2</sub> < 90%. The mean oxygen saturation (n = 10) decreased by 7.3 percentage points ( $P < 0.05$ ). Three patients showed (by TTE) a right-to-left shunt, five showed a bidirectional shunt, and three patients showed a left-to-right shunt at rest. The immediate obtained averaged data of RAP and left atrial pressure (LAP) did not significantly decrease ( $9.5 \pm 6.7$  to  $8.2 \pm 5.4$ ) or increase ( $7.1 \pm 3.5$  to  $9.3 \pm 4.5$ ), respectively. None of the patients subsequently experienced a syncope and all improved symptomatically with a significant ( $P < 0.01$ ) decrease in functional class (median shift I); the improvement of NYHA/Ross functional class from a median of class IV to III correlated with serum brain natriuretic peptide (BNP) values; the median serum BNP decreased from 916 pg/mL (range = 46–4049 pg/mL) to 539 pg/mL (range = 31–1848 pg/mL) ( $P < 0.05$ ) between admission and discharge. The PAH-specific medication after AS and before discharge was changed in patients with syncope and PHCs to include the PDE-5-inhibitor, sildenafil, and the calcium-antagonist, amlodipine; none of the patients had been admitted with

calcium-antagonist treatment; yet, after creation of the restrictive atrial communication, six were discharged home with additional long-acting amlodipine treatment (Table 2).

### Follow-up

All patients had an in-hospital follow-up of a median of eight days (range = 1–94 days); the outcome was followed in 11 patients over a median time of 532 days (range = 13–2082 days) after the procedure. Following the primary intervention, three patients received a second intervention 28, 50, and 238 days after the first procedure. In one patient (patient 4), the atrial septum was manipulated two times. Re-interventions were clinically and echocardiographically indicated for re-dilatation of a patent but recoiling and increasingly restrictive atrial communications. Patient 1 remained stable for 730 days after the atrial septum stent placement but died on the waiting list for lung transplantation. Patient 5, with dominant right- but bi-ventricular heart failure, had only a short clinical improvement and a trans-catheter Potts-shunt was created allowing discharge home. However, the patient had died on follow-up.<sup>15</sup> Two patients died after 452 and 92 days, respectively. After a median follow-up of 1.8 years (range = 13 days–5.7 years), seven of the 11 patients are alive. One patient (patient 11), admitted at the age of five months, normalized both her right heart function and pulmonary arterial pressures; the atrial communication was closed two years later by an Amplatzer ASD 8-mm device.

### Discussion

Although we present data on a relatively small number of patients, the present study confirms that generation of a restrictive atrial communication in PAH patients is a safe and effective approach, even as a high urgency procedure performed under resuscitation conditions. Improved techniques and materials allow performing AS at any age, even in infancy. The generation of an atrial communication might be the most effective approach in critically ill patients, but it remains a palliation.<sup>2–7</sup> At our institution, atrioseptostomy with the technique described here has been established for more than two decades as part of the “Giessen Hybrid” approach for treating newborns with hypoplastic left heart syndrome.<sup>16,17</sup> Based on this long-term and age-independent experience, we utilize AS as an early treatment in infants, children, and young adults with idiopathic and secondary PAH-associated syncope, PHC, or cardiac failure. However, weighing the risks and benefits of AS has to be considered in context of the institutional experience. Additionally, we want to emphasize that the pathophysiology of a syncope is quite different in patients with a sustained right heart failure and those of young PAH patients with repetitive life-fearing attacks often ending in severe tonic convulsions, as even observed in some of our patients (patients 2, 4, and 6). However, in both hemodynamic conditions, the generated

communication needs to be restrictive, avoiding a too large left-to-right shunt, which would favor pulmonary arterial shear stress, or in case of right heart failure, a too large right-to-left shunt already at rest with a consecutive excessive hypoxemia. In the young patients reported here, generation of a restrictive atrial septum defect prevented further syncope and PHC. According to adult PAH guidelines, AS is usually recommended as a palliative therapy for PAH in patients with end-stage right heart failure, who received maximal medical therapy or as a bridge to lung transplantation.<sup>1,8,9</sup> Regarding these guidelines, it is of our high interest to report that in young patients with a history of severe syncope or PHC, left ventricular cardiac output, mixed venous oxygen saturation, and RAP might be normal at rest, and pulmonary hypertension also under the systemic blood pressure level (Fig. 1a). In addition, as shown in some of our patients, RAPs might be low only (2–3 mmHg) or maximal (4–5 mmHg) rather related to a low volume status than clinical signs of right heart failure. However, life-threatening and repetitive syncope are nevertheless being avoided. In such a scenario, AS is utilized to treat an acute, life-threatening syncope, which is especially observed in young PAH patients with a highly reactive pulmonary precapillary vasculature. Data of the PFR support these observations of a hyper-reactive pulmonary precapillary vessel, respecting not only a residual but even exceeding endothelial function.<sup>19</sup> Therefore, based on our PAH test protocol,<sup>14,15</sup> which has included the endothelial function test for two decades, an additional therapeutic goal is to achieve a sustained pulmonary vasodilation with avoiding episodes of pulmonary vascular hyper-reactivity by supporting the endogenous vasodilative properties. Cardiac syncope, defined as an acute loss of consciousness, is related to a sudden cessation of cerebral blood flow. The pathophysiology of such a PAH-related syncope is characterized by its limits to increase acutely the pulmonary blood flow despite a well-functioning and sufficiently working right ventricle with adequately functioning right-heart valves. The left ventricle “pumps dry”<sup>3</sup> leading to reduced organ perfusion which results in clinical symptoms of chest pain and, especially in some young patients, epileptic convulsions. Incorrect diagnosis leads to long-term antiepileptic drug treatment because of epileptic-like convulsions; a direct consequence of excitement’s or other stimuli-induced imbalance of systemic oxygen delivery and oxygen consumption. During the syncope-free time, most young patients remain clinically stable because of missing congestive symptoms and a normal systemic cardiac output at rest. Therefore, creation of an interatrial-communication resulted in a dominant left-to-right or bi-directional shunt at rest, depending on the ratio of the LV and RV compliance (Fig. 1c, d). Patients with a persistent foramen ovale or an artificial atrial communication with a too restrictive, and therefore insufficient, shunt supply might clinically present with a PHC; from our perspective, the indication to enlarge the atrial communication by balloon dilatation. Despite the

limitations inherent in our cases series, the described results to treat syncope and PHC are promising.

In other scenarios—more often observed in adolescent and adult patients with insufficient RV performance and consecutive systemic vein congestion—AS is utilized to improve chronic systemic low cardiac output on expense of a slightly induced chronic hypoxemia. In our small series, the latter scenario was observed in three adult patients. Two of them finally underwent a surgical Potts-shunt. Detrimental ventricular–ventricular interactions, which reduce LV filling and severely affect LV mechanics, can likely explain an ineffective and too late performed restrictive atrial communication. In this scenario, the creation of a surgical or interventional right-to-left shunting Potts-shunt might be indicated before lung transplantation.<sup>19,22,23</sup> In a further adult patient (patient 1), AS stabilized the clinical condition, but the created atrial communication became too restrictive after a two-month follow-up. He was referred back in cardiogenic shock; during resuscitation, stenting of the atrial septum together with medical interventions saved his life and allowed the patient to be listed for lung transplant for over two years. However, this case also shows the potential problem of exclusive static balloon dilatation for creating an atrial communication. Considering the variable anatomical structure of the atrial septum, the long-term efficacy of the created communication solely performed by balloon dilatation is unpredictable. Device-based atrial communications might solve this problem in future.

### Study limitations

First, we have to consider that none of the PAH therapies/treatments currently available are curative and PAH remains a life-threatening condition. Second, creation of a restrictive atrial communication is a palliative approach. Our report is limited because of its retrospective design and a partially incomplete dataset. Follow-up imaging (i.e. MRI data) was not available to quantitate the impact of the interventions in addition to the assessment of the clinical effects and we were unable to present all detailed hemodynamic measurements. Our cohort is small and heterogeneous with respect to age, body size, and underlying causes of PAH.

### Conclusion

Our results documenting the generation of a restrictive atrial communication in a small cohort of children and young adults with life-threatening PAH are still encouraging. The creation of an atrial defect using a trans-septal needle technique followed by gradual ballooning allows the generation of a tailored restrictive communication. Such a procedure should be considered as a safe, cost-effective therapeutic palliation in the setting of PAH-related syncope and PHC. Palliation of choice of syncope as a consequence of a highly reactive precapillary pulmonary vasculature might be the

combination of a restrictive atrial communication with endothelium targeted PAH-specific drugs, especially in young children. It is worth emphasizing that the AS must not necessarily induce cyanosis with a right-to-left shunt at rest in order to be effective in young PAH patients with syncope or PHC; the latter is indeed the case in patients with congestive right heart failure. In the near future, device-based interatrial flow regulators with a defined diameter < 10 mm are becoming available having the potential to avoid spontaneous closure and re-interventions.<sup>24</sup> However, the described procedure of AS should not be limited by the number of interventionists with access to such devices, rather these life-saving interventions need to be available to all patients who may benefit.

### Conflict of interest

The author(s) declare that there is no conflict of interest.

### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

1. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037–2099.
2. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028–2035.
3. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92(7): 969–972.
4. Rothman A, Slansky MS, Lucas VW, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 682–686.
5. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 1343–1348.
6. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733–1744.
7. Sandoval J and Torbicki A. Atrial septostomy. In: Voelkel D and Schranz D (eds) *The Right Ventricle in Health and Disease*. New York: Springer, 2015, pp.419–438.
8. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–1619.
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society

- (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
10. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, et al. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 779–784.
  11. Lammers A, Haworth SG and Diller GP. Atrial septostomy in patients with pulmonary hypertension: should it be recommended? *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(3): 363–376.
  12. Rosovec A, Montanes P and Oakley C. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449–458.
  13. Young DM. Fate of the patient with Eisenmenger's syndrome. *Am J Cardiol* 1971; 28: 658–669.
  14. Apitz C, Zimmermann R, Kreuder J, et al. Assessment of pulmonary endothelial function during invasive testing in children and adolescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(2): 157–164.
  15. Apitz C, Hansmann G and Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102(Suppl. 2): ii23–29.
  16. Schranz D, Bauer A, Reich B, et al. Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 365–373.
  17. Rupp S, Michel-Behnke I, Valeske K, et al. Implantation of stents to ensure an adequate interatrial communication in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2007; 17(5): 535–540.
  18. Schranz B, Akintuerk H and Voelkel NF. 'End-stage' heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart* 2017; 103(4): 262–267.
  19. Celermajer DS, Cullen S and Deanfield JE. In vivo detection of endothelium dependent and independent pulmonary artery relaxation in children. *Br Heart J* 1993; 69: 298–302.
  20. Schranz D, Kerst G, Menges T, et al. Transcatheter creation of a reverse Potts shunt in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with Moyamoya syndrome. *EuroIntervention* 2015; 11(1): 121–123.
  21. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 1137–1142.
  22. Baruteau AE, Serraf A, Levy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 817–824.
  23. Boudjemline Y, Sizarov A, Malekzadeh-Milani S, et al. Safety and feasibility of the transcatheter approach to create a reverse potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2017; 33: 1188–1196.
  24. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, et al. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 1145–1153.

Quelle: Bauer A, Khalil M, Schmidt D et al. Creation of a restrictive atrial communication in pulmonary arterial hypertension (PAH): effective palliation of syncope and end-stage heart failure. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018776518.



## Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion

Anna Bauer<sup>1</sup> · Markus Khalil<sup>1</sup> · Monika Lüdemann<sup>1</sup> · Jürgen Bauer<sup>1</sup> · Anoosh Esmaili<sup>2</sup> · Roberta De-Rosa<sup>3</sup> · Norbert F. Voelkel<sup>4</sup> · Hakan Akintuerk<sup>1</sup> · Dietmar Schranz<sup>1,2</sup>

Received: 1 March 2018 / Accepted: 12 April 2018 / Published online: 16 April 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

### Abstract

**Background** Left atrial decompression is considered in patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). We aimed to evaluate the feasibility and efficacy of transcatheter generation of a restrictive atrial septum communication to manage HFpEF from infancy to adulthood with cardiomyopathy and congenital heart defect.

**Methods and results** From June 2009 to December 2016, 24 patients (50% with an age less than 16 years) with HFpEF were palliated; NYHA/Ross class IV ( $n=10$ ); median systemic ventricular ejection fraction 64 (range 35–78)%. Cardiomyopathy was classified as a restrictive ( $n=4$ ) or hypertrophic ( $n=2$ ). (75% related to congenital heart defects) Three patients had a systemic right ventricle; in the majority of patients, HFpEF was associated to complex congenital heart defects ( $n=18$ ). Mean pulmonary arterial pressures (PAP systolic/diastolic) were 56/28 ( $\pm 24/13$ ), left atrial pressures (LAP, v-, a-wave, mean) 26/25/20 ( $\pm 7/10/6$ ). Trans-septal puncture was used in 22 patients; foramen ovale dilatation in 2 patients. Median balloon size was 12 (range 6–18) mm; procedure time including diagnostic measures 125 (83–221) min. No procedural death or complications were observed. Mean LA-pressures decreased significantly to 19/19/15  $\pm 6/8/5$  mmHg ( $p=0.05$ ); median brain natriuretic peptide (BNP) decreased from 392 (range 93–4401) pg/ml median BNP to 314 (range 61–1544) pg/ml ( $p=0.05$ ). Three patients died; one patient received orthotopic heart and one patient a heart–lung transplantation. No patient required so far an assist device. Clinical improvement occurred in all patients, in some after additional surgical or interventional approach.

**Conclusions** Transcatheter LA decompression is an age-independent, effective palliation treating patients with HFpEF.

**Keywords** Diastolic heart failure · Preserved ejection fraction · Atrial septostomy, restrictive atrial communication

### Introduction

Heart failure (HF) is a complex syndrome and a leading cause of mortality and morbidity worldwide at any age [1–3]. Chronic heart failure has two distinct phenotypes: HF with reduced (HFrEF) and HF with preserved ejection fraction (HFpEF); each accounting for about half of all adult patients with HF [3, 4]. Recently, heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF), defined by a slight impaired EF ( $\geq 40$ –50%) of a subaortic left ventricle (LV), was additionally introduced as a subgroup [5]. Considering an anatomical right ventricle (RV) as a systemic heart chamber, precise threshold for reduced RV-EF is missing. Assigning the echocardiographic guidelines for RV function assessment, a reduced RV

✉ Dietmar Schranz  
dietmar.schranz@kgu.de

<sup>1</sup> Hessen Pediatric Heart Center, Justus Liebig University Clinic Giessen, Giessen, Germany

<sup>2</sup> Hessen Pediatric Heart Center, Johann-Wolfgang Goethe University Hospital Frankfurt, Theodor-Storm-Kai. 7, 60590 Frankfurt, Germany

<sup>3</sup> Cardiovascular Department, University of Salerno, Fisciano, Italy

<sup>4</sup> Free University Medical Center (VUMC) Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands



Acknowledgement: Reproduced with permission from Springer Nature

fractional area change is defined by a value of less than 35% [6]. The etiology and pathogenesis differ between adult and pediatric patient populations [7, 8]. In general, HFpEF in infants and children is an underappreciated HF phenomenon. Moreover, non-specific symptoms of diastolic heart failure are not only associated with restrictive (RCM) or hypertrophic (HCM) cardiomyopathies, but also prevalent in various congenital heart defects before and after surgical palliation or repair [7, 9]. The exact mechanisms of the ventricular-vascular dynamics remain poorly understood, in particular the ventricular filling pattern and the atrio-ventricular coupling [9, 10]. Indeed, a better understanding of the pathophysiological mechanisms leading to HFpEF is a prerequisite for the development of effective therapeutic strategies [11–13]. There is no pharmacological therapy that has currently been shown to improve outcome in patients suffering from this clinical syndrome and the mortality and morbidity of patients with HFpEF remain still high [11, 14–16]. As stated, the clinical symptoms are non-specific. Infants and children develop symptoms of tachypnea, adult's dyspnea during exercise or already at rest; both correlate with pulmonary congestion, atrial-ventricular uncoupling and atrial tachyarrhythmia. Because a reduction of the left atrial pressure (LAP) may be associated with improved outcome in patients with HFpEF [14], diuretics are recommended as first-line medication [15]; they are routinely administered and chronically prescribed disregarding the disadvantages of long-term diuretic treatment [16, 17]. Instead, when left atrial (LA) dilatation is followed by an increase in LAP, which leads to pulmonary congestion and edema, the question of a "first-line" decompression of the left atrium arises, before a high dose diuretic regimen is introduced [18]. There is recent evidence that in adult patients with chronic HF the creation of a small, but restrictive—atrial septal defect (ASD) that results in a pressure dependent, unidirectional left-to-right atrial shunt may protect against the impact of LA-hypertension and prevent acute cardiac decompensation [19, 20]. Follow-up data at one year after the interatrial shunt device implantation showed that the procedure was safe and provided a sustained clinical benefit in patients with HFpEF [21]. In addition, it has been reported that a residual communication after percutaneous mitral valve repair (using a Mitraclip device through a 22F guiding catheter) resulted in a volume- and pressure relief of the left atrium [22]. We hypothesize that in the setting of high LAP associated with pulmonary congestion presently requiring high-dose or prolonged diuretic treatment atrial decompression should be considered as a palliative alternative. Here we evaluate the feasibility and efficacy of percutaneous atrioseptostomy for creating a restrictive

atrial septal defect (rASD) with the goal to unload the left atrium and ventricle in patients with HFpEF.

## Patients and Methods

We conducted a retrospective analysis on 37 percutaneous atrio-septostomies (AS) performed in 24 patients (median age: 16 years; range 0.4–77 years) with HFpEF induced by genetically determined cardiomyopathies and/or congenital heart disease (CHD). In detail, 6 patients suffered from cardiomyopathies (restrictive cardiomyopathy—RCM—in 4, hypertrophic cardiomyopathy—HCM—in 2 cases) and 18 patients had CHD (of whom, 17 suffered from complex CHD and had already undergone to surgical or percutaneous repair or palliation). Detail on specific diagnosis as well as about clinical and demographic features of the study patients is listed on Table 1; the demographic data spanning the time from June 2009 to December 2016. HFpEF was diagnosed if patients had symptoms of HF based on a functional classification (NYHA or Ross in young children) and the hemodynamically assessed left (or, in the case of a systemic right ventricle—RV—right) ejection fraction above 45 (35)%. At the time of admission, the median ejection fraction of the systemic ventricle was 64 (range 35–78)%; all, but two of the patients were in functional class III or IV ( $n=10$ ). A restrictive or hypertrophic cardiomyopathy was observed in four and two patients, respectively. Three patients had a systemic RV due to a congenital corrected transposition of the great arteries (ccTGA) morphology in two, and a d-TGA-anatomy with an atrial switch (Senning) palliation in one. Invasive hemodynamic assessment at admission revealed a median right atrial pressure (RAP) of 7 (range 2–18) and a left atrial pressure (LAP) of 20 (range 12–38) mmHg. The median end-diastolic pressure of the systemic ventricle was 21 (range 8–36): three patients had a resting end-diastolic pressure in a range of 8–11 mmHg, two of them associated with a mild mitral valve stenosis, one of them with a giant left atrium. Median arterial pulse-oximetric oxygen saturation at admission was 97 (range 89–99)%, together with a median  $SO_2$  obtained from the superior caval vein of 70 (range 60–87)% corresponded with a quite normal cardiac output at rest. All but one patient had pulmonary hypertension by WHO definition [10]; the median pulmonary arterial pressures (PAP) were systolic 48 (range 24–115) mmHg and diastolic 22 (range 13–65) mmHg. The precapillary pressure component, defined by the invasively measured transpulmonary pressure gradient (difference of the mean PAP and mean LAP/wedge pressure), was 12 (2–54) mmHg and the median diastolic pressure gradient was 6 (range 0–47) mmHg. Applying the definition of combined post-capillary pulmonary hypertension (CpcPH), which occurs at a transpulmonary pressure gradient (TPG) above 15 mmHg

**Table 1** Patient characteristics at the time of hospital admission and late outcome data

Pat. ID	Diagnosis	Specific diagnosis and procedure	Gender (f/m)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	F-class (I–IV NYHA/Ross)	BNP (pg/ml)	LV (RV)–EF Pre (%)	LVEDD (RV) Pre (mm)	LAP-Pre (mean) mmHg	PAP-Pre (s/d/m) mmHg	LV (RV) EDP-Pre mmHg	Outcome
1	RCM	LV–RCM, IpcPH, intermittent atrial fibrillation	f	33	92	164	III	388	61	60	20	48/20/29	27	D (3 years later [abdominal surgery])
2	ccTGA + VSD	VSD closure, TV repair, PAB, Myocarditis	m	34	61	172	III	225	45	88	13	42/13/23	16	A
3	Complex CHD	Fontan; bronchitis fibropalstica, R-isomerism, TAMVI	f	4.90	17	120	IV		69	32	16	24/16/18		D (6 months after HTX)
4 <sup>a</sup>	RCM	LV–(RV)–RCM, MR I–II <sup>o</sup> , IpcPH	m	6.6	19	116	IV	1788	65	39	21	45/29/36	25	A/HTX (8 months later)
5	Complex CHD	Shone-C, B LV + VSD; surg. repair; aHCM	f	4.4	14	106	IV	613	57	34	20	57/26/36	21	A (not listed to date)
6	CDH	Severe CoA, VSD repair; aHCM, CpcPH	f	2.70	12	88	IV	2690	77	3	20	82/44/57	25	A (referred for HTX-evaluation)
7 <sup>b</sup>	Complex	Bioprostheses of AV and MV, repair TV; PM, AVB II; PLE	f	77	49	168	III–IV	93	68	42	21	58/22/33	14	A (TAMVI)
8	Complex	CoA, intermittent atrial fib. + flutter; MR I–II <sup>o</sup>	m	30	69	172	III	120	72	59	12	39/21/28	11	A/O/P (MV-repair provided)

Table 1 (continued)

Pat. ID	Diagnosis	Specific diagnosis and procedure	Gender (f/m)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	F-class (I–IV) NYHA/Ross	BNP (pg/ml)	LV (RV)–EF Pre (%)	LVEDD (RV) Pre (mm)	LAP-Pre (mean) mmHg	PAP-Pre (s/d/m) mmHg	LV (RV) EDP-Pre mmHg	Outcome
9	HNOCM	AICD; resuscitation	f	14	62	160	IV	1167	78	33	19	46/21/31	15	A/HTX (2 months later)
10 <sup>a</sup>	RCM	RCM, MR, giant LA, good biventricular function	f	11	37	157	III	403	72	43	14	37/17/26	26	A
11	Complex CHD	Taussig–Bing/ASO; DORV, AST, hAOA; LV-RVOTO, aHCM	m	0.80	7	75	IV	4401	49	32	17	42/18/23		A
12 <sup>a</sup>	Complex CHD	HLHC, BLV; AvS; hAOA, CoA; GI-hybrid; MSP/MIP	m	0.87	9	80	IV	385	62	33	24		28	A/MV-repair, PDA-Melody; goal DSO
13 <sup>c</sup>	Complex CHD	DORV, sub-AO-VSD, BLV, parachute MV, CoA	m	0.35	5	58	III	552	64	11	18			A/mOP's, Potts shunt, BVR+MV (Melody)
14 <sup>b</sup>	Complex CHD	AS, LV-EFE, hAOA, TAVI, CpcPH, pregnancy decomp	f	29	79	170	III	205	59	48	29	114/49/74	26	A [HLTx 4 years after I.A.S (2x)]
15	ccTGA, sHOCM	TI I-II°; IpcPH, arrhythmias, schizoprenic paranoia	f	33	102	167	IV		55	53	38	59/40/47	15	D (2 months later, surgical repair)

**Table 1** (continued)

Pat. ID	Diagnosis	Specific diagnosis and procedure	Gender (f/m)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	F-class (I–IV) NYHA/Ross	BNP (pg/ml)	LV (RV)–EF Pre (%)	LVEDD (RV) Pre (mm)	LAP-Pre (mean) mmHg	PAP-Pre (s/d/m) mmHg	LV (RV) EDP-Pre mmHg	Outcome
16 <sup>a</sup>	RCMLV > RV	CpcPH	m	4.3	13	88	III	2928	48	42	23	70/35/52	24	A (4 years later 2, AS, not listed)
17 <sup>a</sup>	Complex CHD	Shone complex; AS, CoA repair; CpcPH, HLTx listed	m	22	63	168	IV	397	45	60	29	115/65/83	36	A (surg. Potts-shunt; 5 years delisted)
18	Complex CHD	CoA-repair, restrictive LV, giant LA; parachute MV; IpcPH	m	0.69	9	75	III	257	73	28	17	65/25/37	8	A (MV-replacement 3ys later)
19	Complex CHD	Shone complex, Ross-Konno; AOA repair; SSS + pAF	m	7	16	110	III	203	68	38	18	45/20/28	10	A/OP (MV/PV-replacement)
20	HCM	HNOCM LV > RV; giant LA; IpcPH	m	18	63	174	IV	1941	68	43	29	48/27/38	22	A (bridging for HTX)
21 <sup>a</sup>	Complex CHD	Corrected VSD's, parachute MV; AT; aRLV; CpcPH	f	42	94	169	III	156	69	47	17	81/39/56	14	A (2 years later second AS)
22	Complex CHD	dTGA, Senning, interv. VSD-occlusion; AoVR; SSS, pAT	m	33	67	176	II	277	35	58	17	28/17/21	24	A/OP (provided AoV-replacement)

Table 1 (continued)

Pat. ID	Diagnosis	Specific diagnosis and procedure	Gender (f/m)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	F-class (I–IV) NYHA/Ross	BNP (pg/ml)	LV (RV)–EF Pre (%)	LVEDD (RV) Pre (mm)	LAP-Pre (mean) mmHg	PAP-Pre (s/d/m) mmHg	LV (RV) EDP-Pre mmHg	Outcome
23	Complex CHD	Cong.MS, surgical repair; pAT; pulmonary infections	f	26	55	160	II–III	125	78	39	13		10	A/O/P (dIP>MV; provided TAMVI)
24	Complex CHD	Dextro-C.; common atrium; MV-replac.; pAT; IpcPH	f	29	69	170	III	405	54	76	17	39/21/26		A (provided pregnancy)
		Mean		19.32	45	136.0		896	62.1	43.4	20.1	56/28/38	19.9	
		Standard dev. (±)		17.92	31	39.8		1120	11.4	18.0	6.0	24/13/17	7.0	
		Median		16.00	52	160.0		392	64.5	42.0	18.5	48/22/33	21.5	
		Min		0.35	5	58		93	35	3	12	24/13/18	8.0	
		Max		77.00	102	176		4401	78	88	38	115/65/83	36.0	

A alive, A\* lost of follow-up, aHCM acquired hypertrophic cardiomyopathy, AJCD automated implantable cardio-defibrillator, AoVR aortic valve regurgitation, ASO arterial switch operation, AT atrial tachycardia, AVB atrio-ventricular block, AVS aortic valve stenosis, bPAB bilaterales banding, BLV borderline left ventricle, BNP brain natriuretic peptide, C complex, CHD congenital heart defect, CoA coarctation, ccTGA congenital corrected, CpcPH combined post-capillary pulmonary hypertension, D death, DORV double outlet right ventricle, DPG diastolic pressure gradient, dTGA dextro-transposition of the great arteries, Dextro-C. dextrocardia, EF ejection fraction, EFE endocardial fibroelastosis, F. functional, f female, fHNOCM familial hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy, fib fibrillation, flur flutter, IAS interatrial septum, IpcPH isolated post-capillary pulmonary hypertension, hAOA hypoplastic aortic arch, HCM hypertrophic cardiomyopathy, HF heart failure, HTX heart–lung transplantation, LA left atrium, LAP left atrial pressure, LV left ventricle, LVEDD left ventricular end-diastolic diameter, m male, MR mitral valve regurgitation, MS mitral stenosis, MV mitral valve, OP operation, PAB pulmonary artery banding, PAP pulmonary arterial pressure, pAT paroxysmal atrial tachycardia, PAPd/SAPd pulmonary to systemic diastolic pressure ratio, PDA patent ductus arteriosus, Pmt+ reverse Potts shunt, RCM restrictive cardiomyopathy, RV right ventricle, RVOTO right ventricular outflow tract obstruction, SAP systemic arterial pressure, Sys systolic, TAMVI transapical mitral valve implantation, TAVI transapical valve implantation, TR tricuspid regurgitation

<sup>a</sup>One

<sup>b</sup>Two

<sup>c</sup>Three additional intervention (s)

and/or diastolic gradient (DPG) in adults above 7 mmHg [23, 24], six patients had CpcPH.

Informed written consent was obtained from all patients or their parents before the interventional procedures were performed; the Institutional Review Board had approved the analysis of the retrospectively collected data.

Statistical data were calculated with SPSS (IBM). Descriptive data are presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or median and range, as appropriate. Significance was calculated using the Student's *t* test for paired and the Wilcoxon test for unpaired samples. A *p* value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or median and range. All variables were analyzed only if both pre and post intervention data were available.

### Interventional technique

All procedures were performed guided by fluoroscopy and echocardiography immediately before and after the procedure. Local anesthesia was performed in all patients; young children received analgesia. The procedure and results are summarized in Table 2 and Fig. 1a–d. Infants and young children received diazepam or midazolam combined with ketamine; adolescents or adults only by request, pethidine as a single intravenous dose and/or propofol as a continuous infusion in a dosage of 1–2 mg/kg h. Femoral vein access was secured with an 8 French or 10 French Terumo® short sheath, while for the three youngest patients we used a 6 French sheath. For diagnostic purposes, femoral arterial access was secured with a 4 or 5 French Terumo® sheath. In stable patients, a complete hemodynamic assessment was performed prior to the intervention, in critically ill patients, an intervention-directed procedure was performed. Trans-septal puncture was performed in 21 patients using a Brockenbrough technique (Table 2) with a needle length of 56 or 71 cm (Cook-Medical). In children, the needle was loaded into a 6F, 48-cm-long Check-Flow performer® Introducer (Cook-Medical); in adolescents and adults an 8F Mullins sheath (Cook-Medical) was used. To ensure safety during the manipulation, the long sheath was advanced through the already placed 2F larger short sheath in all, but three patients. Under biplane fluoroscopy guidance antero-posterior (AP) and 90° lateral view, the long sheath was first advanced over a 0.035-in. guide-wire placed in the superior caval vein (SVC). After the Cook-long sheath was placed in the SVC, the wire was removed. The trans-septal needle filled with contrast medium via a 5-ml Luer-Lock syringe, was then smoothly advanced 1–2 mm beyond the tip of the mandril. The needle-sheath ensemble was pulled back from the SVC into the right atrium (RA) during continuous injection of contrast medium through the needle. For an interatrial septum (IAS) puncture, the tip of the puncture ensemble was

directed posteriorly on the 90° lateral view and between a 3 and 4 o'clock position the AP view. With contact of the fossa ovalis, the needle was advanced to inject contrast medium into the IAS, then advanced to the LA by further continuous injection of contrast medium. After entering the LA, the Cook sheath was advanced across the IAS and the needle replaced with a 0.035-in. guide wire. In small children, when direct passage of the long sheath appeared to be risky, or the IAS appeared to be very thick, a coronary guide-wire (“Whisper”, Abbott) was used for the advancement through the needle into the LA to allow for balloon pre-dilatation of the IAS. The removal of the sharp needle together with the mandril was carried out cautiously to avoid guide-wire shearing. By ballooning the IAS with a coronary or peripheral balloon (3–6 mm width and 20–30 mm length), positioning of the 6F long sheath into the LA was achieved by advancing the sheath over the deflating balloon. This trans-septal puncture technique is also the institutional approach for neonates with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum [25, 26]. In older children and in adults, a stiff 0.035-in. Amplatzer®-guide-wire was positioned in the left upper pulmonary vein. IAS-balloon dilatation was then performed with high-pressure balloons; depending on the patient's size, Powerflex®, ZII-PFM® or Atlas® balloons with a length of 20–40 mm were used. The maximal balloon diameter was chosen depending on the desired size of the atrial communication. In all patients, the goal was to achieve a restrictive atrial communication; therefore, a somatic size-dependent communication between 4 and 10 mm was created. Based on our long-term experience [27], ballooning of the IAS was in part performed by sequential dilatation using balloon diameters up to a maximum of 18 mm resulting in an arterial communication of up-to 9–10 mm. Powerflex® 12  $\times$  30 mm balloons or in adolescents and adult patients, ZII® (PFM) balloons (16  $\times$  20 mm) or 18  $\times$  20 Atlas® were predominantly used as the final balloon diameter with an average balloon diameter of 12 (range 6–18) mm (Table 2). Indentation by the IAS on the waist of the inflated balloon, followed by disappearance of the waist after full inflation was identified in all procedures (Fig. 1a–d). If recoil was observed during deflation, repetition of inflation up to the rated burst pressures (8–18 atm.) was performed. At the end of the procedure, full or partial hemodynamic data were obtained and the created atrial communication was evaluated by trans-thoracic echocardiography. Persistent foramen ovale dilatation without trans-septal needle puncture was performed in three patients. Identical balloon material and technique were used, as described. In one patient (no. 16), a Genesis premounted stent (10  $\times$  19 mm) was placed into the IAS during a second catheterization, the balloon was smoothly inflated such that a residual diabol shape, with a waist diameter of about 8 mm was achieved to create a restrictive atrial communication. Procedural success was

**Table 2** Procedure-related data before and after generating a restrictive atrial communication; 24 patients were treated using a trans-septal Brockenbrough needle technique

Pat. ID	Brockenbrough yes/no	Procedure (min)	Fluor- oscopy (min)	Ballon- size (mm)	RAP-Pre (mean) (mmHg)	LAP-Pre (v/a/m) (mmHg)	LAP-Post (v/a/m) (mmHg)	BNP-Pre (pg/ml)	BNP-Post (pg/ml)	Immediate outcome
1	Yes	118	14.00	14	2	26/38/20	20/28/14	388	314	NYHA I-II, no diuretics
2	Yes	145	11.00	12	3	18/26/13	12/10/7	225	177	Clinical improvement, NYHA II
3	Yes	119	17.00	12	9	18/21/16	15/17/13		523	Slight clinical improvement
4 <sup>a</sup>	Yes	83	8.50	14	7	27/21/21	21/16/15	1788	887	NYHA III; but no assist
5	Yes	109	14.00	8	3	26/31/20	18/23/15	613		Clinical improvement, NYHA III
6	Yes	218	40.00	8	10	17/23/20	12/14/12	2690		Clinical improvement, NYHA II
7 <sup>a</sup>	Yes	111	13.00	18	10	40/12/21	33/13/17	93	166	Transient improvement
8	Yes	94	8.00	14	4	12/15/12	12/14/10	120	61	Slight clinical improvement
9	Yes	171	19.00	16	7	24/24/19	19/13/12	1167	251	Remained listed for HTX
10 <sup>a</sup>	Yes	91	7.00	12	6	20/15/14	17/16/12	403	350	Clinical improvement NYHA III
11	No (ballon)	131	20.00	6	10	25/27/17	17/23/15	4401	682	Improved, no diuretics
12 <sup>a</sup>	Yes	221	13.50	8	4	31/29/24	27/24/20	385	354	Improved
13 <sup>c</sup>	Yes	118	11.50	10	6	28/14/18	15/9/9	552	92	Transient improvements
14 <sup>b</sup>	Yes	94	12.00	18	15	33/40/29	33/40/29	205	447	Improved
15	Yes	127	19.50	18	18	27/54/39	23/38/24			Clinical improvement NYHA III
16 <sup>a</sup>	Yes	156	22.50	10	14	34/34/23	23/13/18	2928	1140	Improved, no diuretics
17 <sup>a</sup>	Yes (+stent)	147	38.00	10	8	33/28/29	24/22/21	397	135	Questionable clinical improvement
18	Yes	207	25.00	14	2	30/20/17	21/15/14	257	1527	Clinical improvement, NYHA I-II
19	Yes	134	21.00	14	7	23/19/18	16/21/15	203	293	Clinical improvement, NYHA II
20	Yes	83	9.50	16	9	40/31/29	20/13/12	1941	1544	Clinical improvement, NYHA I-II
21 <sup>a</sup>	Yes	204	28.50	10	8	18/23/17	17/24/15	156	74	Clinical improvement, NYHA I-II
22	Yes	111	24.00	12	2	24/28/17	14/16/11	277		Slight clinical improvement
23	No (ballon)	133	17.00	16	3	19/14/13	16/14/9	125		Slight clinical improvement
24	Yes	124	10.50	8	7	21/14/17	14/21/12	405	209	Clinical improvement, NYHA II
Mean		135.4	17.7	12.4	7.3	26/25/20	19/19/15	896	486	
St.dev. (±)		40.7	8.6	3.5	4.1	7/10/6	6/8/5	1121	453	
Median		125.5	15.5	12.0	7.0	26/24/19	18/16/14	392	314	
Min		83	7	6	2	12/12/12	12/9/7	93	61	
Max		221	40	18	18	40/54/39	33/40/29	4401	1544	

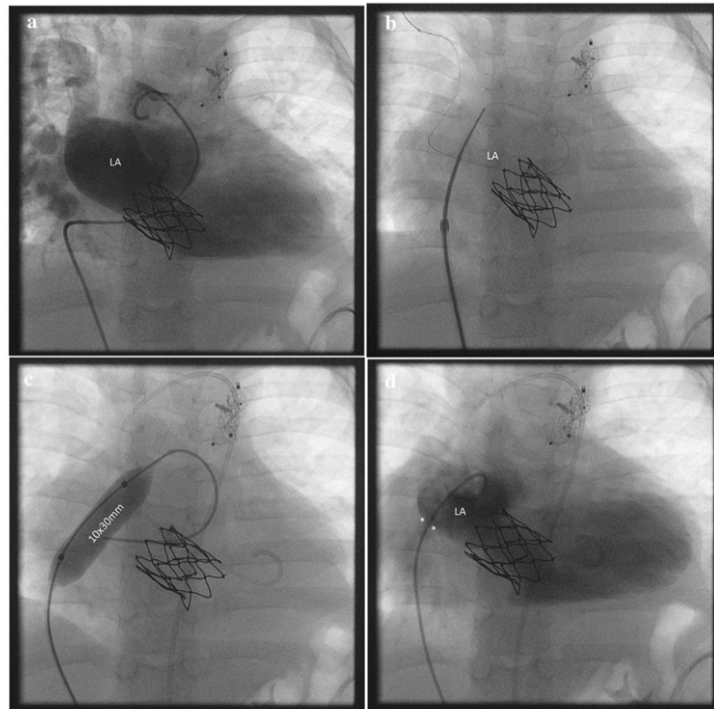
a a-wave, ASD atrial septum defect, BNP brain natriuretic peptide, NYHA New York Heart Association functional class, LAP left atrial pressure, m mean, PHC pulmonary hypertensive crisis, Potts-S Potts shunt, RAP right atrial pressure, v v-wave

<sup>a</sup>One

<sup>b</sup>Two

<sup>c</sup>Three additional intervention (s)

**Fig. 1 a–d** Shows angiographic images of sequential interatrial shunt generation (patient no. 12). **a** Shows the enlarged left atrium (LA) and the 14 mm Melody<sup>®</sup> stent valve in mitral position after pulmonary arterial angiography. Additionally pictured is the former arterial duct, which was stented for an interim “Potts”-like right–left-shunt. This shunt was later occluded, after a bi-ventricular repair was performed. **b** Shows the trans-septal puncture with the needle positioned in the left atrium through which a Whisper<sup>®</sup> coronary wire is advanced and positioned in the LA and right upper pulmonary vein. The technique for advancing the 6Fr long sheath is described in detail in the Method section. **c** Shows an inflated 10×30 mm Powerflex<sup>®</sup> high-pressure balloon positioned within the atrial septum (IAS) to create a restrictive atrial septum defect. **d** Shows a left-right-shunt with a diameter of about 5–6 mm after IAS dilatation and expansion of the Melody-stent to a diameter of 16 mm

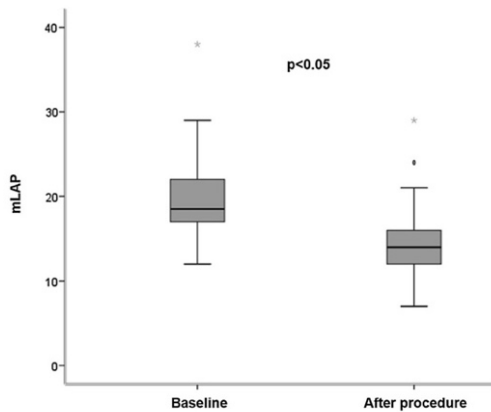


defined as a successful creation of a patent, but restrictive atrial communication. Restriction was defined by echocardiography with an atrial communication between 4 and 10 mm and by measuring a residual left to right atrial pressure gradient. Regarding the experience with congenital ASDs, an atrial communication is in any case restrictive, when the diameter of the atrial communication is less than 20–25% of the total septum length. In this context, gradual balloon dilatation of the IAS was favored in some of the patients, in order not to create an unrestrictive atrial communication. The decision for re-dilatation or stent placement of the IAS during a later follow-up study was made depending on the clinical condition of the patients and by echocardiographic evidence of recoil or subtotal closure of the created atrial septum defect.

## Results

A percutaneous trans-septal approach was used between 1-day (range 0 and 170) days after admission. A restrictive atrial communication was generated without mortality or major morbidity; one patient developed a transient atrial tachycardia. As routinely assessed by two-dimensional

and color Doppler echocardiography the generated size of the defects was less than 11 mm (range of 4–10 mm). The median procedural length of time (which included hemodynamic assessments) was 126 (range 83 and 221) min and the median fluoroscopy time was 16 (range 7 and 40) min (Table 2). Considering a median right atrial pressure of 7 (range 2–18) mmHg, the right to left atrial pressure gradient was 13 (range of 10–20) mmHg. After generation of a restrictive atrial communication, left atrial pressures (LAP; v-wave, a-wave, mean) significantly ( $p < 0.035$ ) decreased from 26/25/20 ( $\pm 7/10/6$ ) to 19/19/15 ( $\pm 6/8/5$ ) mmHg (Fig. 2). All patients showed a left-to-right shunt by trans-thoracic echocardiography. None of the patients developed worsening of their functional class; all of the patients demonstrated an immediate improvement of NYHA/Ross from a median of III–IV (range II–IV) to II (range I–II to III). The improvement of the NYHA/Ross functional class from a median of class IV to II–III correlated with serum brain natriuretic peptide BNP values ( $n = 18$ ); the median (BNP) decreased from 393 (93–4401) pg/ml to 303 (range 61–1544) pg/ml ( $p < 0.05$ ) between admission and discharge (Fig. 3). In three of four patients with RCM, diuretic treatment could be stopped after creation of a restrictive atrial communication (Table 2).

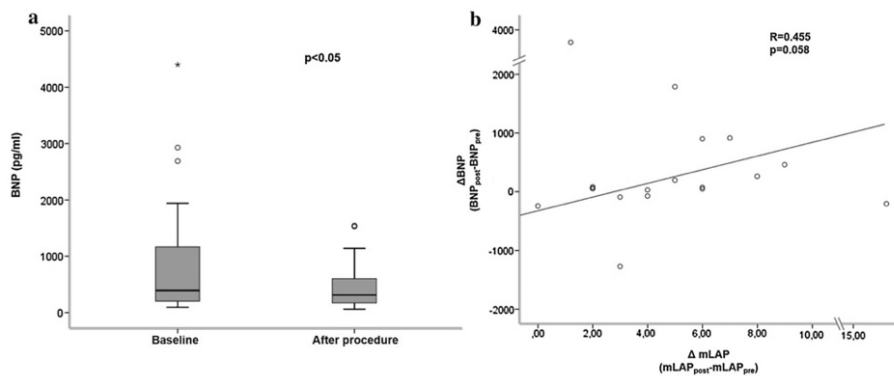


**Fig. 2** Shows the decrease of the mean left atrial pressure (mLAP) before and after generation of a restrictive atrial communication

### Follow-up studies

All patients had an in-hospital follow-up in a median of 1 (range 1–70) day; the outcome was followed in 22 over a median time of 1.6 (range 0.3–4.8) years after the procedure. Following the primary intervention, ten patients needed a second IAS dilatation in a median time of 188 (range 52–756) days after the first intervention because of too restrictive therefore ineffective communication. In all cases, new IAS dilatation including re-trans-septal puncturing was performed without complication, too. In one of these patients (no. 4), placement of a left-ventricular assist device could be avoided by generation of a restrictive atrial communication; trans-septal puncture was performed in an almost

sitting position avoiding acute lung edema. Eight months after the first atrial septum manipulation, orthotopic heart transplantation was successfully performed; the atrial communication was re-dilated 2 months after the first procedure. One patient (no. 17) received an atrial stent placement utilizing the shrunk ASD, at the time when a surgical Potts shunt was successfully performed, but the atrial communication became too restrictive and symptoms of pulmonary congestion again developed [28]; this patient is not any longer listed for heart–lung transplantation, he is now for more than 4 years living as a functional class II patient. One patient (no. 13) needed two repetitive balloon dilations of the IAS; another patient (no. 12), originally admitted as an infant with complex CHD received all together five IAS manipulations before and after a parallel circulation was created (Fig. 1a–d); at first the atrial manipulation was performed to palliate the patient with a left-to-right shunt at the atrial and right-to-left shunt on the arterial level, as patient no. 16, but also after a finally performed bi-ventricular repair with a Melody-valve in mitral position [29]. During the follow-up time, which ended December 2016, three patients died, one of them after technically successful heart transplantation (HTX). Patient no. 1 remained stable over 3 years, with one further re-dilatation of the IAS; she had planned to become pregnant, but she died suddenly during a non-cardiac surgery. Patient no. 3, (in part published) following a transapical mitral valve implantation (TAMVI) with failing Fontan circulation and severe fibro-plastic bronchitis [30] received an uneventful restrictive atrial communication after technically successful heart transplantation (HTX); considering a donor to recipient weight ratio of 0.8, the donor heart showed a restrictive cardiac physiology with intermittent pulmonary edema and the need of high dosages of diuretics; the palliation allowed discharge to her home, however,



**Fig. 3** **a** Shows the decrease of brain natriuretic peptide (BNP) before and after generation of a restrictive atrial communication; **b** demonstrates the relationship of BNP-serum values to the extent of mean left atrial pressure (mLAP)

the lymphatic disease persisted and she died 6 months later due to multi-organ failure. A third, adult patient (no. 15) with ccTGA died after cardiac surgery that had focused on tricuspid valve repair; the generation of a restrictive atrial communication had improved her clinical condition prior to surgery.

## Discussion

Based on the retrospective analysis of our data, we report that trans-septal needle perforation of the interatrial septum followed by balloon dilatation results in the generation of a restrictive atrial communication. This restrictive ASD was associated with a left-to-right shunt, a significant drop in left atrial pressure, and as we postulate, did contribute to an optimized LV preload with functional class improvement. The hemodynamic findings we observed are comparable with the currently achieved hemodynamic impact of implanted devices [19, 20]. Our data reflect marked improvements in functional status accompanied by a significant reduction of the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) subsequent to the generation of interatrial communications with a shunt diameter range between 5 and 9 mm. The patients presented in our case series are by their restrictive atrial shunt size comparable to those treated in the prospective device-based studies, but neither by their age nor their underlying cardiac diseases. In most of our patients, the restrictive atrial communication was created as a high urgency strategy to achieve a prompt left atrial pressure reduction with the goal of symptomatic recovery, enabling heart transplantation or a further surgical repair. Thus, we are convinced that the indication for atrioseptostomy is not strictly limited to clinicians with access to atrial shunt devices. As a palliative measure, this procedure should be considered for all patients who may benefit. Insisting on the restrictive character of all generated atrial shunts we did not observe any adverse hemodynamic consequences or clinical worsening. However, we want to emphasize that an over-sized atrial communication with shunt-dependent pressure equalizing between both atria should be avoided. We also have the impression that atrial shunt devices beyond stent placement may be superior to exclusive static balloon dilatation of the IAS. In our series, approximately 40% of the treated patients needed a re-intervention, several patients required two additional balloon dilatations, in one complicated case also multiple IAS manipulations. As a reminder, LA-function during ventricular systole and early and late diastole physiologically augments the left ventricular stroke volume by 15 and 25% [31]. However, under the conditions of left-heart failure, LA hemodynamics do not necessarily reflect the clinical congestive symptoms or represent the clinical functional class [32]. In patients with HFpEF, atrial hypertension is likely the main cause of pulmonary congestion and probably also of atrial

tachycardia. However, patients with HFpEF, if acquired or congenitally persistent, can adapt their hemodynamics and pulmonary hypertension can reach systemic or supra-systemic pressure level with few congestive symptoms at rest, yet become symptomatic during exercise. Six of our patients presented with CpcPH; in part, the PAH component was modified, when congestive symptoms were treated by generation of a restrictive atrial communication in preparation for further surgical palliation, for example, generation of a parallel circulation by establishing an additional arterial right-to-left (Potts-like) shunt. On the other hand, patients with left atrial congestion without or only moderate LA-hypertension at rest may have tachypnea and dyspnea as earlier symptoms of pulmonary congestion. This phenomenon is especially observed in patients with HF associated with reduced EF. A discrete diastolic dysfunctional component together with reduced cardiac output and smaller atrial volumes seem to be related to earlier and more extensive symptoms of pulmonary congestion and edema, when compared to those with primarily diastolic dysfunctional hearts and larger LA dimensions [33, 34]. It is also well appreciated that HFpEF patients with normal LAP at rest can have abnormal LAP values during exercise and be clinically symptomatic [35]. Importantly, the LA morphology does not correlate well with hemodynamic parameters and symptoms; indeed a “giant” atrial enlargement might be associated with only a moderately elevated LAP, as observed in two of our young patients. To summarize, at our institution, the indication for the creation of a restrictive atrial communication is mainly driven by the pathophysiology of the HF, its related clinical congestive symptoms and the need for high-dose, long-term diuretic treatment to manage LA congestion and/or hypertension. It is also important to analyze the morphological relationship of right-to-left atrial dimensions as they relate to the clinical condition. In light of our still incomplete understanding of atrial-ventricular coupling and its clinical impact, it is in our opinion inappropriate to label patients as having “end-stage” HF because they fail pharmacological treatments; this pertains in particular to patients of younger age [27]. At a time of individualized treatments [4, 7, 8, 15], interventional and surgical strategies, also as hybrid approaches, are frequently options for the patient. A restrictive atrial communication can facilitate decision making, postpone surgical procedures and to be an important component of the overall heart failure treatment plan.

## Study limitations

It must be recognized that the creation of an atrial communication is a palliative not a curative approach. The restrictive character of a generated shunt makes this mechanical therapeutic measure a helpful, low risk treatment, in particular during life-threatening situations. Prospective beyond

high-urgency studies have to find out if diuretics with their negative long-term side effects can be avoided, instead. Clearly, our report and conclusions are limited because of the retrospective analysis of our data and the somewhat incomplete set of follow-up data. Follow-up imaging (i.e., MRI data) is not available to quantitate the impact of the interventions and we are unable to present complete detailed hemodynamic measurements, in particular concomitant data pertinent to diastolic dysfunction. Our cohort is rather small and heterogeneous in respect to age, body size and underlying cause of HFpEF. Additionally, several patients subsequent to the AS procedure underwent different surgical interventions during the follow-up period. Some missing data may perhaps affect bias, and thus, the validity of our conclusions. Nonetheless, within these stated limits, we wish to propose that a prospective randomized clinical trial is justified to investigate whether restrictive interatrial shunting might be a potential and promising therapy for severe heart failure, regardless of the ejection fraction.

In conclusion, our study suggests that (1) generation of a transcatheter interatrial communication by balloon dilatation of the atrial septum is a safe approach for the decompression of the left atrium in patients with HFpEF independent of the cardio-vascular disease, even after heart transplantation. (2) A restrictive atrial communication has no apparent side effects, but achieves age-independent improvements of the clinical functional status. (3) A restrictive atrial communication provides symptomatic improvement and a bridge towards transplant; it is effective even after the transplant of a donor heart with restrictive properties and might be a palliation prior to further surgical or interventional measures. Atrial decompression is a strategic option in the setting of diuretic drug refractory treatment for atrial and pulmonary congestion.

## References

- Towbin JA, Bowles NE (2002) The failing heart. *Nature* 415:227–233
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL (2015) A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 175:996–1004
- Borlaug BA, Redfield MM (2011) Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 123:2006–2013
- Tschöpe C, Birner C, Böhm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, Maier L, Störk S, Kherad B, Laufs U (2018) Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 107(1):1–19
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JC, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European. *Heart J* 37:27, 14 2129–2200
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller MD (2010) NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23:685–713
- Burns KM, Byrne BJ, Gelb BD, Kühn B, Leinwand LA, Mital S, Pearson GD, Rodefeld M, Rossano JW, Stauffer BL, Taylor MD, Towbin JA, Redington AN (2014) New mechanistic and therapeutic targets for pediatric heart failure: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circulation* 130(1):79–86
- Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, Russo MG, Pacileo G, Limongelli G (2017) Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 58:303–312
- Masutani S, Little WC, Hasegawa H, Cheng HJ, Cheng CP (2008) Restrictive left ventricular filling pattern does not result from increased left atrial pressure alone. *Circulation* 117:1550–1554
- Ouzounian M, Lee DS, Liu PP (2008) Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:375–386
- Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido M, Tamura M, Senzaki H (2013) Heart failure with preserved ejection fraction in children. *Circ J* 77:2375–2382
- Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, Nuti R, Cleland JG (2018) Combined use of lung ultrasound, B-type natriuretic peptide, and echocardiography for outcome prediction in patients with acute HFpEF and HFpEF. *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1221-7> [Epub ahead of print]
- Morbach C, Buck T, Rost C, Peter S, Günther S, Störk S, Prettin C, Erbel R, Ertl G, Angermann CE (2018) Point-of-care B-type natriuretic peptide and portable echocardiography for assessment of patients with suspected heart failure in primary care: rationale and design of the three-part Handheld-BNP program and results of the training study. *Clin Res Cardiol* 107(2):95–107
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellström B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J (2016) 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37:67–119
- Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, Walton A, Adamson P, Kar S, Shah PK, Richards M, Eigler

- NL, Whiting JS, Haas GJ, Heywood JT, Frampton CM, Abraham WT, Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients Study G (2010) Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 121:1086–1095
16. Bistola V, Simitis P, Farmakis D, Ikonomidis I, Bakosis G, Triposkiadis F, Hatzigelaki E, Lekakis J, Mebazaa A, Parisis J (2018) Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 107(1):76–86
  17. Ellison DH, Felker GM (2017) Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 377:1964–1975
  18. Schranz D (2018) Diuretic treatment in heart failure—optimizing or avoiding? *N Engl J Med* 15(7):683–378
  19. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, Altisent OA, Regueiro A, Eigler N, Rozenfeld E, Pibarot P, Abraham WT, Rodes-Cabau J (2016) Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 387:1290–1297
  20. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, Cleland JG, Leon M, Kaye DM, investigators RL-Hs (2016) A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 387:1298–1304
  21. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, Post MC, Doughty R, Trochu JN, Kolodziej A, Westenfeld R, Penicka M, Rosenberg M, Walton A, Muller D, Walters D, Hausleiter J, Raake P, Petrie MC, Bergmann M, Jondeau G, Feldman T, Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Silvestry FE, Burkhoff D, Hayward C (2016) One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 9:e003662
  22. Hoffmann R, Altiok E, Reith S, Brehmer K, Almalla M (2014) Functional effect of new atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair using the MitraClip. *Device Am J Cardiol* 113:1228e–1233
  23. Guazzi M, Borlaug BA (2012) Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 126:975–990
  24. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R (2013) The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 41(1):217–223
  25. Schranz D, Bauer A, Reich B, Steinbrenner B, Recla S, Schmidt D, Apitz C, Thul J, Valeske K, Bauer J, Müller M, Jux C, Michel-Behnke I, Akintürk H (2015) Fifteen-year single center experience with the “Giessen Hybrid” approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol* 36:365–373
  26. Rupp S, Michel-Behnke I, Valeske K, Akintürk H, Schranz D (2007) Implantation of stents to ensure an adequate interatrial communication in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 17(5):535–540
  27. Schranz B, Akintuerk H, Voelkel NF (2017) ‘End-stage’ heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart* 103(4):262–267
  28. Latus H, Apitz C, Schmidt D, Jux C, Müller M, Bauer J, Akintuerk H, Schneider M, Schranz D (2013) Potts shunt and atrioseptostomy in pulmonary hypertension due to left ventricular disease. *Ann Thorac Surg* 96:317–319
  29. Rupp S, Thul J, Gummel K, Khalil M, Akintuerk H, Schranz D (2017) Surgical-interventional hybrid concert in a newborn with borderline left heart. *Ann Thorac Surg* 104(1):e71–e73
  30. Moysich A, Gunter Kerst G, Hakan Akintürk H, Schranz D (2015) Successful transapical Melody valve implant in mitral bioprosthesis in a 3-year old child with dextrocardia and Fontan palliation. *JTCVS* 150(2):e23–e25
  31. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA (2011) Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 97:1982–1989
  32. Abbate A, Arena R, Abouzaki N, Van Tassel BW, Canada J, Shah K, Biondi-Zoccai G, Voelkel NF (2015) Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *Int J Cardiol* 179:430–40
  33. Richartz BM1, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR (2002) Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 90(4):390–394
  34. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E et al (2009) The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 54:36–46
  35. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, Basuray A, Hummel SL, Forde-McLean R, Nielsen CD, Lilly S, Massaro JM, Burkhoff D, Shah SJ, for the REDUCE LAP-HF I Investigators (2018) A transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 137(4):364–375

Original Article

**Cite this article:** Bauer A, Khalil M, Schmidt D, Recla S, Bauer J, Esmaili A, Penford G, Akintuerk H, Schranz D. (2019) Transcatheter left atrial decompression in patients with dilated cardiomyopathy: bridging to cardiac transplantation or recovery. *Cardiology in the Young* page 1 of 8. doi: 10.1017/S1047951118002433

Received: 8 April 2018  
Revised: 3 October 2018  
Accepted: 2 December 2018

**Key words:**

Atrioseptostomy; left atrial congestion; dilative cardiomyopathy; restrictive atrial septum defect

**Author for correspondence:**

Prof. Dr Dietmar Schranz, Pediatric Heart Center, Feulgenstr. 12, Justus Liebig University Clinic, 30385 Giessen, Germany. Tel: +49-171-2690294; E-mail: dietmar.schranz@paediat.med.uni-giessen.de

## Transcatheter left atrial decompression in patients with dilated cardiomyopathy: bridging to cardiac transplantation or recovery

Anna Bauer<sup>1</sup>, Markus Khalil<sup>1</sup>, Dorle Schmidt<sup>1</sup>, Sabine Recla<sup>1</sup>, Jürgen Bauer<sup>1</sup>, Anoosh Esmaeili<sup>2</sup>, Gemma Penford<sup>3</sup>, Hakan Akintuerk<sup>1</sup> and Dietmar Schranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hessen Pediatric Heart Center, Justus Liebig University Clinic Giessen, Giessen, Germany, <sup>2</sup>Johann Wolfgang Goethe University Clinic Frankfurt, Frankfurt, Germany and <sup>3</sup>Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, Birmingham B4 6NH, UK

**Abstract**

**Background:** Left atrial congestion results from backward failure in dilated cardiomyopathy. We aimed to evaluate feasibility and efficacy of percutaneous atrioseptostomy to create a restrictive atrial septum defect in management of dilated cardiomyopathy. **Methods and results:** From June 2009 to December 2016, 27 interventions comprised left atria decompressions in 22 dilated cardiomyopathy patients; 9 females; age: 24 days to 36.9 years; weight: 3–50 kg; NYHA-/Ross class IV (n = 16). Mean left ventricular ejection fraction was  $21.5 \pm 9.7\%$  and brain natriuretic peptide was  $2291 \pm 1992$  pg/ml. Dilated cardiomyopathy was classified as chronic (n = 9); acute (n = 1) myocarditis; idiopathic (n = 5); left ventricular non-compaction (n = 4); mitochondriopathy, pacemaker induced, and arrhythmogenic (n = 3). Atrioseptostomy was concomitantly performed with myocardial biopsies 6.5 days ( $\pm 11.7$ ) after admission (n = 11). Trans-septal puncture was used in 18 patients; foramen ovale dilatation was done in four patients. Mean balloon size was 11 mm (range 7–14 mm); total procedure time was  $133 \pm 38$  minutes. No procedural complications were observed. Mean left atrial pressure decreased from  $15.8 \pm 6.8$  to  $12.2 \pm 4.8$  mmHg (p = 0.005), left/right atrial pressure gradient from  $9.6 \pm 5.6$  to  $5 \pm 3.5$  mmHg; brain natriuretic peptide (n = 18) decreased from  $1968 \pm 1606$  to  $830 \pm 1083$  pg/ml (p = 0.01). One patient unsuitable for heart transplantation died at home despite additionally performed pulmonary artery banding and three further left atrial decompressions; five patients were bridged to transplantation, two died afterwards. Functional recovery occurred in the remaining 14 patients and in six after additional pulmonary artery banding. No patient required assist device. **Conclusions:** Percutaneous left atrial decompression is an age-independent, effective palliation treating patients with dilated cardiomyopathy.

Dilated cardiomyopathy is the most common cardiomyopathy and remains the prevailing cause for cardiac transplantation in children and adults.<sup>1,2</sup> The phenotype of dilated cardiomyopathy in children is more heterogeneous than in adults. However, in previous Pediatric Cardiomyopathy Registries, aetiologies could not be determined in over half of cases.<sup>2</sup> Morbidity and, in particular, mortality remain unacceptably high; 5-year rate of death or paediatric cardiac transplantation is reported to be 40–60%.<sup>2,3</sup> Dilated cardiomyopathy is characterised by left ventricular dilation, systolic dysfunction, and secondary diastolic interference.<sup>3,4</sup> Left atrial congestion and hypertension occurs as a result of left ventricular backward failure and mainly related to diastolic dysfunction.<sup>5</sup> Symptoms of tachypnoea and dyspnoea correlate with pulmonary congestion and oedema, negative atrial-ventricular coupling, and atrial tachyarrhythmia.<sup>2,3,5</sup> Diuretic use is largely aimed at reducing ventricular pre-load and treating pulmonary interstitial oedema; it is widely subscribed to as a first line management option, neglecting the side effects.<sup>6,7</sup> If pharmacological treatment fails, the patient's condition is classified as "end-stage".<sup>8</sup> For such patients in affluent countries, referral for transplant may be made, with some requiring the bridge of mechanical support.<sup>6,9</sup> However, the mortality of patients awaiting cardiac transplantation is inversely age-related.<sup>10</sup> This inverse relationship also holds true for the chance of ventricular regeneration and recovery.<sup>11,12</sup> We hypothesise in the setting of left atrial and consecutive pulmonary congestion requiring high-dose or long-term diuretic treatment that atrial decompression should be considered, especially before extracorporeal life support becomes necessary.<sup>7</sup> Our aim was to evaluate the feasibility and efficacy of percutaneous atrioseptostomy for creating a restrictive atrial septal defect, thus

**Table 1.** Characteristics, presentation at admission, and outcome of patients diagnosed with several causes of dilated cardiomyopathy.

Pt.	DCM-diagnosis	Gender f/m	Age (days)	Weight (kg)	Height (cm)	F-Class (I-IV)	NYHA	Ross	BNP (pg/ml)	LV-EF pre (%)	LVEDD pre (mm)	LVEDD pre z-score	Outcome
1	Chronic myocarditis	m	5626	41.8	158	IV			2298	23	73	5.2	HTX/A
2	Acute myocarditis	m	795	14.0	92	IV			4349	17	45	3.2	A
3	LV-NC	m	847	8.5	82	IV			756	20	48	5.8	A/PAB+
4	Chronic myocarditis	f	1322	10.8	91	IV			1149	21	50	5.1	A/PAB+
5	Idiopathic	f	125	6.4	63	IV			532	12	49	5.7	A
6	LV-NC	m	355	7.2	70	III			387	18	38	4.5	A/HTX
7*	Chronic myocarditis	f	13474	50.4	165	IV			269	40	62	4.4	A
8	LV-NC	m	261	7.3	71	IV			257	29	40	4.9	A/PAB
9	Chronic myocarditis	f	708	12.0	94	IV			4928	27	44	3.5	A*
10	Idiopathic	f	1412	13.9	101	IV			1325	35	56	5.3	HTX/D
11	Idiopathic	m	1339	11.9	90	III			3879	43	40	2.7	A
12	PM-CM	f	2458	19.5	119	II			1138	31	60	4.7	A
13*	LV-NC	f	1207	12.9	98	III			188	20	66	7.2	A/PAB+
14***	Idiopathic	m	276	7.0	71	IV			3270	17	44	5.9	PAB+ /D
15	Arrhythmogenic	m	42	5.0	58	III			2937	16	42	7.0	A
16	Chronic myocarditis	m	836	15.4	96	IV			1147	19	52	4.5	A/PAB
17	Idiopathic	f	445	9.0	80	IV			5424	11	52	6.5	A/PAB
18	Chronic Myocarditis	m	205	7.7	76	IV			7991	8	50	6.7	HTX/A
19	Chronic Myocarditis	m	946	11.1	94	III			825	28	42	3.2	A
20	Mitochondriopathy	f	187	6.0	69	IV			3263	4	50	7.7	A/PAB

	24	3.1	52	IV	1826	20	26	A/Pott + bPAB/HTX
21	82	3.1	50	IV	2261	13	45	9.1
22	1302.2	12.9	88.2	3.73	2290.9	21.5	48.8	5.3
Mean	708.0	9.9	86.0	4.00	1575.5	20.0	48.5	5.2
Median	2785.9	11.3	28.6	0.55	1992.1	9.7	10.0	1.6
SD (+/-)	24	3.1	50	2	188	4	26	2.7
Min.	13474	50.4	165	4	7991	43	73	9.1
Max.	196				700			
Quantile 25	708				1576			
50	1265				3422			
75								

A = alive; A\* = lost to follow-up; BNP = brain natriuretic peptide; bPAB = bilateral pulmonary banding; D = dead; DCM = dilated cardiomyopathy; EF = ejection fraction; HTX = heart transplantation; LVEDD = left ventricular end-diastolic dimension; LV = left ventricular; LV-NC = left ventricular non-compaction; PAB = pulmonary artery banding; PAB + = pulmonary artery banding + open heart surgery; Potts + = reverse Potts-Shunt  
 \*One  
 \*\*Two  
 \*\*\*Three additional interventions

unloading the left atrium and ventricle in dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction.

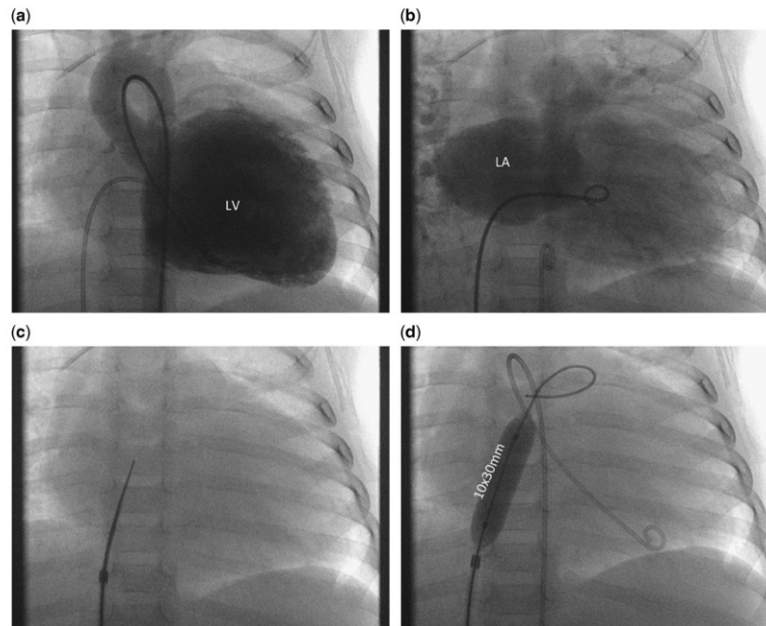
Methods

This retrospective study encompasses 27 left atrial decompressions in 22 patients with dilated cardiomyopathy. Patient's median age was 2 years (24 days to 36.9 years), median body weight 9.9 kg (3–50 kg); nine patients were female. The demographic data are summarised in Table 1. According to the Pediatric Cardiomyopathy Registry,<sup>4</sup> dilated cardiomyopathy was defined by depressed left ventricular function with ejection fraction <45% and left ventricular dilatation – left ventricular end-diastolic dimension, z-score >+2. According to the results of histopathological/immunohistological analysis of the obtained endomyocardial biopsies and preferential MRI, 10 patients (45%) revealed dilated cardiomyopathy with inflammation and classified as chronic (n = 9) and acute (n = 1) myocarditis. Chronic myocarditis is histologically defined as co-existence of already degenerated muscle tissue and fibrosis together with still persistence of infiltration of interstitial tissues. The others were classified as idiopathic (n = 5); left ventricular noncompaction (n = 4); or associated with mitochondriopathy, arrhythmias, and pacemaker (n = 3). NYHA/Ross function was classified as class IV (n = 16), III (n = 5), and II for the patient with pacemaker-induced cardiomyopathy. Mean left ventricular ejection fraction was 21.5 ± 9.7%; the left ventricular end-diastolic dimension was 49 ± 10 (z-score 5.3 ± 1.6); median serum brain natriuretic peptide was 1576 pg/ml in the range 188–7991 pg/ml. Percutaneous trans-septal decompression was performed 8.4 (±11.3) days after admission. In 11 patients, concomitant myocardial biopsies were taken. Institutional Review Board approval was obtained for analysing all retrospective data. Informed written consent was obtained before the procedures from all patients or their parents.

Statistical data were calculated with SPSS (IBM). Descriptive data are presented as mean ± SD or median and range, as appropriate. Significance was calculated with the Student's t-test for paired samples. A p-value ≤0.05 was considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean ± SD or median and range as appropriate. The calculated z-score is given for the age-dependent left ventricular end-diastolic dimension; a z-value of +2.5 was defined as dilated cardiomyopathy. Specific parameters were analysed only if both pre- and post-intervention data were available.

Interventional technique

All procedures were performed under fluoroscopy guidance and only by local anaesthesia or in young children with analgesedation (Fig 1a–d). No patient underwent general anaesthesia; all received local anaesthetic. In stable patients a complete haemodynamic assessment was performed before intervention. In critically unwell patients, the intervention was performed almost in isolation. In n = 18, MRI was performed before or as a hybrid imaging procedure with subsequent heart catheterisation. In younger patients, especially infants, this was carried out under a single episode of sedation; the total procedure time is presented in Table 2. Trans-septal puncture was performed in 18 patients using a Brockenbrough technique (Table 2) with a needle length of 56 or 71 cm (Cook-Medical). In children, the needle was loaded in a 6F, 48 cm-long Check-Flow performer® Introducer (Cook-Medical); in adolescents and adults an 8F Mullins sheath



**Figure 1.** (a–d) Left ventricular (LV) dilated cardiomyopathy of patient no. 17 at day 445, when a restrictive atrial communication was created. On (a) the left ventricular angiography with an extreme dilated LV is depicted (MRI; z-score of left ventricular end-diastolic dimension was 6.5). (b) Angiographically obtained left atrial dimension before the atrial septum puncture. (c) Trans-septal needle advanced through a 6F Cook sheath in anterior–posterior plane; before the atrial septum is punctured the correct posterior direction to the left atrium has additionally to be demonstrated in the 90° lateral frame (see text); (d) Final Powerflex® balloon fully inflated to a diameter of 10 mm within the atrial septum. A diagnostic Pigtail catheter is still re-advanced in the LV cavity.

(Cook-Medical) was used. To ensure safety during manipulation the long sheath was advanced through the already placed 2F larger short sheath. The needle-sheath ensemble was pulled back from the upper caval vein in the right atrium during continuous application of contrast medium through the needle. For interatrial septum puncture, the tip of the puncture ensemble was directed posteriorly on the 90° lateral view and between a 3 and 4 o'clock positions on anterior–posterior view. With contact of the fossa ovalis the needle was advanced to inject contrast medium into the atrial septum, then advanced to the left atrium by further continuous injection of contrast medium. After entering the left atrium, the Cook sheath was advanced across the septum and the needle replaced with a 0.035 in. guidewire. Balloon dilatation of the atrial septum was then performed with high-pressure balloons; in most, depending on the patient's size, Powerflex® (Cordis, Switzerland) or Atlas® (Bard, United States of America) balloons with a length of 20–40 mm were used. The maximal balloon diameter was chosen depending on the desired size of the atrial communication. In all patients, the goal was to achieve a restrictive atrial communication; therefore, a somatic size-dependent communication between almost 4 and 8 mm was created. Based on our long-term experience,<sup>8</sup> static ballooning of the intact atrial septum was in part performed by sequential dilatation using balloon diameters up to a maximum of 14 mm resulting in an arterial communication of up to 8 mm. Powerflex® 12 × 30 mm balloons or, in adolescents and adult patients, Atlas® balloons (14 × 20 mm) were predominantly used as the final balloon diameter with an average balloon diameter of 11 mm

(min 6 mm, max 14 mm) (Table 2). Indentation by the atrial septum on the waist of the inflated balloon, followed by the disappearance of the waist after full inflation was identified in all procedures (Fig 1a–d). If recoil was observed during deflation, repetition of inflation up to the rated burst pressures (8–18 atm.) was performed. At the end of the procedure, full or only partial haemodynamic data were obtained and the created atrial communication was evaluated by transthoracic echocardiography. Persistent foramen ovale dilatation without trans-septal needle puncture was performed in four patients. The same balloon material and technique was used as described. In one patient, an Andra-stent XL was placed into the intact atrial septum, mounted on a 12 × 30 mm balloon and inflated to a residual diaboloid shape, with a waist diameter of 8 mm. Routine stenting of the atrial septum was avoided, to reduce additional procedural risks and to prevent negative aspects of long-term stent placement considering also the chance for recovering. Expecting clinical and haemodynamic improvement after creation of an atrial defect, intended right ventricular myocardial biopsies were always performed after generation of the restrictive septum defect. Procedural success was defined as a successful creation of a patent, but restrictive atrial communication. Restriction was defined by echocardiography diameters between 4 and 10 mm and/or residual left/right atrial pressure gradient of >3–5 mmHg. Gradual balloon dilatation of the intact atrial septum was favoured in some patients, to take care and attention not to create an unrestrictive atrial communication. The decision for re-dilatation of the atrial septum during the later follow-up was made depending on clinical

**Table 2.** Procedure related data including the left atrial pressure (LAP) before and after balloon dilatation of the atrial septum, in 18 patients after trans-septal puncture by Brockenbrough technique and 11 additional myocardial biopsies during the same heart catheterisation (y+, cath.).

Patient	LAP-pre (mmHg)	Brockenbrough (yes/no)	Procedure time (min)	Fluoroscopy time (min)	Balloon size max. (mm)	LAP-post (mmHg)	Myocardial biopsy y+ = same Cath.
1	26	No (ballooning)	143	23.1	12	17	y
2	23	Yes	148	21.2	14	18	y+
3	17	Yes	193	21.1	12	15	y
4	22	Yes	143	12.2	12	19	no
5	9	Yes	108	14.3	10		y
6	17	Yes	106	12.0	10	9	no
7*	9	Yes + stent	82	7.4	14	7	no
8	15	Yes	142	18.0	10	10	no
9	33	no (ballooning)	122	19.4	12	20	y+
10	23	Yes	102	15.1	10	19	no
11	13	Yes	210	34.0	10	12	y+
12	9	Yes	185	25.3	12	9	y+
13*	14	Yes	159	19.3	10	6	no
14***	12	No (ballooning)	90	13.2	7	10	no
15	7	No (ballooning)	127	9.3	7	7	y+
16	11	Yes	165	26.0	10	8	y+
17	9	Yes	112	15.4	10	10	y+
18	24	Yes	92	17.5	10	21	y+
19	17	Yes	173	14.1	10	10	y+
20	11	Yes	57	8.2	8	9	y+
21		Yes	126	6.1	12	13	y
22	12	Yes	147	17.2	10	8	y+
Mean	16		133	16.8	11	12	
Median	14		135	16.3	10	10	
SD (+/-)	7		38	6.6	2	5	
Min	7		57	6.1	7	6	
Max	33		210	34.0	14	21	

Cath. = catheterisation; LAP = left atrial pressure

symptoms of pulmonary congestion and echocardiographic evidence of recoil of the atrial septum causing an unwanted degree of restriction at the created atrial communication.

## Results

Creation of a restrictive atrial communication was successful in all patients. There were no procedural death or complications. Dilated cardiomyopathy remained idiopathic in 23% of the patients. The average mean procedural length, including MRI, haemodynamic assessments, and myocardial biopsies, was  $133 \pm 38$  minutes; median fluoroscopy time 16.8 minutes (range

6.1 and 34 minutes) (Table 2). Mean left atrial pressure pre-intervention decreased from  $16 \pm 7$  before atrioseptostomy to  $12 \pm 5$  mmHg post-intervention ( $p = 0.005$ ). The left/right atrial pressure gradient decreased from  $9.6 \pm 5.6$  to  $5 \pm 3.5$  mmHg ( $p = 0.005$ ). Left atrial and left ventricular end-diastolic pressure was recorded in seven patients; in this group, both pressures decreased by a mean of  $2 \pm 1$  mmHg. The left ventricular ejection fraction at discharge ( $n = 18$ ) increased significantly from  $21.5 \pm 9.7$  to  $29.2 \pm 8\%$  ( $p = 0.01$ ). This correlated with immediate improvement of NYHA/Ross functional class from a mean of 3.73 ( $0.55 \pm$ ) to 2.95 ( $\pm 0.84$ ). Serum brain natriuretic peptide ( $n = 18$ ) decreased from median 1576 pg/ml (range: 188–7991 pg/ml) to

418 pg/ml (range: 89–4349 pg/ml) ( $p=0.05$ ) between admission and discharge.

#### Follow-up

The median in-hospital followed-up time of all treated patients was 42 (range 1–253) days; outcome ( $n=22$ ) was followed over a median time of 528 (2–2262) days after the procedure. Following the primary intervention, three patients received a second intervention 27, 337, and 645 days later. In patient number 14, the atrial septum was manipulated four times within 71 days. Re-interventions were clinically and echocardiographically indicated for re-dilatation of patient, but recoiling and increasingly restrictive atrial communication. After creation of a restrictive atrial communication all patients improved; three patients with the need for re-dilatation only transient. Patient 14 requiring four atrial manipulations and additional pulmonary artery banding died finally 225 days after the first intervention; the family had declined cardiac transplantation. Six patients, who remained listed for cardiac transplantation, were successfully transplanted; two of them died 7 and 13 months after transplantation because of acute graft failure, one associated with a relapse of a fulminant cytomegalovirus and liver failure; the other patient related to probable parental compliance problems.

One patient survived pulmonary artery banding procedure, but without functional cardiac improvement until the end of the observation period; all others showed functional recovery and regeneration with normalisation of left ventricular end-diastolic dimension, six patients, though one recovered after additional pulmonary artery banding placement. Three patients received pulmonary artery banding after open-heart surgery before weaning from cardiopulmonary bypass. Re-shifting of the inter-ventricular septum to the left was related to a consecutive change of the left ventricular cavum from a globated to an ellipsoid form. The decision for pulmonary artery banding was made according to our previously published inclusion criteria,<sup>13</sup> which provides a normal right heart function with still normal right atrial and end-diastolic pressures and a pulmonary artery pressure of less than half of the systemic blood pressure level. The final functional class of all, but one survivor was class I in  $n=10$  patients, II ( $n=7$ ), and III ( $n=1$ ), respectively.

#### Discussion

This retrospective study reports the impact of transcatheter creation of a restrictive atrial communication in heterogeneous causes of patients with dilated cardiomyopathy. Preliminary human studies have proposed left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction; creation of an interatrial communication was described as a novel strategy.<sup>14,15</sup> The majority of reports are focussed on left atrial decompression during “extra-corporal life support”.<sup>16–18</sup> Creation of an interatrial communication in patients with reduced left ventricular ejection fraction is currently not reported. However, the here-described trans-septal needle technique followed by static balloon dilation of the atrial septum is safe and effective regardless of patient’s age, clinical condition, or cause of cardiomyopathy. At our institution, atrioseptostomy with the described technique is established since newborns with hypoplastic left heart syndrome are treated by “Giessen hybrid” approach.<sup>19,20</sup> Based on our long-term experience of atrioseptostomy, the difference of a fully unrestricted atrial communication and the pathophysiological

consequences of an overly restrictive atrial septum defect on the haemodynamics and pre-load-dependent performance of the systemic ventricle are previously described.<sup>21</sup> In newborns and infants with borderline left heart structures, the importance of adequate pre-load on left heart growth properties is evident.<sup>21</sup> Considering the pathophysiological features of congestive heart failure, it is natural that restrictive ventricular filling carries prognostic implications in dilated cardiomyopathy patients.<sup>5,22</sup> We hypothesised that atrial and consecutive pulmonary congestion can be effectively influenced if a left ventricular pre-load is optimised to reduce congestive symptoms, but still permits an adequate left ventricular filling. We note that all the reported patients in this study benefitted from creation of a restrictive atrial communication in both echocardiographic and, importantly, clinical findings. However, haemodynamic and clinical improvements did not necessarily correlate with a change of shape and form of the affected systemic ventricle. Therefore, in whom the criteria for pulmonary artery banding, such as age, right ventricular affection, pulmonary arterial hypertension, written parental consent, with or without an additional open-heart surgery were not fulfilled or spontaneous improvement could not be observed, the decision to remain the patients listed for transplant was based on missing alternatives forcing cardiac regeneration or because of progressive heart failure despite generated restrictive atrial septum defect. Naturally, the most severely impaired patients with acute or chronic left atrial hypertension and consecutive pulmonary congestion showed the most beneficial effect. Patient 14 can exemplarily best demonstrate this; following the declination of cardiac transplantation by the family, three repeat atrial septum interventions were performed during the follow-up, each time the infant’s clinical condition improved and discharge from hospital became possible. Contemporaneously, this case also shows the weakness of exclusive static balloon dilatation for creating an atrial communication. Considering the variable anatomical structure of the atrial septum, the long-term efficacy of the created communication solely performed by balloon dilatation is unpredictable. However, stent placement was avoided as a primary approach as mentioned earlier; flow reduced devices might have a further option, if they become available. In addition, it should be remarked that carefully performed gradual atrial septum balloon dilatation, using sequentially increased balloon diameters, avoids creation of unrestricted atrial septum defects. The function of a restrictive “pop-off valve” does not lead to right ventricular volume overload, but adequate unloading for the failing left ventricle, which could be demonstrated by the patient’s clinical functional class at rest and exercise. Empirically and according to our previous institutional experience<sup>8,21</sup> as well as based on computer modelling,<sup>23</sup> an atrial communication of 4–10 mm remains – depending on the patient’s somatic-size – restrictive and serves as an acute or chronic “pop-off valve” reducing cardiac congestive symptoms. Left atrial decompression with a physiologic pressure gradient between the right and a left atrium of about 3–5 mmHg provides adequate left atrial decompression such that an immediate anti-congestive effect was observed in this cohort of patients with reduced left ventricular ejection fraction and increased left ventricular end-diastolic dimension. Concomitant with a significant decrease of the left atrial pressure, the left atrioventricular coupling improved, which could be demonstrated in those seven patients in whom complete pre- and post-intervention haemodynamic data were obtained. Left ventricular end-diastolic pressure decreased in line with reduction of left atrial pressure.

Theoretically, decreased left atrial pre-load with subsequent decrease in left ventricular filling pressure causes a shift within the Frank-Starling curve, which might support favourable remodelling processes, as seen in some of our especially young dilated cardiomyopathy patients. Further prospective studies must clarify whether creation of a restrictive atrial communication contributes really to left ventricular functional recovery though the theoretical advantages are reduced left ventricular wall stress with secondary improvement in sub-endocardial perfusion and reduced myocardial oxygen consumption. Considering our heterogeneous causes of patients with dilated cardiomyopathy, including a high variability of age, it seems that not the disease itself but the consecutive clinical condition and pathophysiology should determine the indication for generation of a restrictive atrial communication. Pathological haemodynamics, including left atrial size and function with the need of diuretic treatment, are the main consideration of establishing a restrictive atrial communication. Based on our further interventional and surgical experience dealing with all faceted congenital and acquired heart failure, we propose that the presence of a restrictive atrial communication is almost always of haemodynamic and clinical advantage even in patients with reduced ejection fraction. Therefore, maintaining or creating of a de novo restrictive atrial communication belongs to our holistic strategy in the management of patients with atrial and pulmonary congestion based also on a reduced left ventricular ejection fraction with increased end-diastolic dimension.<sup>8</sup> Despite the limitations of this retrospective analysis, the reported results are promising. Bridging to recovery or transplantation with a less incidence for need of mechanical assist devices are realistic scenarios as well as improved quality of life corresponding with improved haemodynamic parameters and biomarkers. However, the results need to be confirmed further by prospective multi-centre studies. But ascertainable is that infants and children have the best potential for recovery and remodelling, if novel interventional and surgical procedures are combined with adequate age-dependent medical heart failure therapy.<sup>23,24</sup> The current report demonstrates a sustained and relevant clinical benefit of a restrictive atrial septum defect as a part of a holistic therapeutic approach. In addition to the efficacy, there was no need for closure of the created atrial defects during the further follow-up.

#### Study limitations

The study is limited by its retrospective design and partially incomplete data, in particular considering concomitant diastolic dysfunctional data. Furthermore, follow-up cardiac MRI data was not available to better describe the impact of intervention. We were unable to present all detailed haemodynamic measurements and close follow-up. The described cohort is small and heterogeneous in respect to age, body size, and underlying causes of dilated cardiomyopathy. Moreover, there were several different surgical interventions to several patients during the follow-up period. Furthermore, we cannot offer evidence of all underlying pathophysiological or molecular mechanisms that may underpin the clinical findings. Missing data may affect bias and thus, affect the validity of the statistical analysis.

#### Conclusion

Our experience in creation of a restrictive atrial communication in a small cohort of children and young adults with symptomatic

dilated cardiomyopathy is encouraging and might be the basis for prospective multi-centre studies. In patients with reduced left ventricular ejection fraction, decompression of the left atrium by creation of a restrictive atrial communication should be considered as a safe, cost-effective palliation, when symptoms of pulmonary congestion or intrinsic left atrial hypertension become obvious. We are convinced that unloading of the left atrium should be considered, when high dose or long-term diuretic treatment with negative anti-remodelling effects becomes necessary.<sup>25,26</sup> In our experience thus far, creation of a restrictive atrial septum defect in patients with left ventricular ejection fraction with increased end-diastolic dimension is both, safe and effective. Indications for the procedure must not be limited to clinicians with access to inter-atrial flow regulator devices;<sup>27</sup> rather, this important intervention must be made available to all patients who may benefit.

**Acknowledgements.** This article is part of the thesis of A.B.

**Financial support.** This research received no specific grant from any funding agency, or from commercial or not-for-profit sectors.

**Conflicts of interest.** None of the authors have anything to disclose.

#### References

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *J Am Med Assoc* 2006; 296: 1867–1876.
- Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature* 2002; 415: 227–233.
- Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1405–1413.
- Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 390–394.
- Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 391–397.
- Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1377–1384.
- Schranz B, Akintuerk H, Voelkel NF. 'End-stage' heart failure therapy: potential lessons learnt from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart* 2017; 15: 262–267.
- Alexander PMA, Daubney PEF, Nugent AW, et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 29: 2039–2046.
- Jordan LC, Ichord RN, Reinhartz O, et al. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR® pediatric investigational device exemption trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001429.
- Amir G, Ma X, Reddy VM, et al. Dynamics of human myocardial progenitor cell populations in the neonatal period. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1311–1319.
- Mollova M, Bersell K, Walsh S, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 1446–1451.

13. Schranz D, Rupp S, Müller M, et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: a novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 475–481.
14. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure: rationale and design of the randomized trial to REDUCE elevated left atrial pressure in heart failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail* 2016; 9: pii: e003025.
15. Burkhoff D, Maurer MS, Joseph SM, et al. Left atrial decompression pump for severe heart failure with preserved ejection fraction: theoretical and clinical considerations. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 275–282.
16. Johnston TA, Jagers J, McGovern JJ, O’Laughlin MP. Bedside transseptal balloon dilation atrial septostomy for decompression of the left heart during extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 197–199.
17. Kotani Y, Chetan D, Rodrigues W, et al. Left atrial decompression during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes. *Artif Organs* 2013; 37: 29–36.
18. Lin YN, Chen YH, Wang HJ, Hung JS, Chang KC, Lo PH. Atrial septostomy for left atrial decompression during extracorporeal membrane oxygenation by Inoue balloon catheter. *Circ J*. 2017; 81: 1419–1423.
19. Schranz D, Bauer A, Reich B, et al. Fifteen-year single center experience with the “Giessen Hybrid” approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36: 365–373.
20. Rupp S, Michel-Behnke I, Valeske K, Akintürk H, Schranz D. Implantation of stents to ensure an adequate interatrial communication in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2007; 17: 535–540.
21. Yerebakan C, Murray J, Valeske K, et al. Long-term results of biventricular repair after initial Giessen Hybrid approach for hypoplastic left heart variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1112–1120.
22. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlation and prognostic implication. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808–815.
23. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014; 20: 212–221.
24. Schranz D, Akintuerk H, Bailey L. Pulmonary artery banding for functional regeneration of end-stage dilated cardiomyopathy in young children: world network report. *Circulation* 2018; 137: 1410–1412.
25. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964–1975.
26. Schranz D. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378 (7): 683.
27. Rossignol P, Zannad F. Left-to-right atrial shunting: new hope for heart failure? *Lancet* 2016; 387: 1253–1255.

## Abschlussdiskussion

### rASD - Schaffung als Therapiestrategie bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz als Symptomkomplex weist eine breite Pathophysiologie auf und ist weltweit ein führender Grund von Morbidität und Letalität von Kindern, vor allem aber auch von Erwachsenen mit angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen (70,123). Die starke Einschränkung der Lebensqualität bei schwerer Herzinsuffizienz weist darauf hin, dass Strategien und Methoden zur Verbesserung der Symptomatik eine wichtige Säule in der Herzinsuffizienztherapie darstellen und in neuen Studien erprobt und diskutiert werden sollten.

Die kumulativ gestaltete Dissertation stützt sich auf drei veröffentlichte Artikel.

Inhalt dieser drei Artikel ist der interventionelle Einsatz zur Schaffung einer restriktiven Vorhofseptumkommunikation mittels Herzkathetertechnik als palliatives Konzept bei symptomatischer fortgeschrittener Rechts- oder Linksherzinsuffizienz unterschiedlichster Ätiologie. Dabei wurde diese Therapiestrategie hauptsächlich bei Kindern und vereinzelt bei Erwachsenen angewandt und in den einzelnen Artikeln präsentiert und diskutiert.

Das übergeordnete Ziel der Schaffung einer restriktiven Kommunikation auf Vorhofebene ist es, die im Rahmen einer Stauung auftretenden Symptome bei Vorliegen eines dysfunktionalen rechten oder linken Ventrikel zu reduzieren. Es könnte als „Überlaufventil“ verstanden werden, um synkopale Ereignisse mit dem im Zusammenhang stehenden „Low-cardiac-output“-Phänomen und/oder schwerwiegende, zum Teil tödliche Systemvenen- und Lungenkongestionen zu verringern.

Historisch betrachtet ist die Bedeutung einer Vorhofkommunikation bei einer pulmonalarteriellen Hypertension und damit einer einhergehenden Rechtsherzinsuffizienz schon viele Jahrzehnte bekannt und in Leitlinien unter gewissen Bedingungen beschrieben (1,42).

Ebenfalls ist die Schaffung eines ASD bei Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion mit begleitender Lungenstauung zur Entwöhnung von einer extrakorporalen Membran-Oxygenierung (ECMO) bekannt (34,69).

Die Technik und damit Umsetzung der atrialen Septostomie im Kindesalter stützt sich weiterhin auf Erfahrungen in der pädiatrischen Kinderkardiologie mit HLHS und restriktiven Vorhofseptum-Defekten (104,114) und anderen angeborenen Herzfehlern, wie zum Beispiel die TGA mittels Rashkind-Prozedur.

Basierend auf diesen klinischen Erfahrungen ist der perkutane Zugang und die prinzipielle Technik einer Atrioseptostomie vor allem in der Kinderkardiologie bekannt. Betrachtet man jedoch das hämodynamische Ergebnis und die Idee eines geschaffenen Vorhof-Shunts, so besteht in den meisten Fällen die Indikation zur Vorhofkommunikation in einer verbesserten Mischung von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut.

Der Einsatz eines atrialen „Überlaufventils“ zur Druckreduzierung lässt sich eher von der Erfahrung mit der Fenestrierung bei univentrikulären Herzen bei einer Fontan-Zirkulation ableiten. Bei einer systemvenösen Kongestion, die nach einer Kreislaufauftrennung im Rahmen einer totalen-cavo-pulmonalen Konnektion (TCPC) auftreten kann, ist die Schaffung einer Fenestrierung im Vorhoftunnel bekannt und etabliert. Langjährige Erfahrungen zeigen, dass bei Vorliegen von systemvenösen Druckwerten von über 15 mmHg und niedrigen atrialen Werten, das heißt bei hohen transpulmonalen Gradienten, eine restriktive Fenestrierung im Sinne der Schaffung eines system-pulmonal-venösen Rechts-Links-Shunt sinnvoll ist (11,105).

In einer Studie aus dem Kinderherzzentrum in Gießen (105) wurden 19 Patienten beschrieben, die bei Vorliegen einer Fontan-Zirkulation und systemvenösen Druckwerten von  $> 15$  mmHg eine katheterinterventionelle Fenestrierung von 4-6 mm erhielten. Dabei zeigte sich bei 16 von insgesamt 19 untersuchten Patienten eine hämodynamische und klinische Verbesserung nach Schaffung der restriktiven Fenestrierung. Daraus ließ sich ableiten, dass eine solche Kommunikation die systemventrikuläre Vorlast unterstützt und dadurch das Risiko eines systemischen „low cardiac output“ in Ruhe und oder bei Belastung vermindert. Trotz der sich durch die Fenestrierung einstellenden deutlichen Zyanose mit einem Sauerstoffsättigungsabfall von im Mittel 94%  $\text{SaO}_2$  auf 85%  $\text{SaO}_2$  nach der Intervention, wurde das globale Sauerstoffangebot für die Organe durch den besseren systemischen Output verbessert und gleichzeitig eine extreme systemvenöse Kongestion vermindert. So wird die sich einstellende Zyanose nicht als Kontraindikation zur Generierung einer Kurzschlussverbindung gewertet, sondern gilt als Hinweis auf deren Effektivität und Notwendigkeit. Zusammenfassend stützt sich die Idee zur Schaffung eines rASD auf

hämodynamischen Überlegungen, die sich von den genannten Vorerfahrungen und Techniken ableiten lassen.

Die drei Publikationen zeigen, dass die Indikation zur Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation sich nahezu ausschließlich von der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und der damit zusammenhängenden Hämodynamik und nicht von deren Ursachen, dem Alter der Patienten oder den morphologischen Diagnosen ableitet.

## rASD bei Pulmonalarterieller Hypertension (erste Publikation)

Historisch betrachtet ist die Anwendung einer restriktiven atrialen Kommunikation bei Patienten mit einer PAH und damit einhergehender Rechtsherzinsuffizienz am längsten bekannt. Die Schaffung einer Atrioseptostomie im Zusammenhang mit einer pulmonalarteriellen Hypertension wurde schon vor 3 Dezennien beschrieben (95).

In dieser Fallstudie über eine 22-jährige Patientin wurde die Anlage einer Vorhofkommunikation bei einer schweren PAH- Erkrankung beschrieben. Die Patientin verstarb kurze Zeit nach dem Eingriff. Die Autoren vermuteten, dass der geschaffene ASD zu groß gewählt wurde. Dieser Einzelfall könnte auf die Bedeutsamkeit des restriktiven Charakters einer geschaffenen Vorhofseptumkommunikation hindeuten.

Darüber hinaus wurde die Beobachtung, dass sich ein persistierendes Foramen ovale (PFO) als prognostisch günstig beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie auswirkt, bereits 1986 in einer Studie beschrieben (103). Hier wurde die Auswirkung eines atrialen Shunt über ein PFO bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht. Es zeigte sich bei 34 untersuchten Patienten mit einer primären PAH bei einem Follow-up von mindestens 5 Jahren ein Überlebensvorteil der Patienten mit PFO.

Diese Erkenntnisse hinsichtlich des klinischen Benefits eines PFO bei Patienten mit pulmonaler Hypertension führte dazu, dass die interventionelle Methode, einen ASD bei PAH-Patienten zu schaffen, bereits fest in den Leitlinien für Erwachsenen und seit neuester Zeit auch bei Kindern etabliert ist (1,42,47,53).

Es wird in beiden Leitlinien jedoch darauf verwiesen, dass die Durchführung der Intervention der atrialen Septostomie eine hohe Expertise voraussetzt und es sich um eine palliative Strategie handelt, die bei terminaler Erkrankung ggf. zur Wartezeitverlängerung auf eine Herz- und/oder Lungentransplantation angewandt werden kann.

Insgesamt wird die Strategie der Atrioseptostomie bei PAH Patienten jedoch trotz allem nur relativ wenig oder nur mit erheblichen Einschränkungen empfohlen und daher bisher auch selten angewandt.

So berichten Sandoval et al. (109) von weltweit nur rund 700 publizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die bis 2014 mit einer Atrioseptostomie im Kontext einer PAH behandelt wurden.

Allerdings wurden in den letzten Jahren neuere Studien zu diesem Thema publiziert, mittlerweile auch häufig mit dem Einsatz von Stents und Devices.

So fasste Gorbachevsky 2020 (43) 7 retrospektive Fallstudien zusammen, mit insgesamt 68 Patienten mit idiopathischer PAH, darunter Erwachsene und Kinder. Alle Patienten erhielten eine ASD-Schaffung mit Stent und wurden über 1 Jahr beobachtet. Die geschaffene atriale Kommunikation betrug bei Kindern 4 mm, bei Erwachsenen abhängig der Größe 6-8 mm. Die Patienten wurden vorab anhand der aktuellen PAH-Guidelines in mittleres und hohes Risikoprofil eingeteilt. Beide Gruppen zeigten innerhalb des Untersuchungszeitraums eine signifikante Verbesserung in der Funktionsklasse, eine Reduktion der Morbidität und ein Ausbleiben von zuvor stattgefundenen Synkopen. Zusätzlich profitierte die Gruppe mit mittlerem Risiko durch Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und der Reduktion des BNP-Wertes.

Erst aktuell wurde die Bedeutung der Atrioseptostomie im Sinne einer restriktiven Vorhofkommunikation als eine wichtige Strategie der interventionellen Behandlungsverfahren zur Versorgung pädiatrischer PAH-Patienten in der Zeitschrift für Kinderheilkunde diskutiert (4).

Die trotz allem geringe Anwendungsrate der Intervention liegt unter anderem auch an der Seltenheit des Krankheitsbildes PAH im Kindesalter. Dazu kommt, dass limitierte Erfahrungen bezüglich der Technik und Durchführung vor allem bei Kleinkindern mit PAH bestehen. So wird zu Recht auch in den Leitlinien auf eine notwendige Expertise verwiesen. Dabei ist nicht nur ein erfahrenes Expertenteam für die Durchführung der Intervention notwendig, sondern auch das Therapiemanagement der häufig kardial stark eingeschränkten Patienten muss vor und nach der Intervention beherrscht werden.

Am Kinderherzzentrum in Gießen besteht durch die langjährigen Erfahrungen mit angeborenen Herzfehlern, Katheter gestützten interventionellen Therapieverfahren und der Behandlungen von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ein hoher Grad an Expertise. Das stellt eine Besonderheit dar und war auch eine wesentliche Voraussetzung, die Arbeit über die Anwendung eines rASD bei PAH-Patienten durchführen und publizieren zu können.

In der ersten hier vorgestellten Publikation wurde bei 11 Patienten, davon 3 Erwachsene mit pulmonalarterieller Hypertension, die Anwendung einer restriktiven atrialen Kommunikation untersucht (medianes Alter 4.3 Jahre, Min. 33 Tage Max. 26 Jahre).

Die Ergebnisse zeigten, dass alle Patienten mit anamnestisch auftretenden Synkopen (n=8) nach der Intervention keine pulmonal hypertensiven Krisen oder Synkopen mehr vorwiesen. Die NYHA-/Ross Funktionsklasse lag bei allen 11 Patienten initial bei IV, im Mittel verbesserte sich die Funktionsklasse um 1 Stufe. Der BNP- Wert sank vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zur Entlassung im Mittel von 916pg/ml auf 539 pg/ml. Die arterielle Sauerstoffsättigung fiel im Mittel von 97%SpO<sub>2</sub> (SD ±2%) auf 89%SpO<sub>2</sub> (SD ±11,7%).

Die Ergebnisse beziehen sich zwar nur auf 11 Patienten, sie können aber einen Hinweis liefern, dass nach individueller Entscheidungsfindung eine restriktive Vorhofkommunikation zur klinischen Verbesserung und zur Steigerung der Lebensqualität führen kann. Die eigenen Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation als sichere und effiziente Palliation in Betracht gezogen werden kann. Gerade die jungen Patienten mit assoziierten Synkopen und pulmonal-arteriellen Krisen mit in Ruhe zumeist noch gut erhaltener rechtsventrikulären Funktion profitierten durch die Intervention. Im Falle einer PH- Krise kann ein Rechts-Links-Shunt über das Vorhofseptum als „Überlaufventil“ dienen und die betroffenen Patienten vor gefährlichen, zum Teil tödlichen Synkopen schützen.

Die Publikation umfasst nur eine kleine und zudem heterogene Patientengruppe mit PAH-Erkrankung. Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum fehlt, so dass keine Aussage über die Nachhaltigkeit bzw. die Dauer der Funktionsverbesserung gemacht werden kann. Trotz allem konnte anhand unserer Erfahrungen mit diesen Patienten subjektiv, wenn auch nicht immer objektiv verifizierbar, eine Verbesserung der Lebensqualität und der Funktionsklasse kurz- und zum Teil auch mittelfristig beobachtet werden. Die Schaffung eines rASD bei Patienten mit hohen rechtsatrialen Druck (RAP)-Werten ( $\geq 20$ mmHg) sollte nur unter großer Vorsicht evaluiert und angewandt werden. Zwei Patienten aus unserer Gruppe zeigten RAP-Werte  $>20$ mmHg. Beide Patienten zeigten keine oder nur eine sehr kurzfristige Verbesserung. Bei einem dieser Patienten, mit Vorliegen eines zusätzlichen Pott Shunts, musste der restriktive ASD aufgrund einer nicht tolerierbaren Hypoxämie mittels Okkluder sofort nach Intervention wieder verschlossen werden.

In diesem Zusammenhang lässt sich auf die Leitlinien verweisen. Dort wird bei Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertension die Atrioseptostomie bei systemvenösen

Druckwerten von über 20mmHg sowohl bei Erwachsenen (42), als auch in den pädiatrischen „Guidelines“ (1) als Kontraindikation für einen rASD gewertet.

Mit den Erfahrungen der PAH- Patienten im Kinderherzzentrum Gießen, einschließlich der Patienten im Artikel, sollte hinsichtlich der Aussichten auf Erfolg mit der Schaffung eines rASD jedoch nicht nur isoliert der systemvenöse Druckwert/RAP herangezogen werden. Wichtig und entscheidend in diesem Zusammenhang ist nämlich auch die ausgewählte Defektgröße. So liegt bei Kindern die Vorstellung über die notwendige Defektgröße eines rASD altersabhängig zwischen 4 und 10 mm (58,108,113).

Bei der Wahl der Defektgröße ist demzufolge entscheidend, ob der geschaffene Shunt den restriktiven Charakter erfüllt und damit auch zur klinischen Verbesserung beitragen kann. Demnach trägt das Wissen über die Größenvariation des ASD entscheidend zum Ergebnis des geschaffenen Shunts bei. Bisher wird diesem Punkt in den aktuellen Leitlinien keine Beachtung geschenkt, es liegen keine Hinweise über die Variation der Größe des geschaffenen ASD vor (1,42,47).

Weiterhin ist noch eine Besonderheit bezüglich der PAH-Erkrankung im jungen Alter bzw. bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten wichtig.

Im Gegensatz zu meist älteren Patienten mit PAH-assoziierten Rechtsherzinsuffizienzen haben Kinder mit PAH-abhängigen Synkopen eine häufig normale oder sogar supranormale rechtsventrikuläre Herzfunktion bei hypertrophierten rechten Ventrikel, oft ohne signifikante Insuffizienz der Trikuspidalklappe (112).

Oft sind junge Patienten in der Lage, auch suprasystemische Drücke in Ruhe und oder bei Belastung zu entwickeln, bis die maximale Durchflussrate an Blut durch das reduzierte Lungengefäßbett erreicht ist oder sekundär durch eine zusätzliche Gefäßkonstriktion im Sinne einer Überreagibilität den Gesamtquerschnitt des Gefäßbettes kritisch reduziert wird (zum Beispiel in Phasen von Stress, Schmerz, Fieber etc.). Die Konsequenz ist dann ein akut vermindertes Herzzeitvolumen infolge fehlender oder unzureichender Füllung des linken Vorhofs und folglich der linken Herzkammer („low-cardiac- output“) bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf. Die klinischen Folgen sind pektanginösen Beschwerden, Synkopen und zerebrale Krampfanfälle, bedingt durch das systemische „low cardiac output“.

So muss die Vorhofkommunikation unter Ruhebedingungen gerade bei jungen PAH-Patienten mit erhaltener RV Funktion nicht zwangsläufig zu einem Rechts-Links-Shunt führen. Ein bidirektionaler Shunt oder sogar ein geringer Links-Rechts-Shunt kann in Ruhe vorliegen. Dies ist in der Patientengruppe ohne eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion kein Hinweis für die Ineffektivität des rASD. In dieser Patientengruppe wird der rASD erst bei Belastung effektiv und hilfreich.

Diese Patienten müssen daher von Patienten (meist Erwachsene) unterschieden werden, die ein chronisches rechtsventrikuläres „low-cardiac-output“ haben, bei denen eine systemvenöse Stauung mit dauerhaft erhöhten RAP- Werten auch schon in Ruhe besteht.

Hier liegt meist bereits in Ruhe ein atrialer Rechts-Links-Shunt vor, der in Folge auch schon in Ruhe eine Zyanose induziert. Auch dieses Wissen unterstreicht nochmals die Bedeutsamkeit des restriktiven Charakters des geschaffenen ASD. Es sollte immer die kleinstmögliche, aber effektive Shuntgröße individuell für den jeweiligen betroffenen Patienten gewählt werden, um die Vorteile eines rASD zu nutzen und die Nachteile zu minimieren.

Insbesondere im Kindesalter wird die Diagnose „PAH“ wegen ihrer initial unspezifischen Symptome häufig erst sehr spät gestellt und lange verkannt (15). Das Risiko eines interventionellen Eingriffs bei schon vorliegender ausgeprägter rechtsventrikulärer Dysfunktion und Rechtsherzinsuffizienz steigt und das Therapiemanagement wird schwieriger.

Ausgehend von unseren Erfahrungen erscheint die Anwendung einer atrialen Kommunikation bei PAH-Patienten sinnvoll und hilfreich zu sein. Dieser Eingriff wird aber bisher viel zu selten und wenn, häufig erst sehr spät im Krankheitsverlauf angewandt. In einem dann kritischen klinischen Zustand wird die Indikation für eine Intervention häufig nicht gestellt.

Aufgrund des Mangels an randomisierten, kontrollierten Studien ist die Rolle der rASD-Schaffung im Therapiekonzept der PAH noch offen. Nach unseren Erfahrungen, sowie nach bereits vorangegangenen und neueren Erkenntnissen (26,43,61) sollte eine restriktive ASD-Schaffung bei Patienten mit fortgeschrittener NYHA-Klasse und rezidivierenden Synkopen in Betracht gezogen werden. Dabei ist das Ziel eine kurz- oder langfristige Symptomverbesserung, sowie eine palliative Überbrückung bis zu einer möglichen nachfolgenden Intervention/Operation, wie zum Beispiel ein Pott Shunt oder eine Lungentransplantation.

## rASD bei Linksherzinsuffizienz (HFpEF und HFmEF) (zweite Publikation)

Die zweite Publikation befasst sich mit der Fragestellung zur Anwendung einer restriktiven Vorhofkommunikation im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz mit noch erhaltener (HFpEF) oder nur geringgradiger Reduktion (HFmEF) der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Generell ist die HFpEF, vor allem aber in der pädiatrischen Kardiologie, ein unterschätztes Krankheitsbild. Die diastolische Funktionsstörung, welche eine HFpEF auszeichnet, kann bei restriktiver und hypertropher Kardiomyopathie vorliegen, aber auch bei verschiedenen angeborenen Herzfehlern vor und nach chirurgischen Eingriffen (23,74).

Allgemein ist festzuhalten, dass das Therapiemanagement der HFpEF und HFmEF-Erkrankung bislang auch in der Erwachsenenkardiologie eine große Herausforderung darstellt. Viele verschiedene Therapieansätze sind bisher nicht in der Lage, die Mortalität und Morbidität dieses Krankheitsbildes signifikant zu reduzieren. Tschope et al. beschreiben 2018 (125), dass eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern oder auch Betablockern bei HFpEF-Patienten nicht die vergleichbare positive Wirkung wie bei HFrEF-Patienten besitzt. Der Grund liegt wohlmöglich in einer bisher nicht verstandenen, unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathobiologie der Erkrankung.

So sind die positiven Effekte einer diuretischen Therapie bei Erwachsenen, die bei einer HFrEF-Erkrankung gesehen werden, um die Symptome und die Sterblichkeit hinauszuzögern (32,79), bei HFpEF-Patienten nicht belegt (35,94). In einer großen randomisierten Studie (94) konnte gezeigt werden, dass Irbesartan, als ein klassisches und etabliertes Medikament in der Therapie der Herzinsuffizienz, keine positive Auswirkung auf die Symptome der HFpEF-Patienten zeigt. Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Spironolacton. Obgleich der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist zwar als einziges Medikament derzeit die diastolische Funktion des linken Ventrikels in einer nicht-diuretischen Dosierung verbessert, scheint dies keinen Einfluss auf die Verbesserung der Leistungsfähigkeit der HFpEF-Patienten zu zeigen (35).

Die Symptome und die Komplikationen dieser Untergruppe der Herzinsuffizienz sind charakterisiert durch das Vorhandensein erhöhter Füllungsdrücke, abnormaler Herzmuskelspannung und erhöhter Kammersteifigkeit im Rahmen einer vorwiegend diastolischen Funktionsstörung. Im Frühstadium zeigen die Patienten vor allem bei

Belastung Symptome, obgleich sie in Ruhe unbeeinträchtigt sein können. In der Patientengruppe der HFpEF-Erkrankten liegt zumeist ein Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PCWP)-Wert  $> 12$  mmHg vor und ist klassisch für die Diagnose einer erheblichen diastolischen Funktionsstörung (90).

Generell ist ein erhöhter PCWP-Wert mit einem mehr als zweifach erhöhten Sterberisiko verbunden. Ein erhöhter PCWP-Wert bei Belastung, wie klassischerweise bei HFpEF Erkrankten zu beobachten ist, steht sogar in einem noch engeren Zusammenhang mit der Sterblichkeit (33).

Unabhängig von den zugrundeliegenden Ursachen der Linksherzinsuffizienz mit HFpEF stehen die Dilatation des linken Vorhofs und der erhöhte Vorhofdruck im Zusammenhang mit der Symptomatik. Weiterhin kann eine Druck- und Größenveränderung des linken Vorhofs eine Dysbalance des Zusammenspiels (atrio-ventrikuläre Kopplung) zwischen Vorhof und Ventrikel hervorrufen und Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern entstehen lassen.

Zudem ist die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie, mit zunächst postkapillärer Komponente, eine bekannte Komplikation der HFpEF-Erkrankung. Der Anstieg des linken Vorhofdrucks wird rückwirkend auf die Lungenvenen übertragen und kann eine reaktive Gefäßverengung der Lungenarteriolen induzieren. Im Laufe der Zeit kann die vorerst reaktive Gefäßveränderung zu einer fixierten pulmonalen Hypertonie führen, die sich als kombinierte pulmonale Hypertension („combined post-capillary PH“, CpcPH), als Kombination aus post- und präkapillärer Komponente des Lungenhochdrucks darstellt. (45,83). Eine CpcPH liegt definitionsgemäß dann vor, wenn bei Erwachsenen der diastolische Druckgradient (DPG) über 7 mmHg liegt oder ein pulmonal-arterieller Widerstand in Wood-Einheiten (WU) von mehr als 3 WU gemessen wird (42).

Eine Behandlung mit Diuretika ist trotz den pathophysiologischen Prozessen einer HFpEF-Erkrankung meist die primäre, nahezu reflektorische therapeutische Strategie. Zum Teil wird diese, ohne Rücksicht auf die entstehenden Nachteile einer Diuretikadauermedikation mit ggf. sogar Beschleunigung des Krankheitsprozesses, angewandt (110).

Zudem ist bekannt, dass die pharmakologische Behandlung mit Diuretika bei HFpEF-Patienten einen begrenzten Effekt zeigt (35,91,94,135).

Daher besteht die Notwendigkeit, weitere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Symptomorientiert bedeutet dies, einen erhöhten linksatrialen Druck und konsekutiv auch den linksventrikulären enddiastolischen Druck zu reduzieren, um damit den

klinischen Schweregrad der Erkrankung abzumildern und vielleicht sogar die Progredienz der Erkrankung zu beeinflussen.

Daher erscheint die perkutane Schaffung einer restriktiven Vorhofseptumkommunikation als „on top“-Strategie“ bei diesen Patienten sinnvoll. Jedenfalls lassen sich linker Vorhofdruck und die damit einhergehende Kongestionssymptomatik reduzieren.

Mittlerweile liegen größere kontrollierte Studien bei erwachsenen Patienten vor, die darauf hinweisen, dass eine restriktive Vorhofkommunikation zur signifikanten Dekompression des linken Vorhofs führt, dies sowohl in Ruhe als auch bei Belastung. Sondergaard et al. 2014 (122), wie auch Malek et al. 2015 (71) beschrieben bei einem Patientenkollektiv von jeweils 11 Patienten mit symptomatischer HFpEF-Erkrankung 30 Tage nach Implantation eines ASD-Devices mit einem Durchmesser von 8 mm ein eindeutiges klinisches Ansprechen mit Verbesserung der Hämodynamik in Ruhe und einer Steigerung der Lebensqualität ohne Erhöhung des rechtsatrialen oder pulmonalarteriellen Drucks.

In Anlehnung an eine der ersten größeren Pilotstudien von Feldman et al. (37) mit dem Einsatz eines interatrialen-Devices zur Reduktion des linksatrialen Drucks bei HFpEF-Patienten wurde eine 3-jährige prospektive Studie (REDUCE-LAP -HF I) durchgeführt. Dabei wurden erwachsene Patientenkollektive untersucht, die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Therapie deutliche Symptome aufgrund ihrer Herzinsuffizienz zeigten. Die Patienten zeigten initial erhöhte PCWP-Werte, in Ruhe >15 mmHg und bei Belastung > 25 mmHg. Innerhalb dieses Projektes mit dem übergeordneten Ziel, Daten zu sammeln und die Möglichkeit und die Sicherheit der Schaffung eines interatrialen Shunts bei symptomatischen HFpEF-Patienten zu beurteilen, beschrieben die Autoren Hasenfuss et al. (50) und Kaye et al. (59) bei über 60 Patienten das Outcome nach 6 und 12 Monaten. Dabei zeigte sich nach 6 Monaten bei 58% der Patienten eine PCWP-Reduktion in Ruhe und zusätzlich bei 39% der Fälle auch bei Belastung.

Kaye et al. (59) beobachteten die Patienten über 12 Monaten nach Device-Einsatz. Nach diesem Zeitraum blieb die PCWP-Reduktion bestehen. Weiterhin stellte sich eine subjektive Lebensqualitätsverbesserung bei der Mehrzahl der Patienten ein. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich und eine echokardiographische Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens konnte aufgezeigt werden. Das Überleben der Patienten nach 12 Monaten lag bei 95%. Weiterhin zeigten sich keinerlei interventionsverbundene Komplikationen. In einer zweiten Phase der Studie von Feldmann et al. 2018 (38) wurden nochmals 22 Patienten untersucht. Auch hier zeigte

sich eine signifikante Reduktion des PCWP- Werts unter Belastung und eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität. Da ein PCWP- Anstieg bei Belastung mit der 6-Minuten-Gehstrecke/Distanz und mit der Mortalität der HFpEF korreliert (33,133), wurde anhand dieser Studie vermutet, dass die Behandlung mit einem atrialen Shuntdevice zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse dieser Patientengruppe führen kann.

Trotz der Annahme, dass Patienten mit einer HFpEF-Erkrankung eine pulmonale Gefäßerkrankung vorweisen, wurde bei diesen Patienten nach Shuntschaffung ein Links-Rechts-Shunt festgestellt, der ohne Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) oder pulmonalen Gefäßwiderstands assoziiert war. Beides könnte bei einer HFpEF-Erkrankung bedrohlich sein, wegen der erhöhten rechtsventrikulären Belastung und damit einhergehender Rechtsherzinsuffizienz. Eine Erklärungsmöglichkeit für das Ausbleiben des PAP- Anstiegs ist das mit Sauerstoff angereicherte, linksatriale Blut, welches nach rechts shuntet, den Sauerstoffgehalt im pulmonalarteriellen Gefäßsystem erhöht und zumindest vorübergehend einen gefäßerweiternden Effekt bewirkt. Dieser könnte dem pulmonalen Gefäßsystem ermöglichen, den erhöhten Fluss zu bewältigen (38).

Andererseits führen die aktuellen weiterführenden Studien (REDUCE-LAP HF II) kritische Punkte im Umgang mit der Therapieoption des atrialen Shuntdevices auf. So verweist Borlaug et al. 2022 (18) darauf, dass durch die Schaffung des atrialen Shunts zwar der linksatriale Druck sinkt, gleichzeitig aber der pulmonale Fluss gesteigert wird. Bei Patienten mit vorliegender pulmonalen Gefäßerkrankung (PVD) kann dieser erhöhte Fluss nur schlecht toleriert werden. In der Studie wurden 626 erwachsenen Patienten mit Vorliegen eines PCWP-Werts  $> 25$  mmHg bei Belastung und einer EF  $> 40\%$  untersucht, aufgeteilt in 2 Gruppen mit und ohne pulmonaler Gefäßerkrankung. Patienten mit einem pulmonalen Gefäßwiderstand  $> 3.5$  WU und damit deutlicher pulmonalen Gefäßeinschränkung wurden allerdings von dieser Studie ausgeschlossen. Patienten mit einer geringgradigen pulmonalen Gefäßerkrankung, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie durch invasive Belastungstests festgestellt wurde (mit einem pulmonalen gemessenen Gefäßwiderstand  $> 1.74$ -  $3.5$  WU), zeigten eine ungünstige Reaktion, mit einer erhöhten Rate von Hospitalisierungsereignissen und einem schlechteren Gesundheitszustand nach Intervention.

Patienten ohne PVD ( $< 1.74$  WU) zeigten Zeichen der klinischen Verbesserung durch den Shunt. Sie können wohlmöglich den erhöhten Blutfluss in der Lunge besser tolerieren und sind vermutlich besser in der Lage, von der Entlastung der Lunge durch den Shunt zu profitieren. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass weitere Studien erforderlich sind (18,119).

Diese Device-bezogenen Studien, die zeitlich nahezu alle nach unserem Studienbeginn stattfanden, zeigten eindeutig die Bedeutung von zwei wesentlichen Punkten. Nicht die Implantation eines Einheits-Device ist die Maßnahme der Wahl, sondern eine individuelle, auf die Pathophysiologie abgestimmte Behandlung mit entsprechendem Durchmesser der atrialen Kommunikation. Einige Zentren sind dazu übergegangen, zuerst eine atriale Kommunikation mit Brockenbrough-Technik und gradueller Ballondilatation zu schaffen, so wie es hier beschrieben ist, um dann die Implantation eines „maßgeschneiderten“ Devices vorzunehmen.

Wir untersuchten in der HFpEF/HFmEF- Gruppe insgesamt 24 Patienten (Patienten < 16 Jahre n=12). Die Ursachen der Herzinsuffizienz waren unterschiedlich. Bei der Mehrzahl der Patienten (n=18) bestand ein komplexer angeborener Herzfehler, bei den anderen eine restriktive oder hypertrophe Kardiomyopathie. Alle Patienten wiesen initial eine NYHA-Klassifikation von III oder IV auf. Fast alle Patienten (n= 23 Patienten) zeigten eine deutliche pulmonale Hypertonie. Bei sechs Patienten lag eine CpcPH vor. Der mittlere linksatriale Druck lag initial bei 26/25/20mmHg (SD±7/10/6). Der LAP sank im Mittel nach der Intervention auf 19/19/15mmHg (SD±6/8/5). Die BNP-Werte sanken im Mittel von 392 pg/ml auf 314 pg/ml. Die NYHA- Funktionsklasse reduzierte sich im Mittel von initial III-IV auf II. Insgesamt zeigte sich keine Sterblichkeit im Rahmen der Intervention.

Es wurden jedoch insgesamt 12 Re-Interventionen bei neun Patienten notwendig. Bei diesen Patienten lag im Durchschnitt nach 188 Tagen ein ineffektiver, zu geringer Links-Rechts- Shunt zwischen den Vorhöfen vor. Obgleich auch alle repetitiven Interventionen erfolgreich waren, weist diese hohe Reinterventionsrate darauf hin, dass der Einsatz von Stent/Device- Implantation auch bei Kindern angewandt werden sollte, falls es in Zukunft technisch ermöglicht werden kann. Die derzeitig verfügbaren Device sind ausschließlich für erwachsene Patienten entwickelt.

In Anlehnung an die durchaus kritischen und wichtigen Argumentationen bezüglich der Schaffung eines atrialen Shunts bei HFpEF-Patienten bei zusätzlichem Vorliegen einer pulmonalen Gefäßerkrankung/-problematik von Borlaug et al. und Shah et al. (18,119) zeigte sich, dass unsere Patienten mit Vorliegen einer CpcPH von der perkutanen Intervention profitierten.

Das Vorliegen einer CpcPH bei erwachsenen Patienten wird definiert durch einen diastolischen Druckgradient (DPG) von über 7 mmHg und/oder einem gemessenen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von  $> 3$ WU (83).

Eine CpcPH stellt in der Erwachsenenmedizin derzeit eine Kontraindikation für die Schaffung eines ASD dar. Daher wurden Patienten in der REDUCE-LAP HF II Studie mit einer PVR  $> 3.5$ WU für die Verwendung eines atrialen Shunt-Devices ausgeschlossen.

Nach unseren Erfahrungen scheint die sich entwickelnde PAH bei Linksherzerkrankung bei Kindern und Jugendlichen selten fixiert, auch dann nicht, wenn eine CpcPH im Verlauf der HFpEF-Erkrankung vorliegt.

Für Kinder liegen insgesamt noch wenig belastbare Daten vor. Der DPG-Wert bei Kindern stellt bisher bei der Definition der präkapillären Komponente nur ein zusätzliches Kriterium dar, ohne endgültige Bewertung (9). Aufgrund der hohen Reversibilität einer postkapillär-induzierten pulmonalen Hypertension auch mit höherer präkapillärer Komponente als bei Erwachsenen dürfte der sogenannte „cut-off-Wert“ bezüglich der Irreversibilität jedoch höher angenommen werden und wahrscheinlich neben der Altersabhängigkeit bei Druckdifferenzwerten (DPG-Wert)  $> 12$ mmHg, anstatt  $> 7$ mmHg liegen (nicht publizierte Erfahrungswerte am Kinderherzzentrum Gießen).

Diese Überlegungen sind nicht nur theoretischer Natur. Die gemessenen pulmonalen Druck- und Widerstandswerte (DPG, PVR) haben einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidungsfindung einer möglichen alleinigen HTX - Listung oder der Notwendigkeit zur kombinierten Herz-Lungentransplantation (HLTX).

Das Vorliegen einer präkapillären Widerstandserhöhung bzw. einer CpcPH gilt oftmals als Kontraindikation für eine HTX, da, so wird es aus der Erwachsenenmedizin hergeleitet, eine präkapilläre pulmonale Komponente nach HTX bestehen bliebe und so die rechte Herzkammer des neu implantierten Herzens nicht darauf vorbereitet sei und versagen würde. Somit wird man sich in einer solchen Situation, wenn überhaupt, bei Erwachsenen für eine kombinierte Herz-Lungentransplantation entschieden.

Daher nimmt die Schaffung eines restriktiven ASD bei Vorliegen einer präkapillären pulmonalen Komponente bzw. einer CpcPH bei Linksherzerkrankung eine weitere, sehr bedeutende Rolle hinsichtlich der Entscheidungsfindung für eine mögliche Palliation durch eine alleinige HTX ein.

Nach den Erfahrungen am Kinder-Herztransplantationszentrum Gießen kann die mögliche Reversibilität der pulmonalen Gefäßwiderstände, gerade bei Kindern, erst nach der Schaffung eines atrialen Shunts valide beurteilt werden (112).

Erst durch die Reduktion der linksatrialen Hypertonie und damit einhergehend der Stauung im postkapillären pulmonalen Gefäßbett kann der zum Teil reflexive Druck im pulmonalarteriellen Stromgebiet beurteilt werden. Kommt es nach ASD-Schaffung zur Reduktion des Drucks/Widerstands im präkapillären Gefäßsystem, liegt eine Reversibilität vor und eine HTX kann dann in Erwägung gezogen werden.

Unabhängig vom systolischen Pulmonalarteriendruck und dem berechneten Mitteldruck kann die Entscheidung für eine HTX anstelle einer HLTX nach ASD-Schaffung am besten unter Berücksichtigung des DPG getroffen werden. Ein Rest DPG von < 7mmHg bei Erwachsenen und < 12mmHg bei Kindern sollte eine alleinige HTX ermöglichen.

Demnach erscheint, zu mindestens bei Kindern, die Beurteilung der präkapillären Komponente bzw. der CpcPH ohne rASD wenig sinnvoll (112).

Trotzdem bleibt das Therapiemanagement für Patienten mit HFpEF/HFmEF eine Herausforderung. Weitere klinische Studien werden benötigt, um die Wertigkeit eines rASD zu evaluieren und ggf. Leitlinien für den Einsatz von atrialen Deviceshunts bzw. die Schaffung eines restriktiven ASD ohne Device bei HFpEF-Patienten zu etablieren. In den angeführten Diskussionspunkten wird verständlich, dass erst in Zukunft die Erfahrungswerte richtungsweisend sein werden, und damit, welcher HFpEF-Patient individuell von dieser Intervention profitiert. Im Hinblick auf die möglichen Abweichungen des pulmonalen Gefäßstatus bzw. derer Reversibilitätsmöglichkeiten zwischen Kindern und Erwachsenen werden sich wohlmöglich Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten abzeichnen.

So könnte die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation eine Strategie für eine begrenzte Gruppe von HFpEF-Patienten, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern sein. Es sollte hier darauf hingewiesen werden, dass die Device-Entwicklung zum Beispiel die des atrialen Flow-Regulators (Occlutech®) zum Teil auf Basis der hier berichteten Erfahrungsdaten erarbeitet wurde.

## rASD bei DCM-Patienten (HFrEF) (dritte Publikation)

In einer dritten Arbeit wurde eine weitere Patientengruppe mit Linksherzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF,  $EF < 40\%$ ) für die Therapiestrategie einer rASD-Schaffung untersucht. Diese Patientengruppe war im Vergleich zu den beiden anderen Patientenkollektiven hinsichtlich der Erkrankungsursache zwar homogener, aber bislang noch weniger untersucht. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Wie beschrieben, ist für die DCM primär die systolische Dysfunktion mit Dilatation des linken Ventrikels und reduzierter EF charakteristisch. Eine sekundäre diastolische Funktionsstörung tritt bei Säuglingen und Kleinkindern im späteren Verlauf im Rahmen einer Compliance-Störung der linken Herzkammer ein. Die linksatriale Druckerhöhung und die daraus resultierende Lungenstauung sind das Resultat des linksventrikulären Rückwärtsversagens und stehen im direkten Zusammenhang mit der systolischen und diastolischen Komponente der Erkrankung (96).

Werden die beiden Gruppen der Linksherzinsuffizienz HFrEF und HFpEF verglichen, lassen sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede feststellen.

Gemeinsam sind die klinischen Symptome. Dabei stehen Tachypnoe bei Säuglingen und Dyspnoe bei älteren Kindern und Erwachsenen durch die konsekutive Lungenstauung, der negative Einfluss auf die Vorhof-Ventrikel-Kopplung und gegebenenfalls noch Rhythmusstörungen im Vordergrund (96,124).

Im Vergleich zur HFpEF-Erkrankung entwickelt sich die präkapilläre Widerstandskomponente bei HFrEF-Patienten später. Damit einhergehend, entwickelt sich bei der HFpEF früher eine CpcPH. Bei der systolischen Dysfunktion wird dieser pathophysiologische Prozess erst später beobachtet, erst dann, wenn zur systolischen Komponente auch eine signifikante diastolische Dysfunktion hinzukommt (3,46)

Ein weiterer wichtiger Unterschied zur Gruppe der HFpEF-Patienten ist das prinzipiell bessere Ansprechen der pharmakologischen Therapie bei HFrEF-Patienten. Es ist belegt, dass die bekannten Medikamente zur Herzinsuffizienztherapie bei vorwiegend systolischer Funktionsstörung bessere Ergebnisse zeigen. Das Ansprechen auf neuroendokrine Antagonisten, wie verschiedene RAAS- Antagonisten und vor allem Betablocker, zeigen bei HFrEF-Patienten eine evidenzbasierte prognostisch positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (125). So werden auch in den ESC Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie die Unterschiede des pharmakologischen Ansprechens zusammengefasst (79).

Die Therapieansätze stoßen spätestens dann an ihre Grenzen, wenn eine zusätzliche diastolische Dysfunktion einsetzt und der Einsatz von Diuretika tatsächlich zur Symptomlinderung notwendig wird. Dann wird die Einbindung anderer Strategien, wie die der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation benötigt, um den klinischen Zustand zu stabilisieren und Zeit für weitere palliative Maßnahmen, wie zum Beispiel eine HTX zu gewinnen.

Bisher wurde die Strategie der Generierung eines rASD bei HFrEF- Patienten nur sehr vereinzelt untersucht. Die hier vorgelegten Daten gehören damit zu den ersten, die einen Benefit für HFrEF- Patienten, in erster Linie für Kinder beschreiben. Eine größere Studie über DCM-Patienten liegt bisher weder bei Erwachsenen noch bei Kindern vor. Einzelfallberichte gibt es seit der Verfügbarkeit von atrialen Flow-Restriktoren.

Amat-Santos (5) beschrieb 2015 den Fall eines 70jährigen Mannes mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 35%, einem PCWP von 19 mmHg und einer NYHA-Klasse III. Es lag eine isolierte linksventrikuläre systolische Dysfunktion aufgrund eines ischämischen Geschehens vor. Ein ASD-Device wurde interventionell eingebracht. In einem 3-monatigen Follow-up wurde echokardiographisch ein bestehender Links-Rechts-Shunt beschrieben. Weiterhin zeigte sich ein Abfall der NYHA-Klassifikation auf II, der BNP- Wert verringerte sich, der PCWP-Wert lag bei 8 mmHg. Es zeigten sich keine Veränderung des Pulmonalarteriendruckes und des Druckes im rechten Ventrikel. Nach diesem Fallbericht wurde die Überlegung auch bei Erwachsenen akzeptiert, dass die Schaffung einer Vorhofseptumkommunikation bei isolierter linksventrikulärer systolischer Dysfunktion ein neues Therapiekonzept darstellen könnte. In Anlehnung an diesen Fallbericht führte Del Trigo 2016 (31) eine Studie mit 10 erwachsenen Patienten und dem Einsatz eines V-Wave-Devices zur Schaffung einer Vorhofseptumkommunikation durch. Die LVEF lag bei den Patienten unter 40%. Der mittlere PCWP-Wert lag in Ruhe bei 23 mmHg und initial zeigten die Patienten eine NYHA-Klasse III. Die Studie verzeichnete bei allen Patienten eine erfolgreiche Implantation des Devices, ohne direkte oder sich im Verlauf einstellende Komplikationen. Im Follow-up nach drei Monaten zeigte sich bei neun Patienten eine Reduktion der NYHA- Klasse auf II/I und eine Reduktion des PCWP-Wertes auf im Mittel 17 mmHg. Die Autoren betonten vor allem die Bedeutung der PCWP- Reduktion. Wie zuvor bereits von anderen Autoren beschrieben, kann ein Druckabfall von nur 3 mmHg den klinischen Zustand von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz deutlich verbessern (97).

In der vorliegenden eigenen dritten Publikation wurden 22 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) beschrieben, die mit der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation behandelt wurden. Das Alter der Patienten variierte von 24.7 Tagen bis 36.9 Jahren.

Die meisten Patienten (n=16) wiesen initial eine NYHA- Klassifikation von IV auf. Fünf Patienten eine NYHA-Klassifikation III und nur ein Patient Klasse II (Patient mit Schrittmacher-induzierter Kardiomyopathie). Die gemittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aller Patienten lag bei 21.5% (SD± 9.7%). Bei n= 18 Patienten stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Intervention signifikant auf 29,2% (SD± 8%). Nach der Intervention sank der LAP signifikant von anfänglich im Mittel 15.8 mmHg (SD± 6.6 mmHg) auf 12.2 mmHg (SD± 4.8mmHg). Bei n=18 Patienten sank der BNP von 1968 pg/ml (SD± 1606pg/ml) auf 830 pg/ml (SD± 1083pg/ml). Im längeren Follow-up Zeitraum von im Durchschnitt 528 Tagen nach der Intervention zeigte sich eine Funktionsklassenverbesserung bei n=17 Patienten. Sechs Patienten wurden einer HTX zugeführt.

Die Daten sprechen dafür, dass eine linksatriale Stauung mit dem geschaffenen rASD als „Überlaufventil“ sehr effektiv beeinflusst werden kann. Auch hier konnte, wie mittlerweile in den anderen Studien bei erwachsenen HFrEF-Patienten, der LAP signifikant gesenkt werden, ohne durch den Shunt den rechten Ventrikel zu belasten. Die Reduktion von LAP und der Anstieg der Ejektionsfraktion hatten Auswirkungen auf die Hämodynamik und es kann angenommen werden, dass dies die atrioventrikuläre Kopplung verbesserte.

Im Hinblick auf die berechtigte Annahme, dass bei Kindern noch eine altersabhängige myokardiale Regenerationsfähigkeit vorliegt (81), könnten Strategien, die zur Verbesserung der Hämodynamik führen und ein regeneratives Potenzial nutzen, für die Zukunft bedeutsam sein. In Zukunft könnten gerade diese jungen Patienten vielleicht vor einer Transplantation bewahrt und einer kardialen Regeneration zugeführt werden.

Haubner et al. (51) beschäftigten sich in einem Fallbericht von 2016 mit der Frage der myokardialen Regenerationsfähigkeit bei Neugeborenen. Dabei wurde ein Neugeborenes mit schwerem myokardialem Infarkt beschrieben. Die Daten weisen darauf hin, dass Neonaten und wohlmöglich auch heranwachsenden Kindern eine besondere myokardiale Regenerationsfähigkeit zugeschrieben werden kann. Diese Annahme konnte zwar bis zum heutigen Zeitpunkt in randomisierten Studien nicht bewiesen werden, wohl aber mittlerweile in vielen Beobachtungsstudien gezeigt werden. Weiterführende Studien sind natürlich zur Beweisführung notwendig.

Werden diese Überlegungen auf die hiesigen Studienpatienten übertragen, könnte bei jungen DCM-Patienten durch eine restriktive Vorhofseptumkommunikation mit Verbesserung der linksventrikulären Füllungsdrücke wiederum günstige Umbauprozesse angestoßen werden, die eine Verbesserung oder Erholung der linksventrikulären Herzfunktion ermöglichen könnten. Möglicherweise könnte die Abnahme des linksventrikulären myokardialen Wandstresses sekundär zu einer Verbesserung der subendokardialen Perfusion führen.

Die DCM im Kindesalter hat ihren Erkrankungsbeginn häufig im ersten Lebensjahr (10,124). Im Hinblick auf das junge Alter dieser Patientengruppe ist die Komponente der Regenerationsfähigkeit sehr bedeutsam und wird mittlerweile auch in anderen Therapiekonzepten genutzt.

So ist für die Behandlung der DCM im Säuglingsalter bereits eine Strategie publiziert, die die Regeneration der myokardialen Funktion bei Säuglingen und Kleinkindern aufzeigt (111,116). Mit der Anlage eines pulmonalarteriellen Bandings konnte demonstriert werden, dass zum einen durch die Verschiebung des interventrikulären Septums der linke Ventrikel eine verbesserte Funktion zeigt (LVEF - Anstieg, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) - Abfall) und zum anderen durch die Widerstandserhöhung des rechten Ausflusstraktes der rechte Ventrikel zur rechtsventrikulären Hypertrophie und vor allem Hyperplasie „trainiert“ wird. Es wird die Hypothese diskutiert, dass sich das Regenerationspotenzial mit altersabhängiger Myozytenproliferation durch biologische Wechselwirkungen auf den linken Ventrikel überträgt (8,100).

## Zusammenschau über den Einsatz der rASD-Schaffung bei Linksherzinsuffizienz

Anhand der Ergebnisse und Erkenntnisse zur Schaffung eines rASD bei Linksherzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) lassen sich die Parallelen und Unterschiede nochmals wie folgt zusammenfassen.

Die Bedeutung einer linksatrialen Druckreduktion für die Verbesserung der klinischen Symptomatik ist für beide Formen einer Linksherzinsuffizienz mittlerweile evident (2,97). Ein erhöhter Druck im linken Vorhof, der mit einer Lungenstauung assoziiert ist, stellt jedoch nur einen Mechanismus dar, welcher die Symptome einer Herzinsuffizienz erklärt und zur Verschlechterung oder zur akuten Dekompensation führen kann.

Bei einer HFrEF, die mit einem reduzierten Herzzeitvolumen in Ruhe oder bei Belastung einhergeht, ist schon bei niedrigeren LAP-Werten als bei einer rein restriktiven Herzfunktion mit einer Lungenkongestion zu rechnen.

In einer Studie von Rodes-Cabau et al. von 2018 (98) wurden neuere Ergebnisse des Einsatzes eines V-Wave-Systems zur Schaffung eines atrialen Shunts bei HFpEF und HFrEF-Patienten publiziert.

Es wurden 38 Patienten untersucht. 30 Patienten hatten eine HFrEF und 8 Patienten eine HFpEF. Die Anwendung des V-Wave-Devices zeigte bei beiden Formen der Linksherzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) eine klinische Verbesserung, sowohl kurzzeitig nach 3 Monaten, als auch mittelfristig im Verlauf von 12 Monaten.

Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe waren weniger kardiovaskuläre Ereignisse und eine Verbesserung der Funktionsklassen bei Patienten mit HFrEF, wie auch bei HFpEF zu beobachten. Nach 3 Monaten waren alle Shunts noch offen. Nach einem Zeitraum von 12 Monaten lag bei 14% ein Verschluss und bei weiteren 36% eine Verengung des V-Wave-Device vor. Erklärt wurde dies mit einer proliferativen Infiltration in die bioprothetische Device-Klappe. Die Patienten mit Shuntverschluss oder Verengung zeigten im Vergleich zu den Patienten mit einem weiterhin offenen Shunt einen schlechteren klinischen Langzeitverlauf. Morbidität und Letalität blieben bei offenem Vorhofshunt anhaltend niedrig.

Die Autoren wiesen darauf hin, dass vor der Initiierung einer randomisierten Studie mit einer größeren Patientenpopulation eine Modifikation des V-Wave-Systems zur Verlängerung der Funktionstüchtigkeit notwendig ist.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Paitazoglou et al. 2019 (89) beim Einsatz eines „Atrial-Flow-Regulators“ (Occlutech®) ebenfalls bei einer Patientenkohorte von HFpEF- und HFrEF- Erkrankten publiziert. Auch hier waren die Vorteile der atrialen Shuntschaffung bei Linksherzinsuffizienz evident.

Eine kurzzeitige und auch zum Teil längerfristige klinische Verbesserung zeigte sich sowohl bei unseren Studienpatienten, als auch in den Publikationen von Rodes-Cabau 2018 (98) und Paitazoglu 2019 (89).

Hinsichtlich der Indikationsstellung für eine rASD-Schaffung bei Linksherzinsuffizienz lässt sich aus unseren Studien noch ein bedeutender Unterschied zwischen HFpEF und HFrEF herausarbeiten.

Nach unseren Erfahrungen in Bezug auf die Entscheidung für eine rASD- Schaffung ist vor allem die Symptomatik entscheidend. Dabei müssen die hämodynamischen Parameter (gemessene invasive Druckwerte oder echokardiographische Messwerte), nicht zwangsläufig alleine die Entscheidung zur Schaffung einer Vorhofseptumkommunikation bestimmen.

Beispielsweise kann es einem HFpEF-Patient in Ruhe mit einem Vorhofdruck von > 20 mmHg und einem kombinierten Lungenhochdruck, der sogar teilweise über dem Systemdruck liegen kann, klinisch deutlich besser ergehen als einem Patienten mit normalen oder leicht erhöhten linksatrialen Drücken, aber dafür reduzierter Ejektionsfraktionsleistung (DCM-Patient). Eine bestehende Kongestion, entsprechend einer „Stauung“ im linken Vorhof und konsekutiv in den Lungen, ist daher von einem in Ruhe kompensierten linksatrialen Hochdruck zu unterscheiden, wie es klassisch lange Zeit bei Patienten mit restriktiver Kardiomyopathie (meist HFpEF) der Fall war. Demnach sollte für die Entscheidungsfindung die Symptomatik in Ruhe oder bei Belastung im Vordergrund stehen und nicht alleine die gemessenen Druckwerte.

Die hier präsentierten Daten legen nahe, dass die Schaffung einer restriktiven atrialen Kommunikation bei vorliegender Linksherzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion zu einer atrialen Dekompression und damit Reduktion einer pulmonalen Stauung, unabhängig von der Ursache der Linksherzinsuffizienz beitragen kann.

Die Effizienz einer geschaffenen Vorhofkommunikation mit angestrebtem Restriktionsprofil, die per Definition also keinen signifikanten Links-Rechts-Shunt erzeugt und somit ein geringeres als 20-30% Shunt-Volumen ausmacht, wurde auch an der unmittelbaren oder sich nach Tagen eingestellten klinischen Verbesserung der Patienten deutlich. Die Ergebnisse und Erfahrungen von den hier dargestellten

„linksherzerkranken“ Patienten aller Altersstufen zeigten allerdings auch, dass die Maßnahme der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation eine palliative und keine kausale oder kurative Behandlung der Grundkrankheit darstellt. Auch andere Studien verweisen auf die zunächst nur kurzzeitige und mittelfristige Funktions- und Lebensqualitätsverbesserung (89,98).

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass die Indikation zur Generierung eines restriktiven Vorhofseptumdefektes gerade bei einer Lungenkongestion zu erwägen ist, vor allem dann, wenn eine hochdosierte oder chronische Diuretika-Therapie mit negativem Anti-Remodelling-Effekt vorliegt (36,110).

Bei den meisten Patienten konnte man eine klinische Verbesserung entsprechend der Ross (Kleinkinder) oder NYHA-Klassifikation beobachten. In die Ross- oder NYHA-Klassifikation- als anerkannte standardisierte Skalen zur Beurteilung der Herzinsuffizienz- fließen subjektive Einflüsse mit ein. Eine klinische Verbesserung sollte demnach, wie auch in den anderen publizierten Studien berichtet wird, nicht nur durch Zahlen und objektivierbare Fakten bewertet werden, sondern auch anhand individueller subjektiver Verbesserung in der Lebensqualität, die auch auf einer persönlichen Einschätzung beruhen kann.

Weiterhin wurde bei einigen Patienten durch die Vorhofmanipulation(en) erst eine Listung zur HTX ermöglicht oder die Anwendung eines „Assist-Device“ verhindert. Auch andere chirurgische oder interventionelle Behandlungsmaßnahmen wurden aufgrund einer sich einstellenden Verbesserung der Klinik ermöglicht.

## Zusammenfassende Bemerkungen zur Methodik der Schaffung eines rASD

Werden nun in Zusammenschau die drei aufgeführten Artikel mit den neueren Studien/Artikeln der atrialen Shuntschaffung verglichen, lassen sich hinsichtlich der Durchführung und der Methodik Unterschiede festhalten.

Bezogen auf die drei Artikel flossen die technischen Details, Varianten und Erfahrungen, wie sie bei der Behandlung Neugeborener mit hypoplastischem Linksherz (HLHS) entwickelt wurden (104,114), in die Methodik der hier behandelten Patienten ein und wurden entsprechend unter dem Abschnitt „Technik der atrialen Septostomie“ und in den Abschnitten „Methods“ der jeweiligen Originalarbeiten detailliert beschrieben. Mit der

beschriebenen Technik, vor allem der graduellen Ballondilatation, d.h. einer schrittweisen Dilatation des Vorhofseptums, ließ sich mit Ausnahme eines Patienten eine restriktive Vorhofkommunikation schaffen und ein nicht-drucktrennender Vorhofseptumdefekt verhindern. Das Risiko einer freien, zu großen, nicht-restriktiven Kommunikation war mit der durchgeführten Methode einer graduellen Ballondilatation des Vorhofseptums demnach sehr gering.

In aktuellen publizierten Artikeln (49,59,68,88,89) über die atriale Shuntschaffung bei erwachsenen Herzinsuffizienzpatienten steht der Einsatz mit Devices wie dem Atrial-Flow- Reducer oder Stents im Vordergrund. Eine graduelle Ballondilatation wurde dabei nicht angewandt, sondern immer eine einheitliche Größe des Devices gewählt und eingesetzt. Im Gegensatz zu Kindern mit erheblicher Variation hinsichtlich Körpergrößen und Gewicht, scheint es in den erwachsenen Patientengruppen plausibel zu sein, eine vorher definierte einheitliche Größe des Shunts zu wählen. Obgleich auch bei Erwachsenen über die Defektgröße mittlerweile diskutiert wird. Bei Kindern hingegen überwiegen die Vorteile einer graduellen Ballondilatation.

## Zusammenfassende Bemerkungen zur Restriktion eines Vorhof-Shunts

Das Verständnis für den restriktiven Charakter des geschaffenen Shunts auf Vorhofebene ist Voraussetzung für die Umsetzung dieser Strategie bei den aufgeführten und diskutierten Patientengruppen. In den in dieser Arbeit zusammengefassten drei Artikeln wird auf die Umsetzung und die Bedeutung der Restriktion großen Wert gelegt. Mit Hilfe einer graduellen Ballondilatation, mit kontinuierlicher Überprüfung der Hämodynamik, kann die Größe des Shunts individuell bestimmt und damit variiert werden.

Werden die Ergebnisse im Kontext mit den in der Literatur beschriebenen Daten analysiert, dann wird die Bedeutung der Notwendigkeit einer restriktiven Vorhofkommunikation zwar deutlich, aber ohne eine bisher bekannte Definition der zu schaffenden Defektweite. Auch in den Leitlinien hinsichtlich der Anwendung zur Schaffung eines rASD werden bisher keine Größenangaben und Empfehlungen ausgesprochen. Eine von Gutachtern wiederholt gestellte Frage im Publikationsprozess der drei „peer review“-Veröffentlichungen bezog sich daher auf die Definition einer

restriktiven Vorhofseptumkommunikation. Die in den Publikationen integrierte Antwort verwies erstens auf eine zwischen den Vorhöfen verbleibende Druckdifferenz, die einen mindestens 3-5 mmHg höheren links- als rechtsatrialen Vorhofdruck aufweisen sollte.

Wenn eine restriktive Kommunikation aufgrund der pathophysiologischen Gegebenheiten nicht immer und unmittelbar (ohne Belastung) an den Druckdifferenzen zwischen den Vorhöfen ablesbar war, da möglicherweise in Ruhe eine nahezu identische Compliance der Ventrikel vorlag, kann zweitens auch eine morphologische Definition hinzugefügt werden, um eine Aussage über eine Restriktion der Vorhofseptumkommunikation zu erlauben.

Dabei wird auf die Erkenntnisse bei angeborenen ASD zurückgegriffen. Bei Erwachsenen mit einem ASD führt ein Defekt > 10 mm zu einem Links-Rechts-Shunt mit einem Qp:Qs- Verhältnis von > 2.0. Wenn diese Defekte nicht korrigiert werden, entwickeln die Patienten oftmals Symptome einer Rechtsherzbelastung mit pulmonaler Hypertonie. Kleinere Shunts mit einem Qp:Qs- Ratio < 1.5 zeigen keine ASD abhängigen Folgeerscheinungen. Daher ist ein ASD- Verschluss bei dieser Hämodynamik nicht zwingend notwendig (130,131).

Dies wird bekräftigt durch eine Computer-Simulationsstudie von Kaye et al. (58), die zeigte, dass ein Defekt von 8 mm bei Erwachsenen unter Annahme von normalen Kammerwanddicken und Klappenfunktionen zu einem Qp:Qs-Verhältnis von 1,2-1,3 führt. Basierend auf diesen Erkenntnissen kann man annehmen, dass ein altersabhängiger Diameter eines Vorhofseptumdefektes von 4 mm bis maximal 10 mm als restriktiv eingestuft werden kann. Dies entspricht einem Kommunikationsdurchmesser von kleiner 20% der Gesamtseptumlänge, also von maximal 10 mm bei einer Vorhofseptumlänge von 50 mm beim Erwachsenen (13,112).

Bei sehr hohen Vorhofdrücken von über >20 mmHg bei PAH-Patienten muss auf die kleinste effektivste Vorhofkommunikation geachtet werden, um eine durch den Rechts-Links-Shunt ausgelöste starke Hypoxämie zu vermeiden.

Dies konnte gezeigt werden anhand von Flow-Modellen im Hinblick auf einen restriktiv geschaffenen Vorhofseptumdefekt bei pädiatrischen PAH-Patienten. Ein Rechts-Links-Shunt, der zu einer Zunahme der Shuntfraktion von etwa 11-15% des ursprünglichen Herzzeitvolumens (HZV) führt, wird als ideal für eine gute Balance zwischen einer Steigerung des HZV und einer entstehenden Hypoxie gewertet (132,136).

Für die Anwendung von Devices / Atrialen-Flow-Reduzierer oder Stents zur atrialen Shunt Schaffung müssten demnach viele unterschiedliche Größen zur Verfügung stehen, die je nach Größe des Patienten und Art der bestehenden Hämodynamik angewendet werden.

## Zusammenfassende Bemerkungen zu Reinterventionen

Die Indikation zu einer Re- Intervention mit Nachdilatation des Vorhofseptumdefektes oder der Implantation eines Stents bestand bei unseren Patienten meist wegen einer wieder auftretenden klinischen Verschlechterung infolge des Effizienzverlustes der Vorhofkommunikation.

Bei den drei der hier vorgestellten Patientenkollektiven erfolgte bei insgesamt 37% der Patienten eine oder mehrere Nachdilatationen.

Das Problem der Re-Obstruktion lässt sich mit einer primären Device-Implantation reduzieren, aber nicht vollständig ausschließen. Dies wird auch bei den Ergebnissen der Device-Studie von Rodes-Cabau et al. deutlich (98). Eine relevante Rate an Shuntverschlüssen oder Stenosierungen lag zumindest nach 12 Monate vor. Trotz dieser Nachteile nimmt das Interesse zur Anwendung unterschiedlicher Device-Systeme in der Kardiologie zu.

Die Übertragung der „Device“- Erfahrungen bei erwachsenen Patienten auf Kleinkinder oder Säuglinge scheint weder möglich, noch sinnvoll. Obgleich technische Voraussetzungen zur Device-Entwicklung auch für Kleinkinder und Säuglinge bestehen, sind die Fallzahlen für Investitionen in deren Entwicklung wahrscheinlich zu gering (127). Darüber hinaus ist bei der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern immer das Potenzial einer kardialen Regeneration in Betracht zu ziehen (7,81). Daher scheint hier die statische Ballon-Dilatation des Vorhofseptums trotz der Notwendigkeit möglicher repetitiver Vorhofmanipulationen die sinnvollere Strategie zu sein.

Die hier beschriebene graduelle Ballondilatationsmethode hat, wie zuvor erwähnt, auch den theoretischen Vorteil gegenüber einer „Device“ Implantation, dass nicht eine fixierte Defektgröße vor Implantation bestimmt werden muss. Es kann variabel auf die bestehende Hämodynamik und Symptomatik reagiert werden. Daher wurde auch eine primäre Stent-Implantation in das Vorhofseptum bei unseren Patienten weitgehend vermieden.

## Schlussfolgerungen

- Eine restriktive Vorhofkommunikation kann in Abwägung von Vor- und Nachteilen der dazu notwendigen interventionellen Technik bei symptomatischer Rechts- und Linksherzinsuffizienz nach unseren Erfahrungen sinnvoll sein.
- Die perkutane Schaffung eines drucktrennenden Vorhofseptumdefektes ist mit der hier beschriebenen Technik in jedem Alter und jeder klinischen Situation möglich. Die Voraussetzung für die Umsetzung ist dabei jedoch eine ausreichende Expertise mit der Durchführung und dem Therapiemanagement.
- Die Indikation zur Intervention ist nicht von der Ursache, sondern von der Pathophysiologie und bestehender Hämodynamik der Herzinsuffizienz abhängig.
- Die Definition einer „restriktiven“ Vorhofseptumkommunikation kann sowohl durch eine Druckmessung mit der Bestimmung des atrialen Druckunterschiedes von mindestens 3-5 mmHg und/oder bildgebenden Methoden, bevorzugt der Echokardiographie, mit Beschreibung des Verhältnisses von Defektgröße zur gesamten Länge des Vorhofseptums (< 20%) vorgenommen werden.
- Durch die Methode der graduellen Ballondilatation des Vorhofseptums mit entsprechend steigender Ballonweite lässt sich eine Überdehnung und damit die Schaffung eines nicht-restriktiven Defektes verhindern. Die Notwendigkeit von Re-Interventionen lassen sich jedoch methodisch bedingt nicht vermeiden.
- Die Erfahrung, die am Kinderherzzentrum Gießen mit transseptaler Punktion und gradueller Ballondilatation des Vorhofseptums zur Schaffung eines rASD gewonnen wurde, zeigt, dass ein Verhältnis von Ballon-Durchmesser zur erzielten Vorhofdefektweite in einem Verhältnis von 2 (Ballondiameter) zu 1 (erzielte Defektgröße) anzustreben ist.
- Nach den zwar nur retrospektiv analysierten Ergebnissen der Studie sind links- und rechts-atriale Druckwerte von größer als 20 mmHg keine absolute Kontraindikation zur Schaffung eines Vorhofseptumdefektes. Bei einer solchen Hämodynamik ist jedoch die Restriktion des Defektes von besonderer Bedeutung. Daher kann zum Beispiel ein Defekt von 4 mm auch bei einem Erwachsenen mit PAH und hohen RAP- Werten ausreichend weit und effektiv sein.

- Synkopen und pulmonal-arterielle Krisen, assoziiert mit einer ausgeprägten PAH auch im suprasystemischen Druckniveau, sind typisch für das Kindesalter und mit der Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation, zusammen mit einer pulmonal- vaskulären Behandlungsstrategie effektiv zu behandeln. Ein unter Ruhebedingungen sogar geringer links-rechts oder bidirektionaler Shunt spricht nicht gegen eine solche Maßnahme, sondern belegt gerade bei Kleinkindern den intermittierenden Charakter dieser lebensbedrohlichen hämodynamischen Ergebnisse, die sich als Synkopen oder pulmonal-hypertensiven Krisen zeigen.

## Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz bleibt ein hochaktuelles Thema und die Behandlung eine Herausforderung in der medizinischen Versorgung.

Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind und bleiben die Therapieoptionen vorerst limitiert. Für die Behandlung der Symptome und Erkrankung besteht daher ein großer Bedarf nach neuen Strategien, Forschungsarbeiten und innovativen interventionellen Verfahren.

In dieser kumulativen Dissertation werden drei Publikationen zusammengeführt, die eine palliative interventionelle Methode in der Behandlung einer Rechts- und Linksherzinsuffizienz mit Schwerpunkt bei Kindern beschreiben. Dabei handelt es sich um die Schaffung einer restriktiven Vorhofseptumkommunikation. Ziel der retrospektiven Studien war, die Durchführbarkeit und Effizienz dieser Methode als Palliation bei Rechts- und Linksherzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie zu evaluieren.

Von 2009 bis 2016 wurden am Kinderherzzentrum in Gießen 341 atriale Kommunikationen mit Herzkatheter-Technik bei 262 Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder erworbenen Herzerkrankungen im Alter von 1 Tag bis zu 77 Jahren durchgeführt. Von dieser Patientenkohorte wurden 57 Patienten ausgewählt, die an einer Rechts- oder Linksherzinsuffizienz litten. Bei diesen wurden insgesamt 78 Herzkatheterinterventionen notwendig, um eine effiziente restriktive Vorhofseptumkommunikation als palliative Behandlungsstrategie der Herzinsuffizienz zu gewährleisten. In der ersten Publikation wurden 11 Patienten mit pulmonaler Hypertonie diskutiert, in einer zweiten Arbeit wurden 24 Patienten mit HFpEF und HFmEF zusammengefasst und in einer dritten Publikation 22 Patienten mit einer DCM mit HFrEF evaluiert.

Bei den insgesamt 57 Patienten konnte eine restriktive atriale Vorhofseptumkommunikation als „Überlaufventil“ bei unterschiedlichen Formen und Ätiologien der Herzinsuffizienz altersunabhängig auch oder gerade bei schwerst erkrankten Patienten mit Rechts- und Linksherzinsuffizienz ohne Sterblichkeit und ohne direkte Komplikation durchgeführt werden.

Der positive Effekt der Intervention konnte in den jeweiligen Patientengruppen belegt werden. In der Gruppe der Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigten vor allem die Patienten mit PAH-assoziierten Synkopen und pulmonalarteriellen Krisen eine deutliche klinische Verbesserung. Die Patienten mit HFpEF und HFmEF zeigten hinsichtlich der NYHA-Klassifikation und dem Abfall des linksatrialen Drucks eine Verbesserung. Und

auch in der Patientengruppe mit DCM konnte eine deutliche Abnahme des BNP- Werts mit signifikanter Reduktion des linksatrialen Drucks und Anstieg der Ejektionsfraktion beobachtet werden.

Die drei veröffentlichten Arbeiten geben Antwort auf die übergeordnete Fragestellung hinsichtlich einer interventionellen „on top Strategie“ bei Vorliegen einer Rechts- und Linksherzinsuffizienz. Trotz eines retrospektiven Studiendesigns können die Ergebnisse der drei Arbeiten Argumente und die Basis für weitere prospektive Studien mit dem Ziel der Fortführung und Erprobung der angeführten Strategien liefern.

## Summary

Heart failure is a highly relevant topic, and its treatment continues to pose a challenge in medical care. As therapy options remain limited in advanced stages of the disease, new strategies, research efforts, and innovative interventional procedures to address the treatment of symptoms and the condition are needed.

This cumulative dissertation consolidates three publications that describe a palliative interventional method for the treatment of right and left heart failure, with a focus on children. The method involves creating a restrictive atrial septal communication. The aim of the retrospective studies was to evaluate the feasibility and efficacy of this method as palliation for right and left heart failure of different etiologies.

From 2009 to 2016, 341 atrial communications using catheter techniques were performed at the Children's Heart Center in Gießen in 262 patients suffering from congenital heart defects or acquired heart diseases, ranging in age from 1 day to 77 years. Among this patient cohort, 57 patients suffering from right or left heart failure were selected. A total of 78 catheter interventions were required in these patients to ensure an efficient restrictive atrial septal communication as a palliative treatment strategy for heart failure. The first publication discussed 11 patients with pulmonary hypertension, the second publication summarized 24 patients with HFpEF and HFmEF, and the third publication evaluated 22 patients with dilated cardiomyopathy with HFrEF.

In the overall group of 57 patients, a restrictive atrial septal communication served as an "overflow valve" for different forms and etiologies of heart failure, regardless of age, even in severely ill patients with right and left heart failure, with no mortality or direct complications. The positive effect of the intervention was demonstrated in the respective patient groups. In the group of patients with pulmonary hypertension, particularly those

with PAH-associated syncope and pulmonary arterial crises showed significant clinical improvement. Patients with HFpEF and HFmEF demonstrated improvement in NYHA classification and a decrease in left atrial pressure. Additionally, the patient group with dilated cardiomyopathy showed a significant decrease in BNP levels, reduction in left atrial pressure, and an increase in ejection fraction.

The three published studies provide answers to questions regarding an interventional "on top strategy" for right and left heart failure. Despite a retrospective study design, the results of these three studies can provide arguments and serve as a basis for further prospective studies aimed at continuing and testing the strategies outlined.

## Literaturverzeichnis

1. Abman SH, Hansmann G, Archer SL et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132:2037-99.
2. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453-61.
3. Adir Y, Guazzi M, Offer A, Temporelli PL, Cannito A, Ghio S. Pulmonary hemodynamics in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: Similarities and disparities. *Am Heart J* 2017;192:120-127.
4. Albinni S, Kitzmüller E, Beichl M, Michel-Behnke I. Interventionelle Behandlungsverfahren der pulmonalen Hypertension im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2022;170:883-893.
5. Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention* 2015;10:1127-31.
6. American Academy of Family P, American Academy of H, Palliative M et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1812-32.
7. Amir G, Ma X, Reddy VM et al. Dynamics of human myocardial progenitor cell populations in the neonatal period. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1311-9.
8. Apitz C, Honjo O, Humpl T et al. Biventricular structural and functional responses to aortic constriction in a rabbit model of chronic right ventricular pressure overload. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1494-501.
9. Apitz C, Kozlik-Feldmann R, Kaemmerer H, Gorenflo M, Lammers A. Pulmonale Hypertonie; S2k Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2020.
10. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;146:385-93.
11. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW et al. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2437-43.
12. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental Studies of the Surgical Treatment of Primary Pulmonary Hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:448-55.
13. Bauer A, Esmaeili A, deRosa R, Voelkel NF, Schranz D. Restrictive atrial communication in right and left heart failure. *Translational Pediatrics* 2019;8:133-139.
14. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57.
15. Beghetti M, Berger RM. The challenges in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014;23:498-504.

16. Bench T, Burkhoff D, O'Connell JB et al. Heart failure with normal ejection fraction: consideration of mechanisms other than diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:57-64.
17. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New Engl J Med* 2006;355:260-269.
18. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW et al. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation* 2022;145:1592-1604.
19. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-54.
20. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:2006-13; discussion 2014.
21. Brackett SL, Deutsch N, Unegbu C. Palliative balloon atrial septostomy in two pediatric patients with severe pulmonary arterial hypertension requiring extracorporeal membrane oxygenation support. *Pulm Circ* 2020;10:0049475520959731.
22. Burkhoff D, Maurer MS, Joseph SM et al. Left atrial decompression pump for severe heart failure with preserved ejection fraction: theoretical and clinical considerations. *JACC Heart Fail* 2015;3:275-82.
23. Burns KM, Byrne BJ, Gelb BD et al. New mechanistic and therapeutic targets for pediatric heart failure: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circulation* 2014;130:79-86.
24. Bursi F, Weston SA, Redfield MM et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
25. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;115:658-76.
26. Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:376-80.
27. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:414-21.
28. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
29. Damiano RJ, Jr., La Follette P, Jr., Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 1991;261:H1514-24.
30. De Rosa R, Schranz D. Creation of a restrictive atrial left-to-right shunt: a novel treatment for heart failure. *Heart Fail Rev* 2018;23:841-847.
31. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2016;387:1290-7.
32. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the Diagnosis And Treatment of Acute And Chronic Heart Failure 2008. *Revista Espanola De Cardiologia* 2008;61:1329-1329.

33. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal* 2014;35:3103-3112.
34. Eastaugh LJ, Thiagarajan RR, Darst JR, McElhinney DB, Lock JE, Marshall AC. Percutaneous left atrial decompression in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:59-65.
35. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781-91.
36. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964-1975.
37. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure Rationale and Design of the Randomized Trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Heart Failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ-Heart Fail* 2016;9.
38. Feldman T, Mauri L, Kahwash R et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018;137:364-375.
39. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, 3rd et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2607-52.
40. Frenneaux M, Williams L. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:252-62.
41. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:229-40.
42. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
43. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
44. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
45. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975-90.
46. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1102-1111.
47. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:879-901.
48. Harmon WE, McDonald RA, Reyes JD et al. Pediatric transplantation, 1994-2003. *Am J Transplant* 2005;5:887-903.

49. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016;387:1298-304.
50. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016;387:1298-1304.
51. Haubner BJ, Schneider J, Schweigmann U et al. Functional Recovery of a Human Neonatal Heart After Severe Myocardial Infarction. *Circ Res* 2016;118:216-21.
52. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circ Res* 2017;120:978-994.
53. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022.
54. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
55. Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1377-84.
56. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2013;29:1535-52.
57. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002;106:2986-92.
58. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA et al. Effects of an Interatrial Shunt on Rest and Exercise Hemodynamics: Results of a Computer Simulation in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2014;20:212-221.
59. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P et al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9.
60. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade Balloon Atrial Septostomy in Patients with Severe Primary Pulmonary-Hypertension. *Circulation* 1995;91:2028-2035.
61. Khan MS, Memon MM, Amin E et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019;156:53-63.
62. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:888-909.
63. Kitahori K, He H, Kawata M et al. Development of left ventricular diastolic dysfunction with preservation of ejection fraction during progression of infant right ventricular hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2009;2:599-607.
64. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.
65. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009;373:941-55.
66. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail* 2014;16:1049-55.
67. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:779-84.

68. Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M et al. The Creation of an Interatrial Right-To-Left Shunt in Patients with Severe, Irreversible Pulmonary Hypertension: Rationale, Devices, Outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:31.
69. Lin YN, Chen YH, Wang HJ, Hung JS, Chang KC, Lo PH. Atrial Septostomy for Left Atrial Decompression During Extracorporeal Membrane Oxygenation by Inoue Balloon Catheter. *Circ J* 2017;81:1419-1423.
70. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17.
71. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *International Journal of Cardiology* 2015;187:227-228.
72. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837-49.
73. Masarone D, Valente F, Rubino M et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol* 2017;58:303-312.
74. Masutani S, Little WC, Hasegawa H, Cheng HJ, Cheng CP. Restrictive left ventricular filling pattern does not result from increased left atrial pressure alone. *Circulation* 2008;117:1550-4.
75. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:972-81.
76. Maurer MS, El Khoury Rumbarger L, King DL. Ventricular volume and length in hypertensive diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1051-7.
77. McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, Wedam EF, Michalski M, Haigney MC. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1301-7.
78. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
79. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2012;33:1787-1847.
80. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92:969-72.
81. Mollova M, Bersell K, Walsh S et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:1446-51.
82. Naeije R, Tedford RJ, Haddad F, editors *The right ventricle in health and disease: Humana*; 2015. Edition (30. Oktober 2014), 2015.
83. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-23.
84. O'Byrne ML, Rosenzweig ES, Barst RJ. The effect of atrial septostomy on the concentration of brain-type natriuretic peptide in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2007;17:557-9.
85. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:401-10.
86. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81:III78-86.

87. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
88. Paitazoglou C, Bergmann MW, Ozdemir R et al. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:800-810.
89. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019;15:403-410.
90. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
91. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999;341:709-717.
92. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;37:2129-U130.
93. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2016;18:891-975.
94. Rector TS, Carson PE, Anand IS et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012;5:217-25.
95. Rich S, Lam L. Atrial Septostomy as Palliative Therapy for Refractory Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 1983;51:1560-1561.
96. Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:390-4.
97. Ritzema J, Troughton R, Melton I et al. Physician-Directed Patient Self-Management of Left Atrial Pressure in Advanced Chronic Heart Failure. *Circulation* 2010;121:1086-1095.
98. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2300-2310.
99. Rokita AG, Sag CM, Maier LS. [Heart failure. Excitation-contraction coupling and novel therapeutic options]. *Herz* 2011;36:94-101.
100. Roncon-Albuquerque R, Jr., Vasconcelos M, Lourenco AP et al. Acute changes of biventricular gene expression in volume and right ventricular pressure overload. *Life Sci* 2006;78:2633-42.
101. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992;13:72-5.
102. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW et al. Atrial Septostomy as a Bridge to Lung Transplantation in Patients With Severe Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84:682-686.

103. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors That Influence the Outcome of Primary Pulmonary-Hypertension. *Brit Heart J* 1986;55:449-458.
104. Rupp S, Michel-Behnke I, Valeske K, Akinturk H, Schranz D. Implantation of stents to ensure an adequate interatrial communication in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2007;17:535-40.
105. Rupp S, Schieke C, Kerst G et al. Creation of a transcatheter fenestration in children with failure of Fontan circulation: Focus on extracardiac conduit connection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:1189-94.
106. Sandoval J, Gaspar J, Pena H et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:1343-8.
107. Sandoval J, Gomez-Arroyo J, Gaspar J, Pulido-Zamudio T. Interventional and surgical therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension: Beyond palliative treatments. *J Cardiol* 2015;66:304-14.
108. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:547-60.
109. Sandoval J, Torbicki A, editors *The right ventricle in health and disease: Humana*; 2015. Edition (30. Oktober 2014), 2015.
110. Schranz D. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;378:683.
111. Schranz D, Akintuerk H, Bailey L. Pulmonary Artery Banding for Functional Regeneration of End-Stage Dilated Cardiomyopathy in Young Children: World Network Report. *Circulation* 2018;137:1410-1412.
112. Schranz D, Akintuerk H, Esmaeili A, Latus H, Apitz C. Heart failure therapy based on interventricular mechanics and cardio-vascular communications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11:1080-1088.
113. Schranz D, Akintuerk H, Voelkel NF. 'End-stage' heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart* 2017;103:262-267.
114. Schranz D, Bauer A, Reich B et al. Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol* 2015;36:365-73.
115. Schranz D, Latus H, Apitz C, editors *The right ventricle in health and disease: Humana*; 2015. Edition (30. Oktober 2014), 2015.
116. Schranz D, Rupp S, Muller M et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: a novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:475-81.
117. Seib PM, Faulkner SC, Erickson CC et al. Blade and Balloon Atrial Septostomy for Left Heart Decompression in Patients With Severe Ventricular Dysfunction on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:179-186.
118. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol* 2018;39:415-436.
119. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;399:1130-1140.
120. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation* 2020;141:1001-1026.
121. Silke B. Beta-blockade in CHF: pathophysiological considerations. *European Heart Journal Supplements* 2006;8:C13-C18.
122. Sondergaard L, Reddy V, Kaye D et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial

- implant to lower left atrial pressure. *European Journal of Heart Failure* 2014;16:796-801.
123. Towbin JA. Cardiomyopathy and heart transplantation in children. *Pediatrics* 2002;110:274-279.
  124. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA* 2006;296:1867-1876.
  125. Tschope C, Birner C, Bohm M et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 2018;107:1-19.
  126. Tzirka AE, Trinkaus K, Chen SC et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:391-7.
  127. Vanhie E, VandeKerckhove K, Haas NA, De Wolf D. Atrial flow regulator for drug-resistant pulmonary hypertension in a young child. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E830-E834.
  128. von Anrep G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol* 1912;45:307-17.
  129. Waldhausen JA, Boruchow I, Miller WW, Rashkind WJ. Transposition of the great arteries with ventricular septal defect. Palliation by atrial septostomy and pulmonary artery banding. *Circulation* 1969;39:1215-21.
  130. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e143-e263.
  131. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult - Recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645-1653.
  132. Weimar T, Watanabe Y, Kazui T et al. Impact of differential right-to-left shunting on systemic perfusion in pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:888-95.
  133. Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA et al. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:715-722.
  134. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.
  135. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
  136. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Moon MR. Interatrial shunt for chronic pulmonary hypertension: differential impact of low-flow vs. high-flow shunting. *Am J Physiol-Heart C* 2009;296:H639-H644.

## Eidesstaatliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünfte beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dietmar Schranz für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas, seine kompetente Unterstützung und Beratung, sowie seine Geduld bei diesem Projekt. Ich schätze mich glücklich von seiner umfangreichen Expertise und seiner Unterstützung erfahren zu haben.

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, bei meinem Lebensgefährten Sebastian und meinen Kindern Ylvia und Fritz. Danke, dass ihr immer an meiner Seite wart und stets Verständnis für die vielen Stunden aufgebracht habt, die ich in diese Arbeit investiert habe.

Ein liebevolles Dankeschön geht an meine Lieblingstante Irmgard, meine Freundinnen Karoline und Sandra, sowie meine Schwester Katrin für ihre Zeit und Unterstützung.

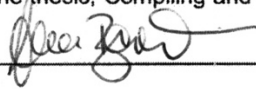
Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern. Ihr habt mir immer das Gefühl gegeben, Alles schaffen zu können. Dafür bin ich euch unendlich dankbar. Dieses Gefühl hat mich auf diesem Weg getragen.

# Anhänge

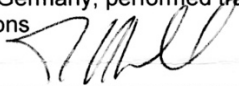
## Autoren der 1. Publikation:

### Creation of a restrictive atrial communication in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) of children and young adults: effective palliation of syncope and end-stage heart failure

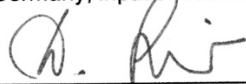
**Anna Bauer;** Justus-Liebig-University Clinic Giessen, cand. med.; data acquisition, collection and analysis of study data, the content of the paper is part of the thesis; Compiling and writing the paper



**Markus Khalil;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; performed transcatheter interventions



**Dorle Schmidt;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; inpatient care of the study patients



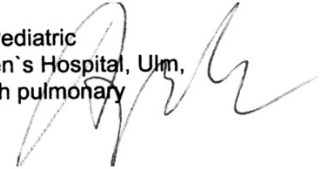
**Jürgen Bauer;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; data processing, database maintenance



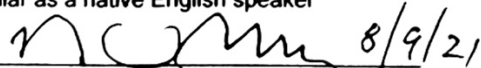
**Anoosh Esmaeili;** Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; responsible for patient's intense care, imaging, including MRI-scanning, as well as preparing of the paper



**Christian Apitz;** Division of Pediatric Cardiology, University Children's Hospital, Ulm, Germany; care of patients with pulmonary arterial hypertension

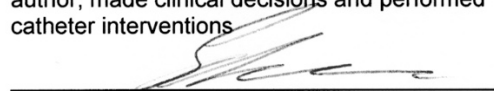


**Norbert Voelkel;** Free University Medical Center, Amsterdam; was intensively involved in preparing and correcting the manuscript, in particular as a native English speaker



8/9/21

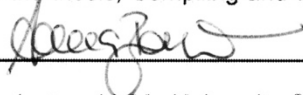
**Dietmar Schranz,** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany, Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany senior author; made clinical decisions and performed catheter interventions



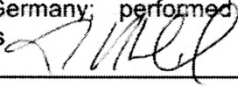
**Autoren der 2. Publikation:**

**Creation of restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion**

**Anna Bauer;** Justus-Liebig-University Clinic Giessen, cand. med.; data acquisition, collection and analysis of study data, the content of the paper is part of the thesis; Compiling and writing the paper



**Markus Khalil;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; performed transcatheter interventions



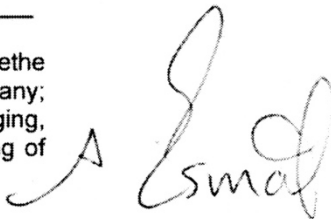
**Monika Lüdemann;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; care of patients in adulthood



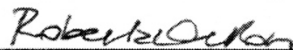
**Jürgen Bauer;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; data processing, database maintenance



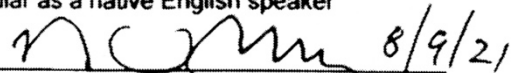
**Anoosh Esmaili;** Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; responsible for patient's intense care, imaging, including MRI-scanning, as well as preparing of the paper



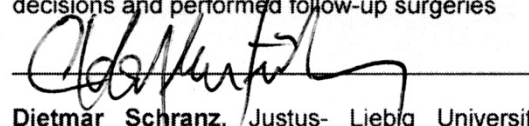
**Roberta de-Rosa,** Cardiovascular Department, University of Salerno, Fisciano, Italy; responsible for patient's intense care, imaging, including MRI-scanning, as well as preparing of the paper



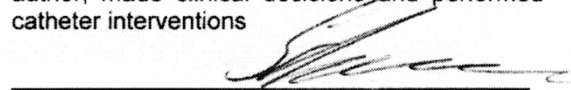
**Norbert Voelkel;** Free University Medical Center, Amsterdam; was intensively involved in preparing and correcting the manuscript, in particular as a native English speaker

 8/9/21

**Hakan Akintuerk,** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; as a senior surgeon made decisions and performed follow-up surgeries



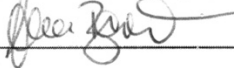
**Dietmar Schranz,** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany, Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany senior author; made clinical decisions and performed catheter interventions



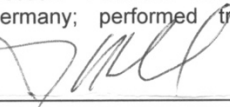
**Autoren der 3. Publikation:**

**Transcatheter left atrial decompression in patients with dilated cardiomyopathy: bridging to cardiac transplantation or recovery**

**Anna Bauer;** Justus-Liebig-University Clinic ; Giessen, cand. med.; data acquisition, collection and analysis of study data, the content of the paper is part of the thesis; Compiling and writing the paper



**Markus Khalil;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; performed transcatheter interventions



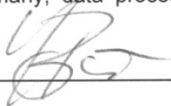
**Dorle Schmidt;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; inpatient care of the study patients



**Sabine Recla;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; inpatient care of the study patients



**Jürgen Bauer;** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; data processing, database maintenance



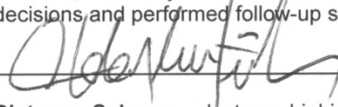
**Anoosh Esmaeili;** Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany; responsible for patient's intense care, imaging, including MRI-scanning, as well as preparing of the paper



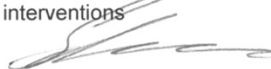
**Gemma Penford;** Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, Birmingham B4 6NH, preparing and correcting the manuscript, in particular as a native English speaker;

Could not be contacted

**Hakan Akintuerk,** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany; as a senior surgeon made decisions and performed follow-up surgeries



**Dietmar Schranz,** Justus- Liebig University Clinical Giessen, Hessen Pediatric Heart Center, Giessen, Germany, Johann- Wolfgang Goethe University Clinic, Frankfurt, Germany senior author; made clinical decisions and performed catheter interventions



## Abkürzungsverzeichnis

AP	Anterior-posterior
ASD	Vorhofseptumdefekt
BNP	Brain Natriuretic Peptide
ccTGA	Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries
CMP	Kardiomyopathie
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CpcPH	Combined post capillary Pulmonary Hypertension
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DPG	Diastolischer Druckgradient
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESC	European Society of Cardiology
FO	Foramen ovale
HFmEF	Heart Failure with midrange Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HK	Herzkatheter
HLH	Hypoplastisches Linksherz
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLTX	Herz–Lungen Transplantation
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAP	Linksatrialer Druck
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PH	Pulmonale Hypertension

PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PVD	Pulmonary Vascular Disease
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron-System
RAP	Rechts atrialer Druck
rASD	Restriktive atriale Septostomie / restriktiver Vorhofseptumdefekt
TCPC	Totale Cavo Pulmonale Connection
TGA	Transposition der großen Gefäße
WU	Wood-Einheit