

**Vergleich zwischen interventionellem und operativem Verschluss eines
Vorhofseptumdefekts/ Persistierenden Foramen ovale: eine
retrospektive, mono-zentrische, nicht randomisierte Studie am
Kinderherzzentrum Gießen.**

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

vorgelegt von Johanna Dorothee Diebel
aus Osnabrück

Gießen (Einreichungsjahr 2017)

Aus dem Kinderherzzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. Dietmar Schranz

1. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Schranz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Böning

Tag der Disputation: 17.10.2017

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Vorhofseptumdefekt, Persistierendes Foramen ovale.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Anatomie und Physiologie.....	1
1.1.3	Klinische Symptomatik.....	3
1.1.4	Diagnostik.....	4
1.1.5	Grundzüge der Therapie.....	5
1.2	Interventioneller Verschluss.....	6
1.3	Operativer Verschluss.....	9
1.4	Vorgehen im Kinderherzzentrum Gießen.....	10
2	Fragestellung / Ziel der Arbeit.....	11
3	Material und Methoden.....	12
3.1	Patientendaten.....	12
3.2	Einschlusskriterien.....	13
3.3	Ausschlusskriterien.....	13
3.4	Echokardiographische Datenerhebung.....	13
3.5	Verwendete Verschluss-Systeme.....	14
3.5.1	Amplatzer Septal Occluder.....	15
3.5.2	Amplatzer Cribriform Occluder.....	16
3.5.3	Solysafe Septal Occluder.....	17
3.5.4	BioSTAR Septal Occluder.....	18
3.5.5	GORE HELEX Septal Occluder.....	19
3.6	Komplikationen.....	20
3.7	Statistische Datenanalyse.....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Vergleich der Behandlungsgruppen.....	26
4.2	Vergleich der Behandlungsergebnisse.....	28
4.2.1	Herzkatheter-Evaluation.....	28
4.2.2	Erfolgloser Verschluss.....	29
4.2.3	Erfolgreicher Verschluss.....	30

4.2.3.1 Interventionen gesamt.....	30
4.2.3.2 Amplatzer Septal Occluder.....	35
4.2.3.3 Operation.....	36
4.3 Vergleich der Komplikationen.....	39
4.3.1 Interventionen gesamt.....	39
4.3.2 Amplatzer Septal Occluder.....	40
4.3.3 Operation.....	41
5 Diskussion.....	46
5.1 Methodenkritik.....	47
5.2 Ergebniskritik.....	49
5.2.1 Erfolgsraten.....	49
5.2.2 Verschlussraten.....	51
5.2.3 Komplikationen.....	54
5.2.4 Durchleuchtung.....	56
5.2.5 Anästhesie.....	57
5.3 Schlussfolgerung.....	58
6 Zusammenfassung.....	59
7 Summary.....	61
8 Abkürzungsverzeichnis.....	63
9 Abbildungsverzeichnis.....	64
10 Tabellenverzeichnis.....	64
11 Literaturverzeichnis.....	65
12 Puplicationsverzeichnis.....	75
13 Ehrenwörtliche Erklärung.....	76
14 Danksagung.....	77

1 Einleitung

1.1 Vorhofseptumdefekt, Persistierendes Foramen ovale

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland kommt etwa jedes hundertste Kind mit einem Herzfehler zur Welt. Der Vorhofseptumdefekt (ASD) gehört dabei, nach dem Ventrikelseptumdefekt (VSD), mit etwa 16% zu den häufigsten kongenitalen Herzfehlbildungen. Assoziierte kardiale Fehlbildungen finden sich circa in 24 % der Vorhofseptumdefekte. Am häufigsten sind mit 6,2 % eine valvuläre Pulmonalstenose (PS) und mit 5,1 % ein persistierender Ductus arteriosus (Lindinger, 2013). Eine genetische Anomalie assoziiert mit einem ASD liegt in 4.5 % vor. Die größte Gruppe der genetischen Defekte sind in 84 % eine Trisomie 21.

1.1.2 Anatomie und Physiologie

Je nach anatomischer Lage werden die Vorhofseptumdefekte in verschiedene Subtypen eingeteilt: Primumtyp (ASD I), Sekundumtyp (ASD II), oberer und unterer Sinus venosus-Defekt, sowie Sinus coronarius-Defekt.

Am häufigsten ist der ASD II, der durch eine embryonale Fehlentwicklung des Septum primum in der Fossa ovalis entsteht und 70 % der Vorhofseptumdefekte ausmacht (Haas und Kleideiter, 2011). Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp.

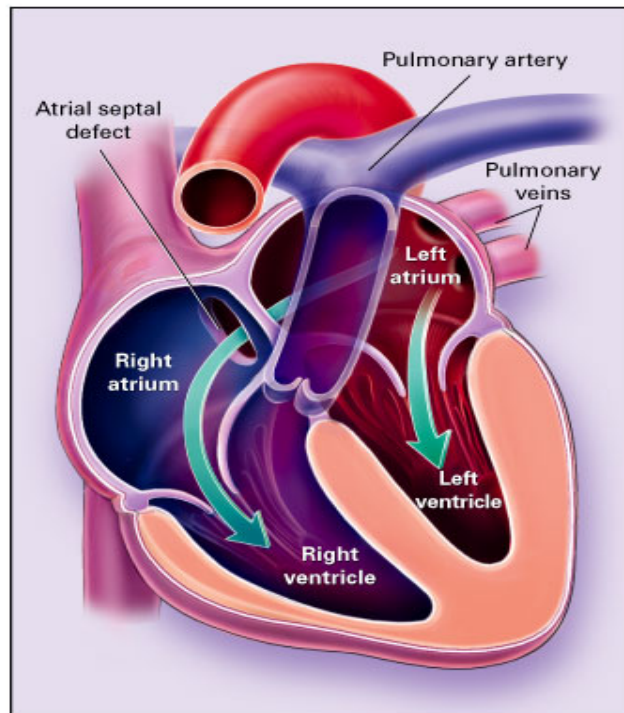


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp
(Brickner et al., 2000)

Als Foramen Ovale (FO) wird die intrauterine Kurzschlussverbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof mit physiologischem Rechts-Links Shunt beschrieben, der ein wesentlicher Teil des fetalen Kreislaufes darstellt. Mit Einsetzen der postnatalen Atmung sinkt der Lungenwiderstand, mit zunehmender Perfusion der Lunge kommt es zu einem erhöhten Zufluss in den linken Vorhof. Der Druck im linken Vorhof steigt an und das Foramen ovale wird in der Regel innerhalb der ersten Lebensstage oder bis Wochen zunächst funktionell, später meist auch morphologisch verschlossen (Brockmeier und Hoppe, 2011). Bleibt dieser anatomische Verschluss aus, spricht man von einem persistierenden Foramen ovale (PFO). Definitionsgemäß gehört das PFO nicht zu den Vorhofseptumdefekten, da es nur funktionell offen ist.

Ein Shuntfluss auf Vorhofebene richtet sich bei normaler Herzklappenfunktion nach der Compliance (diastolische Dehnbarkeit) der nachgeschalteten Ventrikel. Diese wird durch die elastischen Eigenschaften der Ventrikel bestimmt, zu welchen die Wanddicke

wesentlich beiträgt. Normalerweise ist bei einem postnatal voll adaptierten Herzkreislauf die Ventrikelwand der rechten Herzkammer etwa dreimal dünner als die der linken systemischen Kammer. Daher erlaubt ein Defekt in der Vorhofscheidewand aufgrund der höheren Compliance des rechten Ventrikels einen atrialen Links-Rechts-Shunt, der meist nicht mehr als 60-70 % des Herzzeitvolumens (HZV) des Systemkreislaufs oder einem pulmonalen zu systemischen Flussverhältnis ($Q_p:Q_s$) von 3:1 entspricht. Die Größe eines Vorhofseptumdefekts entscheidet über eine Restriktion oder Nicht-Restriktion und gemeinsam mit der Ventrikelcompliance über das Shuntvolumen und die damit verbundene mögliche Volumenbelastung sowohl des rechten Vorhofs als auch des rechten Ventrikels (Brockmeier und Hoppe, 2011).

1.1.3 Klinische Symptomatik

Die Symptome eines signifikanten Links-Rechts-Shunts äußern sich bei Kleinkindern mit erhöhter pulmonaler Infektneigung und bei älteren Patienten in einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit mit Belastungsdyspnoe.

Die belastungs-assoziierte Herzinsuffizienz beruht auf einer aktiven Lungenüberperfusion bei nicht mehr steigerbarem Lungendurchfluss. Eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikel entwickelt sich über Dekaden durch die chronische Stimulation der körpereigenen Kompensationsmechanismen des atrialen Links-Rechts-Shunts.

Die erhöhte respiratorische Infektneigung beruht ebenfalls auf der pulmonalen Hyperämie mit interstitiellem Ödem als Nährboden für virale und bakterielle Infekte vor allem im Kleinkindesalter.

Supraventrikuläre Rhythmusstörungen wie Vorhofflattern oder Vorhofflimmern nehmen mit dem Alter der Patienten zu und finden sich in einem deutlich höheren Prozentsatz im Vergleich zur Normalbevölkerung und dies unabhängig von möglichen Korrekturmaßnahmen (Vecht et al., 2010). Im Alter von 40 Jahren haben 10 % und in der Altersgruppe der über 60-Jährigen 52 % der Patienten mit Vorhofseptumdefekt eine

atriale Tachykardie, wohingegen die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei 5 % liegt (Vecht et al., 2010; Sutton et al., 1981; Haissaguerre et al., 1998).

Eine länger anhaltende Mehrdurchblutung der Lungengefäße führt zu einer sekundären pulmonalarteriellen Vaskulopathie, im Rahmen derer es in seltenen Fällen zu einer Shunt-Umkehr (Rechts-Links-Shunt), einer sogenannten Eisenmenger-Reaktion, kommen kann (Craig und Selzer, 1968).

Eine genetische Disposition wird im Zusammenhang der Entwicklung einer Lungengefäßerkrankung vermutet. Der Nachweis ursächlicher Mutationen gelang bisher zwar für die pulmonalarterielle Hypertonie (PH) im Rahmen anderer Erkrankungen, nicht jedoch für eine PH als Folge eines Vorhofseptumdefekts (Chan und Loscalzo, 2011; Therrien et al., 2006).

Überlebensanalysen unbehandelter, hämodynamisch bedeutsamer Vorhofseptumdefekte demonstrierten statistisch reduzierte Lebenserwartungen (Murphy et al., 1990).

1.1.4 Diagnostik

Ein Großteil der Vorhofseptumdefekte fällt wegen der im Säuglings- oder Kindesalter zunächst unspezifischen Symptomatik erst in der Pubertät oder im Erwachsenenalter auf (Lins und Fischer, 2010).

Bei den im Kindesalter durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen weisen der Auskultationsbefund mit fixiert gespaltenem zweiten Herzton durch den später eintretenden Pulmonalklappenschluss, ein Systolikum mit Punktum Maximum über dem 2. ICR links parasternal entsprechend einer relativen Pulmonalstenose den Weg über eine ausführliche kardiologische, dabei vor allem echokardiographische Untersuchung zur sicheren Diagnose von Vorhofseptumdefekten.

1.1.5 Grundzüge der Therapie

Entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie ist ein Verschluss von Vorhofseptumdefekten indiziert, wenn eine Volumenbelastung des rechten Herzens vorliegt, sofern keine schwere pulmonale Hypertension besteht. Empfohlen wird der Verschluss im Vorschulalter. Dabei ist der interventionelle Verschluss des ASD II das Verfahren der ersten Wahl (Jux et al., 2010).

2011 veröffentlichte die American Heart Association (AHA) ein wissenschaftliches Statement bezüglich der Indikation von diagnostischen und interventionellen Herzkathetereingriffen. Dabei handelt es sich aufgrund der in der Pädiatrie häufig nicht durchführbaren und daher fehlenden randomisierten Studien überwiegend um Konsensusempfehlungen. Die AHA merkt an, dass selbst bei einer ihrerseits ausgesprochenen Empfehlung, schlussendlich die einzelnen Zentren im Rahmen ihrer Fähigkeiten und Grenzen zu jedem Patienten eine individuelle Entscheidung zu treffen haben.

Empfohlen ist laut AHA ein interventioneller Vorhofseptumverschluss bei allen Patienten mit hämodynamisch relevantem ASD und geeigneter Anatomie. Sinnvoll ist ein interventioneller Verschluss eines ASD bei Patienten mit transientem Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene nach paradoxen Embolien mit cerebralem Insult oder transitorisch ischämischen Attacken (TIA), sowie bei Symptomen aufgrund einer Zyanose (Feltus et al., 2011).

Auch die European Society of Cardiology (ESC) postuliert in der neuen Version ihrer Guidelines zum Management von angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter aus dem Jahr 2010 eine absolute Indikation zum Verschluss eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp bei Vorhandensein eines signifikanten Shunts, unabhängig von Symptomen. Dabei ist, wenn durchführbar, der katheterinterventionelle Verschluss die Methode der ersten Wahl (Baumgartner et al., 2010).

Für den interventionellen Verschluss nicht zugänglich sind Defekte mit fehlendem oder zu geringem Randsaum zu benachbarten Strukturen (Lungen-, Hohlvenen, AV-Klappen), so dass insbesondere für diese Defekte wahrscheinlich auch zukünftig nicht vollständig auf den operativen Verschluss verzichtet werden kann (Jux et al.; 2010, Du et al., 2002). Siehe dazu auch Kapitel 1.2 und 1.3.

1.2 Interventioneller Verschluss

Anfang der 1950er Jahre wurden erstmals hämodynamisch relevante ASDs unter Einsatz der Herzlungenmaschine operativ am offenen Herzen verschlossen. Mit der Entwicklung des Double-Disc-Systems von King 1976 konnte - bei fehlenden Kontraindikationen, wie zum Beispiel einem Durchmesser des ASD größer als 30 mm, einer Lungenvenenfehleitmündung oder nicht zentraler Lage des ASDs - ein interventioneller Verschluss durch Verschieben eines Occluder-Devices durch das venöse System bis in die Vorhöfe und die dortige Verankerung durchgeführt werden, auch ohne Eröffnung des Thorax (Mills und King, 1976). Seit Einführung der perkutanen Technik zum interventionellen Verschluss eines Vorhofseptumdefekts im Jahre 1976 von King und Mills, haben sich die Methoden und Materialien wie Einführungssysteme und Verschluss-Systeme stetig weiterentwickelt (Albers et al., 2012).

Inzwischen ist der interventionelle Verschluss ein allgemein anerkanntes Verfahren, mit dem 80 – 90 % der ASDs vom Sekundumtyp, aber auch PFOs aus anderer Indikation behandelt werden.

Zu diesem Zweck wurden eine Reihe von verschiedenen Verschlussystemen in unterschiedlichsten Formen und Größen, mit verschiedenen Einführsystemen entwickelt. Ziel dieser Weiterentwicklung sollte ein Verschlussystem sein, das sicher, preisgünstig und leicht herstellbar ist, gleichzeitig einen effektiven Defektverschluss mit nur minimalem Fremdmaterial gewährleistet und idealerweise vollständig resorbierbar ist, so dass keine kardiologischen Nachsorgeuntersuchungen notwendig werden. Bisher konnte ein solches Device nicht hergestellt werden (Albers et al., 2012). Alle jemals verfügbaren Occluder haben oder hatten diverse Vor- und Nachteile und unterschiedliche Komplikationsraten (Chessa et al., 2002).

Gelegentlich mussten Verschlussysteme aufgrund von Komplikationen, wie zum Beispiel Drahtbrüchen, vom Markt genommen werden, so dass sie nicht weiter verwendet werden dürfen. Die konkreten Erfahrungen eines Zentrums mit zugehöriger Lernkurve, sowie die Anatomie des Patienten mit unterschiedlichen morphologischen Voraussetzungen und Bedürfnissen sind weitere Faktoren, die die Wahl des Occluders beeinflussen (Qureshi und Latson, 2010).

Am Kinderherzzentrum Gießen werden Vorhofseptumdefekte seit 1996 neben dem goldenen Standard des operativen Vorgehens bei entsprechenden Einschlusskriterien auch perkutan mit Kathetertechnik verschlossen. Mit langsamem Erfahrungsgewinn, dem Ringen, um den anvertrauten Kindern die bestmöglichen Verschlussysteme mit den vermeintlich wenigsten Komplikationsraten anzubieten, entwickelte sich die perkutane Kathetertechnik auch am Gießener Zentrum zum Routine-Eingriff. Heutzutage werden die Patienten überwiegend in Analgosedierung behandelt. Ein Verschluss in Intubationsnarkose stellt gegenwärtig die Ausnahme dar. Der Herzkathetereingriff wird in Durchleuchtung durchgeführt und von einer transthorakalen (TTE) oder einer transösophagealen (TEE) Echokardiographie begleitet. Die strategische Vorbereitung, der Eingriff selbst und nicht zuletzt die Kontrolle der korrekten Lage des verwendeten Occluders werden mit diesen Bildgebungen vorgenommen. Eine Magnetresonanztomographie wird heutzutage nur bei Verdacht oder zum Ausschluss weiterer Fehlbildungen vorangeschickt, zum Beispiel bei Verdacht auf eine totale oder partielle Lungenvenenfehlbildung.

Bei Kleinkindern wird die Punktion der Vena femoralis unter leichter Sedierung, aber nach Desinfektion immer unter Lokalanästhesie, meist in der rechten Leiste vorgenommen. Beim Vorgehen zum Defektverschluss ohne weitere Diagnostik wird eine Einführungsschleuse in die Vena femoralis platziert und darüber ein „Multipurpose“-katheter bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Der Katheter wird dann über den Vorhofseptumdefekt in den linken Vorhof und von hier aus meist in die linke obere Pulmonalvene dirigiert. Eine Kontrastmittelgabe zur Darstellung des Vorhofseptumdefektes in LAO 30° und seitlicher Ebene wird nur noch fakultativ vorgenommen. Liegt der Katheter in der linken oberen Pulmonalvene, wird ein fester Führungsdraht in der Pulmonalvene belassen, über den ein Sizing-Ballon in den Vorhofseptumdefekt geschoben wird. Durch Inflation des Ballons mit verdünntem Kontrastmittel wird der ASD-Durchmesser des Vorhofseptumdefektes durch die verursachte Schnürfurche im Ballon ermittelt. Eine der Messung entsprechende Occludergröße wird gewählt und der Occluder über eine 6 -12 French lange Führungsschleuse bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Zunächst wird der linksatriale Teil des Occluders unter Durchleuchtung geöffnet. Nach Heranziehen des Occluders an das Septum wird dann der rechtsseitige Schirmteil freigesetzt. Anschließend wird die

Position des Occluders mithilfe einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie überprüft. Bei sicherer Lage des Occluders ohne Behinderung des Pulmonalveneneinstroms, ohne Irritation der Mitralklappe und fehlender Arrosionsgefahr der Aortenwurzel wird der Occluder insgesamt freigesetzt und der Eingriff nach nochmaliger echokardiographischer Kontrolle beendet. Eine intensivstationäre Überwachung ist in der Regel nicht notwendig.

Im Anschluss an den interventionellen ASD-Verschluss erhalten alle Patienten über die sechs folgenden Monate eine Therapie mit Acetylsalicylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung, sowie entsprechend der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie zur infektiösen Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter die Empfehlung für eine großzügige antibiotische Endokarditisprophylaxe bis zur Endothelialisierung des ASD-Schirms (Knirsch et al., 2014).

Prinzipiell ist der unbehandelte Vorhofseptumdefekt ein Herzfehler, bei dem kein erhöhtes Endokarditisrisiko besteht (Wilson et al., 2007). Nach dem Einbringen eines Fremdkörpers wird allerdings ein Risiko zur infektiösen Endokarditis (IE) postuliert (Knirsch et al., 2014). Die Mortalität der IE im Kindesalter liegt durchschnittlich unter 10 %. Andere Komplikationen der Endokarditis, wie zum Beispiel Vegetationen, Klappeninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, ZNS- und andere Embolien, Abszesse und Aneurysmen, sind abhängig vom Erreger jedoch deutlich häufiger und treten zusammen genommen in 67 % der Fälle auf (Ishiwada et al., 2005).

1.3 Operativer Verschluss

Mit der Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses in den 1950er Jahren bestand erstmals die Möglichkeit eines sicheren und effektiven Verschlusses von Vorhofseptumdefekten (Albers et al., 2012).

Im Kinderherzzentrum Gießen werden Vorhofseptumdefekte vom Sekundumtyp abhängig von ihrer Größe mittels autologem Pericardpatch, Xeno-Pericard oder Direktnaht verschlossen. In Intubationsnarkose erfolgt nach Rückenlagerung und sterilem Abdecken die mediane Sternotomie. Zunächst wird der Thymus freipräpariert und durchtrennt. Anschließend erfolgt die Eröffnung des Pericardbeutels. Soll der Vorhofseptumdefekt mit autologem Pericard verschlossen werden, wird ein kleines Stück aus dem Pericardbeutel entnommen und in Glutaraldehyd gelagert.

Nach Anschluss der Herz-Lungen-Maschine und Kardioplegie-induziertem Herzstillstand folgt die Eröffnung des rechten Vorhofs mit Darstellung des ASD. Nun wird der Perikardflicken passend zur ASD-Größe zurechtgeschnitten und eingenäht. Alternativ wird der ASD direkt verschlossen. Nach Entlüftung erfolgt der Verschluss der rechten Vorhofwand und das Anlegen einer atrialen und ventrikulären Schrittmacherelektrode. Schlägt das Herz wieder im Sinusrhythmus und liegt eine Normothermie vor werden der kardiopulmonale Bypass beendet, Drainagen ins Perikard eingelegt und schichtweise Sternum, Faszien und Haut verschlossen. Im Anschluss folgt die Verlegung auf die Kinder-Intensivstation mit angemessener Schmerztherapie. Der Patient kann meist schon am Folgetag, wenn keine kontinuierliche Überwachung mehr indiziert ist, auf die Normalstation übernommen werden.

Analog zum Vorgehen nach einem interventionellen ASD-Verschluss, wird nach einem operativen ASD-Verschluss mittels Patch eine Endokarditisprophylaxe für sechs Monate empfohlen (Knirsch et al., 2014).

1.4 Vorgehen im Kinderherzzentrum Gießen

Im Kinderherzzentrum Gießen wird der Verschluss eines Vorhofseptumdefektes vom Sekundumtyp im Vorschulalter angestrebt, wenn eine Volumenbelastung des rechten Herzens vorliegt, und keine kontraindizierende pulmonale Hypertension besteht. Dies entspricht mittlerweile auch den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. Die Wahl der Verschlussmethode unterliegt dabei jedoch keinem Standardprotokoll, sondern wird dem Statement der AHA folgend individuell nach Bewertung der echokardiographischen Daten sowie unter Einbeziehung von Wünschen und damit verbunden der Einwilligung von Patienten und Eltern getroffen. Präferiert wird den Leitlinien entsprechend der katheterinterventionelle Verschluss, obgleich Restdefekte häufiger nachweisbar bleiben.

Kann der katheterinterventionelle Verschluss aufgrund anatomischer Besonderheiten, die zum Beispiel eine sichere Verankerung eines Devices nicht zulassen, aufgrund einer Ablehnung des interventionellen Verfahrens durch die Patientenelementern oder wegen eines zu geringen Gewichts der jüngeren Patienten – das Mindestgewicht für einen interventionellen Verschluss liegt in der Regel bei 10 kg, in Einzelfällen auch bei 5-10 kg – nicht durchgeführt werden, erfolgt als Verfahren der zweiten Wahl der operative Verschluss.

2 Fragestellung / Ziel der Arbeit

Der interventionelle Verschluss eines ASD II wurde in Gießen 1996 eingeführt. Inzwischen ist es ein allgemein anerkanntes Verfahren, mit dem 80 – 90 % der ASDs vom Sekundumtyp behandelt werden. Zum Verschluss eines PFO ist die transkutane Technik die Methode der Wahl.

Stehen verschiedene Therapiemethoden zur Verfügung bedarf es der immer währenden Überprüfung der Validität der Methoden und deren Ergebnisse. Die klinische Zweckmäßigkeit eines oder mehrerer Verschlussysteme kann jedoch nur dadurch bewertet werden, dass man diese den operativ erzielten Ergebnissen gegenüberstellt.

Mittlerweile ergaben internationale Studien, dass bei Beachtung von entsprechenden Einschlusskriterien ein interventioneller Verschluss eines Vorhofseptumdefektes eine sichere Alternative zur Operation darstellt. Unter Einschluss dieser Kriterien werden die Komplikationsrate, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Gesamtkosten bei einem interventionellen ASD-Verschluss als geringer eingestuft als nach einer Operation mit Herzlungenmaschine. Residuelle Defekte werden nach einem katherteinterventionellen Verschluss häufiger beobachtet.

Basierend auf diesen Kenntnissen verfolgt diese mono-zentrische retrospektive Analyse von Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2010 im Kinderherzzentrum Gießen entweder einer Operation oder einer Herzkatheteruntersuchung mit dem Ziel des Verschlusses ihres Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp oder ihres PFOs unterzogen wurden, zwei Ziele:

Zum Ersten wird die Versorgungsrealität am Kinderherzzentrum Gießen in Bezug auf Durchführbarkeit, Nutzen und Komplikationen von interventionellem und operativem ASD-Verschluss beschrieben.

Zum Zweiten erfolgt ein Vergleich mit publizierten Studien hinsichtlich Strategie und deren Umsetzung sowie der klinischen Effektivität von interventionellem und operativem ASD-Verschluss.

Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, die Qualität des operativen und interventionellen Verschlusses des Vorhofseptumdefektes im Kinderherzzentrum Gießen im internationalen Vergleich einzuordnen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientendaten

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen (AZ 11/13) wurden 313 Patienten, bei denen in den Jahren 2005 bis 2010 am Kinderherzzentrum Gießen entweder eine Operation und/ oder eine Herzkatheteruntersuchung mit dem Ziel des Verschlusses ihres Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp oder eines PFO durchgeführt wurde, in die Analyse aufgenommen. Es handelt sich dabei um eine retrospektive, mono-zentrische, nicht randomisierte Studie.

Im Zuge der Studie wurden folgende Patienten bezogene Dokumente ausgewertet:

- Digitale Patientenakten
- Entlassungsbriefe
- Echokardiographiebefunde
- Herzkatheterberichte
- Operationsberichte

Es war nicht möglich von jedem Patienten einen vollständigen Datensatz zu analysieren. Aufgrund der meist zielorientierten Behandlungsstrategie blieben sowohl diagnostische Eingriffsdaten als auch Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen nach dem Eingriff lückenhaft.

3.2 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten des Kinderherzzentrums Gießen, bei denen in den Jahren 2005 bis 2010 eine Herzkatheteruntersuchung und/ oder Operation mit dem Ziel des Verschlusses eines ASD II, bzw. PFO durchgeführt wurde. Die Auswertung erfolgte in pseudonymisierter Form, eine schriftliche Einwilligung der Patienten, bzw. Patienteneltern erfolgte zum operativen und interventionellen ASD Verschluss und somit auch die anonymisierte Verwertbarkeit der erhobenen Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken.

3.3 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden lediglich Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp, einem Vorhofseptumdefekt vom Sinus venosus Typ und Patienten mit kombinierten oder zusätzlichen Herzfehlern ausgeschlossen.

3.4 Echokardiographische Datenerhebung

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von einem Facharzt für Kinderkardiologie des Kinderherzzentrums Gießen nach Standardprotokoll durchgeführt und dokumentiert. Im Hinblick auf den Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp bedeutet dies die Darstellung der Lokalisation des Defektes, die Bestimmung seiner Ausdehnung und seiner Umgebungsränder, die Quantifizierung bzw. Einschätzung des Shunts, den Ausschluss einer kontraindizierenden pulmonalen Drucksteigerung und den Nachweis bzw. Ausschluss von zusätzlichen komplizierenden Fehlbildungen (z.B. Lungenvenenfehlöffnung, Systemvenenanomalien,

Pulmonalstenose, Mitralklappenprolaps) oder solcher Patienten, die von einer Vorhofkommunikation profitieren. Meist wurde dies mit einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) in den durch die Fachgesellschaft empfohlenen üblichen Schnittebenen (subcostal und apikal) ermöglicht, im Zweifelsfall aber mit einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) ergänzt.

Nach dem Kathetereingriff bzw. postoperativ wurde unmittelbar, dann nach 24-48 Stunden, bzw. bei Entlassung, sowie innerhalb von 3, 6 und 12 Monaten der ASD-Verschluss überprüft und das Device in gesamter Ausdehnung und zum angrenzenden Vorhofseptum dargestellt. Bezüglich eines Restshunts wurde in Anlehnung an Du et al. eine Zuteilung nach einer der drei folgenden Kategorien vorgenommen:

- Kein Restshunt, vollständiger Verschluss (kein Farbübertritt im Doppler)
- Geringer Restshunt (jeglicher Farbübertritt bis zu 10 % der Schirmgröße)
- Kräftiger Restshunt (Farbübertritt \geq 10 % der Occludergröße)

3.5 Verwendete Verschluss-Systeme

Im Untersuchungszeitraum kamen fünf CE-zugelassene Verschluss-Systeme zum Einsatz, bezeichnet als AMPLATZER® ASD Occluder (ASO), AMPLATZER® Cribriform Occluder, Solysafe Septal Occluder, BioSTAR Septal Occluder und GORE HELEX Septal Occluder.

Routinemäßig erfolgte der Verschluss mit einem AMPLATZER® ASD Occluder, bei multiperforiertem Septum mit dem AMPLATZER® Cribriform Occluder. Die anderen Verschluss-Systeme kamen nur in Einzelfällen zum Einsatz, zum Beispiel indikationsangepasst aufgrund spezifischer Eigenschaften eines Devices oder im Rahmen des Kenntnis- und Erfahrungsaustausches der Arbeitsgruppe „Pädiatrische Interventionen“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie, wenn neue ASD-Systeme zur Verfügung gestellt wurden, sich in Studien als Erfolg versprechend herausgestellt haben und sich damit prinzipiell die Möglichkeiten zur

Therapieerweiterung bzw. -verbesserung ergaben. Umgekehrt wurde aber auch, wie am Beispiel des Solysafe Septal Occluder ein Verschlusssystem nicht mehr verwendet, wenn dieses vom Markt genommen wurde. Der Solysafe Occluder wurde ab August 2010 nicht mehr verwendet, nachdem in Routineeinsatz von Drahtbrüchen berichtet wurde.

3.5.1 Amplatzer Septal Occluder

Der AMPLATZER® Septal Occluder (ASO) der Firma AGA/ St. Jude Medical ist ein selbst expandierender Doppelschirm-Occluder aus einem Nitinoldrahtgeflecht mit „Memory“ Effekt. Zwei Schirme sind durch einen kurzen selbst zentrierenden „Stent“ verbunden, dessen Durchmesser nach der Größe des vermessenen Vorhofseptumdefekts ausgewählt wird. Damit sich der Defekt mit dem Implantat schneller verschließt, ist der Schirm mit Polyestergewebe gefüllt, das mit einem Polyesterfaden fest in jeden Schirm eingenäht ist (Abb. 2).

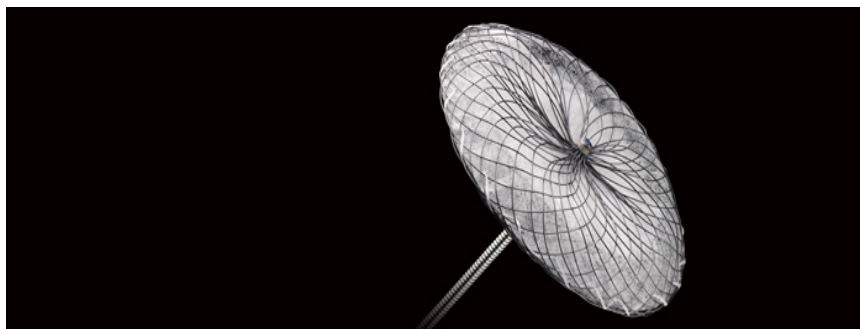


Abbildung 2: Amplatzer Septal Occluder (St. Jude Medical, Inc., 2013)

3.5.2 Amplatzer Cribriform Occluder

Der ähnlich aufgebaute AMPLATZER® Cribriform Occluder ist ebenfalls ein selbst expandierender Doppelschirm-Occluder, der zum Verschluss eines multifenestrierten Vorhofseptumdefekts oder eines PFO eingesetzt wird. Anders als beim ASO sind hier beide Schirme von gleichem Durchmesser und nur mit einem nicht selbst zentrierenden, kurzen Steg verbunden. Der Cribriform-Occluder wird meist bei multifenestrierten Septen in den am meisten zentral gelegenen Defekt platziert. Die beiden großen Schirme gewährleisten dann meist einen Verschluss der umliegenden Defekte (Abb. 3).



Abbildung 3: Amplatzer Cribriform Occluder (St. Jude Medical, Inc., 2013)

3.5.3 Solysafe Septal Occluder

Der Solysafe Septal Occluder ist ein Doppelschirm-Device, das aus einem Gerüst von acht separaten Drähten besteht (Abb. 4). Sind die Drähte gestreckt, befindet sich der Occluder in offener Position. Bei eingedrehten Drähten ist der Occluder geschlossen. Nachdem mehrmalig von Drahtbrüchen berichtet wurde, veranlasste die Firma Swiss-Implant im August 2010 einen Stopp von Implantierung, Verkauf und Vertrieb aller Modelle.

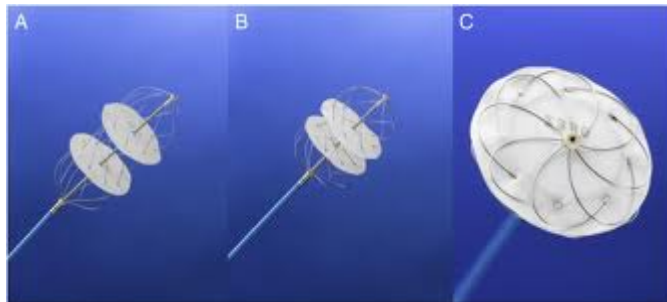


Abbildung 4: Solysafe Septal Occluder (Albers et al., 2012)

3.5.4 BioSTAR Septal Occluder

Der BioSTAR Septal Occluder von der NMT Medical Inc. in Boston, Massachusetts stellt eine Weiterentwicklung des CardioSEAL STARFlex Doppelschirm-Occluders dar (Abb. 5). Das aus MP35N Edelstahl gefertigte Drahtgeflecht der atrialen Schirme ist durch Mikrofedern verbunden, die eine Selbstzentrierung des Occluders ermöglichen. Als Matrix dient mit einem Heparin-Benzalkonium-Chlorid-Komplex beschichtetes, azelluläres Typ I Kollagen aus Schweinesubmukosa, das komplett resorbierbar ist und die Thrombusbildung reduzieren soll (Van den Branden et al., 2010). Die Entwicklung des bio-absorbierbaren Schirmsystems wurde maßgeblich von dem damaligen Oberarzt des Herzkatheter Labors mit entwickelt (Jux et al. 2006). Der klinische Einsatz dieses Occluders erfolgte allerdings nur bei einigen Patienten.



Abbildung 5: BioSTAR Septal Occluder (mit freundlicher Genehmigung von C. Jux)

3.5.5 GORE HELEX Septal Occluder

Die zwei miteinander verbundenen Scheiben des GORE HELEX Septal Occluder der W. L. Gore & Associates GmbH bestehen aus einem spiralförmigen Nitinoldraht, der mit einer dünnen Membran aus expandiertem Poly-Tetra-Fluorethylen (PTFE) beschichtet ist (Abb. 6). Entsprechend den Herstellerempfehlungen sollte die Occludergröße so gewählt werden, dass zwischen dem Device-Durchmesser und dem Defektdurchmesser ein Verhältnis von mindestens 2:1 gewährleistet ist.

Im Vergleich zu den anderen Verschluss-Systemen besteht der GORE HELEX Septal Occluder aus einem weicheren Kunststoff mit folglich anderer Membranbeschaffenheit und hat nach der Freisetzung ein flaches Profil am Vorhofseptum. Mit diesen Eigenschaften scheint es nach aktueller Studienlage seltener zu Komplikationen wie kardialer Perforation oder Erosion und seltener zu einem signifikanten Restshunt zu kommen (Albers et al., 2012). Der Einsatz dieses Occluder erfolgte entsprechend der Versorgungsrealität ebenfalls nur bei einigen wenigen Patienten, da ein signifikanter Vorhofseptumdefekt meist bei einem Verhältnis von Defekt zu Vorhofseptumlänge von größer 2 bestand.

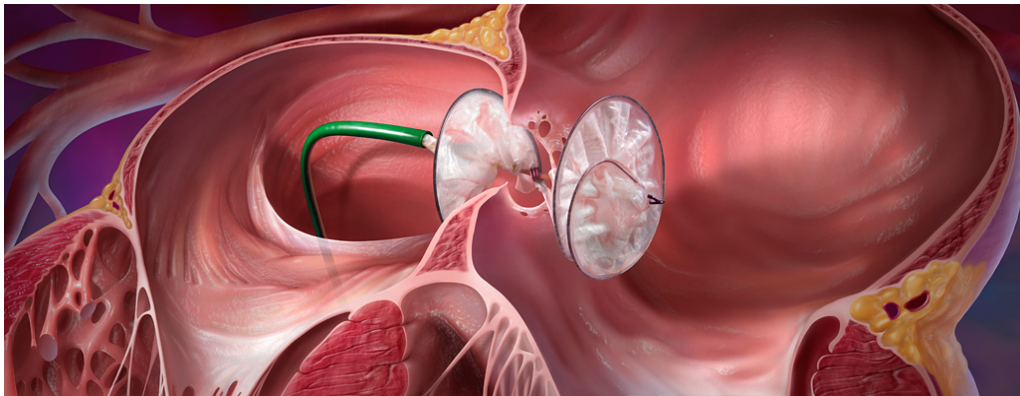


Abbildung 6: GORE HELEX Septal Occluder (<http://www.goremedical.com/helex/>, 2013)

3.6 Komplikationen

Zur Erfassung der im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung und der Operation aufgetretenen Komplikationen fand während des gesamten stationären Aufenthaltes eine kontinuierliche Monitorüberwachung der Patienten und Dokumentation ihrer Vitalparameter (Herzfrequenz, Rhythmus, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Temperatur) statt. Durch regelmäßige Laboruntersuchungen wurden Auffälligkeiten von Blutbild, klinischer Chemie und Gerinnung überprüft. Tägliche pflegerische und ärztliche Visiten, sowie körperliche Untersuchungen gaben unter anderem Aufschluss über den Allgemeinzustand, Schmerzen, Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Nachblutungen und Ausscheidung. Bei Besonderheiten wurde die Routinediagnostik um symptomangepasste weitergehende Diagnostik, wie z.B. EKG, zusätzliche Echokardiographie und Röntgenuntersuchungen ergänzt.

Alle durch diese Maßnahmen erkennbaren Komplikationen wurden dokumentiert und nach Auswirkungen auf den Patienten angelehnt an Du et al. (2002) in zwei Kategorien eingeteilt.

Schwerwiegende Komplikationen beinhalteten:

- AV-Fistel im Bereich der Punktionsstelle, die eine operative Revision erforderte
- Device-Dislokation mit unmittelbarer chirurgischer Bergung
- Fremdkörperreaktion auf das Device
- Herzrhythmusstörungen, die einer Reanimation mit Herzdruckmassage und Defibrillation, einer Kardioversion, einer Implantation eines Schrittmachers, einer intensivstationären Behandlung oder einer dauerhaften antiarrhythmischen Medikation bedurften
- Luftaspiration
- Lungenembolie
- Pleuraerguss, der medikamentös nicht beherrschbar war und einer Pleuradrainage bedurfte
- Pneumonie

- Pneumothorax
- Reintubation

Leichte Komplikationen beinhalteten:

- Allergische Reaktionen
- Anämie
- Atemwegsinfektion und/ oder Fieber
- Clostridium difficile Enteritis
- Device-Dislokation mit perkutaner Bergung
- Drainageblutungen
- Fehlpunktion
- Harnverhalt
- Herzrhythmusstörungen, die einer vorübergehenden medikamentösen Behandlung bedurften
- Hypertonie/ Hypotonie
- Kopfschmerzen, mögliche transitorisch ischämische Attacke (TIA)
- Ödeme/ Aszites
- Pulmonalarterielle Krisen
- Perikarderguss, der medikamentös therapiert werden konnte
- Pleuraerguss, der eine medikamentöse Therapie erforderte
- Pulmonale Obstruktion
- Thrombopenie
- Thrombusformation im Bereich des Occluders
- Transfusionen
- Verletzung durch Blasenkatheter
- Vorübergehende ST-Streckenhebungen

3.7 Statistische Datenanalyse

Für die Auswertung der binären Daten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Die metrischen Daten sind nicht normalverteilt, so dass die Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgte. Alle Auswertungen wurden mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen mit SAS V9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Angegeben werden die Daten als Median, 1. Quartil (Q1), 3. Quartil (Q3), Minimum (Min.) und Maximum (Max.).

Da es sich um eine deskriptive Studie handelt, wurde keine Hypothese formuliert. Auf die Festlegung einer Irrtumswahrscheinlichkeit wurde verzichtet und das Vorkommen kleiner p-Werte lediglich als Hinweis auf einen Unterschied gedeutet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden im gegebenen Zeitraum bei 366 Patienten ein Verschluss ihres Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp (n = 331) oder eines PFOs (n = 35) angestrebt. Davon wurden 313 Patienten in die Studie aufgenommen (ASD: n = 304; PFO: n = 9). Bei 53 Patienten lagen assoziierte Herzfehler vor, die zum Ausschluss aus dieser retrospektiven Analyse führten.

Als wichtigstes Ergebnis ist fest zu halten, dass weder beim interventionellen noch beim operativen Verschluss eines ASD II bzw. PFO ein Patient verstarb.

Im interventionellen Behandlungsarm wurden 233 Patienten behandelt, dabei wurden 236 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Im operativen Behandlungsarm befanden sich zunächst 80 Patienten. 19 Patienten wurden allerdings nachträglich nach einer Herzkatheter-Evaluation oder erfolglosem interventionellen Verschluss in den operativen Behandlungsarm übernommen. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die zugehörigen Flussdiagramme.

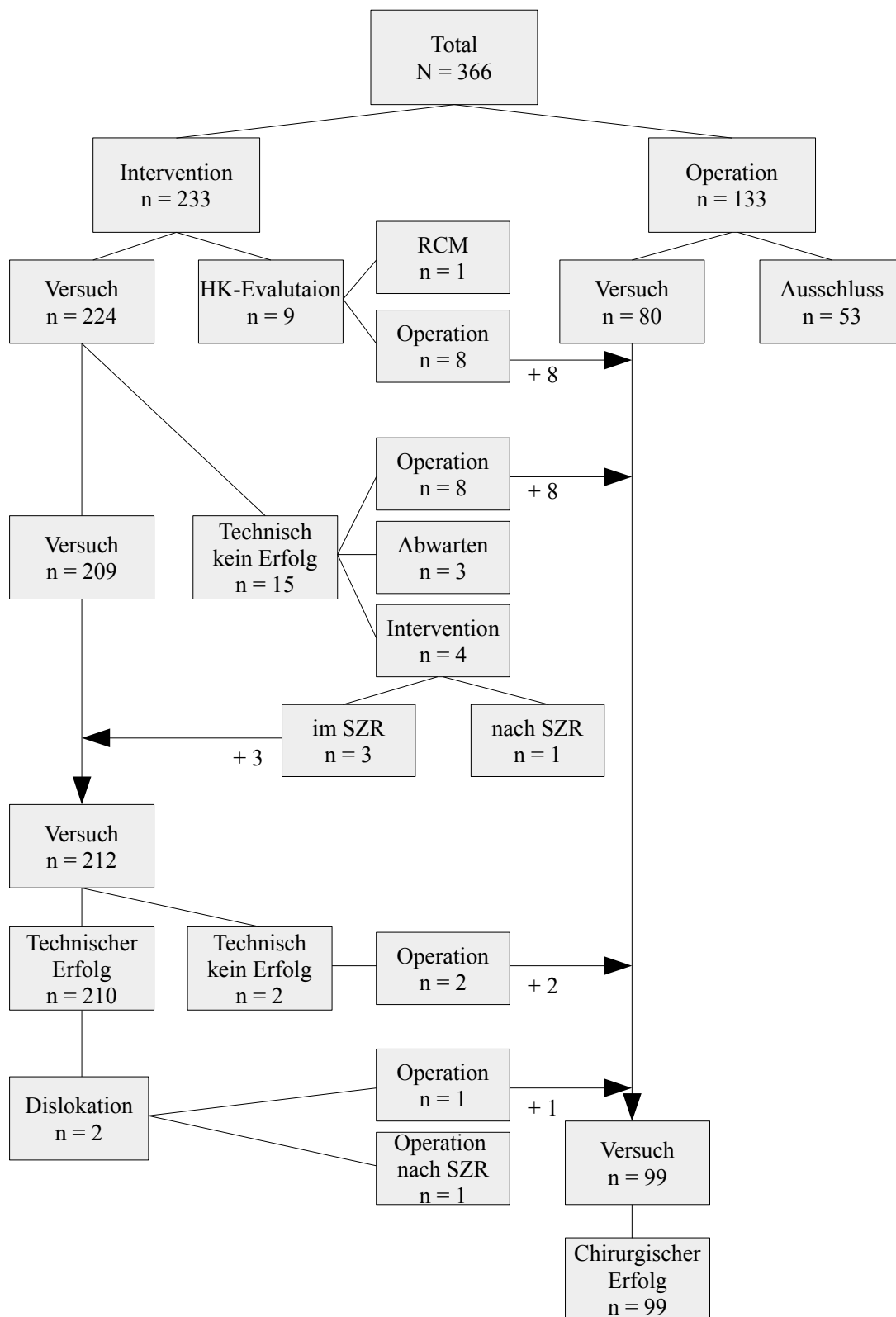


Abbildung 7: Flussdiagramm aller Patienten, bei denen in den Jahren 2005 bis 2010 am Kinderherzzentrum Gießen entweder eine Operation oder eine Herzkatheteruntersuchung mit dem Ziel des Verschlusses ihres Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp oder PFOs durchgeführt wurde. RCM = restriktive Cardiomyopathie, SZR = Studienzeitraum, HK-Evaluation = Herzkatheter-Evaluation (s. 4.2.1)

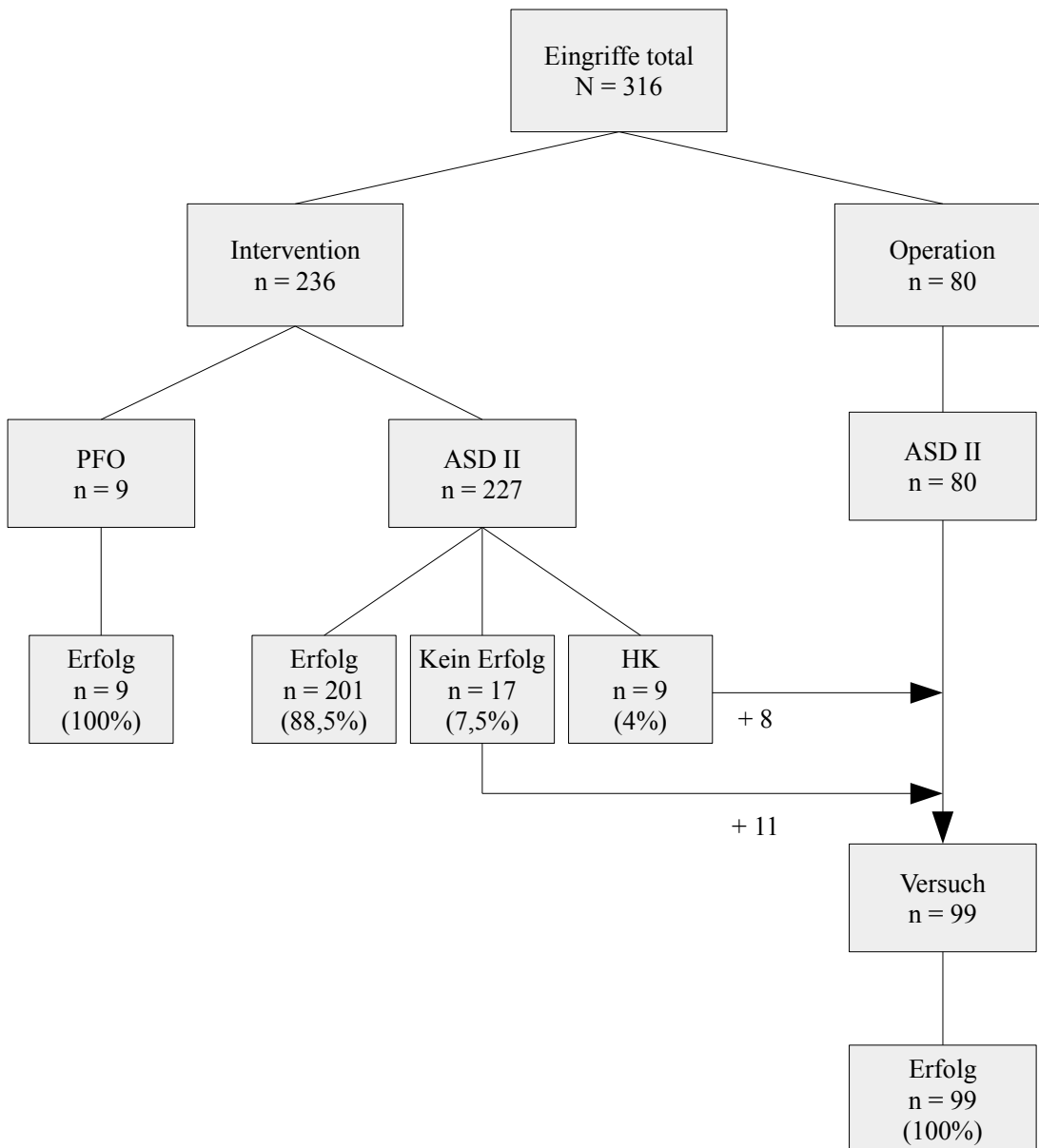


Abbildung 8: Flussdiagramm aller Eingriffe der Patienten, bei denen in den Jahren 2005 bis 2010 am Kinderherzzentrum Gießen entweder eine Operation oder eine Herzkatheteruntersuchung mit dem Ziel des Verschlusses ihres Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp oder PFOs durchgeführt wurde – differenziert nach ASD II- und PFO-Verschluss. HK = Herzkatheter-Evaluation (s. 4.2.1)

4.1 Vergleich der Behandlungsgruppen

Die Geschlechtsverteilung war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Es befanden sich sowohl in der interventionellen wie auch in der operativen Gruppe fast 60 % weibliche Patienten und circa 40 % männliche Patienten.

In Tabelle 1 sind die demographischen und die klinisch anamnestischen Daten beider Gruppen dargestellt.

Die Patienten der interventionellen Gruppe waren älter und zeigten eine höhere Inzidenz von Atemwegsinfektionen, transitorisch ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten. Auch die Anzahl der Patienten mit multiplen ASDs war signifikant höher. Demgegenüber litten die Patienten der operativen Gruppe anamnestisch häufiger unter Symptomen einer Herzinsuffizienz, Gedeihstörung, sowie pulmonaler Hypertonie. Bei der körperlichen Untersuchung konnte bei einem größeren Anteil der Patienten ein pulmonales Ausflussgeräusch auskultiert werden. Die Funktionsuntersuchungen zeigten häufiger einen Rechtslagetyp im EKG, eine Kardiomegalie im Röntgen-Thorax, falls einer durchgeführt wurde, und einen vergrößerten rechten Vorhof in der Echokardiographie.

Tabelle 1. Vergleich der demographischen und klinisch anamnestischen Daten von interventionell und operativ behandelten Patienten.

	Interventionelle Patienten (n = 236)	Operative Patienten (n = 99)	p-Wert
Alter (Jahre)	6; Q1: 4; Q3: 8 Min: 0,5; Max: 60	4; Q1: 2; Q3: 5 Min: 0,0 *; Max: 35	<0,001
Geschlecht (w/m)	139/ 97 (59%:41%)	59/ 40 (60%:40%)	0,896
Größe (cm)	116; Q1:108, Q3: 133 Min: 60; Max: 186	102; Q1: 84; Q3: 112 Min: 47,5; Max: 173	<0,001
Gewicht (kg)	20,6; Q1: 16,7, Q3: 30 Min: 5,6; Max: 85,2	15; Q1: 9,9; Q3: 18,5 Min: 2,13; Max: 67,5	<0,001
BSA (m ²) ^	0,81; Q1: 0,71; Q3: 1,06 Min: 0,31; Max: 2,05	0,66; Q1: 0,49; Q3: 0,75 Min: 0,17; Max: 1,78	<0,001
Anamnese			
- Herzinsuffizienz	38 (16,1%)	34 (34%)	<0,001
- Gedeihstörung	9 (3,8%)	16 (16%)	<0,001
- Trisomie 21	8 (3,4%)	5 (5%)	0,341
- Atemwegsinfektionen	28 (11,8%)	7 (7%)	0,397
- Pulmonale Hypertonie	9 (3,8%)	13 (13%)	<0,001
- TIA/ zerebrale Embolie	8 (3,4%)	1 (1%)	0,453
- Hypertension	2 (0,9%)	1 (1%)	1,000
- Synkope	5 (2,1%)	1 (1%)	0,577
- Kopfschmerzen/ Migräne	7 (2,9%)	0	0,196
Pulmonales Ausflussgeräusch	178 (75%)	90 (90%)	0,004
Kardiomegalie im Röntgen	33 (14,0%)	43 (43%)	<0,001
Rechtslagetyp im EKG	68 (28,8%)	54 (54%)	<0,001
Rechter Ventrikel vergrößert	209 (89,3%)	95 (95%)	0,123
Rechter Vorhof vergrößert	133 (57,1)	91 (91%)	<0,001
ASD Größe (mm)	13,3; Q1: 10,3; Q3: 16,5 Min: 5; Max: 34	18; Q1: 13; Q3: 24 Min: 3; Max: 32	0,014
Anzahl multipler ASDs	40 (16,9%)	5 (5%)	<0,001

* Alter 41 Tage

^ BSA = Body Surface Area (Körperoberfläche). Berechnung nach der Mosteller-Formel (El Edelbi et al., 2011).

4.2 Vergleich der Behandlungsergebnisse

4.2.1 Herzkatheter-Evaluation

Bei neun Patienten führte eine Herzkatheter-Evaluation zu einem Abbruch der Untersuchung, ohne dass der Versuch unternommen wurde einen Occluder in den Vorhofseptumdefekt zu platzieren. Die Gründe dafür waren:

- Der Defekt war zu groß (n = 2)
- Ungünstiges Verhältnis von Defektgröße zu Länge des interatrialen Septums (IAS) (n = 3)
- Zu geringer posteriorer Randsaum (n = 1)
- Die Herzdimensionen waren limitierend, ein Aufspannen des Occluders erschien nicht möglich (n = 1)
- Linksatriale Druckerhöhung unter Okklusion durch den Sizing-Ballon (n = 1)
- AV-Block III° bei Entfaltung des Sizing-Ballons (n = 1)

Diese Patienten wurden bis auf eine Ausnahme innerhalb der folgenden fünf Monate operiert und daher dem operativen Behandlungsarm zugeteilt.

Bei einer Patientin wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung eine signifikante restriktive Kardiomyopathie diagnostiziert, in deren Zusammenhang der Vorhofseptumdefekt als „Dekompressionsventil“ fungierte und daher belassen wurde.

4.2.2 Erfolgreicher Verschluss

Bei 15 Patienten, davon bei zwei Patienten im Studienzeitraum zweimalig, wurde zwar ein Versuch unternommen den Vorhofseptumdefekt zu verschließen. Ein Device konnte allerdings aus folgenden Gründen nicht platziert werden:

- Der Defekt war zu groß (n = 1)
- Die Ränder ließen eine sichere Verankerung nicht zu (n = 4)
- Nach Einsetzen des Occluders kam es unmittelbar zu Herzrhythmusstörungen, die eine sofortige Entfernung des Occluders erforderten (n = 4)
- Mehrmaliges Abrutschen des Occluders in den rechten Vorhof (n = 3)
- Partieller Prolaps aortal in den rechten Vorhof, Bergung mit Goose-neck-Schlinge (n = 1)
- Limitierende Herzdimensionen, mit Druck des Occluder auf die Aortenwurzel (n = 1)
- Occluder-Dislokation (n = 2). Bei einem Patienten dislozierte der Occluder in den linksventrikulären Ausflusstrakt, mit erforderlicher chirurgischer Bergung. Im zweiten Fall kam es nach einem Hustenanfall des Patienten während der Herzkatheteruntersuchung zu einer Dislokation des Occluders in den rechten Ventrikel; auch hier erfolgte eine operative Bergung des Occluders mit chirurgischem Verschluss des Defekts.
- Inkompatibles Größenverhältnis von Occluder zu IAS (n = 1)

Zehn dieser Patienten wurden innerhalb der folgenden fünf Monate operiert und daher dem operativen Behandlungsarm zugeteilt. Bei zwei Patienten wurde ein erneuter Versuch eines interventionellen Verschlusses zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Eine Patientin wurde daher ein zweites Mal in den interventionellen Behandlungsarm aufgenommen. Der erfolgreiche interventionelle Verschluss bei der anderen Patientin erfolgte zu einem Zeitpunkt, der außerhalb des Studienzeitraumes lag.

Die restlichen drei Patienten entschieden sich anschließend zunächst für Abwarten eines eventuellen Spontanverschlusses, gegebenenfalls mit erneuter Intervention zu einem späteren Zeitpunkt außerhalb des Studienzeitraumes.

4.2.3 Erfolgreicher Verschluss

4.2.3.1 Interventionen gesamt

Von den 233 Patienten der interventionellen Gruppe wurde bei 227 Patienten ein Versuch zum Vorhofseptumdefektverschluss unternommen; bei 210 Patienten wurden insgesamt 211 Occluder erfolgreich in den Vorhofseptumdefekt eingesetzt (92,5 %). 193 mal wurde der Amplatzer ASD-Septal Occluder (ASO), viermal der Amplatzer Cribriform Occluder, fünfmal ein Solysafe Septal Occluder, fünfmal ein BioSTAR Septal Occluder und viermal ein GORE Helex Septal Occluder implantiert (Abb. 9).

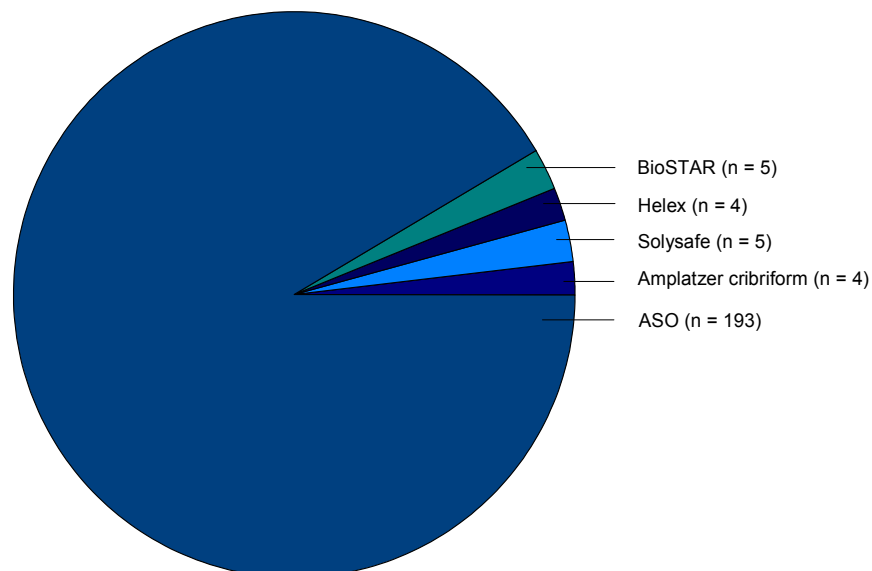


Abbildung 9: Eingesetzte Verschluss-Systeme.

200 Patienten hatten einen ASD II-Verschluss, neun Patienten einen restriktiven ASD, differentialdiagnostisch PFO-Verschluss und eine Patientin sowohl einen ASD II- als auch einen PFO-Verschluss mit zwei separaten Occludern.

Die mediane Defektgröße lag bei 13,3 mm (Q1: 10,3 mm; Q3: 16,5 mm; Spanne von 5 bis 34 mm). Das Vorhofseptum von 36 Patienten stellte sich multiperforiert dar.

Kontrastmittel wurde dabei nur in verdünnter Form zur Inflation des Sizing-Ballons verwendet. Eine Bestimmung der Defektgröße durch venöse Applikation von Kontrastmittel erfolgte nicht.

Die eingesetzten Occluder hatten im Median eine Größe von 15 mm (Q1: 12 mm; Q3: 18 mm), mit einer Spanne von 6 bis 36 mm.

Der Median der Durchleuchtungszeit (DLZ) betrug 5,2 Minuten (Q1: 3,5 Minuten; Q3: 8,1 Minuten; Spanne 0 bis 47,6 Minuten), der Median der dabei verwendeten Strahlendosis 238 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$ (Q1: 144 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$; Q3: 528 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$; Spanne von 0 bis 6242 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$).

Die Eingriffe dauerten im Median 77 Minuten (Q1: 61,5 Minuten; Q3: 98,5 Minuten; Spanne 20 bis 447 Minuten).

19 Patienten wurden der Herzkatheteruntersuchung in Intubationsnarkose unterzogen, die im Median für 96 Minuten (Q1: 79 Minuten; Q3: 113 Minuten; Spanne 56 bis 435 Minuten) aufrechterhalten wurde. Alle anderen Patienten wurden in Lokalanästhesie oder in Analgosedierung behandelt.

Nach im Median 3 Tagen (Q1: 2 Tage; Q3: 3 Tage, Spanne 1 bis 13 Tage) wurden die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen.

Bei der echokardiographischen Entlassungsuntersuchung konnte bei 159 Patienten ein vollständiger Verschluss ohne Restshunt bestätigt werden. 47 Patienten wiesen noch einen geringen (Farbübertritt im Doppler bis 10 % der Schirmgröße), ein Patient sogar einen kräftigen Restshunt (Farbübertritt \geq 10 % der Schirmgröße; s. Kapitel 3.4) auf. Die Häufigkeit eines Restshunts unterschied sich dabei jedoch stark je nach verwendetem Verschluss-System. So führten alle fünf eingesetzten Solysafe Septal Occluder zu einem vollständigen Verschluss. Nach Einbringen eines Amplatzer Septal Occluders blieb initial in circa 20 % ein Restshunt bestehen. Demgegenüber behielten einer von fünf Patienten nach Einbringen eines BioSTAR Septal Occluders, einer von

vier Patienten nach Einbringen eines Amplatzer Cribriform Occluders und drei der vier Patienten, deren ASD durch einen GORE Helex Septal Occluder verschlossen wurde, einen Restshunt zurück (Abb. 10).

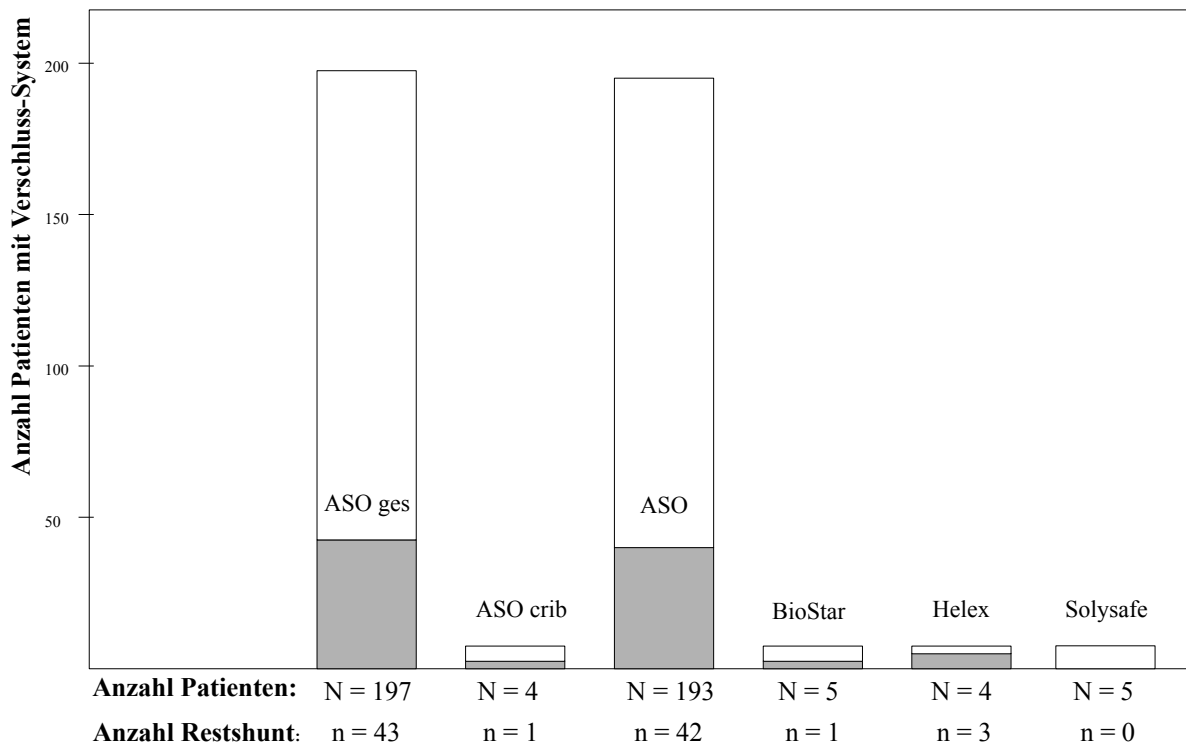


Abbildung 10: Häufigkeit eines Restshunt in Abhängigkeit des eingesetzten Verschluss-Systems. Die grau unterlegte Fläche stellt den Anteil der Patienten mit Restshunt dar.

In einem Fall wurde aufgrund einer vorliegenden pulmonalen Hypertonie nicht der komplette Verschluss angestrebt, sondern absichtlich ein Restdefekt als Überlaufventil belassen. In die spätere Berechnung der sekundären Effektivität wurde der Fall nicht mit einbezogen, da es sich um ein absichtliches Belassen des Restdefektes handelte. Bei zwei Patienten kam es nach der abgeschlossenen Herzkatheteruntersuchung, aber noch während des Krankenhausaufenthaltes, zu einer Dislokation der Occluder. Im ersten Fall

konnte der Occluder operativ aus dem linken Ventrikel entfernt werden. Es folgte ein operativer Verschluss des ASDs mit Übernahme des Patienten in den operativen Behandlungsarm. Im zweiten Fall dislozierte der Occluder in die Aorta abdominalis und vergrößerte dabei den Vorhofseptumdefekt erheblich. Er konnte komplikationslos perkutan geborgen werden. Der operative Verschluss erfolgte anschließend außerhalb des Studienzeitraumes.

Die Folgeuntersuchungen innerhalb der ersten zwölf Monate nach Entlassung nahmen von den 48 Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt noch einen Restdefekt aufwiesen, 23 Patienten wahr. Der zunächst als kräftig beschriebene Restshunt stellte sich nun als gering dar. Bei 22 Patienten konnte im Rahmen des Follow-ups nach 3, 6 und 12 Monaten ein vollständiger Verschluss ohne Restdefekt bestätigt werden. Für die restlichen 25 Patienten wurde im Kinderherzzentrum Gießen keine weitere Untersuchung dokumentiert, da die Kontrollen heimatnah erfolgten. Da jedoch die Datenerhebung externer Ärzte nicht Bestandteil der Studie war, gelten diese Patienten als „lost to follow up“.

Eine Auswertung des Follow-ups der Patienten, bei denen zum Entlasszeitpunkt bereits kein Restshunt mehr darstellbar war, erfolgte nicht, da sich davon keine neuen Erkenntnisse ableiten lassen.

Eine Übersicht über die erfolgreichen interventionellen Eingriffe und das Follow-up geben die Abbildungen 11 und 12.

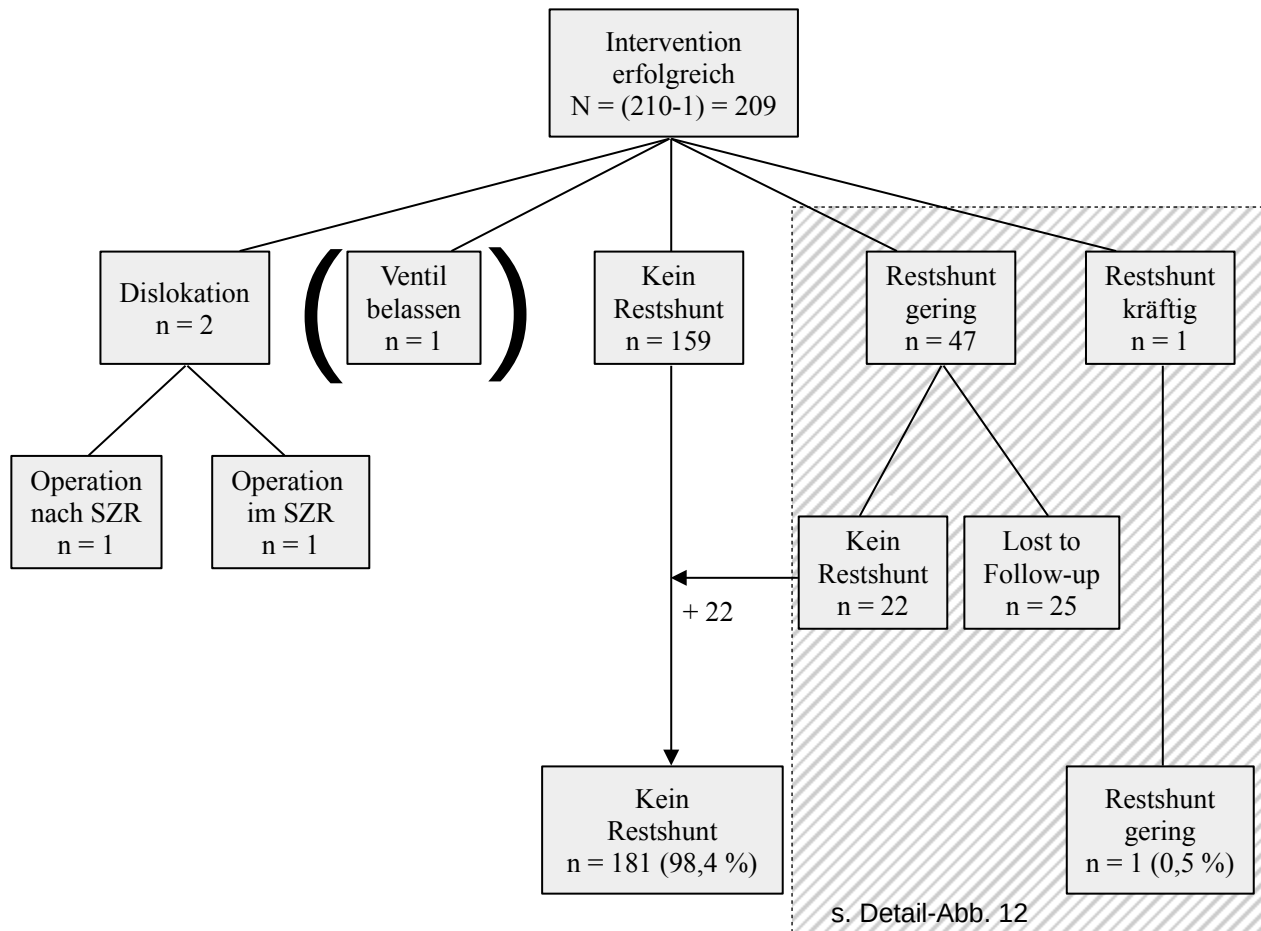


Abbildung 11: Flussdiagramm der Patienten mit erfolgreichem interventionellen ASD II-, bzw. PFO-Verschluss. Der in Klammern gesetzte Inhalt wurde bei der Berechnung der sekundären Effektivität nicht einbezogen, da es sich um ein absichtliches Belassen eines Ventils handelte. Die sekundäre Effektivität berechnet sich daher auf der Grundlage von N = 209 erfolgreichen Kathetereingriffen.

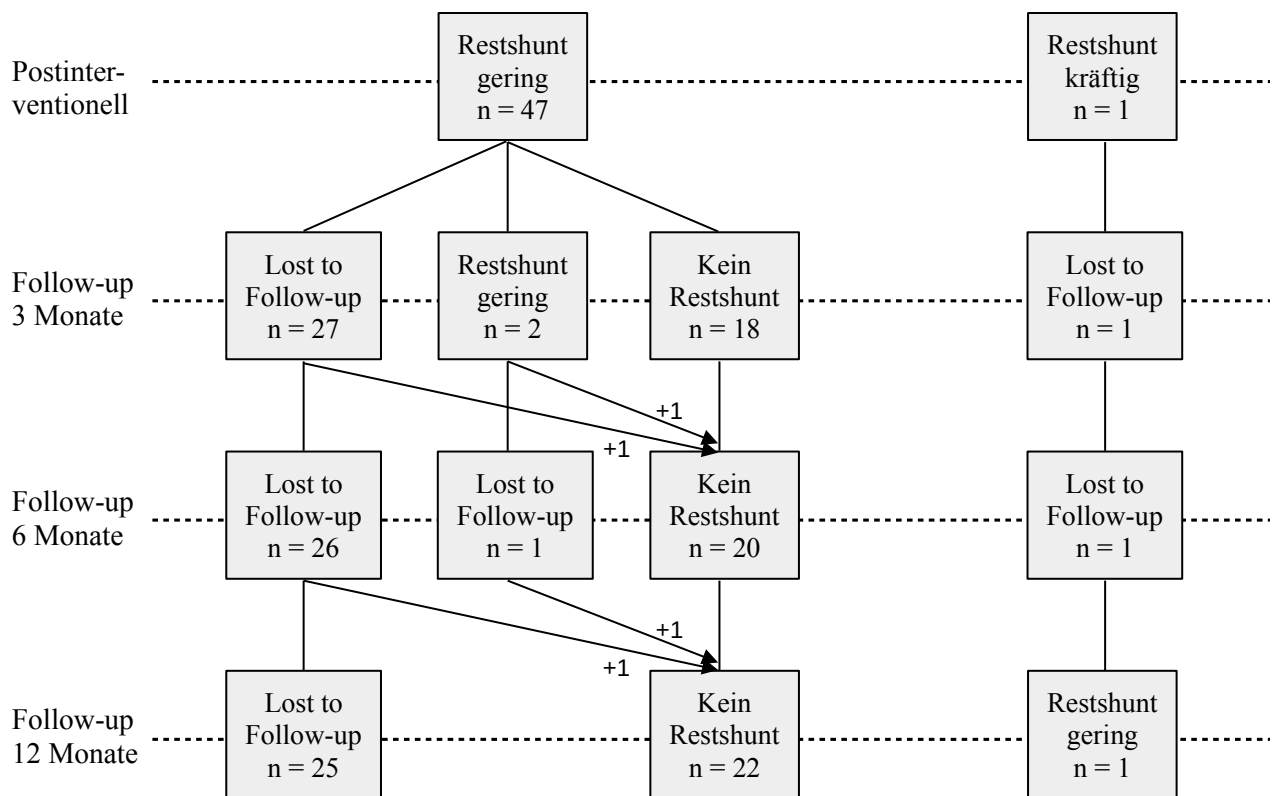


Abbildung 12: Flussdiagramm des Follow-ups der Patienten mit erfolgreichem interventionellen ASD II-, bzw. PFO-Verschluss, die postinterventionell, bzw. zum Zeitpunkt der Entlassung noch einen Restshunt aufwiesen.

4.2.3.2 Amplatzer Septal Occluder

Betrachtet man separat die große Gruppe der Patienten, deren Vorhofseptumdefekt durch einen Amplatzer Septal Occluder verschlossen wurde (n = 193), zeigt sich eine Verschlussrate zum Zeitpunkt der Entlassung ohne Restshunt bei 150 Patienten. 42 Patienten wiesen einen geringen, ein Patient einen kräftigen Restshunt auf.

Die Folgeuntersuchungen innerhalb der ersten zwölf Monate nach Entlassung nahmen von den 43 Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt noch einen Restdefekt aufwiesen, 20 Patienten wahr. Der zunächst als kräftig beschriebene Restshunt stellte sich nun als

gering dar. Bei 19 Patienten konnte ein vollständiger Verschluss ohne Restdefekt bestätigt werden. Für die restlichen 23 Patienten wurde keine weitere Untersuchung dokumentiert, die Kontrollen erfolgten heimatnah.

4.2.3.3 Operation

Im operativen Behandlungsarm konnte bei allen 99 Patienten ein chirurgischer Erfolg verzeichnet werden (100 %). Es handelte sich dabei ausschließlich um ASD II-Verschlüsse.

Die mediane Defektgröße lag bei 18 mm (Q1: 13 mm; Q3: 24 mm; Spanne 3 bis 32 mm). 5 Vorhofsepten stellten sich multiperforiert dar. Die Eingriffsdauer, dokumentiert als Schnitt-Nahtzeit, betrug im Median 131 Minuten (Q1: 112 Minuten; Q3: 152 Minuten; Spanne 77 bis 377 min.), die Anästhesiezeit 254 Minuten (Q1: 225 Minuten; Q3: 286 Minuten; Spanne 185 bis 515 Minuten).

Der Krankenhausaufenthalt dauerte im Median 8 Tage (Q1: 7 Tage, Q3: 9 Tage, Spanne 6 bis 24 Tage), von denen die Patienten durchschnittlich 3,8 Tage auf der Intensivstation verbrachten.

Bei der echokardiographischen Entlassuntersuchung konnte bei 96 Patienten ein vollständiger Verschluss auf Vorhofebene bestätigt werden. Eine Patientin zeigte einen minimalen Restshunt über den Vorhofseptumdefekt. Bei drei Patienten wurde absichtlich eine Fensterung im Patch im Sinne eines Überlaufventils belassen. Auch diese Patienten wurden nicht in die Berechnung der sekundären Effektivität einbezogen, da es sich auch hier um ein absichtliches Belassen eines Restdefektes handelte.

Eine Übersicht gibt Abbildung 13. In Tabelle 2 ist das „Outcome“ der beiden Gruppen gegenübergestellt.

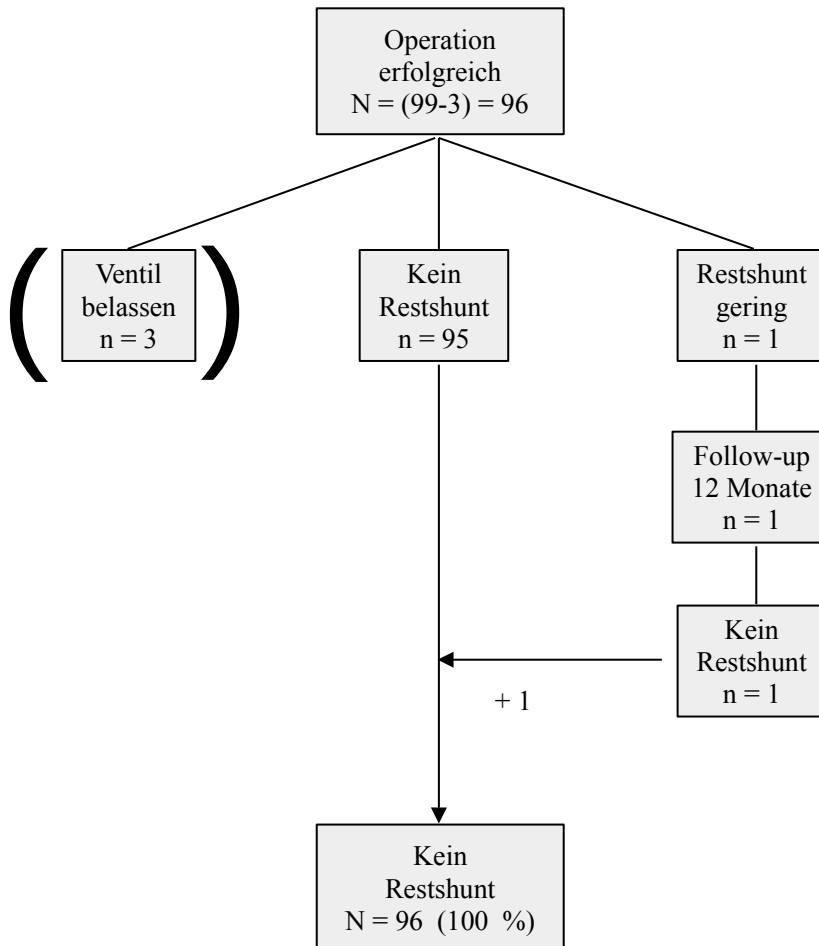


Abbildung 13: Flussdiagramm der Patienten mit erfolgreicher Operation. Der in Klammern gesetzte Inhalt wurde bei der Berechnung der sekundären Effektivität nicht einbezogen, da es sich um ein absichtliches Belassen eines Restdefektes handelte. Die sekundäre Effektivität berechnet sich daher auf der Grundlage von $N = 96$ erfolgreichen Operationen

Tabelle 2. Vergleich des „Outcome“ zwischen interventionell u. operativ behandelten Patienten

	Interventionelle Patienten (n = 236)	Operative Patienten (n = 99)	p-Wert
HK-Evaluation: kein Versuch ‡	9/236	entfällt	
Versuch erfolgreich	210/227 (92,5%)	99/99	0,01
Versuch nicht erfolgreich *	17/227 (7,5%)	0	
Primäre Effektivität ¶	159/210	95/99	<0,001
- Verschluss ohne Restshunt	159/210	95/99	
- geringer Restshunt	47/210	1/99	
- kräftiger Restshunt	1/210	0	
- absichtliches Belassen	1/210	3/99	
- Occluder-Dislokation	2/210	entfällt	
Sekundäre Effektivität °	181/(210-1)	96/(99-3)	0,595
- Verschluss ohne Restshunt	181/(210-1) (98,4%)	96/(99-3) (100%)	
- geringer Restshunt	1/210	0	
- absichtliches Belassen	1/120	3/99	
- keine Angabe	25/210	0	
Eingriffsdauer (min)	77; Q1: 61,5; Q3: 98,5 Min: 20; Max: 447	131; Q1: 112; Q3: 152 Min: 77; Max: 377	<0,001
Anästhesiezeit (min)	^ 96; Q1: 79; Q3: 113 Min: 56; Max: 435	254; Q1: 225; Q3: 286 Min: 185; Max: 515	<0,001
Krankenhausaufenthalt (Tage)	3; Q1: 2; Q3: 3 Min: 1; Max: 13	8; Q1: 7; Q3: 9 Min: 6; Max: 24	<0,001

‡ Herzkatheter-Evaluation: siehe Text (4.2.1)

* Versuch nicht erfolgreich: siehe Text (4.2.2)

¶ Primäre Effektivität: Vorhandensein und Größe eines Restshunts zum Zeitpunkt der Entlassung.

° Sekundäre Effektivität: Vorhandensein und Größe eines Restshunts nach 12 Monaten. Die absichtlich belassenen Ventile wurden bei der Berechnung der sekundären Effektivität nicht einbezogen.

^ Anästhesiezeit von 19 interventionell behandelten Patienten

4.3 Vergleich der Komplikationen

4.3.1 Interventionen gesamt

Insgesamt wurden in der interventionellen Gruppe zehn schwerwiegende Komplikationen dokumentiert. Am häufigsten waren darunter Herzrhythmusstörungen, die einer Reanimation mit Herzdruckmassage und Defibrillation, einer Kardioversion, einer Implantation eines Schrittmachers, einer intensivstationären Behandlung oder einer dauerhaften antiarrhythmischen Medikation bedurften.

In drei Fällen kam es zu einer Device-Dislokation mit anschließender chirurgischer Bergung. Bei einem Patienten dislozierte der Occluder noch während der Herzkatheteruntersuchung in den linksventrikulären Ausflusstrakt. Eine sofortige Aortotomie zur operativen Bergung war erforderlich. Im zweiten Fall kam es nach einem Hustenanfall des Patienten während der Herzkatheteruntersuchung zu einer Dislokation des Occluders in den rechten Ventrikel. Es folgte umgehend eine operative Bergung des Occluders und chirurgischem Verschluss des Vorhofdefekts. Der dritte Patient erlitt in der Nacht nach dem zunächst erfolgreichen interventionellen Verschluss eine Dislokation des Occluders. Der Occluder wurde operativ aus dem linken Ventrikel entfernt und der ASD verschlossen.

Ein Patient zeigte eine Fremdkörperreaktion auf den fünf Wochen zuvor eingebrachten BioStar Occluder. Laut Mutter seien wiederholt subfebrile Temperaturen bis max. 38,0°C aufgetreten. Zudem sei der Patient zunehmend abgeschlagen und müde gewesen und habe den Kindergarten nur noch stundenweise besuchen können. Echokardiographisch konnte der Occluder in regelrechter Position ohne Restshunt und ohne Vegetationen dargestellt werden. Ein Behandlungsversuch mit Cortison und Immunglobulinen führte zu keiner Besserung der Symptomatik, so dass weitere drei Wochen später der Occluder explantiert und der ASD operativ verschlossen wurde.

Einmalig kam es nach massiver pulmonaler Obstruktion und Husten eines Patienten zu einer Luftaspiration über die „delivery“-Schleuse eines Gore Occluder-Systems mit Nachweis von „Bubbles“ im rechten Herzen. Diese konnten jedoch mit Kathetertechnik größtenteils entfernt werden. Die pulmonale Situation stabilisierte sich unter Steroid-Gabe

und Inhalation mit Atrovent und Berodual. Komplikationen, insbesondere neurologische Auffälligkeiten waren im Verlauf nicht zu verzeichnen.

Bei einer Patientin kam es zu einer arteriovenösen Fistel mit kräftigem Shunt im Bereich der Punktionsstelle, die einer Operation vier Wochen nach dem ursprünglichen Herzkathetereingriff bedurfte.

14 leichte Komplikationen traten in der interventionellen Gruppe bei 12 Patienten auf. Am häufigsten waren dabei Herzrhythmusstörungen, die einer vorübergehenden medikamentösen Behandlung bedurften.

Zwei Patienten klagten nach dem Eingriff über Kopfschmerzen. Weitere neurologische Auffälligkeiten bestanden zu keiner Zeit.

Bei einem Patienten kam es zu einer Dislokation des Occluders in die Aorta abdominalis mit partiellem Ausriss des Vorhofseptums und Vergrößerung des Defektes von 12 mm auf 26 mm in der Farbdoppler-Echokardiographie. Es folgte die komplikationslose katheterinterventionelle Bergung.

Jeweils einmalig kam es zu einer Quincke-ähnlichen allergischen Gesichtsreaktion, einem Pleuraerguss, einer Thrombusbildung im Bereich des Occluders, einer Atemwegsinfektion mit Fieber, einer vorübergehenden ST-Streckenhebung sowie einer Fehlpunktion im Sinne einer akzidentellen Punktion der Arteria femoralis anstelle der Vena femoralis.

216 Patienten (91,5 %) zeigten keinerlei Komplikationen im Rahmen des interventionellen Vorhofseptumdefektverschlusses.

4.3.2 Amplatzer Septal Occluder

In der Subgruppe der Patienten, die einen Amplatzer Septal Occluder zum Verschluss ihres Vorhofseptumdefekts erhalten haben, traten insgesamt 17 Komplikationen auf - 4 schwerwiegende und 13 leichte. 92,75 % der Patienten zeigten keinerlei Komplikationen im Rahmen des interventionellen ASD-Verschlusses mit dem ASO.

In Tabelle 3 werden die mit dem ASO erzielten Ergebnisse den mit den anderen Occludersystemen erzielten Ergebnissen gegenübergestellt.

Tabelle 3. Vergleich der mit dem ASO erzielten Ergebnisse mit den durch die anderen Occludersysteme gemeinsam erzielte Ergebnisse am Kinderherzzentrum Gießen

	ASO (n = 193)	Andere* (n = 18)
Primäre Effektivität ¶		
- Verschluss ohne Restshunt	150/ 193 (77,8 %)	13/ 18 (72,2 %)
- Restshunt	43/ 193 (22,3 %)	5/ 18 (27,8 %)
Sekundäre Effektivität °		
- lost to follow up	23/ 193	2/ 18
- Verschluss ohne Restshunt	169/ 170 (99,4 %)	16/ 16 (100 %)
- Restshunt	1/ 170 (0,6 %)	0/ 16 (0 %)
Komplikationen gesamt	7,25 %	27,8 %

* Solysafe, Helex, BioStar und Amplatzer cribriform
 ¶ Primäre Effektivität: Vorhandensein eines Restshunts zum Zeitpunkt der Entlassung.
 ° Sekundäre Effektivität: Vorhandensein eines Restshunts nach 12 Monaten.

4.3.3 Operation

In der operativen Gruppe kam es deutlich häufiger zu Komplikationen. Die größte Gruppe unter den 22 schwerwiegenden Komplikationen bildeten auch bei den operierten Patienten die Herzrhythmusstörungen. In neun Fällen war eine Reanimation mit Herzdruckmassage und Defibrillation, eine Kardioversion, eine Implantation eines Schrittmachers, eine intensivstationäre Behandlung oder eine dauerhafte antiarrhythmische Medikation angezeigt.

Fünf Patienten wiesen einen Pleuraerguss auf, der medikamentös nicht stabilisierbar war, und daher einer Drainage zur Entlastung bedurfte. Der hochgradige Verdacht auf eine Lungenembolie bestätigte sich bei einer Patientin, nachdem sie am fünften postoperativen Tag zunächst über Rückenschmerzen klagte, im Oberflächen-EKG zunehmende Zeichen einer Rechtsherzbelastung zu sehen waren und anschließend mittels CT-Thorax eine thrombotische Obstruktion der rechten Pulmonalarterie nachgewiesen werden konnte. Eine Angiographie mit lokaler Lysetherapie konnte die

respiratorische Insuffizienz bei pulmonalarterieller Hypertonie mit der Notwendigkeit einer Reintubation und Verlegung auf die Intensivstation nicht verhindern. Erst nach der für weitere zwei Stunden durchgeführten systemischen Lysetherapie war eine Besserung des klinischen Zustandes der Patientin zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin allerdings eine ausgeprägte Pneumonie, die für zehn Tage antibiotisch behandelt wurde, mit anschließendem Durchfall, der möglicherweise auf die antibiotische Behandlung zurückzuführen war.

Leichte Komplikationen traten insgesamt 122 mal bei den 99 Patienten der operativen Gruppe auf. An erster Stelle stand dabei die Notwendigkeit einer Transfusion von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) oder Fresh Frozen Plasma (FFP) bei insgesamt 44 Patienten. Jeweils 17 Patienten wiesen einen Perikarderguss oder Pleuraerguss auf, der allerdings unter alleiniger diuretischer Medikation stabilisierbar oder rückläufig war, und daher keine Drainagen erforderte.

Herzrhythmusstörungen traten bei acht Patienten auf. Eine vorübergehende antiarrhythmische Medikation war in diesen Fällen ausreichend. Sechs Patienten zeigten Auffälligkeiten bezüglich ihres Blutdruckes im Sinne einer Hyper- oder Hypotonie, was eine Gabe von Betarezeptorenblockern oder Katecholaminen erforderlich machte. Sechs Patienten entwickelten eine pulmonale Obstruktion, die meist mittels Inhalation von Berodual und Atrovent erfolgreich behandelt werden konnte. Nur in einem Fall war aufgrund einer respiratorischen Erschöpfung eine Reintubation unumgänglich.

Bei fünf Patienten kam es im Anschluss an die Operation zu einer Infektion der oberen Atemwege und Fieber. Eine erweiterte Antibiotikatherapie erwies sich als wirksam. Allerdings erkrankte eine Patientin nachfolgend an einer Antibiotika assoziierten Clostridium difficile Enteritis.

In zwei Fällen musste aufgrund eines Harnverhaltes zur Entlastung eine Einmalkatheterisierung durchgeführt werden. Dabei kam es bei einem Patienten zur Verletzung der Harnröhre mit anschließend erhöhten Eiweiß- und Erythrozytenwerten im Urin.

Nur 40 Patienten (40 %) zeigten im Zusammenhang mit dem operativen Vorhofseptumdefektsverschluss keinerlei Komplikationen.

In keiner der Behandlungsgruppen kam es zu einem Todesfall. Weiterhin entwickelte keiner der Patienten ein Postperikardiotomiesyndrom, eine Perikardtamponade, ein Lungenödem, eine zerebrale Embolie, Wundkomplikationen oder eine Infektion mit *Staphylococcus aureus*.

Kein Patient der operativen Gruppe benötigte einen erneuten kardiochirurgischen Eingriff aufgrund des Vorhofseptumdefekts.

Tabelle 4 zeigt die im Studienzeitraum aufgetretenen Komplikationen in alphabetischer Reihenfolge.

Tabelle 4. Vergleich der Komplikationen von interventionell und operativ behandelten Patienten.

	Interventionelle Patienten (n = 236)	Operative Patienten (n = 99)	p-Wert
Schwerwiegende Komplikationen (gesamt)	10	22	<0,001
- AV-Fistel Punktionsstelle (OP nötig)	1	0	
- Device-Dislokation, chirurgische Bergung	3	entfällt	
- Fremdkörperreaktion auf Device	1	entfällt	
- Herzrhythmusstörungen*	4	9	
- Luftaspiration (Bubble in RA, RV, PA)	1	0	
- Lungenembolie	0	1	
- Pleuraerguss (Drainage)	0	5	
- Pneumonie	0	3	
- Pneumothorax	0	1	
- Reintubation	0	3	
Leichte Komplikationen (gesamt)	14	122	<0,001
- allergische Reaktion	1	0	
- Anämie	0	4	
- Atemwegsinfektion/ Fieber	1	5	
- Clostridium difficile Enteritis	0	2	
- Device-Dislokation, perkutane Bergung	1	entfällt	
- Drainageblutungen	0	1	
- eingeschränkte Herzfunktion	0	3	
- Fehlpunktion	1	entfällt	
- Harnverhalt	0	2	
- Herzrhythmusstörungen ^o	5	8	
- Hypertonie	0	5	
- Hypotonie	0	1	
- Kopfschmerzen/ mgl. TIA	2	0	
- Ödeme/ Aszites	0	2	
- PA-Krisen	0	2	
- Perikarderguss	0	17	
- Pleuraerguss	1	17	
- pulmonale Obstruktion	0	6	

Fortsetzung Tabelle 4. Vergleich der Komplikationen von interventionell und operativ behandelten Patienten.

	Interventionelle Patienten (n = 236)	Operative Patienten (n = 99)	p-Wert
- ST-Hebungen	1	1	
- Thrombopenie	0	1	
- Thrombusbildung im Bereich Occluder	1	entfällt	
- Transfusionen	0	44	
- Verletzung durch Blasenkatheter	0	1	
Keine Komplikationen	216 (91,5%)	40 (40%)	<0,001

* „major treatment“: Reanimation mit Herzdruckmassage und Defibrillation, Kardioversion, Implantation eines Schrittmachers, intensivstationäre Behandlung, dauerhafte antiarrhythmische Medikation.

° „minor treatment“: vorübergehende antiarrhythmische Medikation.

RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, PA = Pulmonalarterie

5 Diskussion

Der katheterinterventionelle Verschluss eines Vorhofseptumdefektes gilt international erst seit einigen Jahren als anerkannte Standardtherapie. Am Kinderherzzentrum in Gießen wurde 1996 der erste perkutane Verschluss eines ASD II durchgeführt. Bisherige Studien verglichen die interventionellen Verschlussraten mit schon vorhandenen Ergebnissen aus operativen Studien (Masura et al., 1997; Thanopoulos et al., 1998; Hijazi et al., 2000; Cao et al., 2000).

Sowohl Hughes et al. (2002) als auch Quek et al. (2010) beschrieben den Unterschied der beiden Verfahren bezüglich des klinischen Ergebnisses sowie der dabei entstehenden Kosten.

Chen et al. legten 2010 demgegenüber ihr Hauptaugenmerk auf die Durchführbarkeit eines interventionellen ASD-Verschlusses im Kindesalter.

Die Möglichkeit eines interventionellen Verschlusses bei multiplen ASDs untersuchten Cao et al. (2000) und später Butera et al. (2010).

2008 beschrieben Onorato et al. die Vor- und Nachteile eines interventionellen PFO-Verschlusses als möglicherweise vorbeugende Maßnahme gegen paradoxe Embolien und Hirninfarkte.

Vecht et al. konnten 2010 in einer Meta-Analyse, die 26 Studien einschloss, zeigen, dass der ASD-Verschluss auch einen antiarrhythmischen Effekt mit sich zieht.

Einen umfangreichen Vergleich der Effektivität von interventionellem und operativem Verschluss eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp führten Du et al. (2002) an insgesamt 29 kinder-kardiologischen Zentren durch. Dabei wurde die Effektivität, klinischer Nutzen und Sicherheit eines interventionellen ASD II-Verschlusses mit im selben Zeitraum erzielten operativen Ergebnissen verglichen.

Die vorliegende Studie ist die erste mono-zentrische Studie, die Effektivität und Sicherheit von im selben Studienzeitraum durchgeführten interventionellen und operativen Verschlüssen eines Vorhofseptumdefekts gegenüberstellt.

5.1 Methodenkritik

Eine Randomisierung mit zufälliger Zuordnung der Patienten in die verschiedenen Behandlungsarme des chirurgischen oder perkutanen ASD-Verschlusses war nicht möglich, da die Leitlinien, die Zuweisung der Patienten, der Wunsch der Eltern und zusätzlich oftmals die Morphologie des Vorhofseptumdefekts nur die interventionelle oder chirurgische Primärbehandlung einschließen ließen. Darüberhinaus erfolgte die Wahl der jeweiligen Behandlungsmethode nach Einschätzung und Empfehlung der behandelnden Ärzte, die mit dem Wunsch und damit verbunden der Einwilligung von Patienten und Eltern übereingebracht wurde. Als Therapie der ersten Wahl wurde in der Regel der interventionelle Verschluss angestrebt. In den operativen Behandlungsarm wurden daher lediglich diejenigen Patienten aufgenommen, die aufgrund anatomischer Besonderheiten, aufgrund einer Ablehnung des interventionellen Verfahrens durch die Patienteltern oder wegen eines zu geringen Gewichts der jüngeren Patienten nicht für das interventionelle Verfahren geeignet waren. Folglich besteht ein Bias, aufgrund dessen die gewonnenen Ergebnisse möglicherweise auf nicht beeinflussbare Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zurückzuführen sind und nicht zwangsläufig auf die Behandlungsmethode.

Auch die Durchführung von katheterinterventioneller und chirurgischer Behandlung erfolgte nicht anhand eines vorgegebenen Protokolls sondern angepasst an die individuelle Patientensituation. Im operativen Behandlungsarm wurde je nach Ausgangssituation ein Verschluss mittels autologem Pericardpatch, Xeno-Pericardpatch oder Direktnaht gewählt. Bei der katheterinterventionellen Untersuchung gab es vielfältige Vorgehensunterschiede schon hinsichtlich der Wahl zwischen Analgosedierung und Intubationsnarkose oder der Verwendung vorhandener Verschluss-Systeme. Abhängig von der Körperkonstitution, der zu erwarteten Morphologie des Vorhofseptumdefektes aber auch der Qualität der Echokardiographiebilder in der Vorfelddiagnostik wurde zum ASD-Verschluss eine transthorakale und/ oder eine transösophageale Echokardiographie zusätzlich zur Durchleuchtung eingesetzt. In einigen Fällen konnte sogar vollständig auf eine Durchleuchtung zur Beurteilung der Occluderimplantation und -lage verzichtet werden.

Die echokardiographisch erhobenen Befunde wurden von kinder-kardiologisch erfahrenen Fachärzten des Kinderherzzentrums Gießen bewertet. Eine standardisierte Beurteilung von unabhängiger Stelle erfolgte nicht, so dass es insbesondere bei der Entlassungsuntersuchung trotz der Anwendung des durch die Fachgesellschaft empfohlenen Standardprotokolls (s. Kapitel 3.4) zu einer subjektiven Beschreibung des Restdefekts und damit zu ungenauen Ergebnissen gekommen sein könnte.

Darüberhinaus war es in der retrospektiven Studie nicht möglich von jedem Patienten einen vollständigen Datensatz zu analysieren. Aufgrund der meist zielorientierten Behandlungsstrategie, die auf dem enormen Erfahrungspotential der Abteilung beruhte, blieben sowohl diagnostische Eingriffsdaten als auch Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen nach dem Eingriff lückenhaft. Einige Patienten ließen die Nachbetreuung von ihrem heimatnahen Kinderkardiologen durchführen, so dass dem Kinderherzzentrum Gießen in diesen Fällen keine oder nur unvollständige Informationen über das langfristige Behandlungsergebnis vorlagen.

In der Regel ist die Aussagekraft einer mono-zentrischen Studie geringer als die einer multizentrischen, was unter anderem durch die meist deutlich kleineren Stichproben begründet ist. In der vorliegenden Analyse ermöglicht jedoch die Behandlung eines großen Patientenkollektivs durch ein und das selbe, wegen hoher Fallzahlen erfahrenes Behandlungsteam eine Vergleichbarkeit von interventionellem und operativem Verschluss mit den jeweiligen Ergebnissen bereits publizierter internationaler Studien.

Allerdings sind das individuelle Vorgehen in Bezug auf Therapieempfehlung, sowie die letztendlich subjektive Einschätzung des Behandlungserfolges und Beurteilung der Komplikationen in beiden Behandlungsarmen als nicht zu vernachlässigende Grenzen dieser Studie zu bewerten.

5.2 Ergebniskritik

5.2.1 Erfolgsraten

Der perkutane Herzkathetereingriff war am Kinderherzzentrum Gießen in 92,5 % erfolgreich. Nur bei 17 Patienten (7,5 %) war zum Verschluss des Vorhofseptumdefektes eine sichere „Device“-Platzierung nicht möglich. Die zwei häufigsten Gründe waren das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die eine sofortige Entfernung des Occluders erforderten (n = 4) oder eine erst während der Katheterintervention festgestellte Morphologie mit für einen Verschluss nicht geeigneten Defekträndern (n = 4).

In der Literatur wird von Verschlussversuchen ohne Erfolg in 0 bis 43 % der Fälle berichtet (Masura et al., 1997: 0 %; Berger et al., 1999: 43 %; Taeed et al., 2001: 11,1 %; Du et al., 2002: 4,3 %; Egred et al., 2007: 3,2 %; Spies et al., 2007: 2,4 %; Cardenas et al., 2007: 6 %; Schoen et al., 2008: 2 %; Fischer et al., 2009: 3,4 %; Butera et al., 2010: 1 %; Van den Branden et al., 2010: 4,8 % (Biostar in PFO); Quek et al. 2010: 0 %; Behjati et al., 2011: 9,5 %). Diese institutionellen Unterschiede beruhen nicht zwangsläufig auf einen Qualitätsunterschied, sondern sie werden mit hoher Sicherheit auch durch die institutionelle Vorfelddiagnostik und vor allem der Behandlungsstrategie beeinflusst.

Schon im Vergleich des Altersdurchschnitts ist festzustellen, dass in einigen Studien das Patientenalter im Mittel über 40 Jahren lag und damit deutlich höher als in der hier durchgeführten. Selbst unter den Studien, die ein vergleichbares Durchschnittsalter der Patienten hatten, gibt es nur wenige, die auch Patienten in einem Alter jünger als zwölf Monate behandelten. Berücksichtigt man alle Aspekte oder nur die Altersverteilung der im Kinderherzzentrum Gießen behandelten Patienten, lassen sich die erzielten Erfolgsraten im vergleichbaren Bereich mit den in der Literatur berichteten Ergebnisse einordnen.

Der operative Verschluss eines isolierten ASD konnte am Kinderherzzentrum Gießen ohne Letalität und zu 100 % erfolgreich durchgeführt werden. Darunter fielen auch Patienten, bei denen zuvor ein interventioneller Verschluss nicht möglich war.

Dies untermauert die oben genannte Aussage, dass der operative Verschluss der goldene Behandlungsstandard darstellt und dass trotz stetiger Weiterentwicklung der interventionellen Methoden sich diese auch in Zukunft immer wieder mit dem operativen Vorgehen messen lassen müssen und dass wahrscheinlich auch zukünftig nicht vollständig auf den operativen Verschluss verzichtet werden kann.

Zur Zeit müssen diejenigen Vorhofseptumdefekte chirurgisch versorgt werden, die aufgrund ihrer Anatomie interventionell nicht behandelt werden können. Dies sind vor allem Vorhofseptumdefekte vom Primum- und Sinus venosus Typ oder Vorhofseptumdefekte vom Sekundumtyp mit fehlendem posterioren Rand, oder bei denen die Gefahr einer Aorten- oder Vorhofwandarrosion besteht.

5.2.2 Verschlussraten

Bei den am Kinderherzzentrum Gießen interventionell behandelten Patienten lag zum Zeitpunkt der Entlassung in 23 % ein nicht signifikanter Restshunt meist durch das Device vor. Die Rate eines residuellen Shunts reduzierte sich erwartungsgemäß im Laufe des folgenden Jahres auf 0,5 % bis eine vollständige Endothelialisierung der Occluder stattgefunden hat.

Betrachtet man die Subgruppe der Patienten, deren Vorhofseptumdefekt mit dem Amplatzer Septal Occluder verschlossen wurde, ergeben sich nur leicht abweichende Verschlussraten. Zum Zeitpunkt der Entlassung lag bei 22,3 %, beim Follow-up nach 12 Monaten bei 0,6 % der Patienten ein Restshunt vor. Da die Gruppe der Patienten, die nicht mit einem ASO behandelt wurden, sehr klein ist, lassen sich Aussagen über eine Signifikanz nicht tätigen. Der Unterschied zwischen dem Amplatzer Septal Occluder und den anderen Verschlussystemen scheint aber gering im Bezug auf die Verschlussraten.

Im internationalen Vergleich der Verschlussraten wird in der Literatur für den initialen Verlauf nach perkutanem Verschluss eine häufig deutlich höhere angegeben, als wir sie im Kinderherzzentrum Gießen vorfanden. Eine Erklärung dafür ist die oft unterschiedliche Definition eines Restshunts. In vielen Studien wird ein Restshunt nur als solcher gewertet, wenn er keine Signifikanz in Bezug auf die hämodynamische Belastung aufweist. So definierten beispielsweise Du et al. sowohl einen vollständigen Verschluss als auch einen trivialen als auch einen geringen Restshunt als Verschlussfolgerfolg. Auch Nugent et al. nahmen eine ähnliche Bewertung vor.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde jeglicher im Farbdoppler zu sehender Farbübertritt über das Vorhofseptum als Restshunt gewertet. Grund dafür ist nicht nur das bestehende Endokarditisrisiko, welches zu Beginn nach Implantation anzunehmen ist, sondern auch der mögliche Charakter eines erworbenen PFO-Effektes im weiteren Lebensverlauf, wie das Risiko für ungewollte Thrombusbildung am Occluder oder gar die Gefahr einer paradoxen Embolie.

Prinzipiell ist der unbehandelte Vorhofseptumdefekt der einzige Herzfehler, bei dem kein erhöhtes Endokarditisrisiko besteht. Nach dem Einbringen eines Fremdkörpers mit Restdefekt wird allerdings ein Risiko zur Endokarditis postuliert. Eine großzügige

antibiotische Prophylaxe wird daher regelhaft für sechs Monate auch bei komplett verschlossenem Defekt empfohlen. Um das Risiko der Patienten bezüglich einer Endokarditis richtig einzuschätzen, bleibt es daher wichtig, gerade hämodynamisch unwirksame Vorhofkommunikationen im weiteren Verlauf zu beobachten.

Restdefekte zum Zeitpunkt der Entlassung werden bei 3,3 % bis 28 % der Patienten angegeben (Du et al., 2002: 3,3 %; Fischer et al., 2003: 17 %; Post et al., 2006: 23,5 %; Nugent et al., 2006: 7 – 28 % je nach Device; Schoen et al., 2008: 23 %; Butera et al., 2010: 8 – 25 % je nach Subtyp des multiplen ASDs; Behjati et al., 2011: 26,4 %). Wie oben schon erwähnt liegt diesen Angaben jedoch zum Teil eine andere Definition zugrunde. Rechnet man demnach bei den Werten von Du et al. (2002) auch einen geringen und einen trivialen Restshunt mit ein, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Gießener Daten zu ermöglichen, ergeben sich dort Restdefekte in 27,4 % der Fälle.

Im Follow-up zeigten sich in einigen Studien Restdefekte bei 1,5 % bis 20,4 % der Patienten (Du et al., 2002: 1,5 %; Fischer et al., 2003: 6 %; Post et al., 2006: 20,4 %; Schoen et al., 2008: 8 -11 %; Butera et al., 2010: 2 %; Behjati et al., 2011: 5,3 %). Für einen Vergleich problematisch ist, dass die Follow-up-Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Eingriff durchgeführt wurden. Die Angaben von Schoen et al. (2008) beziehen sich auf die Untersuchungen nach drei Monaten: 11 % der ASDs und 8 % der PFOs zeigten einen Restshunt. Du et al. (2002) veröffentlichten die Ergebnisse im „follow-up“, 12 Monate nach dem Eingriff bei 1,5 % der Patienten mit einem moderaten oder kräftigen Restshunt. Angaben zur Häufigkeit von geringem oder trivialem Restshunt fehlen in der Arbeit, so dass hier von noch höheren Zahlen in Bezug auf die Häufigkeit jeglichen Restshunts auszugehen ist. Die höchste Restdefektrate findet sich bei Post et al. (2006). In Untersuchungen sechs Monate nach dem Eingriff fand sich bei 20,4 % der Patienten ein trivialer Restshunt.

Die beste Vergleichbarkeit bezüglich des Restshunts ergibt sich, wenn man die Subgruppe der in Gießen mit dem ASO behandelten Patienten betrachtet. Wie bei Du et al. und Fischer et al. wurde interventionell ein Amplatzer Septal Occluder eingebracht und eine Bewertungen des Restshunt zum Zeitpunkt der Entlassung und im Follow-up nach 12 Monaten vorgenommen. Tabelle 5 stellt die am Kinderherzzentrum in Gießen erzielten Ergebnisse mit dem Amplatzer Septal Occluder den von Du et al. und Fischer et al. publizierten Daten gegenüber.

Tabelle 5. Gegenüberstellung der Ergebnisse des Kinderherzzentrums Gießen mit den Daten von Du et al. und Fischer et al. - ausschließlich ASO verwendet

	Gießen	Du et al.	Fischer et al.
Primäre Effektivität ¶			
- Verschluss ohne Restshunt	150/ 193 (77,7%)	307/ 423 (72,6%)	166/ 200 (83%)
- Restshunt	43/ 193 (22,3%)	116/ 423 (27,4%) ¹	34/ 200 (17%)
Sekundäre Effektivität °			
- lost to follow up	23/ 193	92/ 423	0/ 200
- Verschluss ohne Restshunt	169/ 170 (99,4%)	[326/ 331 (98,5%)] ²	188/ 200 (94%)
- Restshunt	1/ 170 (0,6 %)	[5/ 331 (1,5 %)] ²	12/ 200 (6 %)
Komplikationen gesamt	7,25 %	7,2 %	[1 %]³

¶ Primäre Effektivität: Vorhandensein eines Restshunts zum Zeitpunkt der Entlassung.

° Sekundäre Effektivität: Vorhandensein eines Restshunts nach 12 Monaten.

¹ Nach Einberechnung der Patienten mit trivialem und geringem Restshunt (s. Text)

² Angaben in der Studie lückenhaft, daher Einberechnung der Patienten mit trivialem und geringem Restshunt nicht möglich

³ „severe procedure related complications (retroperitoneal bleeding, air embolism)“. Man beachte, dass aufgrund des Studiendesigns keine Vergleichbarkeit zu den anderen beiden Studien in Bezug auf die Komplikationen besteht.

Nach einem operativen Verschluss eines Vorhofseptumdefekts bleibt in der Regel seltener ein Restshunt bestehen als nach einem interventionellen Eingriff. Im Kinderherzzentrum Gießen war zum Zeitpunkt der Entlassung nur bei einer Patientin bei der Farbdoppler-Echokardiographie noch ein Farbübertritt über das Vorhofseptum zu erkennen.

In der Literatur wird von einem Restshunt in 0 bis 7,5 % der Fälle berichtet (Pastorek et al., 1994: 7,5 %; LeBlanc et al., 2001: 0,5 %; Du et al., 2002: 7,4 %; Roos-Hesselink et al., 2003: 0 %; Bolz et al., 2005: 5 %).

Die besten Ergebnisse zeigten Roos-Hesselink et al. (2003), die keinen Restshunt aufwiesen und dies im „long-term Outcome“ nach über 20 Jahren. Le Blanc et al. (2001) fanden einen Restshunt von 0,5 % zehn Jahre nach der Operation.

Vergleicht man die Angaben eines dem ursprünglichen Eingriff näher liegenden Zeitpunktes, so sind die operativen Verschlussraten im Kinderherzzentrum Gießen als überdurchschnittlich zu bewerten. Ein vollständiger Verschluss wird sich langfristig voraussichtlich bei allen Patienten nachweisen lassen.

5.2.3 Komplikationen

Entsprechend des mittlerweile erzielten internationalen Standards wurde auch am Kinderherzzentrum sowohl der operative als auch der interventionelle ASD II-Verschluss ohne Letalität durchgeführt. Komplikationsfrei konnte der ASD II-Verschluss jedoch nicht angeboten werden. Interventionell behandelte Patienten hatten in 91,5 % einen komplikationsfreien Eingriff, operierte Patienten in 40 %. Es gab sowohl in der interventionellen als auch in der operativen Gruppe einige, zum Teil auch gravierende Komplikationen. Herzrhythmusstörungen hatten unter den schwerwiegenden Komplikationen in beiden Gruppen den größten Anteil. Sie erforderten meist umgehende ärztliche Maßnahmen wie in einem Fall sogar eine Reanimation, Defibrillation, Kardioversion oder eine Behandlung auf der Intensivstation mit anschließend verlängertem Krankenhausaufenthalt und damit größerer Belastung für die Patienten und deren Familien, damit verbunden prinzipiell auch höheren Kosten.

Leichtere Komplikationen waren erwartungsgemäß häufiger. Zum Beispiel benötigten 45 % der operierten Patienten während oder im Anschluss an die Operation eine Bluttransfusion. In anderen Studien wurde die Notwendigkeit einer Bluttransfusion seltener beschrieben (Du et al., 2002: 2 %).

Eine mögliche Erklärung kann die Art und Volumenmenge des eingesetzten „Primings“ der Herz-Lungen-Maschine sein. Beim Priming kommt es durch Zugabe von unter anderem Ringer-Lösung, HAES und Mannitol zu einer Hämodilution und in deren Folge zu einem Abfall des Hämoglobinwertes und damit einer erhöhten Nachblutungsmenge. Dreizler et al. beschrieben 2010 wie die Art und das Volumen des Primings den Verbrauch von allogenen Blutkonserven beeinflussen können. Andererseits wurden Transfusionen nicht als Komplikationen gewertet, wie in Studien von Pastorek et al. (1994) und Galal et al. (1994), deren Studienpopulation größtenteils ebenfalls aus Kindern bestand. Jedoch konnten Scott et al. 2008 zeigen, dass Patienten, die Fremdblut erhalten, eine signifikant längere postoperative Beatmungsdauer, sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität hatten. Auch durch die 2006 von Bueter et al. veröffentlichte Fallbeschreibung zweier Patienten mit einer „Transfusion-related acute lung injury“ (TRALI) wird klar, dass Transfusionen nicht zu unterschätzende Risiken

bergen. Daher wurden sie in dieser Arbeit den Komplikationen zugerechnet. Ein allzu schneller Einsatz von Fremdblutprodukten sollte insbesondere im Kindesalter stets kritisch betrachtet werden.

Die in der Literatur zu findenden Komplikationsraten in der operativen Gruppe zeigen eine große Spannweite von 24 % - 80,6 % (Galal et al., 1994: 80,6 %; Pastorek et al., 1994: 24,4 %; Du et al., 2002: 24 %; Quek et al., 2010: 27 %).

Die Komplikationsrate von 60 % im operativen Behandlungsarm des Kinderherzzentrums Gießen ist im Vergleich eher als hoch zu beurteilen. Dies könnte an einer unterschiedlichen Bewertung von Komplikationen liegen. Zwar wird in allen Studien großer Wert auf eine genaue Definition zur Abgrenzung von schwerwiegenden und leichten Komplikationen gelegt. Die in verschiedenen Zentren möglicherweise unterschiedliche und oft subjektive Einschätzung der Behandlungswürdigkeit von Begleiterscheinungen verhindert jedoch einen genauen Vergleich. Auch die Operation eines Vorhofseptumdefektes als eine Standardmaßnahme zur ärztlichen Ausbildung bleibt in den Studien unberücksichtigt.

Komplikationen nach einem interventionellen ASD-Verschluss erleiden 2 % - 20 % der Patienten (Losay et al., 2001: 9,1 % Arrhythmien; Chessa et al., 2002: 8,6 %; Du et al., 2002: 7,2 %; Fischer et al., 2003: 1 %; Quek et al., 2010: 20 %; Cardenas et al., 2007: 15,4 %). Im Kinderherzzentrum Gießen traten Komplikationen nur bei 8,5 % der Patienten auf, 7,25 % bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit ASO. Dieses ausgezeichnete Ergebnis liegt vermutlich im durch hohe Fallzahlen erfahrenen und eingespielten Behandlungsteam begründet. Eine geringere Komplikationsrate erreichten nur Du et al. (2002) mit 7,2 %. In der Studie von Fischer et al. (2003) wurde zwar nur von zwei schweren eingriffsbedingten Komplikationen berichtet, allerdings scheint eine Vergleichbarkeit aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns unzureichend (s. Tabelle 5).

In der Subgruppe der Patienten, deren Vorhofseptumdefekt mit dem Amplatzer Septal Occluder verschlossen wurde, trat im Vergleich zu den anderen Verschlussystemen eine geringere Komplikationsrate auf (7,25 % vs. 27,8 %). Allerdings kann auch hier wegen der sehr kleinen Stichprobe von $n = 18$ der anderen Verschlussysteme keine statistische Signifikanz postuliert werden.

5.2.4 Durchleuchtung

Die Anwendung ionisierender Strahlung im Kindesalter ist ein viel diskutiertes Thema. Es ist bekannt, dass Röntgenstrahlen biologischen Schaden an Körper- und Keimzellen verursachen können. Mehrere Gründe sprechen daher dafür, bei Kindern besonderes Augenmerk auf den Strahlenschutz zu legen: Die hohe Mitoserate der Gewebe im Kindesalter, die hohe relative Volumendosis durch eng benachbarte Organe, die große Strahlenabsorption durch den hohen Wassergehalt der Gewebe, das größere Risiko somatischen Schadens bei langer zu erwartender Lebensdauer und die Weitergabe des genetischen Materials als potenzielle Eltern (Hahn und Glutig, 2009).

Im Rahmen des interventionellen ASD-Verschlusses ist es üblich, die korrekte Occluderlage mittels Durchleuchtung zu kontrollieren. Einige Studien konnten zeigen, dass der Verzicht auf eine Durchleuchtung und stattdessen die Anwendung einer TEE (Ewert et al., 2000) oder intrakardialen Echokardiographie (Hijazi et al., 2001) zur Überprüfung der Occluderlage möglich ist. Fischer et al. stellten 2009 die These auf, dass der Einsatz einer geringeren Anzahl unterschiedlicher Operateure innerhalb eines Behandlungsteams zu einer geringeren Durchleuchtungszeit und damit zu einer Reduzierung von Strahlung führe.

Auch im Kinderherzzentrum Gießen wird großer Wert auf den Strahlenschutz im Kindesalter gelegt. Die Durchleuchtungszeit während der Herzkatheteruntersuchungen betrug im Median 5,2 Minuten. Dabei wurde im Median eine Strahlendosis von 238 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$ appliziert. Bei einigen Patienten konnte ein Occluder sogar unter vollständigem Verzicht auf eine Durchleuchtung erfolgreich platziert werden.

Im Vergleich zu anderen Studien mit Angaben zur Durchleuchtungszeit von 9,4 bis zu 28,7 Minuten (Masura et al., 1997: 15 min. (8-35); Thanopoulos et al., 1998: 20,3 min. (14-26); Cao et al., 2000: 28,7 min. (8-107); Hijazi et al., 2001: 13,8 min. (7,8-24,6); Demkow et al., 2001: 13 min. (4,3-44,7); Du et al., 2002: 20,7 min. (3,3-75,5); Chessa et al., 2002: 24,8 min. (6-66); Cardenas et al., 2007: 19 min. (6-47); Fischer et al., 2009: 13,2 min. (3,3-169); Behjati et al., 2011: 9,4 min. (3,7-24)), zeigt sich damit ein sehr zurückhaltender Einsatz von ionisierender Strahlung, der letztendlich den Patienten zu Gute kommt.

5.2.5 Anästhesie

Im Kindesalter ist das Risiko einer Allgemeinanästhesie mit Intubation im Vergleich zum Erwachsenenalter deutlich erhöht. Zu den allgemeinen Risiken wie Zahnschäden, Stimmbandschäden mit eventueller dauerhafter Heiserkeit, Beatmungsproblemen, Aspiration, Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand, Allergien und lagerungsbedingten Nervenschäden, kommen die spezifischen Anästhesierisiken des Säuglings und Kleinkindes hinzu (Simmendinger, 2004). Wegen der kleinen Atemwege führen schon geringfügige Schwellungen, Obstruktionen durch Infektionen, Manipulationen, Sekret oder aspirierte Substanzen zu einer erheblichen Steigerung des Atemwegswiderstandes mit ausgeprägten respiratorischen Störungen. Durch die fehlende Pufferwirkung der funktionellen Residualkapazität führt schon eine wenige Sekunden dauernde unzureichende Ventilation bzw. Oxygenierung zur Hypoxie. Die Gefahr einer lebensbedrohlichen Dehydratation liegt in den im Kindesalter fehlenden Kompensationsmechanismen bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr begründet. Kinder haben einen deutlich größeren Wasser- und Elektrolytumsatz und können Urin nur schlecht konzentrieren. Eine längere Narkosedauer erfordert demnach engmaschige Kontrollen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Ferner ist in den ersten Lebensmonaten das Muskelzittern zur Thermoregulation noch nicht möglich. Die Thermogenese wird stattdessen durch Abbau braunen Fettgewebes gewährleistet. Die dazu benötigte Steigerung des Energie- und Sauerstoffbedarfs kann zu einer metabolischen Azidose führen (Krause und Henze, 2004).

Der Einsatz einer Intubationsnarkose sollte also insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter wohlüberlegt sein. Während die Allgemeinanästhesie während einer kardiochirurgischen Operation unumgänglich ist und auch in den meisten Studien über einen interventionellen ASD-Verschluss zum Standardprocedere gehört, konnten im Kinderherzzentrum Gießen die meisten Herzkatheteruntersuchungen allein in Analgosedierung durchgeführt werden. Die dadurch erreichte Risikoreduktion könnte einen wichtigen Unterschied bezüglich der Komplikationsraten zwischen Operation und interventionellem Verschluss erklären.

5.3 Schlussfolgerung

Der interventionelle Verschluss eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp oder eines PFO ist eine sichere Alternative zum operativen Verschluss. Komplikationen, die Dauer eines eventuellen Intensivstationsaufenthaltes sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sind deutlich geringer als bei einem operativen Verschluss. Restdefekte treten nur geringfügig häufiger auf als nach einer Operation.

Im internationalen Vergleich zeigt sich das Kinderherzzentrum Gießen konkurrenzfähig. Der katheterinterventionelle Verschluss eines ASD II, bzw. PFO ist vergleichbar erfolgreich, die Verschlussraten sind höher und Komplikationen seltener als an anderen Zentren. Sowohl der sparsame Einsatz von ionisierender Strahlung als auch der risikoärmere Eingriff durch Verzicht auf eine Intubationsnarkose und stattdessen die Behandlung in Analgosedierung sind für die Patienten äußerst positiv zu bewerten.

6 Zusammenfassung

Ziele

Im Zuge dieser Arbeit sollen anhand einer großen Patientengruppe eines einzigen Zentrums Erfolg und Effektivität des interventionellen und des operativen Verschlusses eines Vorhofseptumdefekts ermittelt und anschließend miteinander verglichen werden.

Hintergründe

Die klinische Zweckmäßigkeit eines Verschluss-Systems kann nur bewertet werden, indem man die interventionellen den operativ erzielten Ergebnissen gegenüberstellt.

Methoden

In dieser Studie wurden retrospektiv, nicht randomisiert Daten des Kinderherzzentrums Gießen aus den Jahren 2005 bis 2010 analysiert. Die Patienten erhielten nach ärztlicher Empfehlung einen interventionellen oder operativen Verschluss ihres ASD II oder PFO.

Ergebnisse

233 Patienten befanden sich in der interventionellen Gruppe, bei 99 Patienten wurde der ASD operativ verschlossen. Das mediane Alter in der interventionellen Gruppe betrug 6 Jahre, das der operativen Gruppe 4 Jahre ($p < 0,001$). In der interventionellen Gruppe hatten 39 Patienten (16,7 %) multiple ASDs, in der operativen Gruppe waren die Vorhofsepten von fünf Patienten multiperforiert (5 %) ($p < 0,001$). Die Größe des ASD betrug in der interventionellen Gruppe im Median 13,3 mm, in der operativen Gruppe 18 mm ($p = 0,014$). 92,5 % der Herzkatheteruntersuchungen und 100 % der Operationen waren technisch-chirurgisch erfolgreich ($p = 0,01$). Ein vollständiger Verschluss des Vorhofseptumdefekts wurde bei 158 Patienten der interventionellen Gruppe und bei 96 Patienten der operativen Gruppe erreicht ($p < 0,001$). Komplikationen traten bei 8,5 % der interventionell behandelten Patienten und bei 60 % der operativ behandelten Patienten auf ($p < 0,001$). Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Eingriff betrug 3 Tage bei den interventionell behandelten Patienten und 8 Tage bei den operierten ($p < 0,001$). In beiden Gruppen wurde keine Sterblichkeit verzeichnet.

Schlussfolgerung

Der katheterinterventionelle Verschluss eines ASD II, bzw. PFO am Kinderherzzentrum Gießen ist im internationalen Vergleich ähnlich erfolgreich, die Verschlussraten sind höher und Komplikationen treten seltener auf. Eine Reduktion von Risiken wird durch einen sparsamen Einsatz ionisierender Strahlen und Ersatz einer Intubationsnarkose durch eine Analgosedierung erzielt.

7 Summary

Objectives

This study aimed to determine and compare success and efficacy of transcatheter closure to surgical closure of secundum atrial defects or PFOs by means of a large number of patients, all treated in the same center.

Background

Clinical utility of device-closure can only be evaluated by comparison of results achieved by transcatheter and surgical closure.

Methods

A retrospective, single center, nonrandomized study was performed to analyze data of the Kinderherzzentrum Gießen collected in the years 2005 to 2010. Depending on medical recommendation, the patients underwent transcatheter or surgical closure of their secundum atrial defects or PFOs.

Results

233 patients were grouped for device-closure, whereas 99 patients received surgical closure of their secundum atrial defect. The median age was 6 years in the device-group and 4 years in the surgical group ($p < 0,001$). Multiple ASDs were found in 39 patients (16,7 %) of the device-group and in 5 (5 %) patients of the surgical group ($p < 0,001$). The median diameter of the primary ASD was with 13,3 and 18 mm significantly ($p = 0,014$) different for the device-group and the surgical group, respectively. 92,5 % of attempted transcatheter closures and all 99 surgical closures were successful ($p = 0,01$). Complete closure was initially achieved in 158 patients in the device-group and in 96 patients of the surgical group ($p < 0,001$). Complications were seen in 8,5 % of patients in the device-group and 60 % of surgically treated patients ($p < 0,001$). The median length of hospital stay was 3 days for the device-group and 8 days for the surgical group ($p < 0,001$). Mortality was 0 % for both groups.

Conclusions

Compared to international results, transcatheter closure of secundum atrial defects or PFOs in Gießen has similar success rates, higher closure rates and less complications. Risks are being reduced by economical application of radiation and by performing sedation instead of intubated anesthesia.

8 Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ASD	Atrialer Septumdefekt, Vorhofseptumdefekt
ASO	Amplatzer Septal Occluder
ASS	Acetylsalicylsäure
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
DLZ	Durchleuchtungszeit
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma
FO	Foramen ovale
HAES	Hydroxyethylstärke
IAS	Interatriales Septum
ICR	Intercostalraum
IE	Infektiöse Endokarditis
LAO	Left anterior oblique
PA	Pulmonalarterie
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PH	Pulmonale/ Pulmonalarterielle Hypertonie
PS	Pulmonalstenose
RA	Rechter Vorhof
RCM	Restriktive Cardiomyopathie
RV	Rechter Ventrikel
SZR	Studienzeitraum
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VSD	Ventrikelseptumdefekt

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp.....	2
Abbildung 2: Amplatzer Septal Occluder.....	15
Abbildung 3: Amplatzer Cribriform Occluder.....	16
Abbildung 4: Solysafe Septal Occluder.....	17
Abbildung 5: BioSTAR Septal Occluder.....	18
Abbildung 6: GORE HELEX Septal Occluder.....	19
Abbildung 7: Flussdiagramm aller Patienten.....	24
Abbildung 8: Flussdiagramm aller Eingriffe der Patienten.....	25
Abbildung 9: Eingesetzte Verschluss-Systeme.....	30
Abbildung 10: Häufigkeit eines Restshunt in Abhängigkeit des eingesetzten Verschluss-Systems.....	32
Abbildung 11: Flussdiagramm der Patienten mit erfolgreichem interventionellen ASD II-, bzw. PFO-Verschluss.....	34
Abbildung 12: Flussdiagramm des Follow-ups der Patienten mit erfolgreichem interventionellen ASD II-, bzw. PFO-Verschluss.....	35
Abbildung 13: Flussdiagramm der Patienten mit erfolgreicher Operation.	37

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der demographischen und klinisch anamnestischen Daten.....	27
Tabelle 2: Vergleich des „Outcome“ zwischen interventionell u. operativ behandelten Patienten.....	38
Tabelle 3: Vergleich der mit dem ASO erzielten Ergebnisse mit den durch die anderen Occludersysteme gemeinsam erzielte Ergebnisse am Kinderherzzentrum Gießen.....	41
Tabelle 4: Vergleich der Komplikationen.....	44
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Ergebnisse des Kinderherzzentrums Gießen mit den Daten von Du et al. und Fischer et al. - ausschließlich ASO verwendet.....	53

11 Literaturverzeichnis

1. **Albers E, Janssen D, Ammons D, Doyle T.** Percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *Progress in Pediatric Cardiology* 2012; **33**: 115- 123.
2. **Baumgartner H, Bonhoeffer P, de Groot N, de Haan F, Deanfield J, Galie N, Gatzoulis M, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder B, Oechslin E, Oliver J, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe P, Walma E.** ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *European Heart Journal* 2010; **31**: 2915–2957.
3. **Behjati M, Mirhosseini SJ, Hosseini SH, Rajaei S.** Transcatheter closure of atrial septal defect with Amplatzer device in children and adolescents: short and midterm results; an Iranian experience. *Iranian Journal of Pediatrics* 2011; **21**(2): 166-172.
4. **Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE.** Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; **118**(4): 674-678.
5. **Bolz D, Lacina T, Buser P, Buser M, Guenthard J.** Long-term outcome after surgical closure of atrial septal defect in childhood with extensive assessment including MRI measurement of the ventricles. *Pediatric Cardiology* 2005; **26**(5): 614-621.
6. **Van den Branden BJ, Post MC, Plokker HW, ten Berg JM, Suttorp MJ.** Patent Foramen Ovale Closure Using a Bioabsorbable Closure Device. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2010; **3**(9): 968-973.
7. **Brickner ME, Hillis LD, Lange RA.** Congenital Heart Disease in Adults. *N Engl J Med* 2000; **342**: 256-263.

8. **Brockmeier K, Hoppe UC.** Kapitel 18, Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. *Klinische Kardiologie* 2011; Springer 8. Auflage: 406-424.
9. **Bueter M, Thalheimer A, Schuster F, Böck M, von Erffa C, Meyer D, Fein M.** Transfusion-related acute lung injury (TRALI) - an important, severe transfusion-related complication. *Langenbecks Arch Surg* 2006; **391**: 489-494.
10. **Butera G, Romagnoli E, Saliba Z, Chessa M, Sangiorgi G, Giamberti A, Cappato R, Bussadori C, Abella R, Pelissero G, Frigiola A, Carminati M.** Percutaneous closure of multiple defects of the atrial septum: procedural results and long-term follow-up. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2010; **76**: 121-128.
11. **Cao QL, Radtke W, Berger F, Zhu W, Hijazi ZM.** Transcatheter closure of multiple atrial septal defects: Initial results and value of two- and three-dimensional transoesophageal echocardiography. *European Heart Journal* 2000; **21**: 941-947.
12. **Cardenas L, Panzer J, Boshoff D, Malekzadeh-Milani S, Ovaert C.** Transcatheter closure of secundum atrial defect in small children. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; **69**: 447-452.
13. **Chen Q, Chen LW, Cao H, Zhang GC, Chen DZ, Zhang H.** Intraoperative device closure of atrial septal defect in infants. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 1250-1254.
14. **Chessa M, Carminati M, Butera G, Margherita R, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A.** Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**(6): 1061-1065.

15. **Craig RJ, Selzer A.** Natural History and Prognosis of Atrial Septal Defect. *Circulation* 1968; **37**(5): 805-815.
16. **Demkow M, Ruzylo W, Konka M, Kepka C, Kowalski M, Wilczynski J, Rydlewska-Sadowska W.** Transvenous closure of moderate and large secundum atrial septal defects in adults using the Amplatzer Septal Occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2001; **52**: 188-193.
17. **Dreizler T, Herbrechtsmeier T, Born F, Lipps C, Schmid O, Haimerl G, Botha CA, Behrens M.** Auswirkungen von optimierten Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming während der extrakorporalen Zirkulation bei Hochrisikopatienten. *Kardiotechnik* 2010; **1**: 6-10.
18. **Chan SY, Loscalzo J.** Pulmonary Vascular Disease Related to Hemodynamic Stress in the Pulmonary Circulation. *Compr Physiol.* 2011; **1**(1): 123-139.
19. **Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A.** Early and Late Complications Associated With Transcatheter Occlusion of Secundum Atrial Septal Defect. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**(6): 1061-1065.
20. **Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K.** Comparison Between Transcatheter and Surgical Closure of Secundum Atrial Septal Defect in Children and Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**(11): 1836-44.
21. **Egred M, Andron M, Albouaini K, Alahmar A, Grainger R, Morrison WL.** Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect: procedure outcome and medium-term follow-up. *Journal of Interventional Cardiology* 2007; **20**(5): 395-401.

22. **El Edelbi R, Lindemalm S, Eksborg S.** Estimation of body surface area in various childhood ages - validation of the Mosteller formula. *Acta Paediatrica* 2011; **100**(11): 1-5.
23. **Ewert P, Berger F, Daehnert I, van Wees J, Gittermann M, Abdul-Khaliq H, Lange PE.** Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy: feasibility of a new method. *Circulation* 2000; **101**: 847-849.
24. **Feltes T, Bacha E, Beekman R, Cheatham J, Feinstein J, Gomes A, Hijazi Z, Ing F, de Moor M, Morrow W, Mullins C, Taubert K, Zahn E.** Indication for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; **123**: 2607-2652.
25. **Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH.** Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003; **89**: 199-204.
26. **Fischer G, Smevik B, Kramer HH, Bjørnstad PG.** Catheter-based closure of atrial septal defects in the oval fossa with the Amplatzer device in patients in their first or second year of life. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; **73**(7): 949–955.
27. **Galal MO, Wobst A, Halees Z, Hatle L, Schmaltz AA, Khougeer F, De Vol E, Fawzy ME, Abbag F, Fadley F, Duran CMG.** Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients - a baseline study. *European Heart Journal* 1994; **15**: 1381-1384.
28. **Haas NA, Kleideiter U.** Kapitel 15.1, Vorhofseptumdefekte. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen* 2011; Thieme 1. Auflage: 103-106.

29. **Hahn G, Glutig K.** Kapitel 16, Bildgebende Verfahren. *Pädiatrie* 2009; Springer 3. Auflage: 1025-1041.
30. **Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J.** Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *The New England Journal of Medicine* 1998; **339**: 659-66.
31. **Hijazi ZM, Cao QL, Patel HT, Rhodes J, Hanlon KM.** Transesophageal Echocardiographic Results of Catheter Closure of Atrial Septal Defect in Children and Adults Using the Amplatzer Device. *The American Journal of Cardiology* 2000; **85**(June 1): 1387-1390.
32. **Hijazi ZM, Wang Z, Cao QL, Koenig P, Waight D, Lang R.** Transcatheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale under intracardiac echocardiographic guidance: Feasibility and comparison with transesophageal echocardiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2001; **52**: 194-199.
33. **Hildebrand R.** Kapitel 6, Organe des Blutkreislaufs. *Anatomie* 2010; Springer Online-Ausgabe: 323-354.
34. **Hughes ML, Maskell G, Goh TH, Wilkinson JL.** Prospective comparison of costs and short term health outcomes of surgical versus device closure of atrial septal defect in children. *Heart* 2002; **88**: 67-70.
35. **Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M.** Causative Organism Influences Clinical Profile and Outcome of Infective Endocarditis in Pediatric Patients and Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation Journal* 2005; **69**:1266-1270.

36. **Jux C, Vogel M, Scheewe J.** Leitlinie Vorhofseptumdefekt. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie* 2010; 1-4.
37. **Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Paul T.** Interventional Atrial Septal Defect Closure Using a Totally Bioresorbable Occluder Matrix. Development and Preclinical Evaluation of the BioSTAR Device. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**(1): 161-169.
38. **Knirsch W, Mackenzie CR, Schäfers H-J, Baumgartner H, Kramer H-H.** Leitlinie Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie* 2014; 1-22.
39. **Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Owens CG, Pilote L, Martucci G, Tchervenkov C, Marelli AJ.** Long-Term Outcomes After Surgical Versus Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013; **6**(5): 497-503.
40. **Krause H, Henze A.** Kapitel 9.2, Anästhesie bei Säuglingen und Kleinkindern. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 2004; Urban & Fischer 1. Auflage: 158-168.
41. **LeBlanc JG, Russell JL, Potts JE, Deagle ML, Sett SS.** Surgical closure of secundum atrial septal defects: the cutting edge? *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2001; **9**(3): 192-195.
42. **Lindinger A.** Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie* 2013; 1-5.
43. **Lins M, Fischer G.** Interventionelle Verschlussmöglichkeiten bei Vorhofseptumdefekt und persistierendem Foramen ovale. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2010; 1/2010: 33-37.

44. **Losay J, Petit J, Lambert V, Esna G, Berthaux X, Brenot P, Angel C.** Percutaneous closure with Amplatzer device is a safe and efficient alternative to surgery in adults with large atrial septal defects. *American Heart Journal* 2001; **142**(3): 544-548.
45. **Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM.** Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1997; **42**: 388-393.
46. **Mills NL, King TD.** Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1976; **72**(3): 371-378.
47. **Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, Mair DD, Porter CJ, Ilstrup DM, McGoon DC, Puga FJ, Kirklin JW, Danielson GK.** Long-Term Outcome After Surgical Repair of Isolated Atrial Septal Defect. Follow-up at 27 to 32 Years. *The New England Journal of Medicine* 1990; **323**(24): 1645-1650.
48. **Nugent AW, Britt A, Gauvreau K, Piercey GE, Lock JE, Jenkins KJ.** Device closure rates of simple atrial septal defects optimized by the STARFlex device. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**(3): 538-544.
49. **Onorato E, Casilli F, Berti M, Anzola GP.** Patent foramen ovale closure. Pro and cons. *Neurol Sci.* 2008; **29**: 28-32.
50. **Pastorek JS, Allen HD, Davis JT.** Current outcomes of surgical closure of secundum atrial septal defect. *American Journal of Cardiology* 1994; **74**: 75-77.
51. **Post MC, Suttorp MJ, Jaarsma W, Plokker HWT.** Comparison of outcome and complications using different types of devices for percutaneous closure of a secundum atrial septal defect in adults: a single-center experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006; **67**: 438-443.

52. **Quek SC, Hota S, Tai BC, Mujumdar S, Tok MY.** Comparison of clinical outcomes and cost between surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in Singapore children. *Annals Academy of Medicine* 2010; **39**: 629-633.
53. **Qureshi AM, Latson LA.** Recent advances in closure of atrial septal defects and patent foramen ovale. *F1000 Med Rep.* 2010; **2**(8): <http://f1000.com/reports/m/2/8>.
54. **Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SEC, van Domburg R, van Rijen EHM, Utens EMWJ, Bogers AJJC, Simoons ML.** Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *European Heart Journal* 2003; **24**: 190-197.
55. **Schoen SP, Boscheri A, Lange SA, Braun MU, Fuhrmann J, Kappert U, Strasser RH.** Incidence of aortic valve regurgitation and outcome after percutaneous closure of atrial septal defects and patent foramen ovale. *Heart* 2008; **94**: 844-847.
56. **Scott BH, Seifert FC, Grimson R.** Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2008; **11**: 15-19.
57. **Simmendinger M.** Kapitel 2.4, Risikoauflärung. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 2004; Urban & Fischer 1. Auflage: 25-30.
58. **Spies C, Timmermanns I, Schröder R.** Transcatheter closure of secundum atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder: intermediate and long-term results. *Clinical Research in Cardiology* 2007; **96**(6): 340-346.

59. **St. Jude Medical Inc.** <http://professional-intl.sjm.com/products/sh/heart-occluders/asd-closure-devices/amplatzer-multi-fenestrated-septal-occluder-cribriform>. 2013.
60. **St. Jude Medical Inc.** <http://professional-intl.sjm.com/products/sh/heart-occluders/asd-closure-devices/amplatzer-septal-occluder>. 2013.
61. **Sutton MGJ, Tajik AJ, McGoon DC.** Atrial septal defect in patients ages 60 years or older: operative results and long-term postoperative follow-up. *Circulation* 1981; **64**: 402-409.
62. **Taeed R, Shim D, Kimball TR, Michelfelder E, Salaymeh KJ, Koons LM, Beekman RH.** One-year follow-up of the Amplatzer device to close atrial septal defects. *The American Journal of Cardiology* 2001; **87**(January 1): 116-118.
63. **Thanopoulos BD, Laskari CV, Tsaousis GS, Zarayelyan A, Vekiou A, Papadopoulos GS.** Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: preliminary results. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; **31**(5): 1110-1116.
64. **Therrien J, Rambihar S, Newman B, Siminovitch K, Langleben D, Webb G, Granton J.** Eisenmenger syndrome and atrial septal defect: Nature or nurture? *Can J Cardiol* 2006; **22**(13): 1133-1136.
65. **Vecht JA, Saso S, Rao C.** Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010; **96**: 1789-1797.
66. **Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al.** Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular

Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; **116**(15): 1736-54.

12 Puplicationsverzeichnis

1. **Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diebel J, Schmidt D, Motz R, Haase C, Baethmann M, Hennermann JB, Smitka M, Santer R, Muschol N, Meyer A, Marquardt T, Huemer M, Thiels C, Rohrbach M, Seyfullah G, Mengel E.** Outcome of Patients with Classical Infantile Pompe Disease receiving Enzyme Replacement Therapy in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 2015; **20**: 65-75.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, 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 nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften 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. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum:

Unterschrift:

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schranz für das Anvertrauen des Themas, die kontinuierliche Motivation während der Datenauswertung und des Verfassens der Arbeit. Auch bei Rückschlägen hat er mich wiederholt ermutigt und weiter sein Vertrauen in mich gesetzt.

Für seine konstruktive Kritik und die hilfreichen Verbesserungsvorschläge danke ich Herrn Prof. Dr. Böning. Erst durch seinen besonderen Einsatz war die Fertigstellung der Arbeit in dieser Form für mich möglich.

Herrn Dr. Pons-Kühnemann und dem Team des Instituts für Medizinische Informatik danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Für die stets freundliche und geduldige Hilfsbereitschaft bei der Datenerfassung danke ich den Mitarbeiterinnen im Herzkatheterlabor.

Herrn Prof. Dr. Neubauer und Herrn Prof. Dr. Hahn danke ich für den uneingeschränkten Zuspruch im Rahmen der Promotion und die Förderung und Weiterbildung in der Abteilung für Kinderneurologie.

Große Dankbarkeit gebührt meiner Familie, Friedrich Holzwarth und Sophia Schmücker für ihre niemals wankende Unterstützung.