
**Etablierung eines Tiermodells zum Verschluss eines
muskulären Ventrikelseptumdefekts in Hybridtechnik
mittels modernster Echtzeit-3D-Echokardiographie**

Regine Aumann

Dissertation
an der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Regine Aumann
aus Weihenhorn

München, den 12.03.2012

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Schmahl
Korreferent/en:	Univ.-Prof. Dr. Köstlin

Tag der Promotion: 11. Februar 2012

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Schmahl

Angefertigt in der Abteilung Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des
Klinikums Grosshadern in München
(Prof. Dr. med. Prof. Dr. h.c. Heinrich Netz)

Etablierung eines Tiermodells zum Verschluss eines muskulären
Ventrikelseptumdefekts in Hybridtechnik mittels modernster
Echtzeit-3D-Echokardiographie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Regine Aumann

aus Weißenhorn

München 2012

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	7
1.1 Ventrikelseptumdefekte	7
1.2 Definition, Bedeutung und Symptomatik von VSD	7
1.3 Diagnostische Hilfsmittel zur Erkennung und zum Verschluss eines mVSD	10
1.3.1 EKG	11
1.3.2 Röntgen	11
1.3.3 Echokardiographie	11
1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)	13
1.3.5 Herzkatheteruntersuchung	14
1.3.6 Video-Assisted Cardioscopy	16
2 VERSCHLUSSMÖGLICHKEITEN	17
2.1 Chirurgische Verschlussmöglichkeiten	17
2.2 Interventionelle Verschlussmöglichkeiten	18
2.3 Probleme der bisherigen Verschlussmöglichkeiten	21
3 TIERMODELL SCHWEIN	23
4 ZIEL DER ARBEIT	24
5 MATERIAL UND METHODEN	26
5.1 Versuchstiere	26
5.1.1 Tierhaltung	27
5.1.2 Anästhesie	27
5.1.3 Perioperatives Monitoring	28
5.2 Echokardiographische Ausstattung	28
5.3 Chirurgische Instrumente	29
5.4 Operation und Medikation	32
5.5 Euthanasie der Tiere	38
5.6 Auswertung der Ergebnisse	38
6 ERGEBNISSE	39

6.1	Anästhesie	39
6.2	Erzeugung eines mVSD	39
6.3	Verschluss des VSD	42
7	DISKUSSION	47
7.1	Tiermodell	48
7.2	Verschluss der mVSDs mittels einer neuartigen Hybridtechnik	49
8	LIMITATIONEN	52
9	SCHLUSSFOLGERUNG	53
10	ZUSAMMENFASSUNG	54
11	SUMMARY	56
12	LITERATURVERZEICHNIS	57
13	DANKSAGUNG	82

Abkürzungsverzeichnis

VSD	Ventrikelseptumdefekt
mVSD	muskulärer Ventrikelseptumdefekt
TEE	transoesophageale Sonde
RT3DE	Real-time Echokardiographie
LAO	Links-anteriorer Schrägdurchmesser
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
CC	craniocaudal
MRT	Magnetresonanztomographie
ASD	Atriumseptum Defekt
EBCT	Electron-Beam Computed Tomography
HLM	Herzlungenmaschine
AV	Atrioventrikulär
LAP	Linksatrieller Druck
PAP	pulmonaler Arterieller Druck
PCWP	pulmonaler Kapillardruck
MAP	mittlerer Arterieller Druck
ZVP	zentraler Venendruck
AP	arterieller Druck
pVSD	perimembranöser Ventrikelseptumdefekt
PAB	pulmonary artery banding
RV	rechter Ventrikel
LV	linker Ventrikel

1 Einleitung

1.1 Ventrikelseptumdefekte

Isolierte Ventrikelseptumdefekte (VSD) sind die am meisten vorkommenden angeborenen Herzerkrankungen des Menschen. Sie sind mit 30 % die am häufigsten vorkommenden angeborenen kardialen Fehlbildungen (Anderson et al. 1986, Tynan et al. 2002). Komplexe angeborene Herzfehler sind in 50 % der Fälle mit einem VSD kombiniert (Minette et al. 2006, Minette et al. 2007).

In den vergangenen Jahren haben sich die Methoden zum Verschluss eines VSD sehr verändert. Bisherige Verschlussmethoden waren bei Säuglingen und Kindern mit einem geringen Körpergewicht nur eingeschränkt möglich. Im Allgemeinen ist die hier verwendete Hybridtherapie, eine Kombination von interventionellen und chirurgischen Techniken, eine neue Methode um mVSDs zu verschließen (Bacha et al. 2005).

1.2 Definition, Bedeutung und Symptomatik von VSD

VSD sind Öffnungen im Ventrikelseptum des Herzens. Ihre Unterteilung erfolgt abhängig von ihrer Lokalisation in Sinusseptal- oder Inletdefekten, muskulären Defekten, membranösen bzw. perimembranösen Defekten einschließlich der Malalignment-VSD und den infundibulären Bulbus-Septal-Defekten (Schuhmacher et al. 2001). Das membranöse Septum kann sehr klein sein, die meisten Defekte dehnen sich in das umgebende Gewebe aus und werden als „perimembranös“ bezeichnet.

Für die Behandlung ist vor allem die Unterscheidung von perimembranösen und mVSD (10 – 15%) von Bedeutung (Soto et al. 1980, Anderson et al. 1984, Anderson et al. 1992, Jacobs et al. 2000). Von allen VSD sind höchstens 10 % echte muskuläre Defekte

(Mavroudis et al. 1994). Das muskuläre Ventrikelseptum ist eine Struktur, die man in inlet, trabekuläre und infundibuläre Anteile aufteilen kann (Minette et al. 2006, Minette et al. 2007).

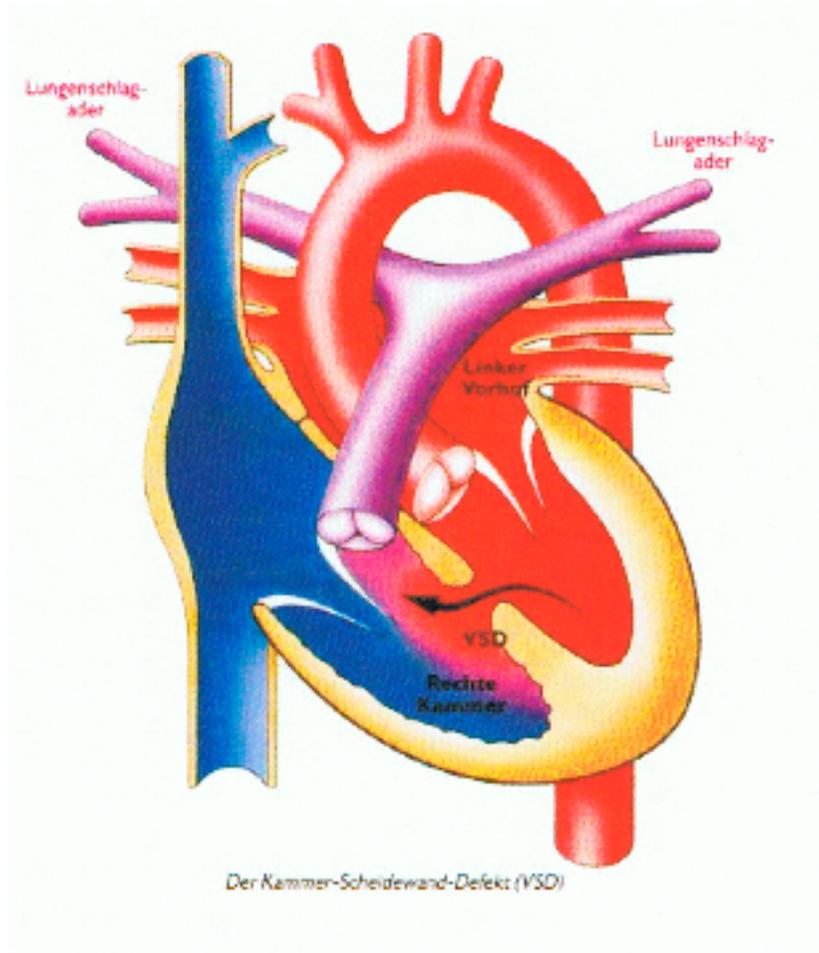


Abbildung 1 Bild eines mVSD

Bei einem VSD stehen System- und Lungenkreislauf über eine direkte Öffnung im Ventrikelseptum miteinander in Verbindung. Während der Ventrikelsystole entleert sich der linke Ventrikel (LV) einerseits in den Systemkreislauf, andererseits über den VSD in den kleinen Kreislauf. Es entsteht eine Volumenbelastung des linken Vorhofs und des LV, sowie eine Druck- und Volumenbelastung der Lungengefäße (Erdmann 2006). Das Shuntvolumen hängt von der Defektgröße und von den Widerstandsverhältnissen der beiden Kreisläufe ab (Rudolf 1978). Bei einem großen Defekt von etwa

Aortendurchmessergröße besteht durch systolischen Druckanstieg im rechten Ventrikel (RV) und in der A. pulmonalis nur noch eine geringe Druckdifferenz zwischen den beiden Ventrikeln (Hoffman 1968). Ab einer Größe von $\frac{3}{4}$ des Aortendurchmessers muss mit einem Druckangleich zwischen LV und RV gerechnet werden. Das Shuntvolumen ist dann allein vom Lungengefäßwiderstand abhängig. Bei großem Shuntvolumen kann es im Verlauf zu einer Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf und schließlich zur Shuntumkehr kommen (Erdmann 2006).

Bei kleinen Defekten (Links-Rechts-Shunt unter 30 %) sind die Patienten oft asymptomatisch. Bei mittelgroßen Defekten (Links-Rechts-Shunt etwa 50 %) findet man gelegentlich Atemnot bei stärkerer körperlicher Belastung, jedoch eine normale körperliche Entwicklung. Bei größeren Defekten zeigen die Kinder schon im Säuglingsalter Atemnot, unzureichende Nahrungsaufnahme, Wachstumsstörungen und Schwitzen als Zeichen einer Herzinsuffizienz (Haas 2002). Mit einer pulmonalen Hypertonie muss bei großen VSD in etwa 25 % der Fälle gerechnet werden (Keith 1978). Der Beginn der obstruktiven pulmonalen Gefäßerkrankung liegt in der Regel im 2. Lebenshalbjahr. Bereits bis zum Ende des Säuglingsalters, in jedem Fall aber nach dem 2. Lebensjahr hat sich dann ein irreversibles Stadium mit Shuntumkehr und zunehmender klinischer Zyanose eingestellt. (Kuribayashi et al. 1994, Neufeld et al. 1977, Rudolf 1978). Diese Änderung des klinischen Zustandsbildes wird als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet (Gall et al. 1961). Bei mittelgroßen Defekten kann sich eine infundibuläre Pulmonalstenose (Gasul et al. 1957) entwickeln, so dass die Gefahr der pulmonalen Hypertonie auf natürlichem Wege zwar eliminiert ist, die Korrekturoperation jedoch durch diese zusätzliche muskuläre Hypertrophie erschwert bzw. risikoreicher wird (Rudolf 1978). Auch die Entwicklung einer subvalvulären Aortenstenose, welche selten spontan (Turina et al. 1978) und häufiger infolge einer Bändelung der Pulmonalarterie entsteht (Freed et al. 1973), das Auftreten einer Aorteninsuffizienz und schließlich die Neigung zur bakteriellen Endokarditis beeinträchtigen die Lebenserwartung der Patienten (Rudolf 1978).

VSD können auskultatorisch festgestellt werden. Die dabei gehörten Geräusche werden typischerweise als holosystolisch oder pansystolisch beschrieben. Der Grad der Geräusche hängt vom Shuntvolumen ab, während die Lokalisation des Geräusches von der Lage des Defektes abhängt. Kleine Defekte lassen sich am deutlichsten hören. Ein

muskulärer Defekt kann entlang der linken Grenze des Sternums gehört werden und variiert in seiner Intensität, da sich die Größe des Defektes mit der Muskelkontraktion während der Systole ändert. Membranöse Defekte liegen in der Nähe der Pulmonalklappe und können am besten am linken oberen Rand des Sternums gehört werden. Perimembranöse Defekte hören sich so ähnlich an wie ein systolischer Klick bei einem trikuspidalem Klappenaneurisma. Defekte, die zusätzlich zu einer Trikuspidalinsuffizienz auftreten, haben ein systolisches Geräusch, das an der linken oder rechten Begrenzung des Sternums zu hören ist. VSDs die mit einer Aorteninsuffizienz einhergehen, haben ein diastolisches abnehmendes Geräusch, das entlang der linken Sternumbegrenzung zu hören ist, wenn der Patient sitzt und sich gleichzeitig nach vorne beugt (Minette et al. 2006).

1.3 Diagnostische Hilfsmittel zur Erkennung und zum Verschluss eines mVSD

Parallel zu den Fortschritten in der Herzchirurgie mit Entwicklung und Erarbeitung neuer Operationsverfahren v. a. für die komplexen angeborenen Herzfehler, steigen dann auch die Anforderungen an die präoperative Diagnostik (Schuhmacher et al. 2001). Durch erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der medizinischen Bildgebung stehen inzwischen eine ganze Reihe von Methoden zur Verfügung, die Struktur, die Funktion und den Metabolismus des Herzens nichtinvasiv darzustellen. Häufig liefern verschiedene bildgebende Verfahren einander ergänzende Informationen (Kuwert et al. 2007).

1.3.1 EKG

Das EKG ist bei Patienten mit kleinem VSD meistens normal. Mit zunehmendem Shuntvolumen können dort Anzeichen einer linksventrikulären Volumenüberladung und eine Hypertrophie gesehen werden. Eine Vergrößerung des linken Atriums kann zugegen sein. In Fällen von erhöhtem Druck der A. pulmonalis kann eine Abweichung der rechten Achse, rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine Vergrößerung des rechten Atriums bei einem EKG deutlich sichtbar sein (Minette et al. 2006).

1.3.2 Röntgen

Kleine Defekte zeigen im Röntgenbild keine Abnormalität. Bei größeren VSDs sind Vergrößerungen der Ventrikel in verschiedenen Graden, abhängig von der Größe des Shunts zu sehen. Eine deutliche Lungengefäßzeichnung ist sichtbar. Wenn Patienten eine Eisenmangel-Reaktion oder einen abnehmenden Lungenwiderstand entwickeln, ist die Lungengefäßzeichnung verringert. Bei diesen Patienten sind eine Rechtsherzvergrößerung und eine Erweiterung der A. pulmonalis ersichtlich (Minette et al. 2006).

1.3.3 Echokardiographie

Kardialer Ultraschall ist der wichtigste Fortschritt in der diagnostischen Kardiologie seit der Erfindung des Röntgen. Über die letzten Jahre wurden signifikante Entwicklungen in der nichtinvasiven kardialen Bildgebung gemacht, vor allem mit der Einführung der transoesophagealen Echokardiographie (Salustri et al. 1995).

Ultraschalluntersuchungen von VSDs zeigen ganz genau die Morphologie und die Lokalisation des Defektes und sind ein nichtinvasives Instrument. Hämodynamische Auswirkungen des Defektes, der aktuelle Druck der A. pulmonalis, Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflustraktes, Insuffizienz der Aortenklappe und Verformungen am Klappenapparat sind alle durch Echokardiographie darstellbar. Falls die Qualität der

Bilder bei einer transthorakalen Echokardiographie nicht ausreicht, kann eine transoesophageale Sonde verwendet werden (Kardon et al. 1998). Ein intraoperativer Einsatz der transoesophagealen Echokardiographie während einer chirurgischen Behebung von angeborenen Herzerkrankungen, erlaubt die sofortige Identifikation des Ortes, der Größe und den Schwierigkeitsgrad der restlichen Läsionen. Echokardiographie ist ein weit verbreitetes Instrument, um zu beurteilen, ob ein VSD bei Kindern verschlossen werden soll (Stevenson et al. 1993, Dy Chu Tee et al. 1994, Wienecke et al. 1991, Xu et al. 1991 und Robertson et al. 1991). Transoesophageale Echokardiographie (TEE) wird dazu genutzt, echokardiographische Daten während eines chirurgischen Eingriffes im Herzen zu erhalten (Katsnelson et al. 2003). TEE beeinträchtigt das Operationsfeld nicht und garantiert lückenlose Informationen über die kardiovaskuläre Anatomie und Funktion (Katsnelson et al. 2003). Eine genaue echokardiographische Untersuchung zu Beginn des chirurgischen Eingriffs ist immer notwendig, da dadurch unerwartete zusätzliche Veränderungen, wie ein persistierendes Foramen ovale, intrakardiale Umfangvermehrungen und Veränderungen an den Herzklappen entdeckt werden können (Click et al. 2000). Obwohl größere Komplikationen beim Gebrauch einer TEE Sonde selten sind, kann der Einsatz und die Manipulation durch eine TEE Sonde zu oralen, oesophagealen oder pharyngealen Traumen und Arrhythmien, zusammen mit Komplikationen der Sedation führen (Peterson et al. 2003). Durch die Entwicklung entsprechend dünner Sonden sind Untersuchungen bereits ab einem Körpergewicht von 2 – 3 kg möglich (Schumacher et al. 2001).

Trotz der Diagnosegenauigkeit der erhältlichen Standard-2-D Echokardiographen, konnte nur ein zwei-dimensionaler Blick auf einen VSD geworfen werden, um einen chirurgischen Eingriff durchzuführen (Magee et al. 1998, Cheatham JP et al. 1981, Biermann et al. 1980, Ludmirsky et al. 1986, Sutherland et al. 1989). Bei der zweidimensionalen Echokardiographie erhält man durch das subkostale Schallfenster in der koronaren Ebene einen Vier-Kammer-Blick auf Höhe der Atrioventrikularklappen, einen Vier-Kammer-Blick inklusive Aortenwurzel und eine Schnittebene, die den rechtsventrikulären Ausfluss-Trakt darstellt (Sutherland et al. 1982). Durch systematisches Einstellen der Schnittebenen muss man abschätzen, wo der Defekt am

besten zu sehen ist und wo er seine größte Ausdehnung hat (Sanders et al. 1984, Sutherland et al. 1982).

Ein VSD kann mit Hilfe eines Farbdopplers gesehen werden, da die Darstellung eines Shunts durch das Septum einen Hinweis auf einen Defekt geben kann.

Über die letzten vier Dekaden hat sich Echokardiographie von einer single-beam Darstellung zur hoch entwickelten 3-D Echokardiographie Technik entwickelt, die dazu fähig ist, die Strukturen des Herzens, seine Funktion und die Hämodynamik im Detail darzustellen (Lange et al. 2001).

Real-time Echokardiographie (RT3DE) eines mVSD kann die exakte Geometrie des Defektes genau darstellen. Dies kann sich signifikant auf die Behandlungsstrategien von individuellen Patienten auswirken (Mercer-Rosa et al. 2006). RT3DE und Farbdoppler generieren eine „virtuelle Tiefe“ direkt auf einen Bildschirm, um kardiale Strukturen von multiplanen Blickrichtungen in dreidimensionaler Form, die mit einem 2 D Ultraschall nicht gesehen werden können, zu erkennen (Chen et al. 2006). Ein Überblick über intrakardiale Strukturen und multiple konventionelle und unkonventionelle Schnittebenen können durch RT3DE dargestellt werden. Chirurgische Darstellungen des Herzens sowie quantitative und qualitative Parameter können durch diese Technik in Kombination mit 2-D echokardiographischen Untersuchungen erstellt werden (De Castro et al. 2006).

1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

MRT wird seit mehreren Jahren immer mehr als diagnostisches Hilfsmittel bei VSDs genutzt (Lowell et al. 1986). Außerdem kann es dazu benutzt werden, VSDs in Patienten mit komplexen Veränderungen am Herzen abzugrenzen (Minette et al. 2006).

1.3.5 Herzkatheteruntersuchung

Mit einer Herzkatheteruntersuchung kann der Widerstand der Lungengefäße genau gemessen werden, ebenso wie das Shuntvolumen. Darüber hinaus kann mit einer Wedgeangiographie eine Pulmonalgefäßerkrankung festgestellt werden (Rabinovich et al. 1981). Um die Herzminuten- und Shuntvolumina, sowie die Strömungswiderstände im großen und kleinen Kreislauf zu berechnen, werden Blutproben zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes aus dem zentral- und lungenvenösen Blut sowie aus den beiden großen Arterien entnommen und Druckmessungen in den beiden Vorhöfen und in den großen Arterien durchgeführt

Ein Shunt wird folgendermaßen berechnet.

$$\text{Links-Rechts-Shunt} = (\%O_{2PA} - \%O_{2ven.} / \%O_{2art.} - \%O_{2ven.}) \times 100$$

$$\text{Rechts-Links-Shunt} = (\%O_{2PV} - \%O_{2art.} / \%O_{2PV} - \%O_{2ven.}) \times 100$$

wobei

$\%O_{2PA}$ = Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie

$\%O_{2art.}$ = Sauerstoffsättigung in der Systemarterie

$\%O_{2ven.}$ = Sauerstoffsättigung im gemischtvenösen Blut

$\%O_{2PV}$ = Sauerstoffsättigung in der Pulmonalvene

Im Anschluss daran erfolgen die Kontrastmittelinjektionen zur Angiokardiographie, wobei u. U. ein Wechsel des Katheters erforderlich wird. (Schuhmacher et al. 1989).



Abbildung 2 Darstellung des VSD durch Angiokardiographie in Versuch 18

1.3.6 Video-Assisted Cardioscopy

Operationstechniken, die mit Hilfe von Video-Assisted Cardioscopy durchgeführt werden, tragen heutzutage dazu bei die anatomischen Verhältnisse besser zu sehen und Operationstrauma zu reduzieren (Mack et al. 1997, Miyaji et al. 1999). Mehrere Autoren haben über minimalinvasive Prozeduren berichtet, um Atriumseptumdefekte (ASD) (Black et al. 1998, Barbero-Marcial et al. 1998) und VSDs (Lin et al. 1998) zu verschliessen. Videokardioskopie verspricht exzellente räumliche Auflösung, erlaubt die Option der Vergrößerung, um die Darstellung zu verbessern und ist bereits als ein Werkzeug zur bildlichen Führung in minimal invasiver Herzchirurgie verfügbar (Burke et al. 2001). Wie auch immer, der Gebrauch dieser Technik als alleiniges Navigationsinstrument ist mit Limitationen behaftet, vor allem bei Operationen am schlagenden Herzen (Nikolay et al. 2006). Um diese zu überwinden, wurde ein endoskopischer Anschluss entwickelt. Dieser Anschluss hat ein optisches Fenster an der Spitze, welcher ein konventionelles Endoskop beherbergt. Dies wiederum garantiert einen hoch auflösenden Blick, auch im schlagenden Herzen. wenn er sich den intrakardialen Strukturen nähert (Nikolay et al. 2006).

2 Verschlussmöglichkeiten

2.1 Chirurgische Verschlussmöglichkeiten

Viele VSD werden immer noch chirurgisch am offenen Herzen verschlossen. Dazu benötigt man den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dabei wird das systemische Blut, das normalerweise ins rechte Atrium fließt, durch die HLM geleitet. Es wird mit Sauerstoff angereichert, das Kohlendioxid wird entfernt und dann wird das Blut wieder in die Aorta gepumpt.

Der Einsatz einer HLM kann zu verschiedenen nicht erwünschten Begleiterscheinungen führen, wie z. B. Entzündungsreaktionen und Generierung von Mikroembolien (Madhok 2006). Diese Effekte können zu einem neurologischen Entwicklungsrückstand bei den Kindern führen (Zeitlhofer et al. 1993, Bellinger et al. 1999). In den Fällen, in denen ein hypothermer Kreislaufstillstand angewandt wurde, gibt es keine definitiven Erkenntnisse, nach welchen Kreislaufstillstandzeiten neurologische Entwicklungsstörungen auftraten, und nach welchen keine auftraten (Wypij et al. 2003). Die Schwierigkeit beim chirurgischen Verschluss liegt in der Wahl des richtigen Zugangsweges. VSD werden meist von rechts verschlossen, doch es gibt vor allem bei größeren mVSD Probleme, die in Höhe des Moderatorbandes oder darunter liegen (Diab et al. 2007a). An der rechten Seite des Ventrikelseptums befindet sich ein ausgeprägtes Trabekelwerk. Dadurch ist es sehr schwierig mVSDs intraoperativ von der rechten Seite aus darzustellen (Palladino et al. 2000). Bei multiplen Defekten ist die Entscheidung an welcher Stelle der Defekt verschlossen werden kann nicht einfach, weil es mehrere Durchtrittsstellen zwischen den Trabekeln gibt. In einigen Fällen ist die begrenzende Stelle für den Blutstrom erst auf Höhe des Moderatorbandes (Kumar et al. 1997). Dabei können erhebliche Restshunts bleiben, oder der rechte Ventrikel wird durch den eingefügten Patch deutlich verkleinert. In einigen Fällen wird eine Bändelung der Pulmonalarterie vorgenommen. Dies ist nur bei sehr großen, für einen

Primärverschluss ungünstig gelegenen Defekt, oder bei multiplen VSD indiziert (Schuhmacher et al. 1981).

Ein Zugang von links ergibt zwar eine gute Darstellung des Septums (Aaron et al. 1975, Barratt-Boyes et al. 1976, Singh et al. 1997, Hanna et al. 1997), führt aber längerfristig zu linksventrikulären Dysfunktionen (Hanna et al. 1991). Zudem erhöht es das Risiko von Herzrhythmusstörungen (Hanna et al. 1991, Okubo et al. 2001).

Nachteilig an chirurgischen Eingriffen sind die lange Operationszeit und die Narbe entlang des Sternums, die bei dem Eingriff entsteht. In den letzten Jahren wurde daher ein einzelner VSD zunehmend mit minimalisierten Zugangswegen durch eine Ministernotomie (Gundry et al. 1998, Kadner et al. 2004) oder eine laterale Thorakotomie (Li et al. 2008) geschlossen.

Vorteile der ursprünglichen operativen Eingriffe, sind eine gute Sicht auf den VSD und die Möglichkeit in gleicher Sitzung weitere Defekte verschließen zu können.

2.2 Interventionelle Verschlussmöglichkeiten

Durch den Einsatz von Kathedertechniken und neuen Devices ist es möglich bestimmte VSD ohne zusätzliche Chirurgie zu verschließen (Minette et al. 2006). Ein großer Vorteil liegt darin, dass keine HLM benutzt werden muss und dass die Eingriffszeiten deutlich verkürzt werden können. Manche interventionelle Eingriffe können ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt werden und für Risikopatienten ist es meist die einzige Möglichkeit behandelt zu werden (Arora et al. 2004).

Unter Berücksichtigung der Lage des Defektes ist es offensichtlich, dass ein interventioneller Verschluss eines VSD eine Herausforderung für den Arzt ist (Hein et al. 2005). Die Sehnenfäden, die Aorten- und Trikuspidalklappe, ein hoher Druck im LV und die unterschiedlichen interventrikulären Gewebe, müssen bei der Auswahl des richtigen Devices und dessen Befestigung berücksichtigt werden (Hein et al. 2005).

Im Gegensatz zu Verschlusstechniken von ASD und zu persistierenden Foramen Ovale, benötigt man zu dem Verschluss eines VSD einen venösen und einen arteriellen Zugang.

Rashkind war einer der ersten Kardiologen, der über Experimente mit Doppelschirmprothesen zum ASD- und VSD Verschluss berichtete (Rashkind et al. 1975). Doch erst Lock verschloss den ersten VSD bei einem Menschen (Lock et al. 1988).

Bei selbst expandierenden Systemen, ist es häufig schwierig die rechte Scheibe auf der rechten Seite zu konfigurieren. Dies liegt daran, dass entsprechende VSDs zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie führen. Daher wäre ein Device ohne eine rechtsventrikuläre Scheibe von Vorteil. Arbeiten von Pavcnik (Pavcnik et al. 1993) und von Sideris (Sideris et al. 2005) zeigen, dass ein Patch mit neuen Fixationsmethoden am linksseitigen Septum positioniert werden könnte. Pavcnik hat die Idee einer "Monodisk" zum Verschluss eines ASD im Tierversuch umgesetzt (Pavcnik et al. 1993). Dabei sollte linksseitig ein Patch mit einem Stahlrahmen positioniert und rechtsseitig mit drei flexiblen Drahtsprerren das System befestigen. Zwei Nylonpatches sollten dabei das System biokompatibler machen (Pavcnik et al. 1993). Grundsätzlich war dieses System auch für den Verschluss eines VSD gedacht, es wurde aber leider nicht weiterentwickelt. Diese Idee dient aber grundsätzlich für die Entwicklung eines interventionellen Patches, wie er in dieser Arbeit beschrieben ist.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Okkluder speziell dazu verwendet, einen VSD zu verschließen. Der erste Device war der Rashkind Okkluder, gefolgt von dem Clamshell Device, den Gianturo Spiralen, dem Sideris "Buttonend" Device, der Amplatzer Okkluder Familie und den Nit-Okkluder Spiralen der Firma PFM (Hein et al. 2005).

Die meisten Systeme haben sehr unflexible Implantationssysteme für die Schirme mit großen, langen Schleusen, deren Durchmesser 10 French und mehr betragen. Das ist ein großes Problem, vor allem bei der Therapie von Säuglingen ist es sehr erschwert, diese Systeme anzuwenden (Myhre et al. 2004, Michel-Behnke et al. 2005). Vor allem das Gewicht, die Gefäßverhältnisse und weitere vorhandene Herzerkrankungen limitieren den Einsatz der interventionellen Verschlusssysteme (Bacha et al. 2003). Die Anwendung der Systeme kann zu Arrhythmien, hämodynamischen

Verschlechterungen, Embolisierung des verwendeten Systems, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts und Insuffizienz der Trikuspidal- oder Aortenklappe führen. Vor allem bei Säuglingen ist die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation durch die Prozedur höher als bei älteren Kindern (Holzer et al. 2004a).

Die Amplatzer Systeme sind diejenigen, die am meisten eingesetzt werden. Der Vorteil des Amplatzer Systems liegt in der Vielfalt der unterschiedlichen Anwendungen und der dazu passenden Konstruktionen des Systems. Es gibt Amplatzer Okkluder für Vorhofseptumdefekte, für den Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, für mVSD, sowie weitere exzentrische Okkluder (Hijazi et al. 2000).

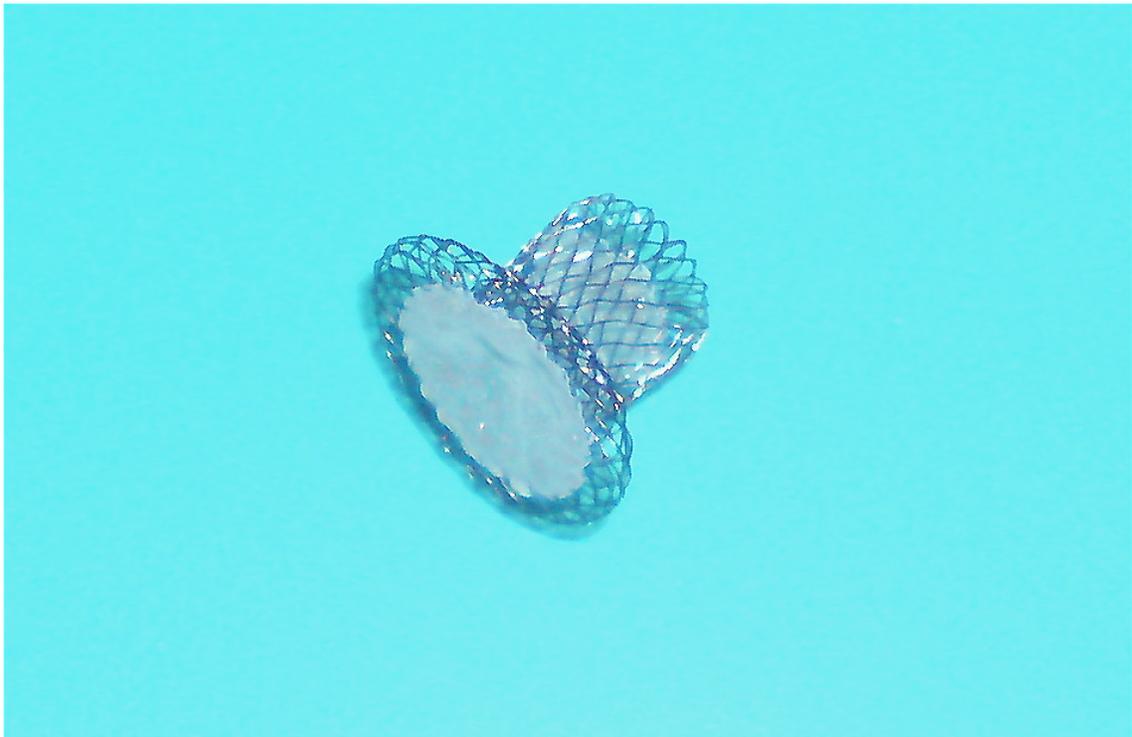


Abbildung 3 Darstellung eines Amplatzer Device für den Verschluss von mVSDs.

Diese Systeme kommen auch mit Schleusengrößen unter 10 French aus. Amplatzer Systeme zum Verschluss eines VSD wurden zuerst im experimentellen Modell bei Hunden implantiert (Amin et al. 1999a). Bei diesen Experimenten lag die

Verschussquote bei 100 %. Bei den heutigen Einsätzen bei Menschen liegt die Verschussquote zwischen 80 und 95% (Tofeig et al. 1999, Thanopoulos et al. 2003).

Die vermehrte Anwendung von Amplatzer Systemen liegt unter anderem in der technisch einfachen Entfaltung und Anwendung der Systeme und der leichten Erlernbarkeit der Implantationstechnik.

Obwohl die derzeitige Verschussquote bei 91 % liegt, ist die generelle Machbarkeit des Eingriffs begrenzt. Vor allem bei Kindern und Säuglingen mit einem Körpergewicht von unter 10 kg gibt es noch keine ausreichenden Studien. Doch bei diesen Patienten sind die großen VSD frühzeitig therapiebedürftig. Daher wird ersichtlich, dass der interventionelle VSD Verschluss im Moment noch keine Methode ist, die weit verbreitet angewandt wird (Thanopoulos et al. 2005a). Angeborene große VSD sollten aber bis zum Ende des 2. Lebensjahres verschlossen werden, um einen bleibenden Schaden am LV abzuwenden (Pacilea et al. 1998). Aus technischen Gründen kann auch bei Säuglingen mit einem midmuskulären VSD ein Okkluder nur begrenzt platziert werden (Tofeig et al. 1999).

2.3 Probleme der bisherigen Verschussmöglichkeiten

Die bisherigen Verschussmöglichkeiten eines mVSD sind immer noch limitiert. Vor allem besteht das Risiko, dass relevante Restshunts bleiben. Bei Kleinkindern und Säuglingen können die bisherigen Therapiemöglichkeiten aufgrund des geringen Körpergewichtes nicht immer eingesetzt werden. Wenn chirurgisch oder interventionell kein Verschuss möglich ist, muss eine Bündelung der Pulmonalarterie durchgeführt werden.

Die Bündelung der Pulmonalarterie ist im 1. Lebensjahr nur bei sehr großem, für einen Primärverschluss ungünstig gelegenem Defekt oder bei multiplen VSDs indiziert, außerdem bei schwerwiegenden assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen, vor allem bei präduktaler Aortenisthmusstenose und bei kompletter Transposition der großen Arterien mit Aortenisthmusstenose (Schumacher et al. 1981) und schließlich bei schwer

kranken, mit zusätzlichen pulmonalen Problemen belasteten sowie untergewichtigen Säuglingen während der ersten 3 Lebensmonate (Brito et al. 1986, Petit et al. 1986). Bei sehr großem Links-Rechts Shunt kann es eine lebensrettende Maßnahme, bei pulmonaler Druckerhöhung eine wirksame Prophylaxe gegenüber der Entwicklung einer pulmonalvaskulären Erkrankung sein (Fox et al. 1978, Turina et al. 1978, McNicholas et al. 1979, Albus et al. 1984). Die hohe kumulative Letalität von Bändelung und korrigierendem Zweiteingriff, die beträchtlichen Schwierigkeiten bei der Entfernung des Bändchens und bei der Rekonstruktion der Pulmonalarterie sowie die potentielle Entwicklung einer infundibulären Pulmonalstenose bzw. einer subvalvulären Aortenstenose und einer Aorteninsuffizienz (Freed et al. 1973, Turina et al. 1978) lassen jedoch in zunehmenden Maß eine Primärkorrektur im Säuglingsalter, zumindest bei Patienten mit isolierten VSDs, angezeigt erscheinen. Eine Spätbändelung nach dem 2. Lebensjahr ist nicht indiziert, da sich der Pulmonalgefäßwiderstand auch bei Erreichen eines Druckgradienten über das Bändchen in der Regel nicht mehr ändert und die Pulmonalgefäßerkrankung fortschreitet (Friedli et al. 1974, Mocellin und Bühlmeier 1975).

Das Problem der weithin eingesetzten Amplatzer Systeme ist die Anpassungsfähigkeit, wenn das System über enge Kurven implantiert wird. Dabei öffnet sich manchmal die rechte Scheibe nicht (Trehan et al. 2005, Schrale et al. 2007). In solchen Fällen verbleiben recht unförmige Gebilde im Herzen, die weit in das Lumen der Ventrikel vorstehen können und über deren Nebenwirkungen im Langzeitverlauf im Moment nichts bekannt ist.

Weiterhin ist die Strahlenbelastung bei den interventionellen Verschlussmöglichkeiten bei Säuglingen sehr hoch. Carminati berichtet von Durchleuchtungszeiten von bis zu 150 Minuten bei einer Eingriffszeit von bis zu 5 Stunden (Carminati et al. 2007).

Probleme des chirurgischen Zugangswegs sind wie oben beschrieben, die lange Operationszeit, die Verwendung der HLM sowie die lange Narbe entlang des Sternums. In dieser Arbeit soll daher der Einsatz einer Kombination von Intervention und Chirurgie, der so genannten Hybridtherapie, im Tierversuch erprobt werden, um in Zukunft unter zusätzlicher Verminderung des Gesamtrisikos durch den Eingriff, Patienten unter 10 kg Körpergewicht korrektiv behandeln zu können (Schmitz et al. 2008).

3 Tiermodell Schwein

Um Hybridtherapien am Menschen anzuwenden müssen Chirurgen und interventionelle Kardiologen eng zusammen arbeiten. Leider ist diese Operationsmethode nicht einfach am Menschen anwendbar. Daher ist es sinnvoll diese Hybridtechnik am Tiermodell zu testen und zu erlernen (Phillips et al. 2009). Amin hat am Tiermodell Hund einen midmuskulären VSD erschaffen (Amin et al. 1999).

Schweine werden häufig als Tiermodell verwendet, um angeborene kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei Menschen auftreten, zu untersuchen (Swindle et al. 1992, Guineyet et al. 1965, Bustad & McClellan 1966, Douglas et al. 1972, Hughes et al. 1986). Versuchsweise produzierte Defekte in Schweinemodellen sind weithin genutzt um z. B. VSD, ASD oder den persistierenden Ductus arteriosus zu studieren (Swindle et al. 1992).

Die Anatomie des Schweineherzens ist fast identisch mit dem des Menschen (Lumb et al. 1966, Douglas et al. 1972, Hughes et al. 1986, Cooper et al. 1991, White & Wallwork 1993). Das Verhältnis von Herz zum Körpergewicht ist bei Schweinen bis zu 30 kg Körpergewicht dem des Menschen sehr ähnlich (Hughes et al. 1986). Besonders wichtig ist dies bei Vergleichen der Gesamtherzleistung (White et al. 1986, Nalsund et al. 1992). Mehrere Studien haben sich mit diesem Thema befasst, vor allem mit Vergleichen der Koronaranatomie (Weaver et al. 1986; Bloor et al. 1992), der postnatalen Entwicklung (Guerreiro et al. 1980, Gwathmey et al. 1989, Alvarez et al. 1993), oder der funktionalen Morphologie (Hamlin et al. 1960, Bowman & Hughes, 1984a, b; Opthof et al. 1987). Yucatan Schweine haben einen natürlich vorkommenden VSD, der aber perimembranös lokalisiert ist. Daher ist diese Schweinerasse nicht für Forschungen über den mVSD geeignet (Phillips et al. 2009). Vasilyev und Phillips haben weitere Studien mit VSD-Modellen publiziert (Vasilyev et al. 2008, Phillips et al. 2008). Nachteilig bei dem kreisrunden Ausstanzen, wie es in den zugrunde liegenden Versuchen angewandt wurde, ist dass es nicht die Komplexität natürlicher Defekte aufweist. Versuche an Tiermodellen müssen durch eine Tier-Kommission genehmigt werden. Daher mussten bei allen Tieren die Defekte unmittelbar nach der Schaffung wieder verschlossen werden.

4 Ziel der Arbeit

Bis heute noch ist das Management von mVSDs eine Herausforderung für den behandelnden Kinderkardiologen und Kinderherzchirurgen und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität belastet. Sowohl die chirurgische als auch die interventionelle Therapie ist mit Problemen behaftet. Bei dem chirurgischen Vorgehen wird der Defekt mittels der HLM durch einen synthetischen Patch verschlossen. Problematisch sind die Wahl des richtigen Zugangsweges und die Notwendigkeit der HLM. Durch das ausgeprägte Trabelkelwerk an der rechten Seite des Septums sind die Defekte von dieser Seite des Septums schwer bis gar nicht darstellbar (Padalino et al. 2000). Bei einer linksseitigen Ventrikulotomie besteht in allen Altersklassen das Risiko von progressiven Herzrhythmusstörungen und postoperativen Aneurysmen (Okubo et al. 2000) sowie einer zunehmenden Dysfunktion des linken Ventrikels (Pretre et al. 1999). Die Verwendung der HLM kann zu einer Reihe von nicht erwünschten Effekten führen, wie z. B. Entzündungsreaktionen und Generierung von Mikroembolien. Diese können vor allem zu einem neurologischen Entwicklungsrückstand bei den Kindern führen (Zeitlhofer et al. 1993, Bellinger et al. 2003). In den letzten Jahren wurden zunehmend interventionelle Techniken zum Verschluss von VSDs weiterentwickelt. Vorteilhaft im Gegensatz zu operativen Techniken ist vor allem, dass der Einsatz der HLM vermieden wird. Daneben ist die Technik weniger invasiv und der resultierende Krankenhausaufenthalt verkürzt sich. Beim interventionellen Vorgehen benötigt man allerdings zur Implantation der jeweiligen Verschlussysteme relativ große Führungskatheter, was besonders die Therapie von Säuglingen sehr schwierig gestaltet (Michel-Benhke et al. 2005, Myhre et al. 2004). Limitiert wird der interventionelle Weg zudem aber auch vor allem durch das Gewicht und die Gefäßverhältnisse des Patienten und das Vorhandensein von begleitenden Läsionen (Bacha et al. 2003, Holzer et al. 2004). Bei Säuglingen ist das prozedurale Risiko bisher höher als bei älteren Kindern (Holzer et al. 2004). Die bisher benutzten Verschlussysteme sind starr und inflexibel. Ziel bei der Entwicklung von neuen Verschlussystemen sollte es somit sein, weniger starre Systeme zu etablieren, im Idealfall einen Patch. Daher hat man in den letzten Jahren die Hybridtechnik, eine Kombination aus chirurgischen und interventionellen

Techniken entwickelt, um Vorteile beider Techniken verbinden zu können. Sie zielt darauf ab, die Eingriffszeit zu verkürzen, die HLM zu vermeiden, sowie das operative Trauma bei weiterhin guten Sichtverhältnissen zu reduzieren (Bacha et al. 2003, Bacha et al. 2005, Okubo et al. 2001). Des Weiteren wird sie im Gegensatz zur Intervention nicht durch das Gewicht und die Gefäßverhältnisse des Patienten limitiert. Mittlerweile ist man in der Lage, mittels dieser Technik mVSDs ohne HLM von der rechten Seite des Septums mit dem so genannten Amplatzer Device für mVSDs zu korrigieren (Bacha et al. 2005). Trotz aller Verbesserungen bleibt die Prozedur kompliziert und die Komplikationsraten der derzeit benutzten Verschlussysteme sind noch nicht befriedigend. Aufgrund dessen besteht noch immer ein Bedarf an der Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien für den mVSD. Del Nido und seine Arbeitsgruppe vom Children's Hospital Boston haben kürzlich ein neuartiges Patchverschlussystem für den Verschluss von kardialen Septumdefekten sowie ein spezielles Klammernahtgerät und Nitinolklammern für die Befestigung dieses Systems entworfen. Es wurde bisher mit zufriedenstellenden Ergebnissen für den Verschluss von ASDs im Schweinmodell evaluiert (Vasilyev et al. 2006). Ziel dieser Arbeit war es somit, eine neue Hybridtherapie für den mVSD mit Hilfe dieser Devices zu entwickeln. Grundlegende Idee war die Einführung des Patchverschlussystems über die Arteria carotis communis in den LV und die Befestigung des Systems mittels der Nitinolklammern und dem Klammernahtgerät über eine linksventrikuläre Incision am schlagenden Herzen. Hierfür wurde zunächst ein entsprechendes Schweinmodell entwickelt werden. Anschließend erfolgte die Evaluierung der Technik an diesem Modell.

5 Material und Methoden

5.1 Versuchstiere

Für diesen Versuch wurden 18 männliche und weibliche Schweine der Deutschen Landrasse verwendet, wobei das Geschlecht der Tiere für die Versuche nicht relevant war. Die Schweine stammen vom Lehr -und Versuchsgut Oberschleißheim. Das Gewicht der Tiere lag zum Zeitpunkt des Versuches zwischen 19 und 34 kg und sie waren durchschnittlich 3 Monate alt.

Versuchsnummer	Ohrnummer	Gewicht (kg)
1	1755	24
2	1756	23
3	1757	29
4	1751	31
5	1781	22
6	1796	26
7	1833	29
8	1794	26
9	1986	31
10	1940	28
11	1977	19
12	1965	26
13	1953	24
14	1951	25
15	1875	25
16	2095	26
17	2056	32
18	2057	34

5.1.1 Tierhaltung

Die Schweine wurden im Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung in Tierboxen (1.5 x 2.0 m) gehalten. Sie sind zu 3. bzw. zu 4. in einer Box untergebracht und erhalten Wasser ad libitum sowie geeignetes Pelletfutter. Für jede Box besteht eine freie Zugangsmöglichkeit zu einem 4 x 4 m großen nicht überdachten Auslauf. Um den Tieren eine Eingewöhnungsphase zu ermöglichen und optimale Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurden sie mindestens 3–4 Tage zuvor aus dem Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim geholt.

5.1.2 Anästhesie

Zur Einleitung der Narkose wird intramuskulär eine Bolusinjektion von 500 mg Ketamin (Ketamin 50 Curamed, CurMED Pharma, Karlsruhe, Deutschland), Azaperone 10 mg/kg KG (Stresnil, Janssen-Cliag, Neuss, Deutschland) und 0.5 mg Atropinsulfat (Atropinsulfat Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland) gegeben. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wird den Tieren ein intravenöser Zugang über eine Ohrvene (Vena auricularis) mit einer Insite-W 8TM i.v. Catheter radiopaque with wings 20 GA1.1 x 30 mm, (Vialon, Madrid, Spain) gelegt und zur Weiterführung der Narkose 2.5 mg Midazolam (Dormicum, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) und 7.5 mg Piritramid (Dipidolera, Janssen, Neuss, Deutschland) infundiert. Die Einleitung der Allgemeinnarkose erfolgt mit 1.5-2 mg/kg KG Propofol und Fentanyl (0.02 mg/kg/KG). Nach endotrachealer Intubation (Tubusgröße 6.5, Tracheal Tube, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) werden die Tiere mit 50% Sauerstoff Beatmet. Die Respirationsrate und das Beatmungsvolumen werden an den arteriellen PCO₂ zwischen 35 und 45 mmHg angepasst. Nach fachgerechter Lagerung auf dem Operationstisch wird die Narkose mit 10 mg/kg/h Propofol (Disoprivan® 2%,

AstraZeneca, Plankstadt, Deutschland) aufrechterhalten. Vor Beginn der Thorakotomie wird Pancuronium (0.1 mg/kg KG intravenös gegeben, um eine Muskelentspannung herbeizuführen. Bei Bedarf wird die Dosierung angepasst.

Ringer Lactat wird mit einer Rate von 10 ml/kg KG/h intravenös gegeben. HAES wird im Fall von relevantem Blutverlust zugeführt.

5.1.3 Perioperatives Monitoring

Zur Überwachung der Vitalfunktionen wird das Tier während der Operation an einen Überwachungsmonitor (Sirecust 1281, Siemens Medical Electronics, Danvers, USA) angeschlossen. Um die Herztätigkeit und eventuelle Herzrhythmusstörungen zu kontrollieren, werden Klebeelektroden mit einem 4-poligen EKG Kabel angebracht und ein EKG abgeleitet. Die periphere Sauerstoffkonzentration wird zusammen mit der Pulsfrequenz durch ein Pulsoximeter, das an der Schwanzspitze angebracht wird, gemessen. Zur Überwachung der Beatmung werden regelmäßig Blutgasanalysen vorgenommen (ph, pCO₂, pO₂). Die Körpertemperatur wird während der ganzen Operation über eine Sonde (YSI – Thermiersonde Serie 400) gemessen, die in den Anus eingebracht wird.

5.2 Echokardiographische Ausstattung

Als 2D Echokardiograph wird das Sonos 5500 System (Philips Medical Systems GmbH, Niederlande) verwendet. Es wurde eine transesophageale Sonde mit 5 MHz benutzt.

Für den 3D Ultraschall wird das IE33 System (Philips Medical Systems GmbH, Niederlande) verwendet. Der Transducer arbeitet von 2 bis 7 MHz, erzeugt live 3D

Bilder, besitzt Farbdoppler, passt sich der Schlagfrequenz des Herzens an und die 2D Matrix wird mit mind. 2500 „Elements“ erzeugt.

Der IE33 kann alle erzeugten Bilder in verschiedenen dreidimensionalen Ebenen anzeigen. Die Darstellungen sind in real-time und können auch nachträglich am PC durch eine geeignete Software beliebig nachbearbeitet werden (QLAB).

5.3 Chirurgische Instrumente

Für die Schaffung der mVSDs wurde ein spezielles Stanzinstrument in Zusammenarbeit mit der Firma „Müller Instrumente, Tuttlingen, Deutschland“ entwickelt.



Abbildung 4 Trokar mit Stöpsel

Das Stanzinstrument besteht aus einem Trokar mit einer aufgestülpten Hohnadel. Die Spitze des Trokars wurde extra scharf geschliffen, um ein leichtes Eindringen in das

Myokard zu erreichen. Während der Operation wird der Trokar entfernt und die Hohnadel wird mit einem eigens dafür hergestelltem Stöpsel verschlossen, um einen größeren Blutverlust zu vermeiden. Initial wurde ein Stanzinstrument von 6 mm verwendet. Es zeigte sich, dass die geschaffenen Defekte nicht ausreichend groß waren, so dass in späteren Versuchen ein Stanzinstrument mit dem Durchmesser von 7.5 mm benutzt wurde.

Das Patchverschlussssystem besteht aus einem kreisrunden Nitinolrahmen, der aus einem 0.25 mm x 0.75 mm Nitinoldraht (Nitinoldraht 1) hergestellt wird, und zusätzlich von einer Polyethylenröhre (1.5 mm) umgeben ist. Der Patch besteht aus Polyester, welcher durch einen zweiten, dünnen Nitinoldraht an den Nitinolrahmen befestigt wird. Nach der Positionierung und Befestigung des Patches am Septum wird der Patch losgelöst, in dem man den Nitinoldraht 2 löst.

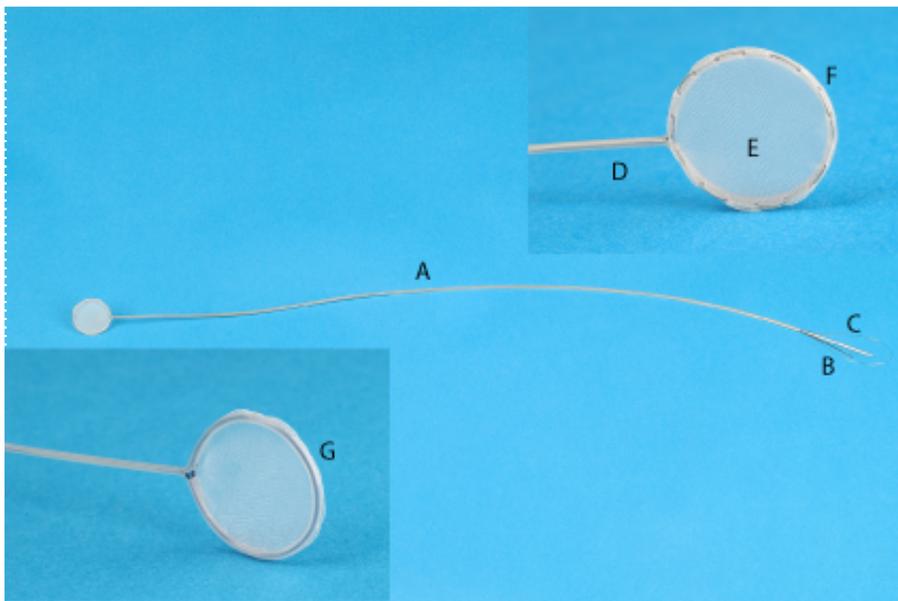


Abbildung 5 Nylonpatch

**(A) Nylonpatch, (B) Nitinoldraht 1, (C) Nitinoldraht 2, (D) Polyethylenhülle
(E) Polyester Patch, (F) Polyesterrahmen, (G) Nitinoldraht 1**

Um den Patch an dem Septum zu befestigen, wird ein speziell entwickeltes Klammergerät verwendet. Das Klammernahtgerät enthält eine kleine Biopsiezange, in

der die Nitinolklammern gehalten werden. Die Klammern zum Befestigen des Patches sind aus Nitinol.

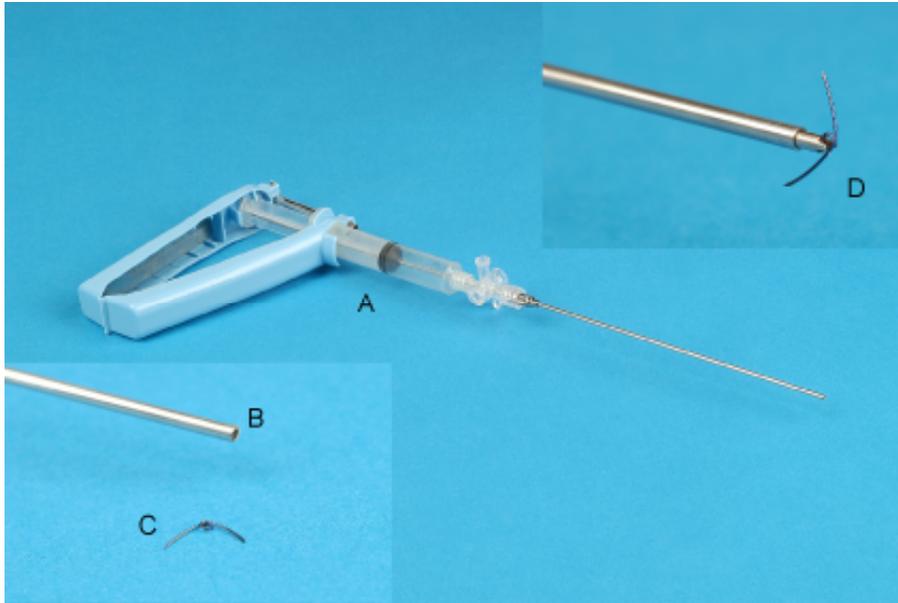


Abbildung 6 Klammergerät mit Nitinolklammer

(A) Klammergerät, (B) Endstück des Klammergerätes, (C) Nitinolklammer

(D) Biopsiezange des Klammergerätes mit Nitinolklammer

5.4 Operation und Medikation

Das Tier wird auf dem Rücken gelagert und vor dem Eingriff wird eine transthorakale Echokardiographie (Sonos 5500, Philips Medical Systems GmbH, Netherlands) durchgeführt, um bestehende Shunts, Klappeninsuffizienzen und kardiovaskuläre Anomalien auszuschließen. Während des ganzen Versuches wird NaCl (10 ml/kg/h) versetzt mit 3 mmol Magnesium intravenös verabreicht. HAES wird im Falle von großem Blutverlust i. v. gegeben. Zusätzlich zu Magnesium wird auch Amiodaron (20 mg/kg /d) (Cordarex®, Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin, Deutschland) präventiv gegen ventrikuläre Arrhythmien über die Ohrvene gegeben.

An der lateralen Halsseite wird mit einem Kauter ein ca. 8 cm langer Hautschnitt entlang des M. sternocleidomastoideus gesetzt. Nach Vorpräparierung und lokaler Freilegung der linken A. carotis wird in die Arterie eine 9F Schleuse (Einführungsschleuse II, Radifocus ®, Terumo Cooperation, Japan) eingeschoben eingeführt. Nun wird zur Antikoagulation einmalig 10000 IE Heparin (Heparin-Natrium Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland) i.v. gegeben.

Im Anschluss dazu wird die V. jugularis freipräpariert und es erfolgt die Einführung einer 11 F Schleuse (Einführungsschleuse II, Radifocus ®, Terumo Cooperation, Japan) in dieses Gefäß. Über die 11F Schleuse erfolgen hämodynamische Messungen. Hierbei wird der linksventrikuläre Druck (LVP), der rechtsventrikuläre Druck (RVP), der Druck in der V. Pulmonalis sowie der Zentrale Venendruck bestimmt.

Zudem erfolgt eine kontinuierliche Aufzeichnung des arteriellen Druckes (AP).

Zur Druckmessung wird ein Single Dome Set (Becton Dickinson, Singapore) verwendet, das mit dem zum Monitoring verwendeten Sirecust verbunden ist. Dazu wird mit einem Kunststoffkatheter (Criticath™ SP5107 TD Catheter, Becton Dickinson Singapore) eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Nach Bestimmung der Drücke und der hämodynamischen Messungen, wird das Tier für die Durchführung einer Thorakotomie auf die rechte Seite gedreht und entsprechend gelagert Die anterolaterale Thorakotomie wird im 4. – 5. Intercostalbereich links durchgeführt.

Den Schweinen wird 10 Minuten vor Beginn der Thorakotomie 0,1 mg Fentanyl (Fentanyl, B. Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland) und 4 mg Pancuronium (Pancuronium-rathiofarm®, Rathiofarm, Ulm, Deutschland) zur Verstärkung der Analgesie und als Muskelrelaxanz intravenös gegeben. Um die Analgesie aufrechtzuerhalten wird dem Tier weiterhin 0,1 mg/h Fentanyl über einen Perfusor intravenös verabreicht. Im Bereich des 4. – 5. ICR wird die Haut mit Lokalanästhetikum (Bubivacain) infiltriert. Anschließend werden nach einer 10 cm langen Hautinzision im Bereich des 4. – 5. ICR der Hautmuskel, M. latissimus dorsi, M. pectoralis und der M. intercostales schichtweise in der Mitte der beiden Rippen durchtrennt, unter fortwährender Versorgung der Blutung und unter Vermeidung der Kostalgefäße am kaudalen Rippenrand. Danach wird die Fascia endothoracica mit der Pleura costalis durchtrennt. Mit der Schere wird die Thoraxwunde nach dorsal und ventral erweitert und der Rippenspanner eingesetzt, so dass der ganze Pleuraraum sichtbar wird. In Übereinstimmung mit der künstlichen Beatmung wird der linke Herzlappen der Lunge mit einem Tupfer umgewendet, so dass das Herz und der linke Ventrikel frei liegen. Hiernach wird das Perikard mit einer Schere aufgeschnitten, um den freien Zugang zum Herzen zu gewährleisten. Nun setzt man etwa 5 cm kaudal der Thorakotomiewunde auf Höhe des 6 Interkostalraumes einen 3 cm langer Einschnitt, durch den man eine 5 MHz TEE Sonde so legt, dass sie direkt angrenzend hinter dem schlagenden Herzen zu liegen kommt.

Anschließend wird das Herz angehoben, so dass die Herzspitze und der linke Ventrikel besser zugänglich sind. Die TEE-Sonde wird so eingestellt, dass das Ventrikelseptum sowie beide Ventrikel echokardiographisch (2D Technik) (Sonos 5500, Philips Medical Systems GmbH, Netherlands) gut darstellbar sind.

Zudem wurde bei 8 Schweinen parallel eine Echokardiographie des Herzens mittels real-time 3-D Technik (RT3DE) (Phillips X7-2 Matrix Transducer, IE 33) während des ganzen Eingriffs durchgeführt.

Nun werden an der äußeren linksventrikulären Wand zwei gegenläufige mit Teflonfilz unterlegte Tabaksbeutelnähte gelegt, die zusätzlich noch mit einem Tourniquet gesichert sind. Der VSD wird nun mit Hilfe eines Stanzgerät (Müller Instrumente, Tuttlingen, Deutschland, siehe Abbildung) gesetzt. Dazu wird das Stanzinstrument unter ständiger Ultraschallkontrolle in der Mitte der Tabaksbeutelnaht ins Herz vorgeschoben. Sobald

die linksventrikuläre Wand damit durchdrungen ist, wird der Trokar zurückgezogen und die Hohnadel mit einem eigens dafür angefertigten Stöpsel verschlossen, um den Blutverlust gering zu halten. Dann wird die Hohnadel unter echokardiographischer Kontrolle weiter in Richtung des muskulären Septums vorgeschoben. Unter echokardiographischer Kontrolle wird ein 7 mm großer Defekt ausgestanzt.

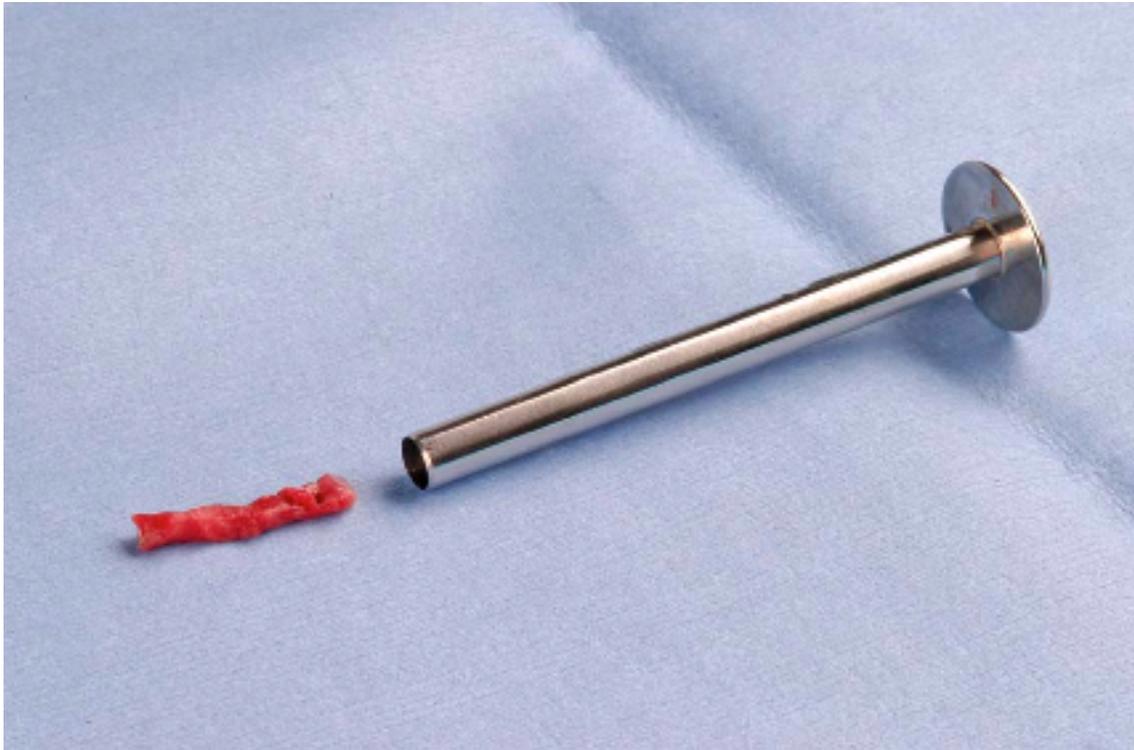


Abbildung 7 Stanzinstrument mit einem herausgestanzten Teil des Septums

Beim Herausziehen des Instrumentes werden die Tabaksbeutelnähte fest zugezogen. Es erfolgt nun eine echokardiographische und oxymetrische Bestimmung des Shunts (siehe oben, sowie hämodynamische Messungen wie weiter oben beschrieben.

Zusätzlich wird in der Echokardiographie der Durchmesser des VSD bestimmt. Nach dem Setzen des Defekts wird versucht, diesen mit unserem neuen Hybridansatz zu verschließen.

Dazu wird das Patchverschlussystem über einen 7F-Führungskatheder durch die vorher gelegte 9F Schleuse über die Arteria carotis in den linken Ventrikel eingeführt und dort

entfaltet. Mittels echokardiographischer Kontrolle in 2D und 3D Technik (Phillips X7-2 Matrix Transducer, IE 33) und Durchleuchtung wird der Patch am VSD positioniert.

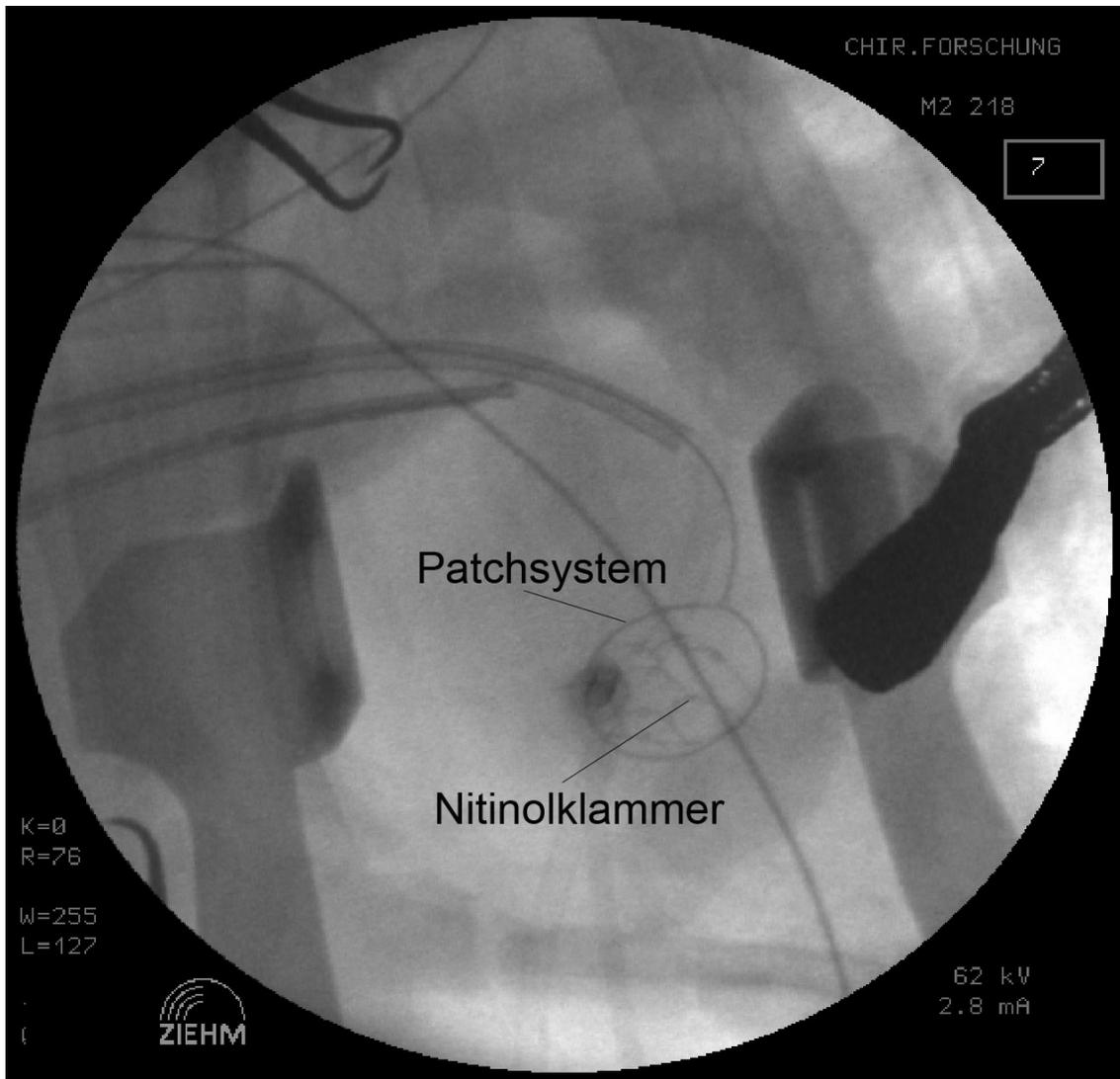


Abbildung 8 Durchleuchtungsbild

Positionierung des Patches und Applikation von Klammern

Um den Patch zu befestigen wird über eine 7F Schleuse (Entry Einführungsbesteck/Introducer, Smith Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland) das Klammergerät eingeführt. Hierzu wird zunächst die 7F Schleuse auf 2-3 cm gekürzt und über die für die Schaffung des VSDs gemachte linksventrikuläre

Incision in den LV eingeführt. Die Schleuse wird mit zwei Fäden zur zusätzlichen Sicherung fixiert. Unter Durchleuchtung und unter echokardiographischer Kontrolle wird das Klammernahtgerät eingeführt und die Applikation von mindestens 8–12 Nitinolklammern zur Fixierung des Patches gesteuert.

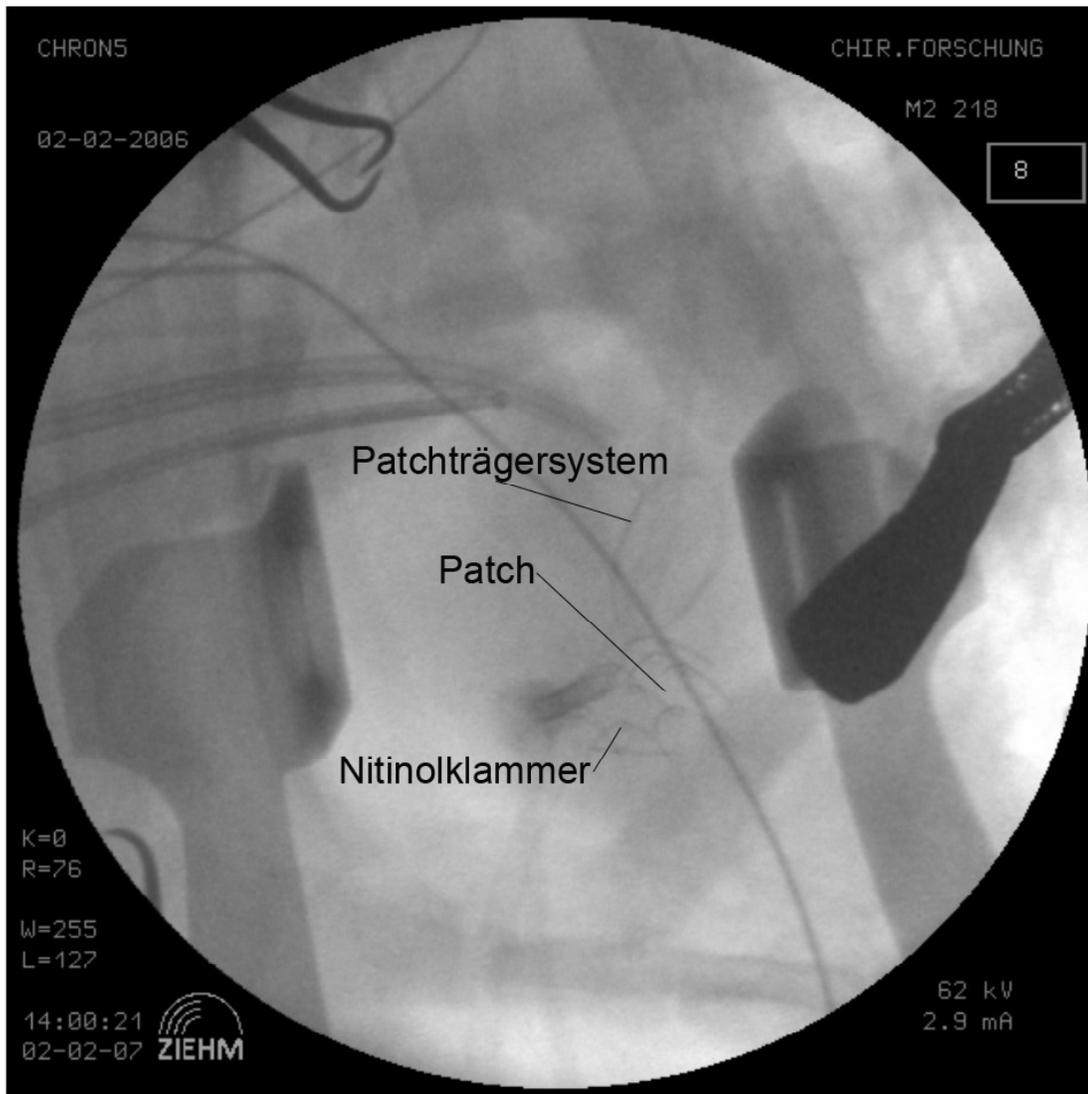


Abbildung 9 Durchleuchtungsbild

Nach Lösen des Nitinolrahmens verbleibt der Patch alleine mit den Klammern

Sollte die Fixierung des Patches nicht ausreichend sein, werden gegebenenfalls weitere Klammern eingebracht. Nach der Fixierung wird der Nitinoldraht 2 durch Ziehen an einem Ende entfernt, so dass sich der Nitinolrahmen vom Patch ablöst und nur noch der Patch mit den Klammern im Septum verbleibt.

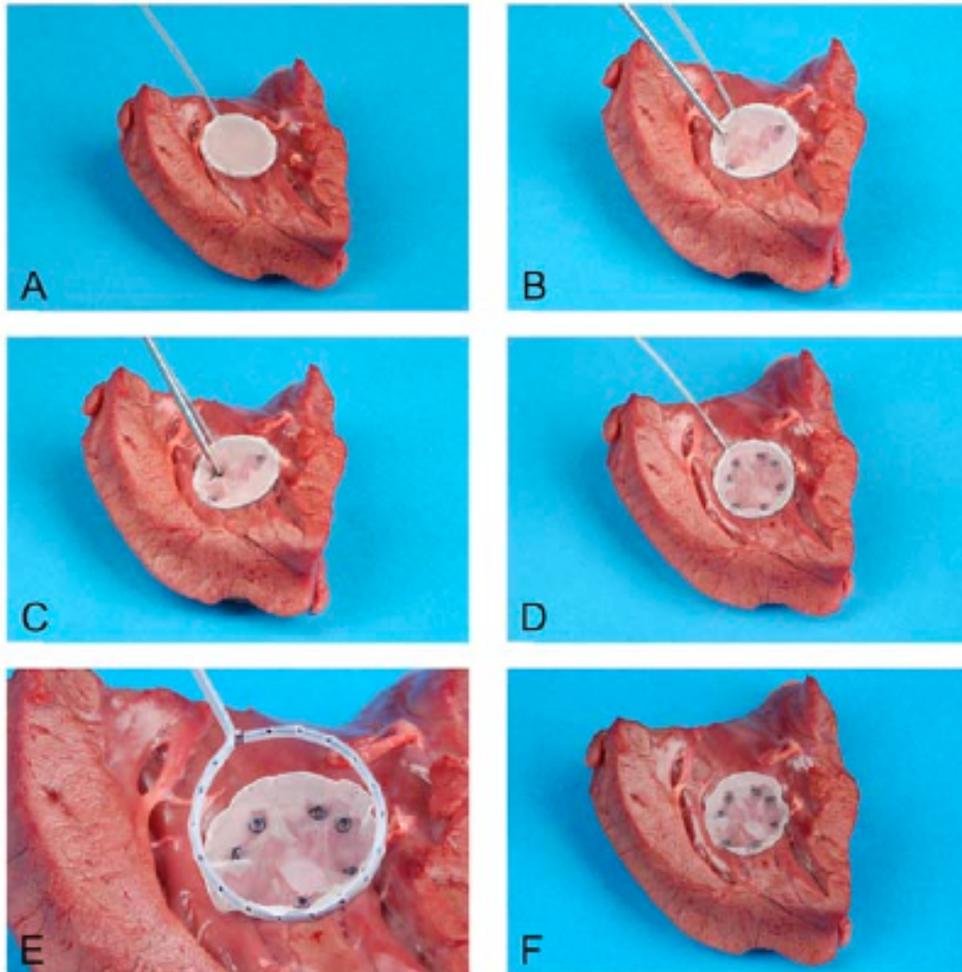


Abbildung 10 Darstellung der neuen Hybridtherapie Ex Vivo

(A) Setzen des Patchträgersystem auf ein Stück des muskulären Septums. **(B und C)** Fixierung des Patches mit Nitinolklammern mit dem Klammergerät. **(D)** Fixierung des Patches mit 7 Nitinol Klammern. **(E)** Nach dem Lösen der Drähte löst sich der Nitinolrahmen von dem fixierten Patch. **(F)** der Patch bleibt mit den Nitinol Klammern im muskulären Septum.

Der Nitinolrahmen wird in den 7F Führungskatheter zurückgezogen und aus dem linken Ventrikel entfernt. Nun wird oxymetrisch und echokardiographisch ein eventuell vorhandener Restshunt bestimmt. Abschließend wird eine ausführliche Echokardiographie durchgeführt, um Klappeninsuffizienzen festzustellen und um die linksventrikuläre Funktion abzuschätzen.

5.5 Euthanasie der Tiere

Anschließend werden die Tiere noch im narkotisierten Zustand mit einer intrakardialen Injektion von 40 mval Kaliumchlorid (1M-Kaliumchlorid Lösung Baxter, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) euthanisiert. Danach wird das Herz entnommen und sofort einer makropathologischen Evaluation unterzogen. Dabei wird auf die adäquate Positionierung des Patches sowie auf die Intaktheit des Klappenapparates geachtet.

5.6 Auswertung der Ergebnisse

Es wurden für jeden Versuch Protokolle über die Druckmessungen und über den Verlauf des Versuches geführt. Für die statistische Auswertung wurde der gepaarte t-Test angewandt und mit dem Programm Sigma Stat (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) ausgewertet. Die Graphiken dazu wurden mit den Programmen Sigma Plot® (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) und Corel Draw® (Corel, Unterschleißheim, Deutschland) hergestellt. Bei der statistischen Auswertung wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

6 Ergebnisse

6.1 Anästhesie

Bei den Akutversuchen 1-3 wurde die Narkose mit Propofol (10 ml/h) und einer Beatmung mit Sauerstoff und Stickstoff unter Zumischung von 0,5–2 % Isofluran aufrechterhalten. Hierbei stieg die Temperatur im Verlauf dieser Versuche auf über 40° an. Wir vermuteten eine beginnende maligne Hyperthermie. Zur Verbesserung der Anästhesieführung wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose von Versuch 4 – 18 den Tieren daher nur Propofol (6–12 ml/h) über einen Perfusor i. v. verabreicht. Die Entwicklung einer malignen Hyperthermie blieb dabei aus.

6.2 Erzeugung eines mVSD

Echokardiographisch und mittels hämodynamischen Messungen wurden vor dem Eingriff Klappeninsuffizienzen, kardiale Defekte und relevante Shunts bei allen Tieren ausgeschlossen. Die Schaffung eines VSD unter echokardiographischer Steuerung war bei 12 Tieren erfolgreich. Die durchschnittliche Größe des VSD lag zwischen 4.8 und 7.3 mm (Mittelwert 5.9), gemessen mittels 2D Echokardiographie. Der VSD wurde ab Versuch 7 zusätzlich mittels 3D Echokardiographie und bei allen Versuchen mittels Doppler Echokardiographie dargestellt. Die Shunt Volumina reichten von 12.9 % bis 41.3 % ($15.7\% \pm 0.169$). Die Lokalisationen der VSD's waren: inlet muskulär (n=4), apikal (n=3), midmuskulär (n=2) und anterior muskulär (n=3).

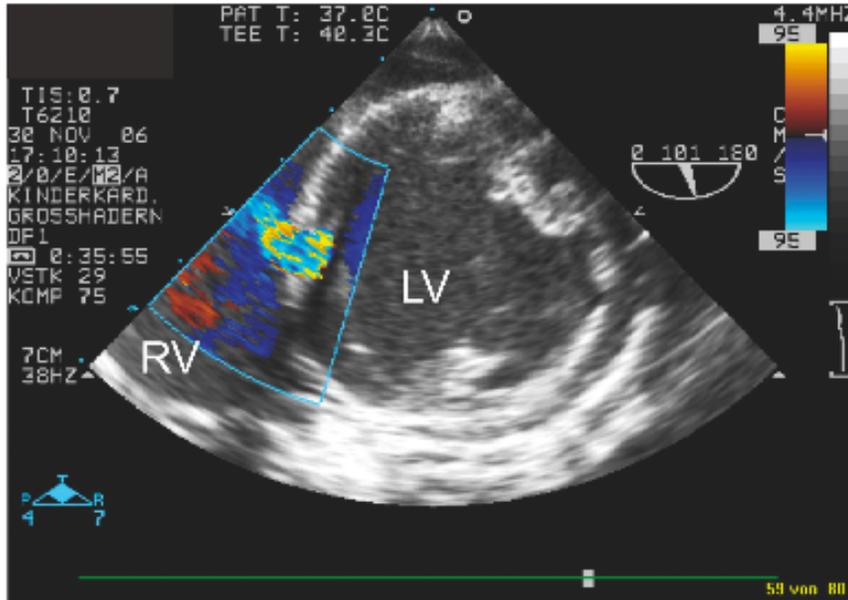


Abbildung 11 Repräsentativer VSD

Darstellung eines midmuskulären Ventrikelseptumdefekt (mVSD) in 2 dimensionaler Echokardiographie. LV=linker Ventrikel; RV=rechter Ventrikel.

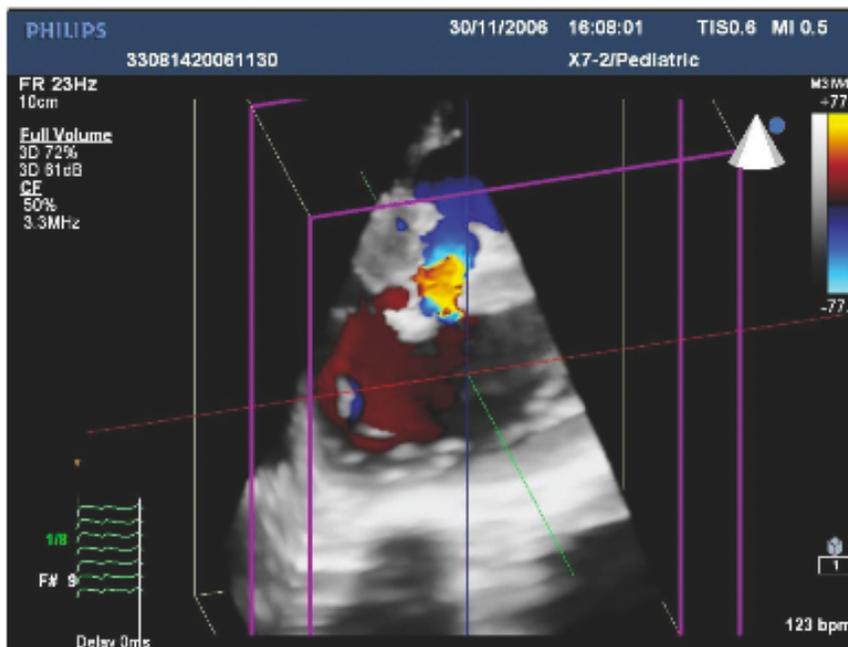


Abbildung 12 Repräsentativer VSD

Darstellung eines VSD in real-time 3D Echokardiographie

Ein Tier benötigte nach dem Setzen des Defektes Dopamin ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), weil der LV eine Volumenüberladung zeigte.

Es wurden Messungen von PAP und PCWP zusätzlich zu den Messungen von MAP, CVP vorgenommen.

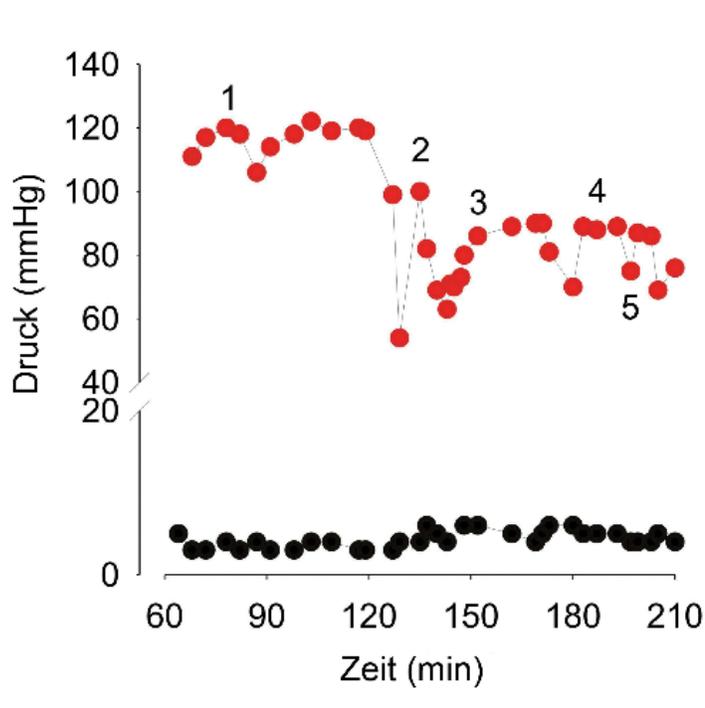


Abbildung 13 Druckkurve

Hämodynamische Druckstabilität während des gesamten Experimentes. MAP (rot) und ZVP (schwarz) während des Experimentes anhand eines repräsentativen Experimentes. 1 Beginn der Thorakotomie, 2 Hochheben des Herzens, 3 Setzen des Defektes, 4 Einführen des Patches, 5 Befestigen des Patches

Bei den meisten Versuchen wurden eine leichte Erhöhung des MAP und eine leichte Senkung des CVP gemessen. (MAP: 82.8 ± 7.9 mmHg zu 74.3 ± 13.2 mmHg; CVP: 9.9 ± 2.7 mmHg zu 8.7 ± 3.6 mmHg), das die hämodynamische Stabilität, wie oben dargestellt, bestätigt. Eine leichte bis keine Senkung des PAP und PCWP (PAP:

23.3±4,9 mmHg zu 25.7±8.7 mmHg; PCWP: 13.5±8.4 mmHg zu 13.3±4.78 mmHg) konnte in den meisten Fällen gesehen werden, was eine Entwicklung von pulmonaler Hypertension und linksventrikulärer Dysfunktion ausschliesst.

6.3 Verschluss des VSD

Das Patchträgersystem für den Patch wird in eine 7-F Einführungschleuse eingeführt und durch die A. carotis in den LV vorgeschoben. Da das Device aus Nitinol angefertigt wurde, kann sich der Patch leicht in seine originale Form entfalten, sobald der Patch aus dem Patchträgersystem entlassen wird.

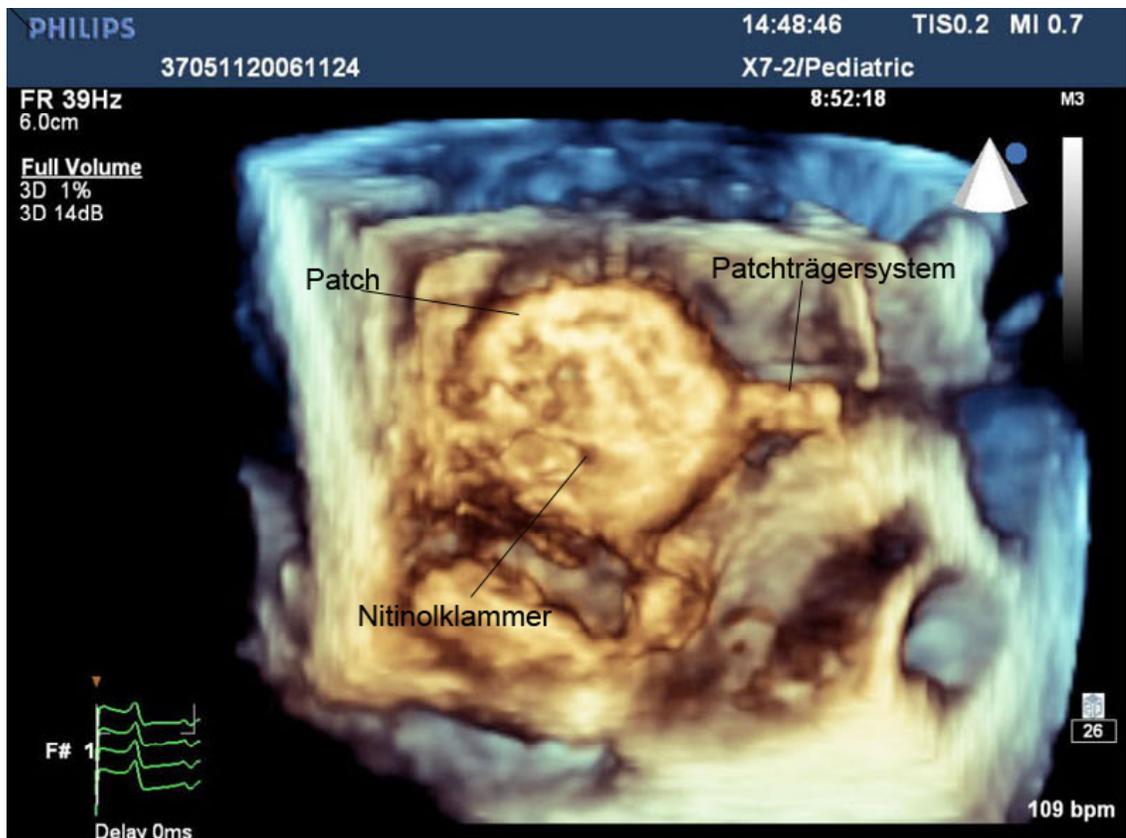


Abbildung 14 RT3DE Darstellung des geklammerten Patches der noch mit dem Patchträgersystem verbunden ist.

Das Vorschieben des Patches durch die 7-F Schleuse in den LV gelang ohne Komplikationen. Die Positionierung des Patches vor dem Defekt gelang in 8 Versuchen. Unter 2D und 3D Farbdoppler Echokardiographie und mittels Durchleuchtung konnte der Patch in 7 Versuchen fixiert werden. In einem Versuch lösten sich einige Klammern ab, was zu einer Embolisation führen kann. In chronischen Versuchen könnte dies zu Komplikationen führen.



Abbildung 15 Darstellung des geklammerten Patches

Probleme bei der Befestigung des Patches traten bei den Versuchen 3-5 auf. Die Tiere starben durch eine Luftembolie verursacht durch die Klammerung des Patches. Nach Modifikation des Klammernahtgerätes trat diese Problematik nicht mehr auf. Ein Links-

Rechts Shunt konnte in 5 Versuchen nach dem Verschluss des VSD nicht gemessen werden.

Von 12 geschaffenen VSD konnten 7 erfolgreich verschlossen werden. Nach dem Ende der Prozedur benötigte kein Tiere Katecholamine. Jedoch zeigten alle Tiere eine leichte Trikuspidal- -und Mitralklappeninsuffizienz. Zusätzlich hatte ein Tier eine leichte bis moderate Insuffizienz der Aortenklappe.

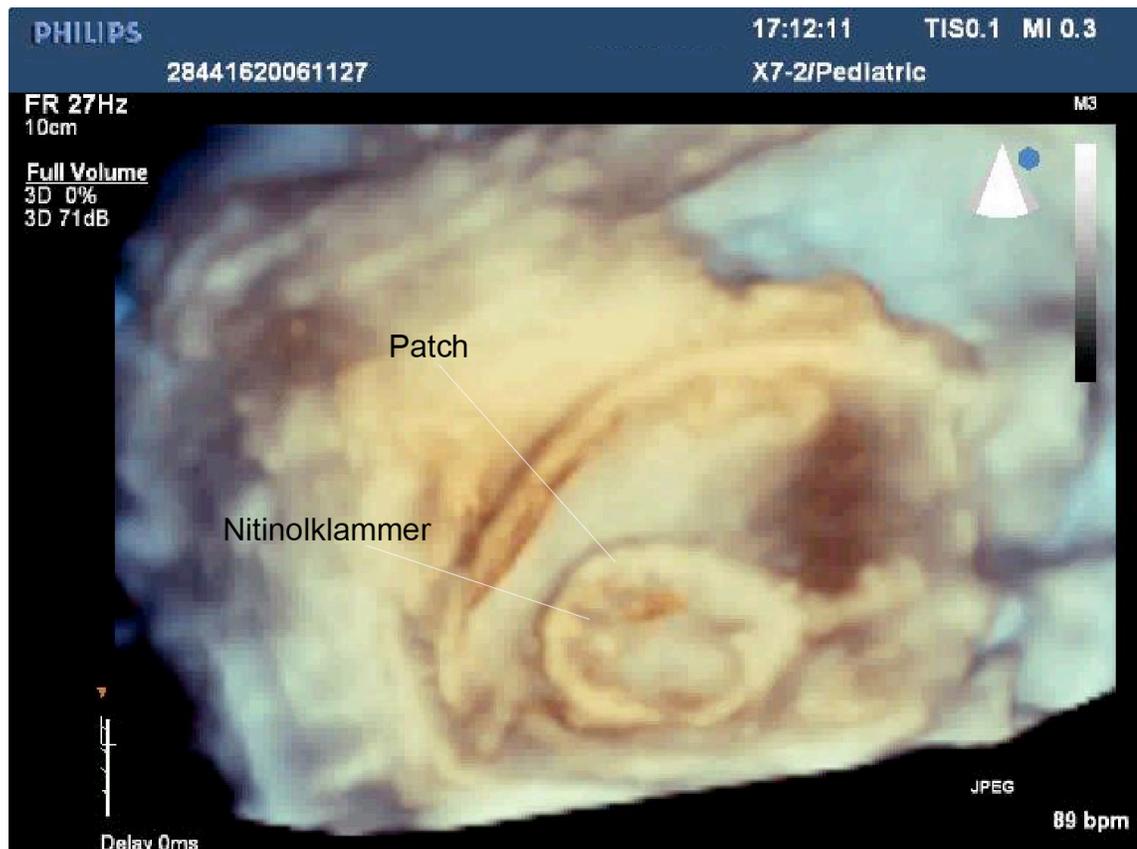


Abbildung 16 *Implantation und Befestigung des Patches*

RT3DE des Patches und des Zulieferungsdevice

Bei den explantierten Herzen zeigten sich substantielle mVSD. Die Durchmesser der VSD entsprachen den gemessenen Durchmessern der Echokardiographie. Es zeigte sich in mehreren Versuchen, dass der Patch den VSD vollständig verschlossen hat.

Die Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe zeigten keine pathologischen Veränderungen trotz einer leichten Trikuspidal- – und Mitralklappeninsuffizienz.

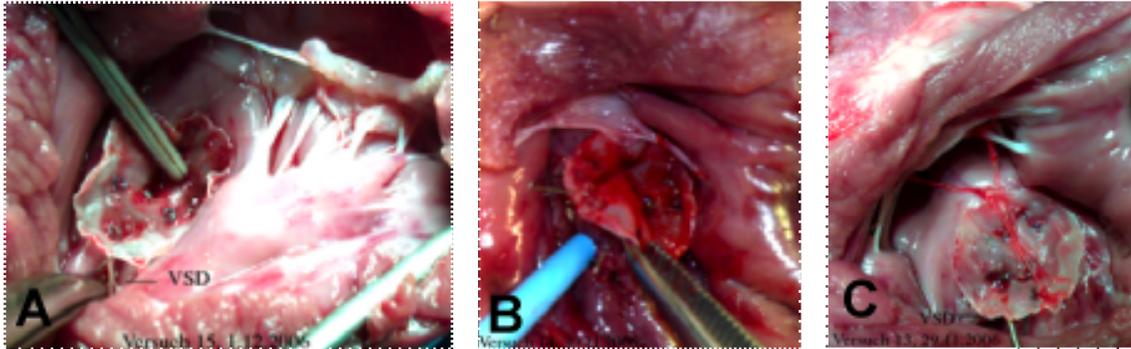


Abbildung 17 Lage des VSD mit geklammertem Patch

(A) Lokalisierung des VSD unter der Trikuspidalklappe. **(B)** Darstellung des VSD unter dem Patch. **(C)** Verschlossener VSD

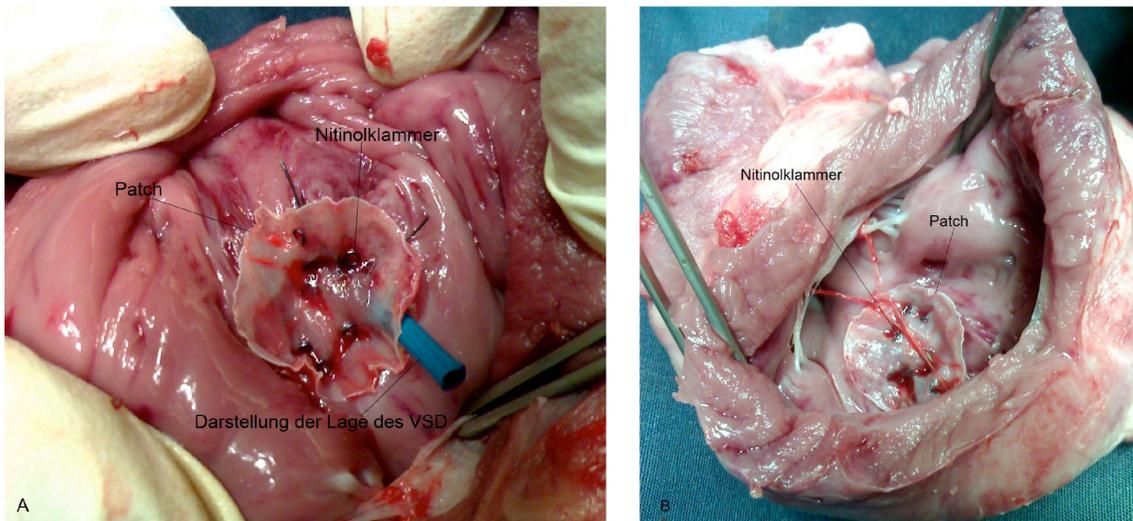


Abbildung 18 geklammerter Patch der den mVSD vollständig verschließt.

(A) Der VSD wird durch eine Sonde dargestellt, ist aber von dem Patch vollständig geschlossen. **(B)** Patch mit Nitinolklammern verschließt den VSD.

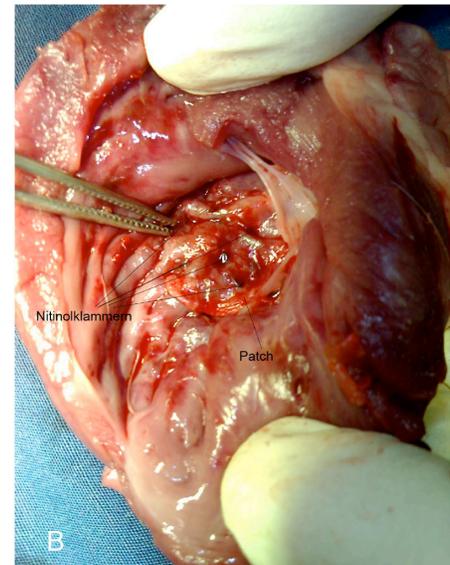
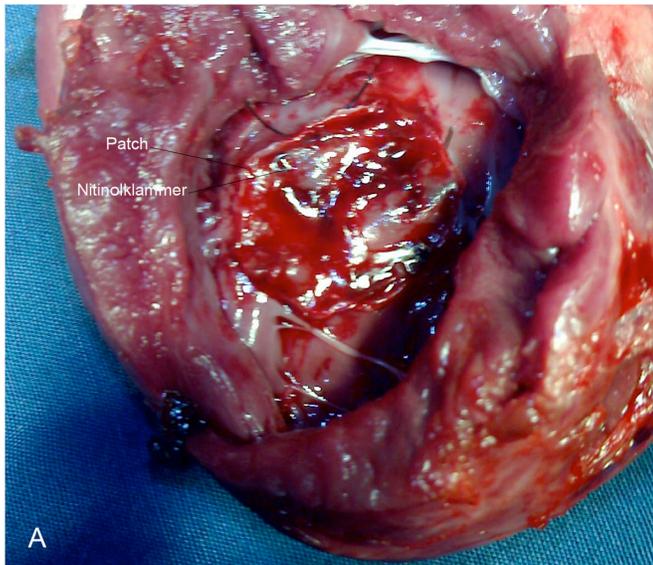


Abbildung 19 mit einem Patch verschlossener VSD

(A) vollständig verschlossener Patch. (B) der Patch liegt ganz am Septum genau über dem VSD.

7 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es am Tiermodell Schwein eine Technik zur Erzeugung von mVSDs am schlagenden Herzen zu etablieren. An diesem Tiermodell sollte dann gleichzeitig eine neue Hybridtechnik für den Verschluss von mVSDs entwickelt und bewertet werden.

Noch immer sind chirurgische und interventionelle Therapien zum Verschluss eines mVSD mit Limitationen behaftet. Die Mehrzahl der mVSDs werden immer noch chirurgisch verschlossen. Der Eingriff hat aber viele Nebenwirkungen, wie einen längeren Krankenhausaufenthalt, eine große Narbe entlang des Sternum und Schmerzen des Patienten (Anderson et al. 1984). Für den konventionellen chirurgischen Verschluss wird oft eine HLM eingesetzt. Dies kann zu einer Reihe von nicht erwünschten Effekten führen wie z.B. Entzündungsreaktionen und Generierung von Mikroembolien. Diese können vor allem zu einem neurologischen Entwicklungsrückstand bei den Kindern führen (Zeitlhofer et al. 1993, Bellinger et al. 1999). Zudem können Linksventrikulotomien zu Langzeitkomplikationen wie linksventrikuläre Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen führen (Petre et al. 1999, Wollenek et al. 1996). Vorteile der operativen Versorgung sind eine gute Sicht auf den mVSD und die Möglichkeit in gleicher Sitzung, weitere Defekte verschließen zu können.

Mittlerweile werden in der Kinderherzchirurgie minimal invasive Methoden angewandt um mVSDs zu verschließen (Hagl et al. 2000, Kyoichi et al. 2005, Makoto et al. 2005). Vorteile der minimalinvasiven Methoden sind, dass postoperativ keine Instabilität des Sternums und keine gebrochenen Rippen auftreten. Dies ist speziell für Eingriffe bei Kleinkindern von Bedeutung (Hagl et al. 2000). Bei der interventionellen Methode wird der Einsatz der HLM vermieden. Daneben ist die Technik weniger invasiv und der resultierende Krankenhausaufenthalt verkürzt sich. Interventionelle Methoden können bei Kleinkindern durch ein zu geringes Körpergewicht der Patienten, durch geringe Gefäßdurchmesser oder durch Auftreten von Herzrhythmusstörungen limitiert sein (Bacha et al. 2005). Wegen technischer Schwierigkeiten, die bei mVSDs auftreten können, die sich unterhalb des Moderatorbandes befinden, ist eine Bündelung der

Pulmonalarterie die einzige Möglichkeit um danach die Korrektur durchzuführen. Die Bündelung der PA ist eine palliative Therapie und wird als ultima ratio benutzt.

7.1 Tiermodell

Es wurden bisher viele verschiedene Therapiestrategien entwickelt, um einen mVSD zu verschließen. Doch es ist immer noch nötig, neue therapeutische Strategien zu finden, da die Komplikationsraten der derzeit benutzten Therapien noch nicht befriedigend sind. Neue Techniken sollten zuerst an einem Tiermodell erprobt werden.

In der Literatur wurden schon Tiermodelle für den mVSD beschrieben. Amin entwickelte ein Modell am Hund mit einer Erfolgsquote von 85 % (Amin et al. 1999). Aber bis jetzt gibt es nur Daten einer chinesischen Forschergruppe über die Erzeugung von VSDs in Schweinen. Deshalb wurde ein neues Tiermodell etabliert, um einen mVSD zu erzeugen. Unter kontinuierlicher echokardiographischer Kontrolle wurde der VSD mittels eines Stanzgerätes geschaffen. Dazu wurde eine transoesophageale Sonde direkt hinter dem schlagenden Herzen platziert, statt sie über den Oesophagus einzuführen. Um die Sonde hinter dem Herzen zu platzieren wird ein Schnitt rechts oberhalb der Thorakotomie gemacht. Obwohl die Shuntvolumina nicht in allen Versuchen gemessen werden konnten, konnte der Durchmesser des mVSD durch die Echokardiographie genau dargestellt und in allen Fällen gemessen werden.

Die Versuchsdaten zeigen, dass es in jedem einzelnen Versuch möglich war die Erzeugung des mVSD genau mit der gleichen Methode zu wiederholen. Am Ende zeigte sich, dass die Schweine nach der Erzeugung des mVSD hämodynamisch stabil waren und keine Medikamente benötigt wurden.

Im ersten Versuch zeigte sich, dass das Stanzgerät einen zu geringen Durchmesser hatte, und die Öffnung des mVSD zu klein war. Dies wurde bei den folgenden Versuchen durch ein Stanzgerät mit einem größeren Durchmesser vermieden. Nach dem Setzen des Defektes konnte mit Hilfe der Echokardiographie ein Anschwellen des den mVSD umgebenden Gewebes beobachtet werden. Um dies zu vermeiden wurde den Tieren

ca. 5-10 min. vor dem Setzen des Defektes Cortison i. v. Gegeben. Doch der Einsatz von Cortison zeigte nicht die gewünschte Wirkung. Der Durchmesser des mVSD wurde direkt nach dem Stanzen des Defektes echokardiographisch gemessen werden, Bei der Autopsie der Herzen hat sich gezeigt, dass der VSD unterschiedlich lokalisiert war. Dies demonstriert, das verschiedene Typen von VSD kreiert werden können.

7.2 Verschluss der mVSDs mittels einer neuartigen Hybridtechnik

Schon im Jahr 1980 wurde über Hybridtechniken berichtet, um kardiale Defekte zu behandeln wie den intraoperativen Verschluss des Balock Taussig Shunt mit einem Ballon und die intraoperative Erweiterung der kritischen Aortenstenose bei Neugeborenen und Kleinkindern mit einem Ballon (Bhati et al. 1972, Hjortdal et al. 2002). Die neuesten Einsätze der hybriden Behandlungsmethoden sind die Stent-Implantation des Ductus arteriosus botalli mit beidseitigem Pulmonary artery banding (PAB) als einen alternativen ersten Schritt bei Kindern mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom, oder die Erneuerung der Pulmonalklappe (Akintürk et al. 2007, Boudjemline et al. 2005). Über den Verschluss eines mVSD mit einem Amplatzer System durch einen periventrikulären Zugang wurde schon von einigen Autoren berichtet (Bacha et al. 2005, Boudjemline et al. 2005). Insgesamt sind die erzielten Resultate mit einer hohen Mortalitäts- und Fehlerrate noch nicht zufrieden stellend. In letzter Zeit sind mehrere therapeutische Strategien vorgestellt worden, die darstellen wie man den Amplatzer Device in Hybridtechnik anwendet (Bacha et al. 2003). Der Amplatzer Device ist ziemlich steif und unflexibel. Es besteht ein potentielles Risiko anatomische Strukturen zu verletzen, so wie Herzklappen und das Leitungssystem (Bacha et al. 2003, Amin et al. 1999 und Gu et al. 2000).

Interventionelle Therapien zum Verschluss von mVSDs sind durch das Gewicht und die Größe des Patienten, die Notwendigkeit eventuell weitere Läsionen zu verschliessen, Klappenverletzungen, Embolien des Devices, die in die Aorta reichen und Herzrhythmusstörungen limitiert (Bacha et al. 2005).

Da die bisherigen Methoden einen mVSD zu verschliessen limitiert sind, wurde in dieser Studie eine neue Hybridtechnik zum Verschluss von mVSDs entwickelt.

Grundlegendes Prinzip dieser Technik ist, dass ein Patch mit einem Nitinolrahmen durch die A. carotis geschoben und im LV über dem Defekt positioniert wurde. Danach wurde der Patch mit einem speziell dafür entworfenen Klammerapparat mit Nitinolklammern befestigt. Im Anschluss daran wurde der Nitinolrahmen vom Patch gelöst und konnte leicht durch eine 7-F Schleuse zurückgezogen werden, so dass nur noch der Patch mit den Nitinolklammern am muskulären Septum zurückblieben. Der mVSD konnte in 7 von 8 richtig Positionierten Patches erfolgreich verschlossen werden, wobei bei 5 Tieren kein Restshunt gemessen werden konnte und Versuch 1 und 2 als Vorversuch gewertet wurde. Dies wurde durch Echokardiographie und abschließende Explantation der Herzen belegt.

Diese Methode kombiniert chirurgische und interventionelle Vorteile, da sie ohne den Einsatz einer HLM angewendet werden kann. Der Zugang durch den LV hat im Vergleich zum Zugang durch den RV mehrere Vorteile. Viele mVSDs kann man von der rechtsventrikulären Seite nur schwer erkennen, weil sie unter den muskulären Trabekeln liegen können. Die Grenzen des mVSD können vom LV aus einfacher definiert werden, weil die Oberfläche des Septums gleichmäßiger ist. Zudem bewirkt der Druckunterschied zwischen dem linken und rechten Ventrikel, dass der Patch leicht an das muskuläre Septum gezogen wird und so besser angepasst werden kann und den Verschluss zusätzlich unterstützt. Linksventrikuläre Zugänge werden bis jetzt begrenzt eingesetzt, da sich eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion entwickeln kann.

In dieser hier vorgestellten Hybridtherapie wird lediglich ein ca. 2 mm großer Schnitt in den LV gemacht, um das Klammergerät zum Fixierung des Patches einzubringen. Auf diese Weise zeigt sich, dass der Zugang über den LV zum Verschluss eines mVSD möglich ist, da ein kleiner Schnitt eventuell keine LV Dysfunktion verursacht. Dies wird in zukünftigen Versuchen untersucht werden.

Eine Implantation eines Patches in Hybridtechnik ist ein innovativer Ansatz. Der Patch ist sehr flexibel und dadurch besteht ein geringeres Risiko wichtige anatomische Strukturen zu verletzen.

In Zukunft ist es notwendig, dieses Experiment in Langzeitversuchen durchzuführen. Dabei wird sich zeigen wie sich der Patch ins Myokard integriert und ob sich linksventrikuläre Dysfunktionen oder eine pulmonale Hypertension entwickelt.

In zukünftigen chronischen Versuchen muss untersucht werden, ob sich eine Langzeitbeeinträchtigung des Myokards entwickelt. Zusätzlich ist es wichtig zu beobachten, ob die Klappeninsuffizienzen, die am Ende der Versuche sichtbar waren, zunehmen, gleich bleiben oder an Bedeutung verlieren.

Insuffizienzen der Atrioventrikularklappen waren nach dem Setzen des mVSDs am häufigsten zu sehen. Ein zusätzlicher negativer Effekt durch die Implantation konnte nicht gesehen werden. Die leichte Klappeninsuffizienz der Aortenklappe, die bei einem Tier beobachtet werden konnte, ist wahrscheinlich durch die Einführungsschleuse bedingt. Bei der Autopsie des Herzens konnte keine Verletzung der Klappen festgestellt werden.

Bei Menschen wird normalerweise die A. femoralis als Zugang genommen, doch in diesen Versuchen wurde die A. carotis externa genutzt. Die A. femoralis kann sicherlich auch beim Schwein verwendet werden. Um dies zu testen, sind weitere Versuche notwendig, um die Patchimplantation über die A. femoralis zu evaluieren.

8 Limitationen

In diesen Versuchen wurden Tiere zwischen 20 und 30 kg verwendet. Dabei wurden große arterielle und venöse Schleusen benutzt. Um die generelle Machbarkeit dieser Technik zu prüfen, wurden große Patchsysteme, Schleusen, Klammern und Klammernahtgeräte verwendet.

Der weitere Plan ist, das System zu verfeinern. Dabei sollen maximal 5-F Schleusen für die Einführung des Patchsystems eingesetzt werden, um es in kleineren Ferkeln mit 5 bis 10 kg Körpergewicht, anzuwenden. Erst ein minimalisiertes System wird es ermöglichen, diese Technik im Neugeborenen anzuwenden und eine HLM zu vermeiden.

Die gemessenen Shunts waren unerwarteterweise sehr gering bis gar nicht messbar, obwohl die mVSDs echokardiographisch vorhanden waren und die explantierten Herzen moderate bis große mVSDs zeigten. Wahrscheinlich ist die Schwellung des Gewebes um den VSD herum der Grund für die sehr geringen Messwerte. Bei den meisten Tieren wurde eine Anschwellung des Gewebes um den Defekt herum beobachtet. Wir haben Cortison i.v. gegeben, doch hatte dies größtenteils keinen Effekt auf das anschwellende Gewebe. Weiterhin konnte auf der rechten Seite des Septums verbleibendes Gewebe gesehen werden. Dies kommt vom Herausstanzen des mVSD. Bei chronischen Versuchen kann dies zu einer Lungenembolie führen. Unabhängig davon hat sich in der Autopsie der Herzen gezeigt, dass substantielle Defekte erzeugt worden sind. Ein mVSD der akut erzeugt wird, ist mit einer großen hämodynamischen Beeinträchtigung verbunden. In 7 von 8 Schweinen konnte der mVSD mit dem Nylonpatch verschlossen werden. Dabei war bei 5 Schweinen kein Restshunt messbar. Die neue Hybridtechnik konnte erfolgreich eingesetzt werden, vor allem da dies erst Akutversuche waren. Die bildliche Darstellung war essentiell für diese Versuche. Die gesamte Implantation wurde mit Hilfe eines Durchleuchters und unter 2D und 3D Echokardiographie durchgeführt. Epikardiale 3D-Echokardiographie hat viele Vorteile. Die Darstellung in mehreren Ebenen zeigt ob die Positionierung richtig ist. Allerdings sind die simultane epikardiale Echokardiographie und die Befestigung des Patches unter 3D-Echokardiographie zu dieser Zeit noch schwierig. Deshalb müssen die bildgebenden

Verfahren dazu noch weiter entwickelt werden. Sicherlich verbessert eine 3D transoesophageale Sonde, die direkt hinter dem Herzen platziert werden kann den Eingriff signifikant.

Für eine Embolisation der Nitinolklammern besteht ein potentielles Risiko. Das kann für den Patienten sehr gefährlich sein. In dieser Versuchsreihe sind 3 von 49 Klammern embolisiert. Aus diesem Grund steht die weitere Entwicklung des Klammergerätes an erster Stelle. Es ist geplant, einen Stoppmechanismus in die Klammergeräte einzubauen, bevor die Klammern endgültig in das Gewebe freigesetzt werden. Außerdem werden abgewinkelte Klammernahtgeräte das Klammern signifikant erleichtern.

9 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass hier eine neue Hybridtechnik für den Verschluss von mVSDs, ohne den Einsatz einer HLM entwickelt wurde. Grundlegendes Prinzip ist der Verschluss eines mVSD mit einem neuentwickelten Patchsystem am schlagenden Herzen. Dies kann eine alternative therapeutische Option für Neugeborene sein. Es hat sich gezeigt, dass die Schaffung eines VSD leicht reproduzierbar ist und dass die neue Hybridtechnik erfolgreich angewandt werden konnte. Trotz allem ist es notwendig, die Technik vor seinem klinischen Einsatz noch weiterzuentwickeln. Eine Bewertung in einem chronischen Versuchsansatz ist essentiell wichtig, um weitere Bewertungen und Entwicklungen an den Zuführungsschleusen des Patches und den Klammergeräten durchzuführen, um diese Geräte speziell bei Neugeborenen und Kleinkindern einzusetzen.

10 Zusammenfassung

Bisher sind chirurgische und interventionelle Verschlussmöglichkeiten eines muskulären Ventrikelseptumdefektes (mVSD) unterhalb des Moderator Bandes limitiert. Sie sind verbunden mit signifikanter Sterblichkeit, vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern. Deshalb ist es essentiell, alternative Verschlussmöglichkeiten zu entwickeln. In dieser Arbeit wird ein neues Tiermodell vorgestellt, um damit neue Verschlussmöglichkeiten eines mVSD zu entwickeln. Gleichzeitig wird eine neue Hybridtechnik zum Verschluss eines mVSD mit einem Patch vorgestellt. In der Hybridtechnik verbinden sich die Vorteile von chirurgischen und interventionellen Methoden. Die Hybridtechnik wird ohne Herz-Lungen-Maschine (HLM) am Tiermodell Schwein eingesetzt.

Bei 18 Schweinen wird eine anterolaterale Thorakotomie vorgenommen um einen Zugang zum linken Ventrikel (LV) zu erhalten. Unter 2- und 3 dimensionaler Echokardiographie werden mVSDs mit einem scharfen Stanzgerät mit einem Durchmesser von 7,5 mm geschaffen. Das Stanzgerät wird durch den LV ohne die Verwendung einer HLM geschoben. Ein speziell entwickeltes Patch-System bestehend aus einem Patch mit einem Nitinolrahmen wird durch die Arteria carotis in den LV geschoben und vor dem VSD positioniert. Ein Klammergerät wird durch die Wand des LV am schlagenden Herzen eingeführt und der Patch wird mit Nitinolklammern am Septum unter echokardiologischer Kontrolle und unter Durchleuchtung befestigt. Anschließend wird der Nitinolrahmen vom Patch gelöst.

Die Erzeugung der mVSDs war bei 12 Tieren erfolgreich. Bestätigt wurde dies durch Echokardiographie, hämodynamische Messungen und durch Autopsie der Herzen. Die Lokalisation der Defekte war midmuskulär (n=4), apikal (n=3), inlet (n=2) und anterior muskulär (n=3). Die Diameter und Shunt Volumina der mVSD waren 4.8-7.3 mm (mean: 5.9 mm) und 12.9-41.3 % (mean: 22.1 %). Der vollständige Verschluss des Defektes mit dem Patch gelang in 7 von 8 positionierten Patches. Bestätigt wurde dies durch Echokardiographie und Autopsie der Herzen. Alle Tiere waren während des Versuchs hämodynamisch stabil. Die beschriebene Methode um einen mVSD am schlagenden Herzen im Tiermodell Schwein zu schaffen, ist für die Evaluierung von

neuen Verschlussmethoden eines VSDs geeignet. Die neue Methode zum Verschluss eines mVSD mit einem Patch konnte erfolgreich angewandt werden. Weitere Entwicklungen des Patch-Systems sind notwendig um die Anwendbarkeit in Menschen festzustellen, speziell für die Zielgruppe der Neugeborenen und Kleinkindern.

11 Summary

So far, surgical and interventional therapies for muscular ventricular septal defects (mVSDs) beyond the moderator band have their limitations. They have been associated with significant morbidity, especially in newborn and infants. Thus, alternative therapeutic strategies should be developed. Here we present a new animal model for evaluation of such strategies. Simultaneously we present a new hybrid therapy to close a mVSD with a patch. Hybrid therapy combines the advantages of surgical and interventional techniques. The hybrid technique is set in without Cardiopulmonary bypass (CPB) in a pig model.

Eighteen pigs underwent left anterolateral thoracotomy to expose the left ventricle (LV). MVSDs were created under two- and three-dimensional echocardiography with a 7.5 mm sharp punch instrument. The sharp punch instrument was forwarded via a left ventricular puncture without CPB. A special designed patch system composed of a patch within a Nitinol frame was passed across the carotid artery into the LV and positioned in front of the mVSD. An instrument resembling a stapler was introduced across the LV wall on the beating heart without using CPB. The patch was fixed with Nitinol anchors on the septum under echocardiographic and fluoroscopic guidance. Finally, the Nitinol frame was detached from the patch.

Creation of mVSDs was successful in 12 animals. This was confirmed by echocardiography, hemodynamic measurements and by autopsy. The defects were located in the midmuscular (n=4), apical (n=3), inlet (n=2) and anterior part (n=3). The diameter and shunt volume of the mVSDs were 4.8-7.3 mm (mean: 5.9 mm) and 12.9-41.3 % (mean:22.1 %). Closure of the mVSD was successful in 7 of 8 optimal localized patches. Confirmed by echocardiography and autopsy. All animals were hemodynamically stable throughout the experiment. The described new technique for creation of an mVSD on the beating heart in a pig model is suitable for the evaluation of new therapeutic strategies for mVSD closure. The novel technique for closing an mVSD with a patch was successful. Further development of the patch system is necessary to assess applicability in humans, especially for the target group of newborns and infants.

12 Literaturverzeichnis

Aaron B.L., Lower R.R.: Muscular ventricular septal defect repair made easy. *Ann Thorac Surg* 1975; 19: 568.

Akintürk H., Michel-Behnke I., Valeske K. et al. Hybrid transcatheter-surgical palliation: basis for univentricular or biventricular repair: the Giessen experience. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 79-87.

Albus R.A, Trusler G.A., Izukawa T., Williams W.G.: Pulmonary artery banding. *J thorac cardiovasc Surg* 88 (1984), 645.

Amin Z, Gu X, Berry J.M. et al. New device for closure of muscular ventricular septal defects in a canine model. *Circulation* 1999; 20: 100(3): 320-328.

Amin Z., Gu X., Berry J. M., Titus J.L., Gilding S. S., Rocchini A. P.: Periventricular (Correction of Periventricular) Closure of Ventricular Septal Defects without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1999a; 68(1): 149-153; discussion 153-144.

Anderson R.H., Lenox C.C., Zuberbuhler J.R.: The morphology of ventricular septal defects. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8(3): 235-68.

Anderson R.H., Becker A.E., Tynan M.: (1986) Description of ventricular septal defects or how long is a piece of string? *Int J Cardiol* 13: 267-268.

Alvarez L, Saucedo R, Aranega A, Melguizo C, Velez C, Aranega AE (1993) The swine heart: the papillo-tendinovalvular system of the right ventricle. *Anatomia Histologia Embryologia* 22: 319-323.

Amin Z., Xiaoping G., James M., Berry, J. L., Bass, J. L., Titus J.L., Urness M., Han, J.M., Amplatz K.: New Device for Closure of Muscular Ventricular Septal Defects in a Canine Model. *Circulation*. (1999) 100: 320-328.

Amin Z., Gu V., Berry J.M. et al.: Intraoperative closure of muscular ventricular septal defect in a canine model and applicability of the technique in a baby. *J Thorac Cardiovasc surg* 1998; 115:1374-1376.

Arora R., Trehan V., Kumar A. et al.: Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: experience with various devices: *J Interv Cardiol*. 2003, 16 (1): 83-91.

Arora R., Trehan V., Kumar A., Karla G.S., Nigam M.: Transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defect. *J Interv Cardiol* (2003) 17: 109-115.

Arora R, Trehan V., Thakur A.K. et al.: Transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defect. *J Interv Cardiol*. 2004, 17 (2): 109-115.

Bacha E.A., Cao O.L., Starr J.P., Waight D., Ebeid M.R., Hijazi Z.M.: Periventricular device closure of muscular ventricular septal defects on the beating heart: technique and results: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*: 2003 v. 126, p. 1718-1723.

Bacha E.A., Hijazi Z.M., Cao Q.L. et al.: Hybrid pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(4): 315-322.

Bachmann Klaus-Dietmar, Hans Ewerbeck, Enno Kleihauer, Ettore Rossi, Gerhard Stalde: *Pädiatrie in Praxis und Klinik*, Band I Gustav Fischer Verlag, Stuttgart – New York, 1989.

Barbero-Marcial M., Tanamati C., Jatene M.B. et al.: Transxiphoid approach without median sternotomy for the repair of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 771-774.

Barger L.M., Elliot .LP., Soto B.: Axial angiography in congenital heart disease. Technical and anatomic considerations. *Circulation* 1997.56: 1057.

Barratt-Boyes B.G., Neutze J.M., Clarkson P.M., Shardey G.C., Brandt P.W.T.: Repair of ventricular septal defect in the first two years of life using profound hypothermia-circulatory arrest techniques. *Ann Surg* 1976;184: 376.

Bellinger D.C., Wypij D., Kuban K.C., Rappaport L.A., Hickey P.R., Wernovsky G., Jonas R.A., Newburger J.W.: Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hyperthermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass: *Circulation* 1999 v. 100, p. 526-532.

Beuren, A. J., Apitz J.: Selektive transseptale Angiokardiographie des linken Vorhofs und linken Ventrikels. *Z. Kreislaufforsch.* 51; (1962): 20.

Bhati B.S., Nandakumaran C.P., Shatapathy P. et al.: Closure of patent ductus arteriosus during open-heart surgery. Surgical experience with different techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63: 820-826.

Bierman F.Z., Fellows K., Williams R.G.: Prospective identification of ventricular septal defects in infancy using subxiphoid two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 807-817.

Black M.D., Freedom R.M.: Minimally invasive repair of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 765-767.

Bloor C.M., White F.C., Roth D.M.: The pig as a model of myocardial ischaemia and gradual coronary artery occlusion. In *Swine as Models in Biomedical Research* (ed. Swindle M.M., Moody D.C., Phillips L.D.) 1992; pp. 163-175. Ames: Iowa State University Press.

Bol-Raap., Weerheim J., Kappetein A.P., Witsenburg M., Bogers A.J.: Follow-up after Surgical Closure of Congenital Ventricular Septal Defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(4): 511-515.

Boudjemline Y., Schievana S., Bonnet C., et al.: Off-pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: a hybrid approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 831-837.

Bowman T.A., Hughes H.C.: (1984b) Ventriculoatrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. *American Heart Journal* 108: 337-341.

Bridges N.D., Perry S.B., Keane J.F. et al.: Preoperative transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defects. *N Engl J Med* 1991; 324. 1312-1317.

Brito J.M., Gomez R., Leon J.P., Villagra F., Sanchez P.A., Checa S.L.: Ventricular septal defect: Surgical management in infancy. In: *Pediatric cardiology. Proceedings of the Second World Congress*, p. 657. Doyle, EF, Engle MA, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS (eds) Springer, New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo 1986.

Brockenbrough, E.C., Braunwald E.: An new technic for left ventricular angiocardiology and transseptal left heart catheterization. *Am. J. Cardiol.* 6 (1960), 1062.

Burke R.P.: Video-assisted endoscopy for congenital heart repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2001; 4: 208-15.

Bustad L.K., McClellan R.O.: (1966) *Swine in Biomedical Research*. Pacific Northwest Laboratory, Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.

Carminati M., Butera G., Chessa M., De Giovanni J., Fisher G., Gewillig M., Peuster M., Piechaud J.F., Santoro G., Sievert H., Spadoni I., Walsh K.: for the Investigators of the European VSD Registry. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry. *European Heart Journal* (2007) 28, 2361-2368.

Chang H., Hung C.R., Huang F.Y., Wu G.J.: Hemolysis following correction of ventricular septal defect. *J Formos Med Assoc* 1990; 89: 1004-1008.

Cheatham J.P., Latson L.A., Gutgesell H.P.: Ventricular septal defect in infancy: Detection with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1981; 47: 85-89.

Chen M.R., Chiu I.S., Chiu C.B.: Angiographic classification of ventricular septal defects in tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1994 Apr; 44(2): 115-22.

Chen Fong Lin, M. D., Ming chon Hsiung, M. D., Navin Nanda, M. D., Kai Sheng Hsieh, M. D., Ph. D, and Ming Chih chou, M. D., Ph. D: Real Time Three-Dimensional Echocardiography in assessing ventricular Septal Defects: An Echocardiographic-Surgical Correlative Study. *Echocardiography: A Jnl. Of CV Ultrasound & Allied Tech.* 2006 Vol. 23, No 7: 562-568.

Chitwood W.R., Guliemos V.: (2003). What is minimally invasive cardiac surgery? Editor's note, *CTSNet.org*.

Click R.L., Abel M.D., Schaff H.V.: Intraoperative transesophageal echocardiography: 5-year prospective review of impact on surgical management. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 241-247.

Cope, C. Technique for transseptal catheterization of the left atrium: Preliminary report: *J. Thorac Surg* 37 (1959), 482.

Cooper D.K.C., Ye Y., Rolf L.L., Zuhdi N.: The pig as potential organ donor for man. In *Xenotransplantation: The Transplantation of Organs and Tissues Between Species* (1991) (ed. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG), pp. 480-500. Berlin: Springer.

Cragg A.H., Jong S.D., Barnhart W.N., Landas S.K., Smith T.P.: Nitinol intravascular stent: result of a pre-clinical evaluation. *Radiology* 1993; 189: 775-778.

Crick S. J., Sheppard M. N., Ho S. Y., Gebstein L., Anderson R. H.: Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat.* 1998; 193 (Pt 1): 105-19.

Carminati M, Butera G, Chessa M, De Giovanni J, Fisher G, Gewillig M, Peuster M, Piechaud JF, Santoro G, Sievert H, Spadoni I, Walsh K.: Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects. results of the European Registry. Investigators of the European VSD Registry. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(19):2361-8. *Europ* 2007 Aug 7.

Danilowicz D., Presti S., Colvin S., Galloway A., Langsner A., Doyle E.F.: Results of urgent or emergency repair for symptomatic infants under one year of age with single or multiple ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1992; 69 (6): 669-701.

De Castro Stefano, M.D., Stefano Caselli, M.D., Federica Papetti, M.D., Flavia Ventriglia M.D., Aranna Giardina M.D., Elena Cavarretta M.D., Emanuele Di Angelantonio M.D., Andrea Marcantonio M.D., Florinda D., Igual Perez M.D., Natesa G. Pandian M.D., Bruno Marino M.D. and Francesco Fedele M.D.: Feasibility and Clinical Impact of Live-Three-Dimensional Echocardiography in the Management of Congenital Heart Disease. *Echocardiography: A Jrnl. Of CV Ultrasound & Allied Tech.* Vol. 23, No. 7, 2006.

Decesare W., Rath C., Hufnagel C.: Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic-valve prosthesis. *N Engl J Med* 1965; 272: 1045-1050.

Diab K.A., Cao Q.L., Hijazi Z.M.: Periventricular Closure of Muscular Ventricular Septal Defects. *Congenit Heart Dis* 2007a; 2(2): 92-103.

Dodge-Khatami Ali, Knirsch W., Tomaske M., Prêtre R., Bettex D., Rousson V., Bauersfeld U.: Spontaneous Closure of Small Residual Ventricular Septal Defect After Surgical Repair. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(3): 902-905.

Douglas W.R.: Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig, *Sus scrofa*, in human medical research. (1972) *Space Life Sciences* 3: 226-234.

Duerig T.W., Pelton S.R., Stockel D.: The utility of superelasticity in medicine. *Biomed mater Eng* 1996; 6: 225-266.

Dy Chu Tee S., Shiota T., Weintraub R., et al.: Evaluation of ventricular septal defect by transesophageal echocardiography: Intraoperative assessment. *Am Heart J* 1994; 127: 585-592

Dyce, Keith M.: *Anatomie der Haustiere: Lehrbuch für Studium und Praxis*. Ferdinand Enke Verlag, P.O. Box 10 12 24, D-7016 Stuttgart 10, 1991.

Eleftherios B., Sideris, Kevin P., Walsh, Jorge L., Haddad, Chuan-Rong Chen, Seng Gen Ren, Hema, Kulkarni.: On behalf of the „Buttoned device“ clinical trials international register. *Heart* 1997; 77: 276-279.

Ellis J.T., Wick T.M., Yoganathan A.P.: Prosthesis-induced hemolysis: mechanisms and quantification of shear stress. *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 376-386.

Erdmann, Erland Prof. Dr.: *Klinische Kardiologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006.

Ewert P.O., Kretschmar B., Peters H., Abdul Khaliq N., Nagdyman I., Schulze-Neick J., Bass T.P., Lê P.E., Lange: Interventioneller Verschluss angeborener Ventrikelseptumdefekte. Breitere Indikationsstellung dank neuer Implantate. *Z Kardiol* 93: 147-155 (2004).

Fiedli B., Langford B.S., Mustard W.T., Keith J.D.: Ventricular septal defect with increased pulmonary vascular resistance. Late results of surgical closure. *Am J Cardiol* 33 (1974), 403.

Freed M.D., Rosenthal A., Plauth W.H., Nadas A.S.: Development of subaortic stenosis after pulmonary artery banding. *Circulation* 47/48 Suppl. III (1973), 7.

Fox K.M., Patel R.G., Graham G.R., Taylor J.F.N., Stark J., Deval M.R., Macartney F.J.: Multiple and single ventricular septal defect. A clinical and haemodynamic comparison. *Br Heart J* 40 (1978), 141.

Gasul B.M., Dillon R.F., Vrla V., Hait G.: Ventricular septal defects. Their natural transformation into those with infundibular stenosis or into the cyanotic or noncyanotic type of tetralogy of Fallot. *J Am med Ass.* 164 (1957), 847.

Gay, J. H.: Cardiac catheterization in small infants: the percutaneous approach. *Am J. Cardiol.* 36 (1975), 493.

Goh T.H. 2001: Rashkind and clamshell device closure of ventricular septal defect. *Curr Interv Cardiol Rep* 3: 354-361.

Goldstein L.V., de Villeneuve V.H., Elzenga N.J., Teeuw P., Versluis L.: Ventricular septal defect: Presentation and evolution. In: *Pediatric cardiology. Proceedings of the Second World Congress*, p. 1268.

Green C.E., Elliot I.P., Bageron I.M, (1981). Axial cineangiographic evaluation of the posterior ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 48: 331.

Griffiths S.P., Turi G.K., Ellis K., Krongrad E., Swift L.H., Gersony W.M., Bowman F.O. Jr., Malm J.R.: Muscular ventricular septal defects repaired with left ventriculotomy. *Am J Cardiol* 1981; 48: 877.

Gu X, Han YM, Titus JL et al. :Transcatheter closure of membranous ventricular septal defects with a new nitinol prosthesis in a natural swine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50(4): 502-9.

Guerreiro D., Lennox S.C., Anderson R.H.: (1980) Postnatal development of the pig heart. *Cardiovascular Research* 14, 675-679

Gundry S.R., Shattuck O.H., Razzouk A.J., del Rio M.J., Sardari F.F., Bailey L.L.: Facile Minimally Invasive Cardiac Surgery via Ministernotomy. *Ann Thorac Surg.* 1998 Apr;65(4):1100-4.

Guiney E.J.: (1965) The pig as an experimental animal with particular reference to cardiovascular surgery. *Irish Journal of Medical Science* 474: 273-280.

Gwathmey J.K., Nakao S., Come P.C., Abelmann W.H.: (1989) Echocardiographic assessment of cardiac chamber size and functional performance in swine. *American Journal of Veterinary Research* 50: 192-197.

Haas F.: Primary repair of CoA; VSD and ALCAPA-Syndrome (LCX from RCA). 16 annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Monaco, 22.09.2002-25.09.2002.

Hagl Christian, MD, Stock Ulrich, MD, Haverich Axel, MD and Steinhoff Gustav, MD. Evaluation of Different Minimally Invasive Techniques in Pediatric Cardiac Surgery. Is a Full Sternotomy Always a Necessity? *Pediatric Cardiac Surgery-Chest.* 2000.

Hamlin R.L.: (1960) The QRS electrocardiogram, epicardiogram, vectorcardiogram, and ventricular excitation in swine. *American Journal of Physiology* 198: 537-542.

Hanna B., Colan S.D., Bridges N.D., Mayer J.E., Castaneda A.R.: Clinical and Myocardial Status after Left Ventriculotomy for Ventricular Septal Defect Closure. *J Amer Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl): 110A.

Hannan R.L., McDaniel N., Kron I.L.: as Originally Published in 1989: Repair of Large Muscular Ventricular Septal Defects in Infants Employing Left Ventriculotomy. Updated in 1996. *Ann Thorac Surg* 1997: 63(1): 288-289.

Hebda D.A., White S.R.: Hysteresis Testing of Nitinol Wires: Adaptive Structures and Composite Material: Analysis and Application. New York, NY: American Society of Mechanical Engineers, Aerospace Division; 1994:1-8.

Hein R., Büscheck F., Fischer E., Leetz M., Bayard M.T.Y., Ostermayer S., Reschke M., Lang K., Römer A., Wilson N., Sievert H.: Atrial and ventricular septal defects can safely be closed by percutaneous intervention. *J of Interv Cardiology*. 2005; Vol 18, No. 6: 515-522.

Hijazi Z.M., Hakim F., Al-Fadley F., Abdelhamid J., Cao Q-L.: (2000) Transcatheter closure of single muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular VSD. *Cathet Cardiovasc Interven* 49: 167-172.

Hjortdal V.E, Redington A.N., de Leval M.R., Tsang V.T.: Hybrid approaches to complex congenital cardiac surgery: *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 22 (6): 885-890.

Hoffman J.I.E.: The natural history of congenital heart disease. Problems in its assessment with special reference to ventricular septal defects. *Circulation* 1968;37: 97.

Holzer R., Balzer B., Cao Q.L., Lock K. Hijazi Z.M.;; Device closure of muscular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: immediate and mid-term results of a U.S. registry: *J. Am. Coll. Cardiol* 2004 v. 43, p. 1257-1263.

Holzer R., Balzer D., Cao Q.L., Lock K., Hijazi Z.M.: Device Closure of Muscular Ventricular Septal Defects Using the Amplatzer Muscular Ventricular Septal Defect Occluder: Immediate and Mid-Term Results of a U.S. Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004a; 43(7): 1257-1263.

Houyel L., Vaksman G., Fournier A., Davignon A.: Ventricular arrhythmias after correction of ventricular septal defects: importance of surgical approach. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 1224-1228.

Hughes H. C., Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci.* 1986; 36: 348-50.

Hussain A., al Faraidi Y., Abdulhamed J. et al.: Transesophageal echocardiography-guided transventricular ballon dilation of congenital critical aortic stenosis in the neonate and young infant. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002, 16 (6): 766-772.

International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1990;21: 1-3.

Jacobs J.P., Burke R.P., Quintessenza J.A., Mavroudis C.: Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4Suppl): S25-35.

Jameel A.A., Muhammed A., Arif H., Amjad K., Omar G.M.: Retrograde Approach for Device Closure of Muscular Ventricular Septal Defects in Children and Adolescents, Using the Amplatzer Muscular Ventricular Septal Defect Occluder. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 720-728.

Jeney V., Balla J., Yachie A., Varga Z., Vercellotti G.M., Eaton J.W., Balla G.: pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood* 2002; 59: 538-543.

Kadner A, Dave H, Dodge-Khatami A, Bettex D, Vasangiaco-Buechel E, Turina MI, Prêtre R.: Inferior partial sternotomy for surgical closure of isolated ventricular septal defects in children. *Heart Surg Forum.* 2004; 7(5): E467-70

Kardon R.E., Cao Q.L., Masani N., Sugeng L., Supran S., Warner K.G., Pandian N.G., Marx G.R.: New insights and observations in three-dimensional echocardiographic visualisation of ventricular septal defects. *Circulation.* 1998; 98: 1307-1314.

Keith J.D.: Ventricular septal defect. In: *Heart disease in infancy and childhood.* 3rd ed. p. 320. Keith JD, Rowe RD, Vlad P (eds.) Macmillan Co., New York 1978.

Kirklin J.W., DuShane J.W., Patrick R.T. et al.: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type). Report of 8 cases. Proc Mayo Clin 1955; 30: 201-206.

Kirklin J.W., Harshbarger H.G., Donald D.E. et al.: Surgical closure of ventricular septal defect: anatomic and technical considerations. J Thorac Surg 1957; 33: 45-51.

Kirklin J.W.: A letter to Helen. J Thorax Cardiovasc Surg 1979; 78: 643.

Kirklin J. W.: Cardiac Surgery. Churchill Livingstone Inc. 1993.

Kirkpatrick, S. E., M. takahashi, E. L. Petry, R. E. Stanton, P. R. Lurie: Percutaneous heart catheterization in infants and children. II. Prospective study of results and complications in 127 consecutive cases. Circulation 42 (1970); 1049.

Kitagawa T., Durham L.A. III, Mosca R.S., Bove E.L.: Techniques and results in the management of multiple ventricular septal defects. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 848-56.

Kostolny M., Schreiber C., Arnim von V., Haas F., Hess J., Lange R.: Timing of repair in ventricular septal defect with aortic insufficiency. 32 nd Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Februar 2003, Leipzig.

Kostolny M., Schreiber C., Arnim von V., Hass F., Hess J., Lange R.: Timing of repair in ventricular septal defect with aortic insufficiency. Thoracic Cardiovascular Surgery 2003; Supplement 1.

Krakau Ingo. Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Katheterertechniken. Stuttgart; New York: Thieme, 1999.

Kuwert T., Römer W., Hornegger J.: Korrelative Bildgebung in der Kardiologie: Theoretische Ansätze und klinische Anwendung. Herz 2007; 32: 122-128.

Kumar K., Lock J.E., Geva T.: Apical Muscular Ventricular Septal Defects between the Left Ventricle and the Right Ventricular Infundibulum. Diagnostic and Interventricular Considerations. *Circulation* 1997; 95(4): 1207-1213.

Kuribayashi r., Sekine S., Aida H., Seki K., Meguro A., Shibata Y., Sakurada T., Sato M., Abe T.: Long-Term Results of Primary Closure for Ventricular Septal Defects in the First Year of Life. *Surg Today* 1994; 24(5): 389-392.

Kyoichi Nishigaki, MD, Hiroyuki Nishi, MD, Yoichi Kume, MD, Katsukiyo Kitabayashi, MD, Katsuhiko Miyamoto, MD: Minimal Access via Lower Partial Sternotomy for Congenital Heart Defects. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13:42-46.

Lange A. MD, Palka P. MD, Burstow D. J. MBBS and Godman M.J MD: Three-Dimensional Echocardiographie: Historical Development and Current Applications. *American Society of Echocardiography* 2001.

Laussen P.C., Hansen D.D., Perry S.B., Fox M.L., Javorski J.J., Burrows F.A., Lock J.E., Hickey P.R.: Transcatheter closure of ventricular septal defects: hemodynamic instability and anesthetic management. *Anesth Analg* (1995) 80: 1076-1082.

Lé T.P., Vaessen P., Freudenthal F., Grabitz R.G., Sievert H.: NitOcclud (Nickel-Titanium Spiral Coil). In: Rao PS, Kern MJ (eds) *Catheter Based Devices for the Treatment of Non-coronary Cardiocascular Disease in Adults and Children*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2003) 259-264.

Lé T.P., Vaessen P., Freudenthal F., Grabitz R.G., Sievert H.: Transcatheter occlusion of subaortic ventricular septal defect (VSD) using a nickel-titanium spiral coil (NitOcclud): animal study and initial clinical results. *Progress in Pediatric Cardiology* (2001) 14:83-88.

Lillehei C.W., Cohen M., Waren H.E., Varco R.L.: The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Urg Gynecol Obstet* 1955; 101: 447.

Li J., Liu Y., Yu C., Cui B., Du M.: Comparison of Incisions and Outcomes for Closure of Ventricular Septal Defects. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1): 199-203.

Lillehei C.W., Cohen M., Warden H.E., Varco R.J.: The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation: results in 32 patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricular communis defects. *Surgery* 1955; 38: 45-51.

Lin P.J., Chang C.H., Chu J.J. et al.: Minimally invasive cardiac surgical techniques in the closure of ventricular septal defect: an alternative approach. *Ann Thorac Surg* 1998;65:165-170.

Lowell D.G., Turner D., Smith S.M., Buckeleres G.H., Santucci B.A., Gresick R.J. et al.: The detection of atrial and ventricular septal defects with electrocardiographically synchronized magnetic resonance imaging. *Circulation* 1986; 73: 89-94.

Lock J.E., Block P.C., McKay R.G., Baim D.S., Keane J.F.: Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation* (1988) 78(2): 361-368.

Lumb G.D.: Experimentally induced cardiac failure in swine: pathological changes. In *Swine in Biomedical Research* (ed. Bustad LK, McClellan RO), (1966) pp. 389-403. Pacific Northwest Laboratory, Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.

Ludomirsky A., Huhta J., Vick W., et al.: Colour Doppler detection of multiple ventricular septal defects. *Circulation* 1986; 74: 1317-1322.

Mack M.J., Acuff T.E., Casimir-Ahn H. et al.: Video assisted coronary bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 100-103.

Madhok A.B., Ojamaa K., Haridas V., Parnell V.A., Pahwa S., Chowdhury D.:
Cytokine Response in children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease.
Pediatr Cardiol. 2006 Jul-Aug;27(4):408-13. Epub 2006 Jul 6.

Magee A.G., Boutin C., McCrindle B.W., et al: Echocardiography and cardiac
catherization in the preoperative assesment of venticular septal defect in infancy. *Am
Heart J* 1998; 135: 907-913.

Makoto Ando, MD, Yukihiro Takahashi, MD, Toshio Kikuchi, MD: Short Operation
Time: An Important Element to Reduce Operative Invasiveness in Pediatric Cardiac
Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 631-635.

Mavroudis C., Baker C.L., Idrees F.S.: Ventricular septal defect. In: Mavroudis C,
Baker CL (eds) *Pediatric Cardiac Surgery*, (1994) 2 nd, edn. Mosby, St. Louis, MO, pp
201-224.

McDaniel N., Gutgesell H.P., Nolan S.P., Kron I.L.: Repair of large muscular
ventricular septal defects in infants employing left ventriculotomy. *Ann Thorac Surg*
1989; 47: 593.

McNicholas K., de Leval M., Stark J., Taylor J.F.N., Macartney F.J.: Surgical
Treatment of Ventricular Septal Defect in Infancy. Primary Repair Versus Banding of
Pulmonary Arterys and Later Repair. *Br Heart J* 41 (1979), 133.

Mercer-Rosa Laura, Mohamed A. Seliem, Anysia Fedec, Jonathan Rome, Jack Rychik,
J. William Gaynor (2006). Illustration of the Additional Value of Real-time 3-
dimensional Echocardiography to Conventional Transthoracic and Transesophageal 2-
dimensional Echocardiography in Imaging Muscular Ventricular Septal Defects: Does
This Have Any Impact on Individual Patient Treatment? *Journal of the American
Society of Echocardiography* Volume 19, Issue 12, December 2006, Pages 1511-1519.

Michel-Behnke I., Lé T.P., Waldecker B., Akintuerk H., Valeske K., Schranz D.: Percutaneous closure of congenital and acquired ventricular septal defects—considerations on selection of the occlusion device: *J. Interv. Cardiol.* 2005 v. 18, p. 89-99.

Minette M.S., Sahn D.J.: Ventricular Septal Defects (Correction). *Circulation* 2007; 115(79): E205-E205.

Minette M.S., Sahn D.J.: Ventricular Septal Defects. *Circulation* 2006; 114(20): 2190-2197.

Miyaji K., Wolf R.K., Flege J.B. Jr.: Surgical results of video-assisted minimally invasive direct coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1018-1021.

Mocellin R., Bühlmeier K.: Late banding operation in children with ventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiol* 3 (1975), 205.

Moritz A., Özaslan F., Dogan S., Abdel-Rahman U., Aybek T., Wimmer-Greininger G.: Closure of atrial and ventricular septal defects should be performed by the surgeon. *Journal of Interventional Cardiology* Vol. 18, No. 6, 2005; 523-527.

Myhre U., Duncon B.W., Mee R.B., Joshi R., Seshadri S.G., Herrera-Verdugo O., Rosenthal G.L.: Apical right ventriculotomy for closure of apical ventricular septal defects: *Ann. Thorac. Surg.* 2004. v. 78, p. 204-208.

Mullins, C. E.: Transseptal left heart catheterization: experience with a new technique in 520 pediatric and adult patients. *Pediat. Cardiol.* 4 (1983), 239.

Murzi Bruno, Gian Luca Bonanomi, Sandra Giusti, Vincenzo Stefano Luisi, Massimo Bernabei, Mario Carminati, Vittorio Vanini: Surgical closure of muscular ventricular septal defects using double umbrella devices (intraoperative VSD device closure). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 12 (1997), 450-455.

Nalsund U., Haggmark S., Johansson G., Marklund S. L., Reiz S.: A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 1992;13:1282-9.

Neches, W., Mullins C., Williams R., Vargo T., McNamara D.: Percutaneous sheath cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol.* 30 (1972), 378.

Neufeld H.N., Titus J.L., Dushane J.W., Burchell H.B., Edwards J: Isolated ventricular septal defect of the persistent common atrioventricular canal type. *Circulation* 23 (1961), 685.

Nickel, Richard; Schummer August; Seiferle Eugen: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band III Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane.* Parey Buchverlag Berlin 1996.

Nikolay V. Vasilyev, MD, Joseph F. Martinez, DVM, Franz P. Freudenthal, MD, Yoshihiro Suematsu, MD, PhD, Gerald R. Marx, MD, and Pedro J. del Nido, MD: Three-Dimensional Echo and Videocardioscopy-Guided Atrial Septal Defect Closure. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1322-6).

Nobusada F.G., Rubin D.: Qualitative Blood Flow Differentiation – Depiction of a Left to Right Cardiac Shunt Across a Ventricular Septal Defect Using Electron-Beam Computed Tomography. *Japanese Circulation Journal* 2000, Volume 64: 901-903.

Nygren A., Sunnegårdh J., Berggren H.: Preoperative evaluation and surgery in isolated ventricular septal defects: a 21 year perspective. *Heart* 2000; 83, 2: 198-204.

Okubo M., Benson L.N., Nykanen D., Azakie A., Van Arsdell G., Coles J., Williams W.G.: Outcomes of intraoperative device closure of muscular ventricular septal defects: *Ann. Thorac. Surg.* 2001., v. 72. P. 416-423.

Opthof T., de Jonge B., Jongsma H., Bouman L.N.: Functional morphology of the pig sinoatrial node. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* (1987) 19, 1221-1236.

Pacileo G., Pisacane C., Russo M.G., Zingale F., Auricchio U., Vosa C., Calabro R.: Left Ventricular Mechanics after Closure of Ventricular Septal Defect: Influence of Size of the Defect and Age at Surgical Repair. *Cardiol Young* 1998; 8(3): 320-328.

Padalino, M.A., Stellin G., Testolin L., Neirotti R.A.: Surgical treatment of apical muscular ventricular septal defects: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000, v. 18, p. 500-501.

Pavcnic D., Wright K.C., Wallace S.: Monodisk: Device for Percutaneous Transcatheter Closure of Cardiac Septal Defects. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993; 16(5): 308-312.

Petit J., Losay J., Barrey C., Brunnet D., Piot J.D., Langlois J., Binet J.P.: Multiple ventricular septal defects: Results of surgical treatment. In: *Pediatric cardiology. Proceedings of the Second World Congress*, p. 535. Doyle, EF, Engle MA, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS (eds) Springer, New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo 1986.

Pretre R., Benedikt P., Turina M.I.: Modified approach to close multiple apical ventricular septal defects: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999. v. 16 p. 683-685.

Peterson G.E., Brickner M.E., Reimold S.C.: Transesophageal Echocardiography: Clinical Indications and Applications. *Circulation* 2003; 107:2398-2402.

Prince M.R., Salzman E.W., Schoen F.J., Palestrant A.M., Simon M.: Local intravascular effects of the nitinol wire blood clot filter. *Invest Radiol.* 1988;23: 294-300

Rabinovitch M., Keane J.F., Fellows K.E., Castaneda A.J., Reid L. Quantitative analysis of the pulmonary wedge angiogram in congenital heart defects: Correlation with hemodynamic data and morphometric findings in lung biopsy tissue. *Circulation* 63: (1981) 152-164.

Rassow J., Schmalz A.A., Hentrich F., Streffer C.: Effective doses to patients from paediatric cardiac catheterization. *Br j Radiol* 2000; 73: 172-183.

Rigby M.L., Redington A.N.: Primary transcatheter umbrella closure of perimembranous ventricular septal defect. *Br Heart j* 1994; 72: 368-371.

Rashkind W.J.: Experimental Transvenous Closure of Atrial and Ventricular Septal Defects. *Circulation* 1975; 52(II): 8.

Robertson J., Muhiudeen I.A., Cahalan M.K., et al: Intraoperative transesophageal echocardiography of ventricular septal defect. *Echocardiography* 1991; 8: 687-697.

Ross J. Jr., Braunwald E., Morrow A.G.: Transseptal left atrial puncture. New technique for the measurement of left atrial pressure in man. *Am. J. Cardiol.* 3 (1959), 653.

Roveti, G. C., R. S. Ross, H. T. Bahnson. Transseptal left heart catheterization in the pediatric age group, *J Pediat.* 61 (1962), 855.

Rudolph A.M.: Ventricular septal defect Introduction. In: Anderson R.H., Shinebourne E.A. (eds) *Paediatric Cardiology* 1977. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 99.

Salusti Alessandro and Jos R.T., Roelandt C.: Ultrasonic three-dimensional Reconstruction of the heart. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 21, No. 3 pp. 281-293. 1995.

Sanders S: Echocardiography and related techniques in the Diagnosis of congenital heart defects. Part II: Atrioventricular Valve and Ventricles. *Echocardiography* 1984; 1,3: 333-391.

Schrale R.G., Mitchell A.R., Wilson N.: `Cobra Malformation` of an Amplatzer Device During Percutaneous Closure of a Ventricular Septal Defect. *Eur Heart J* 2007; 28,(6): 698.

Schumacher Gebhard, Hess John, Bühlmeier Konrad. Klinische Kinderkardiologie Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001.

Schumacher G., Lorenz H.P., Schreiber R., Mocellin R., Sebening F., Bühlmeier K.: Operative Therapie bei komplexen Formen der kompletten Transposition der großen Arterien. Herz 6 (1981), 344.

Schumacher, G.: Kontrastmittelanwendung in der Kinderkardiologie. In: Kontrastmittel in der kardiologischen Funktionsdiagnostik. Kober, G. (Hrsg.). Byk Gulden, Konstanz 1989.

Schumacher G., Bühlmeier K.: Diagnostik angeborener Herzfehler. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH D - 8520 Erlangen.1989.

Schumacher, G.E., Tacke R., Mocellin R., Schreiber K., Bühlmeier R.: Sondierung der Arteria pulmonalis bei Transposition der großen Arterien. Herz III (1978b), 103.

Schmitz C., Esmailzadeh B., Herberg U., Lang N., Sodian R., Kozlik-Feldmann R., Welz A., Breuer J.: Hybrid Procedures Can Reduce the Risk of Congenital Cardiovascular Surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008.

Serraf A., Lacour-Gayet F., Bruniaux J., Quaknine R., Losay J., Petit J., Binet J-P. Planche C.: Surgical management of isolated multiple ventricular septal defects. Logical approach in 130 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 437.

Sharafuddin M.J., Cu X., Titus J.L., Urness M., Cervera-Ceballos J.J., Amplatz K.: Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. Circulation. 1997;95: 2162-2168.

Shim D., Kimball T.R., Michelfelder E.C., Koons L., Beekman R.H. III: Exposure to ionizing radiation in children undergoing Amplatzer device placement to close atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 451-454.

Shueler B.A., Julsrud P.R., Gray J.E., Stears J.G., Wu K.Y.: Radiation exposure and efficacy of exposure-reduction techniques during cardiac catheterization. *Am J Radiol* 1994; 162: 173-177.

Sideris E. B., Macuil B., Varvarenko V., Toumandides S.: Transcatheter Patch Occlusion of Perimembranous Ventricular Septal Defects. *Am J Cardiol* 2005; 95(12): 1518-1521.

Singh A.K., de Leval M.R., Stark J.: Left ventriculotomy for closure of muscular ventricular septal defects. *Ann Surg* 1977; 186: 577.

Spence M.S., Thomson J.D., Weber N., Qureshi S.A.: Transient renal failure due to hemolysis following transcatheter closure of a muscular VSD using an Amplatzer muscular VSD Occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006; 67: 663-667.

Stauder N. I., S. Miller, A. M. Scheule, G. Ziemer, C. D. Claussen. MRI diagnosis of a previously undiagnosed large trabecular ventricular septal defect in an adult after multiple catheterizations and angiocardiograms. *The British Journal of Radiology*, 74 (2001), 280-282.

Stevenson J.G., Sorensen G.K., Gartman D.M., et al: Transesophageal echocardiography during repair of congenital cardiac defects: Identification of residual problems necessitating reoperation. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 356-365.

Suematsu Y., Martinez J., Wolf B.K., Marx G.R., Stoll J.A., DuPont P.E., Howe R.D., Triedman J.K., del Nido P.J.: Three-dimensional echo-guided beating heart surgery

without cardiopulmonary bypass: Atrial septal defect closure in a swine model. *J of Thoracic and Cardiovasc Surg* 2005; Volume 130 (5): 1348-1355.

Sutherland G., Godman J., Smallhorn J. et al: Ventricular septal defects: Two-dimensional echocardiographic and morphological correlations. *Br Heart j* 1982; 47: 316-328.

Sutherland GR, Smyllie JH, Cogilvie B, et al: Colour flow imaging in the diagnosis of multiple ventricular septal defects. *Br Heart J* 1989; 62: 43-49

Suematsu Y., Benedikt P., Turina M.I.: Modified approach to closure multiple apical ventricular septal defects: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999, v. 16, p. 683-685.

Swindle M., Michael: *Swine as models in biomedical research.* Iowa State University Press, Ames, Iowa 50010, 1992.

Taylor J, Chrispin A.: Interventricular septal defects shown by left ventricular cineangiography. *Br Heart J* (1971) 33: 285.

Thanopoulos B.D., Tsaousis G.S., Konstadopoulou, Zarayelyan A.G.: Transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the Amplatzer ventricular septal defect occluder: initial clinical application in children. *J Am Coll Cardiol* (1999) 33: 1395-1399.

Thanopoulos B.D., Karanassios E., Tsaousis G., Papadopoulos G.S., Stefanadis C.: Catheter Closure of Congenital/Acquired Muscular Vsds and Perimembranous Vsds Using the Amplatzer Devices. *J Interv Cardiol* 2003; 16(5): 399-407.

Thanopoulos B.D.: Catheter closure of congenital muscular ventricular septal defects. *Pediatr Cardiol* 2005; 26 (3): 220-223.

Tofeig M., Patel R.G., Walsh K.P.: Transcatheter Closure of a Mid-Muscular Ventricular Septal Defect with an Amplatzer VSD Occluder Device. *Heart* 1999; 81(4): 438-440.

Trehan M., Patel R.G., Walsh K.P.: Transcatheter Closure of a Mid-Muscular Ventricular Septal Defect with an Amplatzer Septal Occluder. *Indian heart journal* 2005; 57(1): 78-79.

Turina M.: Early closure vs. two-stage treatment for ventricular septal defect. In: *Paediatric Cardiology* 1977, p. 147. Anderson RH, Shinebourne (eds). Churchill Livingstone, Edinburgh 1978.

Tynan M., Anderson R.H.: Ventricular septal defect. In: Anderson RH, Baker EA, Macarteny FJ, et al. (eds) *Pediatric Cardiology*, 2 nd edn. Churchill Livingstone, New York, (2002) pp 983-1014.

Van den Bosch A.E., Ten Harkel D.J., McGhie J.S., Ross-Hesselink J.W., Simoons M.L., Bogers A.J., Meijboom F.J.: Feasibility and accuracy of real-time 3-dimensional echocardiographic assessment of ventricular septal defects: *J. Am Soc. Echocardiogr.* 2006, v. 19, p. 7-13.

Vasilyev N.V., MD, Josep F., Martinez, DVM, Franz P. Freudenthal, MD, Yoshihiro Suematsu, MD, PHD, Gerald R. Marx, MD, and Pedro del Nido, MD: Three-Dimensional Echo and Videocardioscopy-Guided Atrial Septal Defect Closure. *The Society of Thoracic Surgeons*. 2006.

Vogel M., Rigby M.L., Shore D.: Perforation of the right aortic valve cusp: complication of ventricular septal defect closure with a modified Rashkind umbrella. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 416-418.

Wamsley R., Watson H. (1978) *Clinical anatomy of the heart*. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Weaver M.E., Pantely G.A., Bristow J.D., Ladley H.D. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovascular Research* (1986) 20: 907-917.

Wexler L., Higgins C.B., Herfkens R.J.: Magnetic resonance imaging in adult congenital heart disease. *J Thoracic Imaging* 1994; 9: 219-229.

White F.C., Roth D.M., Bloor C.M.: The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Lab Anim Sci.* 1986; 36: 351-6.

White D., Wallwork J.: Xenografting: probability, possibility, or pipe-dream? *Lancet* (1993) 342, 879-880.

Wienecke M., Fyfe D.A., Kline C.H., et al: Comparison of intraoperative transesophageal echocardiography to epicardial imaging in children undergoing ventricular septal defect repair. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4: 607-614.

Xu J., Shiota T., Ge S., et al: Intraoperative transesophageal echocardiography using high-resolution biplane 7,5 MHZ probes with continuous-wave doppler capability in infants and children with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1996; 77: 539-542.

Wilkinson J.L.: Ventricular septal defect. In: *Pediatric Cardiovascular Medicine*. Eds: JH Moller and JIE Hoffman. Churchill Livingstone, New York 2000; 289-309.

Wollenek G., Wyse R., Sullivan J., Elliott M., Leval M., Stark J.: Closure of muscular ventricular septal defects through a left ventrikulotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 595-598.

WypiJ D., Newburger J.W., Pappaport L.A., DuPlessis a.J., Jonas R.A., Wernovsky G., Lin M., Bellinger D.C.: The Effect of Duration of Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Infant Heart Surgery on Late Neurodevelopment: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiac Surg* 2003; 126(5): 1397-1403.

Zeitlhofer J., Asenbaum S., Spiss C., Wimmer, A., Mayr N., Wolner E., Deecke L.:
Central nervous system function after cardiopulmonary bypass: Eur. Heart J. 1993. v.
14, p. 885-890.

Zhiyuan B.S., Zhihoi Z., Guoxiang H., Maoquin S., Houyuan H., Shifei G., Jianping L.,
Boli R.: Atrioventricular block in transcatheter closure of ventricular septal defect: A
preliminary study Congenital Cardiology today 2006; Vol 4 (12).

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Schmahl für die Bereitschaft, danken, die Arbeit an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität zu vertreten.

Herrn Prof. Dr. med. Prof. Dr. h.c. H. Netz danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. N. Lang danke ich für die freundliche Unterstützung und wissenschaftliche Beratung

Vielen Dank vor allem auch meinen Eltern für ihre großzügige Unterstützung.

