

**Aus der Abteilung der Kinderkardiologie und der  
pädiatrischen Intensivmedizin der Ludwigs-Maximilians-Universität München**

**Leiter: Prof. Dr.med. Heinrich Netz**

**Perkutaner Verschluss des Vorhofseptumdefekts mit dem Device  
Nit-Occlud® ASD-R:  
Kurz- und mittelfristige Ergebnisse**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von  
Inge Barbara von Alvensleben  
aus  
Freiburg im Breisgau**

**2013**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

**Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Schmitz**

**Prof. Dr. Georg Nollert**

**Prof. Dr. Bernhard Kuch**

**Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Alexandra Heath**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR**

**Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2013**

## Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeines	
1.	Einführung: Der Vorhofseptumdefekt	4
2.	Kardiopulmonale Physiologie in geographischer Höhe	9
II.	Präklinische Phase	11
1.	Systematische Revision der Literatur	11
2.	Risikoanalyse	12
3.	Design eines neuen Okklusionssystems	14
4.	Tierversuche	21
	1. Versuche in Bogotá	21
	2. Versuche in München	28
III.	Klinische Phase	32
1.	Ethische und regulatorische Aspekte	32
2.	Studiendesign	32
3.	Patienten	33
4.	Methodik	34
5.	Ergebnisse	37
	a. Allgemeine Ergebnisse	37
	b. Implantationsergebnisse	39
	c. Verhalten der pulmonalen Druckwerte	44
	d. Sicherheitsaspekte	46
IV.	Diskussion	49
V.	Zusammenfassung und Aussicht	60
VI.	Literaturverzeichnis	61
VII.	Tabellen	73

# I. Allgemeines

## 1. Einführung: Der Vorhofseptumdefekt

Angeborene Herzfehler (AHF) sind die häufigste angeborene Organfehlbildung und zeigen eine Häufigkeit von 0,4 bis 0,9% bei allen lebend geborenen Säuglingen auf Meereshöhe<sup>1,2</sup>.

Der Vorhofseptumdefekt (ASD) stellt weltweit 6 – 10% aller angeborenen Herzfehler dar<sup>3,4</sup> und ist häufiger in geographischer Höhe als auf Meeresebene<sup>5,6</sup>. In unserem Zentrum (Kardiozentrum, La Paz, 3700 m ü.d.M.) ist der ASD der dritthäufigste AHF, etwa zweimal häufiger als auf Meereshöhe<sup>7</sup>. Er ist 1,5 – 3,5 mal häufiger bei Frauen als bei Männern<sup>3,8</sup>.

Das physiologische Foramen ovale verschließt sich normalerweise nach der Geburt, wenn durch Drucksteigerung im linken Vorhof das Septum an das Foramen ovale gepresst wird. In etwa einem Viertel der Bevölkerung bleibt das Foramen ovale durchgängig, was jedoch nicht als Herzfehler anzusehen ist und wenn überhaupt erst im Erwachsenenalter in Form von Migräne oder paradoxen Embolien symptomatisch wird<sup>9-11</sup>.

Zu Defekten kann es an mehreren Stellen des Septums kommen: Der mit 70 – 80% häufigste Defekt ist der eigentliche Fossa ovalis-Defekt (ASD II, Ostium secundum-Defekt). Es folgen der atrioventrikuläre Septumdefekt (ASD I, Ostium primum-Defekt, partieller AV-Kanal), ein Endokardkissendefekt im unteren Septumbereich mit 5 – 15% relativer Häufigkeit, und der Sinus venosus-Typ, der sich nahe der Einmündung der oberen oder der unteren Hohlvene befindet, mit 5 - 10%. Seltenerer Formen sind das Atrium commune und der Sinus coronarius-Typ mit 2%<sup>12</sup>.

Hier soll nur auf den Sekundum-Defekt eingegangen werden, da er mittels Implantat perkutan verschlossen werden kann.

Der ASD II ist weltweit der vierthäufigste angeborene Herzfehler in der pädiatrischen Bevölkerung; 3,7 von 10.000 Neugeborenen kommen mit dieser Erkrankung zur Welt<sup>3,4</sup>.

Ein Teil dieser Defekte kann sich spontan verschließen, vor allem wenn sie kleiner als 6mm sind.<sup>13,14</sup> Größere Defekte über 12 mm zeigen im Laufe des Wachstums bis ins Erwachsenenalter eine deutliche Größenzunahme<sup>15</sup>. Bei Erwachsenen ist die Häufigkeit des ASDs 30 – 40% aller Patienten mit nicht behandeltem AHF<sup>3,16</sup>.

Die Ursachen eines Vorhofseptumdefektes sind meist multifaktoriell: außer genetischen Anomalien wie das Holt-Oram-Syndrom<sup>16</sup> sind teratogene Noxen wie Rauchen,<sup>18</sup> Alkohol und Medikamente, sowie Infektionen mitverantwortlich. Auch die Ernährung ist relevant, dies zeigt sich in ärmeren Ländern, wo der allgemeine Bildungs-, Ernährungs- und der hygienische Standard oft unter dem Wünschenswerten liegt<sup>1</sup>. Das kanadische Geburtsfehlerregister verzeichnet einen Rückgang der ASDs um 20% seit Einführung der prophylaktischen Folsäuregabe in der Schwangerschaft<sup>19</sup>.

Genetische Faktoren sind auch bei nichtsyndromalen Menschen entscheidend, sowohl für die Entstehung von Herzfehlern wie dem ASD – hier häufig in Zusammenhang mit einer verlängerten atrioventrikulären Überleitung<sup>17,20,21</sup> - als auch die Entwicklung von pulmonalem Hochdruck<sup>7,22</sup>.

Neben der hypobaren chronischen Hypoxie und den schlechten Ernährungsbedingungen ist in der Höhe auch die hohe Sonnenstrahlenbelastung als Ursache mit einzubeziehen: laut einer israelischen Studie hat diese ebenfalls einen fördernden Einfluss auf die Ausbildung angeborener Herzfehler, und zwar vor allem zum Zeitpunkt der Konzeption.<sup>23</sup>

Mit geographischer Höhe nimmt die Inzidenz dieses Defektes zu; dies entspricht unseren Erfahrungen im Kardiozentrum in La Paz, Bolivien<sup>7</sup> und wird durch weitere Studien bestätigt<sup>5,6</sup>.

Die höhere Prävalenz in hypobarer chronischer Hypoxie ist wohl vor allem darauf zurückzuführen, dass durch den anhaltend erhöhten vaskulären Widerstand in den Lungengefäßen<sup>23</sup> auch der rechtsatriale Druck erhöht ist und dadurch zunächst den mechanischen Verschluss der Foramen ovale-Klappe verhindert.

Vor allem größere Defekte haben eine hohe Tendenz, im Zeitverlauf noch weiter zu werden, vermutlich durch den erhöhten Blutfluss (Parameter Qp/Qs) und die an sich nachgiebige Struktur des Vorhofseptums<sup>15</sup>. In einem Beobachtungszeitraum von über drei Jahren beobachteten McMahon et al. bei 68 von 104 Patienten (65%) eine Größenzunahme von durchschnittlich 0,8 mm pro Jahr; bei 31 Patienten (30%) sogar um 50% oder mehr. Diese Wachstumsrate ist also deutlich höher als die der Körperoberfläche in der gleichen Zeit<sup>15</sup>. Der hohe pulmonalarterielle Widerstand in geographischer Höhe könnte über Erhöhung des rechtsatrialen Drucks den Defekt noch weiter aufdehnen<sup>6</sup>.

Chen et al. berichteten über unterschiedlich hoch gelegene Regionen der chinesischen Provinz Qinghai, in der vorwiegend Tibeter leben. Sie fanden eine allgemeine Prävalenz angeborener Herzfehler von 0,72% in einer Gruppe von über 32.500 Schulkindern, die auf Höhen zwischen 2.500 und 4.200 m leben, und erkannte eine eindeutig steigende Tendenz zu Herzfehlern mit steigender Höhe des Wohnortes: auf 2500m fand er eine Prävalenz von 0,54%, auf 3.600m von 0,68% und auf 4200m 0,98%.<sup>5</sup> Auffällig ist einerseits der Anstieg der Prävalenz allgemein, andererseits die Häufigkeit einzelner Herzfehler auf verschiedenen Höhen: Chen errechnete eine Prävalenz des Vorhofseptumdefektes von 39,1% unter allen untersuchten herzkranken Kindern, auf 3.600m Höhe betrug diese sogar 42,8% aller angeborenen Herzfehler<sup>5</sup>.

In Bolivien leben über 5 Millionen Menschen in Höhen zwischen 2500 und 5000m ü.d.M.<sup>25</sup>

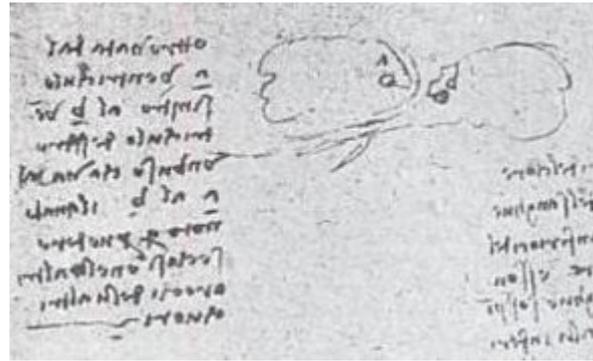
Aus Bolivien berichtete als erster Arzt im Jahr 1965 Alfonso Gamarra über angeborene Herzfehler; er arbeitete in den Minen Potosís und untersuchte über 126.000 Menschen, die in Dörfern zwischen 3734m und 4138m Höhe lebten. Er fand eine ASD-Prävalenz von 12,6%. Auch er fand einen Anstieg der allgemeinen Herzfehler-Prävalenz mit ansteigender Höhe<sup>26</sup>.

Eine mexikanische Studie von 1953 berichtet sogar von einer ASD-Prävalenz von 22%<sup>26</sup>.

Im Hochland von Peru, in dem Menschen gleichen ethnischen Ursprungs leben wie im bolivianischen Hochland, die Quechua und die Aymara, fanden Huicho et al. eine Herzfehler-Prävalenz von 1,5%<sup>27</sup>.

Die Patienten des Kardiozentrums in La Paz wohnen ganz überwiegend auf einer Höhe von 3.500 bis 4.000m ü.d.M; die meisten sind indigener Abstammung und gehören der ethnischen Gruppe der Aymara an. Bei 12,9% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurde ein isolierter ASD echokardiographisch diagnostiziert<sup>7</sup>, was einer 1,3 bis 2,1fach höheren Prävalenz gegenüber den Bewohnern auf Meereshöhe entspricht; es ist hier das dritthäufigste kinder-kardiologische Krankheitsbild.

Von Da Vinci bereits im Jahre 1513 beschrieben und gezeichnet, wurde die morphologischen Aspekte des ASD zum ersten Mal konkret 1875 vom Pathologen Rokitansky beschrieben<sup>28</sup>. Die erste klinische Bestandsaufnahme und Auswertung wurde 1941 von Bedford und Parkinson geleistet<sup>29</sup>. Obwohl Symptome oft erst in der zweiten oder dritten Lebensdekade auftreten, bedingen die Folgen von erhöhtem Blutstrom auf interatrialer Ebene auf die rechten



Herzhöhlen und die Pulmonalarterien eine Dilatierung der rechten Herzhöhlen, Rechtsherzinsuffizienz, Arrhythmien, Thrombembolien und pulmonalen Hypertonus<sup>30-32</sup>. Die direkte Verbindung zwischen der Erweiterung des rechten Vorhofs und dem Auftreten von Arrhythmien ist bekannt<sup>29</sup>. Diese stehen in direktem Zusammenhang mit dem Tod durch Schlaganfall; in Murphys Studie hatten alle erst im Erwachsenenalter behandelten Patienten, die durch einen Schlaganfall starben (22%), atriale Arrhythmien<sup>30</sup>.

Der erhöhte Lungenblutfluss verursacht mit den Jahren irreversible Schädigungen in den kleinen Lungengefäßen und dadurch ab der 4. Lebensdekade einen zunehmenden Lungenhochdruck bis zur Eisenmenger-Reaktion<sup>33,34</sup>.

Bei kleinen Kindern kann dieser erhöhte Blutfluss eine frühzeitige Korrektur erfordern, selbst vor dem Alter von zwei Jahren<sup>35</sup>, vor allem wenn sich die hämodynamische Wirkung darin zeigt, dass Patienten nicht an Gewicht zunehmen und rekurrende Atemwegsinfektionen haben<sup>36</sup>.

Der unbehandelte ASD ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. In Campbells Studie war die mittlere Lebenserwartung der unbehandelten Patienten 37,5 Jahre<sup>32</sup>. Andere Studien bestätigen dies<sup>30,31,37,38</sup>.

Die Veränderungen, die sich mit der Zeit an einem Herzen mit ASD ergeben, zeigen sich nicht nur durch die Dilatation rechten Herzhälfte, sondern auch durch einen kleinen linken Ventrikel aufgrund der Verringerung der dorthin transportierten Blutmenge; der größere Anteil des Herzzeitvolumens entweicht durch den ASD<sup>39-42</sup>.

Die frühzeitige Therapie verhindert die Entwicklung dieser pathologischen Veränderungen<sup>30,43-46</sup>. Die Symptome älterer Patienten beinhalten Luftnot, Herzklopfen, Müdigkeit, präkordiale Schmerzen, transitorische ischämische Attacken auf neurologischem Niveau, Kopfschmerzen und Schwindel; in vielen Fällen verschwinden diese Symptome oder verbessern sich zumindest erheblich nach dem Defektverschluss<sup>47</sup>. Obwohl Behandlungen im fortgeschrittenen Alter und selbst bei erhöhtem Lungendruck veröffentlicht wurden<sup>44</sup>, zeigen ältere Patienten häufig außer der typischen Symptomatik des erhöhten Lungenflusses mit Dilatation der Herzhöhlen auch andere Probleme, die die Behandlung erschweren: Vorhofflimmern, Rechtsherzinsuffizienz, erhöhte NYHA-Klasse (III-IV), valvuläre Kalzifizierungen, metabolische Syndrome und Koronargefäßkrankheiten<sup>30</sup>.

Angesichts dessen ist natürlich eine Behandlung nach Diagnosestellung im Kindesalter anzuraten, bevor bleibende Veränderungen auftreten.

Den ersten chirurgischen Verschluss führte Murray 1948 durch<sup>48</sup>; heutzutage ist es eine risikoarme Methode, die routinemäßig weltweit angewandt wird. Die Sterblichkeit liegt bei 0,5-1%<sup>49</sup>. Trotzdem ist diese Methode mit einigen Komplikationen assoziiert, wie Schmerzen und einer großen thorakalen Narbe<sup>50,51</sup>. Zwischen 2 und 7,9% der Patienten weisen auch Jahre nach der Operation noch einen Restshunt auf<sup>52</sup>. Die chirurgischen Komplikationen des ASD-Verschlusses treten mit einer Häufigkeit von 8,5% schwergradig, 6,1 % mittelgradig und 67% leichtgradig auf<sup>51</sup>. Vor der Möglichkeit des interventionellen ASD-Verschlusses rieten sogar manche Autoren ganz von der Behandlung erwachsener Patienten ab<sup>53</sup>.

King präsentierte der Welt 1976 eine Alternative zur Chirurgie am offenen Herzen<sup>54</sup> und Rashkind verbesserte sie noch mit einem Implantat, das mittels Haken am Herzen befestigt wurde<sup>55</sup>. Diese Forschungen mussten abgebrochen werden, da das Device zerbrach und einzelne Bestandteile embolisierten; Perforierungen und eine hohe Restshuntrate beendeten seine weitere Nutzung und Verbreitung<sup>56</sup>.

Verschiedene weitere Implantate wurden entwickelt, mit immer besseren Ergebnissen.

Studien, die Patienten nach Operation am offenen Herzen mit perkutan intervenierten Patienten vergleichen, berichten über gleiche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit (chirurgische und interventionelle Erfolgsraten), allerdings deutlich weniger Komplikationen und kürzere Krankenhausaufenthalte für die Device-Gruppe<sup>57</sup>. Bialkowski berichtet von einem zweitägigen Krankenhausaufenthalt bei Intervention gegenüber einem siebentägigen bei Operation<sup>58</sup>. In der gleichen Studie war die Komplikationsrate 8,5% in der intervenierten Gruppe und 68,2% in der chirurgischen. Rhythmusstörungen traten bei 2% in der ersteren gegenüber 30% in der letzteren auf<sup>58</sup>. 40% der operierten Patienten benötigten Bluttransfusionen, dagegen nur 2,1% der intervenierten<sup>58</sup>.

Auch treten bei der Chirurgie systemische Entzündungsprozesse<sup>59</sup> und neurologische Alterationen<sup>60</sup> aufgrund des Kontaktes des Blutes mit den Oberflächen der Herz-Lungenmaschine auf.

Die Vorteile der interventionistischen Methode gehen über den ästhetischen und psychologischen Aspekt hinaus. Die Komplikationen sind geringer und die neurologische Langzeitentwicklung intervenierter Kinder ist deutlich besser<sup>61</sup>.

Die Amplatzer-Implantate sind zurzeit die weltweit am häufigsten verwandten Verschlussysteme. Sie weisen ausgezeichnete Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit auf:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine systematische Revision der Literatur (SRL) durchgeführt. Ziel der Aufarbeitung war, auf Basis der publizierten Daten über das Amplatzer-Device ASO® eine Risikoanalysetabelle zu erstellen, um die möglichen Komplikationen ähnlicher Verschlussysteme zu erfassen. Die Vermeidung von Komplikationen ist eines der wichtigsten Ziele bei einem klinischen Einsatz, ebenso wie der Nachweis der Wirksamkeit des Eingriffs.

Die Auswertung der SRL bestätigte die sehr guten Ergebnisse des ASD-Verschlusses mit dem Amplatzer-Device<sup>47,62-76</sup>. Hier fanden wir eine Häufigkeit von 1,7%, 2,7% und 0,6% für leichte, mittelgradige und schwere Komplikationen.

Somit stellt sich natürlich die Frage, ob es sinnvoll und notwendig ist, ein weiteres Verschlussystem zu entwickeln. In armen Ländern bewirken der Entwicklungsstand des Landes und die daraus folgenden Armutsbedingungen eine höhere Anzahl angeborener Fehlbildungen<sup>1</sup>. In Bolivien und einigen anderen dieser Länder kommt die Höhe als Risikofaktor hinzu.

Es besteht kein Zweifel, dass diese Patienten weltweitem Goldstandard behandelt werden müssen; das bedeutet für die meisten Patienten mit ASD den perkutanen Deviceverschluss. Ein erhebliches Problem für Länder wie Bolivien besteht darin, dass die bisher auf dem Markt erhältlichen entsprechenden Produkte zu teuer sind<sup>77,78</sup>.

Die Herausforderung bestand also darin, ein qualitativ hochwertiges und vergleichbares Produkt zu einem niedrigeren Preis zu entwickeln.

Das Device Nit-Occlud® ASD-R besteht wie sein Äquivalent von Amplatzer aus Nitinol (55% Nickel, 45% Titan), eine Legierung, deren wichtigste Eigenschaften ein herausragender Widerstand und eine hohe Fähigkeit zur Energieabsorption sind; dadurch kann Nitinol Spannungen viermal schneller als Stahl abfangen und ist somit wesentlich stabiler<sup>79</sup>.

Trotz insgesamt hervorragender Ergebnisse des Amplatzer-Systems traten laut Auswertung der SRL dabei Embolisierungen in 27 Patienten (0,57% der analysierten Fälle), Perforierungen mit Hämoperikard in 4 Patienten (0,08%) und Tod durch Multiorganversagen oder aus unbekanntem Gründen in elf Patienten (0,23% der Fälle) auf<sup>47,62-76</sup>.

Das Nit-Occlud-System weist einige Neuerungen im Design gegenüber dem Amplatzer-Device auf, die vor allem das Risiko dieser schweren Komplikationen verringern sollen. Zudem ist der Nit-Occlud® ASD-R deutlich kostengünstiger als das Amplatzer-Device ASO®.

Die neue Methode musste bewertet werden nach Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern, Einfachheit der Implantierungstechnik, Möglichkeit der Repositionierung und der Bergung im Fall einer Embolisierung, niedriger Restshuntrate, Biokompatibilität des Materials, angemessenem Device-Profil und Abwesenheit von Devicebrüchen und -deformierungen im Verlauf<sup>80</sup>.

Wir analysieren die Ergebnisse einer ersten Serie von Patienten mit ASD II, die mit dem neuen Implantat behandelt wurden, unter besonderer Beachtung der technischen und medizinischen Komplikationen und der Wirksamkeit des Verschlusses mit diesem Device.

Die Ergebnisse werden anschließend im Vergleich zu den bei einer systematischen Revision der Literatur über den perkutanen ASD-Verschluss mit dem Amplatzer – Device ASO® erhaltenen Daten diskutiert.

## 2. *Kardiopulmonale Physiologie in geographischer Höhe*

Ungefähr 140 Millionen Menschen leben in Städten, die mehr als 2500 m über dem Meeresspiegel liegen. Von dieser Gruppe leben 80 Millionen Menschen in Asien und 35 Millionen Menschen in den Anden<sup>24</sup>.

In Bolivien leben knapp 5 Millionen Einwohner in Höhen über 2500 m, einige sogar in bis zu 5000m Höhe<sup>25</sup>. Sie sind gut an das Leben in dieser Höhe angepasst.<sup>24</sup>

Die Zeit, die für eine Adaptation beim Menschen nötig ist, um sich von Meereshöhe auf das Hochland umzustellen, hängt von mehreren Faktoren ab. Der Zeitbedarf und die Höhe sind direkt proportional. Das heißt, je höher, desto mehr Zeit ist für die Adaptation notwendig<sup>81,82</sup>.

Auch wenn in der Höhe die niedrigeren Temperaturen, die geringere Luftfeuchtigkeit sowie die stärkere Sonnenstrahlung berücksichtigt werden müssen - die Temperatur sinkt um 6,5 °C je 1000 m Höhe, die Sonnenstrahlung erhöht sich um jeweils 4%<sup>82</sup> - scheint die chronische hypobare Hypoxie der Hauptfaktor bei der Anpassung zu sein.

Der atmosphärische Druck liegt auf Meereshöhe bei 760 mmHg, auf 3600 m noch etwa 520 mmHg. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) des Blutes sinkt aufgrund des reduzierten Luftdrucks von 90-100 mmHg in Meeresniveau auf nahezu 60 mmHg in 3600 m Höhe, also umgekehrt proportional zur Höhe. Peñaloza et al. stellten eine Studie vor, in der Messungen in Peru einen PaO<sub>2</sub> von 90 mmHg auf Meereshöhe (Lima) gegenüber 50mmHg auf 4540 m (Morococha) ergeben. Der CO<sub>2</sub>-Partialdruck sinkt laut ihrer Daten parallel von 40mmHg auf 29 mmHg. Die Sauerstoffsättigung sank von 97% auf 79%<sup>24</sup>.

Rezeptoren des Corpus caroticum nehmen das niedrige Sauerstoffangebot wahr und leiten das Signal an das Atemzentrum des Gehirns weiter. Die ventilatorische Antwort ist eine Erhöhung der Atemfrequenz und Vertiefung der Inspiration. Durch diese Kompensationsmechanismen erhöht sich der PaO<sub>2</sub>, der PaCO<sub>2</sub> hingegen sinkt. Die Hypokapnie bedingt eine Alkalose, welche wiederum hemmend auf das respiratorische Zentrum einwirkt: die Atmung normalisiert sich innerhalb der nächsten Tage<sup>82,83</sup>.

Der längere Aufenthalt in der Höhe erfordert eine umfassende Anpassung. Diese anhaltenden Veränderungen, die die Gewebeoxygenierung verbessern bzw. effizienter regulieren - die zeitabhängige Erhöhung der Sensibilität der Chemorezeptoren des Corpus caroticum sowie die Regulierung des partiellen CO<sub>2</sub>-Drucks -, werden respiratorische Plastizität genannt. Bavis et al. stellten Ergebnisse des 1. Internationalen Kongresses über Atmungsbiologie (Bonn 2006)<sup>83</sup> vor, welche übereinstimmend mit Powell<sup>84</sup> nicht mehr wie zuvor angenommen atmungsabhängigen Stimuli wie einer Änderung des pH-Wertes den größten Stellenwert beimessen; vielmehr ist ihnen zufolge vor allem die Plastizität in zellulären und molekularen Mechanismen der Rezeptoren des Corpus caroticum für die Hypoxieanpassung der Atmung. Arias-Stella veröffentlichte mehrere Studien, die eine mit dem Alter zunehmende Hyperplasie des Corpus caroticum bei Höhenbewohnern zeigen<sup>85</sup>. Diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestätigt<sup>86,87</sup>. Die Anpassungsmechanismen des Metabolismus an das Leben in der Höhe finden nicht nur individuell, sondern auch über Generationen statt<sup>88,89</sup>.

Weitere Mechanismen der Adaptation, das heißt besseren Oxygenierung des Gewebes trotz geringeren Sauerstoffangebots, sind die Verdichtung des Kapillarnetzes und der Anstieg der Mitochondrienzahl<sup>90</sup>. Auch mitochondriale ATP-sensitive Kaliumkanäle in Herzmuskelzellen, reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid und Proteinkinasen scheinen bei den kardioprotektiven Mechanismen der Anpassung an hypobare Hypoxie eine Rolle zu spielen<sup>90</sup>.

Durch eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie der Lungenvitalkapazität<sup>91</sup> und die vermehrte Erythropoetin-induzierte Hämoglobinbildung<sup>92</sup> werden einerseits das Herzzeitvolumen, andererseits die Sauerstofftransportkapazität gesteigert.

Der Organismus von Einheimischen hat also offenbar ausreichende Adaptationsmechanismen gefunden, um ein Gleichgewicht für das Leben in hohen Gegenden zu erlangen:

Die systolischen Normalwerte für den Lungendruck liegen zum Beispiel für La Paz auf 3600m Höhe bei  $32 \pm 6,4$  mmHg<sup>93</sup>. Der systolische Lungendruck kann in Ruhe bis auf 45mmHg steigen, ohne dass er als pathologisch angesehen werden muß<sup>94</sup>.

Peñaloza und Arias-Stella<sup>24</sup> zeigen in einer umfassenden Analyse verschiedener Studien vor allem aus dem Himalaya und den Anden die höhenbeeinflusste Entwicklung des Lungenkreislaufes bei gesunden Menschen. Ist der Druck in der Pulmonalarterie bei Geburt noch ähnlich im Tief- und Hochland (durchschnittlich 60 mmHg), sinkt er auf Meereshöhe anschließend rasch ab. Im Hochland hingegen bleibt ein gewisser Grad an pulmonalem Hochdruck bis ins Erwachsenenalter bestehen: nach 72 Stunden wurde der Druck mit 55mmHg gemessen, in ein- bis fünfjährigen Kindern mit 45 mmHg. Jugendliche und Erwachsene zeigten noch einen mittleren Lungendruck von  $28 \pm 10,5$  mmHg. Der Gefäßwiderstand war fünfmal höher als bei Tiefländern. Autopsien belegten eine Persistenz der „fetalen Struktur“ mit einer erhöhten Zahl glatter Muskelzellen in den kleinen Pulmonalarterien und anhaltender Muskularisierung der Arteriolen bei Höhenbewohnern; auf Meereshöhe bildet sich diese Muskulatur sehr schnell zurück, das Lumen weitet sich. Die Hauptursache des Lungenhochdrucks bei gesunden Höhenbewohnern ist die hohe Anzahl glatter Muskelzellen in den distalen pulmonalen Arterien und Arteriolen, welche den Gefäßwiderstand erhöhen. Vasokonstriktion ist nur ein sekundärer Faktor. Dies wird noch belegt durch die Tatsachen, dass sich der Lungendruck bei Hochländern, die ins Tiefland ziehen, erst nach zwei Jahren angleicht, sowie dass der Lungendruck bei Sauerstoffgabe nur um 15-20% sinkt<sup>24</sup>.

Die Ausrichtung der bei kleinen Kindern normalerweise rechtsorientierten QRS-Achse blieb in diesen Studien bei Menschen, die über 4200 m Höhe wohnen, gleich. Die postnatale Persistenz der erhöhten Lungendruckwerte wird als Erklärung für ein gehäuftes Vorkommen des Vorhofseptumdefektes in hoch gelegenen Gegenden herangezogen<sup>24</sup>.

Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen geographischer Höhe und dem Ausmaß des Lungenhochdrucks. Zudem spielt auch die Zahl der Generationen, die Menschen im Hochland leben, eine Rolle: Tibeter, die seit Menschengedenken in großen Höhen leben, weisen niedrigere Pulmonalisdrücke auf als Menschen, die erst seit wenigen Generationen in vergleichbarer Höhe leben<sup>24,95</sup>. Eine über Generationen entwickelte, offenbar vererbliche Höhenadaptation legt auch eine chinesische Studie nahe: Die genetische Analyse der Herzmuskelzellen zeigte bei Hühnern, die seit Jahrhunderten in großer Höhe leben, einen deutlichen Anstieg von Transkripten, die unter anderem an Zellwachstum und Muskelkontraktion beteiligt sind<sup>96</sup>.

## II. Präklinische Phase

### 1. *Systematische Revision der Literatur über die Sicherheit und Wirksamkeit des Amplatzer® Septal Occluder (ASO)*

Unter allen Verschlussystemen, die derzeit auf dem Markt sind, ist der Amplatzer Septal Occluder (ASO, AGA Medical, jetzt Teil von St. Jude) der gebräuchlichste bei der Indikation zum Verschluss des Secundum-Vorhofseptumdefektes. Er besteht aus einem Geflecht verlöteter Nitinoldrähte mit inneren Lagen von Polyester-Patchgewebe.

Sinn der systematischen Revision der Literatur war es, mit Hilfe der publizierten Daten eine Risikoanalysetabelle zu erstellen, um die möglichen Komplikationen als Basis für Verbesserungen durch ein neues System zu erfassen. Neben dem Beweis der Funktionalität ist die Prävention von Komplikationen eines der wichtigsten Ziele im Vorfeld einer klinischen Studie.

Das in dieser Studie vorgestellte Nit-Occlud-System besteht aus einem einzigen, verflochtenen Nitinoldraht mit einer linksseitigen äußeren Lage eines Polyesterpatches und einer Polyestermembran innerhalb der rechten Scheibe (siehe II. 3.). Bautechnisch bedingt ergeben sich dennoch ähnliche Aspekte wie beim ASO bezüglich der Basismaterialien und der biologischen Aspekte der Systeme (Indikation sowie Kontakt mit denselben Körperteilen) weshalb die Literaturrecherche über den ASO erfolgte.

Als Variablen wurden die Einschlusskriterien, die Größe der Patientenkohorten, das Patientengewicht, der maximale Durchmesser des Defektes, das Verhältnis Device-Defekt, der Zeitraum und die Art der Kontrollen, die Verschlussraten während der Kontrollzeit und die Komplikationen bei und nach den Eingriffen definiert.

Es wurden 16 klinische Studien in der Literatur ausgewählt<sup>47,62-76</sup>, die in den letzten 10 Jahren in renommierten indexierten Zeitschriften publiziert wurden.

Es wurden nur Arbeiten berücksichtigt, deren Patientenzahl größer als 10 war, das Gewicht der Patienten größer als 10 kg, das benutzte Verschlussystem eindeutig als ASO identifiziert werden konnte und die Zielgrößen Wirksamkeit und Sicherheit darstellten<sup>47,62-76</sup>.

Es folgt eine Übersicht der Metadaten:

1. Die akkumulative Größe der Patientenkohorte war 5487, mit einem Durchschnitt von 343 Patienten pro Studie. Die kleinste Studiengruppe umfasste 27, die größte 3460 Patienten.
2. Das Gewicht variierte von 14,6 bis 76,1 kg mit einem Durchschnitt von 39,5 kg.
3. Der maximale Durchmesser der Defekte war im Durchschnitt in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) 19,1 mm, in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) 17,8 mm und in der angiographischen Messung 18,6 mm. Der kleinste ASD wurde in der angiographischen Messung mit 4 mm, der größte mit 40 mm angegeben.
4. Die sofortige prozentuale Verschlussrate lag im Mittel bei 65%. Im Umkehrschluss war die Rate der residualen Shunts direkt nach der Intervention 35%.

5. In der echokardiographischen Kontrolle nach 24 Stunden war die Verschlussrate 89%, nach einem Monat 90%, nach drei Monaten 92%, nach sechs Monaten 94% und nach einem Jahr 95%.
6. Bei 235 von 4657 Patienten (5%) mit einem Vorhofseptumverschluss mittels ASO traten Komplikationen verschiedenen Schweregrades auf, davon leichte (1,7%), mittelgradige (2,7%) und schwerwiegende (0,6%) Komplikationen (s. Tabelle 1).
7. Die Interventionszeit lag im Mittel bei  $78 \pm 23,2$  Minuten. Die Durchleuchtungszeit lag im Durchschnitt bei  $18,3 \pm 11,3$  Minuten.

## 2. *Risikoanalyse*

### *Durchführung*

Die Risikoanalyse wurde als Metaanalyse auf der Basis eines Registers und der Klassifikation aus der in der Literatur gemeldeten Komplikationen durchgeführt. In der systematischen Revision der Literatur wurden mehrere Komplikationen und elf Todesfälle identifiziert. Diese Risiken sind über folgende Kriterien bewertet worden:

- Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen
- Schweregrad der Komplikationen
- Bezug auf allgemeine Risiken einer Herzkatheteruntersuchung
- Bezug auf allgemeine Risiken des Sedierungs- oder Anästhesieverfahrens
- Bezug auf die eigentliche Intervention (Implantatrisiken)
- Möglichkeit, diese Risiken durch präventive Maßnahmen zu minimieren
- Möglichkeit, diese Komplikationen zu behandeln

In Tabelle 1 im Anhang sind die Komplikationen aufgelistet, die in den Studien der systemischen Literaturrevision<sup>47,62-76</sup> berichtet wurden.

### ***Bewertung***

Im Folgenden wird eine Bewertung der Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen mit Bezug auf allgemeine Risiken einer Herzkatheteruntersuchung sowie der Implantationsprozedur eines Okkluders vorgenommen.

Die allgemeine Komplikationsrate bei einem ASD-Verschluss mit einem ASD-System liegt in den untersuchten Studien bei 5%. Die allgemeine Mortalität, bezogen nur auf die Herzkatheteruntersuchung und Implantation, beträgt nach Auswertung dieser Daten 11/ 4657 (0,23%), wobei die Todesursache jedoch nicht immer angegeben ist.

### ***Schweregrad der Komplikationen***

Die Autoren haben die Komplikationen in leicht, mittelgradig und schwergradig eingeteilt. In der vorliegenden Arbeit werden sie wie oben dargestellt in der Tabelle eingeordnet. Daraus ergibt sich, dass bei einer solchen Herzkatheteruntersuchung das allgemeine Risiko, eine leichte Komplikation zu erleiden, 1,7% beträgt, während die Wahrscheinlichkeit einer mittelgradigen Komplikation bei 2,7%, und die einer schwergradigen Komplikation nur bei 0,6% liegt.

### ***Mortalität***

Im gesamten Patientenkollektiv sind elf Todesfälle aufgetreten. Zwar ist in keinem Fall ein Zusammenhang mit dem Okkluder oder der Implantationsprozedur hergestellt worden, jedoch sind auch keine Todesursachen angegeben, die einen Zusammenhang gänzlich ausschließen. So muss das Todesrisiko der Implantationsprozedur mit 0,23% angegeben werden (11/4657).

### 3. *Design eines neuen Verschlusssystems*

Die Firma pfm S.R.L. Bolivia, ein Tochterunternehmen der deutschen pfm-Gruppe (pfm medical ag, Köln), hat ein neues System zum perkutanen Verschluss des Vorhofseptumdefekts entwickelt, das einerseits den ökonomischen Möglichkeiten auch ärmerer Länder entgegenkommen und andererseits auch das Risiko schwerer Komplikationen noch vermindern sollte. Der Markenname ist Nit-Occlud® ASD-R; es mittlerweile CE-zertifiziert (CE 0124). Weitere Informationen darüber sind unter [www.pfmbolivia.com](http://www.pfmbolivia.com) zu erhalten.

#### a. **Das Implantat**

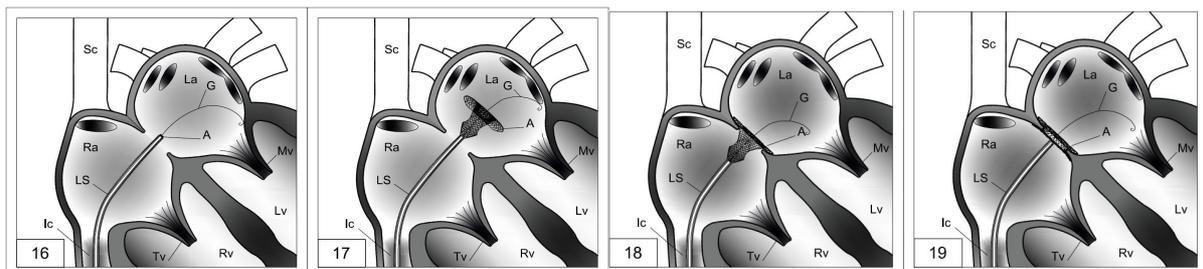
Für den Einsatz bei dieser Patientengruppe sind verschiedenste Anforderungen zu berücksichtigen, folgenden haben bei dem Design des Systems eine dominante Rolle gespielt:

- einfache Handhabung, minimal invasiv für den Patienten
- biokompatibles Material
- röntgenologisch und echokardiographisch gute Sichtbarkeit für die Implantation und Kontrolle nach der Implantation
- einfache Bergung für den Fall einer Embolisierung
- rasche Endothelisierung
- vergleichsweise niedrige Kosten

#### b. **Der ASD-R und das Freisetzungssystem**

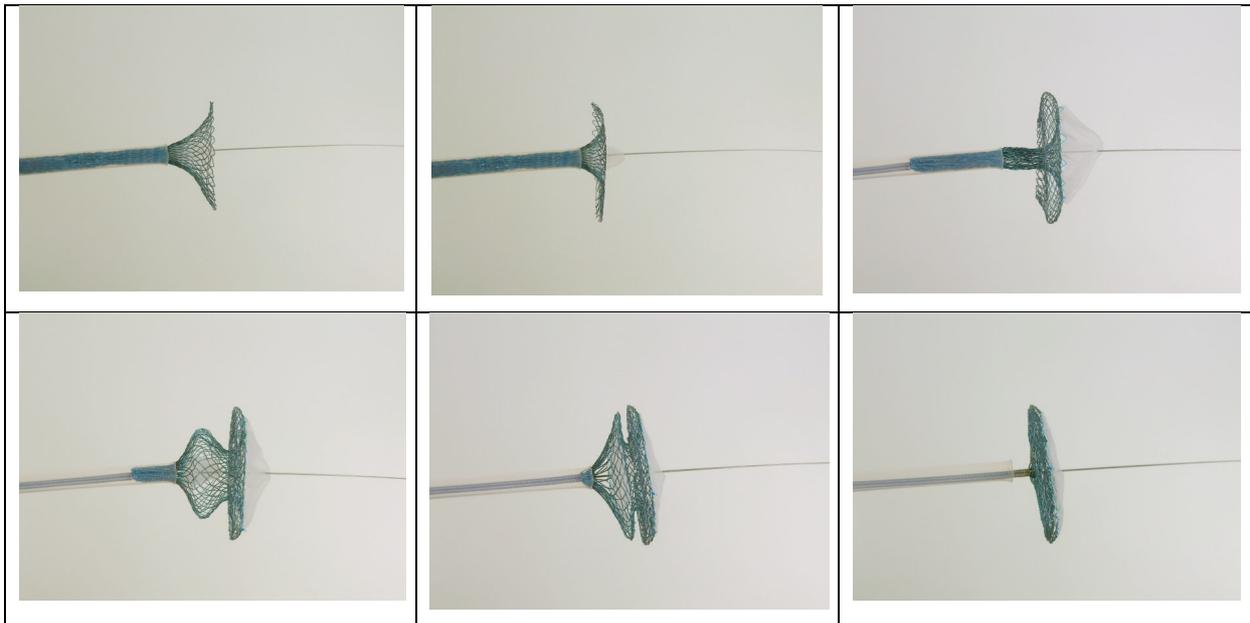
##### *Das Device*

Der Nit-Occlud® ASD-R ist ein System, das zum Verschluss eines Vorhofseptumdefektes konzipiert wurde (Abb. 1).



**Abb. 1:** Schematische Darstellung des Okkluders und der theoretischen Einpassung in einen Vorhofseptumdefekt.

Das eigentliche Verschlussssystem wird durch einen einzigen Draht aus Nitinol ohne Schweißpunkte hergestellt.



**Abb.2:** Darstellung der Konfigurierung des Nit-Occlud® ASD-R. Nitinol hat die Eigenschaft, die gewünschte Form beizubehalten, nachdem es mittels thermischer Behandlung geformt wurde.

Nitinol ist eine Formgedächtnislegierung. Der Name leitet sich von **N**ickel, **T**itan und dem **N**aval **O**rdnance **L**aboratory her, an dem der Werkstoff entwickelt wurde (Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, 2009). Es handelt es sich um eine spezielle Legierung, die zu 45% aus Nickel und zu 55% aus Titan besteht; sie hat ein mechanisches Formgedächtnis, das heißt auch bei starker Verformung kehrt das Material bei Entlastung durch seine innere Spannung wieder in seine in drei Erhitzungsprozessen „gelernte“ Ursprungsform zurück. Die Legierung ist bis 650°C verwendbar, [korrosionsbeständig](#) und hochfest, dabei jedoch bis ca. 8 % [pseudoelastisch verformbar](#); bei pseudoelastischen Materialien beruhen die hohen reversiblen Dehnungen auf einer durch die Belastung induzierte Phasenumwandlung (und nicht auf dem Auseinanderrücken von Atomen); die reversible Dehnung beim pseudoelastischen Materialverhalten ist um etwa das Zehnfache größer als bei der normalen Elastizität<sup>97,98</sup>.

Der hohe Nickelgehalt in Nitinol erforderte Studien zum Nachweis einer guten Biokompatibilität. Nickel kann die Zellteilung hemmen und zu lokalen und systemischen allergischen Reaktionen führen<sup>99</sup>; in Industrieländern ist es das häufigste Kontaktallergen<sup>100</sup>. Alle implantierten Materialien rufen Fremdkörperreaktionen hervor, deren Ausmaß den Grad der Biokompatibilität bestimmt. Die Biokompatibilität steht in direkter Beziehung zu dem Korrosionsverhalten eines Materials in einem spezifischen Milieu und seiner Tendenz, potenziell toxische Ionen freizusetzen.

Nitinol wird in der Literatur mehrheitlich eine gute Biokompatibilität attestiert, da Nickel und Titan eine extrem starke intermetallische Bindung eingehen und sich auf der Implantatoberfläche eine schützende Titanoxid-Schicht bildet. Diese Schicht erhöht die Oberflächenstabilität und bietet damit Schutz vor Nickeloxidation und -freisetzung<sup>101,102</sup>.

Eine Vielzahl von Studien, die sich mit den Korrosionseigenschaften, der Biokompatibilität und der Freisetzung von Nickelionen aus Nitinol befassten, wurde von Es-Souni et al. verglichen<sup>103</sup>. Hier wurde gezeigt, dass NiTi-Memorymetalle im Allgemeinen gute Korrosionseigenschaften aufweisen, in den meisten Fällen bessere als konventionelle Implantatsmaterialien wie rostfreier Stahl oder Co-Cr-Mo-Legierungen.

Das extrem gute Formgedächtnis dieses Metalls macht es zu einem idealen Werkstoff für interventionelle Behandlungsverfahren, weil es sich einerseits gut in die Katheter ziehen lässt und andererseits nach Herausschieben aus dem Katheter immer wieder die vorgegebene Form annimmt. Das Verschlussystem wird über einen Katheter zum Zielgebiet gebracht und nach der Positionierung dort freigesetzt. Solange der Okkluder noch über den Führungsdraht an dem Schiebedraht befestigt ist, kann er repositioniert oder ganz in den Katheter zurückgeholt werden. Die distale, linke Scheibe ist in ihrer Rekonfiguration und Endform einzigartig. Nachdem sie aus dem Katheter geschoben wird, faltet sich die Scheibe nach rückwärts, so dass keine traumatischen Ränder entstehen. Diese Scheibe dient zum Rückhalt auf der linken Seite des Vorhofseptums. Das zwischen beiden Scheiben befindliche Mittelstück hat eine elastische, selbstausdehnungsfähige zylindrische Struktur, die dem 1,1fachen Durchmesser des Defektes entspricht und ihn komplett verschließt. Die Vorrichtung ist sehr flexibel, so dass sie sich an jede Defektform adaptieren kann. Beide Rückhaltescheiben sind gleich groß. Auf der distalen Scheibe sowie innerhalb der proximalen Scheibe sind Polyestermembranen mit Polypropylenfäden quer zur Blutstromrichtung angenäht (Abb.3). Polypropylenfäden werden seit längerer Zeit in der Herzchirurgie verwendet und sind für den klinischen Einsatz zugelassen. Des Weiteren besitzt der Nit-Occlud® ASD-R zwei Platinplättchen, um röntgenologisch eine bessere Erkennbarkeit zu erreichen.



**Abb. 3: Nit-Occlud® ASD-R Prototyp in proximaler, Seiten- und distaler Ansicht. Eine Polyestermembran bedeckt die linksatriale (distale) Scheibe, die andere ist im Inneren der rechtsatrialen Scheibe befestigt.**

Der ASD-R-Okkluder wird bisher in 13 verschiedenen Größen für Defekte bis zu 30 mm Durchmesser gefertigt. Für die Wahl des adäquaten Okkluders ist die Messung des ASD-Durchmessers per Stop-Flow-Technik entscheidend; die Empfehlung des Herstellers lautete bis 2011, einen Stent mit dem 1,1 fachen ASD-Durchmesser zu wählen. (Abb. 4).

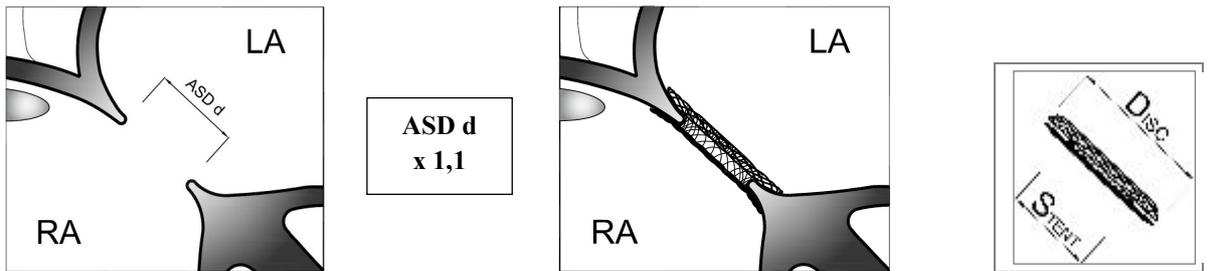


Abb. 4: Die Auswahl des Systems (bis 2011): Nach Messung des Defektdurchmessers (ASDd) mittels der Stop-Flow-Technik wurde das Implantat ausgewählt. RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof.

Tabelle 2 zeigt die verfügbaren und je nach Defektdurchmesser bis 2011 empfohlenen Okkluder-Größen sowie die jeweils empfohlenen Einführschleusen (in French).

Stent (mm)	Retentions- scheibe (mm)	Breite (mm)	Einführ- schleuse (French)
4		4	5
6		4	6
8	16	4	7
10	19	4	8
12	22	4	8
14	24	4	8
16	28	4	9

Stent (mm)	Retentions- scheibe (mm)	Breite (mm)	Einführ- schleuse (French)
18	30	4	10
20	33	4	11
22	35	4	12
24	38	4	12
26	40	4	13
28	42	4	14
30	45	4	14

Tab. 2: Auflistung der je nach Defektdurchmesser empfohlenen Okkludergrößen und Einführschleusen (bis 2011)

Zur einfacheren Handhabung im Katheterlabor und damit zur Fehlervermeidung wurden die Empfehlungen 2011 geändert: das entsprechende Device sowie die Einführschleuse werden nun anhand einer Tabelle (Tabelle 3) ausgewählt. Allgemein soll der Stent etwa 1 bis 2 mm größer sein als der größte mittels Stop-flow-Technik ermittelte Defektdurchmesser (Abb. 5).

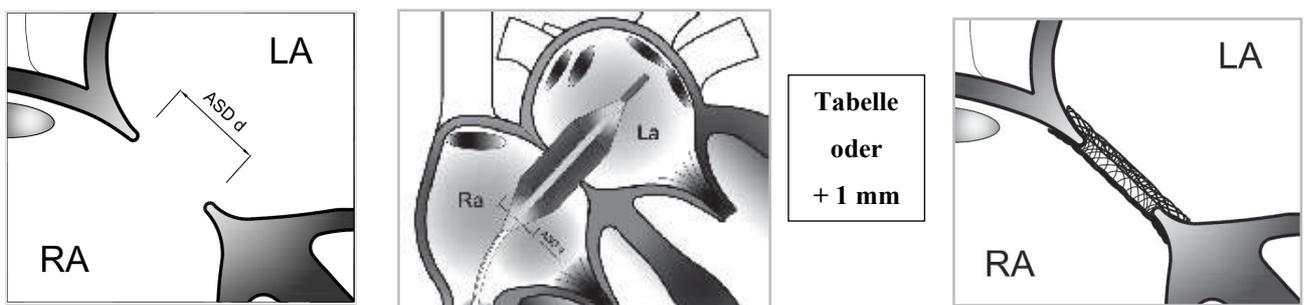


Abb. 5: Aktuelle Empfehlung zur Device-Auswahl nach Stop-Flow-Messung

<b>Device-Durchmesser</b>	<b>Stent-Durchmesser</b>	<b>Abstand Stent zu Devicerand</b>	<b>ASD-Durchmesser (Stop-Flow)</b>	<b>Einführungsschleuse</b>
<b>(mm)</b>	<b>(mm)</b>	<b>(mm)</b>	<b>(mm)</b>	<b>(French)</b>
16	8	4	von 6 bis 7	8 F
19	10	4,5	von 7,1 bis 9	8 F
22	12	5	von 9,1 bis 11	9 F
24	14	5	von 12,1 bis 13	9 F
28	16	6	von 14,1 bis 15	10 F
30	18	6	von 15,1 bis 17	11 F
33	20	6,5	von 17,1 bis 19	12 F
35	22	6,5	von 19,1 bis 21	13 F
38	24	7	von 21,1 bis 23	13 F
42	26	8	von 23,1 bis 25	13 F
44	28	8	von 25,1 bis 27	14 F
47	30	8,5	von 27,1 bis 30	14 F

**Tab. 3: Aktuelle Empfehlung zur Device-Auswahl.**

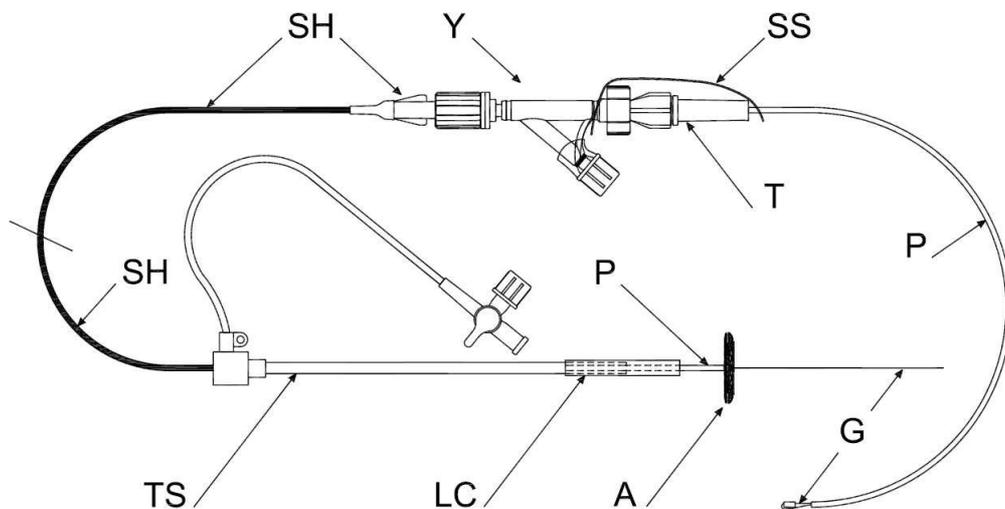
Die Firma pfm S.R.L. garantiert den Nachweis durch mehrere Prüfverfahren vor und nach Sterilisation, dass das Implantat biokompatibel und antipyrogen ist.<sup>104,105</sup>

### *Einzelne Teile des Systems*

Das Implantat wird aus Nitinoldraht gefertigt; die zusätzlichen Elemente bestehen aus Polyestermembranen, Polypropylenfäden und Platinmarken wie oben beschrieben.

Das Implantations- und Freisetzungssystem besteht aus folgenden Teilen (Abb. 6):

- P: Der Schiebedraht (Pusher) aus 0,3 mm dickem Edelstahl draht wird benutzt, um den Okkluder durch das lange Einführbesteck vorzuschieben.
- Die Fixierdrähte aus 0,1 mm dickem Edelstahl draht verlaufen innerhalb des Pusher-Drahtes und sind Teil des Freisetzungssystems.
- G: Der Sicherheits- oder Führungsdraht aus 0,4 mm dickem Nitinol ist ein wichtiger Teil des Systems. Durch Zug an diesem Draht wird das Implantat freigesetzt.
- Y: Der Y-Konnektor, 10 French, ist der Fixierpunkt am distalen Ende des Systems. Die Fixierdrähte werden seitlich aus diesem Konnektor ausgeführt und durch eine Schraubkappe gesichert.
- T: Die Fixierschraube des Konnektors fixiert den Sicherheitsdraht während der Manipulationen.
- SS: Das Sicherheitsband verhindert eine vorzeitige Ablösung des Implantates. Es muss zuerst entfernt werden, um die Ablösung durchführen zu können.
- LC: Die Einführhülse ist eine kleine 5 cm lange durchsichtige Hülse, die als Ladehilfe für die kurze Schleuse dient.
- TS: Die kurze Schleuse ist die Ladehilfe für die lange Implantationsschleuse. Durch den Dreiwegehahn im Seitenschluss wird das System durchspült und entlüftet.



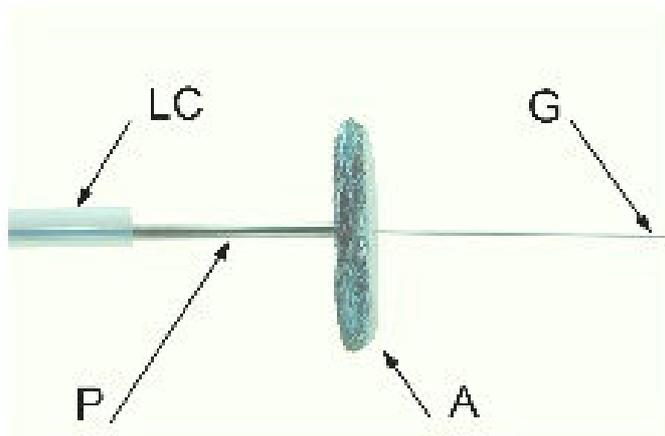
**Abb. 6: Okkluder und Freisetzungssystem: A: Okkluder, SS: Sicherheitsband, SH: Schleuse des Pushers, T: Schraubsystem, G: Führungsdraht, Y: Konnektor, P: Schiebedraht, „Pusher“, LC: Kleine Hülse als Ladehilfe, TS: kurze Schleuse.**

### ***Das Freisetzungssystem***

Der Okkluder und das Freisetzungssystem werden im Fertigungsbereich vormontiert.

Das Verschlusssystem ist mit dem Freisetzungssystem durch einen Sicherheits- bzw. Führungsdraht, der die sogenannten Fixierdrähte sichert, verbunden.

Dieser Draht steht zentral 10 cm aus den letzten Maschen der Retentionsscheibe heraus und ist röntgendicht (Abb. 7 und 20).



**Abb. 7: Seitenansicht.** Der Sicherheits- oder Führungsdraht (G) kommt aus dem Schiebedraht („Pusher“, P) und durchquert das System. Distal steht der Draht ungefähr 10 cm aus dem Okkluder heraus und ist mit einem weichen Ende versehen.

Die Fixierdrähte sind im Inneren des Schiebedrahtes („Pusher“) positioniert und werden hinten über einen Y-Konnektor ausgeführt. Durch Ziehen des Sicherheits-/Führungsdrahtes werden die Schlaufen der Fixierdrähte vom Implantat gelöst. Damit dieser Vorgang nicht unbeabsichtigt geschieht, ist der Sicherheitsdraht durch ein Schraubsystem gesichert.

Der Nit-Occlud® ASD-R ist in der EU-Klassifizierung als kardiologischer Okkluder der Klasse III eingestuft. Zur Erlangung der CE-Kennzeichnung werden Medizinprodukte in Klassen eingeteilt. Für die Produkte der Klassen IIb und III wird ein hohes Gefahrenpotential postuliert; eine Kontrolle erfolgt durch eine benannte Stelle in Bezug auf die Auslegung der Produkte sowie ihre Herstellung. Die Klasse III ist den kritischsten Produkten vorbehalten, deren Inverkehrbringen eine ausdrückliche vorherige Zulassung im Hinblick auf die Konformität erfordert. Es sind Produkte, die lebenslang im Bereich des Herzens oder dem zentralen Kreislauf- oder Nervensystem verbleiben.

#### **4. *Tierversuche***

Aufgrund der Parallelen werden hier Tierversuche mit dem Nit-Occlud PFO-Device vorgestellt, die zur Testung der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Implantats dienen. Im ersten Versuch wurden vor allem die Gewebereaktion und die Endothelisierung im Verlauf betrachtet, im zweiten Versuch die Rekonfiguration und die perkutane Bergungsmöglichkeit im Falle einer Embolisierung.

##### **1. Versuche in Bogotá:**

###### **a. Einführung**

Beim ersten der hier vorgestellten Versuche wurde dieser Okkluder in drei akuten und zehn chronischen Schweinemodellen eingesetzt. Ziel war die Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und lokalen Effekte. Persistierende Foramina ovalia sind zwar kleiner, Lokalisation sowie das Design der Implantate jedoch gut vergleichbar mit dem Sekundum-Vorhofseptumdefekt und seinem Verschluss mit dem Nit-Occlud® ASD-R.

Die Studie wurde im Jahr 2004 in der Fundación Cardioinfantil in Bogotá, Kolumbien durchgeführt. Die Ergebnisse der PFO-Studie dienen der präklinischen Überprüfung beim Zulassungsverfahren. Es wurde weiterhin die Implantierbarkeit des Systems getestet.

Die Studie wurde bereits veröffentlicht.<sup>106,107</sup>

###### **b. Ethische und regulatorische Aspekte**

Diese Tierversuche wurden entsprechend der Richtlinien über Gesundheit und Sicherheit der OECD (Organisation für ökonomische Kooperation und Entwicklung, Umweltdirektorat, Paris 1998) in der Fundación Cardioinfantil in Bogotá / Kolumbien durchgeführt. Das ärztliche Team bestand aus fünf Ärzten dieser Institution, ein Arzt von pfm S.R.L. Bolivia (der Kardiologe und Interventionist, der diese Implantate entwickelt hat) sowie einem Vertreter der Veterinärmedizinischen Fakultät von Bogotá.

Vor Realisierung der Studie wurde eine systematische Revision der Literatur durchgeführt bezüglich der Biokompatibilität interventioneller Verschlussysteme aus Nitinol für angeborene Herzfehler. Dies diente einerseits zum späteren Vergleich der Ergebnisse, andererseits zur Erlangung eines Literatur-gestützten Scoring-Systems der histopathologischen Ergebnisse. In dieser Literaturrecherche ergaben sich drei Phasen relevanter entzündlicher Reaktionen als typische lokale Irritationen nach Implantierung vergleichbarer Okkludersysteme: Innerhalb der ersten vier Wochen diffuse Granulozyteninfiltration, innerhalb von drei Monaten ansteigende Lymphozyten-einwanderung und schließlich eine klassische, chronisch persistierende Entzündungsreaktion mit Makrophagen.

###### **c. Studiendesign**

Die Studie war prospektiv, nicht randomisiert und experimentell.

## **d. Methodik**

### ***Versuchstiere***

Als Tiermodell wurden 15 junge Hausschweine beider Geschlechter im Alter von ein bis drei Monaten mit einem Gewicht zwischen 10 und 24,5kg verwandt; in diesem Alter ist das Foramen ovale physiologischerweise noch offen. Bei zweien war dies jedoch nicht mehr der Fall; in ihnen wurde die Implantierung lediglich im rechten Vorhof simuliert. Drei Versuchstiere wurden kurz nach der Implantierung geopfert, um die korrekte Platzierung des Implantats zu überprüfen. Bei 10 weiteren Tieren wurde zur Prüfung der Biokompatibilität das Implantat 10 bis 74 Tage nach der Einsetzung entnommen, um makroskopisch und mikroskopisch untersucht zu werden. Vier dieser Tiere wurden zudem präfinal mittels epikardialer Echokardiographie untersucht.

### ***Implantate und Implantationstechnik***

Das Verschlusssystem besteht aus einem feinen Netz von Nitinolfäden der Stärke 0,15mm, die entfaltet eine elastische Doppelscheibenkonfiguration einnehmen. Die Steglänge einschließlich der kontralateralen Scheiben beträgt 5mm. Die rechte Scheibe der hier verwandten Implantate hat einen Durchmesser von 20mm; mittels Prolenefäden ist eine Polyestermembran (Fadenstärke 0,05mm) in sie eingenäht. Im Bereich der linksatrialen Scheibe sind zur Optimierung der Sichtbarmachung bei der Durchleuchtung zwei 5 x 0,35mm messende Mikrospiralen aus Platin-Iridium aufgebracht. Gestreckt kann das System über einen Pusher durch einen 7 bis 8-French-Katheter vorgeschoben werden.

Die benutzten Okkluder entstammten den Produktionsserie PFO 18/09/04.

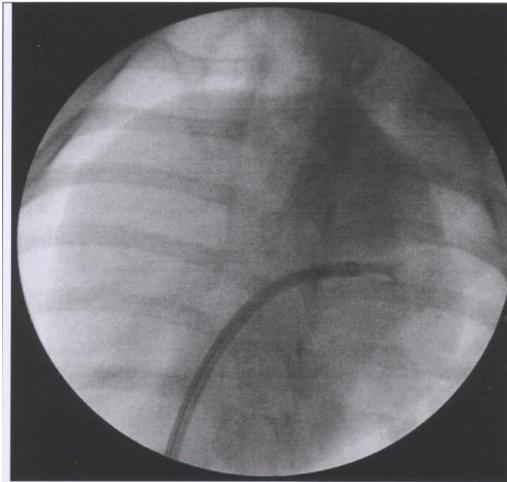
Die Prozedur erfolgte unter echokardiographischer und angiographischer Darstellung. Die Spitze des Implantationskatheters wurde unter Durchleuchtung in AP-Projektion durch die Vena cava inferior und den rechten Vorhof über das Foramen ovale der Versuchstiere in den linken Vorhof vorgeschoben. Mittels des Pushers wurde das zuvor geladene Verschlusssystem aus dem Katheter sequenziell herausgeschoben, bis sich zunächst die linksatriale Scheibe konfigurierte. Diese wurde an das Septum herangezogen, daraufhin der Katheter unter leichtem Zug und unter Lagekonstanz der linken Scheibe weiter zurückgezogen und die rechte Scheibe zur Entfaltung vorgeschoben. Nach Überprüfung der korrekten Lage und echokardiographischer Kontrolle der septumnahen Gefäße und der AV-Klappen wurde der Sicherheitsdraht gelöst und das Device freigesetzt.

Die Kontrolle der Tiere nach der Intervention und im weiteren Verlauf und die Tötung zum Zweck der Explantation des Herzens wurden nach dem oben beschriebenen Protokoll durchgeführt.

### ***Pathologie***

Die Tiere wurden je nach Protokoll direkt oder zwischen 10 und 74 Tagen nach Implantation unter Narkose und Antikoagulation mit Heparin durch eine Überdosis Phenobarbital getötet. Die Herzen wurden über eine frontale Thorakotomie explantiert und im Detail untersucht. Die Lage des Implantats wurde photographisch dokumentiert (Abb. 14).

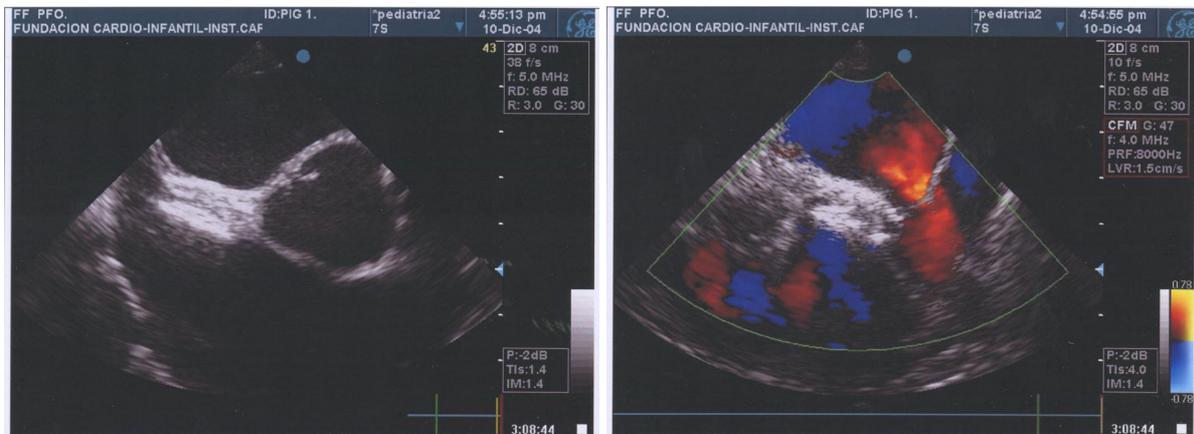
Vier Zeitperioden wurden für die Studie geplant: akut, subakut (2 Wochen), Übergangsphase (4 Wochen) und chronisch persistierend (90 Tage). Die Akutphase wurde anhand von drei am Tag 0 bzw. 1 getöteten Tieren ausgewertet; die nachfolgenden Phasen waren entsprechend des Protokolls folgendermaßen verteilt: subakut (10 – 21 Tage: 3), Übergangsphase (43 – 49 Tage:3); chronisch persistierend (73 – 74 Tage: 4).



**Abb. 8:** AP-Strahlengang, Beginn der Freisetzung mit sich öffnender linksatrialer Scheibe



**Abb. 9:** Implantat in situ



**Abb. 10:** Transepikardiale Echokardiographie nach Implantation, Tier 1

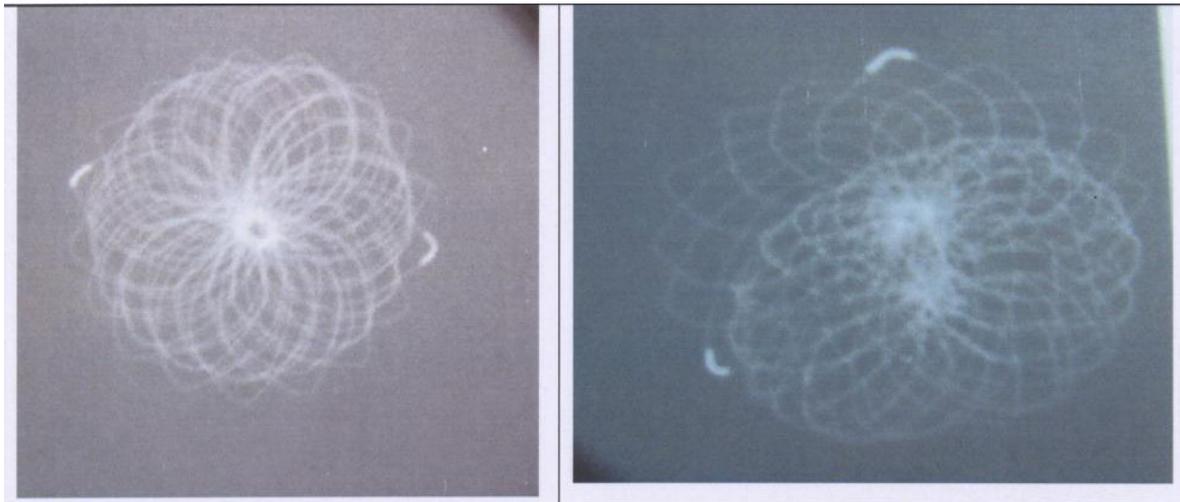


Abb. 11: Röntgendarstellung der Implantate nach Explantation



Abb. 12: Makroaufnahme, rechtsatrial, Tier Nr. 8 (43 Tage nach Implantation)



Abb. 13: Makroaufnahme, linksatrial, Implantat komplett endothelisiert, V.pulmonalis bei 12 Uhr, Tier Nr. 2 (74 Tage nach Implantation)

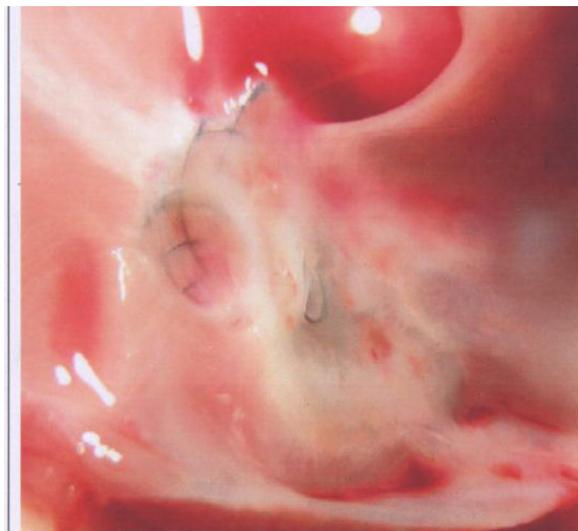
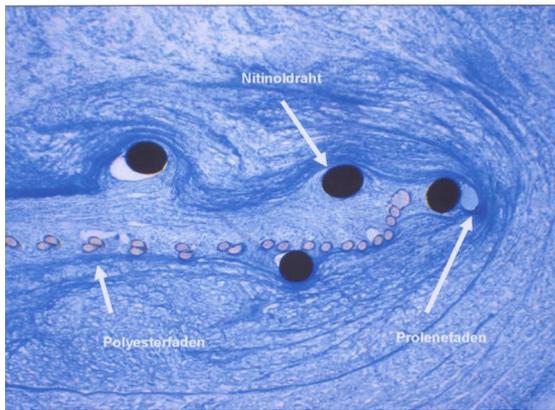
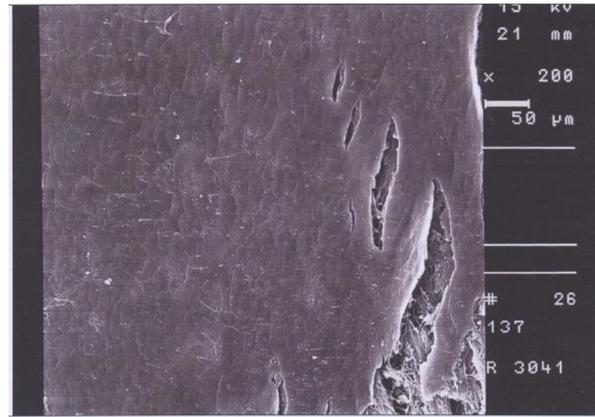


Abb. 14: Makroaufnahme, rechtsatrial, unmittelbar nach Explantation, Tier 1 (74 Tage nach Implantation)



**Abb. 15: Mikroskopie, Anfärbung m. Richardson Blau, Tier 2 (74 Tage nach Implantation)**  
 Schwarz: Nitinoldraht (0,15mm Durchmesser),  
 blau: Prolene Nahtmaterial und Polyester:  
 Histozytäre Reaktion mit Fremdkörperriesenzellen



**Abb. 16: Rasterelektronenmikroskopie, Tier 1 (74 Tage nach Implantation)**  
 Endothelisierung über dem Verschlusssystem

#### e. Ergebnisse der Versuche

Kriterien für die Auswertung waren:

- *Praktikabilität der Implantation und Sichtbarkeit in der Durchleuchtung:*

Die Passage durch das offene Foramen ovale war in allen Versuchstieren mit dieser Anatomie möglich. Das Verschieben des Verschlusssystems innerhalb des Katheters sowie seine Entfaltung und Positionierung war sowohl fluoroskopisch als auch echokardiographisch gut sichtbar. (Abb. 8 und 9)

- *Echokardiographische Befundung:*

Die epikardialen Echokardiographien vor Kreislaufstillstand in vier Versuchstieren zeigten das Implantat sowie die unbeeinträchtigten benachbarten Strukturen des Herzens (AV-Klappen, Cava-Achse und Lungenvenen) (Abb. 10)

- *Röntgenologische Abbildung der Verschlussysteme post mortem:*

In den nach der Explantation erstellten Röntgenaufnahmen zeigten die Implantate in keinem Fall Drahtbrüche oder andere Verformungen. (Abb. 11) Die Form des Implantats wurde durch die Dicke des Septums nicht verändert.

- *Makroskopische Lage des Implantats im Septum:*

Alle Implantate wiesen eine korrekte Lage bezüglich des Septums auf. (Abb. 12 bis 14)

- *Makroskopische Struktur der links- und der rechtatrialen Implantatoberfläche:*

Ab dem 20. Tag war das Implantat größtenteils von weißlich transparentem Gewebe überzogen. Zu keinem Explantationzeitpunkt wurden thrombotische Auflagerungen beobachtet. (Abb. 14)

- *Histologische Aufarbeitung durch Schleif-Schnitt-Technik und Rasterelektronenmikroskopie:*

Die zeitabhängige zelluläre Organisation war zuerst im Bereich der Polyestermembran nachzuweisen. Im Bereich der Polyestermembran und der Grenzfläche zwischen Metall und Gewebe fanden sich in allen Präparaten histiozytäre Reaktionen mit Bildung von Fremdkörperriesenzellen, die mit Implantationsdauer zunahmen. (Abb. 15)

Die Rasterelektronenmikroskopie bestätigte die Neo-Endothelisierung in Bereichen des hellen, durchscheinenden Gewebeüberzugs der Implantate. (Abb. 16)

Bezogen auf die Zeit ergaben sich folgende Daten:

*Endothelisierung:*

In diesen Untersuchungen zeigte sich eine komplette neue Endothelisierung der rechtsseitigen Scheibe nach 43 bis 49 Tagen, während die linksatriale Scheibe 74 Tage nach der Implantierung bedeckt war.

*Neu entstandenes Gewebe:*

Nach zehn bis zwölf Tagen war das Metallgitter von thrombotischem Material aus Fibrinseptierungen und eingeschlossenen Blutzellen und extrazellulärer Substanz umgeben. Nach sechs Wochen war das Implantat eingeschlossen von gut vaskularisiertem Bindegewebe, vorrangig im Bereich der Polyestermembran. Nach zehn Wochen war die zelluläre Reorganisation fast vollständig abgeschlossen, mit wenigen Gebieten mit dem anfänglich gebildeten thrombotischen Material im Mittelteil des Devices. Es fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Kalzifizierung oder Metaplasie.

*Entzündungsreaktion:*

Entsprechend eines semiquantitativen Score-Systems (wie in der Europäischen Norm EN ISO 10993-6:2007 empfohlen<sup>108-110</sup>) können die entzündlichen Reaktionen folgendermaßen zusammengefasst werden: Während der akuten und subakuten Phase (unter vier Wochen) wurde eine lympho-plasmazelluläre Infiltration festgestellt. An der Grenzfläche von Polyester zu Gewebe zeigte sich eine entzündliche Reaktion mit Makrophagen und Histiozyten.

Nach vier bis zehn Wochen nahmen das thrombotische Material ab und die lymphozytäre Einwanderung zu, wieder vorrangig an der Polyester-Gewebe-Grenzfläche. In der letzten Beobachtungsperiode, 73 bis 74 Tage nach der Implantierung, die der chronisch persistierenden Entzündungsreaktion entspricht, wurden einige lympho-plasmazytäre Reaktionen im neu gebildeten Gewebe beobachtet.

Wie auch in der Literatur beschrieben zeigte sich an der Metall-Gewebe-Grenzfläche eine geringe Infiltrierung durch Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen. Vor allem wurde jedoch eine andersartige Entzündungsreaktion mit Makrophagen und Histiozyten, wie zu vorherigen Zeitpunkten für die Polyester-Gewebe-Grenze beschrieben, festgestellt.

Insgesamt zeigte sich die hauptsächlich auf Makrophagen und Histiozyten basierende Entzündungsreaktion vorrangig an der Grenzfläche zur Polyestermembran; das thrombotische Material nahm im Verlauf zugunsten einer Fibrosierung ab, was die erwünschte physiologische Reaktion der Gewebereinbindung und des PFO-Verschlusses ist.

Der ermittelte Score für die entzündliche Gewebereaktion ergab die Kategorie „leicht irritierend“, womit das getestete Device unter Hinzuziehung der weiteren Ergebnisse eindeutig als für den perkutanen PFO-Verschluss geeignet einzustufen ist.

Die Autopsie-Untersuchungen zeigten bereits am frühesten Untersuchungszeitraum (10 Tage) eine rechtsseitig beginnende Endothelisierung, Nach 74 Tagen waren beide Seiten des Implantats komplett von neu gebildetem Gewebe überzogen.

Alle Vorhofseptumdefekte konnten erfolgreich verschlossen werden. Alle Defekte konnten mit der Implantationsschleuse erreicht werden. Die Rekonfiguration der linken und der rechten Retentionsscheibe erfolgte jeweils komplett und unabhängig voneinander.

Dies ist ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal des Systems, um bei der Implantierung eine bessere Kontrolle zu erreichen.

Die Implantate waren während der gesamten Prozedur sowohl echokardiographisch als auch fluoroskopisch gut sichtbar (Abb. 7 bis 9). Die Richtigkeit der Lage aller Implantate konnte echokardiographisch bestätigt werden. Alle Okkluder konnten gezielt und problemlos befreit werden.

### ***Komplikationen***

Während der Versuchsreihe traten drei schwere Komplikationen auf:

Tier Nr. 5 starb während der Intervention. Anhand der makroskopischen Untersuchung schlossen die Investigatoren, dass dieses Ereignis auf die Anästhesie zurückzuführen sei. Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Implantat.

Tier Nr. 6 starb auf dem Transport direkt nach der Implantation. Die Untersucher führten dies nach der makroskopischen Untersuchung auf die Anästhesie zusammen mit dem Transport zurück. Auch hier gab es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Implantat selbst.

Tier Nr. 15 starb 61 Tage nach der Implantation. Seine Tötung war eine Woche zuvor geplant, aus Zeitgründen jedoch nicht möglich, so wurde es alleine in einen anderen Stall gebracht. Die makroskopische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf die Todesursache. Insbesondere konnte kein Zusammenhang mit dem Implantat gefunden werden; eventuell spielten der Transport zu einem neuen Aufenthaltsort und die Alleinhaltung eine Rolle.

## **2. Versuche in München**

### **a. Einführung**

Am Walter-Brendel-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden im Jahr 2009 Versuche zur Platzierung und Replatzierung des PFO-Devices, zur Funktionalität des Abwurfsystems sowie zu seiner Bergefähigkeit im Fall einer Embolisierung durchgeführt.

Die Versuchsprotokolle liegen bei pfm medical vor; die Versuche dienten der Zulassung des Nit-Occlud® PFO entsprechend 93/42/EWG, insbesondere EN ISO 14630 und DIN EN ISO 10993-6.

### **b. Ethische und regulatorische Aspekte**

Die Studien wurden von der Regierung von Oberbayern genehmigt; sie wurden entsprechend der Richtlinien über Gesundheit und Sicherheit der OECD (Organisation für ökonomische Kooperation und Entwicklung, Umweltdirektorat, Paris 1998) unter Leitung von PD Dr. Kozlik-Feldmann im Auftrag von pfm medical durchgeführt.

### **c. Studiendesign**

Die Studie war prospektiv, nicht randomisiert und experimentell.

### **d. Methodik**

#### ***Versuchstiere***

Es wurden zwei deutsche Landschweine verwandt. Im ersten Versuch wurde ein 23 kg schweres weibliches Tier, im zweiten ein 36 kg schweres männliches Tier benutzt. Die Tiere wurden mit Propofol betäubt und heparinisiert. Die Tiere wurden mittels Oxymetrie und EKG überwacht. Das erste Tier wurde 90 Minuten nach der letzten Implantierung per Überdosis des Anästhesikums getötet. Das zweite Tier starb an einer therapierefraktären ventrikulären Tachykardie, die bereits vor Implantierung des Okkluders begonnen hatte.

#### ***Implantate und Implantationstechnik***

Die Implantate und die Technik wurden oben beschrieben. Beim ersten Tier wurden jeweils zwei Okkluder der verfügbaren Größen 20, 26 und 30 mm der Serien S5 und S6 verwandt. Obwohl die Implantate über 7 bis 8 French-Schleusen manövriert werden können, wurde zur Vereinfachung eine 10 French-Schleuse verwandt.

Die ersten vier Implantate wurden platziert, anschließend wieder in die Schleuse zurückgezogen und außerhalb des Tieres abgeworfen. Jedes Device wurde auf korrekte Rekonfigurierung und auf Thrombenbildung untersucht. Das sechste Implantat wurde komplett im linken Vorhof konfiguriert und abgeworfen, um eine Embolisierung zu simulieren. Das fünfte Implantat wurde in situ freigesetzt; 90 Minuten nach Implantierung wurde das Versuchstier getötet und das Implantat makroskopisch untersucht.

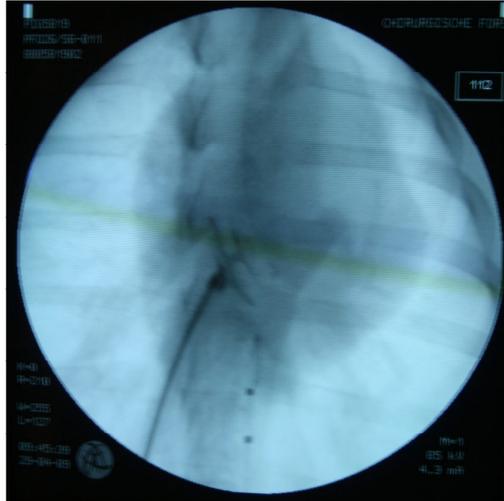
Der Bergungsversuch im zweiten Tier wurde mit einem 26 mm-Device unternommen, für die Bergung wurde eine 14 French-Schleuse eingesetzt.

### ***Pathologie***

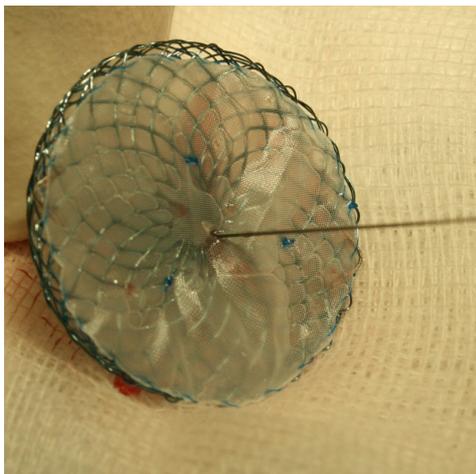
Alle Interventionen wurden unter echokardiographischer (Abb. 17) und fluoroskopischer Kontrolle (Abb. 18) durchgeführt. Alle Implantate wurden nach der Entfernung aus dem Versuchstier, das implantierte Device nach Tötung des Tieres in situ makroskopisch untersucht.



**Abb. 17: Echokardiographische Darstellung**



**Abb. 18: Fluoroskopische Darstellung des implantierten Okkluders**



**Abb. 19: Implantat Nr. 2 nach dem Rückzug aus dem Versuchstier und Rekonfigurierung**

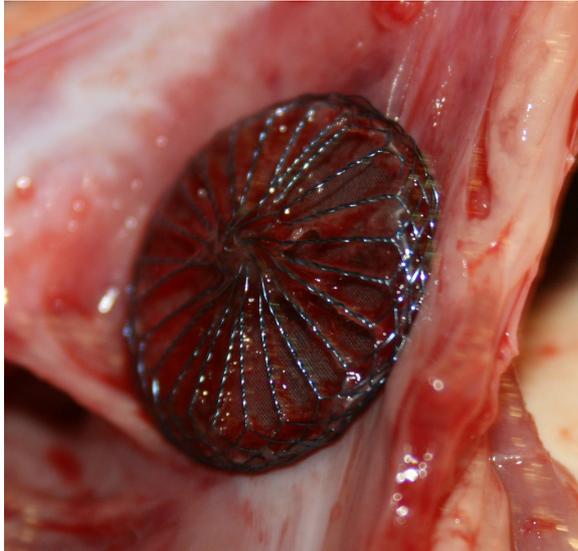


Abb. 20: Rechtsatriale Sicht

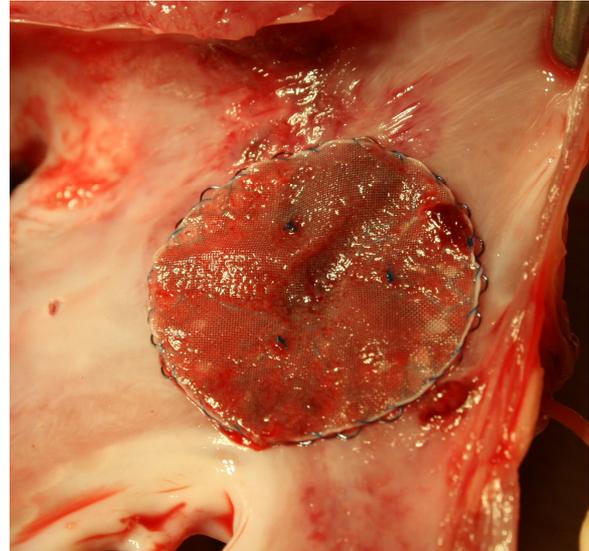


Abb. 21: Linksatriale Sicht nach Explantation (Device Nr. 5)

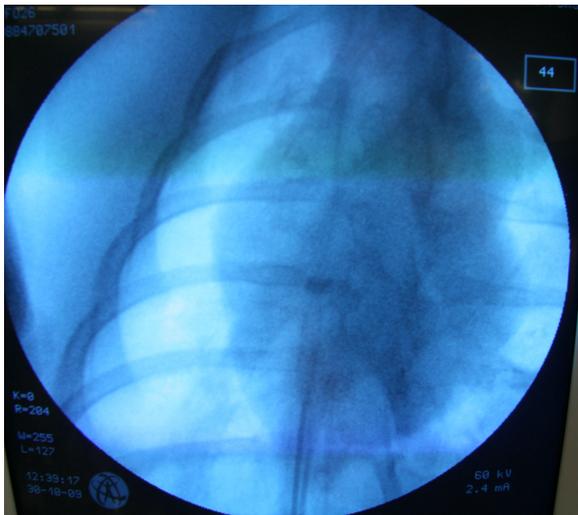


Abb. 22: Geborgenes Implantat in der Schleuse



Abb. 23: Geborgenes Implantat

#### e. Ergebnisse der Versuche

In allen Versuchen konnten die Okkluder problemlos konfiguriert und rekonfiguriert werden; Handhabung, Positionierung und Freisetzungssystem wurde von den Interventionisten in allen Fällen als gut beschrieben. Die Implantate waren echokardiographisch und radioskopisch gut sichtbar. Auf keinem der Implantate zeigten sich Thromben. Das explantierte Device zeigte eine gute Anlage an das interatriale Septum (Abb. 19 und 20), ohne Kontakt mit den atrioventrikulären Klappen oder den einmündenden Venen.

Im ersten Tier wurde mit dem sechsten Device eine Embolsierung simuliert; das Implantat konnte zwar in die Vena cava gezogen werden, jedoch aufgrund einer Faltung der Schleuse und nicht zur Verfügung stehender steiferer Schleusen nicht geborgen werden, Deshalb wurde der Bergungsversuch zu einem späteren Zeitpunkt in einem zweiten Tier wiederholt: ein 26 mm-Okkluder wurde komplett im rechten Vorhof konfiguriert und freigesetzt.

In diesem Versuch migrierte das Device in den rechten Ventrikel und verfang sich in den Chordae tendineae der Trikuspidalklappe; selbst aus dieser schwierigen Position konnte es jedoch schließlich mithilfe zweier Klammern perkutan geborgen werden (Abb. 21). Das Device zeigte zwar aufgrund der Manipulation mit der Klammer eine leichte Deformierung (Abb. 22), jedoch keinen Drahtbruch. Die Schleusenspitze wies leichte Verformungen auf, war jedoch voll funktionsfähig.

### ***Komplikationen***

Im ersten Versuch traten keinerlei Komplikationen auf. Das zweite Versuchstier zeigte bereits zu Beginn der Intervention, vor Einführung des Implantats, eine nicht kontrollierbare Tachykardie; im Verlauf entwickelte sich ein therapierefraktäres Kammerflimmern, was schließlich zum Herzstillstand führte. Als Ursache wurden die initiale Tachykardie und die mechanische Irritation des Reizleitungssystems durch den steifen Draht angesehen.

Es traten keine mit dem Device assoziierten Komplikationen auf.

Zusammenfassend bestätigen diese Studien sehr gute Daten bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit, auch im Vergleich mit Literatur über ähnliche PFO-Verschlussysteme.

### **III. Dritter Teil: Klinische Phase**

#### **1. *Ethische und regulatorische Aspekte***

##### **Ethische Aspekte**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität San Andrés in La Paz vorgelegt und von dieser genehmigt.

##### **Regulatorische Aspekte:**

In Bolivien ist der Nit-Occlud® ASD-R ein offiziell registriertes Produkt. Das System wird entsprechend der ISO-Norm 13485:2003 hergestellt und ist unter der Nummer DN-35954/2008 vom Gesundheitsministerium zugelassen. Das System hat mittlerweile eine CE-Zertifizierung (CE 0124).

Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde zwei Tage vor dem Eingriff von den Patienten beziehungsweise deren Erziehungsberechtigten eingeholt.

Der Nit-Occlud® ASD-R ist patentrechtlich geschützt.

#### **2. *Studiendesign***

Die Studie ist retrospektiv, basierend auf konsekutiven Fällen des Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga (CMQBB) in Cochabamba, Bolivien. Es handelt sich um die Revision von Krankenakten.

### **3. Patienten**

Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die zwischen Mai 2007 und Juli 2011 im CMQBB einer Katheterisierung zum ASD-Verschluss mittels Nit-Occlud® ASD-R unterzogen worden waren.

#### **Kriterien für den perkutanen ASD-Verschluss mit Nit-Occlud® ASD-R**

- Klinische und echokardiographisch eindeutige Diagnose eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundum-Typ.
- Ausschluss einer zusätzlichen operationsbedürftigen kardialen Fehlbildung.
- Maximaler Durchmesser des Vorhofseptumdefekts 30mm in der transösophagealen Echokardiographie. Am Implantationstag mussten diese Daten bestätigt werden. Der invasiv gemessene systolische Lungendruck liegt unter dem des systemischen Blutdruckes.
- Körpergewicht größer als 10 kg.
- Einwilligung der Eltern beziehungsweise der Erziehungsberechtigten.

Folgende Kriterien schlossen vom Versuch des perkutanen Defektverschlusses aus:

#### **Relative Ausschlusskriterien**

- Febrile Syndrome und Infektionen, die behandelt werden können.
- Karies

Sobald diese relativen Ausschlusskriterien beseitigt waren, konnten die Patienten interveniert werden.

## **Absolute Ausschlusskriterien**

- Schwangerschaft.
- Invasiv gemessener systolischer arterieller Pulmonaldruck gleich oder höher als der systemische arterielle Blutdruck.
- Fixierte pulmonale Hypertonie (Eisenmengersyndrom).
- Eine operationspflichtige weitere kardiologische Fehlbildung.
- Onkologische Krankheiten.
- Hämatologische Erkrankungen.
- Allergien auf Kontrastmittel oder Nickel.
- Ablehnung des Eingriffs durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten.

Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 55 Patienten, die mit dem Nit-Occlud® ASD-R behandelt wurden, mit folgenden Daten (siehe auch Tabelle 4 im Anhang):

Geschlechterverteilung: 40 (73%) weibliche und 15 (27%) männliche Patienten

Alter beim Eingriff:  $21 \pm 16,7$  Jahre (3 bis 67 Jahre)

Gewicht:  $39,9 \pm 21,9$  kg (13 bis 84 kg)

Höhenlage der Wohnorte: 400 - 4200 m ü. NN (94,5% 2700 – 4200 m; 5,5% 400 m)

## **4. Methodik**

Im Folgenden werden die eingesetzten Methoden und Verfahren für den klinischen Eingriff dargestellt.

### **Sedierung:**

Die Sedierung wurde von einem Anästhesisten bei den nüchternen Patienten mit Fentanyl und inhalativen Anästhesika in üblicher Standarddosierung vorgenommen. Die Applikation erfolgte über einen peripheren venösen Zugang. Alle Patienten wurden orotracheal intubiert.

### **Überwachung:**

Alle Patienten wurden mit Hilfe perkutaner Sauerstoffsättigungsmessung, EKG-Monitorings sowie invasiver und nicht invasiver Blutdruckmessung überwacht.

**Zugänge für die Intervention:**

Bei allen Patienten wurden Einführbestecke in der rechten Vena und Arteria femoralis in üblicher Seldinger-Technik platziert.

**Antikoagulation:**

Nach der Platzierung der Einführbestecke erhielten die Patienten pro kg Körpergewicht 100 IE Heparin intravenös. Nach dem Eingriff wurde keine weitere Antikoagulation durchgeführt.

**Endokarditisprophylaxe:**

Die Patienten erhielten periprozedural 3 Dosen Zephazolin i.v. in einer Gesamtdosis von 100mg/kg/Tag (maximal 1000mg pro Dosis). Die erste Dosis wurde bei Beginn der Herzkatheteruntersuchung gegeben; die zweite Dosis 8 Stunden, die dritte Dosis 16 Stunden nach dem Eingriff.

**Angiokardiographieanlage:**

Siemens Monoplan

**Kontrastmittel:**

Seit 2009: Optiray® 320 (Ioversol). Bei Kindern: 1 – 1,5 ml/kg Körpergewicht, insgesamt maximal 5ml/kg; bei Erwachsenen 30 – 50 ml, insgesamt maximal 250ml.

Bis 2009: Urografin® 370. Bei Kindern: 1 – 1,2ml/kg, bei Erwachsenen 40 – 60 ml.

**Technik der Implantation:**

Mittels TEE wurde der Defekt zu Beginn des Eingriffs noch einmal vermessen sowie das Verhältnis von pulmonarem zu systemischem Fluss (Qp/Qs) dokumentiert. Unter TEE und Fluoroskopie-Kontrolle wurde ein langer Einführungskatheter von der Femoralvene aus durch den ASD bis zum linken Vorhof vorgeschoben. Mittels Kontrastmitteleinspritzung in die rechte Pulmonalarterie wurde der Defekt in einer ersten Angiographie dargestellt und vermessen. Der Druck in der Lungenarterie, der Aorta und den rechten Herzhöhlen wurde invasiv gemessen und dokumentiert. Ein Amplatzer® Messballon II von zwischen 18 und 34mm Durchmesser wurde eingeführt und bis zum mittels TEE kontrollierten kompletten Defektverschluss gefüllt, ohne die Ränder zu dehnen (Stop-flow-Technik); der Defekt wurde erneut anhand des Ballondurchmessers vermessen.

In den ersten Jahren wurde jeweils ein 1,1-mal größeres Device ausgewählt. Seit 2011 werden 1 bis 2 mm größere Implantate verwandt. Auf dem Tisch wurde die korrekte Konfigurierung des Devices noch einmal kontrolliert (Abbildung 2) und das System mit heparinierter Lösung gespült. Bei der Überprüfung muss sich der Okkluder perfekt rekonfigurieren lassen, nachdem er einmal in das Einführbesteck hineingeschoben wurde. Der Sicherheitsdraht muss sich einige Millimeter ziehen lassen. Das vormontierte Device wurde im Katheter bis zum linken Vorhof (LA) geschoben, in dem die distale Scheibe bis zur Entfaltung ausgefahren und durch Rückzug an das Septum angelegt wurde. Daraufhin wurde die proximale Scheibe im rechten Vorhof (RA) durch Verschieben entfaltet, bis beide Scheiben die Septumränder umfassten. Die Implantation geschah unter radioskopischer und echokardiographischer Kontrolle, die Stabilität wurde mittels des Push-and-pull-Manövers bestätigt.

Im Fall einer instabilen Position oder der Protrusion in einen der beiden Vorhöfe wurde das Device wieder in den Katheter zurückgezogen, die Defektmorphologie erneut evaluiert und ein neues Device in der gleichen Weise implantiert. Echokardiographisch wurde die Existenz eines Restshunts, die Funktion der AV-Klappen sowie der Fluss in den Pulmonalvenen, der oberen Hohlvene und im Sinus Coronarius geprüft. Die Kriterien einer erfolgreichen Implantation waren die korrekte und stabile Position des Devices ohne Einschränkung der Funktion der AV-Klappen oder des venösen Flusses, sowie die Abwesenheit eines Restshunts bzw. nur ein minimaler Shunt.

Nach einer Kontrollangiographie wurde der Sicherheits- bzw. Führungsdraht zur Freisetzung des Devices zurückgezogen.

Am Folgetag kontrollierten wir die Patienten mit TTE und Röntgen vor der Entlassung. Die ambulanten Kontrollen beinhalteten klinische Untersuchung, EKG, TTE und Holter.

**Kontrollen:**

Stationäre Überwachung und klinische Kontrollen alle 4 Stunden.

**Analgesie:**

Metamizol 10 mg/kg bei Bedarf

**Ausschluss einer Hämolyse:**

Urinuntersuchung (optisch und laborchemisch) innerhalb der ersten 24 Stunden.

**Entlassung aus dem Krankenhaus:**

Bei reizfreien Wundverhältnissen an den Einstichstellen und nach der Abschlussuntersuchung einschließlich TEE und Röntgen 24 Stunden nach dem Eingriff.

Um eine Endothelisierung ohne Thrombenbildung sicherzustellen, erhielten alle Patienten Acetylsalicylsäure (ASS, 5 mg/kg bis maximal 100 mg pro Tag) für sechs Monate; außerdem die Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe.

**Kontrollen im Verlauf:**

Echokardiographische Kontrollen mit Dokumentation der Lage des Okkluders, Erfassung potenzieller residualer Shunts, Farbdopplerdarstellung im Bereich des atrialen Septums, der AV-Klappen und der venösen Zuflüsse nach 24 Stunden, einer Woche, einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten und einem Jahr nach der Implantation, dann jährlich; Holter EKG bei Bedarf, routinemäßig innerhalb der ersten sechs Monate.

## 5. *Ergebnisse*

### a. **Allgemeine Ergebnisse**

Zwischen Mai 2007 und August 2011 wurden 60 Patienten einer Katheterisierung zum ASD-Verschluss mittels Nit-Occlud® ASD-R unterzogen. In 55 Patienten wurde das Device implantiert.

Bei fünf Patienten wurde der Eingriff wegen zu großer Defekte bzw. zu laxer Ränder abgebrochen und sie wurden zur Chirurgie überwiesen. Ihre Daten wurden nicht in die folgende Bewertung einbezogen.

Die Geschlechterverteilung zeigt eine mehr als zweifach höhere ASD-Prävalenz beim weiblichen Geschlecht gegenüber dem männlichen (40:15).

Die Altersverteilung der Patienten am Tag der Intervention wird in sechs Gruppen zusammengefasst und in Abbildung 24 aufgezeigt. Das niedrigste Alter war 3 Jahre, das höchste 67, im Durchschnitt  $20,9 \pm 16,6$  Jahre.

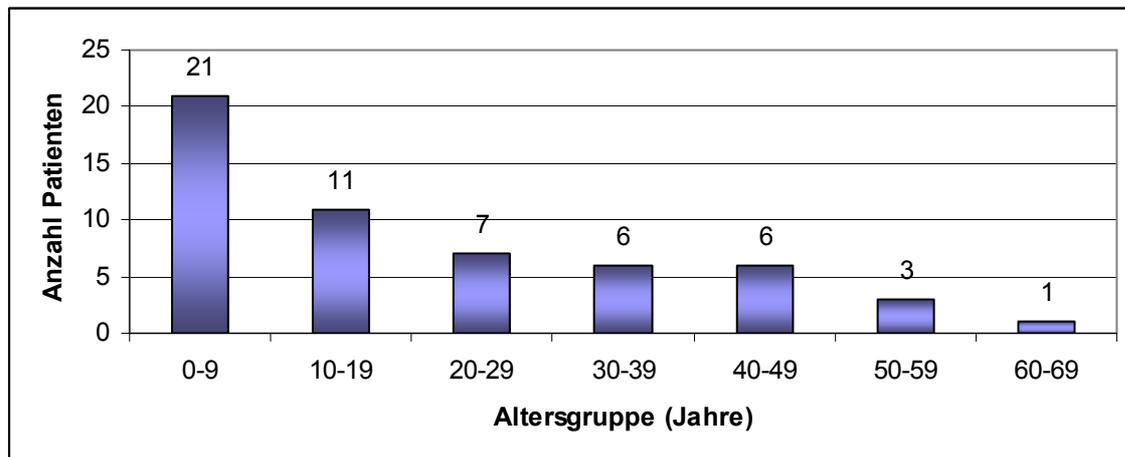


Abb. 24: Altersverteilung am Tag der Implantation in Jahren

Die Gewichtsverteilung kann in acht Bereiche unterteilt werden (Abb. 25); 18,2% wogen zwischen 10 und 19 kg, 16,4% zwischen 20 und 29 kg, 10,9% zwischen 30 und 39 kg, 12,7% zwischen 40 und 49 kg und 41,8% über 50 kg (Abbildung Nr. 25). Das Durchschnittsgewicht war  $39,9 \pm 21,9$  kg, Spanne von 13 bis 84 kg.

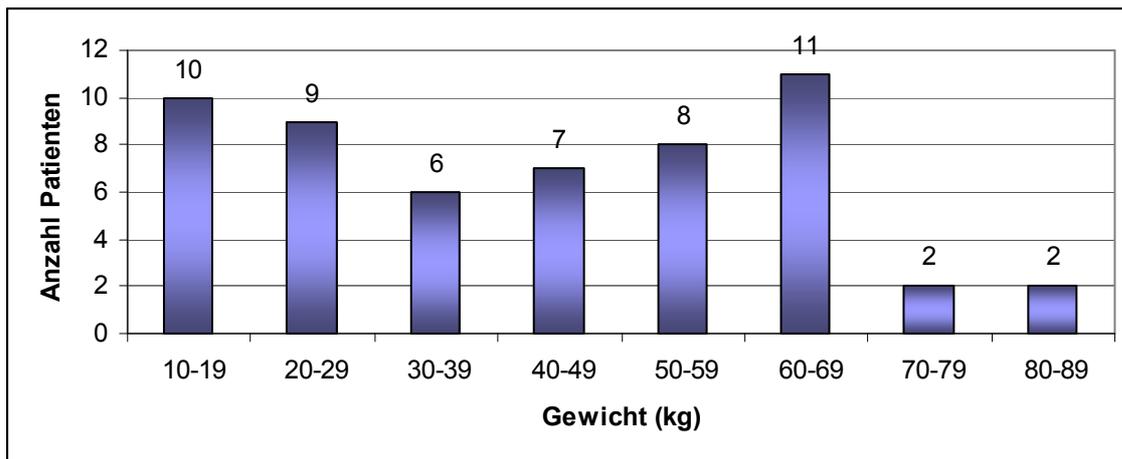


Abb. 25: Gewichtsverteilung am Tag der Implantation in kg

40 Patienten wohnen im bolivianischen Hochland auf 3.600 bis 4.200 m ü.d.M. (72,7%), 12 Patienten (21,8%) wohnen auf etwa 2.700m und nur 3 Patienten (5,5%) wohnen im Tiefland auf ca. 400 m ü.d.M. Die Höhe der Wohnorte der behandelten Patienten zeigt die Abb. 26.

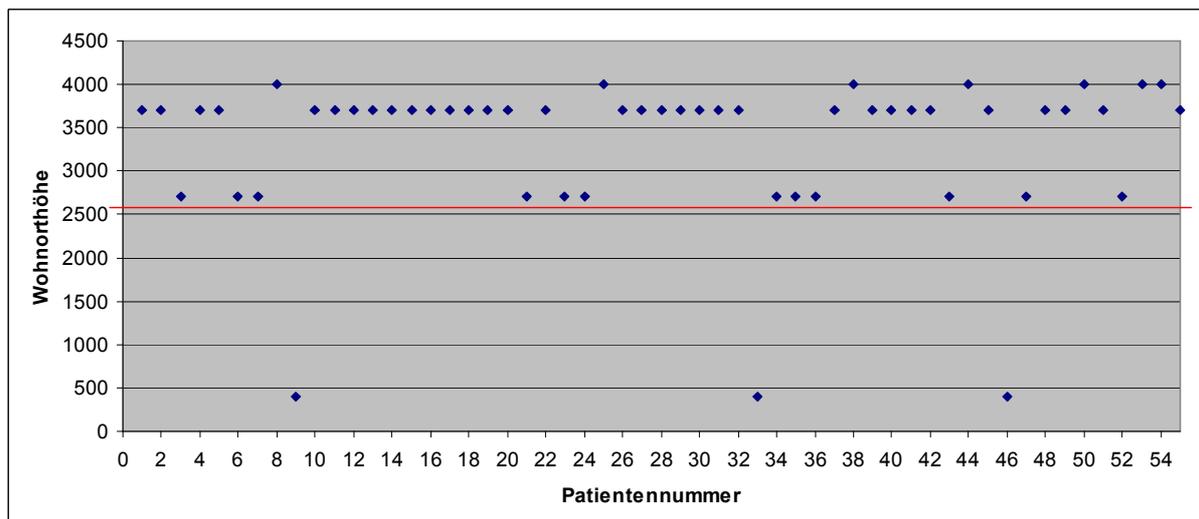


Abb. 26: Herkunftshöhe in Metern über dem Meeresspiegel

Weitere allgemeine Daten der Patienten finden sich Tabelle 4 im Anhang.

### **EKG:**

Bei der Patientin Nr. 32 (30 Jahre, ASD 23 mm) wurde drei Monate vor dem Eingriff eine supraventrikuläre Rhythmusstörung festgestellt, die mit Amiodaron behandelt wurde. Nach dem interventionellen ASD-Verschluss wurde das Medikament abgesetzt, bei den Kontrollen zeigte das EKG Sinusrhythmus.

Bei keinem der anderen Patienten war vor dem Eingriff eine Rhythmusstörung diagnostiziert worden.

### ***Defektmaße:***

Der ASD-Durchmesser betrug in der echokardiographischen Messung  $17 \pm 5,7$  mm mit einer Spanne von 5,4 bis 28 mm.

### ***Hämodynamische Daten:***

Der pulmonale Fluss war bei allen Patienten größer oder gleich dem systemischen Fluss: Bei einer Patientin betrug  $Q_p/Q_s$  1, bei den anderen zwischen 1,1 und 4 (Mittel 1,9). Keiner der Patienten hatte einen Rechts-Links-Shunt.

Der systolische Lungendruck vor ASD-Verschluss (gemessen in sedierten Patienten) betrug zwischen 18 und 68 mmHg, im Mittel  $37 \pm 12$  mmHg.

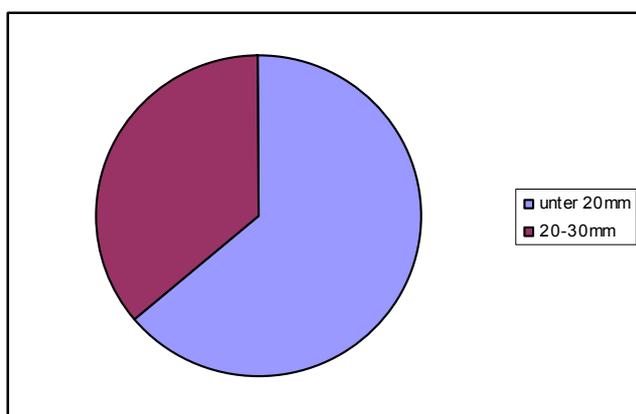
## **b. Implantationsergebnisse**

### ***Einführbestecke***

Die per Seldingertechnik venös eingeführten langen Schleusen maßen zwischen 6 und 14 French.

### ***Defektmaße***

Der ASD-Durchmesser war in der echokardiographischen und fluoroskopischen Messung ähnlich: TEE:  $17 \pm 5,7$  mm, Spanne 5,4 bis 28; Angiographie:  $16,7 \pm 5,3$  mm, Spanne 5,6 bis 31. Die Maße können in zwei Gruppen eingeteilt werden: 35 ASDs unter 20 mm, 20 ASDs zwischen 20 und 30 mm (Abbildung 27)



**Abb.27: Beurteilung der ASD-Größen: unter 20mm (blau); 20 bis 30mm (violett)**

## *Verschlussystem*

Die Implantate wurden in den ersten Jahren 1,1mal größer als der maximale Durchmesser des Vorhofseptumdefektes gewählt. Die aktuelle Empfehlung lautet, die Implantate gemäß einer Tabelle auszuwählen (s. I.3.b), generell 1 bis 2 mm größer als der Defektdurchmesser. Basis für die Auswahl war in der Regel der angiographisch ermittelte Durchmesser, die Stop-Flow-Messung wurde zur Bestätigung hinzugezogen.

In den Patienten Nr. 5, 15, 24 und 34 ergab die Stop-Flow-Technik einen deutlich größeren Wert und wurde zur Device-Auswahl herangezogen. Lediglich beim Patienten Nr. 44 wurde der Durchmesser im Stop-Flow - vermutlich aufgrund laxer Ränder - überschätzt (31 mm) und der angiographisch ermittelte Wert (26 mm) als Grundlage genommen; die eingesetzten Implantate verschlossen die Defekte sofort vollständig.

Im Patienten Nr. 23 wurde der ASD per TEE ohne Ballon mit 7 mm gemessen, vermutlich aufgrund sehr laxer Ränder, Stop-Flow ergab 12 mm; die Angiographie zeigte 20 mm, was dann als Ausgangswert genommen wurde: ein 20 mm-Device verschloss den Defekt auf Anhieb und vollständig.

Die Größen der Implantate waren  $18,5 \pm 5,5$  mm (Spanne 6 bis 30 mm).

Bei zwei Patienten wurde anfänglich das initial gewählte Implantat durch ein größeres ersetzt: bei Patientin Nr. 16, ASD 17mm, zeigte sich ein ASD-R 17 mm als zu klein und wurde erfolgreich durch einen ASD-R 20 mm ersetzt. Bei Patient Nr. 18, ASD 18 mm, konnten zwei ASD-R 18 mm nicht stabilisiert werden, der Verschluss mit einem wie empfohlen 10% größeren ASD-R 20 mm war auf Anhieb erfolgreich. Bei den anderen 53 Patienten wurde die initial ausgewählte Devicegröße benutzt.

Konkretere Angaben zu Messungen und Okkludergrößen können in der Tabelle 5 im Anhang gefunden werden.

Die Mindestabstände zu Randstrukturen wurden jeweils einzeln in der transösophagealen Echokardiographie gemessen und dokumentiert. Besonders bei größeren Defekten sind sie bedeutsam, da die Scheiben bei zu kleinen Rändern angrenzende Strukturen beeinträchtigen können.

Für Implantate ab 20 mm sind in Tabelle 6 die Abstände Stent-Devicerand sowie die kleinsten und größten Abstände zu den Strukturen aufgezeigt, im Fall kleiner aortanaher Ränder zusätzlich deren Abmessung.

Bei zwei Patienten war der kleinste Rand nur 4 mm lang (geringe Abstände zur Aorta sind hier nicht berücksichtigt; für eine Patientin sind die Daten nicht dokumentiert), in einem Fall zur oberen Hohlvene hin, im anderen Fall zur oberen rechten Lungenvene hin. Die anderen Ränder waren jedoch kräftig und wiesen ausreichende Längen auf, und die periprozedurale transösophageale Echokardiographie zeigte eine stabile Position der Implantate ohne Beeinträchtigung der angrenzenden Strukturen. Bei beiden Interventionen war der Defekt sofort komplett verschlossen.

Patient Nr.	Device Code	Stent	Scheibe	Abstand Stent-Devicerand	Abstand zur Aorta	Kleinsten Abstand zur Randstruktur	Größter Abstand zur Randstruktur
11	32.21.4	21	30	6		-	-
23	32.20.4	20	35	8		10	13
25	35.22.4	22	35	7		5	12
26	35.22.4	22	35	7		6	13
29	34.22.4	22	34	6		9	12
31	30.22.4	22	30	4	3	7	10
32	38.26.5	26	38	6		7	14
34	42.28.4	28	42	7	3	5	15
37	38.24.4	24	38	7		10	14
43	40.26.4	26	40	7	3	9	14
44	42.28.4	28	42	7	4	4	9
45	34.20.5	20	34	7		9	13
47	40.26.4	26	40	7	4	4	11
48	35.22.4	22	35	7	4	8	24
49	32.20.4	20	32	6	4	9	19
50	40.26.4	26	40	7		8	13
52	32.20.4	20	32	6		12	14
53	40.26.4	26	40	7		7	13
55	45.30.4	30	45	8		6	10

Tab. 6: Defektmaße, Devicegrößen und Abstände Stent-Devicerand und Defekt-angrenzende Struktur; Abstand zur Aorta wenn unter 5mm.

### *Implantations- und Freisetzungssystem*

Bei 50 Patienten wurde das Device problemlos konfiguriert und freigesetzt. In vier Fällen traten Probleme bei der Konfigurierung, in zwei Fällen bei der Freisetzung auf (in Patient Nr. 21 beide Problemarten). Alle Implantationen wurden angiographisch dokumentiert (Abb.28).

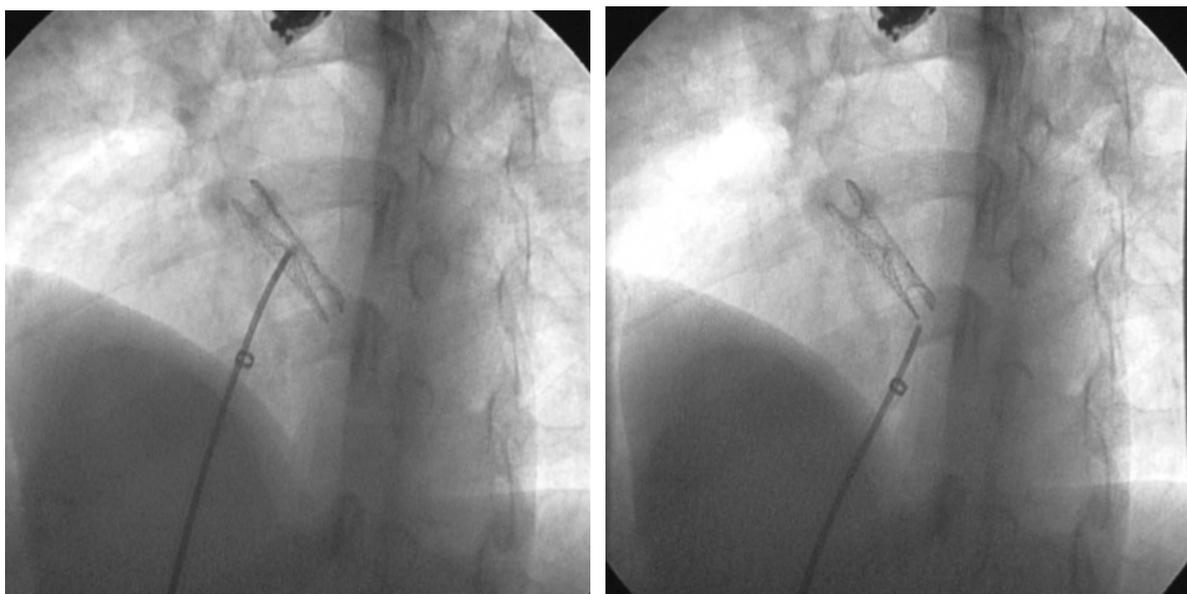


Abb. 28: 20 mm-Device vor und nach der Freisetzung. Das Device steht nicht unter Spannung, es bleibt exakt am Ort der Positionierung.

Das Device ist auch farbdopplersonographisch sehr gut zu beurteilen (Abb. 29); dies ist sowohl während der Implantation als auch in den Kontrolluntersuchungen wichtig.

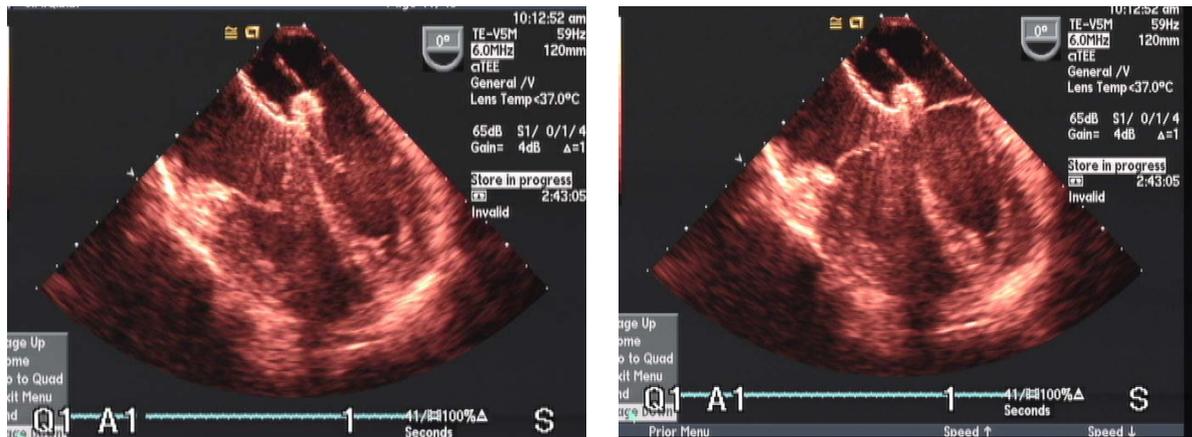


Abb. 29: Echokardiographische Darstellung des Nit-Occlud® ASD-R. Die AV-Klappen zeigen eine ungestörte Funktion.

### *Technische Probleme*

#### a. Konfiguration:

1. Der erste Versuch bei der ersten Patientin (Nr.1: 19 Jahre, 68 kg, ASD 16mm) schlug fehl, da sich die distale Retentions Scheibe nicht richtig entfaltete. Eine erneute Intervention zwei Monate später war erfolgreich.
2. Das erste Device der Patientin Nr. 2 (12 Jahre, 50kg, ASD 13mm) konfigurierte sich ebenfalls nicht adäquat; das zweite Implantat verschloss den Defekt vollständig.
3. In der ersten (fehlgeschlagenen) Intervention des Patienten Nr. 21 (5 Jahre, 15,5kg, ASD 16mm) konfigurierten sich die proximalen Scheiben beider eingesetzter Implantate nicht.
4. Bei der letzten Patientin dieser Studie (Nr.55, 33 Jahre, 54kg, ASD 28mm) war die Konfigurierung der proximalen Scheibe des 30mm-Implantats schwierig, die Intervention letztlich jedoch erfolgreich.

#### b. Freisetzung:

1. Beim Patienten Nr. 8 (9 Jahre, 39kg, ASD 21mm) war die Freisetzung des Implantats schwierig, die Befestigungsschlingen lösten sich nicht gleich; die Manöver verlängerten die Fluoroskopiezeit. Die Implantierung war schließlich erfolgreich.
2. Bei einem anderen Patienten (Nr. 21: s.o.) konnte das dritte, korrekt implantierte Device nicht freigesetzt werden. Wegen einer erst spät bemerkten Blutung aus einem Katheter wurde die Intervention abgebrochen. Der Patient erhielt eine Bluttransfusion; eine erneute Intervention nach drei Monaten war erfolgreich.

### ***Interventionsbezogene Zeiten***

Die Fluoroskopiezeit betrug im Durchschnitt  $18 \pm 11,3$  Minuten, zwischen 5 und 53 Minuten. Die Interventionsdauer war im Mittel  $78 \pm 23,2$  Minuten, zwischen 45 und 150 Minuten.

### ***Hospitalisation***

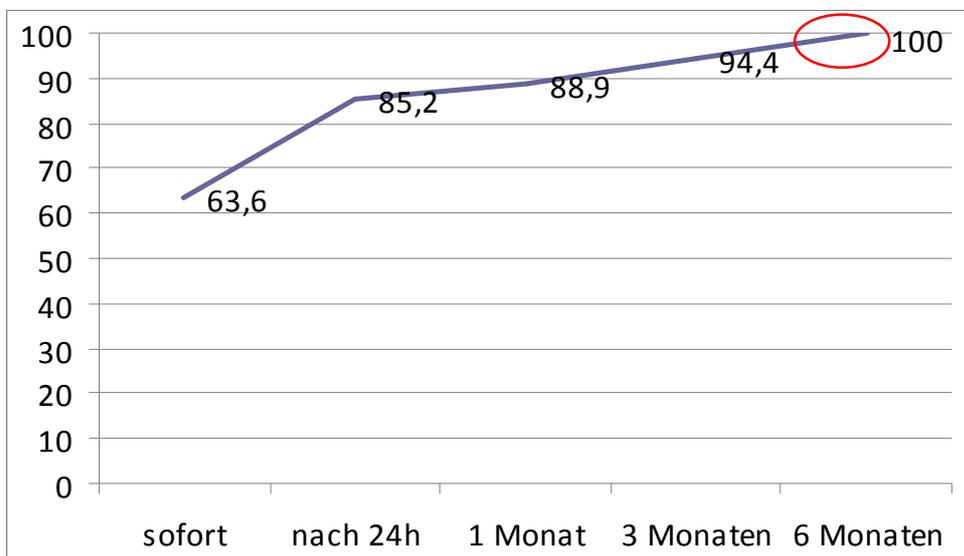
Eine Patientin war aufgrund eines Retroperitonealhämatoms sechs Tage hospitalisiert (Nr. 32); alle anderen Patienten einschließlich des Aufnahmetages vier Tage.

### ***Effektivität des Verschlusses***

Allen Patienten wurden echokardiographische Kontrollen empfohlen, um die Wirksamkeit des Device-Verschlusses zu bewerten: die Verschlussrate nach sechs Monaten war 100%.

Bei 35 Patienten wurde bereits vor Ende der Intervention echokardiographisch und angiographisch ein kompletter Verschluss nachgewiesen (63,6%). Bei 20 zeigte sich ein Residualshunt. Innerhalb von 24 Stunden erhöhte sich die Verschlussrate auf 85,2% in der echokardiographischen Kontrolle.

Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Kompletverschlussrate von 88,9% nach einem Monat, von 94,4% nach drei und von 100% nach sechs Monaten (Abb. 30).



**Abb. 30: Verschlussraten im Verlauf**

Unmittelbarer kompletter Verschluss:	35/55	63,6 %
Nach 24 Stunden:	46/54	85,2 %
Nach 1 Monat:	48/54	88,9 %
Nach 3 Monaten:	51/54	94,4 %
Nach 6 Monaten:	54/54	100 %

Die Devicegrößen bei den Patienten mit Shunt waren wie folgt:

Initialer Restshunt, ASD verschlossen bei 24h-Kontrolle (11 Patienten): Device-Größen 14 bis 28, im Mittel 20,6.

Initialer Restshunt, ASD verschlossen bei Kontrolle nach einem Monat (2 Patienten): Device-Größen 19 und 30.

Initialer Restshunt, ASD verschlossen bei Kontrolle nach drei Monaten (3 Patientinnen): Device-Größen 21, 26 und 26.

Initialer Restshunt, ASD verschlossen bei Kontrolle nach sechs Monaten (3 Patienten): Device-Größen 18, 22 und 26.

Alle Patienten erhielten die gleiche Dosis Heparin während der Untersuchung (100 UI/kg); kein Patient wies eine Gerinnungsstörung auf. Residualshunts wurden bei keinem Device unter 14mm nachgewiesen.

### **c. Verhalten des Lungendruckes vor Verschluss und im Verlauf**

Der Mittelwert des systolischen pulmonalen Drucks, gemessen in sedierten Patienten, betrug 40 mmHg (SD  $\pm$  13; 18 – 68 mmHg).

In der geographischen Höhe von La Paz (3.600 m ü.d.M.) ist ein systolischer Pulmonaldruck von 40 mmHg als oberer Normwert anzusehen (s. I.2.).

20 Patienten präsentierten vor Verschluss einen invasiv gemessenen systolischen Lungendruck von über 40 mmHg, sieben von ihnen sogar über 50 mmHg. Der Alterdurchschnitt lag bei 25,5 Jahren, Spanne 5 bis 50 Jahre. 14 von ihnen (70%) sind weiblichen Geschlechts, vergleichbar mit der Prävalenzerhöhung des Defektes selbst beim weiblichen Geschlecht. Tabelle 7 zeigt die Daten dieser Patienten im Überblick:

Patient Nr.	Geschlecht (F,M)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	ASD-Durchmesser (mm)	Qp/Qs	SPD prä (mmHg)	PPD im Verlauf (mmHg)
2	F	12	50	13	4	46	Normal
5	F	5	17	14	2,4	46	Normal
6	F	45	67	16	1,7	53	40
8	M	9	39	20	4	49	47
10	M	17	62	21	1,7	41	Normal
14	F	49	68	22	2,2	52	Normal
21	M	5	15,5	15	1,8	50	Normal
23	M	27	73	20	1,7	42	Normal
25	F	9	34	21,3	1,6	45	Normal
26	F	22	43	20	2	43	Normal
32	F	30	46,5	22,5	2,5	68	45
35	F	35	75	15,4	1,8	56	Normal
39	F	9	22	17,7	1,6	44	Normal
44	M	9	35.2	31,3	1,1	50	Normal
46	F	50	48.7	12		41	Normal
49	F	15	61,2	14	1,6	66	65
50	F	37	53	25	2,9	41	44
52	F	47	65.2	18		43	Normal
53	F	46	84	24	1,7	57	38
55	F	33	54	28	1,4	51	Normal

**Tab. 7: Patienten mit vor Intervention erhöhtem Lungendruck: Gewicht, Defektgröße, Qp/Qs und invasiv gemessener (während der Intervention) oder über TTE kalkulierter (im Verlauf) systolischer Lungendruck. Normal: kein Anhalt für pulmonale Hypertonie**

Eine 15jährige Patientin aus La Paz (Nr. 49, ASD 20mm) wies ein Qp/Qs-Verhältnis von nur 1,6 auf, der invasiv gemessene systolische Pulmonaldruck betrug 66mmHg. Über Trikuspidalinsuffizienz (TI) wurde echokardiographisch vor der Intervention ein systolischer Druck von 85, drei Monate nach der Intervention von 60mmHg kalkuliert. Trotz Behandlung mit Sildenafil stieg in den folgenden Monaten der Lungendruck jedoch dramatisch an auf 145 mmHg, trotz Umzug ins Tiefland. Es wurde die Schaffung eines künstlichen ASDs erwogen, doch die Patientin verstarb neun Monate nach der Intervention vor einer erneuten Vorstellung in der Klinik an einem Rechtsherzversagen bei suprasystemischem pulmonalem Hochdruck.

In unserer Studie hatte ein zum Interventionszeitpunkt neunjähriger Patient (Nr.8, ASD 20 mm, aus La Paz) einen anhaltend leicht erhöhten Pulmonaldruck: unter Sedierung während der Intervention invasiv gemessen 49 mmHg, Qp/Qs deutlich erhöht mit 2,2 bei einem verhältnismäßig großen ASD von 21mm Durchmesser. Nach zwei Jahren über betrug der Lungendruck, über TI kalkuliert, immer noch 47mmHg. Der höchste Lungenfluss wurde in der zweiten Patientin (12 Jahre, ASD 13mm) mit Qp/Qs 4 gemessen; der systolische Lungendruck war jedoch unter Sedierung mit 46mmHg für die Höhe nur leicht erhöht. Bei den Verlaufskontrollen zeigte sich kein Anhalt mehr für einen pathologischen Lungendruck. Beide Patienten wohnen in La Paz.

Auch in allen anderen Patienten sank der Lungendruck im Verlauf auf akzeptable Werte für die Wohnorthöhe (s. Tabelle 3). Nach Remodellierung der rechten Herzhöhlen ist in manchen Fällen keine Trikuspidalinsuffizienz zur Druckkalkulation mehr nachweisbar; es gab jedoch bei diesen Patienten auch sonst echokardiographisch keinerlei Hinweis mehr auf einen erhöhten Lungendruck.

Bei allen Patienten bildete sich die rechtsseitige Vorhofdilataktion im Verlauf zurück. Eine leichte Hypertrophie des rechten Ventrikels blieb bei den drei Patienten mit anhaltendem Lungenhochdruck bestehen (Nr. 8, 20 und 49).

#### **d. Sicherheitsaspekte**

##### ***Anästhesiologische Komplikationen***

Es traten keine anästhesiologischen Komplikationen auf.

##### ***Komplikationen durch die Herzkatheteruntersuchung***

- 1 transitorische Fazialisparese: Die Patientin Nr. 16 (37 Jahre, 51 kg, ASD 18 mm) präsentierte eine minimale vaskuläre Ischämie, die den unteren Ast des Fazialisnerven betraf, vermutlich aufgrund einer Luft- oder Thrombembolie während der Katheterisierung. Die Symptome verschwanden spontan und komplett innerhalb eines Tages.
- 1 Blutung: Der fünfjährige Patient Nr. 21 (15kg, ASD 15 mm) erlitt eine Blutung aus einem undichten Katheter, die wegen schwieriger Manöver mit dem Device erst spät bemerkt wurde. Die Intervention wurde daraufhin abgebrochen und nach drei Monaten erfolgreich wiederholt. Nach einer Transfusion erholte sich der Patient rasch.
- 1 Retroperitonealhämatom: Bei der Patientin Nr. 32 (30 Jahre, ASD 26 mm) wurde am Folgetag aufgrund heftiger Schmerzen ein Retroperitonealhämatom entdeckt und chirurgisch ausgeräumt. Blutungsort war vermutlich die inguinale Punktionsstelle. Auch diese Patientin erholte sich gut.

## ***Komplikationen aufgrund des Defektverschlusses***

### *a) schwere Komplikationen*

- Die einzige schwere Komplikation in direktem Zusammenhang mit dem Device-Verschluss war eine Device-Embolisierung mit chirurgischer Bergung und gleichzeitigem ASD-Verschluss: Bei der Patientin Nr. 20 (7 Jahre, 26 kg, ASD 18 mm) wurde das Device trotz instabiler Position (laxe, aneurysmatische Ränder) freigesetzt; es embolisierte innerhalb der folgenden Stunden in den linken Vorhof und wurde in der gleichen Nacht chirurgisch geborgen. In der gleichen Operation wurde der ASD per Patch verschlossen, die Patientin erholte sich komplikationslos.

Diese Embolisierung trat aufgrund einer nicht indizierten Freisetzung auf und ist somit nicht auf einen Fehler des Implantats selbst zurückzuführen.

### *b) mittelschwere Komplikationen*

- Im Zusammenhang mit dem ASD-Verschluss traten vier Arrhythmien auf; bei keinem dieser Patienten war vor dem Eingriff eine Rhythmusstörung diagnostiziert worden.
  - Zwei Patienten (Nr. 9 und 28) mussten während der Intervention wegen supraventrikulärer Tachykardie antiarrhythmisch behandelt werden: Patientin Nr. 9 (14 Jahre, 55 kg, ASD 16mm) zeigte keine weiteren Rhythmusstörungen. Patient Nr. 28 (5 Jahre, 16 kg, ASD 13,5mm) erhielt Amiodaron über neun weitere Monate. EKG und Holter unter Therapie sowie drei Monate nach deren Absetzung waren normal.
  - Die Patientin Nr. 4 (21 Jahre, 50 kg, ASD 18 mm) erhielt eine einmalige intravenöse Dosis Amiodaron wegen eines ventrikulären Bigeminus während der Intervention; anschließend war sie symptomfrei.
  - Ein neunjähriger Patient (Nr. 44, 35 kg, ASD 26 mm) zeigte atriale Extrasystolen nach dem Eingriff und wurde drei Monate lang mit Amiodaron behandelt. Die Folgeuntersuchungen zeigten normale Befunde.

### *c) leichte Komplikationen*

- Die Patientin Nr. 13 (10 Jahre, ASD 9,5 mm) litt einen Monat nach ASD-Verschluss unter mehreren Migräneanfällen im Zusammenhang mit einer vermutlich medikamentös induzierten Gastritis. Nach Umstellung von Azetylsalizylsäure auf Clopidogrel als Aggregationshemmer und Behandlung der Gastritis mit Omeprazol verschwanden die Anfälle völlig. Diese Komplikation steht in keinem Zusammenhang mit dem Device selbst.

### ***Komplikationen im Verlauf***

Die Empfehlung für die Verlaufskontrollen lautete klinische und echokardiographische Untersuchung nach 24 Stunden, nach einem, drei und sechs Monaten, danach jährlich; Holter innerhalb der ersten sechs Monate.

Die dokumentierte Überwachungszeit der 54 Patienten mit Nit-Occlud® ASD-R schwankt zwischen 1 und 39 Monaten; im Mittel 8,1 Monate. Leider kamen einige Patienten nicht zu den vereinbarten Kontrolluntersuchungen, andere ließen die Untersuchungen in anderen Einrichtungen durchführen. Jedoch bestand telefonischer Kontakt mit allen Patienten, und sie bzw. ihre Eltern bestätigten Wohlbefinden und die Abwesenheit von Komplikationen. Diese Angaben wurden mit einbezogen.

### ***Todesfälle***

Die 15jährige Patientin Nr. 49 starb neun Monate nach der Intervention an Herzversagen wegen primären suprasystemischen Lungenhochdrucks. Vor der Intervention betrug der systolische Lungendruck 66 mmHg, gleichzeitig war Qp/Qs nur 1,6. Der Hochdruck war als sekundär (ASD und geographische Höhe) eingestuft worden, doch der weitere Verlauf zeigte das Gegenteil: der Lungendruck stieg auf suprasystemische Werte und führte schließlich trotz Korrektur des Herzfehlers, Umzug ins Tiefland und Medikation zum Tod.

Die echokardiographischen Kontrollen hatten zu jedem Zeitpunkt einen kompletten Defektverschluss durch das Device gezeigt, ohne Beeinträchtigung der anliegenden Strukturen. Dieser tragische Tod ist somit nicht auf das Implantat zurückzuführen.

Es gab keine Fälle von Endokarditis, Hämolyse, Gefäßschaden oder Okkluderfrakturen, auch keine sekundäre Protrusion des Implantates.

## V. *Diskussion*

Die untersuchte Bevölkerung stammt größtenteils (94,5%) aus den hochgelegenen Gegenden Boliviens. Die in unserer geographischen Ebene erhöhte Prävalenz dieses Herzfehlers (s.I.I.)<sup>7;26,27</sup> bei schwacher ökonomischer Lage des Landes verlangt die Suche nach ökonomischen Lösungsalternativen zur Behandlung des Herzfehlers.

Zur besseren Übersicht folgt die Bewertung der Ergebnisse nach Art der Daten:

### *Allgemeine und interventionsbezogene Ergebnisse*

In einem Zeitraum von über drei Jahren wurden von einer Gruppe von ursprünglich 60 Patienten 55 (91,7%) tatsächlich mit dem in dieser Arbeit beschriebenen neuen Nit-Occlud® ASD-R erfolgreich interveniert - eine erste klinische Erfahrung. Die Literatur (systematische Revision der Literatur, SRL, über das Device Amplatzer® Septal Occluder ASO) berichtet von 85% erfolgreicher Verschlüsse im Katheterlabor. Das spricht für eine gute Vorauswahl der Patienten in unserer Gruppe.

Das Durchschnittsalter der 55 Patienten zum Zeitpunkt der Intervention war 20,9 Jahre, zwischen 3 und 67; damit sind unsere Patienten deutlich jünger als die in der SRL analysierten Gruppen (Durchschnitt 26,9 Jahre, zwischen 4,5 und 57,9). Das Gewicht der Patienten war in beiden Gruppen ähnlich. Die Geschlechterverteilung ist w:m = 2,7:1, ähnlich wie in allen untersuchten Serien beschrieben<sup>3,8</sup>.

Die zwei jüngsten Patienten waren zum Interventionszeitpunkt drei Jahre alt: Nr. 36, 13kg, ASD 18mm, und Nr.54, 14 kg, ASD 13mm. Zwar ist ein möglicher spontaner Verschluss bei Kindern unter fünf Jahren<sup>13</sup> und darüber hinaus<sup>111</sup> beschrieben, vor allem wenn sie nicht größer als 6mm sind;<sup>13</sup> hier war die Verschlussindikation durch die Defektgröße und die hämodynamische Relevanz (Qp/Qs 1,5 bzw. 1,4) gegeben. Die Ränder waren von ausreichender Größe und Qualität, weshalb jeweils eine Intervention mit hervorragendem Ergebnis durchgeführt wurde.

Die Fluoroskopiezeit betrug im Durchschnitt 18 Minuten, vergleichbar mit den in der SRL ermittelten 18,3 Minuten. Die längeren Fluoroskopiezeiten entstanden bei Patienten, bei denen wir ein Device durch ein größeres ersetzen mussten, oder wegen technischer Probleme.

Die Interventionsdauer war im Mittel 78 Minuten, vergleichbar mit der in der SRL erhobenen und damit im akzeptablen Bereich.

Am Anfang der Lernkurve, in den ersten zwei Jahren, waren beide Zeiten deutlich länger als in den folgenden Jahren: Fluoroskopiezeit Mitte 2007 bis Mitte 2009 im Durchschnitt 21 Minuten, später 17 Minuten; Interventionsdauer in den gleichen Zeiträumen 90 Minuten gegenüber 72 Minuten.

Die Defektgröße war nach angiographischer Messung im Durchschnitt  $16,6 \pm 5,2$  mm, Spanne zwischen 5,6 und 31,3 mm (der letzte Wert war vermutlich überschätzt, Stop-Flow ergab 26 mm).

Die implantierten Devices hatten einen Stentdurchmesser von durchschnittlich  $18,5 \text{ mm} \pm 5,5 \text{ mm}$  (zwischen 6 und 30 mm), sind damit im Mittel 1,1-mal größer als der Defekt selbst. Dies entspricht der ersten Empfehlung des Herstellers pfm Bolivia.

In der SRL ergibt sich ein Mittelwert der angiographischen Maße von 18,6 mm, was vermutlich einerseits auf das höhere Alter der Patienten, andererseits auf die größere Spannbreite der Amplatzer-Implantate (bis 40 mm) in diesen Studien zurückzuführen ist.

Über die Größen der implantierten Devices gibt es in den Daten der SRL keine kompletten Angaben. Entsprechend der verfügbaren Daten waren die Amplatzer-Devices im Durchschnitt 1,1-mal größer als der echokardiographische Defektdurchmesser. Die ursprüngliche Empfehlung des Herstellers lautete, ein Implantat der gleichen Größe oder, wenn nicht verfügbar, eine Nummer größer zu wählen<sup>112</sup>. In der 2012 von St.Jude Medical veröffentlichten Anleitung wird lediglich empfohlen, ein Device nicht größer als der 1,5fache, per Sizing-Ballon gemessene Defektdurchmesser zu wählen<sup>113</sup>.

Bei sieben Patienten maß der aortanahe Rand unter 5 mm. In keinem dieser Patienten traten akut oder in den Verlaufskontrollen diesbezüglich Probleme auf; insbesondere zeigten sich keine Erosionen. Ein kleiner aortanaher Devicerand wird von vielen Autoren nicht als Ausschlusskriterium angesehen; mehrere Studien zeigen dass ein Deviceverschluss möglich ist<sup>114-119</sup>. Auch in der von Amplatzer veröffentlichten Anleitung werden 5 mm Mindestabstand zu Koronarsinus, atrioventrikulären Klappen, der oberen Lungenvene<sup>112</sup> und nach mehreren Embolisierungen<sup>120</sup> auch der unteren Hohlvene gefordert<sup>113</sup>; der Abstand zur Aorta wird jedoch nicht erwähnt. Andererseits traten alle bis 2004 an AGA gemeldeten Erosionen nahe der Aortenwurzel auf – 89% bei kleinen aortalen Defekträndern<sup>121</sup>. Das Device flacht mit der Zeit ab, dadurch nähert sich die Rückhaltescheibe der atrialen Wand und kann sie perforieren<sup>122</sup>; bei zuvor dilatierten Vorhöfen kann dieser Effekt durch die Remodellierung noch verstärkt werden.

Die Rückhaltescheiben des Nit-Occlud® ASD-R sind im Gegensatz zum ASO gleich groß, zudem konfiguriert sich die distale Scheibe revers (s.I.3.b). Dies soll das Risiko der traumatischen Reibung des Devicerands verringern, vor allem linksatrial an der Aortenwurzel, dem Ort der meisten Perforationen.

Die Zeiten von Fluoroskopie und Intervention verlängern sich, wenn das ausgewählte Device zu klein für den Defekt ist und damit eine Embolisierungsgefahr darstellt; auch wenn es zu groß ist, dadurch den Defekt aufweitet und Arrhythmien verursachen kann. Falls ein zu großes Device eingesetzt wird, kann sich außerdem die proximale Scheibe eventuell nicht richtig entfalten und in den linken Vorhof protrudieren, da sich die zentrale Engstelle nicht richtig konfiguriert. Zu große Scheiben können zudem die Funktion der AV-Klappen oder den Blutfluß aus den in die Vorhöfe einmündenden Gefäßen beeinträchtigen. Die Auswahl der richtigen Größe ist sehr wichtig. Die Daten der Stop-Flow-Messung in den Akten, die für diese Studie ausgewertet wurden, sind zum Teil unvollständig dokumentiert und können deshalb hier nicht mit einbezogen werden. Zur Device-Auswahl wurden sie jedoch laut der behandelnden Interventionisten bei den jeweiligen Implantationen hinzugezogen. Das Implantat wurde dann in der aus Angiographie und Echokardiographie ermittelten Größe oder 1 bis 2 mm größer gewählt.

### *Vergleich mit dem Amplatzer-Device*

Der perkutane ASD-Verschluss ist seit vielen Jahren als sicher und wirksam anerkannt. Verschiedene Implantate wurden zu diesem Zweck vorgestellt und ausprobiert, das Device Amplatzer ASO® ist das meistverwandte. Die allein in den für die Literaturrevision ausgewerteten Artikeln veröffentlichten Fälle belaufen sich auf 5487 Patienten (4657 implantierte ASO-Okkluder) und erreichten befriedigende Verschlussraten sowie nur wenige Komplikationen. (<sup>47,62-76</sup>; s. II.2.)

Die technische, biologische und klinische Äquivalenz beider Implantate (ASO und ASD-R; systematische Revision der Literatur) lassen diesen Vergleich zu, obwohl die Fallzahlen natürlich sehr unterschiedlich sind. Beide Implantate sind aus den gleichen Materialien gefertigt und für die Lösung des gleichen Problems indiziert. Die Neuerungen im Design sollen die Verschlussraten verbessern und die Zahl schwerer Komplikationen verringern, vor allem die gefürchteten Embolisierungen und Erosionen sowie Devicebrüche. Die evaluierten Studien sind vergleichbar bezüglich der Mittelwerte von Gewicht der Patienten, Durchmesser der Defekte, Fluoroskopie- und Interventionszeiten.

Das Amplatzer-Device, das meistverwandte in den letzten zehn Jahren, hat Wirksamkeit und Sicherheit bewiesen, allerdings relativieren einige Aspekte, einerseits bezüglich der Sicherheit (Spätembolisation; Erosion) und andererseits des Preises, die vollständige Akzeptanz und erfordern die Erwägung neuer Alternativen.

### *Technische Aspekte*

Die Ergebnisse der kleinen Patientenserie, die mit Nit-Occlud® ASD-R behandelt wurde, sind ermutigend, besonders bezüglich des kompletten Defektverschlusses. Da beide Retentionsscheiben gleich groß sind, scheint das Risiko von Erosion und Hämoperikard geringer zu sein; zudem ist die Freisetzung leichter, besonders in kleinen linken Vorhöfen.

Die Revers-Konfigurierung der linken Scheibe soll das Gewebe schützen, daraus ergäben sich ein geringeres Verletzungsrisiko, eine größere Haftfestigkeit und eine bessere Anpassung an das interatriale Septum. Das Device ist aus der für das Geflecht gerade eben notwendigen Nitinoldrahtlänge gefertigt. Das Material ist sehr flexibel: es lässt sich leicht innerhalb des Einführungskatheters schieben und ziehen. Das Device hat keine einzige Lötstelle, was die Bruchgefahr sowie die Korrosionsgefahr deutlich verringert<sup>123</sup> und Artefakte in Echokardiographie und Magnetresonanztomographie lediglich in unmittelbarer Nähe des Implantates verursacht<sup>124</sup>. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber dem Amplatzer-Äquivalent, welches durch die im Körper verbleibende Schraube im MRT durchaus Artefakte verursachen kann<sup>113</sup>.

Die proximale Scheibe hat nur einen zentralen Punkt, wodurch das Device eine große Elastizität zur Anpassung an die ASD-Form erhält.

Das Freisetzungssystem basiert auf einem Lasso im Mittelpunkt des Implantats. Durch Zug am Sicherungsdraht wird das Device freigesetzt, dabei entsteht höchstens eine minimale Akkommodationsbewegung; es sind keine rotierenden Bewegungen zur Freisetzung des Implantates notwendig, da dieses Device kein Schraubprinzip hat.

Dies ist ein weiterer Vorteil gegenüber dem System der Amplatzer-Implantate, bei denen das Device über einen Schraubmechanismus im Patienten freigesetzt wird<sup>113</sup>. Zudem erlaubt diese flexible Sicherung die Platzierung des Implantats in Originalposition des Septums ohne Spannung. Andere Implantate werden im Defekt unter Zug am Septum platziert, welches nach Ablösung in die anatomische Position „zurückspringt“.

### *Effizienz der Okkluders*

Die vorliegende Serie zeigt nach sechs Monaten post Intervention einen vollständigen Verschluss aller behandelten Defekte und bereits nach drei Monaten eine bessere Verschlussrate als in der Literatur beschrieben (94,4 vs. 92% nach drei Monaten und 100 vs. 94% nach sechs Monaten).

Bei allen sechs Patienten, bei denen bei Entlassung aus dem Krankenhaus noch ein Restshunt nachweisbar war, wurde der komplette Verschluss bei der nächsten echokardiographischen Untersuchung festgestellt. Die unterschiedlichen Zeitpunkte entsprechen der jeweils ersten ambulanten Untersuchung, der sie sich unterzogen. Es ist also durchaus denkbar, dass die Defekte bereits zu einem früheren als dem Untersuchungszeitpunkt komplett verschlossen waren.

Die Polyestermembranen, die die Scheiben von außen überspannen, bewirken, wie im Tierversuch nachgewiesen wurde, eine frühzeitige Endothelisierung<sup>106,107</sup>; dies könnte der Grund für die geringe Restshuntrate in dieser ersten Patientenserie sein. Bei den Amplatzer-Okkludern sind die Membranen innerhalb des Implantats eingenäht. Im Schweinmodell zeigte sich in einem Fall eine unvollständige Endothelisierung und eine partielle Protrusion des Implantats in den rechten Vorhof nach einem Monat<sup>125</sup>.

Der invasiv gemessene pulmonale systolische Druck in den sedierten Patienten betrug zwischen 18 und 68 mmHg, im Mittel 37 mmHg. Während der Folgeuntersuchungen sanken die erhöhten Lungendrucke allmählich in allen bis auf drei Patienten (kalkuliert über Messung der Trikuspidalinsuffizienz via TTE). Dabei muss beachtet werden, dass der normale pulmonalsystolische Druck in dieser Höhe etwa 30 bis 40 mmHg beträgt<sup>126,127</sup>.

Für das Tiefland postuliert Yong, dass in großen Defekten der erhöhte Lungenfluss zu Endothelschäden führt, die über Leukozytenaktivierung und Botenstofffreisetzung eine Vasokonstriktion bewirken. Größere ASDs sind demnach assoziiert mit einem höheren Links-Rechts-Shunt und einem größeren Risiko für Lungenhochdruck<sup>128</sup>.

Nach unserer Erfahrung entwickeln sich bei Höhenbewohnern irreversibler Lungendruck und Eisenmenger-Reaktion erst sehr viel später: die persistierende Muskularisierung der Media in den kleinen Lungengefäßen scheint einen protektiven Faktor darzustellen<sup>129</sup>. Eine prospektive Studie soll diese Hypothese analysieren<sup>127</sup>.

## *Sicherheit*

Therapiebedürftige Arrhythmien sind die häufigste Komplikation sowohl durch den ASD bedingt sowie durch den interventionellen oder chirurgischen Verschluss. Unbehandelte Patienten mit einem ASD haben ein sehr großes Risiko, im Verlauf lebensgefährliche Arrhythmien zu entwickeln<sup>131-134</sup>.

Bei der Bewertung der Rhythmusanomalien im Zusammenhang mit der Korrektur eines Herzfehlers muss das natürliche und das durch den Herzfehler an sich bedingte Risiko von Herzrhythmusstörungen bedacht werden. Deshalb soll zunächst auf die Inzidenz von Rhythmusstörungen allgemein im Kindes- und Jugendalter eingegangen werden:

In einer Studie an über 400.000 Grund- und Oberschülern in Taiwan<sup>135</sup> zeigten sich Rhythmusstörungen verschiedener Art in 0,75%; ventrikuläre Extrasystolen wurden in 0,11% aller Untersuchten beobachtet.

Eine japanische Studie an über 150.000 Schülern<sup>136</sup> zeigt sogar eine Prävalenz von Rhythmusstörungen allgemein von 1,25% bei Grundschulern und 2,32% bei Oberschülern. Supraventrikuläre Extrasystolen wurden hier bei 0,09% der männlichen und sogar bei 0,12% der weiblichen Untersuchten festgestellt; ventrikuläre Extrasystolen bei 0,5 bzw. 0,59%.

Beide Studien bestätigen eine Zunahme der Prävalenz mit dem Alter; obwohl allgemein mehr Rhythmusstörungen beim männlichen Geschlecht gefunden wurden, überwogen supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen beim weiblichen Geschlecht.

Eine japanische Studie an 360 Kindern und Jugendlichen<sup>137</sup> fand sogar in über der Hälfte aller Untersuchten mindestens eine supraventrikuläre Extrasystole, und mit zunehmendem Alter (älteste untersuchte Gruppe 13 – 15 Jahre) eine wachsende Prävalenz häufiger Extrasystolen.

Eine deutsche Studie<sup>138</sup> an 141 Kindern im Säuglings-, Kleinkind- und Schulkindalter mittels 24-Stunden-EKG zeigte sogar eine Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen von 38, 13 und 26% in den jeweiligen Altersgruppen; ventrikuläre Extrasystolen wurden bei 18, 20 bzw. 16% der Kinder gefunden.

Bei all diesen Studien waren scheinbar gesunde Kinder untersucht worden. In Studien, die Patienten nach ASD-Verschluss mittels des ASO untersuchten, zeigten sich häufige Rhythmusanomalien. In Boston<sup>139</sup> zum Beispiel wurden direkt nach der Implantation bei 26 von 41 Patienten (63%) supraventrikuläre Extrasystolen festgestellt, darunter 6 (14,6%) supraventrikuläre Tachykardien; die schwerste Rhythmusstörung war ein kompletter atrioventrikulärer Block. Letztere wurden auch in anderen Studien festgestellt<sup>133,140</sup>, in einigen Fällen erforderten sie sogar eine chirurgische Entfernung des Implantats.<sup>141,142</sup>

Im Langzeitverlauf zeigten sich folgende Inzidenzen postinterventioneller Rhythmusstörungen:

In Michigan wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 94 Patienten,<sup>143</sup> deren ASD mittels Amplatzer-Device verschlossen worden war, Rhythmusstörungen bei sieben Patienten (7,4%) dokumentiert.

Hessling dokumentierte einen Fall von anhaltenden, einen Fall von innerhalb eines Jahres neu aufgetretenen supraventrikulären und einen Fall von ventrikulären Extrasystolen.<sup>144</sup>

Ventrikuläre Extrasystolen wurden auch in anderen Studien beobachtet,<sup>140</sup> wobei es aufgrund der Defektlokalisierung sowie des Interventionsablaufs fraglich ist, ob ein Zusammenhang mit dem Defekt bzw. dessen Verschluss besteht oder ob es Zufallsbefunde sind.

In Neuseeland traten bei sechs von 227 Patienten (2,6%) im Verlauf von sechs Monaten behandlungsbedürftige Rhythmusstörungen auf.<sup>145</sup>

Eine größere Studie in diesem Zusammenhang<sup>146</sup> zeigte neu aufgetretene Brady- oder Tachyarrhythmien nach ASO-Implantierung bei elf von 739 Patienten (1,5%). Die neun Patienten mit tachykarden Rhythmusstörungen wurden medikamentös und/oder per elektrischer Kardioversion behandelt; die beiden Patienten mit kompletter atrioventrikulären Block erhielten einen Schrittmacher.

Hierbei muss natürlich bedacht werden, dass Rhythmusstörungen einerseits bei chirurgischem Verschluss wesentlich häufiger auftreten<sup>51,58,147</sup> (s.I.1.), andererseits das Amplatzer-Device einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Implantaten auch bezüglich der Rhythmusstörungen aufweist.

Das Risiko, Arrhythmien zu entwickeln, nimmt mit dem Alter zu; in der vorliegenden Studie waren alle vier Patienten mit behandlungsbedürftigen Rhythmusstörungen noch jung: Die beiden Patienten, die wegen anhaltender Arrhythmien medikamentös behandelt werden mussten, waren zu diesem Zeitpunkt erst fünf beziehungsweise neun Jahre alt. Auch die beiden Patientinnen, bei denen nur während der Intervention behandlungsbedürftige Rhythmusstörungen auftraten, waren noch jung, 14 und 21 Jahre. Die Defekte dieser Patienten waren mittelgroß (zwischen 13,5 und 26mm), das Device zwischen 3 und 7% größer (14 – 28mm).

Schwerwiegende Rhythmusstörungen wie supraventrikuläre Tachykardien oder Leitungsblockaden traten in dieser Studie nicht auf. Zwei von 55 Patienten (3,6%) wurden nach Ende der Intervention medikamentös behandelt. Abschätzbare Risikofaktoren wie höheres Alter<sup>30</sup> oder ein extrem großes Device<sup>148</sup> bestanden nicht. Als weiteren Risikofaktor identifizierte Van De Bruaene einen erhöhten pulmonalen Druck;<sup>149</sup> in der hier vorgestellten Reihe hatte der Patient Nr. 44 aus Oruro (4.000 m ü.d.M.), der nach der Intervention temporär wegen junktionaler Extrasystolen mit Amiodaron behandelt wurde, einen für die Höhe mittelgradigen pulmonalen Hochdruck (50/18 mmHg), der jedoch schon am Folgetag gesunken und nach drei Monaten normal war (systolischer Druck über TI kalkuliert 30 mmHg). Die anderen Patienten mit Rhythmusstörungen hatten keinen nennenswerten Lungenhochdruck; andererseits wies kein anderer der Patienten mit initial erhöhtem Lungendruck im Verlauf Rhythmusstörungen auf.

In der SRL werden 76 Fälle von Rhythmusstörungen berichtet, entsprechend 1,6% aller intervenierten Patienten. Aus den Daten ist kein Zusammenhang mit Alter oder Defektgröße

zu entnehmen. In Studien speziell zur Evaluierung von Rhythmusstörungen ist die Inzidenz zum Teil jedoch deutlich höher (s.o.).

Die einzige Patientin, bei der vor dem Defektverschluss eine Rhythmusstörung nachgewiesen und medikamentös behandelt worden war (Nr. 32, 30 Jahre, ASD 23mm), zeigte nach dem Eingriff ein normales EKG.

Aus der hier durchgeführten Literaturrecherche ergibt sich die dringende Empfehlung, alle Patienten mit ASD regelmäßig und auch im Langzeitverlauf nach Verschluss elektrokardiographisch zu kontrollieren.

In unserer Serie gab nur einen Fall von Migräne: Die Patientin erhielt die übliche antithrombozytäre ASS-Dosis und entwickelte eine medikamentös induzierte Gastritis. Die Medikation wurde auf Clopidogrel umgestellt und mit Omeprazol kombiniert. Unter dieser Therapie verschwanden alle Symptome sowohl der Gastritis als auch der Migräne.

Migräne ist ein in der Literatur häufig beschriebene Komplikation des ASDs und des PFOs, sowohl vor als auch nach Verschluss<sup>132,150</sup>. Die Symptomatik verschwindet meist nach ein bis zwei Monaten; die Ursachen sind noch nicht gänzlich erforscht.

Die Daten der systemischen Literaturrevision ergeben 9 Fälle von Kopfschmerzen und 6 Fälle von Migräne nach Device-Verschluss.

Bei einer Patientin zeigte sich eine vorübergehende Parese des unteren Fazialisnervs mit spontaner und vollständiger Remission. Es gab kein zerebrovaskuläres Ereignis. Minimale luft- oder thrombembolische Ereignisse sind eine häufig beschriebene, auch bei gründlicher Spülung nicht immer komplett vermeidbare mögliche Komplikation jeder Katheterisierung<sup>151-153</sup>. In der SRL werden insgesamt 19 solcher Ereignisse beschrieben, entsprechend 0,3% aller Patienten, darunter auch eine Luftembolie in den Koronarkreislauf mit anschließendem Herzstillstand.

Ein Retroperitonealhämatom nach Femoralarterienpunktion kann Komplikation jedweder Katheterisierung sein. Diese Blutung ist ebenfalls nicht mit dem Verschluss mit Nit-Occlud® ASD-R zu assoziieren. In der SRL werden 19 Komplikationen durch Blutungen am Punktionsort beschrieben, dies entspricht 0,3% aller Fälle.

Die schwerste Komplikation in direktem Zusammenhang mit der Device-Implantierung ereignete sich bei der Patientin Nr. 20, bei der das Device wenige Stunden nach der Implantierung in den linken Vorhof migrierte. Vermutlich lag die Ursache in den laxen Rändern, welche auch in der Operation bestätigt wurden; es wird empfohlen, die Stabilität der Septumränder vor der Entscheidung über eine Device-Nutzung sehr genau zu prüfen. In diesem Fall war der Grund der Embolisierung nicht das Device, sondern die nicht indizierte Freisetzung.

Die Okkluderembolisation ist eine der meistgefürchteten Komplikationen bei der perkutanen Verschlussstechnik. In den Metadaten der Literatur (SRL) finden sich bei 4657 ASD-Verschlüssen 19 Embolisierungen mit interventioneller Bergung und 8 Embolisierungen die eine anschließende chirurgische Versorgung benötigten. Insgesamt findet sich also ein Embolisationsrisiko von 0,58%. Die Embolisierung mit chirurgischer Bergung in dieser Studie führt rechnerisch zu einer Quote von 1,8%, deutlich höher als die der Metadaten.

Hierbei muss aber einerseits die geringe Patientenzahl berücksichtigt werden sowie die vermutliche Nichtpublikation von Komplikationen zumindest in Metaanalysen; andererseits ist die allgemeine Empfehlung; Implantate nur bei sicherer Position, ohne Protrusion, freizusetzen, nicht beachtet worden.

Nach Einschätzung von Daniel Levi, einem international bekannten Interventionisten, ist selbst bei großer Erfahrung eine Embolisierung pro 200 Implantierungen zu erwarten<sup>154</sup>. Sowohl das ASO- als auch das ASD-R-Device können perkutan mittels eines Lassos geborgen werden. Levis Empfehlung, dass alle Interventionisten die perkutane Bergung des Implantats per Lasso beherrschen sollten, gilt natürlich auch für die Nit-Occlud – Implantate.

Es gab einen, vom Device jedoch unabhängigen Todesfall: die 15jährige Patientin Nr. 49 starb neun Monate nach dem ASD-Verschluss an Rechtsherzversagen wegen suprasystemischen Lungenhochdrucks. Vor der Intervention betrug der systolische Lungendruck 66 mmHg, gleichzeitig war Qp/Qs nur 1,6. Der Hochdruck war als sekundär (ASD und geographische Höhe) eingestuft worden, doch der weitere Verlauf zeigte das Gegenteil: der Lungendruck stieg auf suprasystemische Werte und führte schließlich trotz vielfacher Medikation zum Herzversagen.

Eventuell hat der ASD-Verschluss den natürlichen Verlauf dieser primären pulmonalen Hypertonie noch beschleunigt, doch ein solcher Anstieg wäre wohl auch durch einen (natürlichen oder künstlichen) ASD als Überlaufventil nicht komplett zu verhindern gewesen.

Laut der WHO Klassifizierung von Evian 1998 wird pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), definiert als Werte über 25 mmHg in Ruhe oder über 30 mmHg unter Belastung (diese Werte beziehen sich auf Meereshöhe, s.I.2.), unterteilt in primäre PAH (sporadische oder familiäre) und in PAH assoziiert mit systemischen Erkrankungen.

Ein pulmonaler Hypertonus ist erst nach Ausschluss aller sekundären Ursachen als primär einzustufen. Im Fall unserer Patientin gab es in den präoperativen Routineuntersuchungen keinen Anhalt für eine Gerinnungsstörung, Infektion oder immunologische Erkrankung. Auch wurden keine weiteren Fälle in der Familie angegeben. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt, doch aufgrund der Daten ist diese PAH als primär und sporadisch einzustufen.

Die Inzidenz der primären PAH wird von der WHO auf 1 bis 2 Neuerkrankungen pro Million Personen pro Jahr geschätzt; mit Prädominanz des weiblichen Geschlechts (1,7:1).<sup>155</sup> Die tatsächliche Inzidenz ist vermutlich etwas höher; so wurden zum Beispiel bei Autopsien von Kindern, deren Tod als plötzlicher Kindstod eingeschätzt worden war, primäre pulmonale Hypertonie festgestellt.<sup>156</sup>

Trotzdem rechtfertigt diese insgesamt sehr geringe Inzidenz keine generelle Empfehlung, die Korrektur des Herzfehlers durch aufwendige Studien oder im Fall von Höhenbewohnern gar einen probeweisen Umzug ins Tiefland zu verzögern. In den meisten Fällen sinkt selbst bei älteren Patienten mit ASD und pulmonaler Hypertonie der Lungendruck nach ASD-Verschluss<sup>44</sup>.

In der hier vorgestellten Studie kam es zu keiner Spätembolisierung nach Verlassen des Katheterlabors. In der Literatur werden mindestens sechs Fälle berichtet.<sup>157-161</sup> Im spätesten der veröffentlichten Fälle ist das Device sieben Jahre nach Implantierung in den linken Vorhof protruiert,<sup>161</sup> was klinisch einer Embolisierung gleichkommt. Nach chirurgischer Explantierung zeigte sich eine nur geringfügige Endothelisierung. Zwar ist der Beobachtungszeitraum der hier vorgestellten Studie deutlich geringer; in den Tierversuchen zum Nit-Occlud® PFO (s.II.4.e) ist jedoch eine rasche und vollständige Endothelisierung (nach 43 Tagen rechtsseitig, nach 74 Tagen beidseitig), die eine solche Spätkomplikation verhindern sollte, nachgewiesen worden.

Bakterielle Endokarditiden wurden vereinzelt beschrieben, u.a. ein Fall in der SRL.<sup>73</sup> Die Wichtigkeit deren postoperativer Prävention und der entsprechenden Patientenaufklärung kann nicht genug betont werden.

Ein Fall einer späten Endokarditis auf einem Amplatzer-Device ist 2010 veröffentlicht worden<sup>162</sup>: 30 Monate nach Implantierung wurde ein ASO-Okkluder explantiert, der eine linksatriale Endokarditis und eine nur geringe Endothelisierung aufwies. Die o.g. frühzeitige Endothelisierung des ASD-R verringert auch in diesem Fall das Risiko; zur Sicherheit wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe im Falle invasiver Eingriffe oder Zahnbehandlungen für sechs Monate nach Implantation empfohlen.

Eine ebenso potentiell tödliche Komplikation ist die späte Perforation. Auch diese traten bei Amplatzer-Systemen auf; es sind Zeiträume von Monaten bis zu fünf Jahre nach der Implantierung beschrieben<sup>163-166</sup>. In den Studien, die in der SRL analysiert wurden, werden 13 Perikardergüsse beschrieben, davon mindestens vier mit notwendiger chirurgischer Intervention.

Auch aorto-atriale Fistelbildungen durch Device-verursachte Perforationen sind beobachtet worden<sup>167</sup>.

In unseren Patienten gab es in der bisherigen Nachbeobachtungszeit von bis zu über vier Jahren keine perforationsbedingten Komplikationen; durch die Revers-Konfiguration sollten die Ränder des ASD-R atraumatischer sein.

Rezaian veröffentlichte einen bisher nicht für ASO-Implantate beschriebenen Fall von Device-Bruch mit linksatrialer Endothelschädigung und Thrombusbildung<sup>168</sup>. Das Amplatzer-Device ist aus 72 Nitinol-Drähten hergestellt;<sup>169</sup> der Nit-Occlud® ASD-R hingegen aus einem durchgehenden Draht. Dies soll das Bruchrisiko verringern.

Die Membranen des Nit-Occlud® ASD-R sind aus einem Stück Gewebe geschnitten und an den Scheiben mittels eines durchgehenden Polypropylenfadens befestigt; dies könnte ein geringeres Risiko einer Partikelembolisierung bedeuten.

In der SRL werden zwei Fälle von Thromben im Device beschrieben. Die linksatriale Scheibe des ASD-R-Implantats ist bis auf den revers konfigurierten Rand einschichtig; durch Verringerung der benötigten Menge des thrombogenen Nitinoldrahtes gegenüber dem ASO soll das Thromboserisiko gesenkt werden. Zudem verbleibt im Gegensatz zum ASO keine (ebenfalls thrombogene) Stahlschraube im Körper.

Auch keine der anderen möglichen Komplikationen, die in den SRL-Studien beschrieben sind, wie Insuffizienz der AV-Klappen (9 Fälle), sind in der vorliegenden Studienreihe aufgetreten.

Ein tabellarischer Vergleich zwischen den beiden Verschlussystemen ist im Anhang in Tabelle 8 zu finden.

### *Empfohlene Maßnahmen zur Verringerung des prozeduralen Risikos*

Die möglichen Komplikationen einer allgemeinen Herzkatheteruntersuchung unter Narkose sind bekannt und müssen durch präventive Maßnahmen so weit wie möglich minimiert werden. Die implantationsbedingten Komplikationen wie Embolisierung und Protrusion der Implantate in die Hohl- und Lungenvenen müssen durch effektive Bildverfahren rechtzeitig als solche erkannt werden. Das Implantat muss sowohl röntgenologisch wie auch echokardiographisch gut zu identifizieren sein. Die entsprechende echokardiographische Kontrolle während der Prozedur dient dazu, eine relevante Protrusion des Verschlussystems mit Beeinträchtigung der Funktion der AV-Klappen oder des partiellen oder kompletten Verschlusses der in die Vorhöfe einmündenden Gefäße rechtzeitig zu identifizieren und entsprechend zu handeln. Die Empfehlungen des Fabrikanten bezüglich der Auswahl des passenden Okkluders sollten beachtet werden. Zu den allgemeinen Maßnahmen für eine sekundäre Prävention gehört auch, dass der behandelnde Arzt und sein Team durch Schulung und Training in der Lage sind, solche Verschlussysteme routiniert einzusetzen. Die Tabelle der Komplikationen und deren Auswertung dienen in der vorliegenden Studie vor allem dazu, das Nit-Occlud-Implantat im Vergleich mit dem Amplatzer-Device zu bewerten und auch Möglichkeiten der Risikominimierung zu erkennen.

### *Kosten:*

Die Beobachtung, dass der Vorhofseptumdefekt in geographischer Höhe deutlich häufiger als im Tiefland ist, ist auch für die hochgelegenen Gegenden Boliviens gültig.<sup>7</sup>

Trotz der Häufigkeit dieses Herzfehlers in Bolivien, in dem über 60% der Bevölkerung auf über 2500m ü.d.M. leben, haben die meisten Patienten keinen Zugang zu einer Versorgung; nur ein sehr geringer Anteil der Bevölkerung hat eine Krankenversicherung, die die Kosten für Diagnostik und Therapie von Herzfehlern trägt.

Der interventionelle Verschluss mit dem Amplatzer-Device ist zwar in eher reichen Ländern günstiger als eine Operation;<sup>167</sup> für ärmere Länder, in denen die Grundkosten niedriger sind, übersteigen die Kosten einer Intervention mit dem Amplatzer-Device aufgrund der Kosten des Implantates selbst deutlich diejenigen eines chirurgischen Verschluss.<sup>77,78</sup>

Nit-Occlud – Implantate sind in Entwicklungsländern bei vergleichbarer Qualität deutlich günstiger, sowohl im Vergleich mit Amplatzer-Okkludern als auch im Vergleich mit dem chirurgischen ASD-Verschluss.

### ***Limitationen der Arbeit***

Das retrospektive Studiendesign impliziert gewisse Beschränkungen wie inkomplette Daten und unvollständige Kontrolluntersuchungen; die Größe der Studie ist mit 55 Patienten ebenfalls nicht repräsentativ, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines Herzimplantats der Klasse III endgültig zu beweisen.

Trotzdem erscheint uns die vorgelegte Studie als erste Erfahrung wertvoll. Eine prospektive klinische Studie ist in Vorbereitung.

## ***VI. Zusammenfassung und Aussicht***

Für die intervenierten Patienten erwies sich der Nit-Occlud® ASD-R als effektiv und sicher für den ASD-Verschluss. Vorhofseptumdefekte mit extrem großem Durchmesser oder zu laxen Rändern erfordern weiterhin andere Verschlussmethoden. Die kleine Studie mit 55 Patienten, die mit dem Nit-Occlud® ASD-R von pfm S.R.L. behandelt wurden, zeigt insgesamt ermutigende Ergebnisse, vor allem bezüglich des kompletten Defektverschlusses. Die Dauer der klinischen Überwachung, im Mittel 8,9 Monate (zwischen 6 und 39 Monaten), erlaubt lediglich die Feststellung, dass innerhalb dieses Zeitraumes keine der für andere Implantate in der Literatur beschriebenen, gefürchteten späten Erosionen entstand.

Durch die niedrigeren Kosten stellt dieser Okkluder eine gute Alternative dar zur konventionellen offenen Operation für Patienten aus sozioökonomisch ärmeren Ländern. Das Implantat ist CE-zertifiziert. Internationale Studien mit größeren Patientenzahlen müssen folgen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu bestätigen, auch im Hinblick auf eine FDA-Zulassung.

### ***Danksagung***

Ich danke dem gesamten Team des Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga für seine professionelle Kooperation; der deutschen Entwicklungszusammenarbeit GTZ für die Unterstützung bei der Entwicklung und Herstellung der Implantate sowie der Finanzierung vieler therapeutischer Interventionen über das PPP-Projekt; allen großzügigen Spendern des Herzvereins, der einige Interventionen und die Operation finanziell gedeckt hat; und allen Patienten und deren Familien, ohne deren Vertrauen in uns diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein persönlicher Dank gilt Frau Dr. Alexandra Heath und Herrn Dr. Franz Freudenthal für ihre liebevolle, ermutigende und professionelle Unterstützung, sowie Herrn PD Dr. Rainer Kozlik-Feldmann für seine Bereitschaft, diese Arbeit als mein Doktorvater zu begleiten.

Außerdem danke ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, die mir in dieser Zeit so wie auch bei all meinen Unternehmungen immer bedingungslos, liebevoll und praktisch helfend zur Seite gestanden haben.

### ***Abkürzungen***

AV:	Atrioventrikulär.
ASD II:	Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ
TTE:	Transthorakale Echokardiographie.
TEE:	Schluckechokardiographie
Fr:	French
RA:	Rechter Vorhof
LA:	Linker Vorhof
SPD prä:	Sytolischer Pulmonaldruck vor der Intervention
SRL:	Systematische Revision der Literatur

## ***VII. Literaturverzeichnis***

1. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes Global Report on Birth Defects. White Plains, New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006
2. Van der Linde D; Konings E, Slager M et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:2241-2247, doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Hoffman JE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long-term follow up. *Am J Cardiol* 1978;42:641-7.
4. Emmanoulides GC, Allen HD, Reimenschneider TA et al. Heart Disease in Infants Children and Adolescents, Including the Fetus and Young Adults. In: Clark EB, Gutgesell HP, eds. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995:60-9.
5. Chen QH, Wang XQ, Qi SG. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Dec 20;121(24):2469-72.
6. Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *JACC* 1988;12 (1): 224-8.1.
7. Heath A, Freudenthal F, Taboada C, Mendes J. Book: Textbook of Pulmonary Vascular Disease. Chapter 85 - Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Defects at High Altitude. J.X. - J. Yuan et al eds. Springer Science+Business Media, LLC 2011.
8. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL. Congenital heart disease among 160480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969: implications of surgical treatment. *Br Heart J* 1981;46:55-62.
9. Irwin B, Ray S. Patent Foramen Ovale-Assessment and Treatment. *Cardiovasc Ther*. 2011 Feb 15. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00250.x.
10. Adams HP Jr. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79(1):15-20.
11. Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J*. 2005;32:362-365.
12. Díaz Góngora GF, Fragoso Cuello C, Gordillo Tobar L. Comunicación interauricular (cia): defectos del complejo septal interauricular. In: *Cardiología 1ª*. Edición. Publicado por la Sociedad Colombiana de Cardiología. Cap. XV Cardiopatías congenitas, 1261-1424
13. Helgason H, Jonsdotir G. Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:195-199.
14. Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, Greber-Platzer S, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics*. Oct 2006;118(4):1560-5.

15. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK et.al Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart*. 2002 Mar;87(3):256-9.
16. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Jan 27;342(4):256-63.
17. Vaughan CJ, Basson CT. Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus . *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2001; 97(4) 304 - 309.
18. Källén K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol*. 1999 Sep;15(8):731-7.
19. Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health*. Jul-Aug 2008;99(4):271-5.
20. Pease WE, Nordenberg A, Ladda RL. Familial atrial septal defect with prolonged atrioventricular conduction. *Circulation*. 1976 May;53(5):759-62.
21. Lynch HT, Bachenberg K, Harris RE, Becker W. Hereditary atrial septal defect. Update of a large kindred. *Am J Dis Child*. 1978 Jun;132(6):600-4.
22. Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348( 6 ):500 – 509.
23. Stoupel E, Birk E, Kogan A et al. Congenital heart disease: correlation with fluctuations in cosmophysical activity, 1995-2005. *Int J Cardiol*. 2009 Jun 26;135(2):207-10. Epub 2008 Jun 25.
24. Peñaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007; 115 ( 9 ): 1132 – 1146.
25. IBBA: Instituto Boliviano de Patología de Altura, 2005. Zu finden in: [saludpublica.bvsp.org.bo/ibba](http://saludpublica.bvsp.org.bo/ibba).
26. Gamarra A. Una Historia de malformaciones Cardiacas en la Altura. *Arch Bol. Hist. Med* 1965; 11:46-49.
27. Huicho L, Niermeyer S. Cardiopulmonary pathology among children resident at high altitude in Tintaya, Peru: a cross-sectional study. *High Alt Med Biol*. 2006 Summer;7(2):168-79.
28. Rokitsansky DK. Die Defekte der Scheidewaende des Herzen. Viena: Wilhelm Braunmüller, 1875.p.153
29. Bedford DE, Parkinson J. Atrial septal defect. *Br heart J*; 3:37-68 1941
30. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long term outcome after surgical repair of isolated atrial defect. Follow up at 27-32 years. *N Engl J med* 1990;323:1645-1650
31. Craig RJ, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation*. 1968 May;37(5):805-15.
32. Campbell M. Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J*. 1970 Nov;32(6):820-6.

33. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007 Jun;93(6):682-7.
34. Cherian G, Uthaman CB, Durairaj M et al. Pulmonary hypertension in isolated secundum atrial septal defect: high frequency in young patients. *Am Heart J*. 1983 Jun;105(6):952-7.
35. Lammers A, Hager A, Eicken A, Lange R, Hauser M, Hess J. Need for closure of secundum atrial septal defect in infancy. *J Torac Cardiovasc surg* 2005; 129:1353-1357.
36. Burgio GR. Il bambino con infezioni ricorrenti. In: Plebani A, editor. *Inmunologia Pediátrica*. Milan: Mc Graw Hill Libri Italia, 1998:1
37. Markman P, Howitt G, Wade EG. Atrial septal defect in the middle-aged and elderly. *Q J Med*. 1965 Oct;34(136):409-26.
38. Adams CW. A reappraisal of life expectancy with atrial shunts of the secundum type. *Dis Chest* 1965;48:357-75.
39. Gomez CA, Ludomirsky A, Ensing GJ, Rocchini AP. Effect of acute changes in load on left ventricular diastolic function during device closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol*. 2005;95:686-8.
40. Schroh AM, Laghezza LB, Domínguez PJ, Brandán V, Nento DE. Echocardiographic Doppler evaluation of ventricular function in children with an atrial septal defect. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun;61(6):595-601.
41. Graham TP Jr, Jarmakani JM, Canent RV Jr. Left heart volume characteristics with a right ventricular volume overload. Total anomalous pulmonary venous connection and large atrial septal defect. *Circulation*. 1972 Feb;45(2):389-96.
42. Hunt CE, Lucas RV Jr. Symptomatic atrial septal defect in infancy. *Circulation*. 1973 May;47(5):1042-8.
43. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SEC, et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke, and heart failure after surgical ASD closure at young age. *Eur Heart J* 2003;24:190-197.
44. De Lezo J, Medina A, Romero M, et al. Effectiveness of percutaneous device occlusion for atrial septal defect in adult patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002; 144:877-880.
45. Robb GH. Management of atrial septal defect in little age. *Am heart J* 1978;85:837-838.
46. Gatzoulis MA, redington AN, Somerville JS, et al. Should atrial septal defects be closed in adults. *Ann Torac Surg* 1996;61:657-659.
47. Patel A, Lopez K, Banerjee A, Joseph A, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in adults > or =40 years of age: immediate and follow-up results. *J Interv Cardiol*. 2007 Feb;20(1):82-8.
48. Murray G. Closure of defects in cardiac septa. *Ann Surg* 1948; 128:843.

49. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Ed. Atrial Septal Defects and Partial Anomalous Pulmonary venous Connections. Cardiac Surgery. New Cork, Churchill Livingstone, 1993. p. 609-44
50. King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 1974;75:383-8
51. Galal MO, Wobst A, Halees Z et al. Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients- a baseline study. *Eur Heart J* 1994;15:1381-4
52. Meijboom F, Hess J, Szatmari A et al. Long-term follow up (9-20 years) after surgical closure of atrial septal defect at a young age. *Am J Cardiol* 1993;72:1431-4.
53. Shah D, Azhar M, Oakley CM, Cleland JG, Nihoyannopoulos P. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):224-7; discussion 228.
54. King TD, Thompson SL, Steiner L, Mills NL. Secundum atrial septal defect: nonoperative closure during cardiac catheterisation. *JAMA* 1976;235:2506-9.
55. Rashkind WJ. Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation*. 1983;67:711-6
56. Lock JE, Rome JJ, Davis R, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects: experimental studies. *Circulation*. 1989;79:1091-9
57. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1836-44.
58. Bialkowski J, Karwot B, Szkutnik M, Banaszak P, Kusa J, Skalski J. Closure of Atrial Septal Defects in Children. *Texas Heart Inst J* 2004; 31(3):220–223.
59. Madhok AB, Ojama K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine Response in Children undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:408-413.
60. Zeithofer J, Asenbaum S, Spiss C, Wimmer A, Maydr N, Wolner E. Central Nervous System Function after Cardiopulmonary Bypass. *Eur Heart J* 1993;14:885-890.
61. Visconti KJ, Bichell DP, Jonas RA, Newburger JW, Bellinger DC. Development outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation* 1999;100 Suppl II:III 145-50
62. Braga SL, Sousa AG, Pedra CA, Esteves CA, Pedra SR, Fontes VF. Clinical efficacy and safety of the percutaneous treatment of secundum atrial septal defect with the Amplatzer occluder. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:7-13.
63. Oho S, Ishizawa A, Akagi T, Dodo H, Kato H. Transcatheter closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder a Japanese clinical trial. *Circ J* 2002; 66(9):791-794.

64. Dalvi BV, Pinto RJ, Gupta A. Device Closure of Large Atrial Septal Defects Requiring Devices  $\geq 20$  mm in Small Children Weighing  $< 20$  kg. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 71:679–686.
65. Lopez K, Dalvi BV, Balzer D, Bass JL, Momenah T, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of large secundum atrial septal defects using the 40 mm Amplatzer septal occluder: results of an international registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66(4):580-584.
66. Rossi RI, Cardoso CO, Machado PR, Francois LG, Horowitz ES, Sarmiento LR. Transcatheter closure of atrial septal defect with Amplatzer device in children aged less than 10 years old: immediate and late follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(2):231-236.
67. Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):505-50.
68. Hengrussamee K, Katekangplu P, Porapakham P et al. Immediate, short and intermediate results of transcatheter closure of secundum-type atrial septal defect using Amplatzer septal occluder devices. *J Med Assoc Thai* 2008;91(7):995-1001.
69. Berger F, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Nürnberg JH, Lange PE. Percutaneous closure of large atrial septal defects with the Amplatzer Septal Occluder: technical overkill or recommendable alternative treatment? *J Interv Cardiol* 2001;14(1):63-67.
70. Staniloae CS, El-Khally Z, Ibrahim R, Dore A, De Guise P, Mercier LA. Percutaneous closure of secundum atrial septal defect in adults a single center experience with the Amplatzer septal occluder. *J Invasive Cardiol* 2003;15(7):393-397.
71. Spies C, Timmermanns I, Schröder R. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder: intermediate and long-term results. *Clin Res Cardiol* 2007;96(6):340-346.
72. Omeish A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in children & adults using the Amplatzer Septal Occluder. *J Interv Cardiol* 2001;14(1):37-44.
73. Kazmi T, Sadiq M, Asif-ur-Rehman, Hyder N, Latif F. Intermediate and long-term outcome of patients after device closure of ASD with special reference to complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21(3):117-121.
74. Celiker A, Ozkutlu S, Karagöz T, Ayabakan C, Bilgiç A. Transcatheter closure of interatrial communications with Amplatzer device: results, unfulfilled attempts and special considerations in children and adolescents. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5(3):159-164.
75. Kong X, Cao K, Yang R, Xu D, Sheng Y, Huang J, Ma W. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect using an Amplatzer septal occluder. *Chin Med J* 2002;115(1):126-128.
76. Lee CH, Kwok OH, Fan K, Chau E, Yip A, Chow WH. Transcatheter closure of atrial septal defect using Amplatzer septal occluder in Chinese adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(3):373-377.

77. Vida VL, Barnoya J, O'Connell M, Leon-Wyss J, Larrazabal LA, Castañeda AR. Surgical versus percutaneous occlusion of ostium secundum atrial septal defects: results and cost-effective considerations in a low-income country. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):326-31.
78. Quek SC, Hota S, Tai BC, Mujumdar S, Tok MY. Comparison of clinical outcomes and cost between surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in Singapore children. *Ann Acad Med Singapore.* 2010 Aug;39(8):629-33.
79. Paine JS, Rogers CA. Shape-memory alloys for damage-resistant composite structures. *In Soc Optical Eng.* 1995;2427:358-71.
80. Navarro Braga SL, Guerra de Moraes Rego Sousa A, Cardoso Pedra CA, Esteves CA, Fernandes Fontes Pedra SR, Fernandes Fontes V. Clinical Efficacy and Safety of the Percutaneous Treatment of Secundum Atrial Septal Defect with the Amplatzer Occluder. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 83, N° Especial, Dez.* 2004.
81. Reeves J, Weil J. Aclimatación ventilatoria a grandes altitudes. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, Kap. 37. Zu finden in: [www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf).
82. Berger K, Rom W. Efectos fisiológicos de la reducción de la presión barométrica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, Kap. 37. Zu finden in: [www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf).
83. Bavis RW. Respiratory plasticity in response to changes in oxygen supply and demand. *Integrative and Comparative Biology Advance Access*, publ. July 23, 2007
84. Powell FL. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 July 1; 157(1): 154–161.
85. Arias-Stella J, Valcarcel J. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes; physiologic and pathologic significance. *Hum Pathol.* 1976 Jul;7(4):361-73.
86. Bisgard GE. Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol* 2000;121:237–246.
87. Kay JM, Laidler P. Hypoxia and the carotid body. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1977;11:30-44.
88. Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Filley GF, Grover RF. Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *J Clin Invest.* 1971;50:186–195.
89. Rupert JL, Hochachka PW. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. *J Exp Biol.* 2001 Sep;204(Pt 18):3151-60.
90. Kolár F, Ostádal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res.* 2004;53 Suppl 1:S3-13.
91. Berezovskii V.A. The Low and High Altitude Hypoxia Faces. Conference: II Chronic Hypoxia Symposium. 2006; Aug 2-9 2006. La Paz –Bolivia.

92. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):811-8.
93. Lavadenz R, Palmero E, Loma F, Carreon R. Persistencia del conducto arterioso con hipertensión arterial pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* 47/5 323-327, nov. 1986
94. Heath-Freudenthal A. Präklinische und klinische Testung eines neu entwickelten Systems zum Verschluss eines offenen Ductus arteriosus Botalli bei Patienten des bolivianischen Hochlandes. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät 2010.
95. Yang JS, He ZQ, Zhai HY, Yan Z, Zhang HM, Qin F. A study of the pulmonary artery pressure in healthy people living at lowland and high altitude under exercise [in Chinese]. *Chin J Cardiovasc Dis.* 1987;15: 39–41
96. Li M, Zhao C. Study on Tibetan Chicken embryonic adaptability to chronic hypoxia by revealing differential gene expression in heart tissue. *Sci China C Life Sci.* 2009 Mar;52(3):284-95.
97. Eggeler C. Formgedächtnislegierungen - Metalle erinnern sich. [www.ruhr-uni-bochum.de/rubin/rbin1\\_03/pdf/beitrag6\\_ing.pdf](http://www.ruhr-uni-bochum.de/rubin/rbin1_03/pdf/beitrag6_ing.pdf)
98. Machado LG, Savi MA. Medical applications of shape memory alloys. *Braz J Med Biol Res* [online]. 2003, vol.36, n.6, pp. 683-691. ISSN 1414-431X.
99. Mantovani D (2000). Shape memory alloys: Properties and biomedical applications. *Journal of the Minerals, Metals and Materials Society*, 52: 36-44.
100. Barras CD, Myers KA. Nitinol - its use in vascular surgery and other applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:564-569.
101. Duerig T, Pelton A, Stöckel D. An overview of nitinol medical applications. *Mater Sci Eng A* 1999;273-275:149-160.
102. Wever DJ, Veldhuizen AG, Sanders MM, Schakenraad JM, van Horn JR. Cytotoxic, allergic and genotoxic activity of a nickel-titanium alloy. *Biomaterials.* 1997 Aug;18(16):1115-20.
103. Es-Souni M, Es-Souni M, Fischer-Brandies H. Assessing the biocompatibility of NiTi shape memory alloys used for medical applications. *Anal Bioanal Chem* 2005;381:557-567.
104. Gesellschaft für Produktionshygiene und Sterilitätssicherung mbH, Aachen. Quantitative Ermittlung der Bioburden gemäß DIN EN ISO 11737, Teil 1. Prüfbericht für Nit-Occlud ASD-R.
105. Gesellschaft für Produktionshygiene und Sterilitätssicherung mbH, Aachen. Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test gemäß USFDA-Test Guideline. Prüfbericht für Nit-Occlud ASD-R.
106. Grabitz RG. Experimentelle Evaluation eines Doppelscheiben-Systems aus Nitinol zum Verschluss des offenen Foramen ovale im porcinen Tiermodell. Halle, 2006.

107. Silva A, Solano O, Gutierrez E, Garcia-Torres A, Ronderos M, Freudenthal F, Briceno JC. Evaluation of A New Double Ring Nitinol Device for Closure of Patent Foramen Oval in An Animal Model. *ASAIO Journal* March/April 2005 - Volume 51 - Issue 2 - p 25<sup>a</sup>
108. Europäische Norm EN ISO 10993-6:2007. Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen
109. Wallin RF, Upman PJ. Evaluating Biological Effects, *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering*, D.L. Wise et. al (eds), Part A, Vol 1, 1995, p. 422
110. Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I, Vogt M I. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect-occlusion devices. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Apr;2(2):90-6. Epub 2009 Feb 20.
111. Brassard M, Fouron JC, van Doesburg NH, Mercier LA, De Guise P Outcome of children with atrial septal defect considered too small for surgical closure. *Am J Cardiol.* 1999 Jun 1;83(11):1552-5.
112. Amplatzer Septal Occluder and Delivery System – Instructions for Use. AGA-Medical Corporation, Minnesota, 2010. Bis 2011 zu finden unter [http://www.amplatzer.com/portals/aga/uploaded\\_docs/600208-008\\_ASD\\_eIFU\\_secure\\_for\\_website.pdf](http://www.amplatzer.com/portals/aga/uploaded_docs/600208-008_ASD_eIFU_secure_for_website.pdf)
113. Amplatzer® Septal Occluder Instructions for Use. Veröffentlicht im Januar 2012 von St.Jude Medical: <http://www.sjmprofessional.com/Resources/instructions-for-use/amplatzer-septal-occluder-us.aspx>
114. Du ZD, Koenig P, Cao QL, Waight D, Heitschmidt M, Hijazi ZM. Comparison of transcatheter closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer septal occluder associated with deficient versus sufficient rims. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15;90(8):865-9.
115. Providência R, Quintal N, Costa M et al. Echocardiographic assessment of secundum-type atrial septal defects in the adult: role in treatment decisions. *Rev Port Cardiol.* 2008 Oct;27(10):1263-73.
116. Lin SM, Tsai SK, Wang JK, Han YY, Jean WH, Yeh YC. Supplementing transesophageal echocardiography with transthoracic echocardiography for monitoring transcatheter closure of atrial septal defects with attenuated anterior rim: a case series. *Anesth Analg.* 2003 Jun;96(6):1584-8, table of contents.
117. Huang TC, Hsieh KS, Lin CC, Lee CL. Clinical results of percutaneous closure of large secundum atrial septal defects in children using the Amplatzer septal occluder. *Heart Vessels.* 2008 May;23(3):187-92.
118. Huang CF, Fang CY, Ko SF et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with superior-anterior rim deficiency using Amplatzer septal occluder. *J Formos Med Assoc.* 2007 Dec;106(12):986-91.
119. Wang JK, Tsai SK, Wu MH, Lin MT, Lue HC. Short- and intermediate-term results of transcatheter closure of atrial septal defect with the Amplatzer Septal Occluder. *Am Heart J.* 2004 Sep;148(3):511-7.

120. Sadiq M, Kazmi T, Rehman AU, Latif F, Hyder N, Qureshi SA. Device closure of atrial septal defect: medium-term outcome with special reference to complications. *Cardiol Young*. 2012 Feb;22(1):71-8. Epub 2011 Jul 11.
121. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Dec;63(4):496-502.
122. Kitano M, Yazaki S, Sugiyama H, Yamada O. The influence of morphological changes in amplatzer device on the atrial and aortic walls following transcatheter closure of atrial septal defects. *J Interv Cardiol*. 2009 Feb;22(1):83-91.
123. Pelton A, Hodgson D, Russell S, Duerig T. SMST-97 Proceedings of the Second International Conference on Shape memory and Superelastic Technologies. Peter Hall: Methods of promoting solder wetting on nitinol. Asilomar Conference Center Pacific Grove, California, USA 1997. p.125.
124. Shellock R & D Services, Los Angeles. Evaluation of Magnetic Field Interactions, Heating, and Artifacts at 3-Tesla for the Nit-Occlud ASD-R
125. Sharafuddin M, Gu X, Titus J, Urness M, Cervera-Ceballos 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 doi: 10.1161/01.CIR.95.8.2162
126. Venugopalan P, Neish SR. Pulmonary Hypertension, High Altitude. Veröffentlicht Juni 2010 in <http://emedicine.medscape.com/article/901668-overview>
127. Peñaloza D, Banchemo N, Sime F, Gamboa R. The heart in chronic hypoxia. *Biochem Clin*. 1963;2:283-98
128. Yong G, Khairy P, De Guise P et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Oct;2(5):455-62.
129. Heath A, Stewart K, Mendes J, Ramirez M, Freudenthal F. Does High Altitude Protect Against Irreversible Pulmonary Hypertension?. *PVRI Review* 2010;2:131-3
130. Heath A, von Alvensleben I, Rabinovitch M, Tudor R et al. Does High Altitude Protect Against Irreversible Pulmonary Hypertension in congenital heart diseases? *PVRI Research Grants* 2010, <http://www.pvri.info/does-high-altitude-protect-against-irreversible-pulmonary-hypertension-congenital-heart-diseases>
131. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):902-6
132. Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, Aiyagari RM. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis*. 2010 Jan-Feb;5(1):32-7.

133. Johnson JN, Marquardt ML, Ackerman MJ et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Aug 1;78(2):254-61. doi: 10.1002/ccd.23028.
134. Hopkins RA, Bert AA, Buchholz B, Guarino K, Meyers M. Surgical patch closure of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):2144-9; author reply 2149-50.
135. Chiu SN, Wang JK, Wu MH et al, Taipei Pediatric Cardiology Working Group. Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population. *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):85-9. Epub 2007 Oct 24.
136. Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno S, Sugita K. Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. *Cardiol Young.* 2004 Feb;14(1):68-74.
137. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A et al. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol.* 1987;8(2):103-8.
138. von Bernuth G, Toussaint R, Mund C, Rabe P, Timbul K. [Heart rate and heart rhythm in healthy infants and children. *Klin Padiatr.* 1989 Mar-Apr;201(2):98-103.
139. Hill SL, Berul CI, Patel HT, Rhodes J, Supran SE, Cao QL, Hijazi ZM. Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000 Oct;4(3):469-74.
140. Celiker A, Ozkutlu S, Karakurt C, Karagöz T. Cardiac dysrhythmias after transcatheter closure of ASD with Amplatzer device. *Turk J Pediatr.* 2005 Oct-Dec;47(4):323-6.
141. Al-Anani SJ, Weber H, Hijazi ZM. Atrioventricular block after transcatheter ASD closure using the Amplatzer septal occluder: risk factors and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Apr 1;75(5):767-72.
142. Clark JB, Chowdhury D, Pauliks LB, Weber HS. Resolution of heart block after surgical removal of an amplatzer device. *Ann Thorac Surg.* 2010 May;89(5):1631-3.
143. Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, Aiyagari RM. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis.* 2010 Jan-Feb;5(1):32-7.
144. Hessling G, Hycs S, Brockmeier K, Ulmer HE. Cardiac dysrhythmias in pediatric patients before and 1 year after transcatheter closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occluder. *Pediatr Cardiol.* 2003 May-Jun;24(3):259-62.
145. Wilson NJ, Smith J, Prommete B, O'Donnell C, Gentles TL, Ruygrok PN. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder in adults and children—follow-up closure rates, degree of mitral regurgitation and evolution of arrhythmias. *Heart Lung Circ.* 2008 Aug;17(4):318-24.
146. Szkutnik M, Lenarczyk A, Kusa J, Białkowski J. Symptomatic tachy- and bradyarrhythmias after transcatheter closure of interatrial communications with Amplatzer devices. *Cardiol J.* 2008;15(6):510-6.

147. Karwot B, Białkowski J, Szkutnik M. et al. Iatrogenic cardiac arrhythmias following transcatheter or surgical closure of atrial septal defect in children. *Kardiol Pol.* 2005 Jan;62(1):35-43.
148. Wagdi P. Incidence and predictors of atrial fibrillation following transcatheter closure of interatrial septal communications using contemporary devices. *Clin Res Cardiol.* 2010 Aug;99(8):507-10.
149. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A et al. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 20;152(2):192-5.
150. Rodés-Cabau J, Mineau S, Marrero A et al. Incidence, timing, and predictive factors of new-onset migraine headache attack after transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 1;101(5):688-92.
151. Ferrari J, Baumgartner H, Tentschert S et al. Cerebral microembolism during transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Neurol.* 2004 Jul;251(7):825-9.
152. Feerick AE, Church JA, Zwischenberger J, Conti V, Johnston WE. Systemic gaseous microemboli during left atrial catheterization: a common occurrence? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995 Aug;9(4):395-8.
153. Morandi E, Anzola GP, Casilli F, Onorato E. Silent brain embolism during transcatheter closure of patent foramen ovale: a transcranial Doppler study. *Neurol Sci.* 2006 Nov;27(5):328-31.
154. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Apr;61(4):543-7.
155. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med.* 2003 Apr;70 Suppl 1:S2-8.
156. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J.* 2003 Jan;21(1):155-76.
157. Mashman W, King S, Jacobs W, Ballard W. Two cases of late embolization of Amplatzer septal occluder devices to the pulmonary artery following closure of secundum atrial defects. *Catheter Cardiovasc Inter.* 2005;65:588-592
158. Teoh K, Wilton E, Brecker S, Jahangiri M, Simultaneous removal of an Amplatzer device from an atrial septal defect and the descending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:909, 910
159. Tsilimingas NB, Reiter B, Kodolitsch YV, Münzel T, Meinertz T, Hofmann T. Surgical revision of an uncommonly dislocated self-expanding Amplatzer septal occluder device. *Ann Thorac Surg* 2004;78:686,687
160. Lysitsas DN, Wrigley B, Banerjee P et al. Presentation of an embolised Amplatzer septal occluder to the main pulmonary artery 2 years after implantation. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 24;131(3):e106-7.
161. Chen F, Zhao X, Zheng X, Chen S, Xu R, Qin Y. Images in Cardiovascular Medicine. Incomplete Endothelialization and Late Dislocation After Implantation of an Amplatzer Septal Occluder Device. *Circulation.* 2011; 124: e188-e189

162. Zahr F, Katz WE, Toyoda Y, Anderson WD. Late bacterial endocarditis of an amplatzer atrial septal defect occluder device. *Am J Cardiol.* 2010 Jan 15;105(2):279-80.
163. Maimon MS, Ratnapalan S, Do A, Kirsh JA, Wilson GJ, Benson LN. Cardiac Perforation 6 Weeks After Percutaneous Atrial Septal Defect Repair Using an Amplatzer Septal Occluder. *Pediatrics* 2006;118; 1572-1575.
164. Preventza O, Sampath-Kumar S, Wasnick J, Gold JP. Late cardiac perforation following transcatheter atrial septal defect closure. *Ann Thorac Surg.* 2004 Apr;77(4):1435-7.
165. Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, Raabe M, Ducas J. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1213-8.
166. Santini F, Morjan M, Onorati F, Morando G, Faggian G, Mazzucco A. Life-threatening isometric-exertion related cardiac perforation 5 years after Amplatzer atrial septal defect closure: should isometric activity be limited in septal occluder holders? *Ann Thorac Surg.* 2012 Feb;93(2):671.
167. Grayburn PA, Schwartz B, Anwar A, Hebler RF Jr. Migration of an amplatzer septal occluder device for closure of atrial septal defect into the ascending aorta with formation of an aorta-to-right atrial fistula. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 1;96(11):1607-9.
168. Rezaian GR, Amirghofran AA, Afifi S, Moaref AR, Rezaian S. Nitinol wire mesh fracture and traumatic left atrial thrombus in a patient with atrial septal defect amplatzer occluder. *J Card Surg.* 2011 Jan;26(1):41-3. doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01104.x.
169. Fischer G, Kramer HH, Stieh J, Harding P, Jung O. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the new self-centering Amplatzer Septal Occluder. *Eur Heart J.* 1999 Apr;20(7):541-9.
170. Kim JJ, Hijazi ZM. Clinical outcomes and costs of Amplatzer transcatheter closure as compared with surgical closure of ostium secundum atrial septal defects. *Med Sci Monit.* 2002 Dec;8(12):CR787-91.

## ***VIII. Tabellen***

Im Folgenden werden diese Tabellen gezeigt:

Tab.elle 1: Auflistung der in der SRL beschriebenen Komplikationen, eingeteilt nach Schweregrad

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Patienten, angiographisch gemessene Defektgröße, Qp/Qs, invasiv gemessener pulmonalarterieller systolischer Druck und Höhe des Wohnortes

Tabelle 5: Daten über Defektgröße, Device, Einführschleuse und Zeiten von Fluoroskopie und Intervention

Tabelle 8: Vergleich zwischen den in dieser Studie ermittelten Daten und den Ergebnissen der in der Literaturrevision SRL ermittelten Daten des Amplatzer-Devices ASO.

Leichte Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Mittelschwere Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Schwergradige Komplikationen	Anzahl Patienten (%)
1) Alternieren mit AV-Knoten-Rhythmus (unmittelbar)	2 (0,04%)	1) Supraventrikuläre Tachykardie medikamentös revertiert	11 (0,23%)	1) Embolisierung von Ballonteilen in die Femoralarterie (chirurgisch behandelt)	2 (0,04%)
2) Migratorischer atrialer Schrittmacher während der Kontrollperiode	1 (0,02%)	2) Supraventrikuläre Tachykardie während der Kontrollperiode ohne weitere Angaben	2 (0,04%)	2) Frühe Embolisierung des Implantats mit chirurgischer Bergung	8 (0,17%)
3) Früher transitorischer AV-Block II.Grades mit spontaner Reversion	1 (0,02%)	3) Früher AV-Block II.Grades, medikamentös revertiert	1 (0,02%)	3) Herzbeutelperforierung mit Hämoperikard, chirurgisch behandelt	4 (0,08%)
4) Kopfschmerzen	9 (0,19%)	4) Interstitielles Lungenödem (radiologischer Befund, spontane Remission)	2 (0,04%)	4) Luftembolie im Koronarkreislauf mit Reanimation	1 (0,02%)
5) Hämatom am Punktionsort	15 (0,32%)	5) Kleiner Perikarderguss während der Intervention ohne Behandlungsindikation	3 (0,06%)	5) Endokarditis	1 (0,02%)
6) Unterer Implantatrand berührt Mitralklappe, ohne Insuffizienz zu verursachen	6 (0,12%)	6) Arteriovenöse Fistel am Punktionsort (1 erforderte chirurgische Korrektur)	2 (0,04%)	6) Retroperitonealhämatom, chirurgisch behandelt	1 (0,02%)
7) Frühe transitorische Sinusbradykardie mit spontaner Normalisierung	1 (0,02%)	7) Hämoptyse durch Blutung aus einer mit Katheter verletzten Pulmonalvene	3 (0,06%)	7) Schwere Schädigung der Trikuspidalklappe durch Implantat, chirurgisch behandelt	1 (0,02%)
8) Arrhythmien ohne nähere Angaben	39 (0,83%)	8) Transitorischer zerebrovaskulärer Unfall (1 Hemiparese mit Aphasie, 5 ohne nähere Angaben) folgenlos ausgeheilt	6 (0,12%)	8) Kompletter AV-Block, Schrittmacherimplantierung	1 (0,02%)
9) Epistaxis	1 (0,02%)	9) Luftembolie ohne Folgeschäden	4 (0,08%)	9) Tod	11 (0,23%)

Leichte Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Mittelschwere Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Schwergradige Komplikationen	Anzahl Patienten (%)
10) Vorhofflimmern, spontane Reversion	2 (0,04%)	10) Perikarderguss ohne nähere Angaben	4 (0,08%)		
11) Pharynxhämatom durch Intubation	1 (0,02%)	11) Vorhofflimmern während der Kontrollperiode (4 revertiert, 4 anhaltend)	8 (0,17%)		
		12) Device-Embolisierung mit perkutaner Bergung	19 (0,40%)		
		13) AV-Block ohne nähere Angaben	4 (0,08%)		
		14) Hämolyse ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		15) Migräne	6 (0,12%)		
		16) Dysfunktion des Brachialplexus ohne nähere Angaben	3 (0,06%)		
		17) Paralyse des Ischiasnerven ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		18) Pleuraerguss ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		19) Leichte Mitralinsuffizienz	7 (0,15%)		
		20) Mittelgradige Mitralinsuffizienz	1 (0,02%)		
		21) Exkoration von Gewebe des rechten Vorhofs, in der Einführschleuse entdeckt	1 (0,02%)		
		22) Thromboembolie in der Femoralarterie ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		23) Thrombose in der Zöliakalarterie ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		24) Lungenembolie ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		

Leichte Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Mittelschwere Komplikationen	Anzahl Patienten (%)	Schwergradige Komplikationen	Anzahl Patienten (%)
		25) Thrombus im Implantat	2 (0,04%)		
		26) Mikroembolien ohne nähere Angaben	1 (0,02%)		
		27) Blutung am Punktionsort	3 (0,06%)		
		28) Fehlkonfigurierung des Implantats (cobra head), erfolgreiche Bergung	7 (0,15%)		
		29) Leichte Aorteninsuffizienz während der Kontrollperiode	2 (0,04%)		
		30) Unmittelbarer anhaltender AV-Block II. Grades	1 (0,02%)		
		31) Thrombose ohne nähere Angaben	2 (0,04%)		
		32) Supraventrikuläre Tachykardie während Kontrollperiode, medi- kamentös revertiert	3 (0,06%)		
		33) Vorhofflimmern während der Intervention, medikamentös revertiert	1 (0,02%)		
		34) Supraventrikuläre Extrasystolie während der Kontrollperiode, medikamentös revertiert	1 (0,02%)		
		35) Vorhofflimmern während der Kontrollperiode, Kardioversion ohne Erfolg	2 (0,04%)		
		36) Kleiner Perikarderguß während der Kontrollperiode	2 (0,04%)		
<b>GESAMT</b>	<b>80</b>		<b>125</b>		<b>30</b>
<b>GESAMT alle Komplikationen: 235 (5%)</b>					

Tab. 1: Auflistung der in der SRL beschriebenen Komplikationen, eingeteilt nach Schweregrad

Patient Nr.	Geschlecht (F,M)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	ASD-Durchmesser (mm)	Qp/Qs	SPD prä (mmHg)	Höhe des Wohnortes (m ü.d.M.)
1	M	19	68	18	1,9	35	3.700
2	F	12	50	13	4	46	3.700
3	F	20	60	6	1,8		2.700
4	F	21	50	18	1,7		3.700
5	F	5	17	14	2,4	46	3.700
6	F	45	67	16	1,7	53	2.700.
7	F	41	63	21	1,8	18	2.700
8	M	9	39	20	2,2	49	3.700
9	F	14	55	16	1,9	33	400
10	M	17	62	21		41	3.700
11	F	53	46	19	2,3	34	3.700
12	M	5	22	7	1,5		3.700
13	F	10	32	9,5	1,3	32	3.700
14	F	49	68	22	1,8	52	3.700
15	F	11	17	10	1,8	29	3.700
16	F	37	51	18	1,9	24	3.700
17	M	17	58	17,5	1,7	29	3.700
18	M	13	47	17	1,7	27	3.700
19	M	6	21	14	1,6	27	3.700
20	F	7	26,2	14	2	22	3.700
21	M	5	15,5	15	2,3	50	2.700
22	F	20	49	17	2,4	32	3.700
23	M	27	73	20	1,2	42	2.700
24	M	3	15,7	9,8	1,8	36	2.700
25	F	9	34	21,3	1,8	45	4.100
26	F	22	43	20	2,5	43	3.700
27	F	5	17	13	2,1	24	3.700
28	M	5	16	13,5	2,4	37	3.700
29	F	13	36	19	1,8	35	3.700

Patient Nr.	Geschlecht (F,M)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	ASD-Durchmesser (mm)	Qp/Qs	SPD prä (mmHg)	Höhe des Wohnortes (m ü.d.M.)
30	F	9	22	20,1		38	3.700
31	F	27	69	19,7	1,9	33	3.700
32	F	30	46,5	22,5	1,8	68	3.700
33	F	8	24	15,2	1,6	20	400
34	F	20	42	20	2,1	22	2.700
35	F	35	75	15,4	1,6	56	2.700
36	M	3	13	16	1,5	25	2.700
37	M	9	30,3	20		23	3.700
38	M	11	28	10	1,1	32	4.000
39	F	9	22	17,7	1	44	3.700
40	F	8	22,3	11,1		21	3.700
41	F	8	22	14,4		21	3.700
42	F	4	14	5,6	1,15	37	3.700
43	F	67	62	18,1	1,6	35	2.700
44	M	9	35,2	31,3	2,9	50	4.000
45	F	46	81	12			3.700
46	F	50	48,7	12		41	400
47	F	34	67	26	1,7		2.700
48	F	54	54,3	20	1,6	34	3.700
49	F	15	61,2	14	1,4	66	3.700
50	F	37	53	25		41	4.100
51	F	7	17	7	1,2	23	3.700
52	F	47	65,2	18	1,6	43	2.700
53	F	46	84	24	2,1	57	4.000
54	F	3	14	13	1,4	35	4.000
55	F	33	54	28	3,5	51	3.700

**Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Patienten, angiographisch gemessene Defektgröße, Qp/Qs, invasiv gemessener pulmonalarterieller systolischer Druck und Höhe des Wohnortes**

Patient Nr.	ASD-Durchmesser TEE (mm)	ASD-Durchmesser Angio (mm)	ASD-Durchmesser Stop-flow (mm)	Stent ASD-R (mm)	Retentions-scheibe (mm)	Einführungsschleuse (French)	Fluoroskopiezeit (min)	Interventionszeit (min)
1	16	18		19	32	10		
2	12	13		14	26	8		
3	10	6		6	24	6		
4	13	18		19	32	12	18	90
5	13	14	18	13	24	8	15	60
6	16	16		17	30	9	20	120
7	21	21		24	37	12	5	70
8	17	20	21	20	35	11	53	120
9	16	16		17	32	10	17	110
10	15	21		21	37	12	20	90
11	19	19		21	37	12		
12	7	7		6	24	6		
13	8,6	9,5		10	21	8		
14	16	22		24	38	12		
15	21	10	16	17	30	10	10	60
16	17	18		20	38	10	18	90
17	13	17,5		17	31	12	36	60
18	19	17		20	35	12	22	150
19	15	14		16	29	10	12	60
20	18	14		18	<b>31</b>	11		
21	17	15		16	28	9		
22	20	17		22	36	12	10	45
23	7	20	12	20	32	12	29	90
24	15	9,8	13	16	28	9	15	66
25	21	21,3		22	35	11	34	65
26	25	20		22	35	12	9	55
27	14	13	13,5	14	24	8	5	70
28	11	13,5		14	24	8	14	110
29	14	19		22	34	12	6	50

Patient Nr.	ASD-Durchmesser TEE (mm)	ASD-Durchmesser Angio (mm)	ASD-Durchmesser Stop-flow (mm)	Stent ASD-R (mm)	Retentions-scheibe (mm)	Einführungsschleuse (French)	Fluoroskopiezeit (min)	Interventionszeit (min)
30	16	20,1	16	18	30	9	11	55
31	16	19,7	20,8	22	30	12	15	55
32	26	22,5	23,6	26	38	14	14	72
33	13	15,2	14,1	14	25	8	17	70
34	26	20	29,3	28	42	14	16	80
35	17	15,4	15	16	28	10	33	55
36	16	16	18	18	22	10	11	80
37	19	20	22	24	38	12	11	90
38	11	10	10	12	22	8	10	90
39	17,8	17,7		18	32	10	10	70
40	10	11,1		12	22	8	12	85
41	12	14,4	16,4	16	28	9	12	90
42	5,4	5,6		6	15	6	23	60
43	20	18,1	24	26	40	13	14	70
44	25	31,3	26	28	42	14	13	60
45	26	12	16	20	34	10		
46	12	12		16	28	9		
47	29	26		26	40	13		
48	23	20		22	35	12		
49	19	14	20,4	20	32	11		
50	23	25		26	40	13	51	125
51	5.2	7		10	19	8	11.8	55
52	21	18	17,4	20	32	11	14.3	55
53	28	24		26	40	14	15.3	65
54	12	13	13	14	24	8	18	75
55	30	28	27,9	30	45	14	37	92

Tabelle 5: Daten über Defektgröße, Device, Einführungsschleuse und Zeiten von Fluoroskopie und Intervention

	<b>ASD-R</b>	<b>ASO</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	21 (3 - 67)	26,9 (4,5 - 57,9)
<b>Gewicht (kg)</b>	39,9 (13 - 84)	39,5 (14,6 - 76,1)
<b>Angiographische Defektmessung (mm)</b>	16,7 (5,4 - 31)	18,6 (4 - 40)
<b>Stentgröße des Devices</b>	19 (6-30)	19,6 (4 - 40)
<b>Verhältnis Device/Defekt</b>	1,1	1,05
<b>Qp/Qs</b>	1,9 (1 - 4)	Keine Daten
<b>Fluoroskopiezeit (min)</b>	18	18,3 (4,8 - 57,5)
<b>Interventionszeit (min)</b>	78	77 (44-98)
<b>Sofortige Verschlussrate (%)</b>	63,6	65 (8,5 -100)
<b>Verschlussrate nach 24h (%)</b>	85,2	89
<b>Verschlussrate nach 1 Monat (%)</b>	88,9	90
<b>Verschlussrate nach 3 Monaten (%)</b>	94,4	92
<b>Verschlussrate nach 6 Monaten (%)</b>	100	94
<b>Schwere Komplikationen</b>	1/55	30/4657
<b>Mittelschwere Komplikationen</b>	8/55	125/4657
<b>Leichte Komplikationen</b>	1/55	80/4657

Tabelle 8: Vergleich zwischen den in dieser Studie ermittelten Daten und den Ergebnissen der in der Literaturrevision SRL ermittelten Daten des Amplatz-Devices ASO.