

Aus dem CardioVasculären Centrum Sankt Katharinen, Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. H. Sievert

**Katheterverschluß des Vorhofseptumdefektes unter besonderer
Berücksichtigung der Langzeitergebnisse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Karin Kraushaar, geb. Horvath
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main 2004

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. Horst Sievert

Korreferent: Prof. Dr. med. Hans-Gerd Fieguth

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Methodik.....	6
2.1	Voruntersuchungen.....	6
2.1.1	Anamnese und klinische Untersuchung.....	6
2.1.2	Elektrokardiogramm (EKG).....	6
2.1.3	Thorax-Röntgenaufnahme	6
2.1.4	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	7
2.1.5	Transösophageale Echokardiographie (TEE)	8
2.1.6	Laboranalysen	9
2.1.7	Hämodynamische Parameter.....	10
2.1.7.1	Druckmessung	10
2.1.7.2	Sauerstoffsättigung	10
2.1.8	Größenbestimmung des Defekts mittels Ballon	11
2.2	Vorbereitende Maßnahmen	12
2.3	Eingriff.....	12
2.4	Nachbehandlung.....	12
2.5	Nachuntersuchungen	13
3	Eingriffe und Verschlußsysteme.....	14
3.1	Der Sideris-Okkluder (Buttoned Device)	14
3.2	Der ASDOS-Okkluder	17
3.3	Der Angelwing-Okkluder	20
3.4	Der Cardioseal-Okkluder.....	23
3.5	Der Amplatzer-Okkluder.....	25
3.6	Der Starflex-Okkluder.....	27
3.7	Der PFO-STAR-Okkluder.....	28
3.8	Der Helex-Okkluder.....	29
4	Patienten	30
4.1	ASD.....	30
4.1.1	Anamnese.....	30
4.1.2	EKG	31
4.1.3	Röntgen-Thorax.....	31
4.1.4	Echokardiographie.....	31
4.1.5	Herzkatheteruntersuchung.....	32
4.2	PFO.....	34
4.2.1	Anamnese.....	34
4.2.1.1	Embolische Ereignisse	34
4.2.1.2	Begleiterkrankungen	35
4.2.2	EKG	35
4.2.3	Echokardiographie.....	36
4.2.4	Gerinnungsanalysen.....	36
4.2.5	Herzkatheteruntersuchung.....	36
5	Ergebnisse	37
5.1	Implantation der Okkluder	37
5.1.1	ASD-Verschluß	37
5.1.1.1	Eingriffe	37
5.1.1.2	Nicht erfolgreiche Versuche	37
5.1.1.3	Mehrere Versuche in einer Sitzung	38
5.1.1.4	Erfolgreich nach zweiter Sitzung	39
5.1.1.5	Patienten mit mehreren Okkludern.....	40
5.1.1.6	Verwendete Okkluder.....	41

5.1.2	PFO-Verschluß	43
5.1.2.1	Eingriffe	43
5.1.2.2	Mehrere Versuche in einer Sitzung	43
5.1.2.3	Mehrere Sitzungen	43
5.1.2.4	Patienten mit mehreren Okkludern	44
5.1.2.5	Verwendete Okkluder	44
5.2	Mittelfristige Ergebnisse	47
5.2.1	ASD	47
5.2.1.1	EKG	47
5.2.1.2	Röntgen	47
5.2.1.3	Ultraschall	47
5.2.1.4	Katheteruntersuchung	48
5.2.1.5	Okkluderfrakturen in den ersten sechs Monaten	50
5.2.1.6	Komplikationen in den ersten sechs Monaten	51
5.2.2	PFO	52
5.2.2.1	Ultraschall	52
5.2.2.2	Okkluderfrakturen	52
5.2.2.3	Komplikationen	52
5.3	Langzeitergebnisse	54
5.3.1	ASD	54
5.3.1.1	Dauer des Follow-up	54
5.3.1.2	Komplikationen	54
5.3.2	PFO	56
5.3.2.1	Dauer des Follow-up	56
5.3.2.2	Komplikationen	56
6	Diskussion	58
6.1	ASD-Verschluß	58
6.2	PFO	73
7	Zusammenfassung	79
8	Summary	81
9	Literaturverzeichnis	83
10	Danksagung	91
11	Lebenslauf	92
12	Schriftliche Erklärung	93

1 Einleitung

Der Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ (ASD II) ist eine angeborene offene Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof des Herzens und stellt den häufigsten angeborenen Herzfehler bei Erwachsenen dar¹. Er führt, je nach Größe des Defekts und des Shuntvolumens, da der Druck im linken Vorhof höher ist als im rechten, durch eine vermehrte Durchblutung des Lungengefäßsystems zu einer Rechtsherzbelastung, die zu pulmonaler Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und zum Herzversagen führen kann. Daher wird die Indikation zum Verschluss des Defektes gestellt, wenn das Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Herzzeitvolumen den Faktor 1,5 übersteigt oder klinische Symptome auftreten.

Vom ASD vom Sekundum-Typ lassen sich das persistierende Foramen ovale, der ASD vom Primum-Typ und der Sinus-venosus-Defekt unterscheiden.

Das persistierende Foramen ovale ist bei ca. 25% der Bevölkerung zu finden und hat für sich alleine genommen keinen Krankheitswert, da es in der Regel hämodynamisch nicht relevant ist². Es kann aber durch eine paradoxe (gekreuzte) Embolie zu zentralen oder peripheren Ischämien kommen³. Der Verschluss des PFO zur Verhütung weiterer paradoxer Embolien war früher nur chirurgisch mittels Patchverschluss oder direkter Naht unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine möglich. In den letzten Jahren wurden jedoch verschiedene Okkludersysteme entwickelt, die mittels transfemoraler Kathetertechnik eingebracht werden können.

Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, die längerfristigen Ergebnisse des Katheterverschlusses des Vorhofseptumdefektes bzw. des persistierenden Foramen ovale mittels der verschiedenen Okkludersysteme zu dokumentieren.

Der ASD vom Primum-Typ sowie der Sinus-venosus-Defekt sind von dieser Arbeit ausgeschlossen, da bei diesen Vorhofseptumdefekten nicht genug Randsaum vorhanden ist, um einen interventionellen Verschluss zu ermöglichen.

2 Methodik

2.1 Voruntersuchungen

An Voruntersuchungen wurden eine Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Röntgen-Thoraxaufnahme, ein transthorakales Echokardiogramm (TTE), ein transösophageales Echokardiogramm (TEE), Laboruntersuchungen und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Ausmessen der Defektgröße durchgeführt.

2.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Kardiopulmonale Erkrankungen und Beschwerden wurden erfaßt, ebenso Begleiterkrankungen, der körperliche Untersuchungsbefund und vorausgegangene operative Defektverschlüsse. Bei Patienten, bei denen wegen persistierendem Foramen ovale die Indikation zum Verschluß des Defekts gestellt worden war, wurde gezielt nach einem Diabetes mellitus, Hypertonie, koronarer Herzerkrankung (KHK) und tiefen Beinvenenthrombosen (Phlebothrombosen) gefragt. Die Anzahl und der Zeitpunkt der ischämischen Ereignisse wurde erfragt und nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA), prolongiertem ischämischen Defekt (PRIND), Insult und arterieller Embolie unterschieden.

2.1.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Es wurde ein 12-Kanal Elektrokardiogramm mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III) und Goldberger (aVR, aVL, aVF), sowie den Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) registriert. Dabei wurden Rhythmus, Lagetyp, PQ-Zeit und evtl. Erregungsausbreitungs- bzw. -rückbildungsstörungen erfaßt.

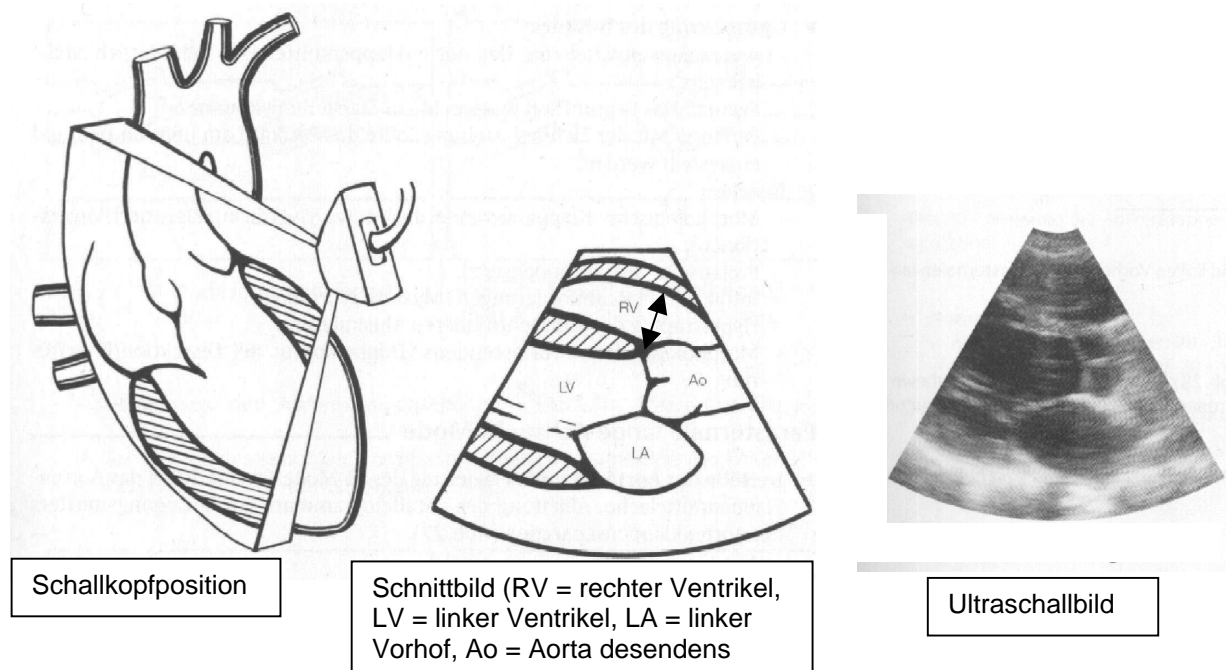
2.1.3 Thorax-Röntgenaufnahme

Am stehenden Patienten wurden Röntgenbilder in 2 Ebenen (posterior-anteriorer bzw. lateraler Strahlengang) angefertigt. Der Herz-Thorax-Quotient (HTQ) wurde berechnet, indem im p.-a.-Strahlengang die Breite des Herzens durch den inneren Querschnitt des Rippenbogens auf Höhe des Herzens dividiert wurde.

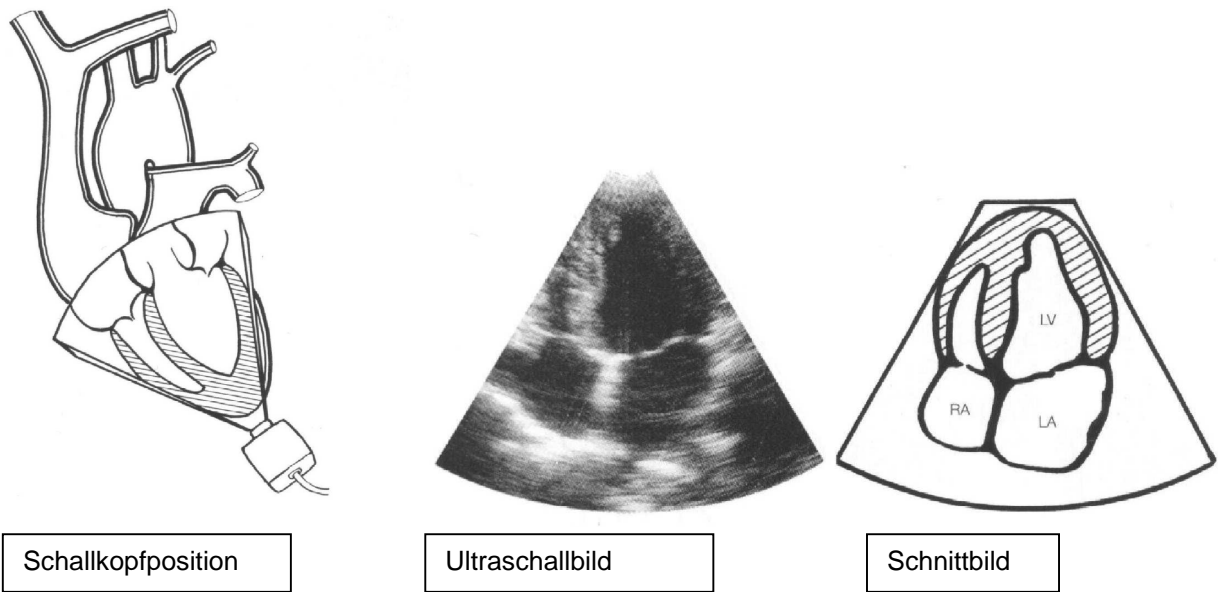
2.1.4 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Es wurden die parasternale lange und kurze Achse und der apikale Vierkammerblick dargestellt. In der parasternalen langen Achse wurden im M-Mode der rechtsventrikuläre Durchmesser und die Bewegung des interventrikulären Septums beurteilt, da eine systolische anteriore Septumbewegung (sog. paradoxe Septumbewegung) als Zeichen für eine vermehrte rechtsventrikuläre Volumenbelastung gewertet werden kann.

Abbildung 1-Echoanatomie der parasternalen langen Achse⁴



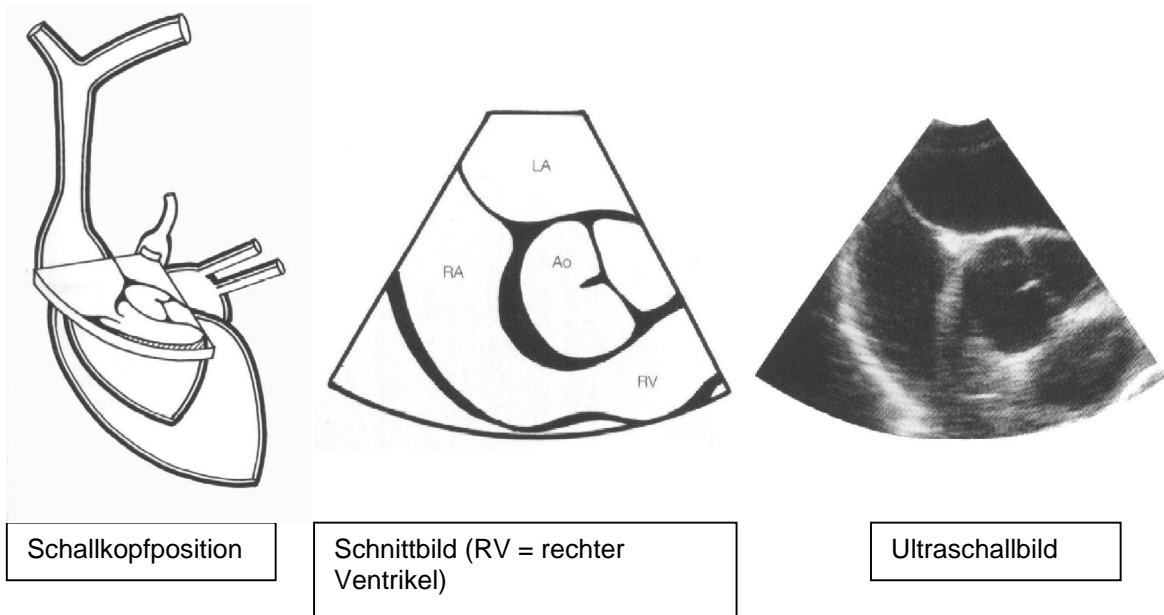
Die Herzklappen wurden mittels Farbdoppler untersucht. Wenn möglich, wurde beim ASD auch die Lücke im Vorhofseptum dargestellt, was aber nicht immer gelingt, da eine fehlende Darstellbarkeit des interatrialen Septums diagnostisch nicht verwertbar ist (sog. „Echo-Dropout“)⁴. Der direkte Nachweis eines Shuntflusses mittels Doppler ist problematisch, da er meist nur Geschwindigkeiten von unter 1 m/s erreicht.

Abbildung 2- Echoanatomie des Vierkammerblicks⁴

2.1.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Zur Vorbereitung der transösophagealen Echokardiographie erfolgte eine Lokalanästhesie des Rachens mittels Xylocain-Gel oder Spray und gegebenenfalls eine Prämedikation mittels Atropin zur Salivationshemmung und Dormicum® (Midazolam) zur Sedation. Als Einstellung wurde, wenn möglich der Vierkammerblick und vor allem der Blick auf die Aortenklappe gewählt, weil dabei das Vorhofseptum am besten zur Geltung kommt.

Abbildung 3-Transösophageale Echokardiographie: Der Blick auf die Aortenklappe⁴



In dieser Einstellung wurde die Größe des Defekt in Längs- und Querachse (30° bzw. 90°- Ebene) ausgemessen. Der interatriale Shunt beim ASD konnte mit Hilfe der Farbdoppler-Echokardiographie direkt dargestellt werden. Beim persistierenden Foramen ovale wurde bestimmt, ob ein Vorhofseptumaneurysma vorliegt. Dazu wurde die Auslenkung des Septums in Richtung des rechten und des linken Vorhofs und die Gesamtauslenkung gemessen. Die diagnostischen Kriterien für ein Vorhofseptumaneurysma (VSA) sind:

1. Exkursion nach rechtsatrial (RA) oder linksatrial (LA) muß ≥ 10 mm sein oder die Summe der bilateralen Exkursionen muß > 10 mm ergeben.
2. Die Breite (Basis) der Aneurysmaaussackung muß mindestens 15mm betragen.

2.1.6 Laboranalysen

Abgesehen von den üblichen Laboruntersuchungen, die vor einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden sollten, wie z.B. Blutzuckerbestimmung, Kaliumspiegel, Kreatinin, Hämoglobin und dem Quick-Test wurden zusätzlich Gerinnungsanalysen durchgeführt. Dabei wurde die

Höhe von Protein S und Protein C bestimmt und nach einer aktivierten Protein C (APC) Resistenz gefahndet, da sowohl eine APC-Resistenz, als auch ein Mangel an Protein S oder C zu einer erhöhten Gerinnungsneigung des Blutes führen, die eine Ursache für die Insulte beim persistierenden Foramen ovale darstellen könnte.

2.1.7 Häodynamische Parameter

Beim eigentlichen Vorhofseptumdefekt besteht eine Lücke in der Scheidewand zwischen rechtem und linken Vorhof. Da der Druck im linken Vorhof normalerweise höher ist als im rechten, ist die Richtung des Shuntes meist vom linken zum rechten Vorhof. Das führt zu einer vermehrten Durchblutung der Lunge. Im Laufe der Zeit kann das zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes führen. Dann kann es dazu kommen, daß der Druck im rechten Vorhof höher wird, als im linken und sich die Richtung des Shuntes umkehrt (Eisenmenger-Reaktion). Ist dieser Fall eingetreten, würde der Patient von einem Defektverschluß nicht mehr profitieren. Um das auszuschließen und die genauen Drücke zu messen, wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

2.1.7.1 Druckmessung

Durch die Femoralvene wurde ein Swan-Ganz-Katheter eingeführt, über den der Druck in der Pulmonalarterie gemessen wurde.

2.1.7.2 Sauerstoffsättigung

Durch den Katheter wurden jeweils 3 Blutproben aus der Pulmonalarterie (PA), der Vena cava superior (VSC), der Vena cava inferior (VCI) und dem linken Ventrikel (LV) entnommen. Aus den Mittelwerten der Sauerstoffsättigungen wurde dann die Größe des Shunts bestimmt. Dazu wurde das Fick'sche Prinzip verwendet:

Das Herzzeitvolumen ist der Quotient aus der Sauerstoffaufnahme in der Lunge (V_{O_2}) und der arterio-venösen Differenz der Sauerstoffkonzentrationen (AVD_{O_2}).

$$HZV = \frac{V_{O_2}}{AVD_{O_2}}$$

Damit ist das Herzzeitvolumen im kleinen Kreislauf

$$Q_P (l/min) = \frac{V_{O_2}}{S_{LV} - S_{PA}}$$

S_{LV} ist die Sauerstoffsättigung im linken Ventrikel,

S_{PA} ist die Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie.

Analog gilt für den großen Kreislauf

$$Q_S (l/min) = \frac{V_{O_2}}{S_{LV} - S_V}$$

Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

$$S_V = \frac{2}{3} S_{VCS} + \frac{1}{3} S_{VCI}$$

S_{VCS} ist die Sauerstoffsättigung in der Vena cava superior,

S_{VCI} ist die Sauerstoffsättigung in der Vena cava inferior.

Damit gilt für den Quotienten aus dem Herzzeitvolumens des kleinen und des großen

$$Q_P / Q_S = \frac{S_{LV} - \left(\frac{2}{3} S_{VCS} + \frac{1}{3} S_{VCI} \right)}{S_{LV} - S_{PA}} \quad \text{Kreislaufs:}$$

Dieser Quotient ist ein Maß für die Größe des Links-rechts-Shunts, denn er sagt aus, um welchen Faktor die Durchblutung der Lunge größer ist als die Durchblutung des großen Kreislaufs.

Eine nennenswerte Shuntumkehr wurde ausgeschlossen, wenn die arterielle Sauerstoffkonzentration (S_{LV}) über 95% lag. Das war bei allen Patienten der Fall.

2.1.8 Größenbestimmung des Defekts mittels Ballon

Außer durch die Echokardiographie kann die Defektgröße auch direkt mittels eines Latexballons ausgemessen werden. Dieser wird im rechten Vorhof mit einem Gemisch aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung gefüllt und gegen den Defekt gedrückt. Das Füllungsvolumen wird so lange verringert, bis der Ballon den Defekt passiert („Passage von rechts nach links“). Dies wird fluoroskopisch dokumentiert und das Füllungsvolumen wird notiert. Der Ballon wird außerhalb

des Körpers noch einmal mit dem gleichen Volumen gefüllt und mit einer Schublehre vermessen.

Ebenso wird bei der Passage von links nach rechts der Ballon im linken Vorhof gefüllt, durch den Defekt gezogen und anschließend ausgemessen.

Man kann auch die Größe des Ballons im Moment des Übertritts von links nach rechts auf den Fluoroskopie-Aufnahmen ausmessen („stretched diameter“ des Defektes).

2.2 Vorbereitende Maßnahmen

Am Tag des Eingriffs wurde eine Venenverweilkanüle gelegt und die Patienten blieben nüchtern oder es erfolgte zumindest eine 6-stündige Nahrungskarenz. Zu Beginn der Implantation wurde Heparin in einer Dosierung verabreicht, die ausreicht, um die Gerinnungszeit auf über 180 Sekunden zu erhöhen (ca. 10000 I.E. i.v.). Zur Endokarditisprophylaxe erfolgte die Gabe von Cephalosporinen.

2.3 Eingriff

Als Versuch zählt hierbei, daß zumindest ein Okkluder transfemoral eingebracht wurde. Konnte dabei kein Okkluder in dem Defekt plaziert werden und mußte wieder entfernt werden, so zählt dieser Versuch als nicht gelungen.

Mußte ein Okkluder, nachdem er bereits durch die Schleuse hindurch in den Defekt eingeführt worden war, wieder ganz aus dem Körper entfernt werden, zählt dies als ein zweiter Versuch.

2.4 Nachbehandlung

Für 6 Monate wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100mg Acetylsalicylsäure/Tag durchgeführt, bei Patienten mit PFO ab 1998 zusätzlich mit Clopidogrel (75 mg/Tag). Es sollte weiterhin für 12 Monate bei entsprechender Exposition eine Endokarditis-Prophylaxe durchgeführt werden.

2.5 Nachuntersuchungen

Nach 1 bzw. 6 Monaten wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Bei Patienten mit einem ASD fand in der Regel auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung statt. Wohnten die Patienten sehr weit weg, kam es auch vor, daß diese Kontrolluntersuchungen von einem heimatortnahen Kardiologen durchgeführt wurden, der diese Befunde dann übermittelte. Videoaufzeichnungen der transösophagealen Echokardiographien wurden ebenfalls zentral ausgewertet.

Anders als beim ASD erwartet man nach dem Verschuß eines persistierenden Foramen ovale keine Veränderungen hinsichtlich der Herzgröße oder der hämodynamischen Parameter. Daher wurde bei den 6-Monats-Kontrollen die Röntgen- bzw. Ultraschalluntersuchungen nur auf die korrekte Lage und Konfiguration der Okkluder und auf einen Restshunt hin untersucht.

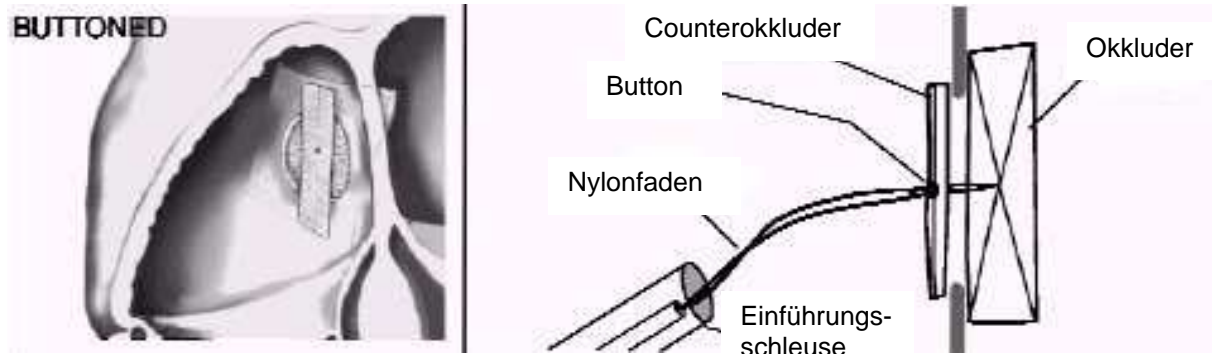
In dieser Studie wurden die Patienten, die vor dem 01.07.1999 mit einem Okkluder behandelt wurden, nur nachuntersucht und die Daten retrospektiv ausgewertet. Die zum Zeitpunkt der Implantation noch nicht zugelassenen Devices wurden im Rahmen von kontrollierten Evaluationsstudien getestet, es lag sowohl die Zustimmung der Ethikkommission als auch die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an den Studien vor.

Die 100 Patienten, die nach dem 01.07.1999 mittels Kathetertechnik behandelt wurden, wurden prospektiv begleitet. Zu diesem Zeitpunkt waren alle verwendeten Implantate für die Behandlung zugelassen (CE-Zeichen).

3 Eingriffe und Verschlusssysteme

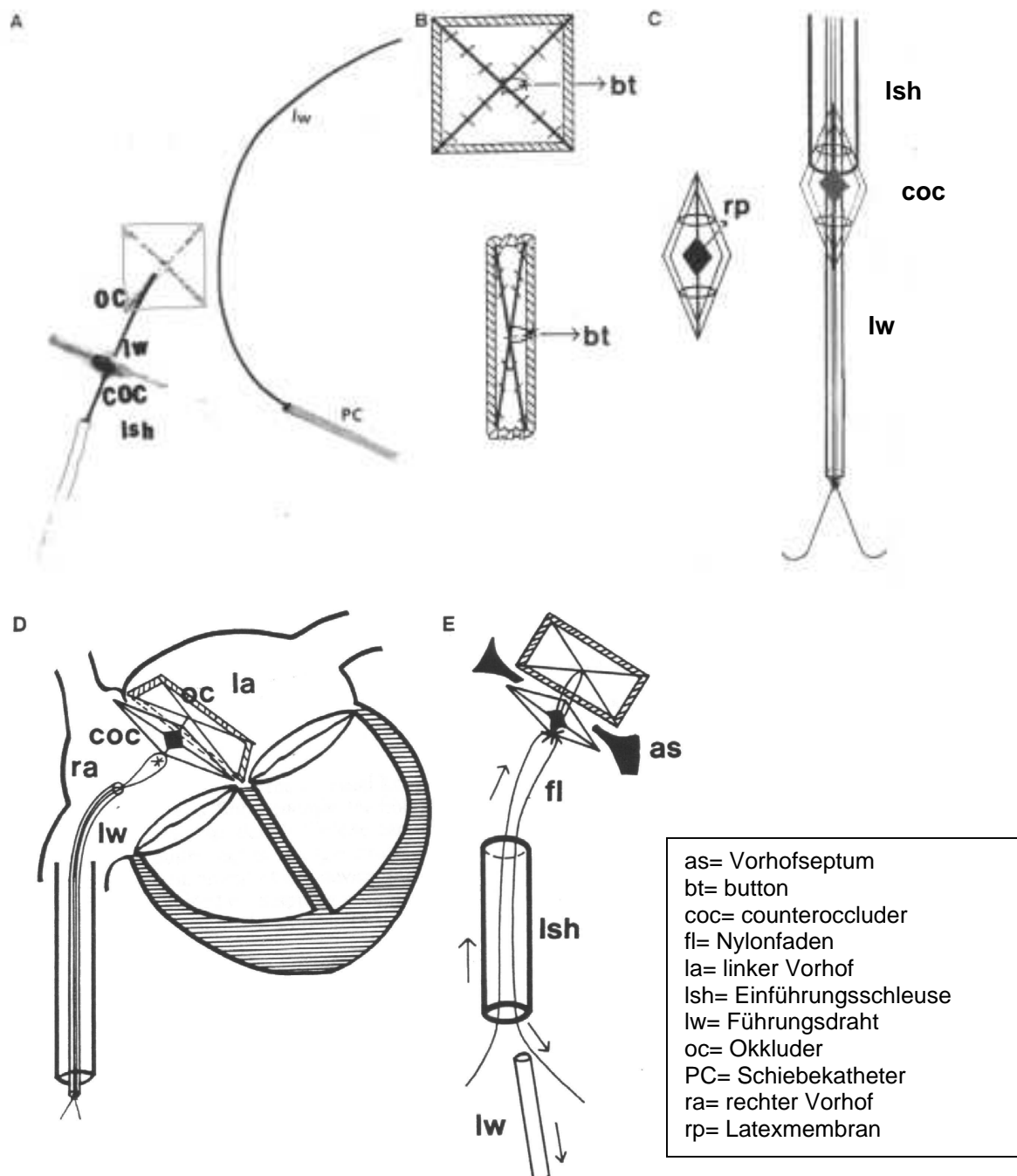
3.1 Der Sideris-Okkluder (Buttoned Device)

Abbildung 4 ⁷– Der Sideris-Okkluder (Buttoned Device)



Der Buttoned Device (hergestellt von Custom Medical Devices, Amarillo, Texas) wurde 1988 von E. Sideris und Mitarbeitern entwickelt⁵. Er besteht aus drei Teilen: dem Okkluder, dem Counterokkluder (also: „Gegenstück“) und dem Einführbesteck. Der Okkluder ist quadratisch und hat ein Gerüst, das aus zwei zentral gekreuzten, biegsamen Drähten aufgebaut ist⁶. Diese sind mit Polyurethanschaum bespannt. An der Kreuzungsstelle der beiden Drähte sind zwei Drahtschlaufen befestigt, von denen eine die Verdickung, den „Button“ = Knopf trägt. Durch diese Drahtschleife wird ein Nylonfaden durchgezogen, mit dem der Okkluder am Führungsdraht befestigt wird. Das Gegenstück hat eine rechteckige oder rautenförmige Gestalt, die ebenfalls durch einen Draht aufrechterhalten wird. In der Mitte befindet sich eine Latexmembran mit einer schlitzförmigen Öffnung, durch die bei der Implantation der Knopf des Okkluders gezogen wird. Zur Einführung dienen eine lange Einführungsschleuse (100cm, 8F oder 9F), ein Führungsdraht und ein Schiebekatheter.

Zur Implantation wird die rechte Femoralvene in Lokalanästhesie punktiert. Nach Heparin-gabe wird der linke Vorhof sondiert.

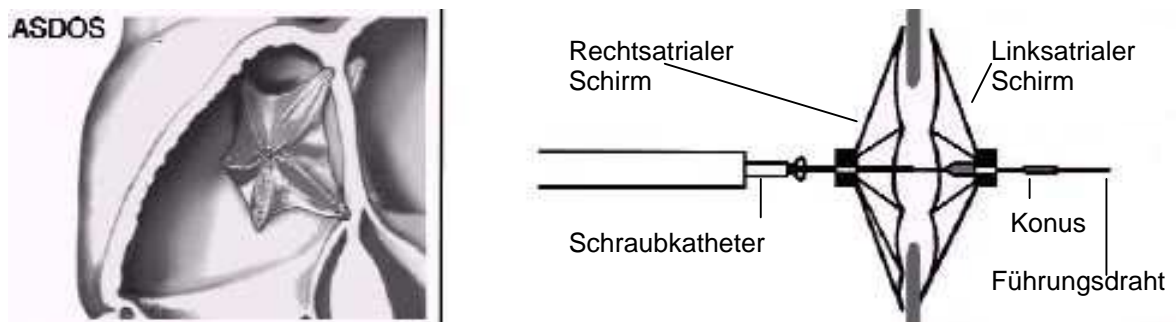
Abbildung 5⁵-Materialien

Zum Einführen des Okkluders in die Schleuse biegt man zwei seiner Drahtenden zusammen. Er nimmt dann eine rechteckige Form an und man kann ihn in die Einführungsschleuse drücken. Danach wird der Schiebekatheter vorgeführt, bis der Okkluder die Schleuse verläßt. Sobald der Okkluder herausgeschoben wird, öffnet er sich, da die Drahtenden nicht mehr zusammengedrückt werden. Mit Hilfe des Führungsdrahtes wird er etwas zurückgezogen, so daß er sich dem Septum von linksatrial her anlagert. Gegebenenfalls kann die Position auch noch nachgebessert werden. Dann wird

der Schiebekatheter wieder herausgezogen und der Counterokkluder (das Gegenstück) wird über den Führungsdraht in die Schleuse eingeführt. Die Einführungsschleuse wird etwas zurückgezogen, bis das Ende im rechten Vorhof zu liegen kommt. Der Schiebekatheter führt dann den Counterokkluder durch die Schleuse durch. Dieser öffnet sich, sobald er die Schleuse verläßt und der Schiebekatheter schiebt ihn weiter über den Führungsdraht, bis über den Button der Drahtschleife des Okkluders. Die korrekte Positionierung des Okkluders sollte fluoroskopisch und echokardiographisch überprüft werden. Zum Freisetzen muß jetzt nur noch der Nylonfaden durchgetrennt werden. Stellt man jedoch fest, daß die Position nicht korrekt ist, z.B. weil der Okkluder zu klein ist, kann er mittels eines Schlingenkatheters in die Schleuse zurückgezogen und so per Katheter wieder entfernt werden.

3.2 Der ASDOS-Okkluder

Abbildung 6 - Aufbau des ASDOS-Okkluders⁷

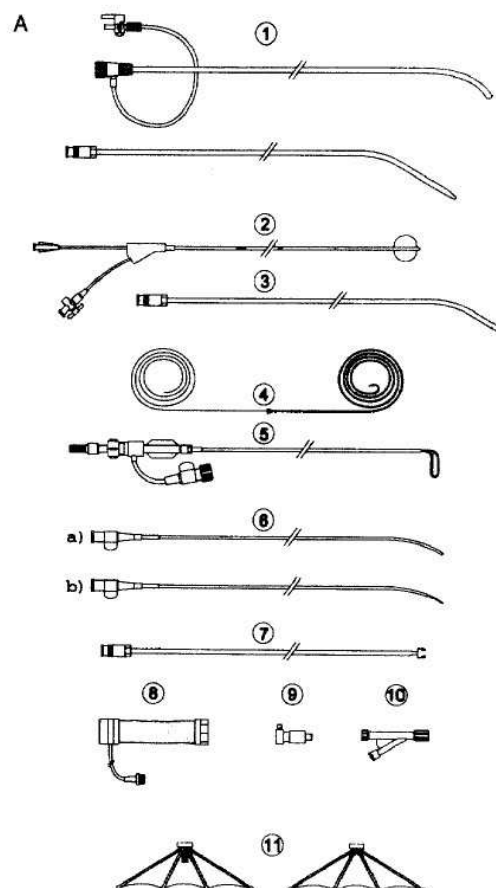


Der ASDOS-Okkluder (Atrial Septal Defekt Occluder System, hergestellt von Dr. Ing. Osypka Corp.) ist eine Weiterentwicklung des Babcic-Okkluders^{8 9}. Die Vorrichtung selbst besteht aus zwei „Schirmen“, die wiederum aus einem Mittelstück und fünf „Armen“ aufgebaut sind. Die „Arme“ bestehen aus Nitinoldraht und sind von einer dünnen Polyurethan-Membran bedeckt, die den Schirm bildet. In dem Mittelstück für den distalen (linksatrialen) Schirm befindet sich ein Gewinde, im proximalen (rechtsatrialen) Schirm eine Schraube. Die „Schirme“ können zusammengefaltet und so in ein Kathetersystem eingeführt werden.

Abbildung 7

Ausrüstung¹⁰

- | |
|--|
| 1. 11F lange Einführungsschleuse |
| 2. 7 F Einschwemmkatheter mit Ballon |
| 3. 6 F arterieller Katheter |
| 4. 450 cm langer ASDOS Führungsdraht mit Konus |
| 5. Schlingkatheter |
| 6. Metallkanüle |
| 7. Schraubkatheter |
| 8. „Air-bag“ |
| 9. Feststellschraube |
| 10. Y-Stück |
| 11. ASDOS-Okkluder |



Zur Implantation werden ein arterieller und ein venöser femoraler Gefäßzugang (7F Schleuse) benötigt. Nach Heparin-gabe wird der Vorhofseptumdefekt mit einem Multipurpose-Katheter von der Femoralvene aus sondiert. Anschließend wird ein langer 11F Einführungskatheter transvenös in den linken Vorhof eingebracht. Durch diesen wird ein 7F Einschwemmkatheter eingeführt und durch den linken Ventrikel hindurch bis in die Aorta descendens eingeschwenkt. Nun wird vom arteriellen Zugang aus ein ASDOS-Schlingenkatheter eingeführt, mit dem der Ballonkatheter gefangen wird. Danach kann ein 4,5 m langer ASDOS-Führungsdraht durch den Einschwemmkatheter geschoben werden, der mit Hilfe des Schlingenkatheters durch die Schleuse hinausgezogen wird. Dieser Führungsdraht bildet somit eine arterio-venöse Schiene. Um zu verhindern, daß Mitral- oder Aortenklappe durch den Draht beschädigt werden, sollte sofort durch die arterielle Schleuse ein 6F Katheter über den Draht bis in den linken Vorhof geschoben werden. Der Einschwemmkatheter kann nun entfernt werden, und der Führungsdraht wird aus der Femoralarterie bis auf eine Länge von ca. 140 cm herausgezogen. In der Mitte des Drahtes befindet sich eine Verdickung, der Metallkonus. Dieser wird im linken Vorhof positioniert. Am Ende der langen, venösen Einführungsschleuse wird ein „Air-bag“ montiert, durch den eine Luftaspiration verhindert werden soll. Jetzt wird der Schirm ausgewählt. Er sollte ungefähr 1,8 bis 2 mal so groß sein, wie die mittels Ballon ausgemessene Größe des Defekts¹¹. Zur Überwachung des Eingriffs wird spätestens jetzt auch die TEE-Sonde eingeführt.

Der linksatriale Schirm wird zusammengeklappt auf den Führungsdraht aufgefädelt. Dahinter folgen der rechtsatriale Schirm, eine Metallkanüle (innen) und ein Schraubkatheter (außen). Wird die Metallkanüle nach vorne gedrückt, schiebt sie die Schirme vor sich her. Sobald der linksatriale Schirm über die lange Einführungsschleuse hinausgeschoben wird, entfaltet er sich, da er nicht mehr von außen zusammengedrückt wird. Da er sich dem Septum möglichst dicht anlagern soll, zieht man nun am Führungsdraht, dessen Metallkonus den Schirm so wieder nach proximal drückt. Durch Manipulation an der Metallkanüle kann der Schirm in eine geeignete Lage gebracht werden. Der rechtsatriale Schirm wird geöffnet, indem man die lange Einführschleuse etwas zurückzieht. Indem man danach den Schraubkatheter nach vorne schiebt und gleichzeitig

am Führungsdraht zieht, drückt man die beiden Schirme aneinander. Mit Hilfe des Schraubkatheters können die beiden Schirme miteinander verschraubt werden. Dabei muß die Position fluoroskopisch und echokardiographisch überprüft werden: die Schirme sollten die Ränder des Vorhofseptums zwischen sich klemmen. Ist die gewünschte Position erreicht, werden Schraubkatheter und Metallkanüle zur venösen Seite zurückgezogen.

Bis zu diesem Zeitpunkt kann das Verschlusssystem noch mittels Katheter wieder entfernt werden. Dazu wird der Schraubkatheter wieder vorgeführt und durch Drehung gegen den Uhrzeigersinn wird der rechtsatriale Schirm vom linksatrialen abgeschraubt. Durch Verschieben der langen Einführungsschleuse wird der rechtsatriale Schirm zusammengefaltet und kann dann repositioniert oder durch den Katheter ausgetauscht werden. Indem man die Metallkanüle vorschiebt, kann auch die Position des linksatrialen Schirmes verändert werden. Möchte man auch diesen wieder entfernen, weil er z.B. zu klein für den Defekt ist, muß man durch die venöse Schleuse einen Fangkatheter einführen, mit diesem den Führungsdraht distal (links) des Schirmes umfassen und durch Ziehen an dem Fangkatheter den Schirm umdrehen, so daß die vorher vom Septum weg zeigende Seite zum venösen Katheter hin zeigt. Durch weiteres Ziehen gleitet der Schirm in den Einführungskatheter und faltet sich dabei zusammen. Er kann dann herausgezogen werden und man kann einen erneuten Versuch starten.

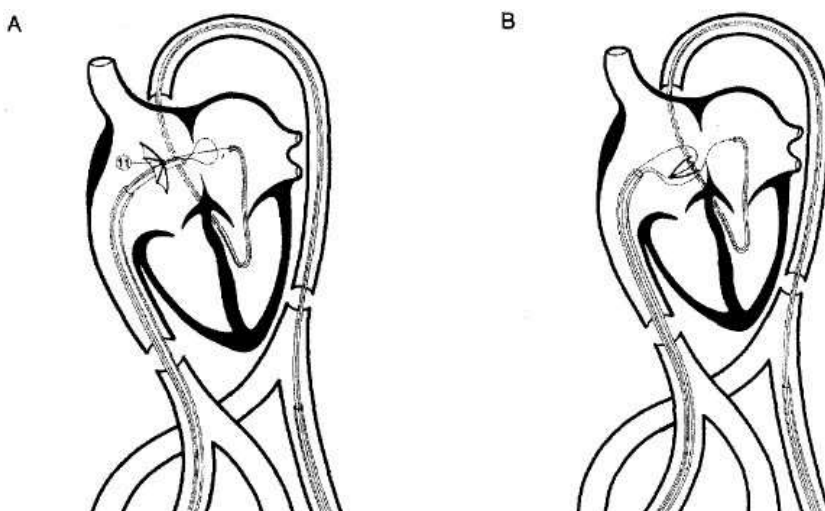
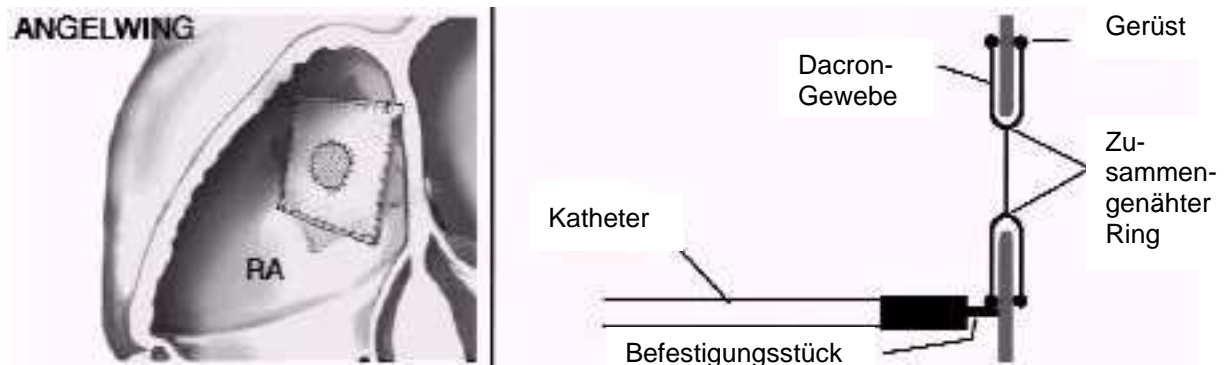


Abbildung 8
Das Rückholmanöver¹⁰

Ist man mit der Position zufrieden, kann man den Okkluder freigeben, indem man den Führungsdraht zur arteriellen Seite hin zieht, bis das venöse Ende durch die beiden Schirmen hindurchgleitet.

3.3 Der Angelwing-Okkluder

Abbildung 9⁷ – Der Angelwing-Okkluder



Der Angelwing-Okkluder wurde 1993 von Das und Mitarbeitern entwickelt¹². Er ist ein Doppelschirm, der aus einem Nitinol-Drahtgerüst besteht, das mit elastischem Dacron bespannt ist. Die vier Drähte befinden sich an den äußeren Enden der Schirme und bilden dadurch eine Art Rahmen. Sie sind durch Ösen gelenkig an den Ecken der Schirme miteinander verbunden und haben, um die Beweglichkeit zu erhöhen, auch an den Mittelpunkten der Quadratseiten je ein Gelenk. In der Mitte der Quadrate ist das Dacron-Gewebe der beiden Schirme auf einer Fläche, deren Durchmesser etwa der halben Seitenlänge der Quadrate entspricht, miteinander vernäht. Dadurch soll sich die Vorrichtung von selbst in der Mitte des Defektes zentrieren.

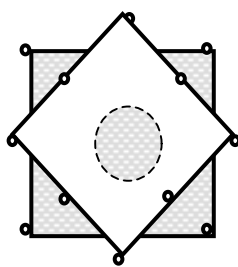


Abbildung 10 – Schemazeichnung des Okkluders

Der Okkluder wird in einen Katheter eingeführt, indem man die Ecken der jeweiligen Quadrate einander annähert. Dadurch lässt er sich zusammenfallen und einschieben.

Die Implantation des Okkluders erfolgt über die Femoralvene. Nach dem Sondieren und Ausmessen des Defektes wird eine lange Einführungsschleuse im linken Vorhof plziert. Der Okkluder wird an dem Einführungssystem befestigt, indem eine der Ecken mit der Gelenköse in die Kerbe eines speziellen Schiebekatheters gezogen wird. Ein Nitinoldraht wird in den Schiebekatheter

eingeführt und bis über die Öse hinausgeschoben. Damit ist der Okkluder an dem Schiebekatheter fixiert, da der Nitinoldraht wie ein Riegel wirkt. Der Okkluder kann nun zusammengefaltet und in die Schleuse eingeführt werden. An das Einführungssystem wird ein Steuergriff befestigt, mit dem ein kontrolliertes Manövrieren des Okkluders ermöglicht wird: mit einem Rad, der mit dem Daumen bedient wird, wird der Schiebekatheter in der Einführungsschleuse vor- bzw. zurückbewegt. Das muß deswegen sehr vorsichtig geschehen, da bei einem zu schnellen Herausschieben des Okkluders leicht auch der rechtsatriale Anteil des Doppelschirmes aus der Schleuse hinaus in den linken Vorhof gelangen könnte.

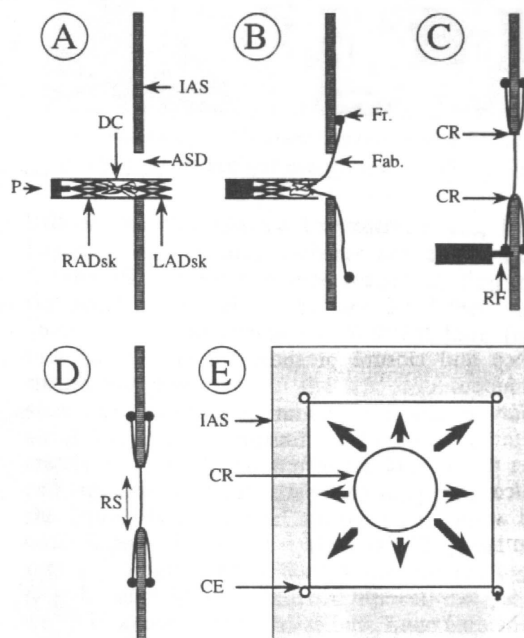


Abbildung 11- Die Implantation des Angelwing-Okkluders¹²

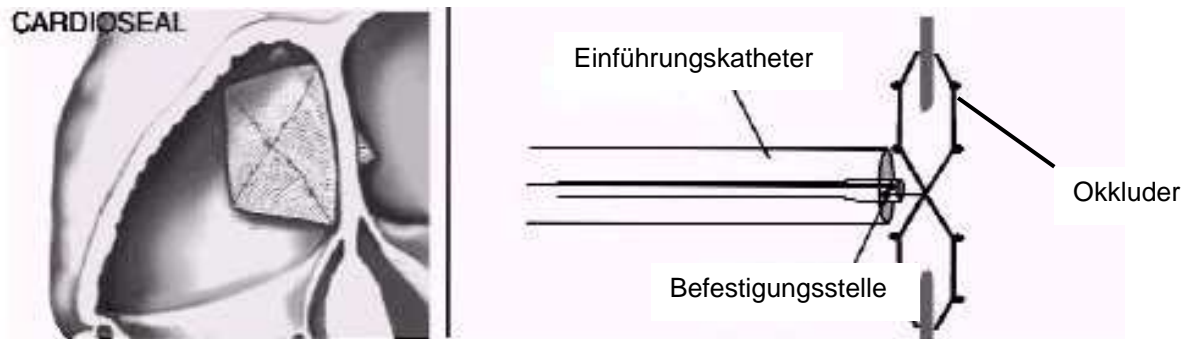
ASD = Vorhofseptumdefekt
 CE = Öse
 CR = zusammengenähter Stoffring
 DC = Einführungsschleuse
 Fab = Dacron-Gewebe
 Fr = Drahtgerüst
 IAS = Vorhofseptum
 LADsk = linksatrialer Schirm
 P = Schiebekatheter
 RADsk = rechtsatrialer Schirm
 RF = Befestigungsstelle
 RS = radiale Dehnung

Der Schiebekatheter wird also vorsichtig vorgeschoben, bis der distale Anteil des Doppelschirmes aus der Schleuse hinausgelangt. Aufgrund seiner Elastizität öffnet sich dieser Anteil des Okkluders. Das Einführungssystem wird etwas zurückgezogen, so daß sich der geöffnete, linksatriale Okkluderanteil dem Vorhofseptum anlagert. Wird etwas stärker gezogen, dehnt sich zwar das Dacrongewebe und man kann einen Teil des Stoffes in den rechten Vorhof ziehen, aber der Rahmen aus Nitinoldraht verbleibt im linken Vorhof. Er kann also nicht versehentlich zu weit in den rechten Vorhof hineingezogen werden. Das heißt aber auch, daß man ihn nicht mehr ohne weiteres per Katheter wieder entfernen kann. Um den rechtsatrialen Anteil zu öffnen, wird der Schiebekatheter durch Drehen an dem Rad weitergeschoben. Dies sollte unter

leichtem Zug geschehen, damit dieser Anteil auch auf der richtigen Seite des Septums verbleibt. Danach kann der Okkluder vom Kathetersystem freigesetzt werden: Eine Sicherheitsschraube an dem Kontrollgriff wird gelöst, dann bewirkt die Betätigung eines Schiebereglers, daß der Nitinoldraht zurückgezogen und damit die Öse des Okkluders losgelassen wird.

3.4 Der Cardioseal-Okkluder

Abbildung 12 – Der Cardioseal-Okkluder ⁷

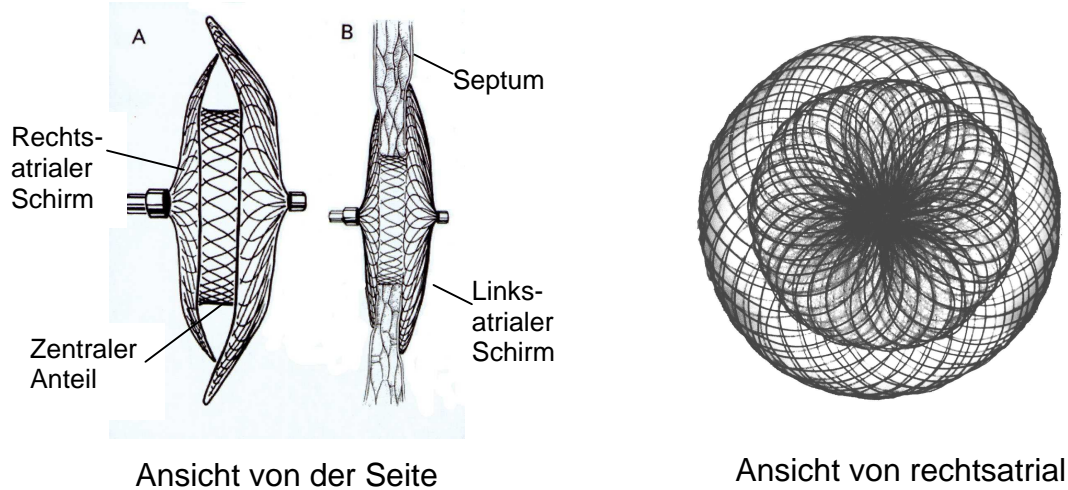


Der Cardioseal-Okkluder ist eine Weiterentwicklung des Lock-Clamshell-Device¹³. Dieser wiederum baut auf den Erfahrungen mit dem Rashkind PDA Okkluder auf, der eigentlich zum Verschluss des persistierenden Ductus Arteriosus gedacht war¹⁴, der aber auch zum Verschluss des Vorhofseptumdefektes verwendet wurde¹⁵. Dieser bestand aus einer Schaumstoffscheibe mit einem aus drei Armen bestehenden Gerüst, an deren Enden sich hakenförmige Verankerungen befanden. Der Okkluder wurde linksatrial eingebracht und die Haken sollten ihn am Vorhofseptum befestigen. Das schlug jedoch oft fehl und eine Reposition war nicht möglich. Der Clamshell-Okkluder bestand dann bereits aus einem Doppelschirm aus Schaumstoff, der an ein Gerüst aus vier Armen aus rostfreiem Stahl genäht wurde. Jeder der acht Arme trug ein Gelenk und war in der Mitte des Schirmes beweglich mit den anderen Armen verbunden. Häufige Materialermüdungen im klinischen Gebrauch führten dazu, daß das System überarbeitet und von nun an CardioSeal genannt wurde. Die wesentlichen Änderungen waren die Verwendung einer anderen Metalllegierung (MP35N⁷) für das Gerüst und der Einführung eines zusätzlichen Gelenkes für jedes der acht Gerüstarme. Der Okkluder wird mit Hilfe eines Trichters zusammengefaltet in eine Schleuse eingeführt, die im linken Vorhof platziert wird. Ein Führungsdraht, der von einem Katheter umgeben wird und der an dem Okkluder mit einem Riegelmechanismus befestigt ist, schiebt ihn voran, bis der linksatriale Anteil aus der Schleuse hinausgeschoben wird. Der Schirm entfaltet sich und wird an das Septum herangezogen. Durch Zurückziehen der Schleuse öffnet sich auch der rechtsatriale Schirm, so daß der Doppelschirm die Ränder des Septums

zwischen sich klemmt. Der feste Sitz kann durch probeweises Rütteln an dem Führungsdraht überprüft werden. Die Loslösung erfolgt, indem der den Führungsdraht umgebende Katheter zurückgezogen und damit der Riegelmechanismus gelöst wird.

3.5 Der Amplatzer-Okkluder

Abbildung 13



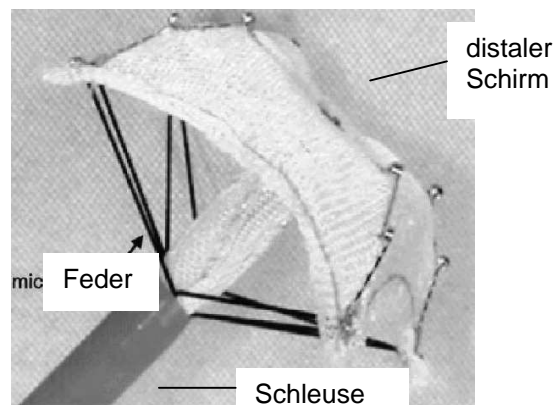
Der Amplatzer Septal Okkluder wurde seit 1996 von Sharafuddin et al. an Versuchstieren getestet¹⁶. Er besteht aus einem Nitinoldrahtgeflecht in Form eines Doppelschirmes, bei dem die beiden Schirme mit einem zentralen Stent verbunden sind, der möglichst genau die Größe des Defektes haben sollte. In die beiden Schirme und den Stent sind insgesamt drei Polyesterflicken eingenäht. Der Stent gibt dem Okkluder die Eigenschaft, daß er sich von selbst in der Mitte des Defekts zentriert¹⁷. Der linksatriale Schirm ist etwas größer als der rechtsatriale.

Zur Implantation wird ein Implantationsdraht an ein Gewinde geschraubt, das sich an dem rechtsatrialen Schirm befindet. Der Okkluder wird in ein Gefäß mit NaCl-Lösung gehalten, der Implantationsdraht in einen Einführungskatheter gezogen, bis auch der Okkluder hineingezogen wird. Der Katheter wird wiederum in lange 7 oder 8F Schleuse eingeführt. Die Schleuse wird in den linken Vorhof eingebracht und der Implantationsdraht vorgeschoben, so daß der linksatriale Schirm aus der Schleuse herausgeschoben wird und im linken Vorhof seine ursprüngliche Form annimmt. Schleuse und Implantationsdraht werden zusammen etwas zurückgezogen, damit sich der Schirm dem Septum anlagert und etwas in den Defekt hineingezogen wird. Durch weiteres Zurückziehen der Schleuse entwickeln sich der zentrale Anteil und der rechtsatriale Schirm. Noch kann das gesamte Okkludersystem bei fehlerhafter Positionierung ohne Probleme in die Schleuse zurückgezogen und transvenös

entfernt werden. Bei korrekter Lage wird der Okkluder freigesetzt, indem der Implantationsdraht durch Abschrauben vom Okkluder abgetrennt wird.

3.6 Der Starflex-Okkluder

Abbildung 14 – Der STARFlex-Okkluder¹⁸



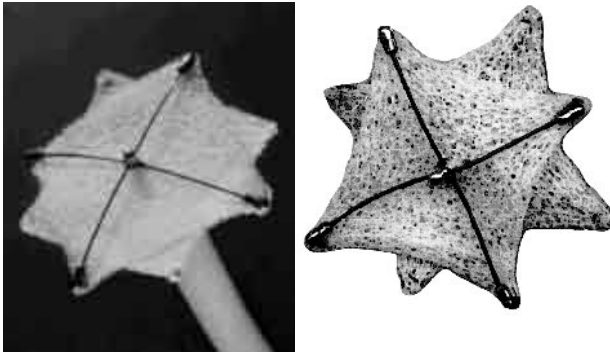
Der STARFlex-Okkluder ist eine Fortentwicklung des Cardioseal-Okkluders und weist große Ähnlichkeit mit ihm auf. Die wesentlichen Änderungen bestehen aus

- elastischen Federn, welche die Ecken des distalen bzw. proximalen Schirmes mit zwei Ecken des jeweils anderen Schirmes verbinden. Dadurch erhält auch diese Vorrichtung selbstzentrierende Eigenschaften, außerdem liegt sie dem Septum enger an und die device-to-defect-ratio (das Verhältnis von Schirmgröße zu Defektgröße) braucht nur noch ca. 1,5 zu betragen.
- Die Befestigung wurde dahingehend geändert, daß sich der Doppelschirm noch vor der Ablösung vom Implantationsdraht frei drehen kann, so daß er sich besser dem Septum anpassen kann und die Septumkonfiguration vor der Loslösung weniger verändert. Bisher gab es oft große Unterschiede der Septumkonfiguration im TEE durch die Implantationsvorrichtungen vor der Loslösung, die eine Beurteilung der Lage der Schirme stark erschwerte. Oft gab man die Doppelschirme einfach frei und konnte die korrekte Lage erst danach beurteilen.
- Zur Implantation wird nur noch eine 10 F Schleuse benötigt.

Der Eingriff selbst ähnelt weitgehend der Implantation des CardioSEAL-Okkluders. Nachdem der distale Schirm entfaltet und gegen das Septum gezogen worden ist, sollte bei dem STARFlex-Okkluder die Schleuse soweit zurückgezogen werden, daß ca. 2/3 des proximalen Schirmes aus der Schleuse herausstehen, damit die Wirkung der elastischen Federn zur Geltung kommt und der Schirm sich zentrieren kann. Sie darf aber nicht zu weit zurückgezogen werden, damit sich der proximale Schirm nicht vorzeitig öffnet¹⁹.

3.7 Der PFO-STAR-Okkluder

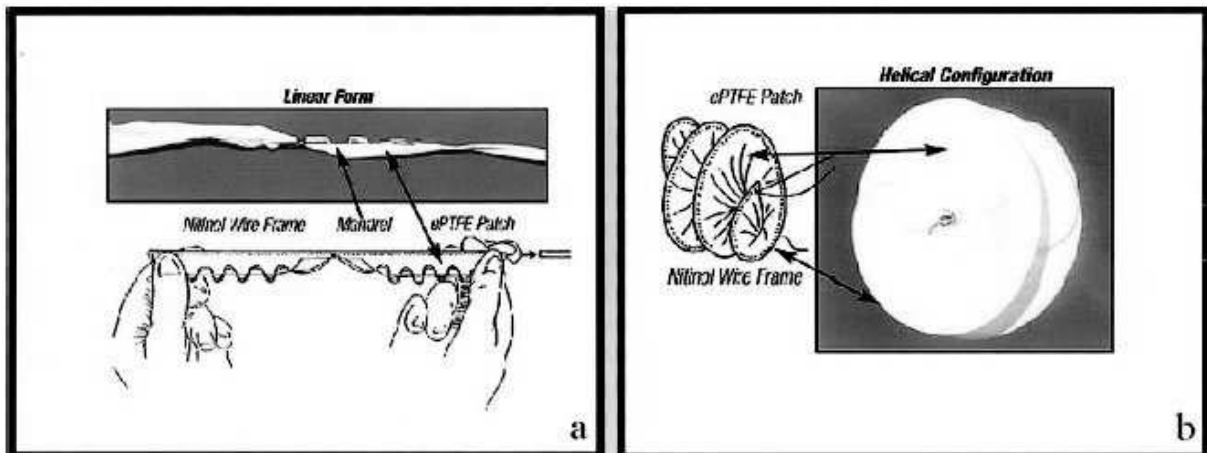
Abbildung 15



Der PFO-STAR-Okkluder, hergestellt von Cardia Incorporation, USA ist eine Doppelschirm-Prothese, die aus zwei schirmartig an Nitinol-Federbeinchen aufgespannten Polyvinyl-Alkoholschaum-Scheiben besteht, die über einen kurzen Platin-Iridium-Stift miteinander verbunden sind²⁰.

3.8 Der Helex-Okkluder

Abbildung 16



Der Helex-Okkluder, hergestellt von der Firma Gore, besteht im Gegensatz zu allen anderen Modellen nicht aus einem Doppelschirm, sondern aus einer Art Spirale (Helix, daher der Name), in deren Mitte sich in langgezogenem Zustand ein durchgehender Draht aus Nitinol befindet, an dem ein länglicher Steifen aus expandiertem Polytetrafluoroethylen (ePTFE) befestigt ist. Dieser Draht ist sehr elastisch und nimmt, sobald man ihn losläßt, die Spiralform an. Dann liegt der Draht außen und das ePTFE innen, so daß auch hier wieder zwei Scheiben gebildet werden. Auf der rechtsatrialen Seite bildet der Draht eine Öse, die sich beim Freisetzen des Okkluders am Ende des Drahtes einhakt und so die Spirale in Form hält. Der Okkluder ist zusätzlich noch mit einem Sicherheitsfaden am Katheter befestigt, der es ermöglicht, ihn auch nach dem Freisetzen wieder in den Katheter hineinzuziehen und so zu repositionieren oder zu entfernen. Erst wenn der Sicherheitsfaden herausgezogen wird, ist keine Reposition mehr möglich²¹.

4 Patienten

Im Zeitraum vom 19.05.1993 bis zum 28.12.1999 wurde bei 354 Patienten versucht, einen Vorhofseptumdefekt transfemoral mit den hier aufgeführten Okkludern zu verschließen.

Bei 166 Patienten lag ein ASD, bei 188 Patienten ein persistierendes Foramen ovale vor. Bei diesen war es zu einer gekreuzten Embolie gekommen. Bei 4 Patienten wurden 2 dieser Okkluder, bei einer weiteren Patientin zusätzlich ein Rashkind-Okkluder implantiert. 9 Patienten wurden nach dem Beobachtungszeitraum, also nach 1999 mit einem zusätzlichen Okkluder versorgt.

Das Alter der 212 weiblichen und 142 männlichen Patienten betrug im Mittel 46,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,9 Jahren.

4.1 ASD

Bei 166 Patienten mit einem atrialen Septum Defekt (ASD) wurde versucht, den Defekt transfemoral zu verschließen.

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 13 und 77 Jahren, im Mittel 47,1 Jahre, mit einer Standardabweichung von 16,6 Jahren. Es handelt sich dabei um 115 weibliche und 51 männliche Patienten.

4.1.1 Anamnese

Bei 7 der 166 Patienten (4,2%) war der Defekt in der Vergangenheit bereits operativ versorgt worden, es lag aber weiterhin oder erneut ein signifikanter Restshunt vor.

Bei 37 der 166 Patienten (22,2%) fand man an Begleiterkrankungen eine Hypertonie, bei 7 einen Diabetes mellitus (4,2%), und bei 10 Patienten eine koronare Herzerkrankung (6,0%).

21 Patienten (12,7%) hatten eine Embolie erlitten, 5 von diesen 21 Patienten (23,8%) litten aber zumindest zeitweise auch an Vorhofflimmern, das wohl die

wahrscheinlichste Ursache dieser Embolien ist. Bei den anderen 16 Patienten wurde differentialdiagnostisch eine gekreuzte Embolie erwogen, so daß aus diesem Grund die Indikation zum Verschuß des ASD gestellt wurde.

4.1.2 EKG

Rhythmus:

77,5% der Patienten hatten einen Sinusrhythmus, 4,2% hatten zwar einen Sinusrhythmus, aber auch intermittierendes Vorhofflimmern und 18,3% hatten ein ständiges Vorhofflimmern.

Lagetyp:

23,6% hatten einen Indifferenzlagetyp, 27,6% einen Linkslagetyp, 12,6% einen Rechtslagetyp, 7,9% einen Sagittaltyp, 15,7% einen Steiltyp und 12,6% einen überdrehten Linkstyp.

Bei 54,2% der Patienten lag ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock vor.

4.1.3 Röntgen-Thorax

Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen konnten bei 111 Patienten ausgewertet werden. Der Herz-Thorax-Quotient betrug im Mittel 0,496 bei einer Standardabweichung von 0,071.

4.1.4 Echokardiographie

Die Größe des rechten Ventrikels im transthorakalen Echokardiogram im M-Mode ist ein Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung und gilt bei einem Wert bis zu 30 mm als normal. Bei den Patienten lagen Größen zwischen 25 und 50 mm vor, so daß sich als Mittelwert 37,8 mm ergaben und eine Standardabweichung von 6,1 mm.

Ein weiteres Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung ist der Nachweis einer paradoxen Septumbewegung. Bei 15,1% lag die paradoxe Septumbewegung vor.

Die Defektgrößen im transösophagealen Echokardiogramm lagen zwischen 3,4 und 29,4 mm und betragen im Mittel 14,1 mm bei einer Standardabweichung von 6,7 mm.

4.1.5 Herzkatheteruntersuchung

Bei der Rechtsherzkatheterisierung wurden Qp/Qs und die pulmonalarteriellen Drücke gemessen.

Bei 160 Patienten wurde Qp/Qs bestimmt. Der Shuntfluß variierte von 0,9 bis zu 4,2, im Mittel 2,0 bei einer Standardabweichung von 0,6.

Der systolische pulmonalarterielle Druck (der bei gesunden Patienten ca. 25 mmHg betragen sollte²²) lag zwischen 10 und 110 mmHg, der Mittelwert betrug 34,3 mmHg, die Standardabweichung 16,9 mm.

Der diastolische pulmonalarterielle Druck betrug 2 bis 31 mmHg (Normwert: 10 mmHg), der Mittelwert lag bei 12,2 mmHg, die Standardabweichung bei 6,1 mmHg.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck lag zwischen 6 und 55 mmHg. Der Mittelwert lag bei 21 mmHg, die Standardabweichung bei 9,5 mmHg, der Median bei 18 mmHg.

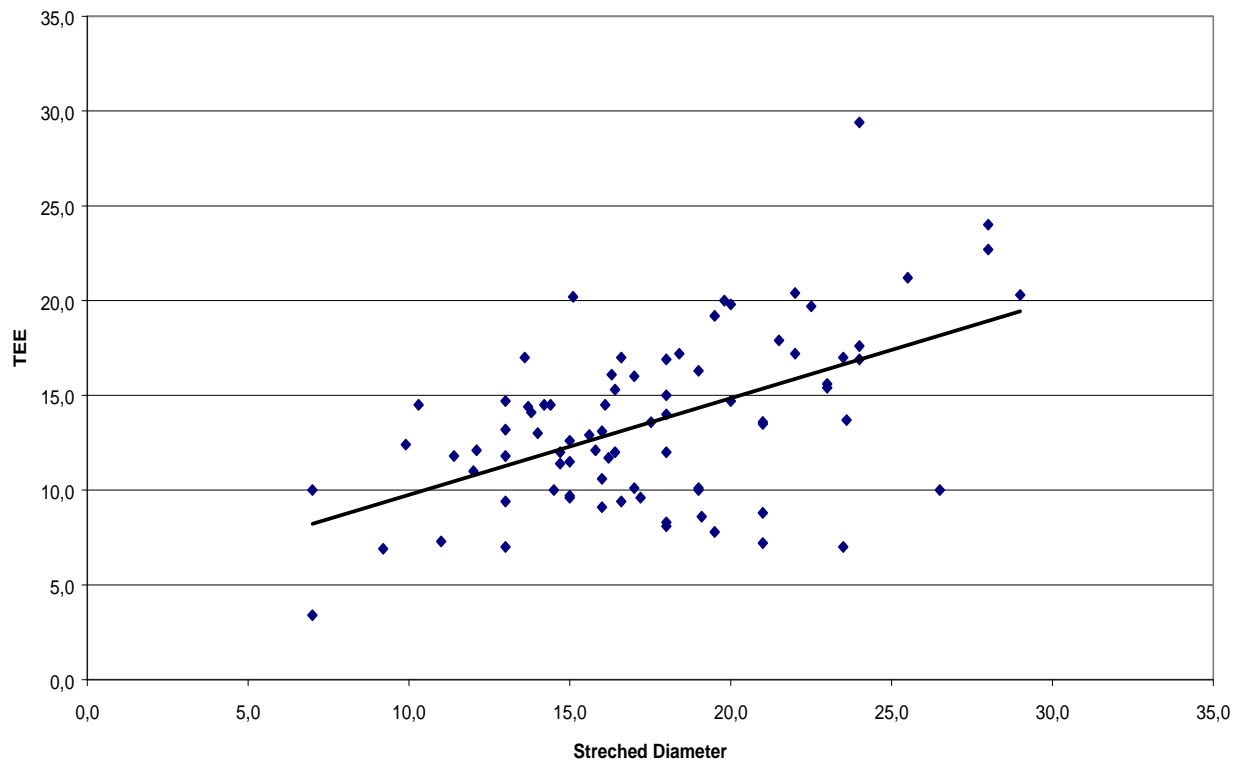
Eine pulmonale Hypertonie ist dadurch definiert, das der pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe über 20 mmHg beträgt¹. Dies war bei 40% der Patienten der Fall.

150 der Defekte wurden mittels der Größenbestimmung durch Ballonpassage ausgemessen. Diese Werte lagen zwischen 6 und 35 mm, der Mittelwert betrug 20,6 mm, die Standardabweichung 5,3 mm und der Median 20 mm.

97 der Defekte wurden ausschließlich oder zusätzlich mittels des stretched diameters ausgemessen. Diese Werte lagen zwischen 7 und 29 mm, der Mittelwert lag bei 17,6 mm, die Standardabweichung bei 4,7 mm und der Median bei 17 mm.

Abbildung 17

Vergleich max. ASD-Durchmesser im TEE und stretched diameter



4.2 PFO

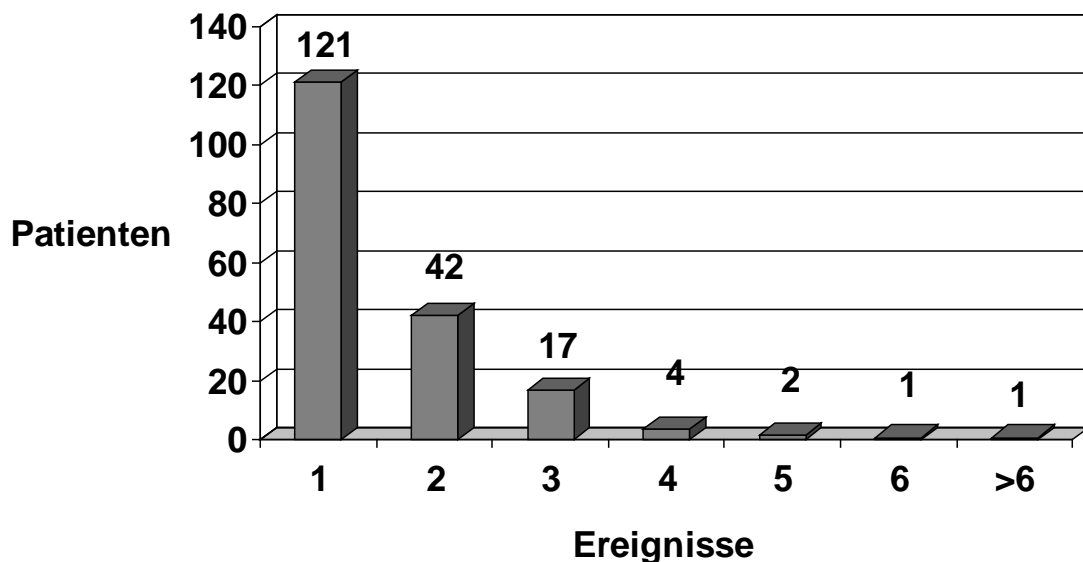
Bei 188 Patienten mit persistierendem Foramen Ovale wurde versucht, den Defekt transfemorale zu verschließen. Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 75 Jahren, im Mittel bei 45,5 Jahren, bei einer Standardabweichung von 13,3 Jahren. Davon waren 97 Patienten weiblich und 91 Patienten männlich.

4.2.1 Anamnese

4.2.1.1 Embolische Ereignisse

Alle Patienten hatten mindestens ein embolisches Ereignis erlitten, die Höchstzahl waren 9 Ereignisse. Im Mittel handelte es sich um 1,58 Ereignisse, die Standardabweichung lag bei 1,04, der Median bei 1. Insgesamt hatten die Patienten 297 ischämische Ereignisse erlitten.

Abbildung 18 - Anzahl der Ereignisse vor Verschuß



Bei 114 dieser Ereignisse handelte es sich um transitorische ischämische Attacken (TIA), d.h. daß sich die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückgebildet hat. Bei 166 Ereignissen bildete sich die Symptomatik erst nach längerer Zeit zurück, oder die Patienten behielten

Residuen zurück (prolongiertes ischämisches Defizit (PRIND) bzw. Insult). 17 Ereignisse waren Ischämien der peripheren Arterien.

Um eine Aussage über das jährliche Risiko für ein embolisches Ereignis bei diesen Patienten treffen zu können, wurde das Gesamt-Lebensalter der Patienten in Relation zu der Zahl der eingetretenen Ereignisse gesetzt. Im Verlauf von 8549 Patientenjahren kam es zu 297 Ereignissen. Dies ergibt eine jährliche Ereignisfrequenz von einem Ereignis in 29 Jahren, was einem jährlichen Ereignisrisiko von 3,5% entspricht.

Bei 164 Patienten war die Zeitspanne zwischen dem ersten ischämischen Ereignis und dem Verschuß bekannt. Diese Zeit betrug mindestens 0,3 und höchstens 444 Monate, im Mittel 25,35 Monate, im Median 7 Monate, bei einer Standardabweichung von 50,04 Monaten.

Diese 164 Patienten nach dem ersten Ereignis mit insgesamt 87 Rezidive in 4157,3 Patientenmonaten. Teilt man die 87 Rezidive durch die 4157,3 Monate, so erhält man eine Rezidivrate von 0,0209 Rezidiven pro Monat bzw. 0,2511 Rezidiven pro Jahr (jährlichem Rezidivrisiko).

4.2.1.2 Begleiterkrankungen

26 der 188 Patienten (13,8%) litten an Phlebothrombosen, die als mögliche Emboliequelle in Betracht kommen.

26 Patienten (13,8%) litten an Hypertonie, 9 an Diabetes (4,8%) und 7 an einer koronaren Herzerkrankung (3,7%).

4.2.2 EKG

Alle Patienten waren im Sinusrhythmus. Bei 25% der Patienten lag ein Indifferenzlagetyp, bei 50,6% lag ein Linkslagetyp, bei 2,4% ein Rechtstyp, bei 1,8% ein Sagittaltyp, bei 13,1% ein Steiltyp, bei 6,5% ein überdrehter Linkstyp und bei 0,6% der Patienten ein überdrehter Rechtstyp vor.

4.2.3 Echokardiographie

Im TEE konnte bei allen Patienten ein Kontrastmittelübertritt unter Valsalva oder auch spontan beobachtet werden.

4.2.4 Gerinnungsanalysen

97 Patienten wurden auf eine APC- (aktivierte Protein C) Resistenz hin untersucht. Bei 6 (6,25%) Patienten lag eine APC-Resistenz vor, bei einem davon ließ sich anhand einer Genanalyse eine Faktor-V-Mutation (Leyden-Mutation) nachweisen. Bei 7 von 124 (5,6%) Patienten war Protein S und bei 8 von 125 (6,4%) Patienten war Protein C erniedrigt. Bei der Bestimmung von Protein S und C können die Werte aber stark schwanken oder durch Cumarin-Therapie verfälscht werden (Marcumar war oft erst einige Tage vor der Untersuchung abgesetzt worden).

4.2.5 Herzkatheteruntersuchung

Bei 173 Patienten wurde eine Größenbestimmung des Defekts mittels Ballonpassage vorgenommen. Hierbei wurden Größen zwischen 4 und 24 mm vermessen, der Mittelwert betrug 12,29 mm, die Standardabweichung 3,27 mm, der Median 12 mm.

Bei 122 Patienten fand eine Größenbestimmung mittels der „Stretched Diameter“-Technik statt. Die Werte lagen zwischen 3 und 20 mm, im Mittel bei 8,9 mm. Die Standardabweichung lag bei 3,1 mm und der Median bei 8,4 mm.

5 Ergebnisse

5.1 Implantation der Okkluder

5.1.1 ASD-Verschluß

5.1.1.1 Eingriffe

Im Zeitraum vom 19.05.1993 bis zum 31.12.1999 wurde bei 166 Patienten versucht, einen Vorhofseptumdefekt (ASD) transfemoral mit den hier aufgeführten Okkludern zu verschließen.

Bei 130 (78,3%) Patienten gelang dies im ersten Versuch und es wurde kein zweiter Okkluder benötigt, um einen evtl. hämodynamisch bedeutenden Restshunt zu verschließen. Bei 9 (5,4%) waren mehrere Versuche in einer Sitzung nötig, bei 6 (3,6%) führte erst eine zweite Sitzung zum Erfolg. Bei 5 (3,0%) wurde ein zweiter Okkluder implantiert. Insgesamt konnten 156 Patienten (94%) erfolgreich transfemoral behandelt werden.

Bei 10 Patienten (6%) gelang der transfemorale Verschluß nicht.

5.1.1.2 Nicht erfolgreiche Versuche

Bei zehn Patienten konnte der Vorhofseptumdefekt nicht transfemoral verschlossen werden. Bei fünf dieser Patienten wurde der Verschluß mit Sideris-Okkludern, und bei weiteren vier Patienten mit ASDOS-Okkludern versucht. Bei einem Patienten wurde der Verschluß mit beiden Systemen versucht.

Bei 3 Sideris-Patienten gelang es nicht, den Okkluder in dem Defekt zu plazieren. Bei einem davon lag der Defekt zu weit apikal.

Bei dem zweiten mußte ein 50 mm Okkluder wieder entfernt werden, weil er die Mitralklappe behinderte. Ein 45 mm Okkluder war hingegen zu klein, er prolabierte in den rechten Vorhof.

Bei dem dritten Patienten konnte ein 45 mm Sideris-Okkluder nicht plaziert werden, er war zu klein. In einer späteren Sitzung wurde ein 60 mm ASDOS-Okkluder implantiert, der Okkluder dislozierte jedoch kurz danach. Der Defekt wurde daraufhin operativ verschlossen.

Bei einem anderen Sideris-Patienten dislozierte der Counter-Okkluder mehrfach in den linken Vorhof und der Versuch wurde abgebrochen.

Bei zwei weiteren Sideris-Patienten kam es zu einer Dislokation des Okkluders. Die Okkluder konnten per Katheter entfernt werden.

Bei 4 ASDOS-Patienten gelang die Positionierung der Okkluder nicht. Bei einem davon war der Restshunt, obwohl der Okkluder 50 mm groß war, nach mehreren Repositionen noch 14 mm breit, so daß der Verschußversuch aufgegeben wurde. Bei dem zweiten Patienten löste sich der Konus vom Führungsdraht. Der Okkluder wurde per Katheter entfernt. Ein neuer, 40 mm Okkluder wurde im Defekt plaziert. Wenige Stunden später kam es zu einem blutigen Perikarderguß, der sich durch Punktion nicht dauerhaft entlasten ließ. Bei der daraufhin durchgeführten Operation stellte sich heraus, daß sich ein Arm des linksatrialen Schirmes durch das Dach des linken Vorhofs gebohrt und die Blutung verursacht hat. Der Schirm wurde entfernt und der Defekt mittels Dacronpatch verschlossen.

Bei dem dritten Patienten kam es kurz nach Einführen der langen Schleuse zu einer ST-Strecken-Anhebung im EKG, die wohl auf eine koronare Luftembolie zurückzuführen war. Bei einem zweiten Versuch konnte der Okkluder wegen eines fehlenden Septumrandes dorsocaudal nicht plaziert werden.

Bei einer weiteren Patientin ließ sich ein 45 mm großer Okkluder nicht in dem 23 mm großen Defekt plazieren, es kam nach mehreren Positionierungsversuchen zu einem Bruch der arteriovenösen Leitschiene distal des Konus. Das Okkludersystem wurde durch eine Phlebotomie entfernt. Als der Defekt später operativ verschlossen wurde, stellte sich heraus, daß der craniale Rand des Defektes sehr schmal war, was die technischen Schwierigkeiten erklären dürfte.

5.1.1.3 Mehrere Versuche in einer Sitzung

Dies war bei neun ASD-Patienten der Fall:

Bei einem Patienten prolabierte ein 45 mm großer Sideris-Okkluder. Er wurde entfernt und es wurde stattdessen ein 50 mm großer Sideris-Okkluder implantiert. Bei einem zweiten Patienten prolabierte ein 45 mm ASDOS-Okkluder. Er wurde entfernt und durch einen 50 mm ASDOS-Okkluder ersetzt.

Bei dem dritten Patienten prolapierten zwei Arme eines Starflex-Okkluders in den rechten Vorhof. Der Okkluder wurde entfernt und es wurde stattdessen ein Amplatzer-Okkluder implantiert.

Bei dem vierten Patienten konnte ein 40 mm ASDOS-Okkluder nicht plziert werden, die anschließende Implantation eines 45 mm großen ASDOS-Okkluders erforderte mehrere Repositionen, aber es gelang schließlich. Kurz nach dem Eingriff kam es zu einer retroperitonealen Blutung, die eine chirurgische Hämatomausräumung erforderlich machte; im Langzeitverlauf kam es zu einer partiellen Dislokation des Okkluders nach etwa 9 Monaten mit Restshunt.

Bei dem fünften Patienten gelangte wiederholt ein Arm des 45 mm großen Sideris-Okkluders in den rechten Vorhof. Die Prothese wurde entfernt und es wurde ein 55 mm großer Sideris-Okkluder eingesetzt.

Bei dem sechsten Patienten prolapierten Anteile des 22 mm Amplatzer-Okkluders mehrfach in den rechten Vorhof. Bei den Repositionsmanövern wurde die Schleuse beschädigt und der Okkluder zunächst entfernt. Nach Einführen einer neuen Schleuse konnte der Okkluder problemlos im Defekt plziert werden.

Bei dem siebten Patienten prolapierte der rechtsatriale Anteil des Angelwing-Okkluders nach linksatrial. Der Okkluder konnte nach Erweiterung des Hautschnittes aus der Vena femoralis herausgezogen werden und es wurde ein 30 mm großer Angelwing-Okkluder implantiert.

Bei dem achten Patienten rutschte ein 33 mm Starflex-Okkluder durch den Defekt durch, es wurde stattdessen ein 40 mm großer Starflex-Okkluder implantiert.

Bei dem neunten Patienten rutschte ein 28 mm Starflex-Okkluder durch den Defekt durch, es wurde stattdessen ein 33 mm großer Starflex-Okkluder implantiert.

5.1.1.4 Erfolgreich nach zweiter Sitzung

Bei sechs Patienten wurde ein erster Implantationsversuch abgebrochen, der Defekt wurde aber in einem zweiten Anlauf erfolgreich verschlossen:

Ein Patient wurde während der Implantation eines Sideris-Okkluders kreislaufinstabil. Der Okkluder wurde entfernt, bei einem zweiten Versuch zwei Monate später konnte der Defekt erfolgreich mit einem Sideris-Okkluder verschlossen werden.

Bei einem zweiten Patienten konnte ein 50 mm großer Sideris-Okkluder nicht in dem Defekt plaziert werden. In einer zweiten Sitzung wurde ein 50 mm großer ASDOS-Okkluder implantiert.

Bei einem dritten Patienten wurde zweimal erfolglos versucht, einen Sideris-Okkluder zu implantieren. Zwei Monate später wurde der Eingriff erneut versucht, diesmal konnte ein 60 mm großer Sideris-Okkluder implantiert werden.

Bei einem vierten Patienten mußte ein Sideris-Okkluder mittels Dormia-Körbchen geborgen werden, 2 Monate später wurde ein 55 mm großer Sideris-Okkluder erfolgreich implantiert.

Bei einem fünften Patienten verhinderte ein sog. Cobraphänomen eine stabile Positionierung eines 26 mm Amplatzer-Okkluders. In einer erneuten Sitzung wurde ein 22 mm Amplatzer-Okkluder eingebracht.

Bei einem sechsten Patienten wurde ein 40 mm Starflex-Okkluder zunächst erfolgreich implantiert. Bei einer UKG-Routinekontrolle am nächsten Tag befand sich der Okkluder in der Aortenwurzel. Der Okkluder wurde per Katheter entfernt und es wurde ein 22 mm Amplatzer-Okkluder implantiert.

5.1.1.5 Patienten mit mehreren Okkludern

Bei multipel perforierten Vorhofsepten war oft eine Implantation mehrerer Okkluder nötig. Meistens wurde dies im Rahmen der 6-Monats-Kontrolluntersuchung durchgeführt, weil hierbei vorher invasiv kontrolliert werden konnte, wie groß der Restshunt war. Der Einsatz von mehreren Okkludern war auch nötig, wenn ein einzelner Defekt so oval war, das mit einem einzelnen Okkluder keine ausreichende Deckung des Defekts möglich war und ein hämodynamisch relevanter Restshunt übrig blieb. Insgesamt wurde bei elf der beobachteten Patienten ein zweiter Okkluder eingesetzt, fünf davon aber nach dem Beobachtungszeitraum zwischen 1993 und 99.

Ein Patient mit einem singulären Defekt nach operativem Verschluß hatte nach Implantation eines 35 mm Sideris-Okkluders einen 3 mm breiten und einen weiteren 1 mm breiten Restshunt. Der Größere wurde zwei Monate später mittels eines Rashkind-Okkluders verschlossen.

Bei einem zweiten Patienten wurde aufgrund von multiplen Perforationen ein 50 mm und ein 35 mm Sideris-Okkluder in gleicher Sitzung implantiert.

Bei einem dritten Patienten wurde ein ASDOS-Okkluder implantiert, es verblieb aber ein Restshunt. Im Laufe der Zeit nahm dieser zu, so daß zwei Jahre nach dem ersten Eingriff auch der Restshunt mit einem CardioSeal-Okkluder verschlossen wurde.

5.1.1.6 Verwendete Okkluder

73 Amplatzer, 11 Angelwings, 28 ASDOS, 4 CardioSeal, 4 Helex, 20 Sideris, 16 Starflex-Okkluder wurden problemlos implantiert.

Wegen Restshunt wurden im Beobachtungszeitraum 1 CardioSeal, 1 Rashkind und 1 Sideris, später (ab 2000) noch 8 Starflex-Okkluder implantiert.

2 Amplatzer, 1 Angelwings, 2 ASDOS, 6 Sideris, 4 Starflex-Okkluder mußten wegen technischer Probleme entfernt werden, die Defekte konnten aber letztendlich mit dem selben (1 Amplatzer, zählt nicht als Fehlversuch) oder einem anderen Okkluder verschlossen werden.

Nicht gelungen ist der transfemorale Verschluß bei 10 Patienten, dazu wurden 7 ASDOS und 8 Sideris-Okkluder verwendet, die wieder entfernt werden mußten.

Tabelle 1- Verwendete Okkluder beim ASD

Okkluderart	Gesamtzahl	Erfolgreich	Entfernt
Amplatzer	75	74 (98,7%)	1 (1,3%)
Angelwings	12	11 (91,7%)	1 (8,3%)
ASDOS	37	28 (75,7%)	9 (24,3%)
CardioSeal/Starflex	25	21 (84%)	4 (16%)
Helex	4	4 (100%)	0 (0%)
Sideris	35	20 (57,1%)	15 (42,9%)
Gesamt	188	157 (83,5%)	31 (16,5%)

Abbildung 19 – Zeitpunkt der Implantation (nur erfolgreiche Eingriffe)

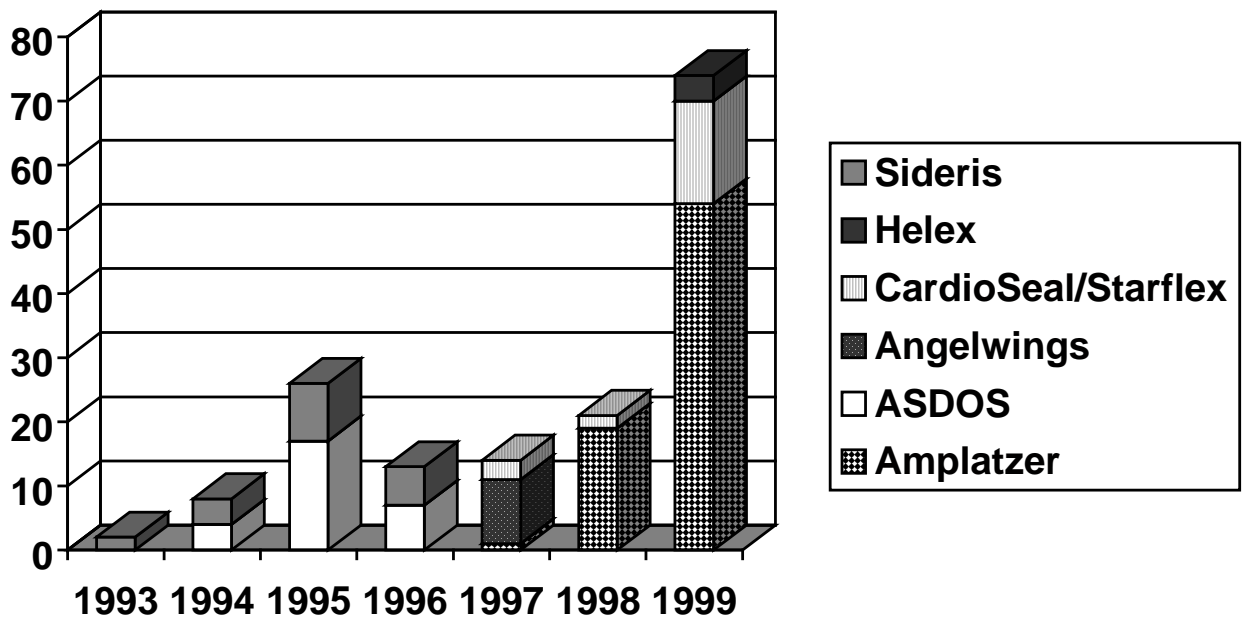


Tabelle 2 – Eingriffsdauer und Durchleuchtungszeit

Okkluderart	Eingriffsdauer in Min (Mittelwert)	Durchleuchtungszeit in Min (Mittelwert)
ASDOS	113,7	39,4
Angelwings	90,8	23,6
Sideris	81,5	17,0
CardioSeal/Starflex	57,4	11,0
Helex	47,5	7,8
Amplatzer	42,3	6,6

5.1.2 PFO-Verschluß

5.1.2.1 Eingriffe

Im Zeitraum vom 31.08.1994 bis zum 31.12.1999 wurde bei 188 Patienten versucht, ein persistierendes Foramen Ovale (PFO) aufgrund von angenommenen paradoxen Embolien zu verschließen. Dies war bei allen Patienten erfolgreich. Bei 179 der 188 Patienten (95,21%) gelang der Verschluß im ersten Versuch, und es war auch kein zweiter Okkluder aufgrund eines Restshunts notwendig. Bei 4 Patienten (2,13%) waren mehrere Versuche in einer Sitzung nötig, bei 2 Patienten (1,06%) führte erst die zweite Sitzung zum Erfolg. Bei 2 Patienten (1,1%) wurde wegen eines Restshunts ein zweiter Okkluder implantiert.

5.1.2.2 Mehrere Versuche in einer Sitzung

Bei einer Patientin mußte ein PFO-Star wegen einer Dislokation entfernt werden. In der gleichen Sitzung konnte ohne Probleme ein anderer PFO-Star-Okkluder implantiert werden.

Bei drei Patienten gab es technische Schwierigkeiten mit den Helex-Okkludern. Der Verschlußmechanismus funktionierte nicht wie geplant, es kam zum „missed eyelet Syndrom“ d. h. daß der rechtsatriale Hook (Haken) nicht das „eyelet“ (Öse) griff. In diesem Fall können die Helex-Okkluder aber ohne Schwierigkeiten, selbst wenn sie bereits freigesetzt worden sind, über den Rückholfaden wieder entfernt werden. Bei einer Patientin riß jedoch dieser Faden, der Okkluder konnte aber trotzdem mit einer Schlinge entfernt werden. Bei allen drei Patienten konnte in der gleichen Sitzung ein anderer Helex-Okkluder implantiert werden, bei einer Patientin kam es dreimal zu diesem Problem, die Implantation gelang erst im vierten Versuch.

5.1.2.3 Mehrere Sitzungen

Bei zwei Patienten waren zwei Sitzungen notwendig. Bei einem Patienten dislozierte ein Sideris-Okkluder in den linken Vorhof. Er wurde per Katheter entfernt und ein neuer Sideris-Okkluder wurde eingebracht, doch auch hier konnte keine stabile Position erreicht werden. In einer zweiten Sitzung konnte

das PFO dann mit einem ASDOS-Okkluder verschlossen werden. Bei einem anderen Patienten kollabierte ein Arm des Sideris-Counter-Okkluders nach linksatrial und der Okkluder wurde daher wieder entfernt. In einer späteren Sitzung gelang der Verschluß mit einem Angelwings-Okkluder.

5.1.2.4 Patienten mit mehreren Okkludern

Bei 2 Patienten wurde wegen Restshunt ein zweiter Okkluder implantiert. Bei einer Patientin wurde ein ASDOS-Okkluder implantiert, mit minimalem Restshunt. Da dieser im Laufe der Zeit größer wurde, entschloß man sich vier Jahre nach dem ersten Verschluß einen zweiten Okkluder einzusetzen. Nach Implantation eines Starflex-Okkluders bestand dann kein Restshunt mehr. Bei einem weiteren Patienten bestand nach der Implantation eines Angelwings-Okkluders ein deutlicher Restshunt (Grad II, 5-20 Bläschen). Bei einer Kontrolluntersuchung 6 Monate später war der Shunt unverändert, daher noch ein zweiter Angelwings-Okkluder eingesetzt.

5.1.2.5 Verwendete Okkluder

20 Angelwings-, 28 Amplatzer-, 11 ASDOS-, 31 CardioSeal/Starflex-, 7 Helex-, 67 PFO-Star-, und 24 Sideris-Okkluder wurden problemlos implantiert. 5 Helex-, 1 PFO-Star- und 2 Sideris-Okkluder mußten per Katheter wieder entfernt werden, wurden aber durch andere Okkluder ersetzt. 1 Starflex- und 1 Angelwings-Okkluder wurden bei diesen Patienten zusätzlich implantiert.

Tabelle 3- Verwendete Okkluder beim PFO

Okkluderart	Gesamtzahl	Erfolgreich	Entfernt
Amplatzer	28	28 (100%)	0 (0%)
Angelwings	21	21 (100%)	0 (0%)
ASDOS	11	11 (100%)	0 (0%)
CardioSeal/Starflex	32	32 (100%)	0 (0%)
Helex	12	7 (58,3%)	5 (41,7%)
PFO-Star	68	67 (98,5%)	1 (1,5%)
Sideris	26	24 (92,3%)	2 (7,7%)
Gesamt	198	190 (96%)	8 (4%)

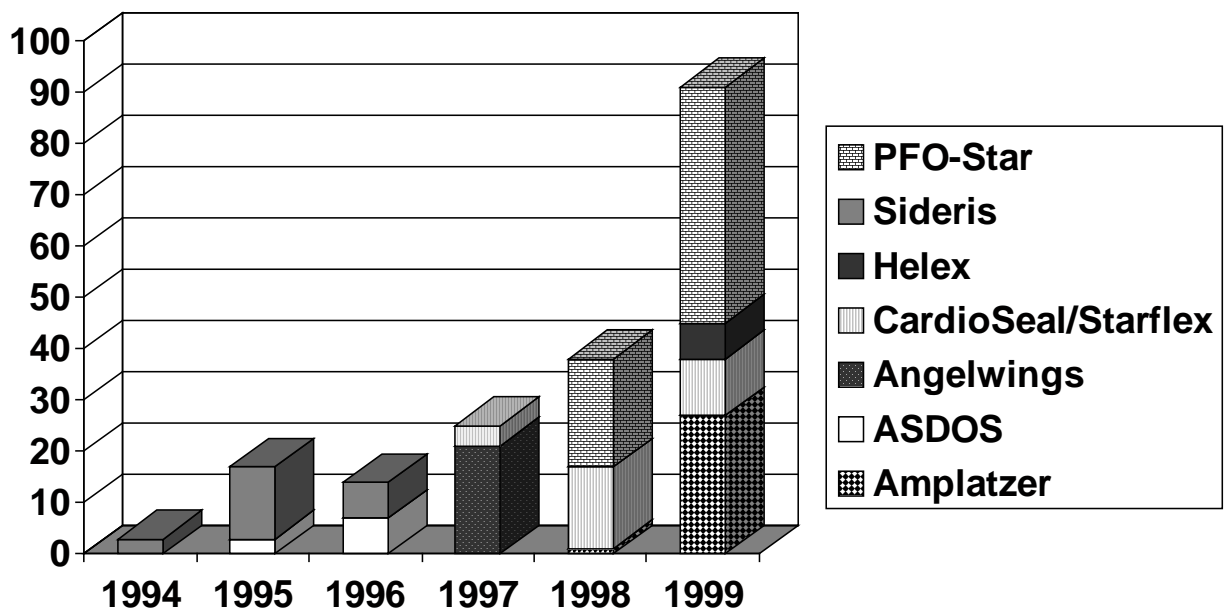
Abbildung 20 – Zeitpunkt des PFO-Verschlusses

Tabelle 4 – Eingriffsdauer und Durchleuchtungszeit beim PFO

Okkluderart	Eingriffsdauer in Min (Mittelwert)	Durchleuchtungszeit in Min (Mittelwert)
Angelwings	86,2	14,1
ASDOS	85	23,2
Sideris	61,2	11,5
Helex	56,4	13,3
CardioSeal/Starflex	45,3	6,9
Amplatzer	36,3	6,1
PFO-Star	36,1	6,0

5.2 Mittelfristige Ergebnisse

5.2.1 ASD

5.2.1.1 EKG

Vor dem Eingriff waren 78,8% im Sinusrhythmus, 3,8% hatten paroxysmales und 17,5% ständiges Vorhofflimmern. Nach dem Eingriff waren 82,5% im Sinusrhythmus und 17,5% hatten Vorhofflimmern, bei 1,3% davon war das Vorhofflimmern neu aufgetreten. Keiner hatte paroxysmales Vorhofflimmern.

Bei 90 Patienten konnten die Lagetypen vor und nach dem Eingriff verglichen werden. Das Ergebnis ist wie folgt:

	vorher	nachher
Indifferenztyp	22	24
Linkstyp	26	36
Rechtstyp	9	10
Sagitaltyp	10	6
Steiltyp	12	7
Überdrehter Linkstyp	7	6
Überdrehter Rechtstyp	4	1

Bei der Analyse mittels χ^2 -Test zeigte sich eine signifikante Zunahme ($p < 0,025$) der Linkslagetypen im Vergleich zu vor dem Verschluß.

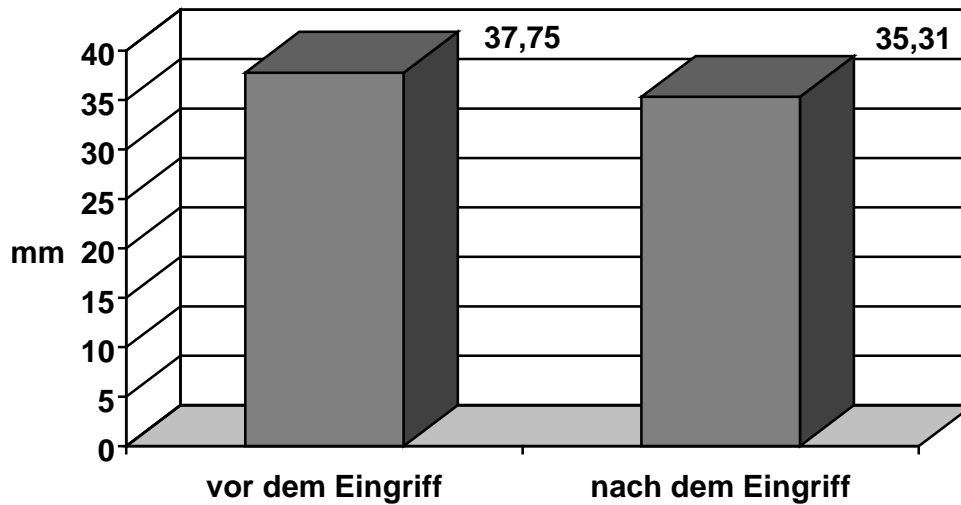
5.2.1.2 Röntgen

Beim Herz-Thorax-Quotienten (HTQ) ergab sich vor dem Eingriff ein Mittelwert von 0,499 (SD 0,074), nach dem Eingriff 0,496 (SD 0,074).

5.2.1.3 Ultraschall

Der Durchmesser des rechten Ventrikels wurde vor und nach dem Eingriff bestimmt. Vor dem Eingriff lag der Mittelwert bei 37,75 mm (SD 5,86 mm), nach dem Eingriff bei 35,31 mm (SD 8,63 mm). Der Unterschied war somit sehr gering, aber dennoch statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 21 – rechter Ventrikel im M-Mode: Vergleich vor und nach dem Eingriff



Außerdem wurde vor und nach dem Verschluss auf eine paradoxe Septumbewegung als Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung hin untersucht.

Vor dem Verschluss war dieses Zeichen bei 14,1%, nach dem Verschluss nur noch bei 1,6% vorhanden. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme ($p < 0,005$) der als pathologisch zu wertenden Septumbewegung.

121 Patienten wurden mittels TEE auf einen Restshunt hin untersucht. Bei 94 von ihnen (77,7%) war kein Shunt mehr feststellbar. Bei 10 Patienten (8,3%) war ein sehr kleiner Shunt vorhanden (< 2 mm). Bei 17 Patienten (14,1%) war ein Shunt > 2 mm vorhanden. Jedoch hatten 14 der 27 Patienten (51,9%), bei denen ein Restshunt vorlag, mehr als einen Defekt.

5.2.1.4 Katheteruntersuchung

Bei der 6-Monats-Nachuntersuchung wurden in der Regel Qp/Qs und die pulmonalarteriellen Drücke invasiv gemessen.

Der Mittelwert lag vor dem Eingriff bei 2 (Standardabweichung 0,5) und nach dem Eingriff bei 1,1 (Standardabweichung 0,3). Dies war statistisch hochsignifikant (Student's t-Test $p < 0,001$).

Abbildung 22 – Qp/Qs vor und nach Verschuß (n=101)

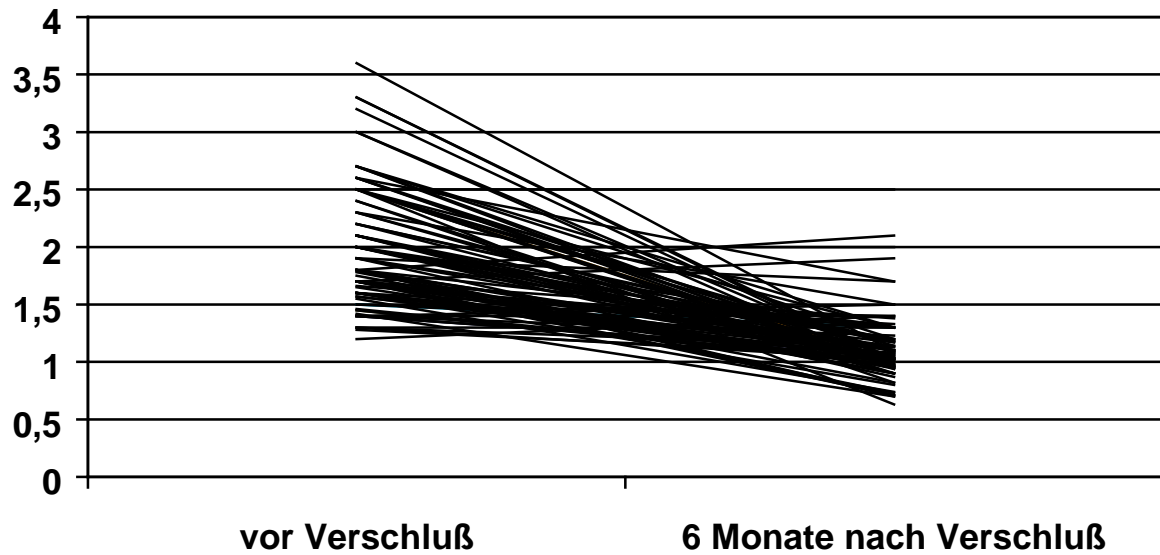
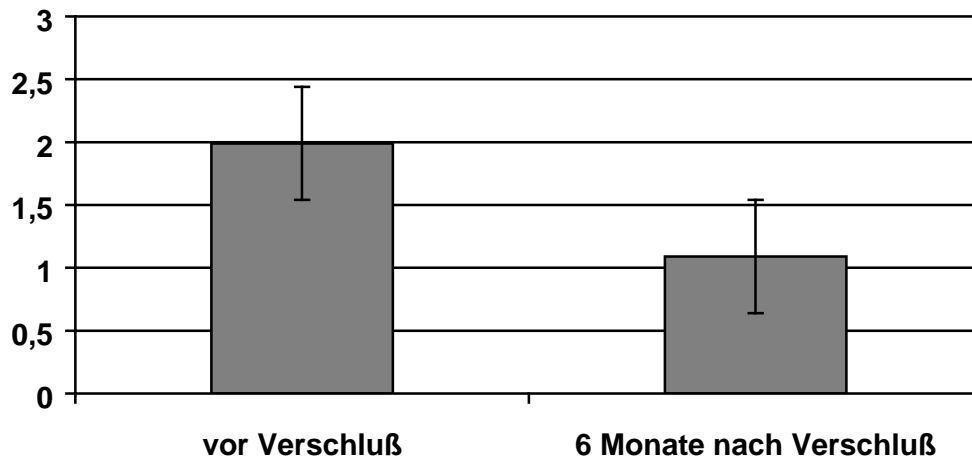


Abbildung 23 – Qp/Qs im Mittel

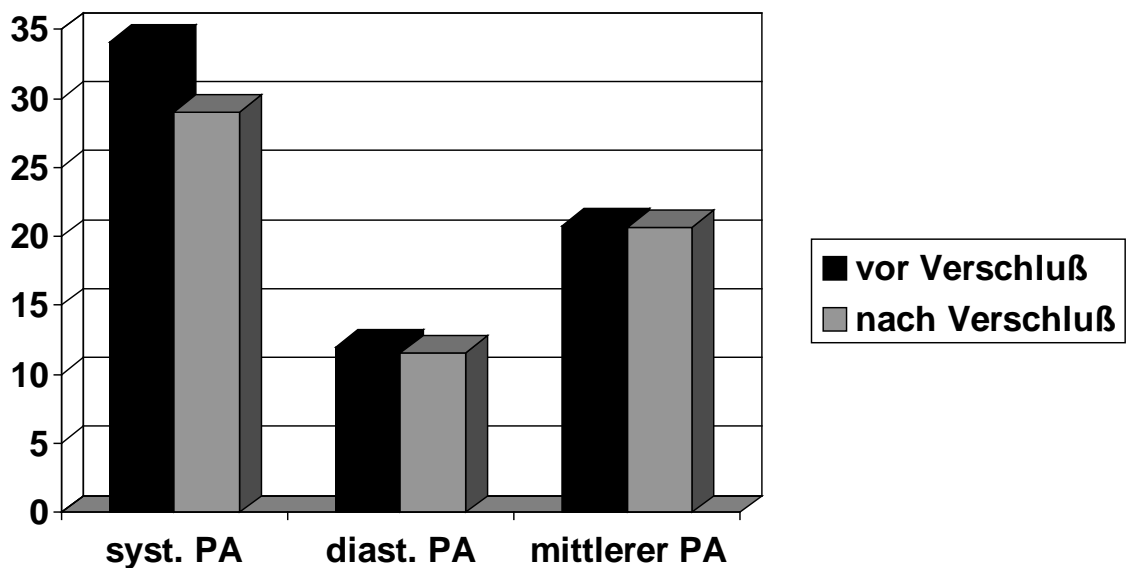


Der systolische pulmonalarterielle (PA) lag vor dem Verschuß im Mittel bei 34,1 mmHg (SD 15,4 mmHg), nachher bei 29,0 mmHg (SD 12,6 mmHg). Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$).

Der diastolische PA-Druck lag vor dem Eingriff im Mittel bei 12mmHg (SD 5,9mmHg), nach dem Eingriff bei 11,6mmHg (SD 5,8mmHg). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Der mittlere PA-Druck lag vor dem Eingriff bei 20,8mmHg (SD 9,4mmHg), nach dem Eingriff bei 20,7 mmHg (SD 7,7mmHg). Dennoch war der Unterschied signifikant für $p=0,003$. Bei 56,3% der Patienten war es zu einer Abnahme des PA-Druckes um im Mittel 7,1 mmHg gekommen, bei 36,5% zu einer Zunahme des PA-Druckes um im Mittel 5 mmHg und bei 7,3 % war der Druck gleich geblieben.

Abbildung 24 – Vergleich der pulmonalarteriellen Drücke vor und nach dem Eingriff



5.2.1.5 Okkluderfrakturen in den ersten sechs Monaten

Alle 156 Patienten wurden auf Okkluderfrakturen hin untersucht. Bei 4 von ihnen waren Arme des Okkluders gebrochen. Bei 3 von den Okkludern handelte es sich um ASDOS-Okkluder, der vierte war ein CardioSeal-Okkluder.

5.2.1.6 Komplikationen in den ersten sechs Monaten

Ein Patient mit intermittierendem Vorhofflimmern hatte sechs Monate nach der Implantation eines ASDOS-Okkluders einen embolischen Verschuß der A. centralis retinae.

Bei einer Patientin wurde eine Woche nach der Implantation eines Sideris-Okkluders eine atypische Lage und ein großer Restshunt festgestellt. Bei der operativen Entfernung stellte sich heraus, daß der Schirm umgeschlagen und mit der lateralen Seite des Vorhofs verwachsen war. Er wurde entfernt und der Defekt wurde mittels Patch verschlossen, der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Ein Patient entwickelte 5 Monate nach der Implantation eines ASDOS-Okkluders retrosternale Schmerzen und wurde hämodynamisch instabil. Echokardiographisch zeigte sich eine Perikardtamponade und eine frei flottierende Struktur im rechten Vorhof. Bei der sofort durchgeführten Operation stellte sich heraus, daß der Okkluder das Vorhofdach penetriert hatte. Er wurde entfernt und der Defekt verschlossen. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Bei einer Patientin kam es kurz nach dem Eingriff (ASDOS-Okkluder) zu einer retroperitonealen Blutung, die eine chirurgische Hämatomausräumung erforderlich machte.

Bei einer älteren Patientin kam es 4 Monate nach dem Defektverschuß mittels ASDOS-Okkluder zu Synkopen mit retrograder Amnesie. Ob das mit dem Okkluder in Zusammenhang steht, scheint eher unwahrscheinlich zu sein, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Eine Patientin entwickelte 10 Tage nach dem Verschuß mittels ASDOS-Okkluder einen großen Perikarderguß. Da eine Punktion blutigen Erguß ergab, wurde der Schirm operativ entfernt. Auch hier hatte ein Schirmarm das Dach des Vorhofes penetriert.

Insgesamt kam es also bei 6 der 156 Patienten (3,85%), bei denen die Implantation erfolgreich gewesen war, zu einer Komplikation. 4 Patienten (2,56%) wurden operiert. Es kam in 78 Patientenjahren zu 6 Komplikationen, also 0,077 Ereignissen pro Jahr (Komplikationsrate 7,7% pro Jahr).

5.2.2 PFO

5.2.2.1 Ultraschall

126 Patienten wurden mittels Kontrast-TEE auf einen Restshunt hin untersucht. Bei 118 Patienten (93,7%) bestand kein Restshunt, 4 Patienten (3,3%) hatten einen Restshunt Grad I (0-5 Bläschen), 2 (1,6%) einen Restshunt Grad II (6-20 Bläschen) und 2 (1,6%) einen Restshunt Grad III (mehr als 20 Bläschen). Bei 2 dieser Patienten (einer davon Restshunt Grad I, einer mit Restshunt Grad III) wurde ein 2. Okkluder implantiert, danach bestand kein Restshunt mehr.

5.2.2.2 Okkluderfrakturen

Bei 16,5% der Patienten fanden sich Brüche der Okkluderarme, bei den Schirmen handelte es sich um 3 ASDOS-Okkluder, 1 Angelwings und 18 PFO-Star Okkluder.

5.2.2.3 Komplikationen

Eine Patientin hatte 6 Wochen nach Verschluss des PFO mit einem Sideris-Okkluder eine erneute TIA. Im TEE zeigte sich, daß der Okkluder disloziert war. Er wurde operativ entfernt, dabei wurde auch das PFO verschlossen.

Eine Patientin erlitt 5 Monate nach Verschluss eines PFO mittels PFO-Star-Okkluder eine fragliche TIA (kein Nachweis in der Bildgebung), ohne daß ein Restshunt nachweisbar war. Allerdings waren bei ihr auch die vorangegangenen Ereignisse nie in einer Bildgebung darstellbar gewesen.

Eine Patientin erlitt 5 Monate nach Implantation eines Sideris-Okkluders ein ischämisches Ereignis. Im TEE fand sich kein Restshunt.

Ein Patient zeigte eine Woche nach Implantation eines ASDOS-Okkluders eine periphere Embolie und Fieber. Im TEE stellte sich heraus, daß kein Restshunt vorhanden war, aber daß eine Endokarditis vorlag. Eine Woche später wurde versucht, den Okkluder operativ zu entfernen, dabei verstarb der Patient.

Insgesamt erlitten also 4 (2,1%) der 188 Patienten in den ersten 6 Monaten nach Verschuß des PFO eine Komplikation, das sind 4 Komplikationen in 94 Patientenjahren, oder 0,043 Ereignisse pro Jahr (Komplikationsrate 4,3% pro Jahr).

3 dieser Komplikationen sind Rezidivereignisse im Sinne einer Embolie, d.h. 3 Rezidive in 94 Jahren, ergibt 0,032 Ereignisse pro Jahr (Rezidivrate 3,2% pro Jahr).

5.3 Langzeitergebnisse

5.3.1 ASD

5.3.1.1 Dauer des Follow-up

Okkludertyp	Follow-up gesamt (Monate)	Implantierte Okkluder	Mittleres Follow-up (Monate)
Amplatzer	774,6	73	10,6
Angelwings	277,5	11	25,2
ASDOS	1347,5	28	48,1
CardioSeal/Starflex	310,3	21	14,8
Helex	36,3	4	9,1
Sideris	972,0	20	48,6
Gesamt	3718,2	157	23,7

5.3.1.2 Komplikationen

Eine Patientin mit vorbekannter Mitralinsuffizienz zeigte drei Jahre nach Verschuß des ASD mittels Sideris-Okkluders (minimaler Restshunt) eine progrediente Mitralinsuffizienz und signifikanten Restshunt. Sie erhielt einen Mitralklappenersatz; bei der Inspektion des Vorhofseptums wurden drei Restdefekte gesehen, die verschlossen wurden.

Ein Patient zeigte 17 Monate nach Verschuß mittels Sideris-Okkluder einen 8x9 mm großen Restshunt neben dem Counter-Okkluder. 47 Monate nach dem Verschuß wurde er elektiv operativ verschlossen.

Eine multimorbide Patientin zeigte 18 Monate nach Verschuß mittels ASDOS-Okkluder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. In einem sofort durchgeführten TEE war der Okkluder unauffällig, kein Restshunt, aber es lag eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vor. Es kamen neurologische Ausfälle hinzu, es wurde der Verdacht auf eine Hirnstammaffektion geäußert. Sie verstarb 2 Wochen später, ein Zusammenhang mit dem Okkluder erschien unwahrscheinlich.

Eine Patientin hatte 9 Monate nach Verschuß mittels ASDOS-Okkluder (minimaler Restshunt) wieder einen deutlichen Restshunt, der Okkluder war partiell disloziert. Einen weiteren Eingriff lehnte die Patientin ab. 48 Monate

nach dem Verschuß erlitt sie einen Hörsturz; der Okkluder zeigte sich zu dieser Zeit im TEE unverändert, Thromben waren nicht zu sehen. Daß ein Hörsturz durch eine Embolie ausgelöst wird, ist zwar theoretisch möglich, erscheint aber unwahrscheinlich.

Bei einer Patientin wurde ein Jahr nach Verschuß mittels ASDOS-Okkluder mittels Ultraschall ein flottierender Thrombus im rechten Vorhof diagnostiziert. Da er sich unter medikamentöser Therapie nicht zurückbildete, wurde er 27 Monate nach dem Verschuß elektiv entfernt, obwohl er nicht symptomatisch war. Er saß aber nicht am Okkluder, sondern an der lateralen Wand des Vorhofs. In allen weiteren, jährlichen Ultraschall-Kontrollen blieb der Okkluder unauffällig.

5 Patienten zeigten also im Langzeitverlauf Komplikationen. Bei allen 5 Patienten ist es unwahrscheinlich, daß diese direkt durch den Okkluder oder eine Fehlfunktion des Okkluders ausgelöst wurden (Restshunt, Thrombus, Hörsturz, Verschlechterung des Allgemeinzustandes), das läßt sich jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.

Es kam in 5 von 157 Verschlüssen zu einer Komplikation im Langzeitverlauf. In 309,85 Patientenjahren (=3718,19 Patientenmonaten) entsprechen diese 5 Komplikationen 0,016 Komplikationen pro Jahr (Komplikationsrate 1,6% pro Jahr).

5.3.2 PFO

5.3.2.1 Dauer des Follow-up

Okkludertyp	Follow-up gesamt (Monate)	Implantierte Okkluder	Mittleres Follow-up (Monate)
Amplatzer	302,5	27	11,2
Angelwings	670	20	33,5
ASDOS	493,5	11	44,9
CardioSeal/Starflex	602,5	33	18,7
Helex	63	7	9
PFO-Star	800,5	66	12,1
Sideris	1076	24	44,8
Gesamt	4008	188	21,3

5.3.2.2 Komplikationen

Ein Patient mit Residuen (Aphasie, Hemiparese) nach mehreren Hirninfarkten zeigte 18, 28 und 63 Monate nach Verschuß mittels Sideris-Okkluder Verschlechterung des Allgemeinzustandes bzw. Drehschwindel unklarer Ursache ohne Korrelat in bildgebenden Verfahren. Der Okkluder war im TEE jeweils unauffällig bis auf einen fraglichen, minimalen Restshunt.

Ein Patient bekam 20 Monate nach Verschuß mittels ASDOS-Okkluder retrosternale Schmerzen. Wegen eines Verdachts auf Lungenembolie wurde eine Lysetherapie eingeleitet, woraufhin er hämodynamisch instabil wurde. Im Ultraschall zeigte sich eine Perikardtampnade. Bei der daraufhin durchgeführten Operation zeigte sich eine Blutung eines Adventitiagefäßes an der Aortenwurzel. Der Okkluder war zu dieser Zeit unauffällig und verblieb auch noch bei weiteren Nachuntersuchungen 3 Jahre später unauffällig.

Ein Patient zeigte 17 Monate nach Verschuß mittels Sideris-Okkluder einen erneuten Insult. Im TEE war der Okkluder zu dieser Zeit unauffällig, im Farbdoppler war kein Shunt, aber über eine Echokontrastmittelgabe wurde leider nicht berichtet (das TEE wurde auswärts durchgeführt). Allerdings war auch schon vor dem Verschuß des PFO eine Carotis - Stenose bekannt, von

der sich Plaques gelöst haben könnten. Dies könnte allerdings auch die Ursache der früheren Insulte gewesen sein.

3 Patienten zeigten also im Langzeitverlauf Komplikationen. Bei allen 3 Patienten ist es unwahrscheinlich, daß diese direkt durch den Okkluder oder eine Fehlfunktion des Okkluders ausgelöst wurden (Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Blutung bei unauffälligem Okkluder, erneuter Insult bei Carotis-Interna-Stenose), das läßt sich jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.

Es kam in 3 von 188 Verschlüssen zu einer Komplikation im Langzeitverlauf. In 334 Patientenjahren (=4008 Patientenmonaten) entsprechen diese 3 Komplikationen 0,009 Komplikationen pro Jahr (Komplikationsrate 0,9% pro Jahr).

2 dieser Komplikationen im Langzeitverlauf waren Rezidivereignisse. 2 Rezidive entsprechen einer Rezidivrate 0,6% im Langzeitverlauf (ab dem 6. Monat nach Verschluß). Dazu kommen 3 Rezidivereignisse aus den ersten 6 Monaten, also insgesamt 5 Rezidive in 334 Patientenjahren (0,015 Rezidive pro Patientenjahr, Rezidivrate 1,5%) im gesamten postinterventionellen Verlauf.

6 Diskussion

6.1 ASD-Verschluß

Ein Vorhofseptumdefekt ist als eine abnorme Verbindung zwischen den Herzvorhöfen definiert. Es gibt vier verschiedene Formen²³:

- Ostium-sekundum-Defekt (ASD II): Im Bereich der Fossa ovalis, meist von einem zirkulären Randsaum umgeben.
- Ostium-primum-Defekt (ASD I): In Höhe der Atrioventrikularebene. Atrioventrikulare Septumanteile fehlen und es besteht eine AV-Klappen-Anomalie. Oft ist der ASD I mit weiteren schweren Defekten vergesellschaftet (partieller AV-Kanal).
- Sinus-Venosus-Defekt: Außerhalb der Fossa ovalis, jeweils an der Einmündung der oberen (superiorer Typ) oder unteren Hohlvene (inferiorer Typ) in den Vorhof.
- Atrium commune: völliges Fehlen einer Vorhofscheidewand.

Angeborene strukturelle Fehlbildungen des Herzens kommen insgesamt etwa in einer Häufigkeit von 75/1000 Lebendgeburten vor²⁴. Der Anteil an Vorhofseptumdefekten wird mit etwa 10% angegeben²⁵ und ist bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern. Ein Teil dieser Defekte verschießt sich im Laufe der ersten Lebensjahre von alleine, andererseits werden aber viele im Neugeborenenalter nicht erkannt, weil sie zu dieser Zeit noch nicht zu Symptomen führen.

Pathophysiologisch bewirkt der Defekt einen Shuntfluß von Blut aus dem linken Vorhof in den rechten Vorhof, da der Druck im linken Vorhof ca. 8 mmHg, im rechten Vorhof nur 4 mmHg beträgt. Da dieses Blut bereits oxygeniert ist, findet man eine erhöhte Sauerstoffsättigung im rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie. Das erhöhte Volumen im kleinen Kreislauf bewirkt eine Vergrößerung des rechten Vorhofs, eine Rechtsherzbelastung und einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck. Durch die relative Pulmonalklappenstenose kann ein Systolikum im 2. Interkostalraum rechts auskultierbar sein. Der vermehrte Blutfluss durch die Pulmonalklappe bewirkt eine (fixierte) Spaltung des zweiten Herztones. In seltenen Fällen tritt durch die relative Trikuspidalklappenstenose ein Diastolikum hinzu. Sekundär kann es, abhängig

von Größe und Dauer des Shunts, zu einer Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf kommen. Tritt dies ein, nimmt der Shuntfluß ab und kann sich sogar umkehren (Eisenmenger-Reaktion), was dann eine Zyanose bewirkt.

Die klinischen Symptome sind eher unspezifisch und bestehen meist aus Belastungsdyspnoe, Palpitationen oder Druckgefühl in der Herzgegend. Eine erhöhte Anfälligkeit für bronchopulmonale Infekte soll durch den vermehrten pulmonalen Blutfluß entstehen²⁶. Im EKG zeigt sich durch die Rechtsherzbelastung oft ein Rechts – oder zumindest ein Steiltyp und ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock. Sind die Vorhöfe stark vergrößert, ist Vorhofflimmern nicht selten. Im Röntgen-Thorax kann man evtl. Zeichen einer pulmonalen Hyperperfusion und einen vergrößerten Herz-Thorax-Quotienten beobachten. Im Ultraschall sieht man direkt die vergrößerten Vorhöfe, den vergrößerten rechten Ventrikel und evtl. eine paradoxe Septumbewegung als Zeichen der Rechtsherzbelastung. Der Defekt selbst läßt sich bei Kindern zwar meistens gut darstellen, bei Erwachsenen jedoch in der Regel besser in der transösophagealen Echokardiographie. Bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung kann man das genaue Shuntvolumen und die pulmonalarteriellen Drücke messen und weitere assoziierte Fehlbildungen (z.B. partielle Lungenvenenfehleitmündung) ausschließen.²⁷

Brassard et al.²⁸ beobachteten eine Gruppe von 30 Patienten mit kleinen ASD II bis zum spontanen Verschuß, oder mindestens 10 Jahre lang. Bei 57% kam es zu einem spontanen Verschuß, das Alter lag im Mittel bei 8,4 Jahren, doch auch im Alter von 16 Jahren wurden noch spontane Verschlüsse dokumentiert. Bei 23% der Patienten blieb der Defekt während des Beobachtungszeitraumes vorhanden, wurde aber in 6 von 7 Fällen kleiner und die Patienten waren asymptomatisch. Bei den übrigen 20% wurde der Defekt im Laufe der Zeit größer oder die rechtsventrikuläre Belastung nahm zu, so daß man sich zum chirurgischen oder interventionellen Verschuß entschloß.

Die meisten Patienten bleiben jedoch lange Zeit asymptomatisch und werden oft nur zufällig diagnostiziert, so daß der ASD II im Erwachsenenalter das häufigste angeborene Vitium darstellt. Die Lebenserwartung beträgt ohne Behandlung laut einer Studie von Campbell aus dem Jahre 1970²⁵ 37,5 Jahre

und ist damit deutlich eingeschränkt. In den ersten zwanzig Jahren ist die Mortalität nur unwesentlich erhöht, doch ab dem 3. Lebensjahrzehnt gibt Campbell die jährliche Mortalitätsrate mit 2,8% an. Im 4. und 5. Lebensjahrzehnt beträgt sie bereits 6,3%, ab dem 60. Lebensjahr 9,4%.

Der Grund für die zunehmende Sterblichkeit liegt darin, daß mit zunehmender Dauer der Rechtsherzbelastung Komplikationen wie pulmonale Hypertonie und Herzrhythmusstörungen zunehmen²⁹.

Die Indikation zu einem operativen oder interventionellen Verschuß des Defektes wird gestellt, wenn der Links-Rechts-Shunt mehr als 33 beträgt, also wenn das Verhältnis von pulmonalem Herzzeitvolumen (Q_p) zu systemischem Herzzeitvolumen (Q_s) mehr als 1,5 beträgt oder wenn Symptome bestehen, die auf den Defekt zurückzuführen sind. Ist bereits eine Shuntumkehr durch massive pulmonale Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion) eingetreten, liegt eine Kontraindikation für einen Verschuß vor. Horvath et al.³⁰ zeigten in einer Studie mit 166 erwachsenen Patienten, daß die 10-Jahres-Überlebensrate nach einem operativen Verschuß signifikant erniedrigt ist, wenn der pulmonalarterielle Druck über 30 mmHg liegt. Daher sollte möglichst noch vor Eintreten einer pulmonalen Hypertonie operiert werden. Der beste Zeitpunkt für einen Verschuß ist das Vorschulalter, denn dann kann die normale Lebenserwartung wiederhergestellt werden. Da mit zunehmendem Alter die Prognose schlechter wird und die Reversibilität der Symptome abnimmt³¹, sollte der Verschuß möglichst noch solange durchgeführt werden, wie der Allgemeinzustand des Patienten noch gut ist. Daß die Operation aber auch in mittlerem und höheren Lebensalter noch sinnvoll ist, zeigten Konstantinides et al.³² in einer Studie, in der die operative und die medikamentöse Therapie bei 179 Patienten, bei denen der Vorhofseptumdefekt in einem Alter von über 40 Jahren neu diagnostiziert wurde, verglichen wurden. Es konnte gezeigt werden, daß die 10-Jahres-Überlebensrate durch eine Operation signifikant von 84% auf 95% erhöht wurde und sich eine bestehende Herzinsuffizienz bei 69% der operativ behandelten im Vergleich zu 3% der medikamentös behandelten Patienten verbesserte.

Seit den 1950´er Jahren werden Operationen am offenen Herzen, darunter auch Verschlüsse von ASDs durchgeführt^{33 34}. Dabei wird entweder der Defekt mittels direkter Naht, oder mittels eines Perikardpatches oder Dacron verschlossen. Dies geschieht unter extrakorporaler Zirkulation und Kardioplegie. Als Zugangsweg ist hierzu entweder eine mediale Sternotomie oder eine laterale Thorakotomie notwendig.

Die perioperative Mortalität betrug noch 1959 12% und lag in den 1990´er Jahren bei ca. 1%³⁵. Nach der Statistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie liegt die Operationssterblichkeit bei unter 1% und die Lebenserwartung entspricht annähernd der der Normalbevölkerung. Galal publizierte 1994 eine Studie über den operativen Verschuß von ASDs bei 232 Patienten (118 Kinder, 114 Erwachsene) in dem Zeitraum zwischen 1985 und 1992. Die perioperative Mortalität betrug 0,4%, doch die Rate an den perioperativen Komplikationen war hoch: Schwere Komplikationen (Perikardtamponade, Nierenversagen, Sepsis) traten in 5,6% (2,5 % der Kinder, 8,8% der Erwachsenen) auf. Mittelschwere Komplikationen (Pneumonie, punktionswürdiger Pleuraerguß) traten in 4,7 % (3,4% der Kinder, 6,8% der Erwachsenen) und leichte Komplikationen (Atelektase, gastrointestinale Probleme, Harnwegsinfekt, Pleuraerguß) in 70,3% der Patienten (72,9% der Kinder, 67,5% der Erwachsenen) auf. Insgesamt hatten nur 19,4% der Patienten (21,2% der Kinder, 17,5% der Erwachsenen) einen komplikationslosen perioperativen Verlauf. Die Patienten verbrachten im Durchschnitt 3,2 Tage auf der Intensivstation und insgesamt 9,3 Tage im Krankenhaus.

In den Studien über die operative Korrektur von Vorhofseptumdefekten wurden die Patienten zwar oft lange nachbeobachtet, jedoch blieben die Nachuntersuchungen oft auf Symptome, Auskultation, EKG oder Röntgen-Thorax beschränkt. Es ist daher anzunehmen, daß viele Restshunts übersehen und mit Hilfe von Ultraschall (vor allem transösophageal) oder Rechtsherzkatheter hätten dargestellt werden können. In einer Studie von Groundstroem³⁶ wurden 44 Patienten im Durchschnitt 22 Jahre nach operativem ASD-Verschuß mittels transösophagealem Ultraschall untersucht. Die Rate an Restshunts betrug 28%.

Die Entwicklung von Katheter-Techniken reicht weit zurück. Forssmann³⁷ führte bereits 1929 eine Sondierung des rechten Herzens mittels eines Katheters an sich selbst durch. Diese Technik wurde zum Rechtsherzkatheter weiterentwickelt und ermöglichte eine genaue Diagnose von angeborenen Herzfehlern in einer Zeit, in der es noch keinen Ultraschall gab. Sie ist auch heute noch von großem diagnostischen Wert (Oxymetrie, Angiographie).

Als erste interventionelle Technik wurde 1966 die Ballon-Atrioseptostomie bei der Transposition der großen Gefäße von Rashkind und Miller³⁸ eingeführt. King und Mills³⁹ verschlossen 1974 Vorhofseptumdefekte im Tierexperiment. Sie erzeugten bei Hunden einen künstlichen ASD und verschlossen ihn mit Doppelschirmprothesen aus Dacron und Stahl.

1976 wurde erstmals ein ASD beim Menschen interventionell verschlossen: King⁴⁰ berichtete über einen ASD-Verschluss bei einem 17-jährigen Mädchen mittels eines verbesserten Doppelschirms. Dazu wurde eine 23F Schleuse benötigt. Dieses Verfahren wurde bei fünf Patienten durchgeführt, der Defekt konnte bei vier Patienten komplett verschlossen werden, bei einem Patienten lag ein Restshunt vor. 27 Jahre später wurden diese Patienten nachuntersucht⁴¹. Ein Patient, der beim Eingriff 75 Jahre alt gewesen war, war inzwischen verstorben. Die vier anderen hatten keine Komplikationen wie Endokarditis, Klappenverletzungen, Hämolyse, Perforationen, Okkluderfrakturen, Embolien oder Thrombenbildungen erlitten. Diese Methode wurde jedoch hauptsächlich wegen der dazu benötigten großen Schleuse wieder verlassen⁴².

1983 entwickelte Rashkind eine Art Scheibe aus Polyurethan-Schaum mit einem „Skelett“ aus Draht mit drei Haken an den Enden der Drähte. Diese Haken sollten sich im Vorhofseptum einhaken und so den Defekt verschließen. Bei 13 von 20 Patienten gelang der Verschluss, doch bei 4 Patienten mußte eine Notoperation durchgeführt werden, weil das Verschlussystem nicht optimal freigesetzt werden konnte oder sich die Haken an anderen Strukturen als dem Vorhofseptum verfangen. Drei Patienten, bei denen der Verschluss gelang,

hatten signifikante Restshunts. Die benötigte Schleusengröße betrug 15 F. Seit 1984 verwendeten Lock et al.⁴³ einen von Rashkind für den Verschluss des persistierenden Ductus Arteriosus (PDA) entwickelten Doppelschirm⁴⁴ für Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, die operativ korrigiert worden waren, und die noch verbleibende Shunts aufwiesen. Für dieses System wurden nur noch Schleusen mit einem Durchmesser von 11 F benötigt, es konnten aber nur Defekte bis zu einer Größe von 12 mm verschlossen werden. Diese Erfahrungen führten Lock et al.⁴⁵ zur Entwicklung des „Clamshell-Device“, ebenfalls eines Doppelschirms, der über eine 11 F-Schleuse eingebracht und zum Verschluss von Defekten bis zu 20 mm verwendet werden konnte.

1990 berichteten Sideris et al.⁵ über den ASD-Verschluss bei Schweinen mittels des sogenannten „Buttoned-Device“. Dieses System besteht aus einem linksatrialen Schirm und einem getrennten rechtsatrialen Gegenstück, die nach der Positionierung im Defekt miteinander verknüpft werden. Die Schleuse ist nur 8 F groß, und noch im gleichen Jahr wurde ein Artikel über den Verschluss bei Menschen publiziert⁴⁶.

Rao et al. veröffentlichten 1994 eine Multi-Center-Studie⁴⁷ mit 200 Patienten, die für einen interventionellen Verschluss in Frage kamen. 12 Patienten hatten ein PFO und vermutete paradoxe Embolien. 10 der 200 Patienten wurden nicht verschlossen, weil entweder der Shunt zu gering oder der Defekt zu groß (>25 mm) war. Bei weiteren 7 Patienten wurde der linksatriale Anteil des Okkluders geöffnet, dieser ließ sich aber in geöffnetem Zustand durch das Septum hindurchziehen, so daß man ihn wieder in die Schleuse ziehen und entfernen mußte. Bei 3 Patienten wurden beide Anteile des Okkluders plziert und miteinander verknüpft, schienen aber instabil zu sein, oder der Shuntfluß nahm zu, so daß auch diese Okkluder wieder entfernt wurden (1 durch die Schleuse, 1 durch die Femoralvene, 1 chirurgisch). Bei den restlichen 180 Patienten konnten die Okkluder wie geplant plziert und freigesetzt werden. Davon war der Verschluss bei 166 Patienten erfolgreich, bei 13 Patienten kam es zum „unbuttoning“, d.h. die Verknüpfung von Okkluder und Counterokkluder löste sich (bei 10 davon noch im Katheterlabor, bei 2 innerhalb von 24 Stunden, bei 1

nach 1 und bei 1 nach 4 Wochen) und bei 1 Patienten embolisierte der gesamte Okkluder. Bei 4 der 10 „unbuttonings“ im Katheterlabor wurde der Okkluder chirurgisch, bei 4 transvenös entfernt und bei 2 belassen. Bei allen 14 wurde der ASD chirurgisch verschlossen. 24 Stunden nach dem erfolgreichen Verschluss der 168 Patienten fand man bei 92 (55%) einen vollständigen Verschluss, bei 62 (37%) einen sehr kleinen, bei 11 (7%) einen kleinen und bei 3 (2%) einen mittelgroßen Restshunt, insgesamt hatten 76 Patienten (45%) einen Restshunt. Dies war bei den Kontrolluntersuchungen nach 4 Wochen nahezu unverändert, nach 6 und 12 Monaten hingegen nahm die Rate von Restshunts signifikant ab. Im Follow-up wurden 6 weitere Patienten operiert: bei 2 Patienten kam es zu Vorhofperforationen, bei einem davon fiel das durch ein kleines Hämoperikard auf, er wurde elektiv operiert. Bei dem anderen Patienten fiel das nur zufällig auf, als er wegen eines Restshuntes operiert wurde. 1 weiterer Patient wurden wegen Restshunt operiert. 1 Patient mit PFO hatte eine weitere TIA und Restshunt. Bei 2 Patienten waren die Drahtgerüste stark verbogen und wurden chirurgisch inspiziert, die Okkluder waren jedoch komplett endothelialisiert und wurden an Ort und Stelle belassen. Insgesamt nahm mit zunehmender Erfahrung der Zentren und Verbesserungen an den Okkludern (Generationen 1-3) die Rate an Komplikationen ab.

Berger et al.⁴⁸ verglichen Buttoned-Devices der 2. und 3. Generation mit der 4. Generation. Bei Okkludern der 2./3. Generation (n=31) lag die Verschlussrate bei 61,3%, die Restshuntrate bei 22,6% und die Komplikationsrate bei 16% (3 „unbuttonings“, 2 Migrationen der Drahtseele). Bei Okkludern der 4. Generation (n=28) lag die Verschlussrate bei 78,6%, die Restshuntrate bei 14,3% und die Komplikationsrate bei 7% (1 Lageinstabilität, 1 Mitralklappenperforation).

Ebenfalls 1990 berichteten Babic et al. über den Vorläufer des auch hier verwendeten ASDOS-Schirmes, der aus einem linksatrialen mit Perikard bespannten Schirm und einem rechtsatrialen Gegenstück bestand, der über eine arteriovenöse Schiene eingebracht wurde. 1996 veröffentlichte Hausdorf erste Ergebnisse⁴⁹, bei denen in 9 der 10 Fälle erfolgreich ein ASD bei Kindern verschlossen werden konnte. Die Patienten wurden 21 bis 29 Wochen lang

nachbeobachtet. In dieser Zeit gab es bis auf transitorische Rhythmusstörungen bei 2 Patienten keine Komplikationen.

1998 wurde eine Multi-Center-Studie mit 200 Patienten publiziert¹⁰ (in die auch Patienten dieser Arbeit mit eingeflossen sind), davon 154 ASD- und 46 PFO-Patienten. Der Verschluss mittels ASDOS-Okkluder gelang in 174 Fällen (87%). Bei 20 Patienten mußte der Okkluder mittels Katheter, bei 6 Patienten operativ wieder entfernt werden, meist weil der Rand des Septums klein und hypermobil war. Bei einem Patienten kam es zur Embolisation des Okkluders in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt, ohne daß es zu einer klinischen Beeinträchtigung kam. Er wurde operativ entfernt. In einem anderen Fall trennten sich links- und rechtsatriale Anteile des Schirmes und embolisierten in die Femoral- bzw. Pulmonalarterie. Sie wurden perkutan bzw. operativ entfernt. In einem Fall verstrickte sich der Okkluder in einem Chiari-Netzwerk im rechten Vorhof, ohne hämodynamische Relevanz. 2 Patienten entwickelten kurz nach dem Eingriff eine Perikardtamponade. Intraoperativ wurde eine Perforation des linken Vorhofes diagnostiziert. Bei einem Patienten kam es kurz nach dem Verschluss zu einem Bruch eines der rechtsatrialen Schirmarme. Der Schirm wurde operativ entfernt. Bei allen 6 Patienten verlief die operative Entfernung des Schirmes und der operative Verschluss des Defektes ohne Komplikationen. Bei 15 Patienten mußten die Okkluder während der Eingriffe wieder herausgeholt und durch andere Okkluder ersetzt werden, bei 2 Patienten gelang der Verschluss erst in einer zweiten Sitzung. 1 Patient entwickelte ein interventionsbedürftiges Leistenhämatom und in 2 Fällen kam es während des Eingriffs zu einer Luftembolie, in einem Fall davon wurde deswegen der Eingriff abgebrochen. Insgesamt kam es in 63% der Fälle zu einem kompletten Verschluss, 29% zeigten einen kleinen und 8% einen mittelgroßen bis großen Restshunt. Bei 11 Patienten (6%) wurde der Okkluder während des Follow-up wegen Komplikationen oder großem Shunt wieder explantiert. 163 Patienten wurden anschließend 6 bis 36 Monate lang nachbeobachtet. Nach 6 Monaten nahm der rechtsventrikuläre diastolische Durchmesser signifikant ab. Die Inzidenz von Restshunts nahm mit der Zeit ab, Patienten mit persistierendem großem Restshunt wurden operativ behandelt. Bei der Gruppe mit paradoxen Embolien zeigte sich in 45 von 46 Fällen kein Rezidiv in den insgesamt 49

nachbeobachteten Patientenjahren. Bei einem Patienten kam es trotz komplettem Verschuß nach der Implantation zu einer TIA. Außerdem starb eine 70-jährige Patientin drei Jahre nach dem Verschuß, aber nicht in Zusammenhang mit dem Okkluder. Während des Follow-up kam es zu folgenden Komplikationen: Perikarderguß (6 Patienten), Dislokationen des Okkluders (2 Patienten), Thromben (9 Patienten, 1 davon symptomatisch und in Zusammenhang mit einer Gerinnungsstörung, alle 9 Patienten wurden antikoaguliert), Perforationen (2 Patienten kurz nach der Implantation, 3 weitere Patienten im Verlauf), Infektionen (2 Patienten, die beide im Verlauf verstarben) und Schirmarmfrakturen (23 Patienten, also 14%, die Hälfte davon innerhalb von 6 Monaten).

Experimentelle Studien mit dem Angelwings-Okkluder wurden 1993 von Das publiziert¹². 1998 wurde von Rickers et al. eine Multi-Center-Studie mit 105 Patienten veröffentlicht⁵⁰, von denen bei 75 ein Versuch des perkutanen Verschlusses unternommen wurde, bei den restlichen 30 lagen mehrere Defekte, Defekte über 20 mm oder zu wenig Septumrand vor. Es handelte sich um 35 Kinder mit ASD, 15 Erwachsene mit ASD und 25 Erwachsene mit PFO. Der Verschuß gelang bei 72 Patienten (96%), bei 2 Kindern dislozierte der linksatriale Schirm in den rechten Vorhof und wurde per Katheter entfernt, bei einem Kind verfing sich der Okkluder in dem multipel perforierten Septum und wurde chirurgisch entfernt. Direkt nach dem Verschuß fand sich bei 20 Patienten (27%) noch ein Restshunt. 3 Patienten (4%) zeigten einen vorübergehenden AV-Block 3. Grades. Bei 3 Patienten (4%) öffnete sich der rechtsatriale Schirm nicht vollständig, ohne daß dies Auswirkungen hatte.

Im Laufe des Follow-up (1-17 Monate) lagen noch bei 3 Patienten (4%) ein Restshunt unter 3 mm vor. Bei zwei Patienten fand man nach 2 bzw. 6 Wochen im TEE thrombotische Auflagerungen auf den Schirmen, ohne daß es zu Symptomen kam. Bei 3 Patienten mußte im Laufe des Follow-up der Okkluder entfernt werden: bei einem Patienten perforierte der Okkluder 4 Monate nach dem Eingriff die Aortenwurzel; bei einem Patienten, bei dem sich der Okkluder nicht vollständig entfaltet hatte, zeigte sich 6 Monate nach dem Eingriff ein Thrombus im linken Vorhof und in einer Pulmonalarterie und bei einem weiteren

Patienten verschob sich nach 9 Monaten der linksatriale Schirm, so daß es zu einem großen Restshunt kam.

Pedra et al.⁵¹ publizierten 2000 ihre Ergebnisse der ersten 50 Defektverschlüsse mit dem CardioSeal-Okkluder. 11 Patienten (22%) hatten mehrere Defekte und 19 (38%) hatten einen Septumrand, der kleiner als 4 mm war. Die Defektgröße lag zwischen 7,5 und 20 mm (stretched diameter), im Mittel bei 13,7 mm. Die Durchleuchtungszeit betrug 7-32 Minuten, im Mittel 15,5 Minuten. Bei 4 Patienten (8%) mußte der Okkluder per Katheter entfernt werden, es konnte aber sofort ein anderer Okkluder implantiert werden. Bei 3 Patienten zeigten sich vorübergehende Komplikationen: eine supraventrikuläre Tachykardie, ein AV-Block I. Grades und eine ST-Hebung, die spontan zurückging. 30 Patienten (60%) zeigten nach der Implantation noch einen Restshunt. Während des Follow-up von im Durchschnitt 9,9 Monaten fand man bei 23 Patienten (46%) noch einen Restshunt, davon bei 13 (26%) unter 2 mm, 4 (8%) 2-4 mm und 6 (12%) über 4 mm. Bei 7 Patienten (14%) fand man Schirmarmfrakturen. Bei 17 Patienten (34%) fand man eine Protrusion eines Schirmarmes durch den Defekt, was mit einem fehlenden Septumrand assoziiert war. Bei diesen Patienten lag auch häufiger ein Restshunt vor ($p < 0,05$). 2 Patienten klagten über Palpitationen, bei einem davon lag paroxysmales Vorhofflimmern vor. Ein Patient hatte ein Jahr nach dem Defektverschluß einen epileptischen Anfall, ohne daß man eine Ursache fand.

Der STARFlex Okkluder ist eine Weiterentwicklung des CardioSeal mit nur geringen Unterschieden. Hausdorf¹⁸ veröffentlichte 1999 seine Ergebnisse bei 5 Kindern mit ASD, von denen bei 2 bereits ein Verschluß mit anderen Okkludersystemen versucht worden war. Bei 3 Patienten fehlte ein Septumrand, bzw. war sehr klein (unter 2 mm). Der Verschluß war bei allen 5 Patienten erfolgreich, nur bei 1 wurde der Okkluder durch den Defekt hindurchgezogen und mußte deswegen per Katheter entfernt werden. Der Verschluß gelang aber in gleicher Sitzung mit einem Okkluder gleicher Größe. Die Durchleuchtungszeit betrug 7,5 bis 26 Minuten, im Mittel 15,7 Minuten. 2 Patienten hatten nach der Implantation einen Restshunt (4 bzw. 2 mm), der am

nächsten Tag jeweils noch halb so groß war. Im Follow-up von 1 Monat hatte nur noch 1 Patient einen Restshunt (2 mm), es gab keine Komplikationen.

Fischer et al.⁵² berichteten 1999 über ihre Erfahrungen mit dem Amplatzer Okkluder. Aus einem unselektierten Kollektiv mit 52 ASDs, von denen bei 6 Patienten bereits ein Verschluss mit anderen Systemen nicht möglich war, wurden 4 Patienten ausgeschlossen, da die Defektgröße bereits im TEE größer als 26 mm war. Von den verbliebenen 48 Patienten gelang der Verschluss bei 43 Patienten. Bei 3 der 5 nicht gelungenen Implantationen stellte sich der Defekt im stretched diameter doch noch als größer heraus und von den übrigen 2 Patienten hatte einer einen äußerst beweglichen Septumrand (sog. „floppy septum“) und bei dem anderen behinderte der Okkluder die Mitralklappe und führte dadurch zu einer Mitralinsuffizienz. Die Durchleuchtungszeit lag zwischen 7 und 60 Minuten, im Mittel bei 17 Minuten, die Dauer des Eingriffs betrug zwischen 60 und 200 Minuten, im Mittel 90 Minuten. Ein Patient bekam während der Implantation eine Re-Entry-Tachykardie, die spontan sistierte, ansonsten gab es keine Komplikationen. Direkt nach dem Verschluss zeigten noch 34 Patienten (79%) einen Restshunt, am nächsten Tag noch 11 Patienten (26%). Der Follow-up betrug 28 bis 367 Tage, im Mittel 204 Tage. Es gab in dieser Zeit keine Komplikationen. Von den 30 Patienten mit einem Follow-up von mehr als 3 Monaten hatte nur noch 1 Patient einen Restshunt (3%).

Hijazi et al.⁵³ implantierten 81 Amplatzer-Okkluder in 77 Patienten, dabei embolisierte 1 Okkluder kurz nach der Freisetzung in den rechten Ventrikel, konnte aber per Katheter wieder entfernt werden. 2 Monate später wurde der Defekt in einer zweiten Sitzung verschlossen. Bei einem Patienten mit 2 Defekten wurden in einer Sitzung 2 Okkluder verwendet, die sich am Ende der Implantation etwas in den rechten Vorhof wölbten. Am nächsten Tag befand sich einer der Okkluder in der Lungenarterie. Er wurde per Katheter entfernt und der Defekt wurde ebenfalls in einer zweiten Sitzung verschlossen. Ein Patient mit vorbestehenden Rhythmusstörungen zeigte einen AV-Block 3. Grades und mußte mit einem Schrittmacher versorgt werden. Die Durchleuchtungszeit lag zwischen 3,6 und 38,3 Minuten (im Mittel 9,3 Minuten) und die Dauer der Eingriffe betrug 35 bis 140 Minuten (im Mittel 64 Minuten).

Von den 76 Patienten hatten direkt nach dem Eingriff 63 (82,3%) keinen Restshunt, 6 (7,9%) einen geringen, 6 (7,9%) einen kleinen und 1 (1,3%) einen großen Restshunt. Im TTE am nächsten Tag hatten 71 (93,4%) keinen Restshunt, 3 (3,9%) einen geringen und 1 (1,3%) einen kleinen Restshunt. Bei einem Patienten war ein Okkluder embolisiert (s.o.). Während des 6-monatigen Follow-up verstarben 2 Patienten aufgrund der vorbestehenden Herzerkrankungen. 52 Patienten wurden mittels TEE nachuntersucht, davon hatten 49 (94,2%) keinen Restshunt mehr. 2 Patienten (3,8%) hatten einen kleinen Restshunt und 1 (1,9%) hatte einen großen Restshunt. Diesem Patienten wurde daraufhin ein 2. Okkluder implantiert, der zu einem kompletten Verschluss des Defekts führte.

Sievert et al.^{54 55} berichteten über den Amplatzer-Okkluder zum ASD-Verschluss bei 120 erwachsenen Patienten. Der Eingriff verlief bei 119 Patienten ohne Komplikationen. Nach 2 Wochen und 6 Monaten wurden TEE-Untersuchungen durchgeführt, die einen kompletten Verschluss ohne Restshunt ergaben, Thromben traten nicht auf. Während des Follow-up von 1 bis 31 Monaten gab es keine Komplikationen.

Chessea et al.⁵⁶ behandelten 417 Patienten (überwiegend Kinder) mit CardioSeal (n=159) oder Amplatzer (n=258) Okkludern und beobachteten sie mindestens 12 Monate nach. Insgesamt traten bei 8,6% der Patienten Komplikationen auf. Die häufigste Akutkomplikation war die Embolisation bzw. Fehlposition des Okkluders bei 3,5% der Patienten. 2,6% der Patienten wurden deswegen chirurgisch behandelt. Arrhythmien traten bei 2,6% auf. Bei 2 Patienten (0,5%) trat ein Perikarderguß auf, von denen einer durch eine Perforation durch den Führungsdraht entstanden war, dies mußte chirurgisch behandelt werden. Bei je einem Patienten kam es zu einem Thrombus im linken Vorhof, Iliakalvenendissektion, Leistenhämatom (das chirurgisch behandelt wurde), Blutung im Retropharynx (durch das TEE) und Ruptur des Sizing-Ballons. Bei zwei Patienten kam es zu Komplikationen im Follow-up: ein Patient erlitt einer peripheren Embolie und ein weiterer Patient starb unerwartet im Alter von 34 Jahren. Da keine Autopsie durchgeführt wurde, bleibt unklar, ob ein Zusammenhang mit dem ASD-Verschluss besteht.

Omeish und Hijazi⁵⁷ berichteten über 3580 Verschlüsse mittels Amplatzer-Okkludern. 75 davon gelangen nicht, 45 mal wurden wegen multipler Defekte zwei Okkluder eingesetzt. Nach dem Verschuß waren 97,4% der Defekte vollständig verschlossen oder es lag nur ein geringfügiger oder sehr kleiner Restshunt vor. Nach 3 Monaten war das bei 99,2% und nach 3 Jahren bei 100% der Fall. In 2,8% der Eingriffe kam es zu kleineren Komplikationen, während es nur bei 0,3% zu schweren Komplikationen kam. Es gab keine durch den Eingriff verursachten Todesfälle.

In der vorliegenden Arbeit lag die Rate an Restshunts bei 14,1%, weitere 8,3% hatten sehr kleine Restshunts (unter 2 mm). Mehr als die Hälfte dieser Patienten (51,9%) hatte aber mehr als einen Defekt, so daß man evtl. auch einen zweiten Eingriff in Erwägung ziehen kann, oder aber die Verwendung mehrerer Okkluder in einer Sitzung.

Der perkutane Verschuß des ASD ist auch bei älteren Patienten mit pulmonaler Hypertonie effektiv und bewirkt eine starke klinische Verbesserung, selbst bei Patienten, bei denen das Risiko eines operativen Eingriffes zu groß ist^{58 59}.

Santoro et al.⁶⁰ zeigten, daß sich der perkutane Verschuß von großen Vorhofseptumdefekten positiv auf das EKG, insbesondere auf Rhythmusstörungen auswirkt.

Berger et al.⁶¹ verglichen Ergebnisse und Komplikationen des chirurgischen ASD- Verschlusses mit denen des Katheterverschlusses mittels Amplatzer Okkluder. Die beiden Gruppen von je 61 Patienten unterschieden sich signifikant beim mittleren Shuntvolumen (Q_p/Q_s von 1,8 bei der interventionellen bzw. 2,4 bei der chirurgischen Gruppe) und der mittleren Defektgröße (14 vs. 20 mm). Weiterhin enthielt die Gruppe der chirurgisch behandelten Patienten auch solche, bei denen eine interventionelle Behandlung nicht in Frage kam, da der Defekt zu groß oder zu nah an Klappen oder Veneneinmündungen saß oder bei denen multiple Defekte vorlagen. In beiden Gruppen zeigten 60 Patienten (98%) einen kompletten Verschuß, jeweils 1

Patient hatte einen kleinen Restshunt von unter 3 mm. In der Dauer des Krankenhausaufenthaltes gab es signifikante Unterschiede: 8 Tage bei den chirurgisch vs. 3 Tage bei den interventionell behandelten Patienten. 12 (19,6%) der chirurgischen Patienten erlitten Komplikationen wie neu aufgetretenes Vorhofflattern (n=5) oder Vorhofflimmern (n=2), Restshunt (n=1), Perikarderguß (n=2), Wundinfektion (n=1) oder ein perforiertes Duodenalulcus (n=1). Von den interventionell behandelten Patienten erlitten 5 (8,2%) Komplikationen wie neu aufgetretenes Vorhofflattern (n=2), Restshunt (n=1), supraventrikuläre Tachykardien (n=1) oder eine Embolisation des Okkluders (n=1, der Okkluder wurde per Katheter eingefangen und in die Femoralarterie gezogen, von wo aus er chirurgisch entfernt wurde). 11 der chirurgisch behandelten Patienten erhielten Bluttransfusionen, 9 davon Eigenblutspenden.

Visconti et al. führten neuropsychologische Untersuchungen an Kindern nach operativem bzw. interventionellem ASD-Verschuß durch⁶². Die Gruppe der operativ behandelten Patienten schnitt signifikant schlechter ab, als die Gruppe der interventionell verschlossenen ASD-Patienten.

Dhillon et al.⁶³ zeigten, daß nach perkutanem Verschuß des ASD die rechtsventrikuläre Funktion besser ist, als nach operativem Verschuß. Sie erklärten dies durch die Anfälligkeit des rechtsventrikulären Myokards für die Ischämie während des cardiopulmonalen Bypasses.

Cheung et al.⁶⁴ kamen zu einem ähnlichen Ergebnis: sie untersuchten die Ventrikelfunktion bei Kinder nach operativem und perkutanem ASD-Verschuß mittels Doppler und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden. Zwar waren die Vorhofseptumdefekte, die operativ verschlossen worden sind, größer, aber bei der rechtsventrikulären Funktion bestand kein signifikanter Unterschied zwischen perkutanem Verschuß und der Kontrollgruppe.

Thomson et al.⁶⁵ verglichen die Ergebnisse zwischen operativen und perkutanem ASD-Verschuß mittels Amplatzer-Okkluder. Zwar gelang der perkutane Verschuß in 11% der Fälle nicht (diese Patienten wurden dann

operiert), aber die Komplikationsrate lag mit 11% wesentlich niedriger, als bei den operativen Verschlüssen mit 21%; außerdem hatten weitere 26% der chirurgischen Patienten kleinere Komplikationen (kleiner Pneumothorax, kleiner Perikarderguß, AV-junktionaler Rhythmus). Dazu kommt, daß die Rekonvaleszenz nach einer Operation mehr als doppelt so lange war (Median 5,5 Wochen), wie nach einem Verschuß mittels Kathetertechnik (Median 2 Wochen). Nach Katheterverschuß war der mediane Krankenhausaufenthalt ein Tag (1-2 Tage), nach operativem Verschuß im Median 6 Tage (4-12 Tage). Die Kosten unterschieden sich nicht signifikant. Beim Katheterverschuß macht der Preis des Okkluders den größten Posten aus, beim chirurgischen Verschuß entstehen die meisten Kosten durch den Krankenhausaufenthalt.

An größeren Komplikationen trat bei den Patienten in dieser Arbeit⁶⁶ eine Sepsis auf. Bei einem Patienten kam es zu einer Perforation des Vorhofs, so daß eine Operation erforderlich wurde, einmal trat eine Luftembolie auf, einmal kam es zu einer retroperitonealen Blutung. Als kleinere periprozedurale Komplikation fanden sich jedoch gelegentlich Leistenhämatome. Weiterhin mußten die Patienten auch nicht auf die Intensivstation aufgenommen werden und konnten in der Regel spätestens am Tag nach dem Eingriff nach Hause entlassen werden.

Der interventionelle ASD-Verschuß mittels Amplatzer-Okkluder ist also in den Fällen, in denen er technisch möglich ist, der Operation mindestens ebenbürtig.

6.2 PFO

Ein persistierendes Foramen Ovale hat für sich genommen keinen Krankheitswert. Es liegt auch in der gesunden Normalpopulation in ca. 27% aller Menschen vor⁶⁷. Es besteht aus einer ventilartigen Öffnung, durch die das Blut vom rechten zum linken Vorhof fließen kann. Es handelt sich um ein Überbleibsel aus dem embryonalen Kreislauf, in welchem es einen der Umgehungsflüsse um die zu dieser Zeit noch nicht benötigte Lunge darstellt. Nach der Geburt steigt der Druck im systemischen Kreislauf über den Druck im Pulmonalkreislauf und das Foramen Ovale verschließt sich passiv. Im Laufe der Zeit verwachsen die beiden ventilartigen Anteile zum Vorhofseptum. Bleibt das Verwachsen aus, kann unter bestimmten Umständen wieder Blut von rechts nach links fließen. Dies ist vor allem bei Druckerhöhungen im Pulmonalkreislauf der Fall, z.B. beim Husten, Pressen oder beim Valsalva-Manöver. Dabei können auch Gerinnsel aus dem venösen System mitgespült werden.

J. Cohnheim beschrieb 1877³ eine 35-jährige Frau, die an einem ischämischen Hirninfarkt verstorben war. Bei der Autopsie fand er eine tiefe Beinvenenthrombose und ein großes, ventilloffenes Foramen ovale, aber keine andere Emboliequelle. Er schlußfolgerte, daß es zu einer sogenannten paradoxen Embolie gekommen sein konnte.

Inzwischen konnten solche Übertritte von Gerinnseln sowohl postmortal, als auch in vivo mittels Ultraschall beobachtet werden. In der Praxis bleibt das Konzept der paradoxen Embolie jedoch eine Verdachtsdiagnose, da die tiefe Beinvenenthrombose oft klinisch stumm verläuft⁶⁸.

Lechat et al. zeigten 1988, daß Patienten mit Hirninfarkten signifikant häufiger ein persistierendes Foramen Ovale haben, als die Normalpopulation⁶⁹. Die „Lausanne-Studie“⁷⁰ zeigte, daß in einem Kollektiv von 340 Patienten unter 60 Jahren mit Hirninfarkt 4 Faktoren mit einem Rezidiv korrelieren, nämlich eine interatriale Kommunikation, koexistierende Gründe für einen Schlaganfall (z.B. andere kardiale Emboliequellen), Migräne und ein Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior. Jede dieser Faktoren für sich genommen hat in etwa die gleiche Rezidivhäufigkeit, aber die Kombination erhöht die Häufigkeit enorm (0 Faktoren, Rezidivhäufigkeit 1,4% in 3 Jahren, 1 Faktor = 14,3%, 2 oder mehr = über 50%). Während die Rezidivhäufigkeit im

Gesamtkollektiv 1,9% pro Jahr betrug, lag sie bei Patienten mit PFO bei 3,8% pro Jahr.

Therapieoptionen für Patienten mit vermuteten paradoxen Embolien sind medikamentöse (Thrombocytenaggregationshemmung oder Antikoagulation) oder invasive Verfahren (operativer oder seit neuerem kathetertechnischer Verschluss des Foramen ovale). Die medikamentöse Behandlung hat den Nachteil, daß sie eine Dauertherapie darstellt und langfristig ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko beinhaltet.

Die Indikation für einen operativen Verschluss eines PFO wurde verständlicherweise nur selten gestellt, da es sich zwar um einen risikoarmen, aber doch recht großen Eingriff handelt. Devuyst et al. berichteten 1996⁷¹ über 30 junge Patienten mit vermuteten paradoxen Embolien, bei denen das PFO chirurgisch verschlossen wurde. Die Operationen verliefen ohne Komplikationen und während des durchschnittlich 2 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeitraumes kam es zu keinen Rezidiven, obwohl 2 Patienten einen (allerdings recht kleinen) Restshunt zeigten.

Bridges et al. begannen 1989 mit dem kathetertechnischen Verschluss des PFO und verwendeten dazu den Clamshell-Okkluder. 1992 veröffentlichten sie eine Studie⁷² mit 36 Patienten. Die Eingriffe verliefen ohne Komplikationen, die Durchleuchtungszeit betrug im Mittel 38 Minuten. Nach einem Follow-up von 1-24, im Mittel 8,4 Monaten, war das PFO bei 28 (82%) von 34 nachuntersuchten Patienten komplett verschlossen, 5 hatten einen kleinen Restshunt und 1 einen größeren Restshunt. Dieser Patient hatte einen Monat nach dem Eingriff eine Amaurosis fugax, was als ein Rezidiv gewertet werden muß. Weiterhin hatten 3 der Patienten mit komplettem Verschluss vorübergehende neurologische Ausfälle, bei 1 davon wurde eine cerebrale Vasculitis diagnostiziert, die wahrscheinlich schon vor dem Verschluss bestand, so daß man in diesem Fall retrospektiv feststellen kann, daß keine paradoxe Embolie vorgelegen hat. In 287 nachbeobachteten Patientenmonaten hatten 4 Patienten Rezidive, aber einer davon hatte keine paradoxe Embolie, so daß man hier von 3 Rezidiven ausgehen kann. 287 Monate entsprechen 23,9 Patientenjahren, das ergibt eine jährliche Rezidivrate von 12,5%. Vor dem Verschluss hatte es in den 242

Patientenmonaten insgesamt 62 Ereignisse gegeben, d. h. die jährliche Ereignisrate betrug 3,07 Ereignisse pro Jahr. 26 der Ereignisse waren Rezidive, so daß die Rezidivrate in dieser Zeit 1,29 Rezidive pro Jahr betrug. In dieser Publikation werden aber keine Angaben über die Anzahl der Ereignisse insgesamt im Leben der Patienten gemacht (es wird darauf verwiesen, daß einige Patienten noch vor den 24 Monaten vor Verschuß bereits Ereignisse, die paradoxe Embolien sein könnten, erlitten hatten), so daß hier eine Aussage über die Ereignisrate bezogen auf die Patienten vor dem Eingriff nicht möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Rezidivrate vor dem Verschuß des PFO 25%, nach dem Verschuß 1,5% pro Jahr. Im TEE zeigte sich 6 Monate nach dem Verschuß bei 3,2% ein sehr geringer, bei 1,6% ein geringer und bei weiteren 1,6% ein mittelgradiger Restshunt.

Windecker et al. publizierten im Jahr 2000 eine Studie über den Langzeitverlauf nach dem PFO-Verschuß⁷³. Sie beobachteten 80 Patienten bis zu 5 Jahre (im Mittel 1,6 Jahre, Standardabweichung 1,4 Jahre) nach. Es wurden 5 verschiedene Okkluder verwendet (Buttoned device, PFO-Star, Amlatzer, Angelwings, CardioSeal), die Erfolgsrate lag bei 98%, die periprozedurale Komplikationsrate lag bei 10% (3 Embolisationen von Okkluderteilen, 1 Ischämie, 1 Perikardtamponade, 1 retroperitoneales Hämatom, 2 Luftembolien). Während des Nachbeobachtungszeitraumes ereigneten sich 6 TIAs und 2 periphere Embolien. Bei einem dieser Patienten lag ein signifikanter Restshunt vor. Ein weiterer dieser Patienten erlitt eine TIA und eine periphere Embolie gleichzeitig, hatte keinen Restshunt, und ließ sich den Okkluder operativ entfernen und das PFO operativ verschließen. Trotzdem erlitt er 7 Monate später eine weitere TIA. Das Risiko eines Rezidivs war im ersten Jahr nach Verschuß am höchsten, was sich auch mit anderen Studien über Schlaganfallrezidive deckt^{74 75}. Unter den Okkludertypen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rezidivhäufigkeit. Ein Restshunt war mit einem signifikant höherem Rezidivrisiko assoziiert.

Wahl et al.⁷⁶ verschlossen das PFO bei 152 Patienten und verwendeten dabei 6 verschiedene Okkludertypen. 2 Eingriffe gelangen nicht und bei 10 Eingriffen (7%) kam es zu Komplikationen wie Embolisationen des Okkluders, Perikardtamponaden oder Luftembolien. Der Verschluss war bei 79% der Patienten komplett, bei 11% verblieb ein minimaler, bei 6% ein mäßiger und bei 4% ein großer Restshunt. Während des Follow-up von $1,7 \pm 1,6$ Jahren traten 9 Rezidivereignisse auf. Bei 5 der 9 Patienten lag ein Restshunt vor. Im ersten Jahr verblieben 95,1% rezidivfrei, nach 2 und 6 Jahren 90,6%. Ein Restshunt war ein Prädiktor für ein Rezidiv ($p=0,02$). Bei Patienten ohne Restshunt lag die Rezidivfreiheit im ersten Jahr bei 98,1% und nach 2 und 6 Jahren bei 94,2%.

In Studien von Sievert et al.^{77 78} wurden 7 verschiedene Okkluder-Typen zum Verschluss von PFO bei 281 Patienten verwendet. Es kam zu einem Todesfall durch Sepsis, 2 Okkluder embolisierten. Bei 37 Patienten kam es zu kleineren Komplikationen wie Vorhofflimmern ($n=5$), asymptomatischen Thromben ($n=7$) und Okkluderarmfrakturen ($n=25$). 6 Monate nach dem Eingriff hatten 5,5% der Patienten einen Restshunt im TEE, 2 Patienten wurden deswegen mit einem zweiten Okkluder versorgt. Während des Follow-up von 268 Patientenjahren erlitten 8 Patienten Rezidivereignisse. Die Rezidivfreiheit lag im 1. Jahr nach Verschluss bei 95,7% und nach 3 Jahren bei 94,1%. Bei der Verwendung von Amplatzer und Helex-Okkludern gab es keine Komplikationen und keine Rezidive.

Allerdings berichteten Trepels et al.⁷⁹ 2003 über eine Perforation bei einem Amplatzer PFO Okkluder.

Martin et al. benutzten den Buttoned-Device und den CardioSeal-Okkluder zum PFO-Verschluss bei 110 Patienten⁸⁰. Der Eingriff war in allen Fällen erfolgreich, aber in zwei Fällen wurde kurz darauf eine Intervention notwendig (1 Okkluder embolisierte in die Pulmonalarterie, außerdem kam es in einem Fall zu einer Perikardtamponade, der Grund hierfür wird nicht genannt). 24 Stunden nach dem Eingriff war das PFO bei 48% vollständig verschlossen, 49% hatten einen sehr geringen Restshunt, 2% einen geringen und 1% der Patienten hatten einen mäßigen Restshunt. Das Follow-up betrug im Mittel 2,3 Jahre. In dieser Zeit kam es zu 2 Rezidiven bei intaktem Okkluder ohne Restshunt und

Nachweis eines Thrombus. Nach 6 Monaten hatten 51% der Patienten keinen, 47% einen geringen und 1,8% einen mäßigen Shunt. Nach 12 Monaten hatten 66% keinen, 33% einen geringen und 0,9% einen mäßigen Shunt. 4 Patienten wurden aufgrund von Restshunt mit einem zweiten Okkluder versorgt, 3 davon hatten von anfang an einen Restshunt, bei 1 trat er erst nach 1 Jahr auf. Die jährliche Rezidivrate betrug somit 0,9% und auch hier war das Risiko eines Rezidivs im ersten Jahr am höchsten.

Braun et al.⁸¹ behandelten 276 Patienten mit PFO-Star-Okkludern und beobachteten sie im Durchschnitt 15,1 Monate nach. Während der Eingriffe kam es zu ST-Hebungen (1,8%) und zu TIAs (0,8%). Ein Okkluder embolisierte in die Aorta, ein weiterer dislozierte in den proximalen Eingang des PFO. Ein kompletter Verschluss des PFO lag nach einem Monat bei 83%, nach 6 Monaten bei 96%, nach 1 und 2 Jahren bei jeweils 99% der Patienten vor. Es kam zu 6 Rezidivereignissen (1,7% jährliche Rezidivrate); alle innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Verschluss. Einer dieser Patienten hatte einen minimalen Restshunt, bei den restlichen war das PFO vollständig verschlossen. Einer hatte zusätzlich ein Vorhofseptumaneurysma, einer eine neu aufgetretene Carotisstenose und bei einem zeigte sich bei einer Angiographie eine intracerebrale AV-Fistel. Alle Patienten mit Rezidivereignis waren entweder Raucher oder litten unter Hyperlipidämie.

Krumsdorf et al.^{82 83} berichteten über die Häufigkeit von Thrombenbildungen nach Okkluderverschluss von ASD und PFO. Insgesamt lag die Rate bei 1,9%, schwankte aber stark in Abhängigkeit vom Okkludertyp: 7,1% beim CardioSeal-Okkluder, 5,7% beim Starflex, 6,6% beim PFO-Star, 3,6% beim ASDOS, 0,8% beim Helex und 0% beim Amplatzer-Okkluder, obwohl die meisten Patienten einen Amplatzer-Okkluder erhalten hatten (n=418 von 1000 Patienten). Der Unterschied zwischen dem Amplatzer-Okkluder und dem CardioSeal, Starflex und PFO-Star-Okkluder war signifikant ($p < 0,05$). Signifikante Prädiktoren für eine Thrombenbildung waren Vorhofflimmern nach dem Defektverschluss und das Persistieren eines Vorhofseptumaneurysmas.

Daß Vorhofseptumdefekte mit Aneurysma trotzdem mit Okkludern behandelt werden können, zeigte eine weitere Studie von Krumsdorf et al.⁸⁴. Bei der

Behandlung von 63 Patienten mit 6 verschiedenen Okkluder-Typen zeigten sich keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zu Patienten mit Vorhofseptumdefekt ohne Aneurysma.

Beim PFO-Verschluss bereitet, von den Anfangsschwierigkeiten und der Lernkurve des interventionellen PFO-Verschlusses einmal abgesehen, vor allem die Indikation zum Verschluss Probleme. Es zeigt sich oft erst im Nachhinein, daß manche Patienten keine paradoxe Embolie erlitten hatten. Ein eindeutiger Nachweis einer solchen ist jedoch im Einzelfall fast unmöglich.

7 Zusammenfassung

Zwischen 5/93 und 12/1999 wurde bei 166 Patienten mit einem ASD vom Sekundum-Typ und bei 178 Patienten mit persistierendem Foramen Ovale versucht, den intreratrialen Defekt transfemorale zu verschließen. Dies gelang bei 156 Patienten mit ASD (Erfolgsquote 94%) und bei allen Patienten mit PFO. Dabei wurden ASDOS-, Buttoned Device-, Angelwing-, CardioSeal-, Amplatzer-, Starflex-, und Helex-Okkluder verwendet.

In dieser Arbeit sollen die Akutergebnisse und insbesondere der Langzeitverlauf nach diesen Verschlüssen dokumentiert werden.

Das Alter der 115 weiblichen und 51 männlichen Patienten mit ASD betrug im Mittel $47,1 \pm 17$ (13 – 77) Jahre, das der 97 weiblichen und 91 männlichen Patienten mit PFO 46 ± 13 (17 – 75) Jahre.

Die Defektgröße der ASD im transösophagealen Echokardiogramm betrug $14,1 \pm 6,7$ (3,4 - 29,4) mm (n=117). Mittels Ballonpassage gemessen betrug sie $20,6 \pm 5,3$ (6 – 35) mm (n=150), der Stretched diameter betrug $17,6 \pm 4,7$ (7 – 29) mm (n=97).

Die Defektgröße der PFO betrug $12,3 \pm 3,3$ (4 – 24) mm (Ballonpassage n=173) bzw. $8,9 \pm 3,1$ (3 – 20) mm (Stretched diameter n=122).

Bei 130 Patienten (78,3%) mit ASD gelang der Verschluss im ersten Versuch. Bei 9 (5,4%) waren mehrere Versuche in einer Sitzung nötig, bei 6 (3,6%) führte erst eine zweite Sitzung zum Erfolg. Bei 6 (4,6%) wurde ein zweiter Okkluder implantiert. Insgesamt konnten 156 Patienten (94%) erfolgreich transfemorale behandelt werden. Bei 10 Patienten (6 %) gelang der transfemorale Verschluss nicht.

Der Verschluss des PFO war bei allen Patienten erfolgreich. Bei 179 der 188 Patienten (95,2%) gelang der Verschluss im ersten Versuch. Bei 4 Patienten (2,1%) waren mehrere Versuche in einer Sitzung nötig, bei 2 Patienten (1,1%) führte erst die zweite Sitzung zum Erfolg. Bei 2 Patienten (1,1%) wurde aufgrund von Restshunt ein zweiter Okkluder implantiert.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel bei den ASD-Patienten 23,7 und bei den PFO-Patienten 21,3 Monate.

Bei den 101 ASD-Patienten, bei denen sowohl vor, als auch nach dem Eingriff das Shuntvolumen bestimmt wurde, sank das Verhältnis von Qp/Qs signifikant von $2 \pm 0,5$ auf $1,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Im TEE war 6 Monate nach dem Defektverschluß (n=121) bei 77,7% der Patienten kein Shunt mehr feststellbar, bei 8,3% war ein sehr kleiner Shunt (<2 mm) und bei 14,1% ein Shunt >2 mm vorhanden. Jedoch hatten 51,9% der Patienten, bei denen ein Restshunt vorlag, mehr als einen Defekt.

Es traten in den ersten 6 Monaten folgende Komplikationen auf: Embolie bei Vorhofflimmern (n=1), Dislokation des Okkluders (mit operativer Entfernung) (n=1), Perforation des Vorhofs durch den Schirm (n=1), retroperitoneale Blutung (n=1), Synkopen bei älterer Patientin (n=1). Die Komplikationsrate betrug 7,7%.

Im Langzeitverlauf gab es folgende Komplikationen: Mitralinsuffizienz (n=1), Dislokation des Okkluders (n=2), Hirnstamminfarkt bei intaktem Okkluder ohne Restshunt (n=1), Hörsturz (n=1), Thrombus (n=1). Die Komplikationsrate betrug 1,6% pro Jahr.

Bei den Patienten mit PFO ereigneten sich in den ersten 6 Monaten an Komplikationen Rezidivinsulte (n=3), davon 1 mit Dislokation des Okkluders und Infektionen (n=1). Die Rate an Komplikationen betrug in dieser Zeit 4,3% pro Jahr. Die Rate an Rezidiven betrug 3,2%. Im Langzeitverlauf zeigten sich an Komplikationen Rezidivinsulte bei intaktem Okkluder ohne Restshunt (n=2) und Blutungen (n=1). Die Rezidivrate betrug im gesamten postinterventionellen Verlauf 1,5% pro Jahr.

8 Summary

Between May 93 and Dec. 1999 transcatheter closure of secundum-type ASD was attempted in 166 patients and transcatheter closure of PFO in 178 patients using the ASDOS-, Buttoned Device-, Angelwing-, CardioSeal- , Amplatzer- , Starflex-, and the Helex-Occluder. The attempts were successful in 156 ASD patients (Success rate 94%) and in all PFO patients.

The aim of this study was to investigate the acute and especially the long-term follow-up after the closures.

The age of the 115 female and 51 male ASD patients ranged between 13 and 77 years (mean 47.1 ± 17), in the 97 female and the 91 male PFO patients the age ranged between 17 and 75 years (mean 46 ± 13).

The defect sizes of the ASDs ranged between 3.4 and 29.4 mm (mean 14.1 ± 6.7) measured by transesophageal echocardiography, between 6 and 35 mm (mean 20.6 ± 5.3) measured with a ballon catheter (passage) and between 7 and 29 mm (mean 17.6 ± 4.7) measured with a stretched ballon (stretched diameter).

The defect sizes of the PFOs ranged between 4 and 24 mm (mean 12.3 ± 3.3) measured with a ballon catheter and between 3 and 20 mm (mean 8.9 ± 3.1) measured with a stretched ballon.

In 130 ASD patients (78.3%) the device closure was successful at the first attempt. In 9 patients (5.4%) more than one attempts were needed, and in 6 patients (3.6%) the defect was closed in a second session. In 6 patients (4.6%) a second device was implanted in order to obtain complete closure. Altogether 156 patients (94%) were successfully treated by transcatheter closure, in 10 patients (6%) device closure was unsuccessful.

PFO closure was successful in all 188 patients. In 179 patients (95.2%) success could be obtained at the first attempt, in 4 patients (2.1%) at the second attempt and in 2 patients (1.1%) in a second session. In 2 patients (1.1%) a second device was implanted because of residual shunting.

Mean follow-up was 23.7 month in ASD and 21.3 month in PFO patients.

In ASD patients (n=101) Qp/Qs was significantly reduced from 2.0 ± 0.5 before closure to 1.1 ± 0.3 six months after closure ($p < 0.001$).

Six months after closure the defect was completely closed in 77,7% of the patients, in 8.3% a very small residual shunt (<2 mm) was detected by TEE and in 14.1% there was a residual shunt of more than 2 mm. However, 51.9% of the patients with residual shunting had a second defect.

During the first 6 months the complications were as follows: embolism associated with atrial flutter (n=1), dislocation of the occluder with surgical removal (n=1), device perforation of the atrium (n=1), retroperitoneal hematoma (n=1) and syncopes in an elderly patient (n=1). The complication rate was 7.7%. During long-term follow-up the complications were the following: mitral insufficiency (n=1), dislocation of the occluder (n=2), cerebral embolism in a patient without residual shunt (n=1), sudden deafness (n=1) and thrombus formation (n=1). The complication rate was 1.6% per year.

In patients with a PFO there were three recurrent cerebral events and one infection during the first 6 months. Complication rate was 4.3% during this time, recurrence rate was 3.2%.

During long-term follow-up there were 2 recurrent cerebral events and one hemorrhage (recurrence rate 1.5%).

9 Literaturverzeichnis

- ¹ **Duale Reihe:** Innere Medizin. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1999, S. 5-9
- ² **Erdmann E**, Riecker G. Klinische Kardiologie. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 3.Auflage, 1996, S. 328-331
- ³ **Cohnheim J.** Thrombose und Embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie, Berlin, Hirschwald, 1877; Band 1, S. 175-177
- ⁴ **Böhmeke T**, Weber K. Checkliste Echokardiographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2. Auflage, 1998
- ⁵ **Sideris EB**, Sideris SE, Fowlkes JP, Ehly RL, Smith JE, Gulde RE. Transvenous Atrial Septal Defect Occlusion in Piglets With a „Buttoned“ Double-Disk Device. Circulation 1990;81:312-318
- ⁶ **Sievert H**, Ensslen R, Spies H, Scherer D, Merle H, Schulze R, Utech A, Bauer U. Nicht-operativer Verschuß des Vorhofseptumdefektes bei Erwachsenen. Dtsch med Wschr 1994;119:1341-1345
- ⁷ **Latson LA.** Per-Catheter ASD Closure. Pediatr Cardiol 1998; 19:86-93
- ⁸ **Babic UU**, Grunjicic S, Djuriscic Z, Vucinic M. Transcatheter closure of atrial septal defects. Lancet 1990 Sept 1; 336 (8714):566-7
- ⁹ **Babic UU**, Grujicic S, Popovic Z, Djuriscic Z, Vacinic M, Pejicic P. Double-umbrella device for transvenous closure of patent ductus arteriosus and atrial septal defect. First experience. J Intervent Cardiol 1991;4:283-94
- ¹⁰ **Sievert H**, Babic UU, Hausdorf G, Schneider M, Hoepp HW, Pfeiffer D, Pfisterer M, Fiedi B, Urban P. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale With the ASDOS-Device (A Multi-Institutional European Trial). Am J Cardiol 1998;82:1405-1413)
- ¹¹ **Hoepp HW**, Deutsche HJ, La Rosé K, Schnozzle P, Threaten G, Schneider CA, Christen J, Babic UU. Transcatheter closure of atrial-septal defects and patent foramen ovale in adults: Optimal anatomic adaptation of occlusion device. Am Heart J 1999; 138:941-9
- ¹² **Das GS**, Voss G, Jarvis G, Wyche K, Gunther R, Wilson RF. Experimental Atrial Septal Defect Closure With a New, Transcatheter, Self-Centering Device. Circulation 1993; 88 (Part 1):1754-1764
- ¹³ **Eicken A**, Witsenburg M, Sebening W, Cromme-Dijkhuis AC, Vogt M, Henze R, Hess J: Katheterinterventioneller Verschuß des Vorhofseptumdefektes vom

Sekundumtyp – Erfahrungen mit „CardioSeal“ und „Angel Wings“. Z Kardiol 1999;88:1015-1022

¹⁴ **Rashkind WJ**, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA: Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. Circulation 1987; 75: 583-592

¹⁵ **Lock JE**, Rome JJ, Davis R, van Praagh S, Perry SB, van Praagh R, Keane JF: Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects. Experimental Studies. Circulation 1989;79:1091-1099

¹⁶ **Sharafuddin MJA**, Xiaoping G, Titus JL, Urness M, Cervera-Ceballos JJ, 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

¹⁷ **Berger F**, Ewert P, Stiller B, Kähnert I, Krings G, Vogel M, Lange PE: Initiale klinische Ergebnisse mit dem Amplatzer Septal Occluder – ein selbstzentrierender Doppelschirm zum Verschluss von Vorhofseptumdefekten. Z Kardiol 1998;87:185-190

¹⁸ **Hausdorf G**, Kaulitz R, Paul T, Carminati M, Lock J. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect With a New Flexible, Self-Centering Device (The STARFlex-Occluder). Am J Cardiol, 1999;84, 1113-1116

¹⁹ **Hausdorf G**. StarFlex ASD Closure: Deployment, Techniques, Equipment. J Intervent Cardiol 2001;14:69-76

²⁰ **Lins M**, Fischer G, Alexander H, Tiroke A, Bastian A, Herrmann G, Simon R. Interventionelle Verschlussmöglichkeiten bei Vorhofseptumdefekt und persistierendem Foramen ovale. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 1/2000, 33-37

²¹ **Zahn EM**, Wilson N, Cuttright W, Latson LL. Development and Testing of the Helix Septal Occluder, a New Expanded Polytetrafluoroethylene Atrial Septal Defect Occlusion System. Circulation 2001;104:711-716

²² **Silbernagl S**, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 4. Auflage, 1991.

²³ **Herold G** et al. Innere Medizin. Köln, 2003, S. 151-153

²⁴ **Hoffmann J**, Kaplan S. The Incidence of Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:1890-1900

-
- ²⁵ **Campbell M.** Natural History of atrial septal defects. *British Heart Journal* 1970;32:820-826
- ²⁶ **Latson LL.** Atrial Septal Defect. In: Moller J, Hoffman J. *Pediatric cardiovascular medicine*. Churchill Livingstone, New York, 1st edition 2000, 311-321
- ²⁷ **Reindell H,** Roskamm H, Wink K, Barmeyer J, Eichstädt H. Vorhofseptumdefekt. In: Roskamm H, Reindell H. *Herzkrankheiten*, Springer Verlag, Berlin, 3. Auflage 1989, S. 1314-1322
- ²⁸ **Brassard M,** Fouron J-C, van Doesburg N, Mercier L-A, die Guise P. Outcome of Children With Atrial Septal Defect Considered Too Small for Surgical Closure. *Am J Cardiol* 1999;83:1552-1555
- ²⁹ **Berger F,** Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE. Pulmonale Hypertonie und Vorhoffarrhythmien bei Patienten mit Vorhofseptumdefekt abhängig von der Dauer der Volumenbelastung. *Z Kardiol* 1996; 85(Suppl 2):63
- ³⁰ **Horvath KA,** Burke RP, Collins JJ, Cohn LH. Surgical Treatment of Adult Atrial Septal Defect: Early and Long-Term Results. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 1156-1159
- ³¹ **Huysmans HA,** Vrakking M, van Boven WJP. Late follow-up after surgical correction of atrial septal defect of the secundum type. *Z Kardiol* 1989;78(Suppl 7): 43-45
- ³² **Konstantinides S,** Geibel A, Olschewski M, Görnand L, Roskamm H, Spillner G, Just H, Kasper W. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *New Engl J Med* 1995;333:469-473
- ³³ **Gibbon J.** Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med.* 1954;37:171
- ³⁴ **Lewis FJ,** Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33
- ³⁵ **Galal M,** Wobst A, Halees Z, Hatle L, Schmaltz A, Khougeer F, de Vol E, Fawzy M, Abbag F, Fadley F, Duran C. Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients – a baseline study. *Eur Heart J* 1994;15:1381-1384

-
- ³⁶ **Groundstroem KW**, Livainen TE, Talvensaaire T, Lahtela JT. Late postoperative follow-up of ostium secundum defect. *Eur Heart J* 1999;20:904-909
- ³⁷ **Forssmann W**. Sondierung des rechten Herzens. *Kli Wochenschr* 1929;8:2085-2087
- ³⁸ **Rashkind WJ**, Miller WW. Creation of an Atrial Septal Defect Without Thoracotomy. A Palliative Approach to Complete Transposition of the Great Arteries. *JAMA* 1966;196:991-992
- ³⁹ **King TD**, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 1974;75:383-388
- ⁴⁰ **King TD**, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect – nonoperative closure during cardiac catheterisation. *JAMA* 1976;235:2506-2509
- ⁴¹ **Mills NL**, King TD. Late follow-up of Nonoperative Closure of Secundum Atrial Septal Defects Using the King-Mills Double-Umbrella Device. *Am J Cardiol* 2003;92:353-355
- ⁴² **Rocchini A**, Lock JE. Defect closure: Umbrella devices. In: Lock JE, Keane J, Perry S. *Diagnostic and Interventional catheterization in congenital heart disease*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2nd edition 2000, 179-198
- ⁴³ **Lock JE**, Cockerham JT, Keane JF, Finley JP, Wakely PE, Fellows KE. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation* 1987;75(3):593-599
- ⁴⁴ **Rashkind WJ**, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. *Circulation* 1987;75(3):583-592
- ⁴⁵ **Lock JE**, Rome JJ, Davis R, van Praagh S, Perry SB, van Praagh R, Keane JF. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects. *Experimental Studies*. *Circulation* 1989;79:1091-1099
- ⁴⁶ **Sideris EB**, Sideris SE, Thanopoulos BD, Ehly RL, Fowlkes JP. Transvenous Atrial Septal Defect Occlusion by the Buttoned Device. *Am J Cardiol* 1990;66:1524-1526
- ⁴⁷ **Rao PS**, Sideris EB, Hausdorf G, Rey C, Lloyd TR, Beekman RH, Worms AM, Bourlon F, Onorato E, Khalifullah M, Haddad J. International experience with secundum atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am Heart J* 1994;128:1022-1035

-
- ⁴⁸ **Berger F**, Sideris EB, Nürnberg JH, Uhlemann F, Haas N, Lange PE. Erfahrungen mit der vierten Generation des Buttoned Device für den interventionellen Verschluss von Vorhofseptumdefekten. *Z Kardiol* 1995;84(9):752
- ⁴⁹ **Hausdorf G**, Schneider M, Franzbach B, Kampmann C, Kargus K, Goeldner B. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the atrial septal defect occlusion system (ASDOS): initial experience in children. *Heart* 1996;75:83-88
- ⁵⁰ **Rickers C**, Hamm C, Stern H, Hofmann T, Franzen O, Schröder R, Sievert H, Schranz D, Michel-Behnke I, Vogt J, Kececioglu D, Sebening W, Eicken A, Meyer H, Matthies W, Kleber F, Hug J, Weil J. Percutaneous closure of secundum atrial septal defect with a new self centering device („angel wings“). *Heart* 1998;80:517-521
- ⁵¹ **Pedra CAC**, Pihkala J, Lee K-J, Boutin C, Nykanen DG, McLaughlin PR, Harrison DA, Freedom RM, Benson L. Transcatheter closure of atrial septal defects using the Cardio-Seal Implant. *Heart* 2000;84:320-326
- ⁵² **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. *European Heart J* 1999;20,541-549
- ⁵³ **Hijazi ZM**, Cao Q-L, Patel HT, Rhodes J, Hanlon KM. Transesophageal Echocardiographic Results of Catheter Closure of Atrial Septal Defect in Children and Adults Using the Amplatzer Device. *Am J Cardio* 2000;85:1387-1390
- ⁵⁴ **Sievert H**, Fach A, Horvath K, Krumsdorf U, Lißmann-Jensen H, Merle H, Scherer D, Schröder R, Spies H. Catheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults with the Amplatzer ASD Occluder: Acute and Follow-up Results in 120 Patients. *Am J Cardiol* 2000;86(8), Suppl.1:64i
- ⁵⁵ **Sievert H**, Krumsdorf U, Horvath K, Keppeler P, Schröder R, Zeplin H, Spies H, Fach A, Scherer D, Ensslen R, Merle H. Atrial septal defect closure in adult patients with the Amplatzer ASD Occluder. *J Am Coll Cardiol* 2000;35, Suppl A:53A
- ⁵⁶ **Chessea M**, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pome G, Bossone E, Frigiola A. Early and Late Complications Associated With

Transcatheter Occlusion of Secundum Atrial Septal Defect. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1061-1065

⁵⁷ **Omeish A**, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in children & adults using the Amplatzer Septal Occluder. *J Interv Cardiol* 2001;14:37-44

⁵⁸ **de Lezo JS**, Medina A, Romero M, Pan M, Segura J, Caballero E, Pavlovic D, Ortega JR, Franco M. Effectiveness of percutaneous device occlusion for atrial septal defect in adult patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002;144:877-80

⁵⁹ **Trepels T**, Sievert H, Billinger K, Krumsdorf U, Zadan E, Horvath K. Transcatheter closure of atrial septal defects in elderly patients with moderate to severe pulmonary hypertension – acute and follow-up results in 42 consecutive patients. *Journal of coronary artery disease* 2001; Vol 4, Number 1

⁶⁰ **Santoro G**, Pacotto M, Sarubbi B, Bigazzi MC, Calvanese R, Iacono C, Pisacarne C, Palladino MT, Pacileo G, Russo MG, Calbro R. Early Electrical and Geometric Changes After Percutaneous Closure of Large Atrial Septal Defect. *Am J Cardiol* 2004;93:876-880

⁶¹ **Berger F**, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:674-680

⁶² **Visconti KJ**, Bichell DP, Jonas RA, Newburger JW, Bellinger DC. Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation* 1999;100(suppl II):II-145 – II-150

⁶³ **Dhillon R**, Josen M, Henein M, Redington A. Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart* 2002;87:461-465

⁶⁴ **Cheung Y**, Lun K, Chau A. Doppler Tissue Imaging Analysis of Ventricular Function After Surgical and Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect. *Am J Cardiol* 2004;93:375-378

⁶⁵ **Thomson JDR**, Aburawi EH, Watterson KG, van Doorn C, Gibbs JL. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart* 2002;87:644-649

⁶⁶ **Horvath K**, Dirks J, Keppeler R, Rux S, Krumsdorf U, Zadan EE, Fach A, Spies H, Ensslen R, Merle H, Lissmann-Jensen H, Schröder R, Babic UU,

Sievert H: ASDOS and Buttoned occluder: Do we have to expect complications during long-term follow-up? 3rd International Workshop on Catheter Interventions in Adult Congenital Heart Disease, Frankfurt, May 18-20, 2000

⁶⁷ **Hagen PT**, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20

⁶⁸ **Lethen H**, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1066-1069

⁶⁹ **Lechat P**, Mas JL, Lascault G, Loraon P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosogoeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318(18):1148-1152

⁷⁰ **Bogousslavsky J**, Carazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. *Neurology* 1996;45:1301-1305

⁷¹ **Devuyst G**, Bourgousslavsky J, Ruchat P, Jeanranaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996;47(5):1162-1166

⁷² **Bridges ND**, Hellenbrand W, Latson L, Filano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale After Presumed Paradoxical Embolism. *Circulation* 1992;86:1902-1908

⁷³ **Windecker S**, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000;101:893-898

⁷⁴ **Burn J**, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25:333-337

⁷⁵ **Sacco RL**, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634

-
- ⁷⁶ **Wahl A**, Beier B, Haxel B, Nedeltchev K, Arnold M, Eicher E, Sturzenegger M, Seiler C, Mettle HP, Windecker S. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001;57:1330-1332
- ⁷⁷ **Sievert H**, Horvath K, Zadan E, Krumdsdorf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schröder R, Spieß H, Nowak B, Lißmann-Jensen H. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemic attack/stroke. *J Interv Cardiol* 2001;14(2):261-266
- ⁷⁸ **Sievert H**, Krumdsdorf U, Horvath K, Keppeler P, Schröder R, Fach A, Merle H, Spies H, Scherer D, Ensslen R, Zeplin H. Catheter closure of patent foramen ovale. Single center experience with the Cardioseal and the new Cardioseal-Starflex Occluder. *J Am Coll Cardiol* 2000;35,Suppl A:497A
- ⁷⁹ **Trepels T**, Zeplin H, Sievert H, Billinger K, Krumdsdorf U, Zadan E, Horvath K. Cardiac perforation following transcatheter PFO closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58(1):111-113
- ⁸⁰ **Martin F**, Sanchez P, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delado G, Inglessis I, Scott N, Hung J, King MEE, Buonanno F, Demirjian Z, de Moor M, Palacios IF. Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Paradoxical Embolism. *Circulation* 2002;106:1121-1126
- ⁸¹ **Braun MU**, Fassbender D, Schoen SP, Haass M, Schröder R, Scholtz W, Strasser RH. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cerebral Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2019-25
- ⁸² **Krumdsdorf U**, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H. Incidence and Clinical Course of Thrombus Formation on Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale Closure Devices in 1,000 Consecutive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:302-309
- ⁸³ **Krumdsdorf U**, Billinger K, Trepels T, Horvath K, Zadan E, Sievert H. Echocardiographic characteristics of thrombus on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices. *Eur J of Echocardiographie Euroecho* 5, Abstract Supplement 2001, 2
- ⁸⁴ **Krumdsdorf U**, Keppeler P, Horvath K, Zadan E, Schröder R, Sievert H. Catheter Closure of Atrial Septal Defects and patent Foramen Ovale in Patients with an Atrial Septal Aneurysm using Different Devices. *J Interv Cardiol* 2001;14:49-56

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Sievert für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und vor allem für die Einführung in die transösophageale Echokardiographie.

Weiterhin danke ich dem Team des CCB bzw. dem CardioVasculären Centrum Sankt Katharinen, vor allem Frau Sabine Dancsecz, für ihre Unterstützung.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern und meinem Mann, die mir stets zur Seite standen.

11 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Katrin Kraushaar, geb. Horvath
Geburtsdatum 16.11.1977
Geburtsort Offenbach am Main

Schulbildung

1983-87 Eichendorffschule/Offenbach
1987-89 Marienschule der Ursulinen/Offenbach
1989-96 Leibnizschule – Gymnasium der Stadt Offenbach

Studium

10/1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Johann-
Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
09/1998 Ärztliche Vorprüfung
08/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

09/1998 Goethe-Universität Frankfurt, Gastroenterologie
03/1999 Herz-und Kreislaufzentrum Rotenburg a.d.F., Kardiologie
09/1999 Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt,
Kardiologie
09/2000 Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, Schottland,
Pädiatrie

12 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Katheterverschluß des Vorhofseptumdefektes unter besonderer Berücksichtigung der Langzeitergebnisse

im CardioVasculären Centrum Sankt Katharinen in Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Sievert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation eingereicht.

Ausschnitte dieser Arbeit wurden an folgenden Stellen publiziert:

Horvath K, Dirks J, Keppeler R, Rux S, Krumsdorf U, Zadan EE, Fach A, Spies H, Ensslen R, Merle H, Lissmann-Jensen H, Schröder R, Babic UU, Sievert H: ASDOS and Buttoned occluder: Do we have to expect complications during long-term follow-up? 3rd International Workshop on Catheter Interventions in Adult Congenital Heart Disease, Frankfurt, May 18-20, 2000

Sievert H, Krumsdorf U, **Horvath K**, Keppeler P, Schröder R, Zeplin H, Spies H, Fach A, Scherer D, Ensslen R, Merle H. Atrial septal defect closure in adult patients with the Amplatzer ASD Occluder. J Am Coll Cardiol 2000;35, Suppl A:53A

Sievert H, Krumsdorf U, **Horvath K**, Keppeler P, Schröder R, Fach A, Merle H, Spies H, Scherer D, Ensslen R, Zeplin H. Catheter closure of patent foramen

ovale. Single center experience with the Cardioseal and the new Cardioseal-Starflex Occluder. J Am Coll Cardiol 2000;35,Suppl A:497A

Sievert H, Fach A, Horvath K, Krumdsdorf U, Lißmann-Jensen H, Merle H, Scherer D, Schröder R, Spies H. Catheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults with the Amplatzer ASD Occluder: Acute and Follow-up Results in 120 Patients. Am J Cardiol 2000;86(8), Suppl.1:64i

Sievert H, **Horvath K**, Zadan E, Krumdsdorf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schröder R, Spieß H, Nowak B, Lißmann-Jensen H. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemic attack/stroke. J Interv Cardiol 2001;14(2)261-266

Krumdsdorf U, Keppeler P, **Horvath K**, Zadan E, Schröder R, Sievert H. Catheter Closure of Atrial Septal Defects and patent Foramen Ovale in Patients with an Atrial Septal Aneurysm using Different Devices. J Interv Cardiol 2001;14:49-56

Trepels T, Sievert H, Billinger K, Krumdsdorf U, Zadan E, **Horvath K**. Transcatheter closure of atrial septal defects in elderly patients with moderate to severe pulmonary hypertension – acute and follow-up results in 42 consecutive patients. Journal of coronary artery disease 2001; Vol 4, Number 1

Krumdsdorf U, Billinger K, Trepels T, **Horvath K**, Zadan E, Sievert H. Echocardiographic characteristics of thrombus on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices. Eur J of Echocardiographie Euroecho 5, Abstract Supplement 2001, 2

Trepels T, Zeplin H, Sievert H, Billinger K, Krumdsdorf U, Zadan E, **Horvath K**. Cardiac perforation following transcatheter PFO closure. Catheter Cardiovasc Interv 2003;58(1):111-113

Krumdsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, **Horvath K**, Sievert H. Incidence and Clinical Course of Thrombus Formation on Atrial

Septal Defect and Patent Foramen Ovale Closure Devices in 1,000
Consecutive Patients. J Am Coll Cardiol 2004;43:302-309

Frankfurt am Main, den 25.August 2004