

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler / Kindekardiologie  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach interventionellem Verschluss des  
kongenitalen Ventrikelseptumdefektes

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Malte Bergmann

aus Bielefeld

Datum der Promotion: 18.09.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>11</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>15</b>
1.1 <i>Definition, Prävalenz und Pathophysiologie des VSDs.....</i>	<i>15</i>
1.2 <i>Klinische Merkmale, Probleme und Diagnosestellung .....</i>	<i>17</i>
1.3 <i>Therapie .....</i>	<i>18</i>
1.3.1 <i>Abwarten .....</i>	<i>18</i>
1.3.2 <i>Chirurgische Korrekturverfahren – der direkte Patch-Verschluss.....</i>	<i>18</i>
1.3.3 <i>Intervention .....</i>	<i>19</i>
1.4 <i>Interventionelle Verfahren: Datenlage.....</i>	<i>20</i>
1.5 <i>Komplikationen.....</i>	<i>21</i>
1.6 <i>Langzeiterfahrungen .....</i>	<i>22</i>
1.7 <i>Intention und Zielsetzung der Arbeit:.....</i>	<i>23</i>
<b>2 Methoden.....</b>	<b>24</b>
2.1 <i>Studiendesign.....</i>	<i>24</i>
2.2 <i>Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien .....</i>	<i>24</i>
2.3 <i>Untersuchungsparameter.....</i>	<i>25</i>
2.4 <i>Nachbeobachtungszeitraum.....</i>	<i>26</i>
2.5 <i>Datenerhebung .....</i>	<i>27</i>
2.6 <i>Prozedur des interventionellen VSD-Verschlusses .....</i>	<i>27</i>
2.7 <i>Verwendete Okkluder .....</i>	<i>28</i>
2.8 <i>Statistische Auswertung .....</i>	<i>34</i>

<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1	<i>Patienten .....</i>	35
3.2	<i>Arten des Ventrikelseptumdefekts .....</i>	36
3.3	<i>Implantierte Okkluder.....</i>	37
3.4	<i>Follow-up der Gesamtgruppe .....</i>	41
3.4.1	<i>Klinischer Fall zu einem implantierten Amplatzer™ Membranous VSD Occluder .....</i>	43
3.5	<i>Langzeit-Follow-up .....</i>	46
3.5.1	<i>Restshunt .....</i>	48
3.5.2	<i>Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen .....</i>	52
3.5.3	<i>Gedeihen: Größe/Gewicht.....</i>	53
3.6	<i>Todesursachen .....</i>	54
3.7	<i>Patienten mit zwei Interventionen .....</i>	57
3.8	<i>Hybrid-Patienten .....</i>	59
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1	<i>Studiengruppe, VSD-Lokalisation und Eingriffsart.....</i>	61
4.2	<i>Einflussfaktor Alter.....</i>	61
4.3	<i>Effektivität der Therapie und Restshuntrate.....</i>	63
4.4	<i>Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen des Langzeit-Follow-ups.....</i>	63
4.4.1	<i>Restshunt im Langzeit-Follow-up .....</i>	64
4.4.2	<i>Herzrhythmusstörungen im Langzeit-Follow-up .....</i>	66
4.4.3	<i>Todesfälle im Langzeit-Follow-up .....</i>	68
4.5	<i>Stand der Forschung.....</i>	69
4.6	<i>Interventioneller oder operativer Verschluss des VSDs.....</i>	78
4.7	<i>Limitationen .....</i>	81
4.8	<i>Fazit und Zukunftsaussichten.....</i>	83
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>92</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>93</b>
	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>95</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>96</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## A

A.	Arteria, Arterie
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ADO I	Amplatzer™ Duct Occluder I
ADO II	Amplatzer™ Duct Occluder II
ADO II AS	Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Size
AI	Aorteninsuffizienz
AK	Aortenklappe
Ao	Aorta
ASD	Atriumseptumdefekt, atrial septal defect
AV	atrioventrikulär, atrioventricular

## B

bzw.	beziehungsweise
------	-----------------

## C

ca.	circa
CAVB	complete Atrioventricular Block, Kompletter AV-Block
cm	centimetre, Zentimeter (Einheit)
CI	confidence interval, Konfidenzintervall
CLBBB	complete left bundle branch block, kompletter Linksschenkelblock
CRBBB	complete right bundle branch block, kompletter Rechtsschenkelblock
Co.	company, Unternehmen

## D

DFP	Dosisflächenprodukt, synonym Flächendosisprodukt (FDP)
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin

DL-Zeit	Durchleuchtungszeit
DORV	double outlet right ventricle, rechter Doppelausstromventrikel
<b>E</b>	
EKG	Elektrokardiogramm, Elektrokardiografie
ESC	European Society of Cardiology, Europäische Gemeinschaft für Kardiologie
et al.	et alii, bzw. et aliae, und andere
e.V.	eingetragener Verein
<b>F</b>	
FKDS	farbkodierte Dopplersonografie
Fr	French (Einheit), synonym Charrière, 1 Ch = 1 Fr
FU	Follow-up, Nachbeobachtung (-szeitraum)
<b>G</b>	
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
<b>H</b>	
HK	Herzkatheter (-untersuchung)
HRST	Herzrhythmusstörungen
<b>I</b>	
IU	international unit (Messgröße), internationale Einheit
<b>JK</b>	
kg	Kilogramm (Einheit)
<b>L</b>	
LA	left atrium, linkes Atrium
LABBB	left anterior bundle branch block, linker vorderer Schenkelblock
LAO	left anterior oblique, links vorne schräg
LPA	left pulmonary artery, linke Pulmonalarterie
LSB	Linksschenkelblock
Ltd.	limited, Bezeichnung für Aktiengesellschaft
LVD	linksventrikulärer Druck
LVEDP	left ventricular enddiastolic pressure, linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	left ventricular ejection fraction, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVIDd	left ventricular internal diameter end diastole, linksventrikuläre enddiastolische Wanddicke, synonym EDD = Enddiastolischer Durchmesser
<b>M</b>	
mg	Milligramm (Einheit)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
mm	Millimeter (Einheit)
MN	Minnesota
MPAP	mean pulmonary arterial pressure, pulmonalarterieller Mitteldruck
MW	Mittelwert
<b>N</b>	
N	number, Anzahl
Nit-Occlud®	Nit-Occlud® Lê VSD
<b>O</b>	
OP	Operation
<b>P</b>	
p.o.	per os, orale Gabe
PA	Pulmonalarterie, pulmonary artery
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie, pulmonary arterial hypertension
PAP	pulmonary artery pressure, pulmonalarterieller Druck
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFO	persistierendes Foramen ovale
PVR	pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)
<b>Q</b>	
Qp:Qs-Ratio	Verhältnis Lungen- zu Systemperfusion
<b>R</b>	
®	registered trademark, registrierte Warenmarke
RA	right atrium, rechtes Atrium
RAO	right anterior oblique, rechts vorne schräg
RPA	right pulmonary artery, rechte Pulmonalarterie
Rp:Rs-Ratio	Verhältnis Lungen- zu Systemwiderstand
RR	relative risk, relatives Risiko

RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel
RVSP	right ventricular systolic pressure, rechtsventrikulärer systolischer Druck
<b>S</b>	
SD	standard deviation, Standardabweichung
SHSMA	Shanghai shape memory alloy occluder = Shanghai pmVSD occluder (LEPU Medical Technology Co., Ltd., Shanghai, China)
SR	Sinusrhythmus
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
St.	Saint, Sankt
<b>T</b>	
™	unregistered trademark, unregistrierte Warenmarke
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
<b>UVW</b>	
V.	Vena, Vene
VSD	Ventrikelseptumdefekt, ventricular septal defect
VSD Memb	Amplatzer™ Membranous VSD Occluder
VSD Musc	Amplatzer™ Muscular VSD Occluder
VT	ventricular tachykardia, ventrikuläre Tachykardie
<b>XYZ</b>	
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation des perimembranösen, muskulären und subaortalen VSD. (links oben) Lokalisation der VSD betrachtet vom rechten Ventrikel. (rechts oben) Subaortaler VSD. (rechts unten)(6). Mit Genehmigung von Elsevier.	16
Abbildung 2: a Der Amplatzer™ Muscular VSD Occluder und b der Amplatzer™ Membranous VSD Occluder	29
Abbildung 3: Schematische Abbildung der Amplatzer™ Duct Occluder: a ADO I; b ADO II; c ADO II AS aus Baspinar et al. (39)	30
Abbildung 4: ADO I aus Schneider (1)	31
Abbildung 5: ADO II aus Schneider (1)	31
Abbildung 6: Der Nit-Occlud® Lê VSD	33
Abbildung 7: Rashkind Double Umbrella Occluder aus Beekman et al. (2)	34
Abbildung 8: Unterschiedliche Arten des VSDs in der Studiengruppe mit allen Interventionen (n=155): perimembranös, muskulär, Rest-VSD nach Operation, multipel	36
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der erfolgreich implantierten Okkluder zum Verschluss des VSDs in der Studiengruppe mit allen Implantationen (n=155)	37
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der Okkluder-Implantationen als Anzahl (Y-Achse) pro Jahr (X-Achse) im Zeitraum April 1993 bis Mai 2015 (n=155).	38
Abbildung 11: a Defekt mit Kontrastmittelübertritt. b Linksventrikuläre-Angiographie nach Implantation eines ADO II (5/6mm) Okkluders. c Aortographie nach Implantation, die einen ausreichenden Abstand des Schirms zur AK und keine AI zeigt.	39
Abbildung 12: Übersicht der Devicegröße in mm (Y-Achse) für die 5 größten Patientengruppen (X-Achse) mit Berechnung der Signifikanz zwischen den Gruppen (Median+Range).	40
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Prozent (Y-Achse) im Verlauf des FUs in Jahren (X-Achse).	42
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Freiheit vom AV-Block III° in Prozent (Y-Achse) im Verlauf des FUs in Jahren (X-Achse).	42



Abbildung 15: a Darstellung des membranösen VSD (Durchmesser: 5,56mm) mit Kontrastmittelübertritt. b Darstellung des implantierten VSD Memb Occluder (6mm).	43
Abbildung 16: a Echokardiographie mit einem regelrecht sitzenden VSD Memb Okkluder (Pfeil). b Kein Nachweis eines Restshunts in der Dopplerechokardiographie.	44
Abbildung 17: a EKG vor Intervention. b EKG nach Intervention mit komplettem Rechtsschenkelblock.	44
Abbildung 18: EKG mit AV-Block III° am 7. postinterventionellen Tag.	45
Abbildung 19: EKG mit Sinusrhythmus am 1. postoperativen Tag.	45
Abbildung 20: Follow-up-Diagramm der gesamten Studiengruppe (n=149)	46
Abbildung 21: Follow-up in Jahren (X-Achse) nach Okkluder (Y-Achse); (n=105).	47
Abbildung 22: a Echokardiographie eines muskulären VSDs mit einem implantierten ADO II (4/4mm) und Restshunt (Pfeil). b Nachweis des Restshunts (Pfeil) in der Dopplerechokardiographie.	49
Abbildung 23: Ergebnisse der FU-Gruppe (n=105) bezüglich des Vorhandenseins eines Rest-Shunts gruppiert nach Arten des VSDs (X-Achse). Y-Achse: Absolute Anzahl der Patienten mit prozentualem Anteil in Klammern dahinter.	50
Abbildung 24: Ergebnisse der FU-Gruppe (n=105) bezüglich des Vorhandenseins eines Rest-Shunts gruppiert nach implantiertem Okkluder (X-Achse). Y-Achse: Absolute Anzahl der Patienten mit prozentualem Anteil in Klammern dahinter.	51
Abbildung 25: Differenzierung der medianen FU-Dauer bezüglich des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens eines Restshunts bei den Patienten (n=105): FU-Dauer in Jahren (X-Achse) gestaffelt nach Okkludersystemen (Y-Achse); Angabe der medianen FU-Dauer mit Standardabweichung.	52
Abbildung 26: a Eröffneter Thorax eines Patienten während eines Hybrid-Eingriffs. b Detailaufnahme des Nahtverschlusses der Herzwand	59
Abbildung 27: a Angiographie mit Kontrastmittel eines regelrecht sitzenden VSD Musc (6mm) in einem muskulären VSD nach Hybrid-Intervention. b Echokardiographie des gleichen Patienten mit regelrecht sitzendem Okkluder (Pfeil). c Dopplerechokardiographie ohne sichtbaren Restshunt am Okkluder.	59

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiengruppe (n=149)	35
Tabelle 2: Implantationsdaten (n=155)	39
Tabelle 3: Ergebnisse der Gesamt-Gruppe bezüglich Dauer des Follow-ups, Vorhandensein eines Rest-Shunts, AV-Blöcke III° und explantierter Okkluder (n=155)	41
Tabelle 4: Ergebnisse der Follow-up-Gruppe bezüglich Dauer des Follow-ups, Vorhandensein eines Rest-Shunts, (behandlungsbedürftiger) Herzrhythmusstörungen und explantierter Okkluder (n=105)	48
Tabelle 5: Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen (n=105)	53
Tabelle 6: Körpergröße und Körpergewicht unmittelbar vor der Intervention und beim Follow-up (n=105 bzw. n=100)	54
Tabelle 7: Patienten mit zwei Interventionen (n=6)	57
Tabelle 8: Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler	71
Tabelle 9: Internationale Studienergebnisse zum AV-Block III. Grades	78

# Zusammenfassung

## **Einleitung:**

Der Ventrikelseptumdefekt ist der häufigste angeborene Herzfehler. Mögliche Komplikationen können pulmonale Hypertension, endotheliale Dysfunktion und ein erhöhter Gefäßwiderstand sein, was schließlich durch Shunt-Umkehr zu einer Eisenmenger-Reaktion führen kann. Die Therapie richtet sich vorwiegend nach der Größe und Bedeutsamkeit des Defektes und dem Alter. Kleine Kinder mit großem Defekt benötigen eine frühe und meistens operative Behandlung, während größere Kinder alternativ mit dem interventionellen Verschluss behandelt werden können. Der Erfolg der interventionellen Therapie ist vor allem durch die Art des Devices definiert.

## **Ziel der Arbeit:**

Es soll der aktuelle Stand der Forschung präsentiert und die langfristigen Resultate des interventionellen Therapieverfahrens untersucht werden. Dieses erfolgt durch eine monozentrische Analyse am Deutschen Herzzentrum Berlin mit Registrierung der Interventionen und verwendeten Okkludersysteme beim VSD sowie der Daten zum Langzeit Follow-up.

## **Methoden:**

In dieser retrospektiven Analyse wurden Daten zum interventionellen VSD-Verschluss bei angeborenem Herzfehler am DHZB im Zeitraum von 1993-2015 einbezogen. Zusätzlich wurden langfristige Ergebnisse einer Follow-up-Gruppe, d.h. Patienten mit einem Kontrolltermin > 1 Jahr nach Intervention untersucht.

## **Ergebnisse:**

Der interventionelle VSD-Verschluss wurde am DHZB in 155 Interventionen bei 104 perimembranösen, 29 muskulären, 19 Rest-VSD nach Operation und 3 multiplen Defekten angewandt. Hierbei wurden folgende Devices implantiert: 65x Amplatzer<sup>TM</sup> Membranous VSD Occluder, 33x Amplatzer<sup>TM</sup> Duct Occluder II, 27x Amplatzer<sup>TM</sup> Muscular VSD Occluder, 24x Nit-Occlud® Lê VSD, 3x Amplatzer<sup>TM</sup> Duct Occluder I und 3x Rashkind-Occluder. Zur Intervention betrug das mediane Alter dieser Gesamtgruppe 6,2 (0,01-66,1) Jahre, die mediane Größe 117 (49-188) cm und das mediane Gewicht 20,9 (3,2-117) kg. Es trat im gesamten Follow-up bei einem Patienten ein AV-Block III° auf. 6 Patienten verstarben im Follow-up und bei 4 Patienten erfolgte eine Explantation. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der Langzeit-Follow-up-Gruppe mit 105

Patienten betrug 6,3 (1,1-21,3) Jahre und die Verschlussrate lag bei 85,7%. Es kam bei 3 Patienten in dieser Langzeit-Gruppe zu therapiebedürftigen HRST. Es gab keine AV-Blöcke III° oder Explantationen. Es kam im Follow-up zu 2 Todesfällen, deren Ursache nicht device- oder eingriff-assoziiert war.

**Diskussion:**

Diese Langzeitergebnisse bestätigen den interventionellen VSD-Verschluss als eine komplikationsarme und effektive Methode über einen sehr langen Zeitraum und stellen damit eine gute und sichere Behandlungsalternative gegenüber dem operativen Verschluss dar. Weitere Langzeitstudien sind nötig, um die Effektivität und Sicherheit zu bestätigen.

**Schlüsselwörter:** VSD, angeborener Herzfehler, Intervention, Herzkatheter

# Abstract

## Introduction:

The ventricular septal defect is the most common congenital heart defect. Possible complications can be pulmonary hypertension, endothelial dysfunction or increased vascular resistance. This can finally lead to an Eisenmenger's reaction by the reversal of the shunt into a cyanotic right-to-left shunt. The therapy depends mostly on the size of the defect, importance and the age of the child. Small children with a big defect need an early treatment and frequently surgical closure whereas bigger children can be treated alternatively by transcatheter device treatment. The success of the interventional closure depends mostly on the type of the device.

## Objective:

The current status of research shall be presented and the long-term results of transcatheter device treatment, which are still rare in international literature, shall be examined. This was done in a monocentric analysis at the German Heart Centre Berlin by registering interventions, used devices and long-term follow-up results.

## Methods:

In this study catheterization procedures performed at the German Heart Centre Berlin between 1993 and 2015 were retrospectively reviewed. Furthermore, we examined long-term results of a follow-up group whose last follow-up date was > 1 year after the interventional VSD closure.

## Results:

A transcatheter closure of congenital septal defects was performed in 155 procedures at German Heart Centre Berlin, including 104 perimembranous, 29 muscular, 19 residual post-surgical VSDs, and 3 multiple defects. Therefore the following devices were used: 65x Amplatzer<sup>TM</sup> Membranous VSD Occluder, 33x Amplatzer<sup>TM</sup> Duct Occluder II, 27x Amplatzer<sup>TM</sup> Muscular VSD Occluder, 24x Nit-Occlud® Lê VSD, 3x Amplatzer<sup>TM</sup> Duct Occluder I and 3x Rashkind-Occluder. The median age was 6,2 (0,01-66,1) years, median height 117 (49-188) cm and median weight 20,9 (3,2-117) kg. 1 complete atrioventricular block occurred in the entire follow-up. Death occurred in 6 patients during follow-up. In total 4 devices were explanted. Median follow-up time of the long-term follow-up group was 6,3 (1,1-21,3) years and closure-rate was 85,7%. In the long-term follow-up group 3 cases of arrhythmias occurred which needed treatment. No atrioventricular

block or explantation occurred. 2 patients died within the follow-up time and the causes weren't related to the device or the intervention.

**Discussion:**

Long-term results of this study show that interventional closure of VSDs is feasible with a minimal risk of severe side effects. It offers an alternative to surgical closure. More long-term studies are mandatory to assess the effectiveness and safety of this procedure.

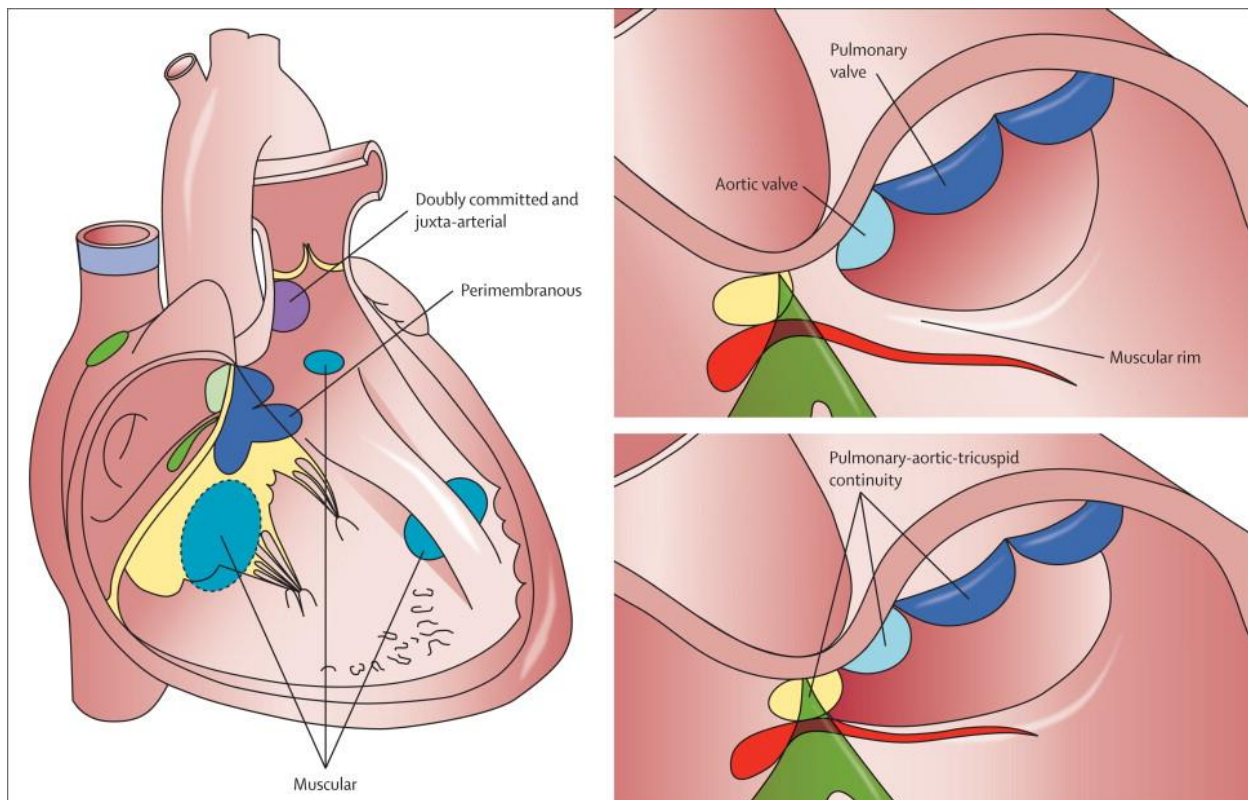
**Keywords:** VSD, congenital heart defect, intervention, cardiac catheterization

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition, Prävalenz und Pathophysiologie des VSDs

Beim angeborene Ventrikelseptumdefekt (VSD) besteht durch eine nicht verschlossene Herzscheidewand eine Verbindung zwischen dem linken und rechten Ventrikel. (3)

Dieser Defekt gilt als der häufigste angeborene Herzfehler (49%) vor Atriumseptumdefekten (ASD), valvulären Pulmonalstenosen und einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) und hat damit eine Prävalenz von 5,27 auf 1000 Lebendgeburten in Deutschland. Männliche Patienten sind in einem Verhältnis von 0,78 zu weiblichen Patienten etwas seltener betroffen. Eingeteilt wird er nach seiner Lage im Ventrikel in einen muskulären, perimembranösen oder subaortalen Defekt (siehe Abb. 1). Diese Reihenfolge der verschiedenen Arten des VSDs spiegelt auch seine Häufigkeitsverteilung wider. Der mit circa 70% so am häufigsten vertretene Defekt ist der perimembranöse, gefolgt vom muskulären mit ungefähr 15% und dem seltenen subaortalen Defekt, der bei 5% aller VSD auftritt. Gelegentlich treten auch multiple VSD auf, die dann als „swiss cheese VSD“ bezeichnet werden. (4, 5)



**Abbildung 1:** Lokalisation des perimembranösen, muskulären und subaortalen VSD. (links oben) Lokalisation der VSD betrachtet vom rechten Ventrikel. (rechts oben) Subaortaler VSD. (rechts unten) (6). Mit Genehmigung von Elsevier.

Bedingt durch den Druckunterschied zwischen den Ventrikeln strömt Blut durch die persistierende Öffnung vom linken in den rechten Ventrikel. Diese Zunahme des Blutvolumens im rechten Herzen bedeutet eine Mehrbelastung des rechten Ventrikels. Das Vorhandensein eines Links-Rechts-Shunts ist von Größe und Widerstand im pulmonalen und systemischen Kreislauf abhängig. Der postnatal hohe Widerstand im pulmonalen Kreislauf sinkt im Laufe der Zeit und kann so zu einer Zunahme des anfangs noch geringen Flusses und der daraus resultierenden Symptomatik des Patienten führen. Folgen eines vermehrten Links-Rechts-Shunts können pulmonale Hypertension, endotheliale Dysfunktion und ein erhöhter Gefäßwiderstand sein, was letztlich in einer Zyanose und Umkehr der Strömungsverhältnisse münden kann. Dieser Wechsel vom Links-Rechts-Shunt zum Rechts-Links-Shunt wird als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet. (7, 8)



## 1.2 Klinische Merkmale, Probleme und Diagnosestellung

Das Auftreten von Symptomen wie beispielsweise Tachypnoe oder Gedeihstörungen ist wie bereits erwähnt von der Größe des VSDs, den Widerständen im pulmonalen und systemischen Kreislauf und dem Alter des Patienten abhängig. So manifestieren sich die Symptome typischerweise nicht unmittelbar nach der Geburt, sondern häufig in den ersten Wochen und Monaten. Der Anstieg des Blutflusses im Lungenkreislauf führt zu einem Anstieg der Atemarbeit und zu einer Senkung des Blutflusses im Körperkreislauf. Hieraus können sich darüber hinaus als Symptome vermehrtes Schwitzen und eine Gedeihstörung ergeben. Die veränderte Verteilung der Blutvolumina kann auch zu einer pulmonalen Hypertonie und einer systemischen Hypotonie führen, was wiederum Dyspnoe und Adynamie zur Folge haben kann. (9)

In der Auskultation fallen VSD klassischerweise durch ein Holosystolikum über dem dritten bis vierten Interkostalraum links parasternal auf. Hierbei gilt: Je größer der Defekt ist, desto leiser das Auskultationsgeräusch. (3)

Während sich das Elektrokardiogramm (EKG) bei Patienten mit kleinem VSD in der Regel unauffällig gestaltet, können bei großem VSD Zeichen einer linksventrikulären Volumenbelastung und Herzhypertrophie zu erkennen sein. Auch eine pulmonale Hypertonie lässt sich im EKG durch Zeichen einer Achsabweichung, rechtsventrikulären Hypertrophie oder rechten Vorhofvergrößerung erkennen. (10)

Die Echokardiographie stellt ein nichtinvasives, schnell verfügbares und günstiges Diagnoseverfahren dar. Sie ermöglicht die Beurteilung der Lokalisation, Größe und Morphologie des VSDs und die Bewertung der hämodynamischen Verhältnisse des Shunts. Zudem lassen sich auch die Volumenbelastung und die Klappenfunktion mithilfe des Ultraschalls einschätzen. (11) Durch sich verbessernde Technik spielt die Echokardiographie bei der Diagnose von pränatalen VSD auch eine zunehmende Rolle. (12)

Die Katheterisierung wird als diagnostisches Mittel nicht standardmäßig eingesetzt und eher bei komplizierten VSD. Sie eignet sich zur präzisen Ermittlung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, des Shuntvolumens und der pulmonalen Reaktivität auf vasodilatatorische Substanzen. Die Angiographie ermöglicht außerdem die Darstellung einer möglichen Aorteninsuffizienz. (6, 10)

## **1.3 Therapie**

Die Therapie des VSD lässt sich in drei Möglichkeiten aufgliedern, die im Folgenden erläutert werden. Hierzu zählen das Warten auf einen spontanen Verschluss des VSD, der operative Verschluss und das interventionelle Verfahren im Katheterlabor.

### **1.3.1 Abwarten**

Generell gesehen ist ein spontaner Verschluss des VSDs in den ersten Lebensjahren, insbesondere bei kleineren Defekten, häufig. So verschließen sich 80% aller im ersten Lebensmonat diagnostizierten VSD. Auch wenn eine kleine Verbindung zwischen den Ventrikeln bestehen bleibt, muss dieses nicht eine Einschränkung der Lebensqualität oder sogar Verkürzung der Lebenszeit bedeuten. (13-15)

### **1.3.2 Chirurgische Korrekturverfahren – der direkte Patch-Verschluss**

Der Goldstandard des Verschlusses eines VSD ist der operative Eingriff, der zum ersten Mal 1954 von Lillehei und Kollegen durchgeführt wurde. (16)

Im Gegensatz zu den sich häufig spontan verschließenden kleineren VSD bedürfen große VSD in der Regel einer Operation, um sie erfolgreich zu verschließen. Je nach Defektgröße definiert die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) in ihren Leitlinien folgende Kriterien als Indikation für einen VSD-Verschluss: (17)

- Kleiner VSD: Bei Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz, einer in den VSD prolapierten Aortenklappentasche oder einer Endokarditis
- Mittelgroße VSD: Ein elektiver Verschluss ist jenseits des Säuglingsalters indiziert, wenn sich keine Verkleinerung des Defektes zeigt und eine Volumenbelastung des linken Vorhofes und Ventrikels anhält.

- Große VSD: Nach der DGPK sollen große Defekte im ersten Lebenshalbjahr verschlossen werden. Auch bei Zeichen von Herzinsuffizienz (HI) mit Gedeihstörungen ist ein rascher Verschluss anzustreben.

Liegt das Widerstandsverhältnis von  $R_p:R_s < 0,2$  ist in der Regel eine Operabilität gegeben. Bei höheren Werten sollte eine Testung der Vasoreagibilität im Herzkatheterlabor erfolgen. (17)

Obwohl die Operation mit den üblichen Risiken einer Operation am Herzen und einer Sternotomie verbunden ist, zeigt der operative Verschluss gute (Langzeit-) Ergebnisse. (14, 18-20) So ist die Lebensqualität der in der Kindheit operierten Patienten mit der der Normalpopulation zu vergleichen. (20)

Auch wenn der operative Verschluss als sicheres Therapieverfahren gesehen wird, können mögliche Komplikationen auftreten. Zu diesen zählen Blutungen, Wundinfektionen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lähmungen des Diaphragmas genauso wie die Entstehung eines Chylothorax. Diese genannten potenziellen Komplikationen treten nach einer Studie von Hardin et al. bei 16% aller Patienten auf, die über 4kg Körpergewicht haben und bei 43% aller Patienten, die weniger als 4kg wiegen. (21)

Bei dem unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine stattfindenden Eingriff wird üblicherweise ein Patch (Flicken) verwendet. Selten wird der Defekt direkt mit einer Naht verschlossen. Der Zugang wird hierfür häufig über die Atrioventrikular- (AV-) oder Semilunarklappen gewählt, um eine Ventrikulotomie zu vermeiden. (6, 22)

### **1.3.3 Intervention**

Der erste interventionelle Verschluss eines VSDs wurde 1988 durch Lock et al. unter Verwendung eines Rashkind Double-Umbrella Occluder (siehe Abbildung (Abb.) 7) erfolgreich durchgeführt. Das neue Verfahren, welches man auf der Suche nach einer Alternative zur Operation entwickelte, brachte ermutigende Ergebnisse. Seit den späten achtziger Jahren haben sich sowohl die Interventionstechnik als auch die verwendeten Devices weiterentwickelt. (23-25)

Die DGPK weist darauf hin, dass die Entscheidung zur interventionellen Therapie größtenteils eine Einzelfallentscheidung ist. Dennoch zeigen sich verschiedene Therapiemöglichkeiten je nach Art des VSDs auf. Der interventionelle VSD-Verschluss

von perimembranösen und muskulären Defekten kann bei ausgesuchten Patienten mit einer Erfolgsquote von 95% erfolgen. Da die meisten therapiebedürftigen kongenitalen VSD jedoch im perimembranösen Septum liegen und sich somit nahe der Aortenklappe (AK) und des Reizleitungssystems befinden, sind die Einführungssysteme und Implantate bei diesen Defekten in der Regel zu grob. Generell gilt, dass je weiter der VSD von der AK entfernt ist und je älter das Kind ist, desto besser sind die Erfolgsaussichten für einen interventionellen VSD Verschluss. (17)

Auf die Technik der Intervention und die verschiedenen Okkludersysteme wird im Methodenteil eingegangen.

## 1.4 Interventionelle Verfahren: Datenlage

Aktuelle Studien bestätigen dem interventionellen VSD-Verschluss exzellente Erfolgsraten und gute kurz- bis mittelfristige Ergebnisse; mit eingeschlossen sind perimembranöse VSD und VSD als Zustand nach Myokardinfarkt. So wird die Intervention im Katheterlabor heute als weniger invasive Alternative zum operativen Verschluss des VSDs gesehen. (26-28).

Der perimembranöse und muskuläre Amplatzer® VSD Device haben den Vorteil, dass sie auch bei größeren Defekten verwendet werden können und unmittelbar das Shuntvolumen reduzieren. Ein Nachteil von Amplatzer® VSD Devices ist jedoch die signifikante Anzahl von AV-Blöcken dritten Grades, die beispielsweise in einer Studie aus dem Jahr 2011 von Chungsomprasong et al. bei 5 der 76 Patienten (6,5%) auftraten. In 4 von 76 Fällen (5,2%) war eine Schrittmacherimplantation erforderlich. (29)

In der Studie von Carminati et al. kam es bei 16 von 430 Patienten (3,7%) zu AV-Blöcken dritten Grades. Die univariate Analyse der Risikofaktoren dieser Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Variablen „Device-Art“ (P = 0.03) und „Lokalisation“ (P = 0.05) signifikant mit dem Auftreten von AV-Blöcken dritten Grades assoziiert sind. AV-Blöcke dritten Grades traten so bei 12 von 213 (5,6%) Amplatzer™ Membranous VSD Occludern und bei einem von 151 (0,7%) Amplatzer™ Muscular VSD Occludern auf. Bei den 9 verwendeten Nit Occlud® Lê VSD Coils traten keine AV-Blöcke dritten Grades auf. (5)

Ein Vorteil des Nit Occlud® Lê VSD Coil ist, dass er sowohl perimembranöse als auch subaortale Defekte verschließen kann und weniger AV-Blöcke dritten Grades auftreten. So zeigt die Studie von Chungsomprasong et al., dass die Rate von AV-Blöcken dritten

Grades bei Patienten mit Nit Occlud® Lê VSD Coil mit 3,0% weniger als halb so viel beträgt wie in der Gruppe der Amplatzer® VSD Okkluder. Zudem waren keine Implantationen eines Schrittmacher (SM) nötig. (29)

Der detaillierte Einblick in den Stand der Forschung und der Vergleich mit operativen Verfahren erfolgt im Diskussionsteil dieser Arbeit.

## 1.5 Komplikationen

Auch wenn die aktuelle Datenlage der interventionellen Therapie des VSDs positive Ergebnisse bezüglich der Effektivität des Verschlusses bescheinigt, sind mögliche Komplikationen, so rar sie auch sind, zu nennen. Die wichtigste Komplikation ist die Entstehung verschiedener Arten von Herzblöcken, insbesondere von AV-Blöcken mit einem Risiko von 5-20%. (5, 28, 30-32)

Victor Lucas kommt in einer Studie zu dem Ergebnis, dass der interventionelle Verschluss von perimembranösen VSD bei kleinen Patienten zu inakzeptablen Risiken von Reizleitungsstörungen führt. Selbst die Wahl eines minimal zu großen Devices führt ihm zufolge zu einem gesteigerten Risiko für komplette Herzblöcke. Auch andere Studien fanden bei großen Devices ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Arrhythmien. (33, 34)

Die Studienergebnisse des Europäischen Registers mit 430 Patienten nennt exemplarisch folgende mögliche Komplikationen bei Patienten mit kongenitalem VSD und interventioneller Therapie: (5)

- Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) in 27 Fällen (6,3%) (eine operative Therapie war nicht nötig)
- kompletter Herzblock in 16 Fällen (3,7%)
- Aortenklappeninsuffizienz (AI) in 14 Fällen (3,3%)
- geringere Rhythmusstörungen in 10 Fällen (2,3%)
- Tod in einem Fall (0,2%)

Weitere mögliche Komplikationen sind ein Restshunt mit Hämolyse oder eine Dislokation des Okkluders.

## 1.6 Langzeiterfahrungen

Die Anzahl an Studien zu Langzeiterfahrungen der interventionellen Therapie des VSD ist begrenzt. So werden beispielsweise Okkluder wie der ADO I oder ADO II immer noch im „off-label“-Gebrauch verwendet, trotz ihrer Effektivität und Sicherheit. Ursache ist, dass noch mehr Langzeitergebnisse von großen Patientengruppen fehlen. Werden diese die positiven Ergebnisse der bisherigen Studien bestätigen, könnten in Zukunft mehr Arten von Okkludern eine offizielle Zulassung als bevorzugte Therapie erhalten. Diese Ergebnisse können also dazu beitragen, eine Alternative zum bisherigen Goldstandard des operativen VSD-Verschlusses aufzuzeigen und so eine zu favorisierende Therapieform zu ermitteln. (35, 36)

Zu den großen aktuellen Studien bezüglich der Langzeiterfahrungen gehört beispielsweise die Studie von Wang et al., bei der in einer multizentrischen Erhebung über 502 Patienten mit perimembranösem VSD als angeborenem Herzfehler mit einbezogen wurden. Der interventionelle VSD-Verschluss mit symmetrischen Okkludern konnte bei 95,6% der Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Kein einziger Todesfall, drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 104 kleinere unerwünschte Ereignisse wurde in einer 45-monatigen Follow-up-Zeit beobachtet. Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war bei Patienten in einem Alter von unter drei Lebensjahren signifikant höher als die der älteren Vergleichsgruppe (3,8% versus 0,0%, exakter Test nach Fischer  $P = 0,004$ ). Hierzu zählte ein permanenter und kompletter AV-Block, der die Implantation eines Schrittmachers erforderte, was bei einer Gruppe im Follow-up (FU) von 456 Patienten 0,2% entspricht. Zudem kam es bei jeweils einem Patienten zu einer Regurgitation der Trikuspidalklappe (TK) und bei einer anderen Patientin zu einer graduellen Regurgitation der AK. Beide Fälle erforderten einen chirurgischen Eingriff. Zusammenfassend lassen sich nach der Studie sowohl exzellente unmittelbare Ergebnisse als auch exzellente langfristige FU-Ergebnisse erzielen. Besonders wichtig ist hierbei jedoch die klare Indikationsstellung zum interventionellen Verschluss sowie die passende Auswahl des Okkluders. (26)

Eine weitere große aktuelle Studie zu den Langzeiterfahrungen in der Echokardiographie des perkutanen VSD Verschlusses von Rahmath et al. stammt ebenfalls aus dem Jahr 2016. Diese stellte bei einer Gruppe von 45 erfolgreich verschlossenen VSD nach einer durchschnittlichen FU-Zeit von 54,5 Monaten bei 41 Patienten (91%) einen

echokardiographisch kompletten Verschluss des Defektes fest. Alle 4 verblieben Restshunts hatten mit 1-2mm eine kleine Größe und in keinem der Fälle war ein weiterer Verschluss nötig. Zu diesem Zeitpunkt der Langzeitbeobachtung bestand bei insgesamt 13 Patienten (29%) eine TK-Regurgitation. Diese war bei 10 Patienten (22%) mild und bei 3 Patienten (7%) moderat. Unmittelbar nach der Intervention trat bei 18 Patienten (40%) eine TK-Regurgitation neu auf, die bis zum Zeitpunkt der Langzeitbeobachtung bei 5 Patienten (11,1%) verschwand. (37)

## **1.7 Intention und Zielsetzung der Arbeit:**

Die Zielsetzung dieser Arbeit soll die retrospektive Analyse monozentrischer Erfahrungen beim interventionellen VSD-Verschluss als angeborenem Herzfehler sein. Neben der Vorstellung des Krankheitsbildes des VSDs und seiner Diagnostik und Klinik geht diese Arbeit auch auf die kritische Betrachtung dieser Therapieform ein. Zum einen sollen hierbei die verschiedenen Interventionsverfahren und die Häufigkeit ihrer Anwendung am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) vorgestellt werden, zum anderen ist die zentrale Fragestellung wie die langfristigen Ergebnisse einer eigenen FU-Gruppe von 105 Patienten ausfallen. Bisherige Studien beschreiben den interventionellen VSD-Verschluss als etabliertes Therapieverfahren mit geringen kurz- und mittelfristigen Komplikationsraten, wie periprozedurale Komplikationen, Restshunt oder relevante Herzrhythmusstörungen (HRST) (AV-Block II.-III. Grades). Gerade für letzteres fehlen in der internationalen Literatur Langzeitergebnisse mit einer verwertbaren Patientenzahl. Daher ist die Hypothese dieser Arbeit, dass der interventionelle VSD-Verschluss im Hinblick auf gravierende Komplikationen vor allem durch den Einfluss unterschiedlicher Devices akzeptable Langzeitergebnisse zeigen kann. Die relevantesten erhobenen Parameter sind in dieser Arbeit die Restshuntrate und die Entwicklung von Komplikationen, insbesondere von AV-Blockierungen.

Letztlich werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen anderer Studien und dem operativen Verfahren verglichen und diskutiert, um den Stellenwert des interventionellen VSD-Verschlusses als Therapieform des kongenitalen VSDs erörtern zu können.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie zur Erhebung von Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Verlaufsparemtern des interventionellen VSD-Verschlusses im Kindes- und Erwachsenenalter. Dabei wurden die Patienten mit einem dokumentierten VSD-Verschluss im Rahmen einer Herzkatheterintervention analysiert. Die Datenerhebung erfolgte am DHZB anhand der Analyse aus den vorhandenen Akten und der computerbasierten Dokumentation. Der interventionelle VSD-Verschluss wird am DHZB seit 1999 durchgeführt. Die Herzkatheterinterventionen, die in die Datenanalyse einbezogen wurden, erfolgten daher über den Zeitraum von 22 Jahren und zwar vom **23.04.1993 bis zum 12.05.2015**.

Ein zustimmendes Ethikvotum von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin liegt vor mit der Nummer EA2/129/15 vom 02.10.2015.

### 2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Als **Einschlusskriterien** der gesamten Studiengruppe galten hierbei folgende:

- erfolgreiche Implantation des Okkluders im DHZB
- Zeitraum vom 23.04.1993 bis zum 12.05.2015
- Vorliegen von entsprechenden Daten zu Implantation und Verlauf
- VSD als angeborener Herzfehler
- perimembranöse, muskuläre und multiple VSD
- postoperative bzw. Rest-VSD
- Alter 0-99 Jahre
- Zugangsweg perkutan oder Hybrid-Eingriff



Als **Ausschlusskriterien** der gesamten Studiengruppe zählten:

- frustrane Implantation
- erworbene VSD (z.B. Post-Infarkt-VSD)

### **Follow-up:**

Um die wichtigen Langzeitergebnisse analysieren zu können, wurde in der gesamten Studiengruppe die Anzahl von Patienten erhoben, die ein **FU > 1 Jahr** aufweisen. Patienten mit fehlenden Daten zu diesem Zeitraum wurden aus der FU-Analyse ausgeschlossen.

Auch wurden Patienten aus dieser FU-Gruppe ausgeschlossen, bei denen mehr als ein Defekt vorhanden war und damit eine Intervention an > 1 Lokalität erfolgen musste. Diese Patienten wurden als Intervention aufgeführt, allerdings nicht in das FU integriert, da man sonst hätte entscheiden müssen, über welche Intervention man berichtet. Bei Patienten mit > 1 Interventionen an unterschiedlichen VSD ist auch die Eingruppierung in die Interventions- bzw. Okkludergruppen für das FU nicht möglich. Dennoch wurden die Einzelfälle dieser Patienten mit > 1 Intervention gesondert zusammengefasst.

## **2.3 Untersuchungsparameter**

Alle Patienten wurden am DHZB voruntersucht. Die **Untersuchungsparameter**, die hierbei für die **gesamte Studiengruppe** gewonnen wurden, waren:

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Diagnose
- Größe des VSD (nach Angiographie)
- Indikation zur Intervention
- Durchleuchtungszeit (DL) im Herzkatheterlabor
- Dosis-Flächen-Produkt (DFP) im Herzkatheterlabor
- rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP)
- pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)

- verwendeter Okkluder
- Größe des Okkluders

### **Follow-up:**

Die Erhebung des FUs erfolgte durch die Analyse des aktuellen kardiologischen Befundberichtes von den behandelnden Ärzten. Durch die Analyse der klinischen Untersuchung, der Echokardiographie und des EKGs konnten wir die für uns relevanten Untersuchungsparameter erheben.

Hierzu zählten für das FU folgende Angaben:

- Vorliegen eines Restshunts per Echokardiographie
- in-situ-Lage des Schirms
- Re-Intervention oder Re-Operation
- Vorliegen einer HRST
- Körpergröße und Körpergewicht der Patienten
- Information, ob der Patient lebt oder die Todesursache (sofern bekannt)

Die Datenerhebung erfolgt im DHZB und die DHZB-Datenschutzkonzepte wurden entsprechend eingehalten. Patientendaten wurden mit Nummern anonymisiert. Es gab keine Datenherausgabe außerhalb des DHZB.

## **2.4 Nachbeobachtungszeitraum**

Der Zeitraum, in dem die Patienten nachbeobachtet wurden, erstreckt sich von April 1993 bis August 2015. Um zu gewährleisten, dass zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums im August 2015 zu allen kontaktierten Patienten die aktuellsten Befunde vorlagen, wurden noch einmal die Ärzte telefonisch kontaktiert, die ihre Befunde vor Juli 2015 an uns geschickt hatten und bei denen es nicht klar war, ob die Patienten noch einmal zu einer weiteren Nachkontrolle vorstellig geworden waren. Folglich sind die FU-Daten aller Patienten auf dem Stand von August 2015.

## **2.5 Datenerhebung**

Die Daten, die vor und nach der Intervention zu den Patienten erhoben wurden, stammen aus dem DHZB und wurden in den klinischen Untersuchungen sowie im Herzkatheter gewonnen. Die FU-Daten wurden im Zeitraum zwischen Juni 2014 - August 2015 erhoben. Dabei wurden sowohl die Daten aus dem DHZB, als auch die externe Befunde (Arztbriefe) genutzt. Waren die ambulanten Ärzte der Patienten nicht zu ermitteln, wurden die Patienten, sofern möglich, privat telefonisch kontaktiert. Konnten diese Patienten auch privat nicht kontaktiert werden oder waren ins Ausland zurückgekehrt oder gezogen galten sie als „lost to FU“.

Numerische Daten wurden angegeben als Median und Rang. Bei der Datenerhebung wurde das im DHZB genutzten medizinischen Dokumentationssystem KIS verwendet. Das Sammeln der Daten in einer Tabelle und deren Darstellung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel.

## **2.6 Prozedur des interventionellen VSD-Verschlusses**

Der erste Schritt in der Planung eines interventionellen VSD-Verschlusses lag natürlich in der Aufklärung des Patienten beziehungsweise seiner Eltern über Prozedur, Nutzen, mögliche Komplikationen und Alternativen des Eingriffs. Im Rahmen dieses mündlichen Aufklärungsgesprächs erfolgte auch das Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten beziehungsweise der seiner Eltern im Fall von minderjährigen Patienten.

Die Interventionen im Katheterlabor wurden nach standardisierten Verfahren durchgeführt. Hierzu gehörte im Vorfeld des Eingriffs im Rahmen einer gründlichen Anamnese die Evaluation von Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie der Ausschluss einer aktiven Infektion.

Alle Patienten, die sich im DHZB einem interventionellen VSD-Verschluss unterzogen, erhielten eine Sedierung. Hierzu wurde zur Einleitung der Sedierung im Katheterlabor Midazolam 0,1 mg/kg (maximal 5 mg) intravenös appliziert. Um die Sedierung aufrecht zu erhalten, wurde Patienten mit einem Körpergewicht von über 6 Kilogramm (kg) anschließend eine kontinuierliche Infusion Propofol (Disoprivan) verabreicht. Patienten

mit einem Körpergewicht von unter 6 kg erhielten eine kontinuierliche Esketamin-Infusion (Ketanest S). Ein Monitoring der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Pulsoxymetrie sowie ein EKG gehörten zur Standardüberwachung der Patienten während der Intervention. Außerdem wurde allen Patienten zu Beginn der Intervention als Initialdosis 100 IU/kg, maximal 5000 Internationale Einheiten (IU) Heparin gegeben. Dieses wurde in einer weiteren Gabe innerhalb von 24h nach der Intervention in einer Dosis von 300 IU/kg/Tag(d) verabreicht. Letztlich wurde als Prophylaxe auch Cefazolin (100 Milligramm (mg)/kg/d) in 3 Gaben in 24 Stunden verwendet. Der Zugang erfolgte stets über Punktion der Arteria und Vena femoralis. In der kompletten Katheterisierung der linken und rechten Herzhälfte wurden Blutfluss, Drücke und das Shuntvolumen per Oxymetrie-Messung ermittelt. Abhängig von der Position des VSDs wurden die Angiogramme im linken Ventrikel in RAO (right anterior oblique) 60°/LAO (left anterior oblique) 30° oder RAO 45°/LAO 45° durchgeführt. Der Durchmesser des VSDs wurde per Echokardiografie und per Angiografie bestimmt. Hierbei wurde der größte Wert genommen. Nach der Intervention und vor der Entlassung wurden alle Patienten einer klinischen Untersuchung unterzogen, am Monitor überwacht und erhielten eine transthorakale Echokardiografie, ein Holter EKG-Monitoring und einen Röntgen-Thorax. Routinemäßig erhielten die Patienten zudem Aspirin 3-5 mg/kg/d per os (p.o.) zur Thrombozytenaggregationshemmung. Die Endokarditisprophylaxe erfolgte über sechs Monate. (35)

## 2.7 Verwendete Okkluder

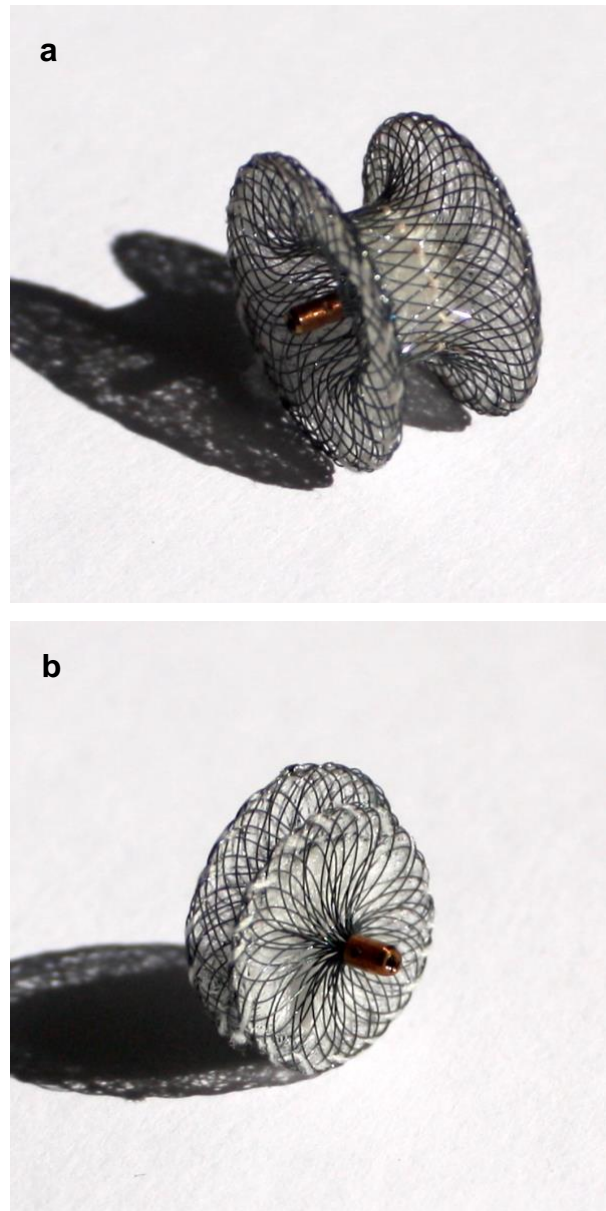
Die im DHZB verwendeten Okkluder zum interventionellen Verschluss des VSDs und damit in dieser Studie beobachteten Okkluder sind der Amplatzer™ Membranous VSD Occluder, der Amplatzer™ Muscular VSD Occluder, die Amplatzer™ Duct Occluder I, II und II AS, der Nit-Occlud® Lê VSD und der Rashkind-Occluder.

***Amplatzer™ Membranous (VSD Memb) und Amplatzer™ Muscular (VSD Musc) VSD Occluder*** (AGA Medical, Golden Valley, Minnesota (MN), USA)

Die Okkluder, welche beide zu den Doppelscheiben-Okkludern gehören (double disc device), sind aus demselben Material gefertigt. Beide bestehen aus Nitinol® (NMT

Medical, Boston, Massachusetts), einer Legierung, die sich zu 55% aus Nickel und zu 45% aus Titan zusammensetzt und über sehr elastische Produkteigenschaften verfügt. Verbunden sind die beiden Scheiben des Okkluders über ein Mittelstück, was in der englischen Sprache als „waist“ (=Taille) bezeichnet wird (siehe Abb. 2a). Der Durchmesser dieses Mittelstücks bestimmt die Größe des Okkluders, der in den Größen von 4-18mm in 1mm Schritten erhältlich ist. Die Größe des Drahtes, mit dem der Okkluder implantiert wird, variiert von 0,003-0,005“. (29)

Der grundlegende Unterschied des Amplatzer<sup>TM</sup> Membranous VSD Occluder gegenüber dem Amplatzer<sup>TM</sup> Muscular VSD Occluder besteht im gegenseitigen Versatz der Schirme bei ersterem (siehe Abb. 2b). Dieser soll verhindern, dass der Okkluder die Funktion der AK oder AV-Klappe beeinträchtigt. Zudem gibt es ein weiteres Unterscheidungsmerkmal: Während der Amplatzer<sup>TM</sup> Muscular VSD Occluder über zwei gleich große Schirme verfügt, die über ein Mittelstück von 7 Millimetern (mm) Länge miteinander verbunden sind, hat der Amplatzer<sup>TM</sup> Membranous VSD Occluder einen distalen Schirm, der einen 4mm größeren Durchmesser als das Mittelstücks hat und einen proximalen Schirm, bei dem der Durchmesser 3mm mehr beträgt als der des Mittelstücks. Zweiterer ist über ein zylindrisches Mittelstück verbunden. Drei in die Schirme und das Mittelstück eingenähte Dacron®-Polyester Kissen gewährleisten einen dichten Verschluss des VSDs. Mithilfe einer im linksventrikulären Schirm lokalisierten



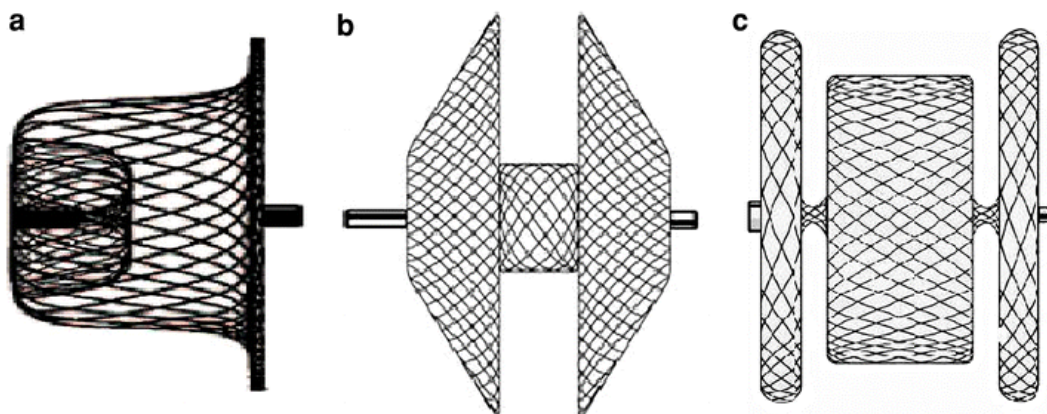
**Abbildung 2:** a Der Amplatzer<sup>TM</sup> Muscular VSD Occluder und b der Amplatzer<sup>TM</sup> Membranous VSD Occluder

Platinum-Komponente kann die korrekte Position des Okkluders bestimmt werden. (29, 38)

***Amplatzer™ Duct Occluder I (ADO I), Amplatzer™ Duct Occluder II (ADO II) und Amplatzer™ Duct Occluder II AS (ADO II AS)*** (Saint (St.) Jude Medical™, Plymouth, MN, USA)

Die Gruppe der Amplatzer™ Duct Occluder sind patentierte Okkluder, die für den Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus (PDA) zugelassen sind und nicht über eine offizielle Zulassung für den interventionellen Verschluss des VSDs verfügen. Diese Okkluder gibt es in drei verschiedenen Ausführungen:

- a) Amplatzer™ Duct Occluder I (ADO I)
- b) Amplatzer™ Duct Occluder II (ADO II)
- c) Amplatzer™ Duct Occluder II Additional Size (ADO II AS)

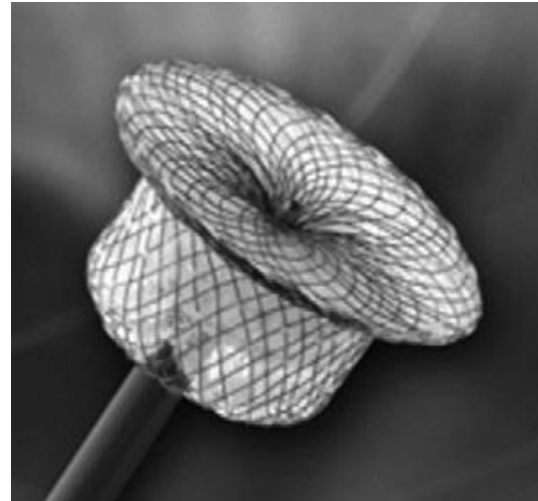


**Abbildung 3:** Schematische Abbildung der Amplatzer™ Duct Occluder: **a** ADO I; **b** ADO II; **c** ADO II AS aus Baspinar et al. (39)

In dieser Studie wurden alle drei Typen des Amplatzer™ Duct Occluder (siehe Abb. 3) verwendet.

### ***Amplatzer™ Duct Occluder I (ADO I)***

Der ADO I wurde 1996 eingeführt und 1998 in der Literatur erstmalig beschrieben. Seine Konstruktion besteht aus einem Geflecht aus 0,004 Zoll Nitinol®-Draht, was das pilzförmige Grundgerüst des sich selbst expandierenden Okkluders bildet. Dieses Gerüst ist mit Polyesterfasern gefüllt, die die Thrombosierung unterstützen. Der weltweit am häufigsten eingesetzte Okkluder zum Verschluss eines PDAs setzt sich aus einem schmalen Steg



**Abbildung 4:** ADO I aus Schneider (1)

und einem im Durchmesser breiteren Schirm zusammen (siehe Abb. 4). Da der Okkluder für den Verschluss des PDA konstruiert wurde, beziehen sich auch seine Größenangaben auf den Durchmesser des sogenannten aortalen und pulmonalen Stegs. Erhältliche Größen sind sich daraus ergebend 5/4, 6/4, 8/6, 10/8, 12/10, 14/12 und 16/14 mm. Die Scheibe auf der aortalen Seite ist in den drei kleineren Größen um jeweils 4mm größer als der aortale Durchmesser und um 6mm länger im Durchmesser bei den größeren Größen. Auch bei der Länge gibt es Abstufungen. So ist die des kleinsten ADOs 5mm, die zwei darauffolgenden Größen 7mm und für die der vier größten Okkluder 8mm. Im Katheter ist der Okkluder über eine Mikroschraube an einem 0,038 Zoll Förderkabel aus Edelstahl befestigt und es wird je nach Größe eine 5-7 French (Fr) Schleuse empfohlen. (39-42)

### ***Amplatzer™ Duct Occluder II (ADO II) und Amplatzer™ Duct Occluder II AS (ADO II AS)***

Dieser als ADO II bezeichnete Okkluder ist eine Modifikation des ADOs. Eingeführt wurde er 2007 und ist seit dem Jahr 2009 auf dem europäischen Kontinent erhältlich. Der ADO II besteht ebenso wie sein Vorgänger aus Nitinol®, expandiert sich selbst und wurde für den Verschluss von kleinen bis mittleren PDA entwickelt. Gegensätzlich ist hingegen der



**Abbildung 5:** ADO II aus Schneider (1)

symmetrische Aufbau des Okkluders mit seinen auf beiden Seiten angelegten Schirmen, was den arteriellen und venösen Zugang ermöglicht (siehe Abb. 5). Verbunden sind diese über einen im Durchmesser 6mm kleineren Steg. Dieses Mittelstück dient dazu, den Defekt auszufüllen und die Schirme liegen den Ventrikelwänden von innen an. Verfügbar ist der Okkluder in acht verschiedenen Größen: So gibt es zwei unterschiedliche Längen des Okkluders (4 und 6mm) und vier verschiedene Stegdurchmesser (3, 4, 5 und 6mm). Bei der Größenangabe des ADOs II bezieht sich die erste Zahl auf den Durchmesser des Stegs und die zweite Zahl auf die Länge. Wie der ADO I verfügt die zweite Generation auch über eine Schraube, mit der er am Förderkabel befestigt ist und ebenso über röntgendichte Marker, um die Position zu überprüfen. Anders als sein Vorgänger sind keine Polyesterfasern in ihn eingenäht, wodurch der Okkluder flexibler ist, was die Therapie von anatomisch besonders herausfordernden VSD erleichtert. Hierdurch ist es möglich, den Okkluder durch das kleinere, gefäßschonende und eher nicht abknickende 4 oder 5 Fr Amplatzer™ TorqVue® Low Profile Delivery System (St. Jude Medical™) einzuführen. Die Residualshuntrate am Tag nach Intervention ist mit <2% niedrig. (39, 43-46)

Der ADO II soll durch seinen dünneren Nitinol®- Draht, seinen Aufbau und die Flexibilität ohne eingenähte Polyester-Fasern auch das beim VSD Memb-Okkluder beobachtete Risiko von aufgetretenen kompletten AV-Blöcken eliminieren. (5, 47, 48) VSD mit einer Größe von über 6,5mm und einer unter 3mm liegenden Entfernung zwischen oberem Rand des Defektes und der AK zählen zu den Haupt-Einschränkungen für den ADO II. (49, 50)

Der ADO II AS steht mit der Bezeichnung „additional sizes“ für zusätzliche Größen. Er ist ebenfalls ein aus Nitinol® bestehender und sich selbstexpandierender Device, dessen Gerüst aus einem Steg und zwei symmetrischen Scheiben besteht. Diese übersteigen den Steg jedoch nur um 1mm, womit sich das Gerüst vom ADO II unterscheidet (siehe Abb. 3). Der ADO II AS existiert in neun verschiedenen Größen mit 3, 4 oder 5mm Steg-Durchmesser und 2, 4 oder 6mm Länge. Außerdem wird er über ein 4 Fr Kathetersystem implantiert und besitzt zwei röntgendichte Marker an den Enden der Scheiben. (39)



**Nit-Occlud® Lê VSD und PDA** (Produkte für die Medizin (PFM) Arbeitsgemeinschaft (AG), Köln, Germany)

Der Name dieser Okkluder leitet sich von dem Material ab, aus dem sein Draht besteht: Nitinol®. Nitinol® ist eine Nickel-Titan-Legierung. Zusätzlich besteht der Okkluder aus Polyester-Fasern (siehe Abb. 6). Die Spirale des für den VSD-Verschluss konzipierten Nit-Occlud® Lê VSD ist in folgenden Größen verfügbar: 8/6, 10/6, 12/6, 12/8, 14/8 und 16/8mm. Die Nomenklatur bezieht sich dabei auf die Größe des Durchmessers der linksventrikulären Spirale, gefolgt von der Größe des maximalen Durchmessers der



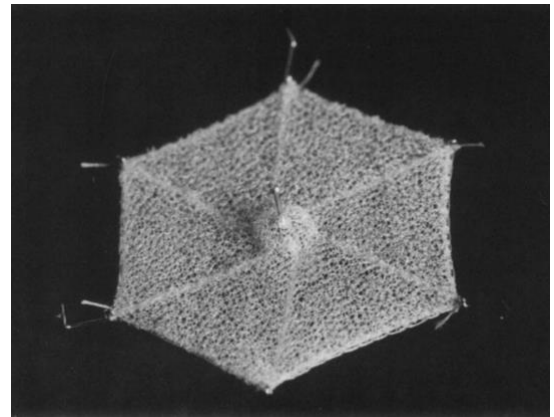
**Abbildung 6:** Der Nit-Occlud® Lê VSD

rechtsventrikulären Spirale. So hat ein Okkluder mit den Angaben 8/6 einen Durchmesser von 8mm im Bereich des linken Ventrikels und einen Durchmesser von 6mm im Bereich des rechten Ventrikels. Die 8/6, 10/6, 12/6 und 12/8mm Okkluder werden montiert auf einem 6Fr Katheter implantiert und für die 14/8 und 16/8mm Okkluder wird hierfür ein 7Fr Katheter verwendet. Bei der Auswahl der Größe sollte der distale Durchmesser der Spirale mindestens doppelt so groß sein wie der VSD auf der rechtsventrikulären Seite und der Größe des VSD-Durchmessers auf der linksventrikulären Seite entsprechen oder 1-2mm größer sein. Die Funktionsweise des Okkluders besteht darin, den VSD, durch den er hindurchgezogen wird, auszufüllen und nicht etwa zu klammern oder zu stenten. (29, 30, 51)

Der Nit-Occlud® PDA, der primär für den Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus entstand, wurde auch für den VSD-Verschluss verwendet. Er existiert in den folgenden Größen: 4/4, 5/4, 6/5, 7/6, 9/6 und 11/6mm.

### **Rashkind-Occluder**

Dem Rashkind Occluder kommt eine historische Bedeutung zu, da er der erste jemals eingesetzte Okkluder zum interventionellen Verschluss eines VSDs ist. Obwohl er zunächst für den Verschluss eines PDAs oder eines Vorhofseptumdefektes entwickelt wurde, wurde er dennoch für den Verschluss vielfältiger Herzdefekte eingesetzt, da er der einzige existierende Okkluder war. (2, 52)



**Abbildung 7:** Rashkind Double Umbrella Occluder aus Beekman et al. (2)

Durch die sechs zentral mit einem Scharnier verankerten Arme aus Edelstahl, welche mit Polyurethan-Schaum vernetzt sind, hat er die Form eines Hexagons (siehe Abb. 7). Drei dieser Arme verankern mit ihrer hakenförmigen Form den Okkluder im Septum. Im Zentrum des Okkluders ist eine mit einer kugelförmigen Kappe besetzte Nadel montiert (siehe Abb. 8), mit der der Okkluder am Katheter befestigt wird. Über diese Verbindung in der Mitte kann er zudem für seinen Einsatz zusammengefaltet werden. (2)

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden zusammengefasst als Median (Rang). Teilweise wurden auch bei der Präsentation von anderen Studien Daten als Mittelwert  $\pm$  (Standardabweichung) angegeben. Eine Kennzeichnung, wie hier verwendet, wurde benutzt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism Version 8.0. Folgender Test wurden benutzt: Unpaired t test. Signifikanzniveau ist immer  $<0.05$

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

**Es wurden 155 Interventionen bei 149 Patienten** am DHZB innerhalb des Zeitraumes vom 23.04.1993 bis zum 12.05.2015 erfolgreich durchgeführt (siehe Tabelle 1). Diese Interventionen bei angeborenem VSD erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Die frühesten drei Interventionen waren mit dem Rashkind Occluder und zwar nur 3 mal im Jahr 1993. Die erste Intervention mit einem anderen Okkluder, einem Amplatzer™ VSD Musc Okkluder, war am 08.12.1999. Insgesamt bei sechs Patienten wurden zwei Interventionen durchgeführt.

**Tabelle 1:** Studiengruppe (n=149)

Geschlecht	
Männlich	80 (53,7%)
Weiblich	69 (46,3%)
Zugangsweg für Intervention	
Perkutan	142 (95,3%)
Hybrid	7 (4,7%)
Anzahl an Interventionen	
Patienten mit 1 Intervention	143 (96,0%)
Patienten mit 2 Interventionen	6 (4,0%)
Alter bei Implantation*	6,2 (0,01-66,1) Jahre
<1 Jahr	22 (14,2%)
1-10 Jahre	71 (45,8%)
>10-20 Jahre	30 (19,4%)
>20 Jahre	32 (20,6%)
Körpergröße bei Implantation**	117 (49-188) cm
Körpergewicht bei Implantation**	20,9 (3,2-117) kg

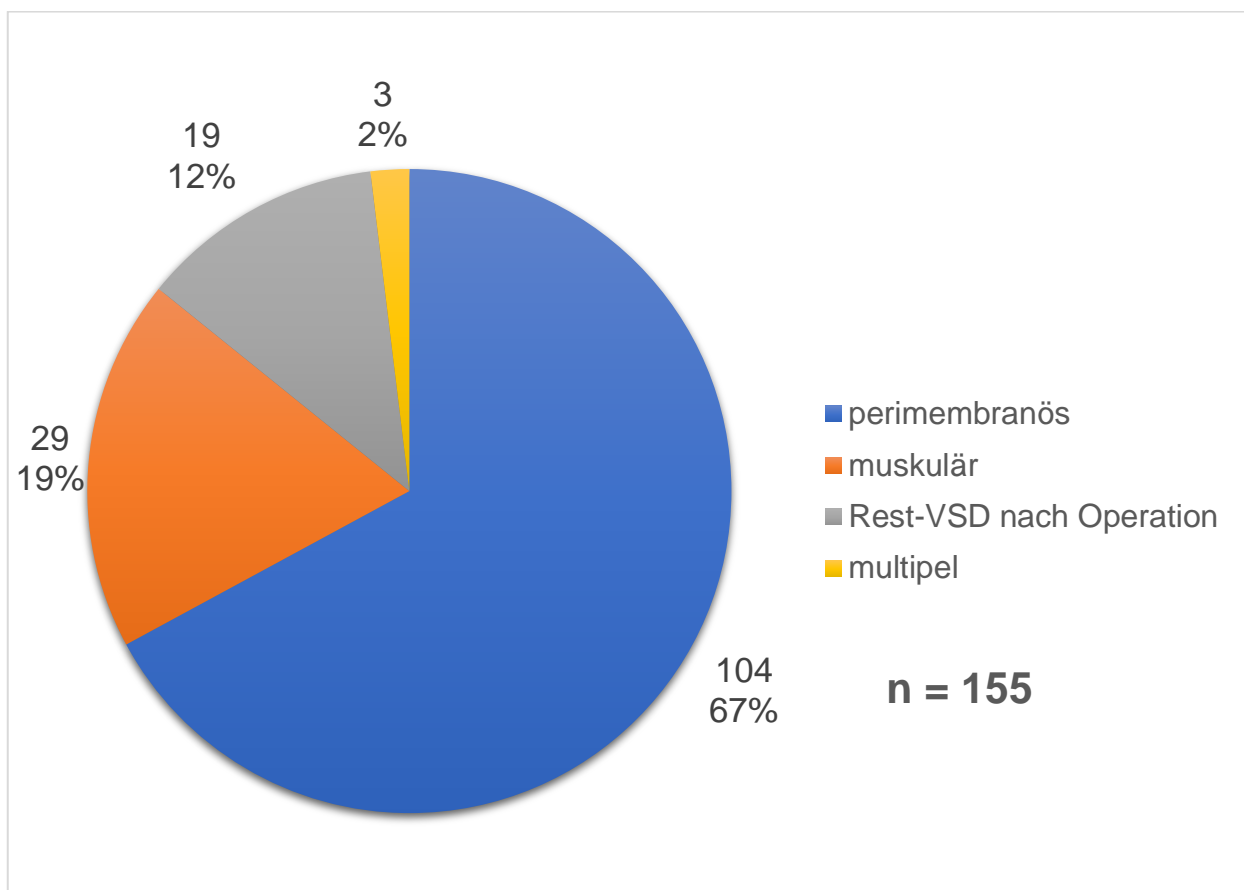
\*: Anzahl (n)=155. Aufgrund von Mehrfach-Interventionen ist die Altersstruktur an die Anzahl der Interventionen gebunden.

\*\* : n=152, da Daten zu Rashkind-Patienten nicht existierten.

### 3.2 Arten des Ventrikelseptumdefekts

Die Gesamtzahl der am DHZB durchgeführten und Einschlusskriterien erfüllenden Interventionen beträgt 155 und diese erfolgten bei 149 Patienten. Differenziert man diese Gruppe nach unterschiedlichen Arten des Ventrikelseptumdefektes ergeben sich folgende Gruppen (siehe Abb. 8):

Gut 2/3 (n=104) aller interventionell behandelten VSD am DHZB sind perimembranös. Die zweithäufigste Gruppe mit einer Anzahl von 29 sind die muskulären VSD, dicht gefolgt von 19 VSD, die einen Zustand nach Operation darstellen und schließlich 3 multiplen Defekten.



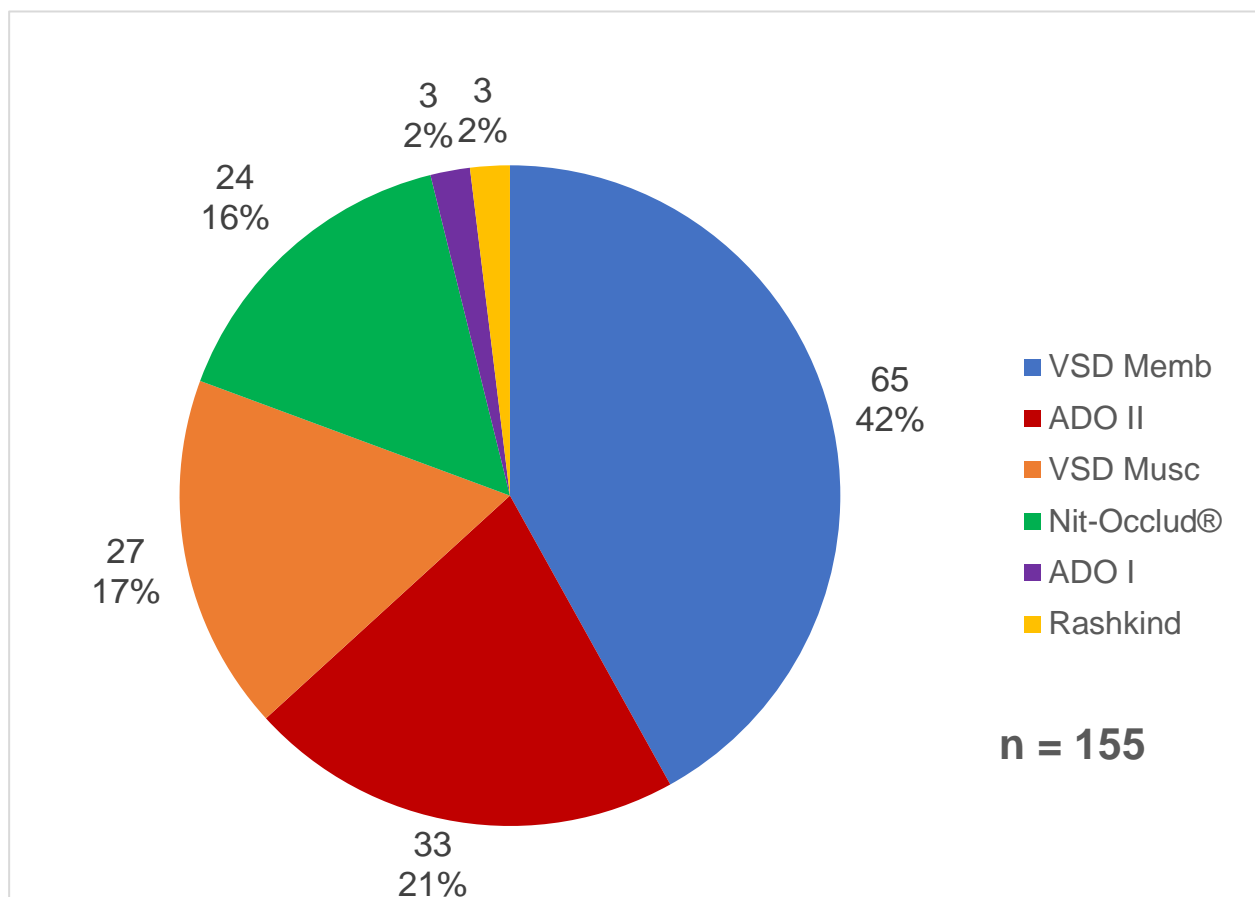
**Abbildung 8:** Unterschiedliche Arten des VSDs in der Studiengruppe mit allen Interventionen (n=155): perimembranös, muskulär, Rest-VSD nach Operation, multipel

### 3.3 Implantierte Okkluder

In den 155 am DHZB zwischen April 1993 und Mai 2015 durchgeführten interventionellen Eingriffen am VSD, bei Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden sechs verschiedene Okkluder gewählt (siehe Abb. 9).

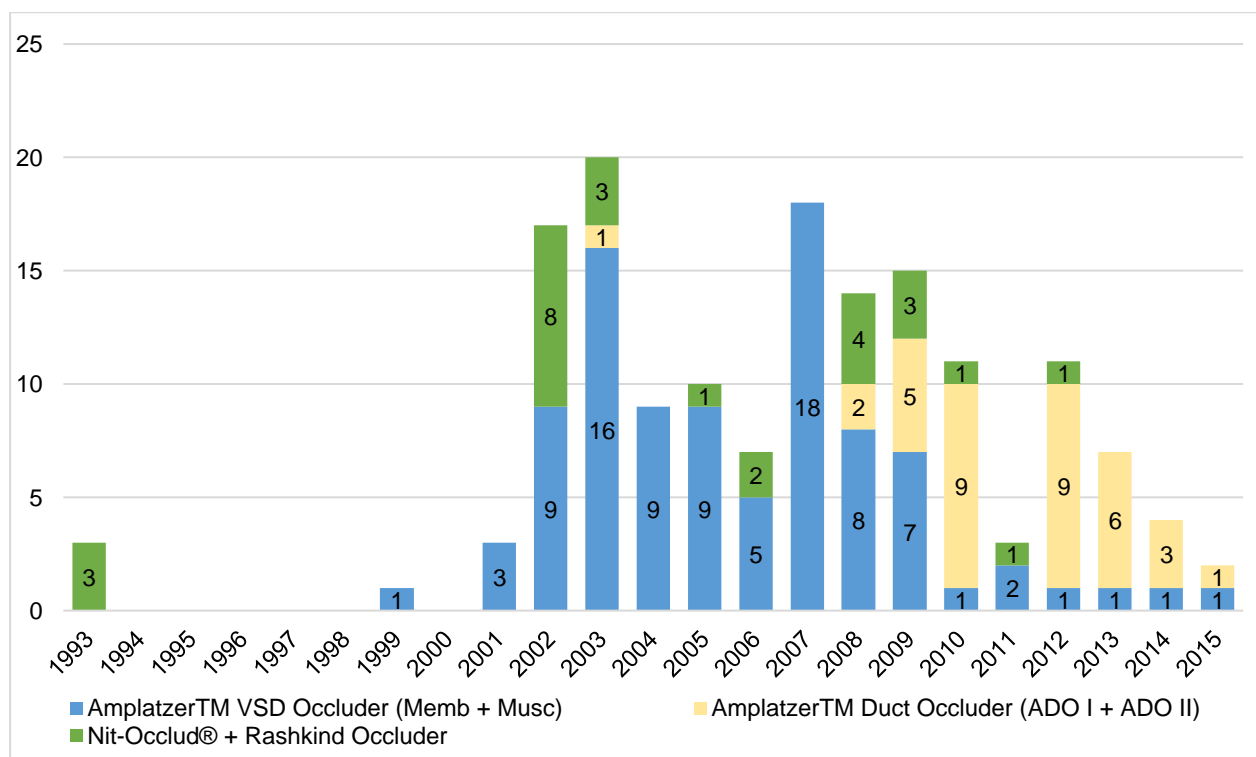
Zu diesen verschiedenen Okkludern zählten:

1. Amplatzer™ Membranous VSD Occluder (VSD Memb)
2. Amplatzer™ Muscular VSD Occluder (VSD Musc)
3. Nit-Occlud® Lê VSD
4. Amplatzer™ Duct Occluder I (ADO I)
5. Amplatzer™ Duct Occluder II (ADO II + ADO II AS)
6. Rashkind-Occluder



**Abbildung 9:** Häufigkeitsverteilung der erfolgreich implantierten Okkluder zum Verschluss des VSDs in der Studiengruppe mit allen Implantationen (n=155)

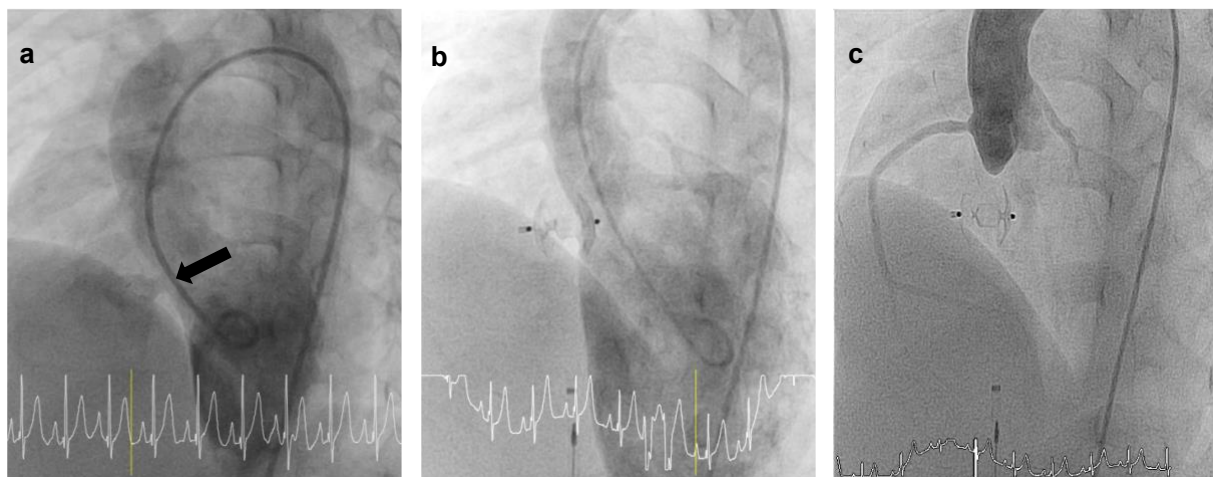
Dabei waren nur die Okkluder 1-3 zugelassen für diese Indikation. Die Behandlung mit den anderen Okkludern erfolgte dann als „off-label“ Einsatz. Der mit Abstand am häufigsten verwendete Okkluder war der VSD Memb, der in 65 Fällen zum Einsatz kam, gefolgt vom ADO II, der 33 mal verwendet wurde. Einer dieser ADO II war die Version ADO II AS. Der VSD Musc und die Nit-Occlud® Lê VSD wurden mit 27 beziehungsweise 24 Verwendungen fast gleich häufig benutzt. Eine weniger relevante Rolle spielten die ADO I, die nur 3 mal implantiert wurden sowie der früher genutzte Rashkind-Occluder, mit dem 3 mal ein VSD Verschluss erfolgte. Dieser Okkluder war ursprünglich für den PDA-Verschluss vorgesehen. Die Verwendung im zeitlichen Verlauf ist in der folgenden Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10:** Zeitlicher Verlauf der Okkluder-Implantationen als Anzahl (Y-Achse) pro Jahr (X-Achse) im Zeitraum April 1993 bis Mai 2015 (n=155).

Die Strahlenbelastung der Intervention wurde anhand folgender zweier Parameter bei 142 Patienten erhoben: Die mediane DL-Zeit beträgt 21,5 (4,4-120) Minuten und das mediane DFP lautet 16035 (19-413500) mGycm<sup>2</sup>.

Vor der Intervention wurde das Verhältnis der Lungen- zur Systemperfusion (Qp:Qs) als Ausdruck der Shuntgröße bei 107 Patienten bestimmt und ergab einen medianen Wert von 1,2 (0,69-11,11). Beispielhaft ist ein Shunt in der Abbildung 11 zu sehen.



**Abbildung 11:** a Defekt mit Kontrastmittelübertritt. b Linksventrikuläre-Angiographie nach Implantation eines ADO II (5/6mm) Okkluders. c Aortographie nach Implantation, die einen ausreichenden Abstand des Schirms zur AK und keine AI zeigt.

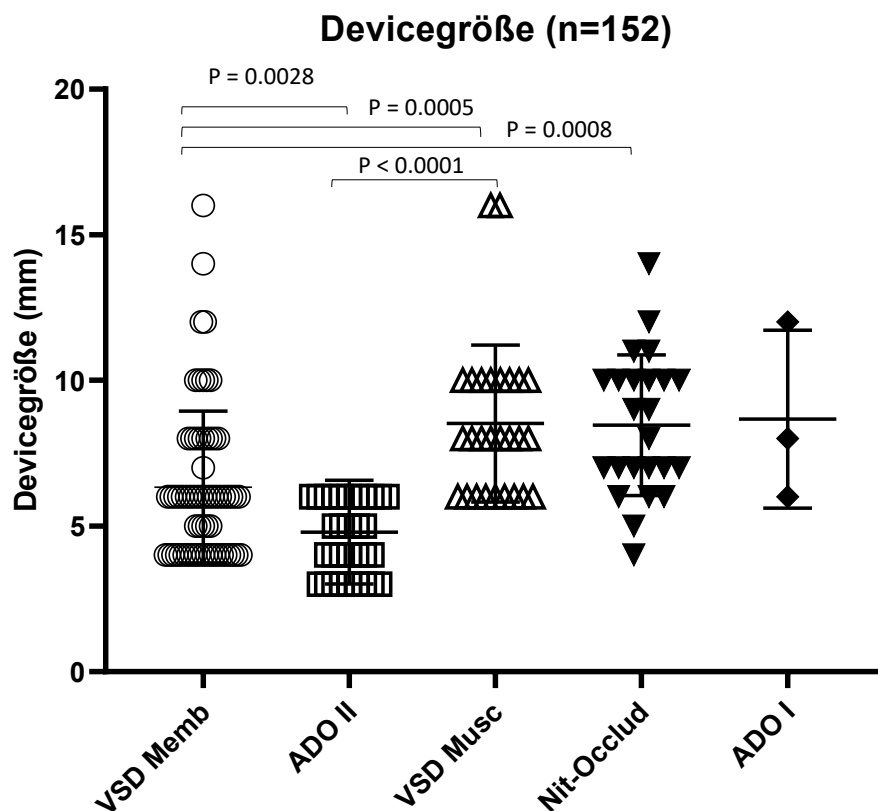
**Tabelle 2:** Implantationsdaten (n=155)

	VSD Memb	ADO II	VSD Musc	Nit-Occlud®	ADO I	Rashkind
Anzahl	n=65	n=33	n=27	n=24	n=3	n=3
Alter bei Implantation	11,4 (0,5-65,1)	2,2 (0-54,9)	1,9 (0,2-34,5)	9,4 (0,6-57,7)	9 (2,3-46,8)	23,8 (12,1-26,9)
Körpergröße in cm	155 (65-188)	92 (49-183)	87 (56-176)	137,5 (66-185)	132 (87-184)	keine Angaben
Körpergewicht in kg	38 (6,7-117)	12,5 (3,2-104)	11 (4,1-64,5)	32,9 (5,9-87)	30 (12,1-72)	keine Angaben
Devicegröße in mm	6 (4-16)	5 (3-6)	8 (6-16)	8,5 (4-14)	8 (6-12)	15 (12-17) *

\* n=2, wegen fehlender Angaben

Generell gab es Unterschiede zwischen den Gruppen der benutzten Okkluder, wie in Tabelle 2 dargestellt. Die Gruppe der VSD Memb hatte das höchste Median-Alter mit 11,4 Jahren, welches sich signifikant unterschied von den beiden anderen Gruppen (VSD Memb vs. VSD Musc  $p=0.0028$  und vs. ADO II  $p=0.01$ ). Die Gruppe der Nit-Occlud® zeigte keinen signifikanten Unterschied. ADO I und Rashkind wurden aufgrund ihrer

geringen Patientenanzahl nicht berücksichtigt. Die Altersunterschiede waren kongruent und damit unterschieden sich die Gruppen auch signifikant in Bezug auf Größe und Gewicht (VSD Memb vs. VSD Musc  $p < 0.0001$  und vs. ADO II  $p = 0.003$ ). Des Weiteren ist die Devicegröße signifikant unterschiedlich in den jeweiligen Okkludergruppen. Die kleinste Devicegröße hatte die Gruppe mit ADO II und die größte Devicegröße wurde verwendet in der Gruppe der VSD Musc und der Nit-Occlud®. Eine Übersicht der Devicegröße in den 5 größten Patientengruppen erfolgte gesondert in Abbildung 12.



**Abbildung 12:** Übersicht der Devicegröße in mm (Y-Achse) für die 5 größten Patientengruppen (X-Achse) mit Berechnung der Signifikanz zwischen den Gruppen (Median+Range).

Der enddiastolische Druckwert im linken Ventrikel vor Intervention wurde bestimmt als Ausdruck der Volumenbelastung und war im Median mit einem Wert zwischen 7-10mmHg für alle Gruppen noch normal. Allerdings zeigte er in allen Gruppen maximale Werte bis 20mmHg.



### 3.4 Follow-up der Gesamtgruppe

Insgesamt verstarben in der Gesamtgruppe unabhängig von der Dauer des FUs 6 Patienten. Diese Todesfälle werden im weiteren Ergebnisteil detailliert erläutert. Der AV-Block III° als schwerwiegendste Komplikation trat einmal auf. Der klinische Fall dieser Patientin wird im Folgenden ebenfalls ausführlich dargestellt. 4 Okkluder mussten operativ explantiert werden. Die Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

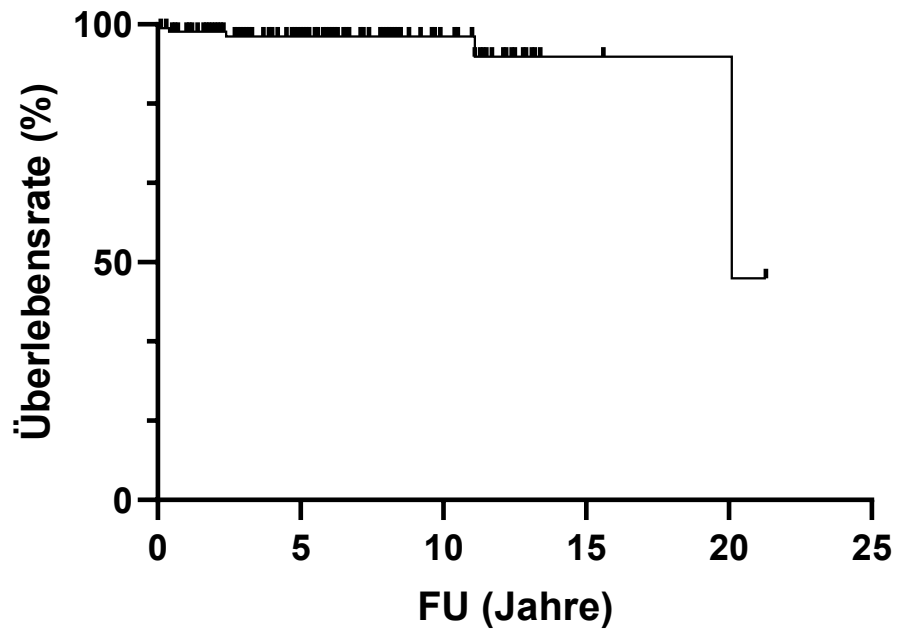
**Tabelle 3** Ergebnisse der Gesamt-Gruppe bezüglich Dauer des FUs, Vorhandensein eines Rest-Shunts, AV-Blöcke III° und explantierter Okkluder (n=155)

Anzahl	Nit-					
	VSD Memb n=65	ADO II n=33	VSD Musc n=27	Occlud® n=24	Rashkind n=3	ADO I n=3
lost to follow-up	12	6	7	1	0	1
follow-up > 1 Jahr	48	24	20	21	3	2
follow-up < 1 Jahr	5	3	0	2	0	0
	n=53	n=27	n=20	n=23	n=3	n=2
FU (Jahre)	6,5 (0,5-13,1)	2,8 (0,1-6,3)	8,3 (1,8-13,4)	6,2 (0,1-12,8)	20,1 (15,6-21,3)	8,4 (5,8-11,1)
Rest-Shunt	5 (7,7%)	5 (15,2%)	3 (11,1%)	7 (29,2%)	0	0
Verstorben	2 (3,1%)	1 (3%)	2 (7,4%)	0	1 (33,3%)	0
AV-Block III°	<b>1</b>	0	0	0	0	0
Okkluder-Explantation	<b>2</b>	0	0	<b>2</b>	0	0

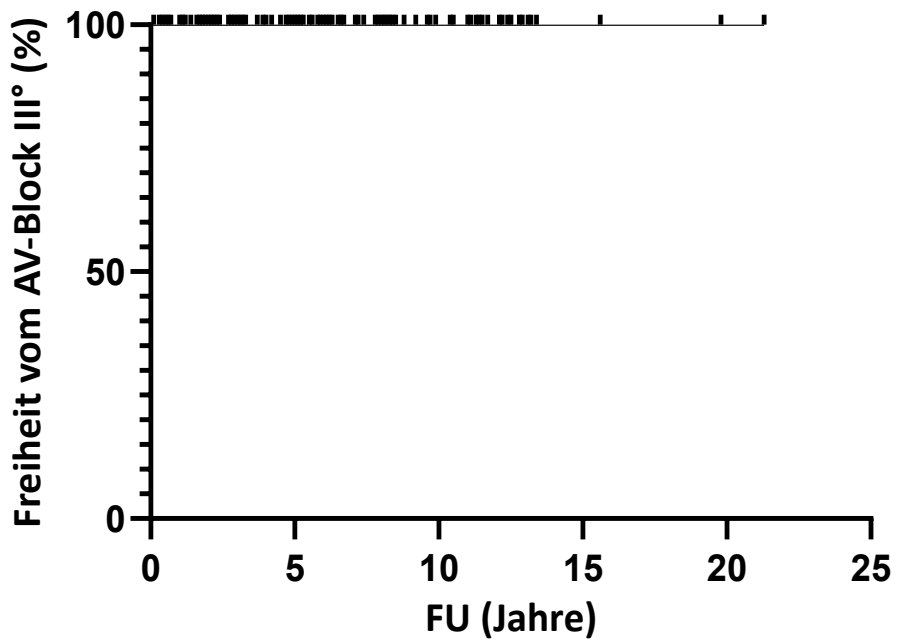
Das Auftreten von Todesfällen und AV-Blöcken III° aus Tabelle 3 ist im zeitlichen Verlauf des FUs grafisch in Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

In der Abbildung 13 zeigt sich in der Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate, dass 3 Patienten im ersten Jahr nach Intervention verstarben. 3 weitere Patienten verstarben circa 2, 11 und 20 Jahre nach Intervention.

Bei der Darstellung der Freiheit vom AV-Block III° ist in der Abbildung 14 der AV-Block III° ganz zu Beginn der X-Achse (am 7. Tag nach Intervention), in der fast vollständig horizontal verlaufenden Kurve, kaum auszumachen.



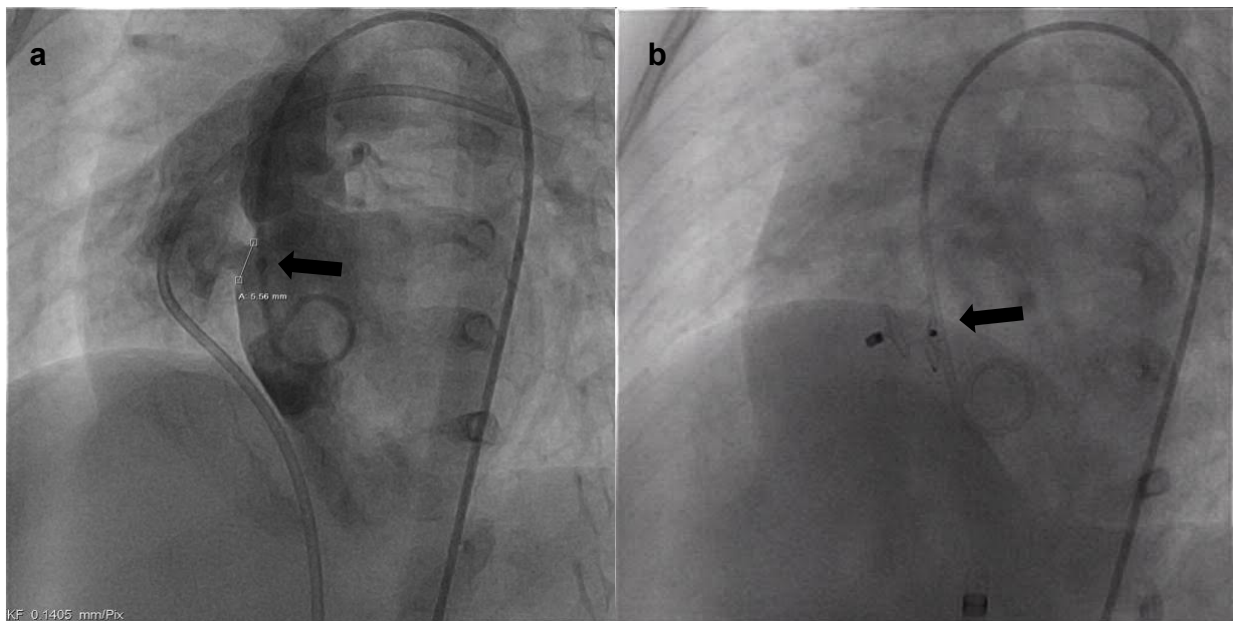
**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Prozent (Y-Achse) im Verlauf des FUs in Jahren (X-Achse).



**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve zur Freiheit vom AV-Block III° in Prozent (Y-Achse) im Verlauf des FUs in Jahren (X-Achse).

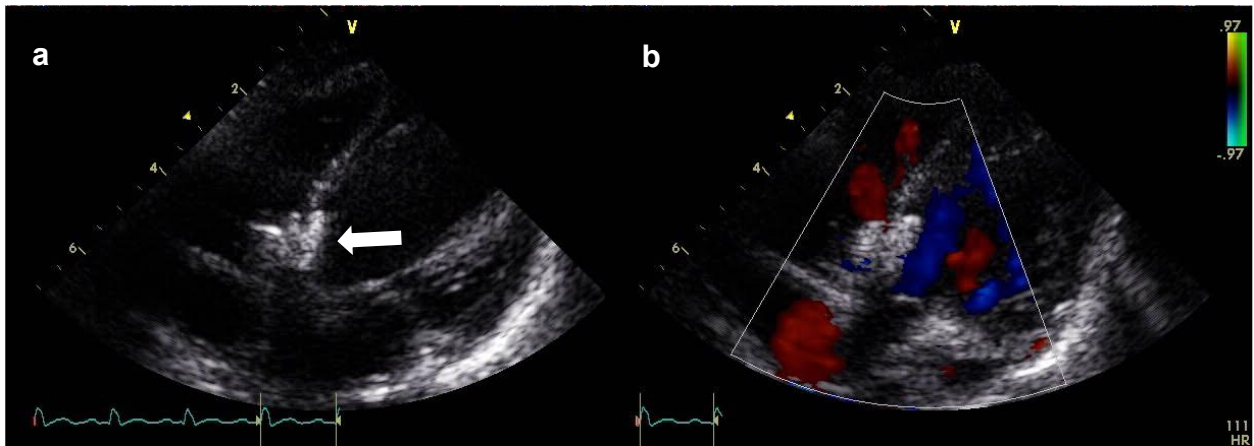
### 3.4.1 Klinischer Fall zu einem implantierten Amplatzer™ Membranous VSD Occluder

Im Folgenden wird der klinische Fall einer Patientin geschildert, bei welcher der VSD Memb eingesetzt wurde. Im Rahmen der ärztlichen U2-Untersuchung, die vom dritten bis zehnten Lebenstag bei Neugeborenen durchgeführt wird, fiel bei der Auskultation ein Herzgeräusch auf. In der anschließenden Echokardiographie wurde ein membranöser VSD in subaortaler Lage diagnostiziert. Zudem war das Baby durch vermehrtes Schwitzen klinisch aufgefallen. Daraufhin wurde die Patientin an die kinder-kardiologische Abteilung des DHZB überwiesen. Hier erfolgte dann im Alter von 11 Monaten bei einer Körpergröße von 76cm und einem Körpergewicht von 9,6kg der interventionelle Verschluss des VSDs mit einem Amplatzer™ Membranous VSD Occluder (6mm), wie in Abbildung 15 zu sehen.



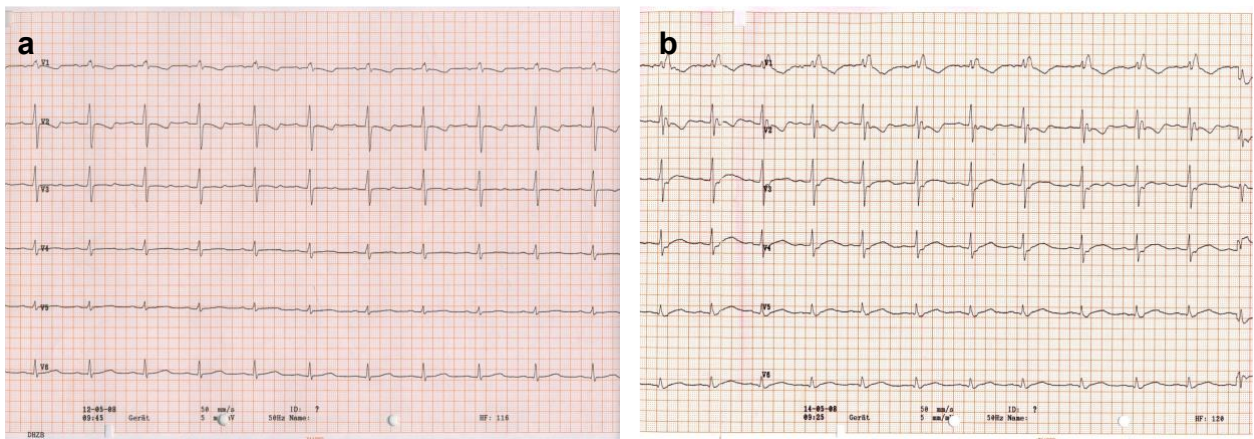
**Abbildung 15:** **a** Darstellung des membranösen VSD (Durchmesser: 5,56mm) mit Kontrastmittelübertritt. **b** Darstellung des implantierten VSD Memb Occluder (6mm).

Nach der erfolgreichen Implantation des Okkluders bestand eine stabile Lage des Okkluders mit ausreichendem Abstand zur AK (siehe Abb. 16). Ein Restshunt lag nicht vor. Zudem gab es keine AK- oder TKI.



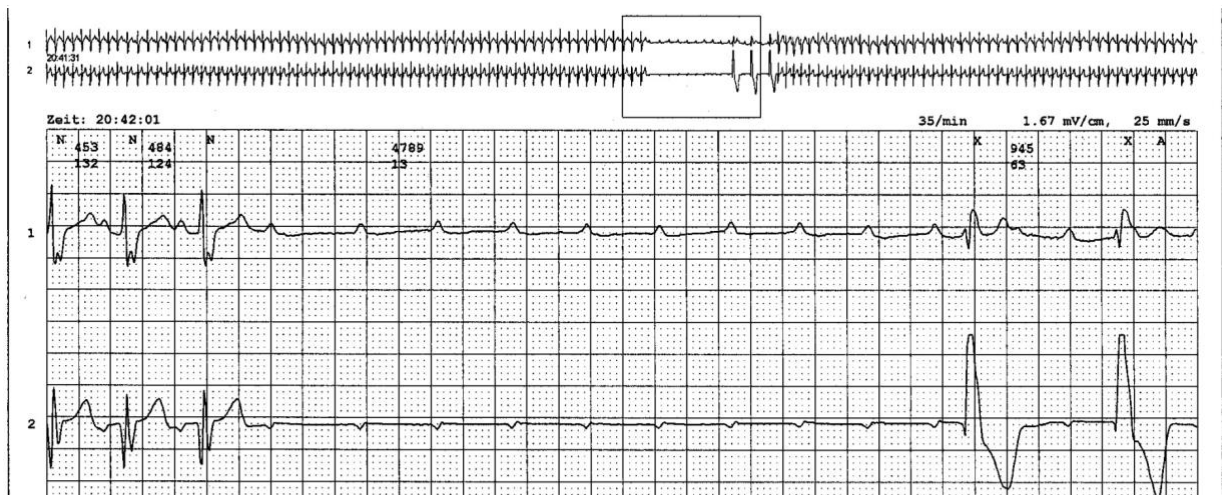
**Abbildung 16:** a Echokardiographie mit einem regelrecht sitzenden VSD Memb Okkluder (Pfeil). b Kein Nachweis eines Restshunts in der Dopplerechokardiographie.

Einen Tag nach Intervention zeigte das routinemäßig durchgeführte EKG einen neu aufgetretenen kompletten Rechtsschenkelblock (RSB) (siehe Abb. 17b). Bis zur Entlassung der Patientin am 3. postinterventionellen Tag nach klinisch völlig unauffälligem Verlauf zeigte sich keine Veränderung des täglich abgeleiteten EKGs.



**Abbildung 17:** a EKG vor Intervention. b EKG nach Intervention mit komplettem Rechtsschenkelblock.

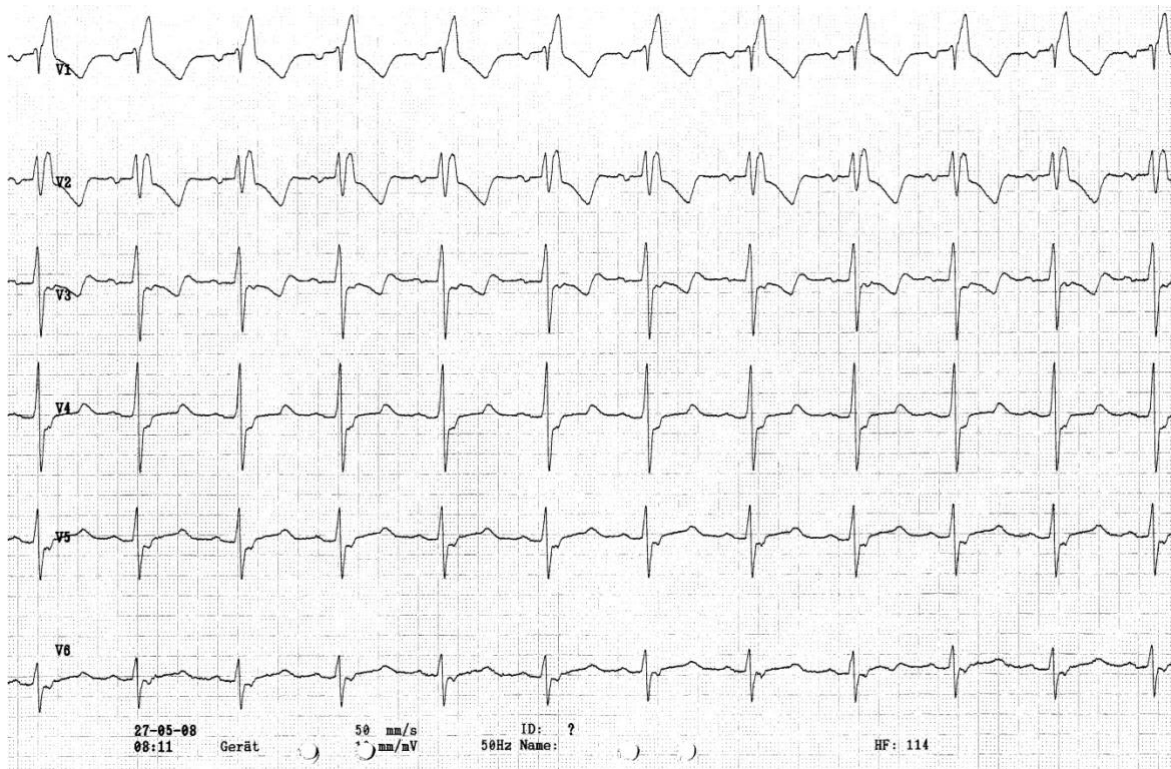
Am 4. Tag nach Entlassung, der dem 7. Tag nach Intervention entsprach, wurde die beschwerdefreie Patientin beim niedergelassenen Kinderarzt vorgestellt, der bei einer EKG-Kontrolle Rhythmusstörungen mit wechselnder QRS-Morphologie bemerkte. Daraufhin wurde die Einweisung ins DHZB veranlasst, wo sich im EKG ein intermittierender AV-Block III° mit Pausen bis zu 4,8 Sekunden zeigte (siehe Abb. 18).



**Abbildung 18:** EKG mit AV-Block III° am 7. postinterventionellen Tag.

Daraufhin erfolgte im DHZB am 8. Tag nach Intervention die operative Explantation des VSD Memb. Der VSD wurde operativ mit einem Patch verschlossen. Direkt postoperativ bestand zunächst weiterhin ein AV-Block III° mit AV-Ersatzrhythmus. Es erfolgte ein DDD-Pacing und die dreimalige Gabe von Prednisolon.

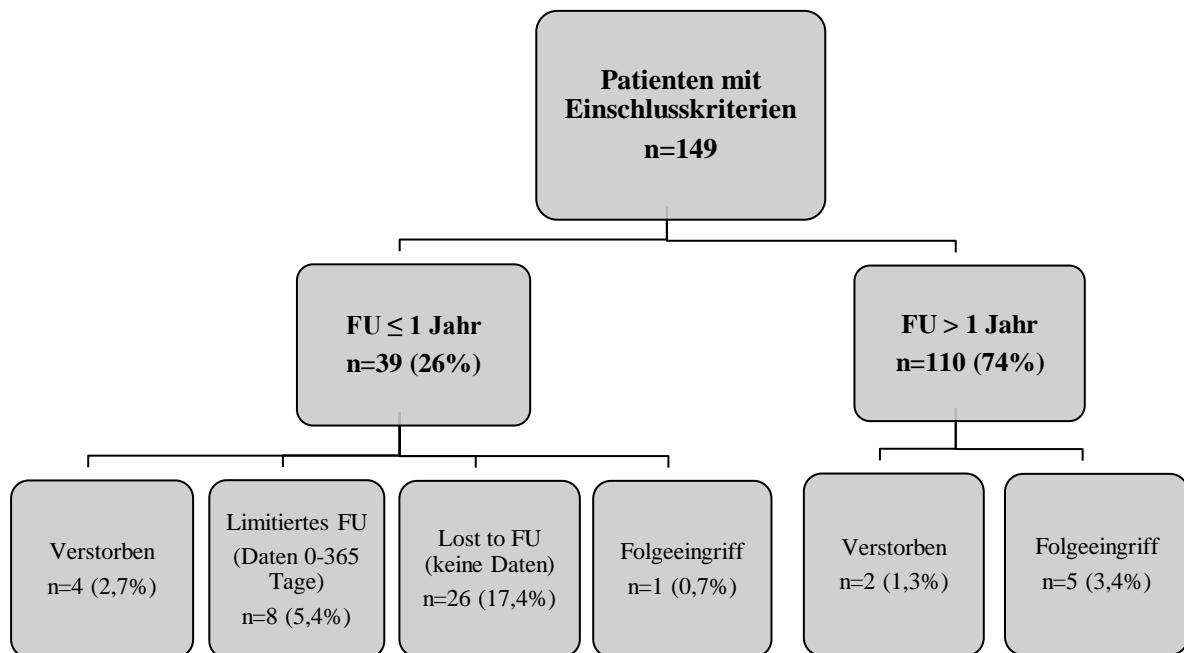
Am 1. postoperativen Tag zeigte sich wieder ein durchgehender Sinusrhythmus mit Überleitung sowie ein kompletter RSB (siehe Abb. 19).



**Abbildung 19:** EKG mit Sinusrhythmus am 1. postoperativen Tag.

Sechseinhalb Jahre nach dem operativen VSD-Verschluss zeigt sich ein optimaler postoperativer Verlauf bei der nun siebeneinhalb Jahre alten Patientin. Der Patch liegt in situ, es besteht kein Restdefekt und kein AV-Block mehr. Zudem zeigen sich klinisch keine kardiologischen Belastungszeichen.

### 3.5 Langzeit-Follow-up



**Abbildung 20:** Follow-up-Diagramm der gesamten Studiengruppe (n=149)

Um langfristige Ergebnisse berichten zu können, wurden in die FU-Gruppe nur Patienten mit einer Intervention genommen, bei denen eine Nachuntersuchung über ein Jahr nach der Implantation des Okkluders stattgefunden hatte.

**Insgesamt erfüllten 105 Patienten die Kriterien der FU-Gruppe, bei denen so das FU > 1 Jahr erhoben wurde. Bei 5 der 110 Patienten mit einem FU > 1 Jahr erfolgte noch ein weiterer interventioneller Eingriff, weshalb sie nicht Teil der letztendlichen FU-Gruppe von 105 Patienten waren.** Eine Übersicht ist in der obigen Abbildung 20 zu sehen.

Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum betrug 1,1 Jahr und drei Wochen und der längste 21,3 Jahre. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum beträgt 6,3 (1,1-21,3) Jahre. Die verschiedenen Nachbeobachtungszeiträume sind in der Abbildung 21 dargestellt.

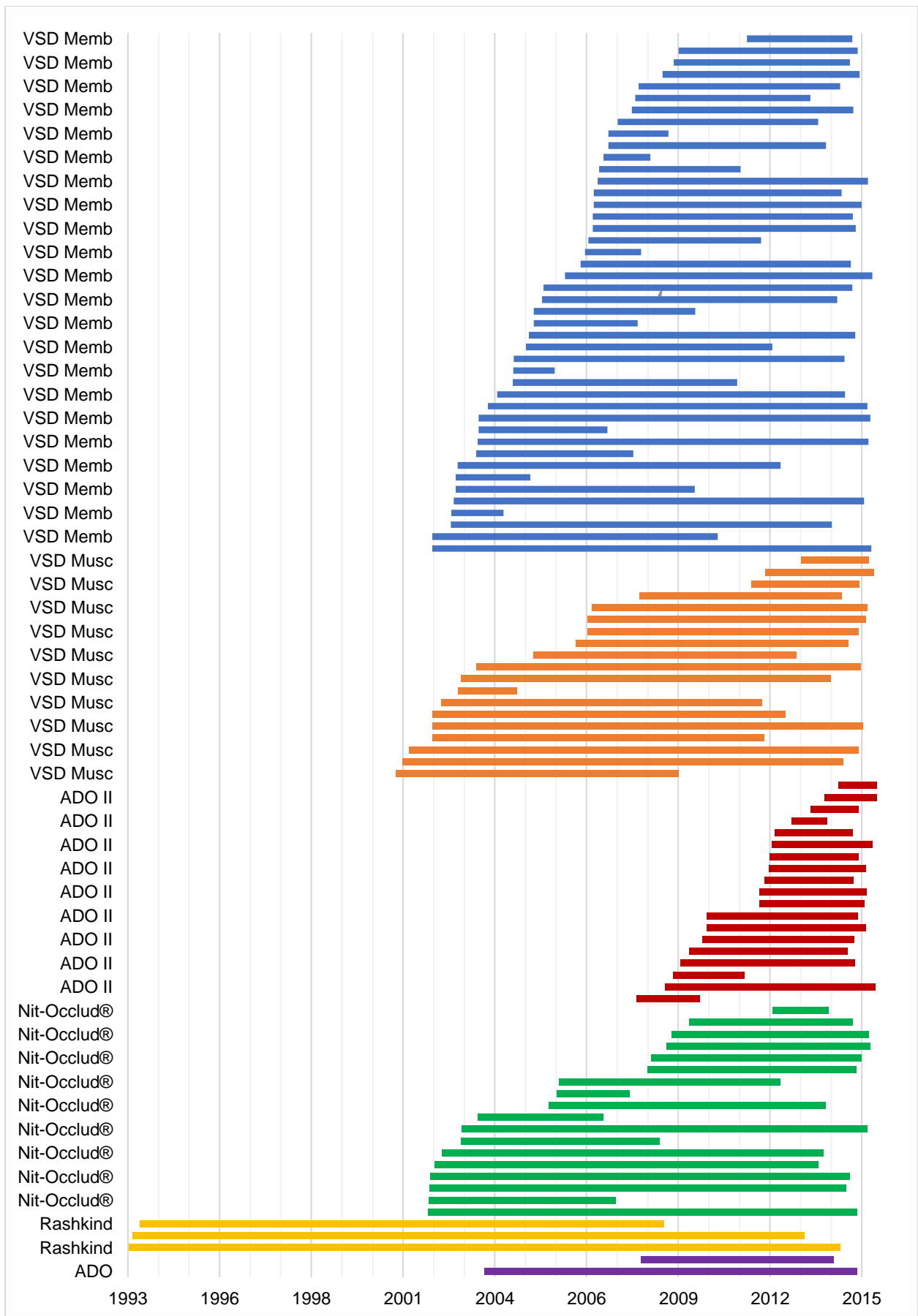


Abbildung 21: FU in Jahren (X-Achse) nach Okkluder (Y-Achse); (n=105).

Bei der Betrachtung der Dauer des FUs wird ersichtlich, dass der Okkluder mit der längsten Beobachtungszeit die 3 Rashkind Occluder sind. Dies ist bedingt durch ihre frühe Implantation und sie sind eher von historischem Interesse. Die größte Anzahl der Implantationen sind die des VSD Memb Okkluders. Die Beobachtungsintervalle des VSD Musc Okkluders und der Nit-Occlud® Le-VSD ähneln sich in Interventionsdatum und Dauer der Beobachtung.

Der ADO II wurde eher in der jüngeren Vergangenheit implantiert. Infolgedessen sind hier die Beobachtungsintervalle am kürzesten. Eine weniger relevante Rolle im DHZB spielt der ADO I.

Eine Übersicht der Ergebnisse der Langzeit-FU-Gruppe ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4** Ergebnisse der FU-Gruppe bezüglich Dauer des FUs, Vorhandensein eines Rest-Shunts, (behandlungsbedürftiger) HRST und explantierter Okkluder (n=105)

	VSD Memb	ADO II	VSD Musc	Nit-Occlud®	Rashkind	ADO I
Anzahl	n=44	n=19	n=19	n=18	n=3	n=2
Verstorben im FU	1 (2,3%)	0	0	0	1 (33,3%)	0
FU (Jahre)	6,9 (1,2-13,1)	2,9 (1-6,3)	8,2 (1,8-13,4)	6,3 (1,7-12,8)	20,1 (15,6-21,3)	8,4 (5,8-11,1)
Rest-Shunt	3	4	1	7	0	0
AV-Block (gesamt)	0	0	0	0	0	0
HRST (gesamt)	0	0	1	0	3	3
Schenkelblock	0	0	0	0	0	1
Okkluder explantiert	0	0	0	0	0	0

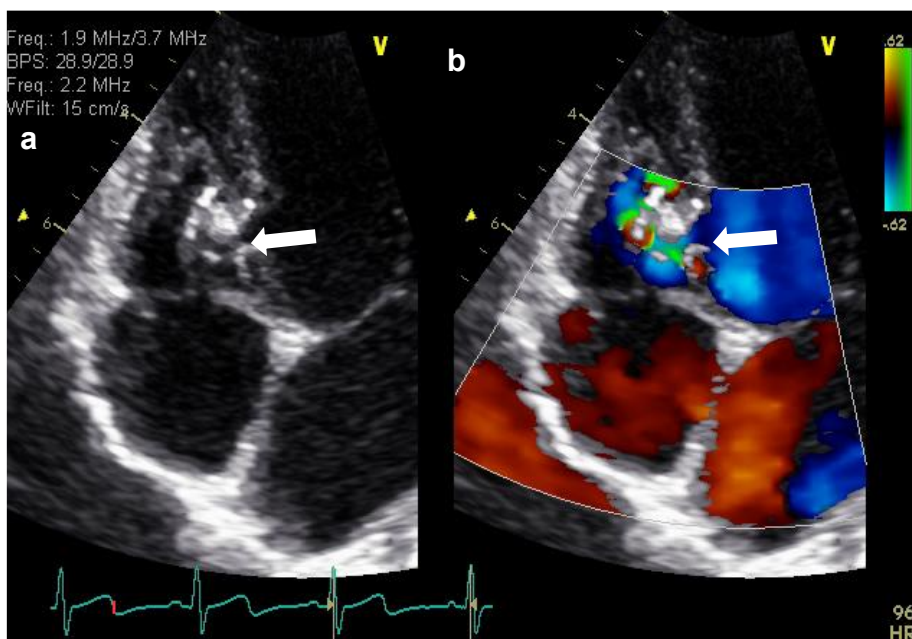
### 3.5.1 Restshunt

In der Gruppe von 105 FU-Patienten ergab sich zunächst bei 20 Patienten nach dem Befund im Arztbrief ein Restshunt, wie in Abbildung 22 dargestellt. Anschließend wurden die Echokardiographien und Angiographien der 12 am DHZB nachuntersuchten Patienten mit einem positiven Restshuntbefund im Arztbrief nachkontrolliert. Hierbei



stellte sich heraus, dass sich bei 5 dieser 12 Patienten gar kein verbleibender Restshunt nachweisen ließ. Eine solche Nachkontrolle der 8 nicht am DHZB nachkontrollierten Patienten war aufgrund fehlender Echokardiographien und Angiographien dieser Patienten nicht möglich.

So ergab sich letztlich bei insgesamt 15 Patienten aus der FU-Gruppe ein Restshunt (14,3%). Auch minimale und hämodynamisch nicht relevante Restshunts wurden hierzu gezählt. Eine bedeutsame Hämolyse wurde dem klinischen Standard entsprechend vor der Entlassung durch Laboruntersuchungen und Urinstreifen ausgeschlossen.

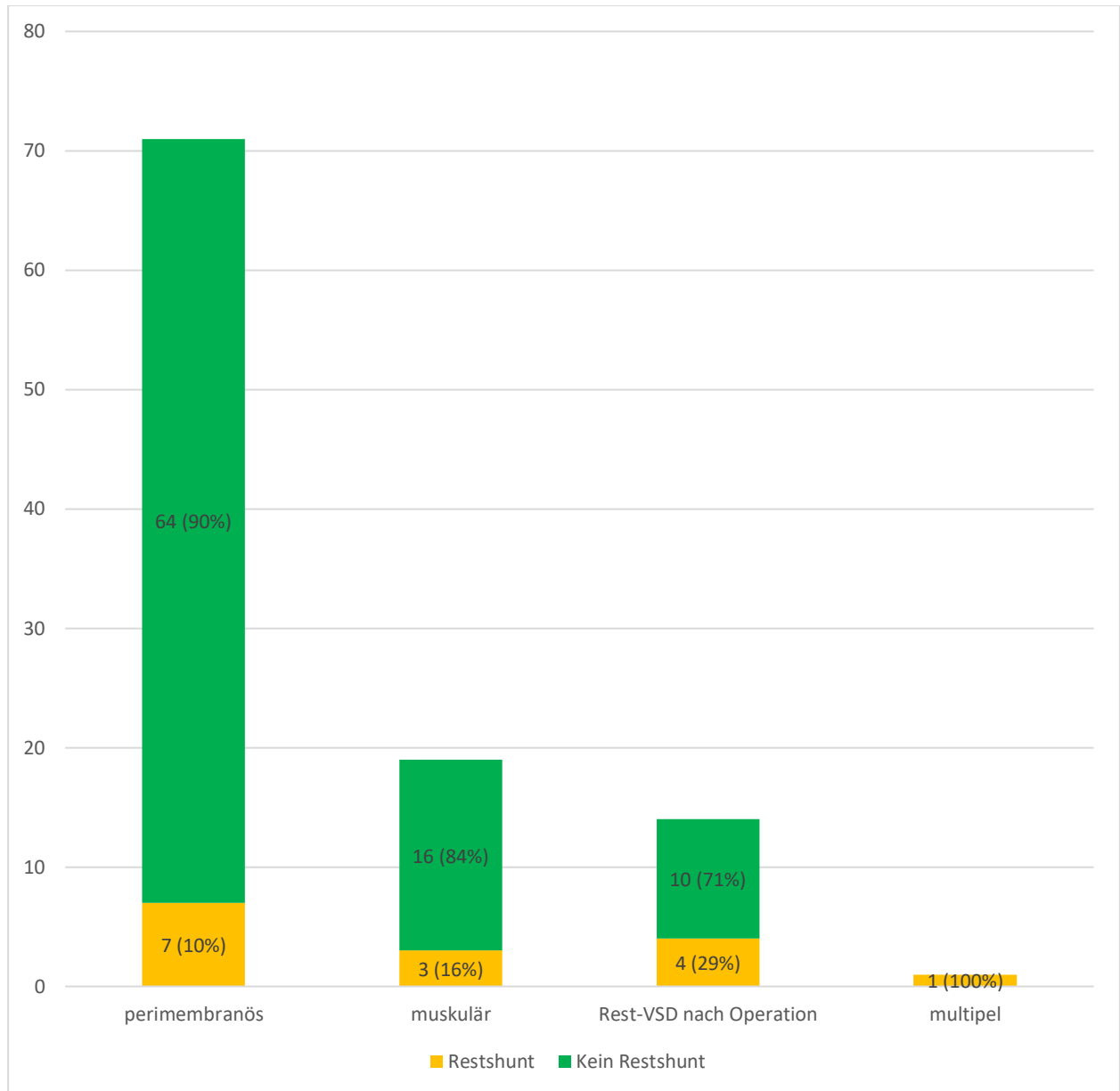


**Abbildung 22:** a Echokardiographie eines muskulären VSDs mit einem implantierten ADO II (4/4mm) und Restshunt (Pfeil). b Nachweis des Restshunts (Pfeil) in der Dopplerechokardiographie.

Gestaffelt nach Arten der VSD (siehe Abb. 23) zeigt sich, dass in der Langzeit-FU-Gruppe der mit Abstand am häufigsten perimembranöse VSD mit einer Verschlussrate von 90% auch das beste Ergebnis erzielt. Die zweitbeste Verschlussrate von 84% erzielt die Gruppe der Patienten mit muskulärem VSD, gefolgt von den Patienten mit einem Rest-VSD nach Operation und einem Patienten mit multiplen Defekten.

Bei einer der Patientinnen, deren perimembranöser VSD mit einem Nit-Occlud® verschlossen wurde, ist darauf hinzuweisen, dass der Defekt bis drei Jahre nach dem interventionellen Verschluss keinen Restshunt aufwies. Dieser trat erst zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung in Erscheinung, bei der sich die Patientin mit ihrem Fötus in

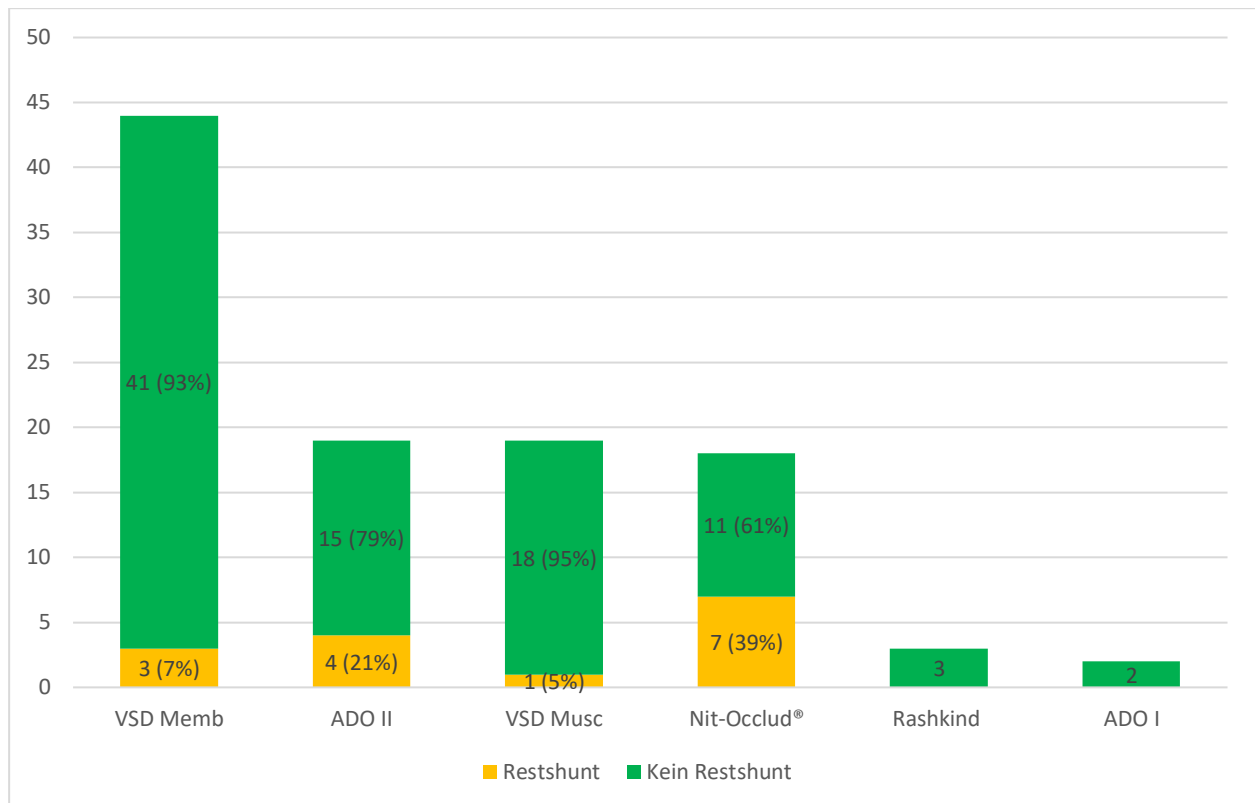
der 40. Schwangerschaftswoche befand. Würde man diesen Restshunt aus der Gruppe der perimembranösen VSD herausrechnen, ergäbe sich lediglich noch eine Restshuntrate von 8% und eine Verschlussrate von 92%.



**Abbildung 23:** Ergebnisse der FU-Gruppe (n=105) bezüglich des Vorhandenseins eines Rest-Shunts gruppiert nach Arten des VSDs (X-Achse). Y-Achse: Absolute Anzahl der Patienten mit prozentualen Anteil in Klammern dahinter.

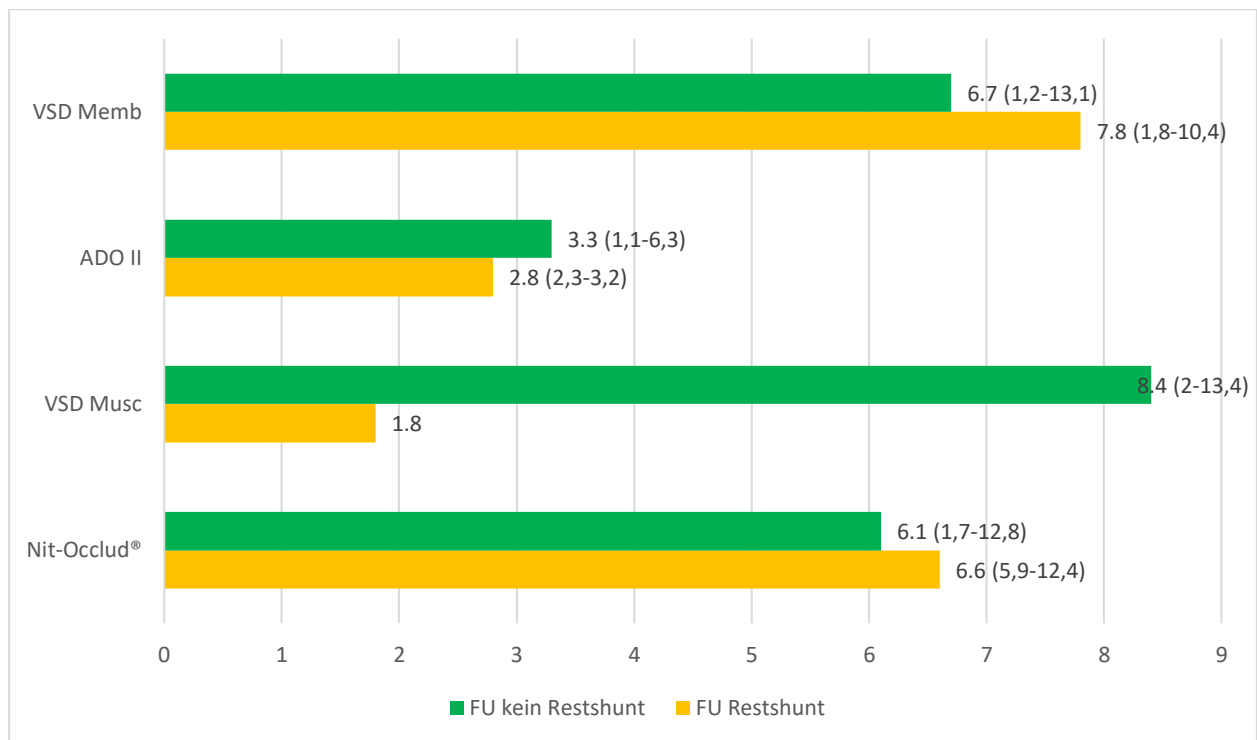
Bei insgesamt 3 der 44 Patienten mit einem VSD Memb, 4 der 19 Patienten mit einem ADO II, 1 der 19 Patienten mit einem VSD Musc, 7 der 18 Patienten mit einer Nit-Occlud®, keinem der 3 Patienten mit einem Rashkind-Occluder und keinem der 2

Patienten mit einem ADO I wurde in den Nachsorgeuntersuchungen ein Restshunt in der Echokardiographie nachgewiesen (siehe Abb. 24). Folglich wurde der Defekt in der FU-Gruppe in 85 Fällen erfolgreich verschlossen (85,7%) und die Nit-Occlud®-Gruppe zeigt den höchsten Anteil an Restshunts.



**Abbildung 24:** Ergebnisse der FU-Gruppe (n=105) bezüglich des Vorhandenseins eines Rest-Shunts gruppiert nach implantiertem Okkluder (X-Achse). Y-Achse: Absolute Anzahl der Patienten mit prozentualen Anteil in Klammern dahinter.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Verschlussrate und einer kurzen FU-Dauer darzustellen, wurde dies in der folgenden Abbildung 25 aufgeschlüsselt. Der größte Unterschied von medianer FU-Dauer zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne Restshunt war in der Gruppe der VSD Musc Okkluder. Hier gab es jedoch lediglich einen Patienten, der einen Restshunt hatte. Bei den anderen drei Okkludersystemen war die Differenz der FU-Dauer deutlich geringer. Da in der FU-Gruppe weder bei den 3 Patienten mit einem Rashkind-Okkluder noch bei den 2 Patienten mit einem ADO I Okkluder ein Restshunt vorlag, sind diese Okkluder nicht in die Abbildung 25 aufgenommen.



**Abbildung 25:** Differenzierung der medianen FU-Dauer bezüglich des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens eines Restshunts bei den Patienten (n=105): FU-Dauer in Jahren (X-Achse) gestaffelt nach Okkludersystemen (Y-Achse); Angabe der medianen FU-Dauer mit Standardabweichung.

### 3.5.2 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

Die Patienten wurden bei den Untersuchungen im Anschluss an ihre Implantation eines Okkluders regelmäßig per EKG auf HRST untersucht. Bei den HRST, die in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst sind, handelt es sich ausschließlich um HRST, die eine Behandlung per SM, Ablation, Medikation oder sonstiger Therapie nach sich zogen. Nicht-therapiebedürftige HRST wurden in dieser Aufzählung und Tabelle nicht berücksichtigt.

Bei einem der 2 Patienten mit einem ADO I und einem der 3 Patienten mit einem Rashkind-Occluder traten jeweils verschieden therapiebedürftige HRST postinterventionell auf. Auch bei einem der 19 Patienten mit einem VSD Musc trat eine HRST auf, die eine Therapie erforderte. Hingegen traten bei keinem der 18 Patienten mit einem Nit-Occlud®, keinem der 19 Patienten mit einem ADO II und auch keinem der 44

Patienten mit einem VSD Memb nach dem interventionellen VSD-Verschluss therapiebedürftige HRST auf. Bei dem ADO I zählten hierzu ein RSB, Extrasystolen und Bradykardie, während nach VSD Musc-Verschluss Vorhofflimmern und nach dem Rashkind-Verschluss Extrasystolie, Tachykardie und Vorhofflimmern auftraten.

**Tabelle 5** Therapiebedürftige HRST (n=105)

	VSD Memb	ADO II	VSD Musc	Nit-Occlud®	Rashkind	ADO I
Anzahl	n=44	n=19	n=19	n=18	n=3	n=2
RSB	0	0	0	0	0	1
LSB	0	0	0	0	0	0
Extrasystolie	0	0	0	0	1	1
Bradykardie	0	0	0	0	0	1
Tachykardie	0	0	0	0	1	0
AV-Block I°	0	0	0	0	0	0
AV-Block II°	0	0	0	0	0	0
AV-Block III°	0	0	0	0	0	0
Vorhofflimmern	0	0	1	0	1	0

Bei dem einzigen Patienten, der einen VSD Musc erhielt und bei dem als Ereignis Vorhofflimmern beschrieben wurde, war vor Implantation des Okkluders bereits eine ausgeprägte restriktive Kardiomyopathie und supraventrikuläre Extrasystolen bekannt. Die Implantation des Okkluders erfolgte bei dem Patienten männlichen Geschlechts im Alter von 25 Jahren und die Implantation eines Schrittmachers 3 Monate nach dem interventionellen VSD-Verschluss.

### 3.5.3 Gedeihen: Größe/Gewicht

Bei den Patienten wurde am Tag der Intervention und bei den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen Körpergröße und Körpergewicht dokumentiert (siehe Tabelle 6). Daten zu Größe und Gewicht waren bei allen Patienten zum Zeitpunkt vor der

Intervention dokumentiert. Bei den FU-Untersuchungen wurden nur bei 100 von 105 Patienten die Körpergröße und das Körpergewicht dokumentiert.

**Tabelle 6:** Körpergröße und Körpergewicht am Tag der Intervention und beim bestmöglichen FU-Zeitpunkt, der im Median 6,4 (1,1-21,3) Jahre nach der Intervention liegt (n=105 bzw. n=100)

***Bei Intervention (n=105)***

Größe (in cm)	119 (56-185)	123,2 ± 39,1
Gewicht (in kg)	21 (4,1-100)	33 ± 26,1

***nach Intervention zum FU (n=100)***

Größe (in cm)	160,5 (90-185)	150,6 ± 26,3
Gewicht (in kg)	54,8 (10,5-116)	51,1 ± 25,6

### 3.6 Todesursachen

Von den 148 Patienten, die interventionell am DHZB behandelt wurden, verstarben insgesamt 6 Patienten, davon wurden 2 Patienten in einer Hybrid-Operation therapiert. Die Patienten Nummer 2 und Nummer 99 stammen aus der Follow-up Gruppe mit Untersuchungsergebnissen über ein Jahr nach dem interventionellen VSD-Verschluss. Die übrigen 4 Patienten erfüllten nicht dieses Kriterium der FU-Gruppe, da ihre letzte Folgeuntersuchung unter einem Jahr nach der Implantation lag. Um jedoch einen ausführlichen Bericht der Ergebnisse zu gewährleisten, wird auch über diese Patienten berichtet. Im Folgenden sind bei allen Patienten die Todesursache und der Todeszeitpunkt erläutert:

#### **Patient Nummer 2 (Follow-up-Gruppe), weiblich**

Diese Patientin verstarb 20 Jahre nach der Intervention im Alter von 47 Jahren vor einer geplanten SM-Implantation. Als Todesursache sind laut dem letzten Arztbrief „primär rhythmogene Ursachen anzunehmen“. Es erfolgte mit 6 Jahren ein operativer VSD-Verschluss und mit 27 Jahren dann der interventionelle VSD-Verschluss mit einem Rashkind-Occluder. 14 Jahre danach lag der Schirm in Situ und es war kein Restshunt nachweisbar. 16 Jahre nach Intervention erfolgte dann eine Isthmusablation zur Ablation eines inzisionalen Vorhofflatterns. Bei der letzten FU Untersuchung, 20 Jahre nach

Intervention, wurde eine ausgeprägte ventrikuläre, supraventrikuläre Extrasystolie teilweise als Couplet, Triplet, Bigeminus, 3 supraventrikuläre Tachykardien über maximal 6 Schläge, keine ventrikuläre Tachykardie und ein kompletter RSB diagnostiziert. Zudem lag eine pulmonale Hypertonie vor.

#### **Patient Nummer 99 (Follow-up-Gruppe), männlich**

Der Todeszeitpunkt lag 2,4 Jahre nach dem interventionellen VSD-Verschluss mit einem VSD Memb und ereignete sich im Alter von 41 Jahren. Zur Todesursache waren selbst in den Akten des Archivs keine Informationen verfügbar. Gut 2 Monate vor seinem Tod wurde der Patient jedoch aufgrund einer ausgeprägten Herzinsuffizienz auf die Eurotransplant-Liste für eine Organspende gesetzt. Zu diesem Zeitpunkt lag ein kompletter LSB mit konsekutiven Erregungsrückbildungsstörungen vor. Ein Restshunt war nicht gegeben und der Schirm lag in Situ. Zudem lag eine leichte pulmonale Druckerhöhung vor. Der mittlere pulmonalarterielle (PA)-Druck betrug 30mmHg.

#### **Patient Nummer 118, männlich**

Aufgrund eines Multiorganversagens mit Niereninsuffizienz verstarb dieser Patient im Alter von 77 Jahren; 11 Jahre nach dem interventionellen Eingriff. Bei seiner letzten FU-Untersuchung ein halbes Jahr nach dem Eingriff lag der VSD Memb in Situ. Des Weiteren bestand ein kleiner Links-Rechts-Shunt sowie ein bereits vor dem Kathetereingriff bestehendes Vorhofflimmern und ein implantierter SM.

#### **Patient Nummer 124, weiblich**

Bei dieser im Alter von 4 Tagen in einer Hybrid-Operation therapierte Patientin kam es zu einer akzidentellen Perforation der freien linksventrikulären Wand bei interventionellem VSD-Verschluss in der Hybrid-Operation. Die Patientin verstarb einen Monat später. Als Todesursache wurden Gerinnungsstörungen angegeben. Bei dem implantierten Okkluder handelte es sich um einen ADO II.

#### **Patient Nummer 143, weiblich**

Diese an einem rechten Doppelausstromventrikel (DORV) und einer Transposition der großen Arterien (TGA) leidende Patientin verstarb im Alter von 7 Monaten, knapp 2 Wochen nach der Hybrid-Operation. Nach Umstellung auf univentrikuläre Funktion

wegen kardialer Dekompensation verstarb die Patientin in tabula, da sich kein ausreichender Kreislauf herstellte. Der verwendete Okkluder war ein VSD Musc.

**Patient Nummer 149, weiblich**

Im Alter von 2 Jahren verstarb diese Patientin 4 Monate nach der Intervention, bei der ein VSD Musc implantiert wurde. Die Intervention erfolgte bei Zustand nach Switch-Operation der TGA. Die Todesursache war auch in den Akten nicht zu finden.



### 3.7 Patienten mit zwei Interventionen

148 Patienten in 154 Eingriffen wurden am DHZB interventionell an einem VSD behandelt und erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. So hatten insgesamt 6 (4,1%) der Patienten jeweils zwei Interventionen (siehe Tabelle 7). Teilweise wurden bei ein und demselben Patienten hierbei verschiedene Okkluder in den zwei Eingriffen verwendet. Um die Ergebnisse der FU-Gruppe, die teilweise nach Okkludern aufgeschlüsselt sind nicht zu verfälschen, werden diese Patienten mit zwei Interventionen nicht in den Ergebnissen der FU-Gruppe dargestellt, sondern hier separat erläutert.

Bei 5 der 6 Patienten mit zwei Interventionen konnte ein FU ermittelt werden. Der sechste Patient war „lost to follow-up“. Bei 4 der 6 Patienten ergab sich ein FU von über einem Jahr. Im Folgenden werden die Ergebnisse der 5 Patienten mit FU präsentiert. Keiner dieser Patienten verstarb im Beobachtungszeitraum.

**Tabelle 7** Patienten mit zwei Interventionen (n=6)

Patient	Geschlecht	Alter bei Intervention (in Jahren)	Okkluder	Größe des Okkluders	Follow-up (in Jahren)
I	w	0,8	ADO II	6/6	3,0
		0,9	ADO II	6/4	2,8
II	m	51,6	VSD Memb	6	5,2
		55,7	ADO II	6/6	1,1
III	m	4,0	2x VSD Musc	8 & 6	7,2
		5,7	Nit-Occlud®	6/8	5,5
IV	m	0,2	ADO II	6/4	5,1
		0,3	ADO II	6/4	5,0
V	m	0,6	Nit-Occlud®	5/4	0,1
		0,7	Nit-Occlud®	4/4	0,0
VI	m	11,2	VSD Musc	16	lost to Follow-up
		11,2	VSD Musc	10	

### **Patient I**

Hier war bei der FU-Untersuchung kein Restshunt vorhanden. Therapiebedürftige HRST wurden ebenso nicht festgestellt. Im Juni 2013 kam es zu einem operativen Patchverschluss weiterer multipler VSD, nicht aber zu einer Explantation der bereits interventionell eingebrachten Schirme.

### **Patient II**

Bei diesem Patienten bestand beim letztmaligen FU ein minimaler Restshunt im Bereich des ADO II. Nach der ersten Intervention wurde bei diesem Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert, was auch nach der zweiten Intervention bestand. Hinzu kam nach der zweiten Intervention die Diagnose eines AV-Blocks I. Grades, der therapiert wurde.

### **Patient III**

Eine SM-Implantation erfolgte hier bereits im Jahr 2003 vor den Interventionen im DHZB. In den FU-Untersuchungen konnte weder ein Restshunt noch eine neu aufgetretene und therapiebedürftige HRST diagnostiziert werden.

### **Patient IV**

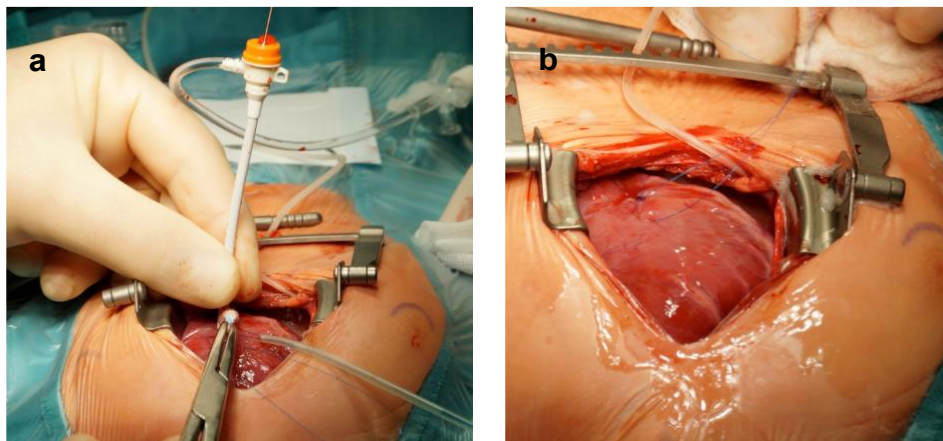
Bei diesem Patienten wurde der zweite Okkluder in den gleichen VSD implantiert wie der erste. In der letzten FU Untersuchung des Patienten 5 Jahre nach Implantation waren keine therapiebedürftigen HRST oder ein Restshunt aufgetreten, jedoch bestand ein kleiner weiterer VSD.

### **Patient V**

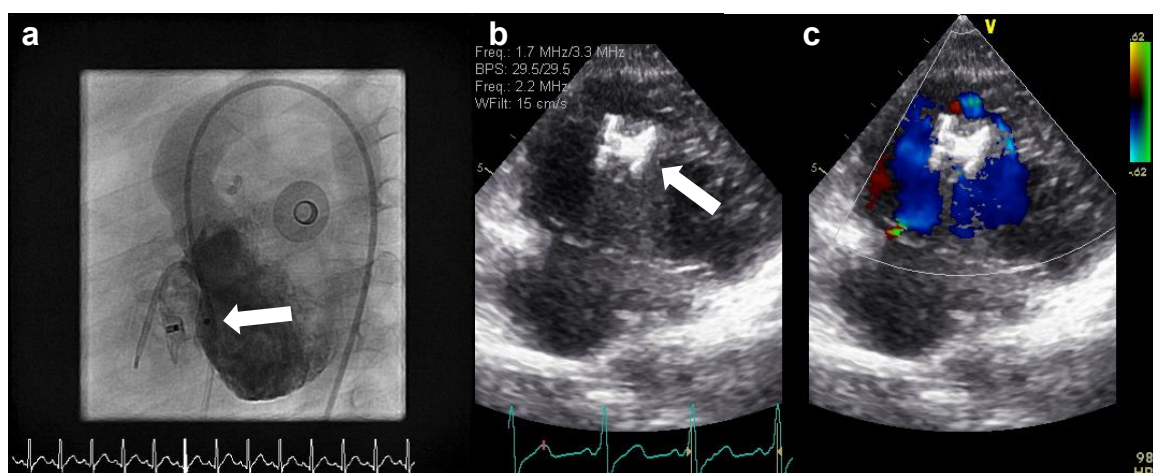
Bei diesem Patienten wurden beide Coils eine Woche beziehungsweise einen Monat nach den Implantationen explantiert und es erfolgte ein chirurgischer Verschluss. Vor Explantation war es zu ventrikulären Tachykardien und einem kompletten RSB gekommen. 2006 erfolgte dann nochmals eine Re-Operation wegen eines großen Rest-VSDs. Ein Restshunt bestand nicht bei diesem Patienten, jedoch multiple kleine VSD.

### 3.8 Hybrid-Patienten

Eine Intervention in Kooperation mit den Herzchirurgen wird als Hybrid-Operation bezeichnet. Hierbei wird am geöffneten Thorax der Okkluder über die Wand des rechten Ventrikels in den VSD eingesetzt (siehe Abb. 26). Diese Art des Eingriffs wurde in dieser Studie nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Insgesamt handelt es sich um 7 Patienten (4,7%) in der Gesamtgruppe der 149 Patienten, bei denen ein Hybrid-Eingriff durchgeführt wurde. In der Gruppe der 105 FU-Patienten gab es noch 4 (3,8%) Patienten mit einem Hybrid-Eingriff. In der Abbildung 27 ist ein so erfolgreich verschlossener VSD zu sehen.



**Abbildung 26:** a Eröffneter Thorax eines Patienten während eines Hybrid-Eingriffs. b Detailaufnahme des Nahtverschlusses der Herzwand



**Abbildung 27:** a Angiographie mit Kontrastmittel eines regelrecht sitzenden VSD Musc (6mm) in einem muskulären VSD nach Hybrid-Intervention. b Echokardiographie des gleichen Patienten mit regelrecht sitzendem Okkluder (Pfeil). c Dopplerechokardiographie ohne sichtbaren Restshunt am Okkluder.

## 4 Diskussion

Der interventionelle VSD-Verschluss gilt als alternative Therapieoption für muskuläre VSD und als mögliche Therapieoption für perimembranöse VSD, neben dem Standardverfahren des operativen Verschlusses. Die DGPK nennt in ihrer Leitlinie vom 15.12.2010 den interventionellen Verschluss von muskulären und perimembranösen Defekten bei ausgewählten Patienten als Möglichkeit der Therapie. Es wird jedoch in diesem Kontext darauf hingewiesen, dass sich der Großteil der therapiebedürftigen VSD im perimembranösen Teil des Septums befindet und bereits im Säuglingsalter verschlossen werden muss. Die Nähe zur AK und zum Reizleitungssystem des Herzens bei diesen Defekten verhindert häufig die interventionelle Therapie dadurch, dass die unnachgiebigen Implantate die Funktion dieser benachbarten anatomischen Strukturen stören. (17)

Mögliche Komplikationen sind hierbei das Verursachen eines AV-Blocks und/oder einer AI. Dieses Risiko besteht nicht bei Defekten, die weniger nah am Reizleitungssystem lokalisiert sind, wie muskuläre VSD. Generell ist die Entscheidung für einen interventionellen VSD-Verschluss also für jeden Patienten individuell zu treffen. Die größten Erfolgchancen haben hierbei größere Patienten mit muskulären VSD, die nicht nahe der Aortenklappe lokalisiert sind. Für die Einzelfallentscheidung spricht sich auch die Europäische Gemeinschaft für Kardiologie (ESC) auf europäischer Ebene in ihren Leitlinien aus, insbesondere bei Patienten mit erhöhten Risikofaktoren für eine Operation, zahlreichen bereits erfolgten Herzoperationen oder einem schwer möglichen operativen Zugang. (17, 53)

Diese monozentrische Analyse sollte Aufschlüsse über die Einflussfaktoren für Effektivität, periprozedurale Risiken und Nebenwirkungen und Langzeitergebnisse für den interventionellen VSD-Verschluss aufzeigen. Darüber hinaus ermöglichen die Ergebnisse der FU-Gruppe eine Aussage bezüglich der mittel- bis langfristigen Effektivität und Sicherheit des interventionellen VSD-Verschlusses. Zudem bietet der Vergleich der Resultate mit denen anderer Zentren eine Evaluationsbasis und einen weiteren Beitrag zur Optimierung dieser Therapiemethode.

## 4.1 Studiengruppe, VSD-Lokalisation und Eingriffsart

Insgesamt konnten in dieser Studie 149 Patienten mit angeborenem VSD in 155 Eingriffen erfolgreich interventionell am DHZB therapiert werden. Verglichen mit anderen internationalen Studien, wie in Tabelle 8 aufgelistet, handelt es sich hierbei um eine moderat große Studiengruppe.

Mit 95,3% (142/149) wurde hierbei der Großteil dieser Patienten perkutan therapiert und 4,7% (7/149) in einer Hybrid-Intervention.

Insgesamt 104 von 155 der interventionell behandelten VSD (67%) am DHZB sind perimembranös. Am zweithäufigsten sind die muskulären VSD mit 19% (29/155). Diese Häufigkeitsverteilung ähnelt der in anderen Studien, in denen ein Verhältnis von 70% perimembranöser und 15% muskulärer Defekte beschrieben wird. (4, 5). Die ESC definiert den interventionellen Verschluss perimembranöser VSD jedoch nur als eine mögliche Therapieoption. Der interventionelle Verschluss des muskulären VSDs wird von der ESC hingegen als klare Alternative zum operativen Verschluss erwogen. (53)

Insgesamt bleibt der VSD-Verschluss im Katheterlabor bisher eine eher seltene Intervention in Deutschland. Er wird nach dem aktuellen Herzbericht 2018 ungefähr 30 mal pro Jahr in Deutschland durchgeführt. (54)

Auch wenn von dem ADO I und Rashkind-Occluder nur jeweils 3 Okkluder eingesetzt wurden, beinhaltet unsere Studie Ergebnisse zu insgesamt 6 verschiedenen Arten von Okkludern. Es gibt nur wenige Studien, die unterschiedliche Devices monozentrisch oder multizentrisch verglichen haben. Nur in der Studie von Carminati et al. aus dem Jahr 2007 wurde eine genauso hohe Anzahl verschiedener Okkluder verglichen. (5) Alle anderen Studien verglichen weniger unterschiedliche Okkludersysteme oder meistens nur ein Okkludersystem.

## 4.2 Einflussfaktor Alter

Die größte vertretene Altersgruppe in diesen Interventionen ist die der 1-10-Jährigen mit 45,8% (71/154). Ein medianes Interventionsalter von 6,2 (0,01-66,1) Jahren, ein

medianes Körpergewicht zum Interventionszeitpunkt von 20,9 (3,2-117) kg und eine mediane Körpergröße von 117 (49-188) cm ermöglichen es, sich ein Bild vom Patientenprofil dieser spezifischen Intervention am DHZB zu machen. Das mediane Lebensalter zum Interventionszeitpunkt liegt in vielen anderen Studien im gleichen Bereich (5,6-9 Jahre). (5, 26, 28, 30, 55-59).

Betrachtet man das mediane Lebensalter bei Implantation zeigt sich, dass der VSD Musc mit 1,9 (0,2-34,5) Jahren und der ADO II mit 2,2 (0-54,9) Jahren im medianen Vergleich deutlich früher als die anderen Okkludersysteme implantiert wurden. Dieses mediane Alter liegt damit im Kleinkindalter und war in der statistischen Analyse signifikant niedriger (VSD Memb versus (vs.) VSD Musc  $p=0.0028$  und vs. ADO II  $p=0.01$ ). Das mediane Implantationsalter lag beim VSD Memb mit 11,4 (0,5-65,1) Jahren, beim Nit-Occlud® Lê VSD mit 9,4 (0,6-57,7) Jahren und beim ADO I mit 9 (2,3-46,8) Jahren hingegen schon im mittleren bis späten Kindesalter. Da mögliche Komplikationen besonders bei kleinen und jungen Patienten auftreten, empfehlen Zuo et al. ein abwartendes Verhalten bei Kindern, die jünger als 3 Jahre sind, sofern es der Zustand des Patienten erlaubt. (60) Auch Bentham et al. raten erst Schulkindern älter als 5 Jahren mit einem Körpergewicht über 15kg zu einem interventionellen Verschluss des perimembranösen VSD und davor zu einem abwartenden Verhalten. (14)

Das mediane Alter bei Implantation der Rashkind-Occluder lag bereits im Erwachsenenalter mit 23,8 (12,1-26,9) Jahren. Bei dem Rashkind Okkluder ist jedoch zu bedenken, dass er der erste überhaupt verwendete Okkluder im „off-label“-Gebrauch war, was eine Ursache für sein späteres Implantationsalter sein kann. Nach diesen ersten Erfahrungen mit der noch nicht ausgereiften Therapiemethode gab es eine Pause von mehreren Jahren, bevor sich mit Beginn des neuen Jahrtausends der interventionelle VSD-Verschluss als Therapieoption im DHZB etablierte.

Im chronologischen Verlauf der implantierten Okkluder zeigt sich, dass das DHZB ab dem Jahr 2000 vorwiegend Amplatzer™ VSD Occluder (VSD Memb und VSD Musc) implantierte. Ab 2010 wurden diese dann durch die im „off-label“-Gebrauch verwendeten Amplatzer™ Duct Occluder abgelöst.

### **4.3 Effektivität der Therapie und Restshuntrate**

Die beste Erfolgsquote bezüglich eines Restshunts im FU erreichte die Gruppe der VSD Memb Okkluder mit einer Median-Restshuntrate von 7,7% im Vergleich zu 15,2% beim ADO II und zu 11,1% beim VSD Musc. Eine mögliche Ursache für die beste Erfolgsquote in der VSD Memb Gruppe ist das signifikant höhere Median-Alter der Patienten. Ältere Kinder bedeuten auf der einen Seite größere Herzen und auf der anderen Seite häufig ein besseres Verhältnis von Herzgröße zu Defektgröße für die Intervention. So ist die Prozedur bei älteren Kindern in der Regel einfacher, bei kleineren Herzen und großen Devices hingegen besonders schwierig. (60) Auch die Devicegröße war signifikant unterschiedlich in den jeweiligen Okkludergruppen. Mit die größte Devicegröße wurde interessanterweise in der Gruppe der VSD Musc verwendet, obwohl das Median-Alter am niedrigsten in dieser Gruppe war.

Die ADO II Gruppe fällt durch geringe Körpergröße, geringes Körpergewicht, junges Alter und kleinere Devices auf. Das mediane Alter von 2,2 Jahren ähnelt dem der ADO II Studiengruppe von Knop et al., während andere Studien mit ADO II Patienten ein deutlich höheres medianes Implantationsalter von 7-9 Jahren angeben. (57, 58, 61) Diese Gruppe hat aber den signifikant höheren enddiastolischen Druck im linken Ventrikel im Vergleich zu den anderen älteren Gruppen VSD Memb und Nit-Occlud®.

### **4.4 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen des Langzeit-Follow-ups**

Um in dieser Studie den Schwerpunkt auf die langfristigen Ergebnisse des interventionellen VSD Verschlusses zu legen, sind nur Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von > 1 Jahr in die FU-Gruppe aufgenommen. Insgesamt zählen hierzu 105 Patienten. Die mediane FU-Zeit sind 6,3 (1,1-21,3) Jahre. Umgerechnet in Monaten ergibt dies einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 75,6 (13,2-255,6) Monaten. Dies ist in der Forschung zum interventionellen VSD-Verschluss ein sehr hoher Wert für einen Nachbeobachtungszeitraum. So lag beispielsweise der höchste mediane FU-Wert in der Studie von Szkutnik et al. für VSD Memb Okkluder bei 55,2 (32,4-57,6) Monaten. (62) Dieser hohe Wert in dieser Studie

resultiert natürlich auch daraus, dass in unserer FU-Gruppe als Mindest-Nachbeobachtungszeitraum 1 Jahr festgelegt wurde. Er ermöglicht eine fokussierte Betrachtung der langfristigen Ergebnisse des interventionellen VSD-Verschlusses. Schwierig ist dieser Wert hingegen für den exakten Vergleich mit anderen Studien, da diese alle aufgrund kürzerer FU-Zeiträume primär kurz- bis mittelfristige Ergebnisse liefern. (49, 55, 56)

#### **4.4.1 Restshunt im Langzeit-Follow-up**

Die Gesamt-Restshuntquote aller 105 FU-Patienten beträgt 14,3% in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 6,3 (1,1-21,3) Jahren. Zwar gibt es viele Studien, die zu höheren Verschlussraten kommen (siehe Tabelle 8), jedoch werden in keiner anderen Studie 6 verschiedene Okkludersysteme über einen so langen Zeitraum untersucht. Eine Ausnahme bildet hierbei die multizentrische Arbeit von Carminati et al., bei der ebenfalls 6 Okkludersysteme verwendet wurden und die so ein ähnliches Studiendesign wie diese Arbeit aufweist. Insgesamt 430 Patienten mit überwiegend VSD Memb (n=213) und VSD Musc (n=151) wurden in einer medianen FU-Zeit von 2 (0,5-10) Jahren beobachtet. Dabei kamen Carminati et al. auf eine Restshuntquote von 17%, die somit relativ nah an den 14,3% dieser Studie liegt. (5) Zu beachten ist zudem, dass die nachgewiesenen Restshunts nach den Ergebnissen der Arztbriefe in dieser Studie im absoluten Großteil der Fälle minimal sind, sodass sie nicht von klinischer Bedeutung sind und keine therapeutischen Konsequenzen erforderten.

Differenziert man bei der Betrachtung der Restshuntquoten nach unterschiedlichen Okkludern, fallen die relativ niedrigen Restshuntquoten von VSD Memb (7%) und VSD Musc (5%) auf und die hohe Restshuntquote der Nit-Occlud®-Gruppe (39%). Diese Werte spiegeln sich tendenziell in den Ergebnissen anderer Studien. Der ADO I und der Rashkind-Okkluder sind aufgrund ihrer geringen Fallzahlen von jeweils nur 3 Patienten im FU daher hier nicht berücksichtigt.

Im Kontrast dazu kommen Chungsomprasong et al. oder Holzer et al. auf Restshunraten für den VSD Memb von 15,2% bzw. 16,4% nach 6 Monaten. Diese Werte für noch offene Restshunts liegen zwar über denen aus dieser Studie, jedoch muss man bedenken, dass diese auch schon nach 6 Monaten erhoben wurden. Das mediane FU in dieser Studie für den VSD Memb liegt hingegen bei 6,8 (1,2-12,9) Jahren. In den Studien lässt sich



generell die Tendenz erkennen, dass je später der Zeitpunkt des FUs ist, die Restshuntrate in der Regel umso geringer ausfallen kann. Folglich ist es wichtig die Restshuntrate im Bezug zur FU-Zeit zu bewerten. Zuo et al. erreichen sogar komplette Restshuntfreiheit bei allen ihren Patienten mit einem implantierten VSD Memb nach nur 3 Monaten, was exzellente Ergebnisse für den interventionellen VSD-Verschluss sind. (29, 56, 60)

Der ebenfalls für den interventionellen VSD-Verschluss zugelassene VSD Musc Okkluder erzielt in dieser Studie die zweitbesten Ergebnisse. So ließ sich nur bei einem (5%) der Patienten noch ein Restshunt nachweisen. Dieser Patient hatte allerdings auch das kürzeste FU von lediglich 1,8 Jahren. Im Vergleich dazu betrug das mediane FU der 18 restshuntfreien Patienten mit einem VSD Musc 8,4 (2-13,4) Jahre und war so deutlich länger (siehe Abb. 25). Ein geringes FU kann ein begünstigender Faktor für das (Noch-) Vorliegen eines Restshunts sein.

Es gibt jedoch noch bessere Werte für die Verschlussrate des VSD Musc in der Literatur. Ghaderian et al. kommen zu einer Restshuntquote von 1% nach durchschnittlich  $10,9 \pm 3,6$  Monaten. Chessa et al. erzielen nach einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr einen Wert von nur 4% und bei Szkutnik et al. gab es bereits bei den 9 Patienten unmittelbar nach Intervention keinen Restshunt mehr. (62-64)

Deutlich höhere Werte bezüglich eines noch vorhandenen Restshunts weisen ADO II (21%) und insbesondere der Nit-Occlud® (39%) im Vergleich zu anderen Studien auf. Haas et al. (kein Restshunt nach 4 Jahren), Nguyen (5,9-8,7% nach 6 Monaten), El Shedoudy et al. (2,5% nach 1 Jahr) und Odemis et al. (15% nach durchschnittlich 12,3 Monaten) erzielen deutlich niedrigere Restshunraten für den Nit-Occlud®. (30, 51, 65, 66)

Bei einer Patientin dieser Studie mit einer Nit-Occlud® Lê-VSD Spirale war bis 3 Jahre nach der Intervention kein Restshunt des perimembranösen VSD zu sehen. Dieser trat erst bei der letzten FU-Untersuchung auf, als die Patienten in der 40. Woche schwanger war. Daher lässt sich vermuten, dass sich die Schwangerschaft zumindest begünstigend auf das Wiederauftreten ihres Restshunts ausgewirkt hat. Ein möglicher Mechanismus besteht in der Zunahme des Herzzeitvolumens in der Schwangerschaft, der dann zu einer

Überdehnung des rechten Ventrikels und somit zu einer Wiederöffnung eines verschlossenen VSD führen könnte.

Der ADO II zählt zu den Okkludern, der nach wie vor trotz guter Ergebnisse im „off-label“-Gebrauch verwendet wird. In der Literatur reichen seine Restshuntquoten von exzellenten 0% direkt nach Intervention bis  $10,8 \pm 5,4$  Monaten danach bei Vijayalakshmi et al., über 6,3% nach  $17 \pm 3,7$  Monaten bei Pamukcu et al. bis zu 33% nach 10,5 (1-21) Monaten bei Knop et al.. (57, 58, 61) Die Ergebnisse dieser Studie liegen also mit 21% vergleichsweise im höheren Bereich dieser Skala in der internationalen Literatur. Das mediane FU unserer Patienten liegt beim ADO II jedoch mit 2,9 (1-6,2) Jahren auch am niedrigsten von allen Okkludern unserer Studie. Dies ist insbesondere durch seinen Einsatz in erst jüngerer Vergangenheit bedingt (siehe Abb. 10).

Differenziert man die Verschlussrate nach Art des VSDs, zeigt sich deutlich, dass die perimembranösen und muskulären Defekte mit Verschlussraten von 90 und 84% gute Werte erreichen, die denen in der Literatur gleichen. Hingegen wird die Gesamtverschlussrate durch die Werte der Rest-VSD nach vorausgegangenen Operationen insgesamt gesenkt, da die Verschlussrate dieser Rest-VSD nur bei 71% liegt. Eine mögliche Ursache ist die gesteigerte Komplexität dieser Interventionen, da durch den operativ eingebrachten Patch der interventionell eingebrachte Device häufig schwerer zu verankern ist.

#### **4.4.2 Herzrhythmusstörungen im Langzeit-Follow-up**

Die am meisten gefürchtetste und schwerwiegendste Komplikation des interventionellen VSD-Verschlusses ist das Auftreten eines kompletten AV-Blocks mit einer Inzidenz von 0%-6,4%. (5, 29-32, 67) Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines permanenten kompletten AV-Blocks, der die Implantation eines SMs erforderte, wurde von Yang et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit analysiert. Der zusammengefasste Schätzwert hierfür beträgt demnach  $107/4394 = 2,4\%$  (95% CI 1,6-3,2) mit einer höheren Rate bei jüngeren Kindern. 86% (92/107) traten hierbei innerhalb der ersten Woche nach Intervention auf. (68) Andere Studien, wie von Carminati et al. oder Butera et al., beschreiben hingegen ein eher spätes Auftreten. (5, 47) Sicher ist hingegen, dass der Großteil der Studien überwiegend kurzfristige Ergebnisse aufzeigt und so mittel- bis langfristige Ergebnisse rar sind. (47) Mit den FU-Patienten dieser Arbeit, bei denen das

FU als Mindestmaß über einem Jahr liegt und zudem bei einem langen medianen Zeitraum von 6,3 (1,1-21,3) Jahren, kann diese Studie so einen Beitrag hierzu leisten. Es ist in der FU-Gruppe zu keinem therapiebedürftigen AV-Block I°, II° oder III° gekommen, was ein sehr ermutigendes Ergebnis ist.

In der Ätiologie des kompletten AV-Blocks werden verschiedene Mechanismen angenommen: Hierzu zählen mechanische Trauma während der Intervention, Ödeme, Druck und Kompression (z.B. durch zu große Okkluder), durch Entzündung bedingte Narbenbildung im Reizleitungsgewebe des Herzens. (69-71) Diese Annahmen haben einerseits zur Entwicklung von flexibleren und weicheren Okkludern geführt und andererseits auch zur Benutzung von PDA-Okkludern, wie beispielweise dem ADO II. Zudem wird von Bentham et al. zur Reduzierung des Auftretens eines kompletten AV-Blocks die Verwendung von muskulären Okkludern angeraten und generell bei perimembranösen VSD der interventionelle Verschluss erst bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 10kg empfohlen. (14, 35) In dieser Studie hatten nur 10 von 70 Patienten (14,3%) mit perimembranösem VSD ein Körpergewicht von unter 10kg zum Interventionszeitpunkt, was eine der Ursachen sein kann, weshalb es erfreulicherweise nicht zum Auftreten von AV-Blöcken in der Langzeit-FU-Gruppe gekommen ist.

Zuo et al. sahen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten von kompletten AV-Blöcken. So traten diese bei Patienten unter 3 Jahren zu 18,2% auf, bei Patienten über 3 Jahren hingegen nur zu 4,7%. (60) Das Myokardium bei Kindern unter drei Jahren gilt noch als unreifes Myokardium, was einen erhöhten Wasseranteil aufweist und über ein lockereres und zarteres Gewebe verfügt. Dies sind prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Ödemen, die dann wiederum wie bereits genannt eine Rolle in der Ätiologie von AV-Blöcken III° spielen können. (72, 73) Neben dem Alter und dem Körpergewicht der Patienten spielt auch der Typ des Defektes eine Rolle. Perimembranöse Defekte weisen eine enge örtliche Nähe zum Reizleitungssystem des Herzens auf. Eingesetzte Okkluder an dieser Stelle können dann durch mechanischen Druck und/oder Reibung ihrer Scheiben am Gewebe eine lokalisierte Entzündung mit Ödemen auslösen. Daher ist der in einigen Studien empfohlene Einsatz von Steroiden zur Reduzierung dieser Entzündungsreaktion plausibel. (19, 74-76) Cinteza et al. bestätigt in einer neueren Literaturübersichtsarbeit zwar diesen positiven Effekt von Steroiden und auch von Acetylsalicylsäure zur Reduzierung von Entzündungsreaktionen, jedoch mit dem Hinweis, dass dieser Effekt

vermutlich nicht langfristig andauert. Begründet wird dies durch die Annahme, dass über die lokale Entzündungsreaktion hinaus ein direkter traumatischer Schaden mit Narbenbildung resultiert, der nicht für die Therapie mit entzündungshemmender Medikation empfänglich ist. Aufgrund dessen ist nicht mit Sicherheit davon auszugehen, dass die Therapie mit Steroiden oder Acetylsalicylsäure das Auftreten von kompletten AV-Blöcken auf lange Zeit effektiv verhindern kann. (77-79)

Neben dem kompletten AV-Block können als weitere Komplikationen HRST wie beispielsweise Schenkelblöcke, Extrasystolen, Bradykardien oder Tachykardien, AV-Blöcke I° oder II° oder Vorhof-/ Kammerflimmern auftreten. In der Literatur wird das generelle Risiko für moderate HRST mit einem zusammengefassten Schätzwert von 10.6% (95% CI: 8,4–12,7) beziffert. Der zusammengefasste Schätzwert für permanente HRST beträgt 3.1% (95% CI: 2,0–4,1%). (68)

In dieser FU-Gruppe kam es bei 2,9% der Patienten (3/105) zu behandlungsbedürftigen HRST, was auch im Vergleich mit anderen Studien einem niedrigen Wert entspricht (siehe Tabelle 8). Ein Patient mit einem Rashkind-Occluder entwickelte Extrasystolen, Tachykardie und Vorhofflimmern. Zudem gab es einen Patienten mit einem ADO I, dessen Extrasystolen und Tachykardie therapiert werden musste und einen Patienten mit einem VSD Musc, bei dem Vorhofflimmern auftrat. Jedoch war bei Letzterem vor interventionellem VSD-Verschluss bereits eine ausgeprägte restriktive Kardiomyopathie und supraventrikuläre Extrasystolen vorhanden. Die Implantation des Okkluders erfolgte bei dem 25 Jahre alten Mann 3 Monate vor der SM-Implantation.

#### **4.4.3 Todesfälle im Langzeit-Follow-up**

In dieser Studie wurden alle bekannten Todesfälle registriert, inklusive derer, die nicht in der FU-Gruppe waren, auch inklusive derer, die an Ursachen verstorben sind, die nicht in Assoziation zum VSD zu setzen sind. Insgesamt sind 2 von 105 Patienten (1,9%) im FU verstorben und 6 von 149 (4,0%) der Patienten der Gesamtkohorte.

Bei der Ursachensuche der beiden Todesfälle im FU gibt es leider keine absolute Klarheit. Aus den Arztbriefen war lediglich zu entnehmen, dass bei einem Patienten „primär rhythmogene Ursachen anzunehmen sind“. Der Todeszeitpunkt lag hier 20 Jahre nach Intervention. Als Todesursache der anderen verstorbenen Patientin ist zumindest eine kardiovaskuläre Ursache anzunehmen, da HRST bekannt waren und die Patientin auf

der Eurotransplant-Warteliste für eine Herztransplantation gesetzt war. Bei den 4 weiteren Patienten außerhalb der FU-Gruppe waren die Todesursachen: Eine kardiale Dekompensation, eine Gerinnungsstörung, ein Multiorganversagen mit Niereninsuffizienz und eine unklare Todesursache.

Die weiteren verstorbenen Patienten waren nicht teil der FU-Gruppe. Hier waren die Todesursachen: Multiorganversagen mit Niereninsuffizienz, Gerinnungsstörungen, kardiale Dekompensation und in einem Fall eine unklare Todesursache. Die Todesfälle wegen Gerinnungsstörungen und kardialer Dekompensation traten beide bei Patienten nach Hybrid-Operation auf.

Generell ist die Anzahl an verstorbenen Patienten nach der Intervention gering, wie in der Tabelle 8 zu sehen ist. Eine Ausnahme bildet hier die Studie von Knauth et al., bei der insgesamt 8,2% der Patienten (14/170) verstarben. 7 Patienten verstarben an kardiovaskulären Ursachen. Device- beziehungsweise prozedurbezogen waren jedoch lediglich ein Kind mit schwerer angeborener Herzinsuffizienz, das während der Intervention Hypotension entwickelte und fortschreitende hämodynamische Dekompensation erlitt, ein Todesfall durch postoperative Komplikationen nach Okkluder-Explantation und chirurgischem VSD-Verschluss und möglicherweise eine vermutete HRST. (80)

## 4.5 Stand der Forschung

Große Studien zum interventionellen Verschluss des VSD als angeborener Herzfehler sind weltweit rar, insbesondere Studien, bei denen die gleichen Okkluder wie in dieser Arbeit verwendet wurden. Zwar gibt es Veröffentlichungen mit großen Patientenkollektiven aus dem asiatischen Raum, jedoch wurden bei diesen in der Regel andere Arten von Okkludersystemen verwendet. Um den aktuellen Stand der Forschung aufzuzeigen und mit den Ergebnissen am DHZB zu vergleichen, sind in diesem Teil der Arbeit also primär Studien aufgelistet, die die gleichen Okkluder wie in dieser Arbeit verwenden. Darüber hinaus werden aber auch vereinzelt Studien zu anderen Okkludersystemen erwähnt, die aufgrund ihrer großen Patientenkollektive Relevanz haben.

Insgesamt werden Ergebnisse aus **22 Studien** in Tabelle 8 präsentiert. Die besonders relevanten Arbeiten anderer Forschungsgruppen wurden in den Jahren 2006-2019

publiziert. Das Alter der Patienten bei Intervention reichte hierbei von 4 Monaten bis 64 Jahren. Es wurden sowohl monozentrische, als auch multizentrische Studien berücksichtigt. Die FU-Zeit ist dargestellt als Median (Range) in Monaten. Der Median aller Mediane (beziehungsweise Mittelwerte) der FU-Zeiten aller Studien beträgt 27,7 Monate (m) (6-61,4m). Ausgenommen der Studien von Yang Zhao et al., die ausschließlich die Entstehung von HRST im FU untersuchten, ermittelten die anderen Autoren auch die Restshuntrate. Bei 4 Studien waren im FU keine Restshunts mehr zu ermitteln. In zwei Studien wurden Todesfälle verzeichnet. In einem Fall kam es bei einem 19-jährigen Mädchen 7 Tage nach Implantation eines 8mm VSD Memb zu einer zerebralen Blutung, vermutlich aufgrund einer kongenitalen zerebralen Gefäßmalformation. Der andere Todesfall war ein 6-jähriger Junge mit Dextrokardie, Zustand nach korrigierter TGA und Residualshunts nach Operation, bei dem es unmittelbar nach der Implantation von 2 VSD Musc (6 und 8mm) zum Herzversagen kam. Alle Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass der interventionelle VSD-Verschluss eine sichere und effektive Therapieform in ausgewählten Fällen ist. Die Erfahrungen anderer Autoren bestätigen die Resultate und Empfehlungen dieser Arbeit. (5, 26, 28-30, 34, 35, 49, 51, 55-66, 81)

Zudem gibt es neu zugelassene und flexiblere Devices für die in Zukunft mit (mittelfristigen) Ergebnissen zu rechnen ist. Beispielsweise liefern erste Ergebnisse zum neuen KONAR-MF™ VSD Device, der für die antero- und retrograde Implantation geeignet ist, positive Resultate. So wurde in der aktuellen Studie von Schubert et al. der neue Device bei vier Patienten mit VSDs zwischen 2 und 6,5mm erfolgreich implantiert. Bei keinem der Patienten wurde in den FU-Untersuchungen ein signifikanter Restshunt oder eine Arrhythmie diagnostiziert. (82) Weitere zukünftige Studienergebnisse sind zur Kontrolle möglicher Komplikationen allerdings nötig.

**Tabelle 8:** Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler

Autor Jahr	Studiendesign (Zentren)	Alter (in Jahren)	implantierte Okkluder	FU-Zeit (in Monaten)	Restshunt	Komplikationen	Fazit
Yang 2010 (59)	n=848 monozentrisch	9 (2-73)	SHSMA 729, VSD Memb 103	37 (6-78,7)	SHSMA 48%, VSD Memb 51%	VSD Memb - Pat.: 4 Haupt- Komplikationen ( <b>1 Todesfall durch zerebrale Blutung; 1 kompletter AV- Block (cAVB) 4 Stunden nach Intervention -&gt; SM-Implantation; 1 TI -&gt; dann Operation (OP); 1 Okkluder- Embolisation</b> )	Geringe Morbidität/Mortalität in erfahrenen Zentren. Langzeitergebnisse vielsprechend. Interventionelle Therapie kann bei ausgesuchten perimembranösen VSD Goldstandard werden
Wang 2012 (26)	n=525 multizentrisch (3)	5,6 (2-12)	SHSMA 502	45 (1-96)	4 Residualshunts im FU	<b>Kein Todesfall</b> , 3 Major-Events (0.6%): 2 Neuauftretene Klappenregurgitationen -> OPs, <b>1 cAVB -&gt; SM</b> ; 104 Minor-Events (21 RBBB, 6 LBBB, 1 cAVB, 3 TI, 5 AI, Okkluder Dislokation,...)	Exzellente Erfolgsrate und Langzeit-FU. Inzidenz von Major-Events war signifikant höher bei Patienten < 3 Jahren als bei Patienten > 3 Jahren
Carminati 2007 (5)	n=430 multizentrisch (23)	8 (0,4-70)	VSD Memb 213; VSD Musc 151; PDA Amplatzer™ 12; Coil 9; Starflex 7; ASD Amplatzer™ 7	24 (6-120)	60% nach Intervention, 17% bei FU	<b>1 Todesfall</b> während Intervention durch Herzstillstand, <b>16 cAVB (-&gt; 10 SM-Implantationen (4,0%)</b> - 6 früh, 4 spät), 5 Okkluder-Embolisationen (->2 OP, -> 3 Katheter-Bergungen), 14 AK- Regurgitationen (-> 2 OP), 27 TK- Regurgitationen, 10 milde HRST	Auch bei morphologisch komplexen VSD und sehr jungen Kindern eine gute Alternative zur OP. Bedeutendste Komplikation: AVB III° bei perimembranösen VSD
Zhao 2017 (34)	n=395 monozentrisch	4 (3-6)	nicht konkretisiert (pmVSD)	35,5 (9-80)	Keine Angaben	Bei 95 (24,1%) der Patienten traten HRST nach Intervention auf, darunter 14 Patienten mit schweren HRST: <b>1 transienter cAVB</b> , 11 CLBBB, 1 CRBBB + LABBB, 1 VT. <b>Kein Todesfall</b> oder SM-Implantation	Große, exzentrische (im Vgl. zu symmetrischen) Okkluder sowie lange Fluoroskopiezeiten verursachen eher HRST. Im FU hielten HRST nur bei 74 von 95 Patienten an. Nur 1 late-onset HRST nach 6 Monaten

**Tabelle 8 (Fortsetzung):** Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler

Autor Jahr	Studiendesign (Zentren)	Alter (in Jahren)	implantierte Okkluder	FU-Zeit (in Monaten)	Restshunt	Komplikationen	Fazit
Nguyen 2018 (66)	n=386, multizentrisch (4)	DO: 15,1 ± 12,6; Coil: 16,8 ± 14,4	Nit-Occlud® Duct Occluder (=DO) 301, VSD Coil 69	61,4 ± 24,1	DO-Gruppe: 8,7% nach 6 Monaten; Coil- Gruppe: 5,9% nach 6 Monaten	<b>Kein Todesfall</b> ; Haupt-Komplikationen (DO 1.9% vs. Coil Gruppe 1.4%): <b>2 Pat.</b> <b>(0.7%) mit DO und 1 Pat (1.4%) mit</b> <b>Coil cAVB -&gt; SM</b> ; 3 Okkluder- Embolisationen und 1 Endokarditis in DO-Gruppe	Sicher und effizient: Hauptproblem der Duct Occluder sind unpassende Defektanatomie und Okkluder Embolisation, beim VSD Coil hingegen Residualshunts und Hämolyse
Zuo 2010 (60)	n=301 monozentrisch	9,8 (1,2-50)	VSD Memb 294	36,7 (6-84)	Kein Restshunt nach 3 Monaten	<b>Kein Todesfall</b> ; während Intervention: <b>2 cAVB</b> ; innerhalb 1 Woche nach Intervention: <b>15 cAVB (5,1%)</b> , 3 späte cAVB (1%) im FU; insgesamt 3 Re-OP und <b>3 SM</b> -Implantationen wg. cAVB; im FU: Keine AI, 6 TI, 11 transiente LBBB, kein RBBB, 2 Hämolysen	Mittelfristige Ergebnisse des perimembranösen VSD zeigen gute Verschlussraten und begrenzt Komplikationen. cAVB als Haupt-Komplikation, jedoch keine Risikofaktoren hierfür ausgemacht.
Chungsomprasong 2011 (29)	n=116 monozentrisch	15,5 ± 12,9 (1–59)	VSD Memb 62, VSD Musc 14, Nit Occlud® 33	8 (5,9-75,1)	Amplatzer® VSD nach 6 Monaten: 7/76 (10,5%), Nit Occlud® nach 6 Monaten: 5/33 (15,2%)	<b>AVB III°</b> : Amplatzer® VSD: 5/76 (6,5%) -> <b>4 SM</b> -Implantationen; Nit Occlud®: 1/33. Ein AVB der Amplatzer™ VSD-Gruppe trat 15 Monate nach Intervention auf, alle anderen AVB 2-7 Tage nach Intervention	VSD Memb kann größere Defekte schließen. Residualshunts selten. Bei Amplatzer™ signifikantes Auftreten von AVB III° die SM erfordern. Vergleichbare Kosten für alle Okkluder
Haas* 2017 (51)	n=111 multizentrisch (18)	5,1 (0,7-67)	Nit-Occlud® 102	MW: 31,3 (24-48)	5% nach 6 Monaten (n=98), 3% nach 1 Jahr und 0% nach 4 Jahren	1,9% schwere Komplikationen (1 Explantation wg. Okkluder Embolisation 1 Tag nach Intervention und 1 Explantation 2 Jahre danach wg. Dislokation und Hämolyse), 3,8% transiente Kompl. (3 Hämolysen, <b>1</b> <b>transienter AVB III°</b> ->Steroidtherap.), 14,7% milde Komplikationen (6 RBBB, 5 milde TI und 3 milde AI)	Vielfältiger und sicherer Okkluder, minimales Komplikations-Risiko, Patienten mit Residualshunt sollten engmaschiger überwacht werden wegen Hämolyserisikos



**Tabelle 8 (Fortsetzung):** Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler

Autor Jahr	Studiendesign (Zentren)	Alter (in Jahren)	implantierte Okkluder	FU-Zeit (in Monaten)	Restshunt	Komplikationen	Fazit
Ghaderian 2015 (64)	n=110 monozentrisch	4,3 ± 5,6 (2-4)	ADO 28, VSD Musc 82	10,9 ± 3,6	27,2% nach Intervention und 1% im FU	<b>Kein Todesfall, 2 cAVB</b> (einer bei Intervention->OP-Verschluss, <b>1 cAVB</b> 2 Wochen nach Intervention->SM-Implantation), 9 milde Femoralarterienthrombosen	Sichere und effektive Therapie mit exzellenter Verschlussrate
Holzer 2006 (56)	n=100 multizentrisch (24)	9,0 (0,7-58)	VSD Memb 93	6,0 (0-25,1)	41,9% nach Intervention, 16,4% nach 6 Monaten	<b>Kein Todesfall</b> , 29% Komplikationen (9 TI, 9 AI, 13% Rhythmusstörungen ( <b>1 transienter AVB I°, 1 transienter AVB II°, 2 transiente cAVB III°, 2 cAVB III -&gt; 2 SM-Implantationen</b> , 5 RBBB, 1 LBBB))	Sicher und effektiv. Patienten mit einem Gewicht < 10kg haben ein höheres Risiko für HRST als Patienten mit > 10kg Körpergewicht
El Shedoudy 2019 (65)	n=80 monozentrisch	5,34 ± 3	Nit-Occlud® 79	36 Monate nach Intervention	38% nach Intervention, 2,5% nach 1 Jahr	<b>Kein Todesfall, 1 cAVB</b> während Interventionsversuch-> 6m später Verschluss mit ADO; 1 RBBB nach 1 Jahr; nach 3 Jahren: (MI: 6,3%, TI: 6,3%, AI:1,3%)	Nit-Occlud® als sicherer und effizienter Verschluss mit exzellenten mittelfristigen Ergebnissen
Vijayalakshmi 2017 (58)	n=73 monozentrisch	9 (0,7-21)	ADO II 75	10,8 ± 5,4 (2-20)	kein Restshunt	<b>Kein Todesfall, kein AVB</b> , keine Okkluder Embolisationen, 3 transiente Bradykardien	ADO II mit geringen Komplikationsraten, Interventionszeiten und Kosten. 100%-ige Verschlussrate
Yang 2011 (28)	n=64 monozentrisch	6,9 ± 3,3	VSD Memb 60	37,7 (12-60)	11,7% nach Intervention	20% Komplikationen: 1 AI, 1 TI, 10 (16,7%) HRST ( <b>1 AVB II°, 1 AVB III°, 2 RBBB, 4 LBBB</b> ), <b>kein Todesfall</b>	Sichere und effektive Therapie. Beobachtung von VSD Memb Patienten bis 7 Tage nach Intervention im Krankenhaus anzuraten. Treten Leitungsblöcke früh nach Intervention auf gehen sie seltener spontan in SR über

**Tabelle 8 (Fortsetzung):** Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler

Autor Jahr	Studiendesign (Zentren)	Alter (in Jahren)	implantierte Okkluder	FU-Zeit (in Monaten)	Restshunt	Komplikationen	Fazit
Chessa 2008 (63)	n=40 monozentrisch	39 (18–64)	VSD Musc 19, VSD Memb 22	36 (6-81)	4% nach 12 Monaten	<b>Kein Todesfall</b> ; 14,6% Komplikationen (1 Links anteriorer Hemiblock, <b>1 transienter cAVB</b> , 2 Kammerflimmern -> Defibrillation, 1 Gefäßkomplikation, 1 Plexus brachialis-Verletzung)	Gute Ergebnisse und breite Akzeptanz bei Patienten
Pamukcu 2017 (57)	n=49 monozentrisch	7,2 ± 4,4 (0,3-18)	ADO II 49	17 ± 3,7	15% nach Intervention, 6,3% bei FU	<b>1 AVB nach 6 Monaten -&gt; SM-</b> Implantation (einzige Haupt-Komplikation), keine neue Klappen-Regurgitation, <b>kein Todesfall</b> , keine Okkluder Dislokation	7 Patienten < 1 Jahr bei Intervention. Sichere und wirksame Therapie (auch bei Kindern < 1 Jahr)
Fu 2006 (55)	n=35 multizentrisch (7)	7,7 (1,2- 54,4)	VSD Memb 32	6 (FU zu 28 Patienten)	1 bei FU	<b>Kein Todesfall</b> , keine Reintervention, 3 ernste Komplikationen ( <b>1 AVB II°-&gt; SM-</b> Implantation, 1 perihepatische Blutung->Transfusion, 1 Ruptur der TK Chordae tendineae während Intervention), 15 kleinere Komplikationen	VSD Memb als sichere Methode bei größeren Kindern
Kanaan* 2015 (35)	n=31 monozentrisch	2,5 (0,2- 55,7)	ADO II 29	38 (0,4-63)	32,2% nach Intervention und 6,4% bei FU	<b>Kein Todesfall</b> , keine Endokarditis, <b>kein AVB</b> , keine neue Regurgitation, 1 Okkluder Embolisation im RV bei Intervention, 3 milde HRST (supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, AV-Rhythmus)	ADO II ist effektiv und sicher, aber immer noch im „off-label“-Gebrauch
Odemis 2014 (30)	n=20 monozentrisch	7,3 ± 4,0 (1,3–17)	Nit-Occlud® 20	12,3 ± 6,6 (2– 22)	15% nach Intervention und im FU	<b>Kein Todesfall, keine HRST</b> , keine AI <b>oder TI</b> , 1 Hämolyse wenige Tage nach Intervention und Restshunt -> operativer Verschluss	Enge Überwachung von Patienten mit Restshunt bzgl. Hämolyse in den ersten Stunden. Verglichen mit anderen Okkludern keine cAVB

**Tabelle 8 (Fortsetzung):** Publierte Studien über den interventionellen VSD-Verschluss als angeborener Herzfehler

Autor Jahr	Studiendesign (Zentren)	Alter (in Jahren)	implantierte Okkluder	FU-Zeit (in Monaten)	Restshunt	Komplikationen	Fazit
Szkutnik 2008 (62)	n=18 monozentrisch	17,1 (3,2-40)	VSD Memb 7, VSD Musc 9	VSD Musc 34,8 (9,6-63,6); VSD Memb 55,2 (32,4-57,6)	Kein Restshunt	VSD-Musc: 3 milde TI; <b>VSD-Memb: 2 AV-Blöcke -&gt; 1 SM-Implantation, 1 Steroidtherapie, 1 AI, 1 TI, kein Todesfall</b>	Bei ausgewählten Patienten und primär muskulären Defekten interessante Alternative zur OP
Narin 2018 (81)	n=12 monozentrisch	0,7 ± 0,1 (0,2–1)	ADO II, ADO II AS	8,5 (4-14,2)	33,3% nach Intervention, 16,6% im FU	<b>1 AVB nach 6 Monaten -&gt; SM-Implantation, sonst keinerlei Komplikationen, kein Todesfall</b>	Höheres Risiko für Kinder < 1 Jahr mit geringem Körpergewicht. Kann die zu bevorzugende Methode im Vergleich zur OP in der frühen Kindheit sein
Koneti 2012 (49)	n=9 monozentrisch	0,5 (0,3-1,5)	VSD Musc 5, ADO II 3	7,4 (4-18)	VSD Musc: 0; ADO II: 1	<b>Kein Todesfall, keine HRST, 1 Okkluder-Entfernung und operativer Verschluss wg. MI</b>	Trans-Septaler VSD Verschluss ist eine vielversprechende Alternative in der interventionellen Therapie
Knop 2018 (61)	n=6 monozentrisch	2,5 (1,3-8,8)	ADO II 6	10,5 (1-21)	33% nach Intervention und im FU	1 transienter RSB, 1 ventrikuläre Tachykardie, keine Insuffizienz, <b>kein Todesfall, kein AVB</b>	Wirksam und sicher bei ausgewählten Patienten

\*Überlappung der Patientenauswahl mit der Patientenauswahl dieser Studie

Für Wang et al. ist die interventionelle Therapie als weniger invasives Verfahren im Vergleich zur Operation die Therapie der Zukunft bei ausgewählten perimembranösen Defekten. Zur sorgfältigen Auswahl der Patienten ist das Screening per transthorakaler Echokardiografie der erste Schritt. Als Ausschlusskriterien in der Studie mit perimembranösen Defekten galten Patienten, die an einem schweren AK-Prolaps, einem VSD über 10mm Größe, moderater bis schwerer pulmonaler Hypertension oder unnormalen Ursprüngen der trikuspidalen Chordae tendinae litten. Zudem wurden Patienten mit einem geringen Körpergewicht ausgeschlossen. Diese strenge Beachtung der Auswahlkriterien entscheidet nach der Studie über den Erfolg der Intervention. So war das die Inzidenz für Hauptkomplikationen (1 kompletter AV-Block (cAVB), 1 TK-Insuffizienz, 1 AK-Insuffizienz) bei Kindern unter 3 Jahren signifikant höher als bei älteren Kindern (3.75% versus 0.00%; Fisher's exact test  $p = 0.004$ ). (26)

Das höhere Risiko von Komplikationen für jüngere Kinder ist in der Literatur ein häufig beschriebener Zusammenhang. Die Studie von Holzer et al. kam zu dem Ergebnis, dass Kinder unter 10kg Körpergewicht ein signifikant höheres Risiko für Komplikationen haben als Kinder über 10kg (58.3% versus 25.0%,  $P = 0.0285$ ). (56) Holzer et al. schließen sich der Meinung bezüglich anderer Studien an, dass bei asymptomatischen Patienten mit hämodynamisch nicht relevanten VSD, normalen Drücken in den distalen Pulmonalarterien und einem Qp:Qs < 1,5:1 kein VSD-Verschluss nötig ist. (56, 83-85)

Dass junges Alter und niedriges Körpergewicht mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen einhergeht, ist auch ein Ergebnis in der Studie von Carminati et al. Diese untersuchte immerhin 77 Kinder, deren Alter bei Intervention unter 2 Jahren lag. Dennoch kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Intervention auch bei sehr jungen Patienten und VSD mit komplexer Morphologie im Einzelfall eine Alternative zur Operation ist. Betont wird hierbei jedoch die Wichtigkeit von regelmäßigen Rhythmuskontrollen im FU, insbesondere aufgrund des im Vergleich zur Operation häufig später auftretenden cAVB. Ein Zusammenhang von zu großen Okkludern oder ventrikulären Septumaneurysmen mit einem erhöhten Auftreten von cAVB wurde entgegen anderer Studien hingegen nicht gesehen. (5, 14)

Die Bedeutung von postinterventionellen FU-Untersuchungen betonen Haas et al. auch noch aus einem weiteren Grund als dem der Rhythmuskontrolle. Sie sahen bei ihren Nit-Occlud® Lê VSD Coil-Patienten mit Residualshunts ein erhöhtes Hämolyserisiko und fordern deswegen insbesondere bei Patienten mit Residualshunts engmaschige Kontrollen. In der Studie war es bei 4 von 102 Fällen (3,8%) zur Hämolyse gekommen.

Bei 2 Patienten kam es zu einem spontanen Sistieren der Hämolyse nach Absetzen der periinterventionellen Heparinabgabe. Ein weiterer Patient erforderte nach 14-tägiger klinischer Symptomatik eine Transfusion und besserte sich unmittelbar nach dem interventionellen Einbringen eines weiteren Okkluders. Der 4. Patient zeigte nach 2 Jahren aufgrund von Okkluder-Dislokation eine milde Hämolyse, woraufhin der Okkluder explantiert wurde und der VSD operativ verschlossen wurde. (51)

In einer aktuellen Studie von 2019 kommen El Shedoudy et al. zu einer exzellenten kompletten Verschlussrate von 97,5% für den Nit-Occlud® Lê VSD Coil nach einem Jahr FU. (65) Nguyen et al. erreichen nach einem Jahr 94,2% und nach 2 Jahren sogar 98,6%. (66) Bezüglich des Auftretens von cAVB kommen diese beiden aktuellen Studien auf Quoten von 1,25% beziehungsweise von 1,4%, was anderen Studienergebnissen entspricht und ebenso in dem Bereich von operativen VSD-Verschlüssen liegt. Dies mindert zwar nicht die Bedeutung des kompletten AV-Blocks als wichtigste Komplikation, zeigt aber auf, dass die Intervention im Katheterlabor der Operation diesbezüglich nicht nachsteht. (65, 66, 86-89)

Yang et al. kamen in ihrer Arbeit mit einem medianen FU von 37,7 (12-60) Monaten zu der Entdeckung, dass früh nach Intervention aufgetretene Herzblöcke, inklusive AV-Blöcke III.°, weniger oft wieder spontan in einen Sinusrhythmus übergehen als spät aufgetretene und empfiehlt eine enge Überwachung im Krankenhaus bis 7 Tage nach Intervention. (28) In der Literatur wird als primärer Zeitraum des gehäuften Auftretens der AV-Blöcke III.° nach Intervention die Periode von 2-7 Tagen nach Intervention angegeben. Dennoch wurden auch 2-4 Wochen oder sogar 10-20 Monate nach Intervention einige gehäufte AV-Blöcke III° beobachtet. (28, 47, 75, 76, 90-94)

Neben oft beschriebenen Risikofaktoren für das Auftreten von HRST wie übergroße Okkluder, junge und leichte Patienten, asymmetrische Okkluder, Aneurysma oder ein geringer Abstand des Defektes zur TK können auch lange Fluoroskopiezeiten ihr Auftreten begünstigen. Der Großteil der aufgetretenen HRST ist zudem transient. (34, 93)

## 4.6 Interventioneller oder operativer Verschluss des VSDs

Die leitliniengerechten Indikationen und möglichen Komplikationen beider Verfahren wurden bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit erläutert. Im Diskussionsteil soll nun der Vergleich des operativen mit dem interventionellen Verfahren im Vordergrund stehen.

Der operative Verschluss stellt den Goldstandard in der Therapie des Ventrikelseptumdefektes dar. Als etabliertes Verfahren verspricht es einen sicheren und effektiven Verschluss. Durch die um 34 Jahre längere Erfahrung der Operation im Vergleich zur Katheterintervention liegen auch ausreichend Erfahrungen vor, um dem operativen Verschluss gute (Langzeit-) Ergebnisse zu bescheinigen. (14, 18-20)

Die zentralen Punkte dieser Arbeit sind die Ergebnisse zu Restshunt und AV-Blöcken im Langzeit-FU nach interventionellem VSD-Verschluss (siehe Kapitel 3.5.1 und 3.5.2). Diese Restshuntquote der am DHZB behandelten Patienten beträgt bei 105 Patienten im Langzeit-FU 14,3%. AV-Blöcke traten in der Langzeit-FU-Gruppe nicht auf. In der Gesamtgruppe trat ein AV-Block III. Grades bei 155 Interventionen auf (0,6%) und ein Restshunt war noch nach 20 Interventionen (12,9%) vorhanden.

Die Ergebnisse besonders relevanter internationaler Studien sind auf den vorherigen Seiten 71-75 präsentiert. Im der folgenden Tabelle 9 sind Ergebnisse zum Auftreten von AV-Blöcken III. Grades der 10 größten Studien dargestellt:

**Tabelle 9 Internationale Studienergebnisse zum AV-Block III.°**

Autor	implantierte Okkluder	AV-Block III.°	SM-Implantation
Yang	832	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Wang	502	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Carminati	399	16 (4%)	10 (2,5%)
Zhao	395	1 (0,3%)	0
Nguyen	370	3 (0,8%)	3 (0,8%)
Zuo	294	20 (6,8%)	3 (1,0%)
Chungsomprasong	109	6 (5,5%)	4 (3,7%)
Haas	102	1 (1,0%)	0
Ghaderian	110	2 (1,8%)	1 (0,9%)
Holzer	93	4 (4,3%)	2 (2,2%)

Zusammengefasst liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AV-Blocks III. Grades bei diesen Studien im Bereich von 0,1-6,8%. Die Wahrscheinlichkeit für eine SM-Implantation liegt zwischen 0-3,7%. Bei 7 von 10 Studien liegt sie dabei  $\leq 1\%$  (5, 26, 29, 34, 51, 56, 59, 60, 64, 66).

Nach chirurgischem VSD-Verschluss liegt die Inzidenz von kompletten AV-Blöcken im Großteil der Studien im Bereich von  $< 2\%$ . (22, 95) Damit ähnelt sich die Inzidenz nach OP den Ergebnissen nach interventionellem Verschluss (siehe Tabelle 9). Auch Saurav et al. kommen in einer aktuellen Meta-Analyse mit 3134 Patienten zu dem Ergebnis, dass es bei der Inzidenz von AV-Blöcken zwischen operativem und interventionellem Verfahren keinen signifikanten Unterschied gibt. (96) Cinteza et al. berichten, dass der komplette AV-Block bei operierten Patienten eher früh nach der Operation auftritt, während bei interventionell verschlossenen VSD das Auftreten dieser Komplikation unvorhersehbar ist und eher spät nach Intervention erfolgt. (79)

Zu den möglichen Komplikationen der Operation gehört neben dem AV-Block ein signifikanter Restshunt, der in 1-10% der Fälle auftritt. Bei 2% der Patienten ist eine Re-Operation nötig und 0,5% der Patienten versterben perioperativ. (18, 80, 97, 98)

Die guten Ergebnisse des interventionellen Verschlusses von unkomplizierten und isolierten VSD, die den operativen Ergebnissen in ihrer Effektivität nicht nachstanden, führten im Jahr 2007 in den USA zur Zulassung des Amplatzer<sup>TM</sup> muskulärer VSD-Okkluder. (99, 100) Während es für die gleiche Akzeptanz des operativen und interventionellen Verfahrens bei muskulären VSD eine breite Zustimmung in der Literatur gibt, divergieren die Meinungen in der Fachliteratur bei der Akzeptanz des interventionellen Verschlusses perimembranöser Defekte stärker. Die anatomische Nähe der Defekte zu AK, TK und Reizleitungsbahnen gehen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher. Zu einem anderen Ergebnis kommt die bereits genannte Metaanalyse von Saurav et al., die den perkutanen und operativen Verschluss von perimembranösen VSD vergleicht. Hierbei wird dem interventionellen Verfahren die gleiche Effektivität und Sicherheit für ein FU bis zu 30 Tagen nach Intervention wie der Operation bei ausgesuchten Patienten bescheinigt. Dies gilt für Erfolgsrate, Haupt-Komplikationsrate, signifikante Residualshunts, signifikante Klappeninsuffizienzen, Leitungsblöcke und die Notwendigkeit einer SM-Implantation. So ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Operation und Intervention für das Risiko der beiden Komplikationen finden, die bisher die Operation als zu bevorzugende Therapie

rechtfertigte. Diese Komplikationen sind der komplette AV-Block und die AI. Ein Langzeitvergleich war aufgrund des Fehlens von ausreichend Langzeitstudien nicht möglich. (96)

Ein Nachteil der Intervention zur Operatin ist die Strahlenbelastung, die jedoch in erfahrenen Zentren und nach den Ergebnissen und anderer Studien akzeptabel ausfällt. So beträgt die mediane Fluoroskopiezeit bei Haas et al. 21,7 (7,5-86,3) Minuten, bei Holzer et al. 22 (9-96) Minuten und bei Carminati et al 33 (4-149) Minuten (5, 56). In dieser Studie beträgt die DL-Zeit 21,5 (4,4-120) Minuten und ist daher mit den Zeiten anderer erfahrener Zentren vergleichbar.

Vorteile bietet die Intervention gegenüber der Operation aufgrund eines um 2,2 Tage kürzeren Krankenhausaufenthaltes. Zudem werden weniger Aufenthalte auf der Intensivstation und Bluttransfusionen benötigt als bei Operationen. Die möglichen Risiken einer Herz-Operation wie beispielsweise Wundinfektion, Myokardinfektion oder Tachyarrhythmien bedingt durch Sternotomie und Herz-Lungen-Maschine sind klare Nachteile der Operation. Schließlich ist auch die Sicht der Patienten und Eltern zu berücksichtigen, für die eine Operation häufig einen psychologisch schwerwiegenderen Eingriff mit folgender Narbe bedeutet. (35, 96, 98, 101-104) Als weniger Kosten verursachendes Verfahren, was interessanterweise genauso für den Verschluss von ASD gilt, kann die Intervention insbesondere in Ländern mit geringen Einkommen und finanziell begrenzten Möglichkeiten eine wichtige Alternative sein. (105, 106)

Letztlich ist es wichtig, die häufige Heterogenität der operativen und interventionellen Patientengruppen beim Vergleich dieser Verfahren zu beachten. Patienten, die operiert werden, sind oft jünger, kleiner, kränker und haben größere VSD. (68) Dies erschwert einen genauen Vergleich der beiden Verfahren. Abschließend lässt sich aber sagen, dass dem interventionellen VSD-Verschluss mit wachsender Erfahrung und Verbesserung der Okkluder eine wachsende Bedeutung zukommen wird. Von entscheidender Relevanz ist hierbei die korrekte Auswahl geeigneter Patienten, die Durchführung in spezialisierten Zentren durch erfahrene Mitarbeiter und natürlich weitere Studien. (68, 79)



## 4.7 Limitationen

Diese Studie fokussiert sich bei der Untersuchung des FU der Patienten bewusst auf die mittel- bis langfristigen Ergebnisse des interventionellen VSD-Verschlusses. Aus diesem Grund haben wir in der FU-Gruppe diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, deren FU nicht > 1 Jahr war. Folglich fallen Komplikationen in diesem Zeitraum weniger ins Gewicht. Zudem haben wir nicht die Erfolgsquote der Implantation von Okkludern an sich untersucht, sondern die erfolgreiche Implantation eines Okkluders als Einschlusskriterium für die Studie und so als Voraussetzung definiert.

Zudem handelt es sich bei der Arbeit um eine monozentrische Erhebung, wodurch die Patientenanzahl limitiert wird. Mit 155 durchgeführten Eingriffen am DHZB und einer FU-Gruppe von 105 Patienten handelt es sich zwar nicht um ein kleines Patientenkollektiv, aber dennoch spiegeln die Ergebnisse die Erfahrungen von nur einem Zentrum wider. Ein Vergleich zwischen rein interventionellem Verfahren und Hybrid-Verfahren ist durch die Studie nicht möglich, da nur 7 Patienten der Gesamtgruppe und 4 davon aus der FU-Gruppe per Hybridverfahren therapiert wurden.

Als weitere Limitation ist auch der Ausschluss aus der FU-Gruppe der Patienten zu sehen, die in zwei Interventionen therapiert wurden. Zwar hat der Ausschluss den Vorteil, dass sich die Ergebnisse nach Patienten und nicht nach Intervention ordnen lassen, jedoch ist es möglich, hierdurch gerade die Patienten mit vielfachen Defekten auszuklammern. Um diesem entgegenzuwirken, wurden die Ergebnisse dieser 6 Patienten dennoch separat im Ergebnissteil vorgestellt.

Ein Problem jeder retrospektiven Datenerhebung ist der mögliche Verlust von Patienten aus dem Kollektiv. Insgesamt 28 Patienten galten so als „lost to follow-up“. Durch die Therapie von vielen ausländischen Patienten, beispielsweise aus Russland oder Asien, war es am DHZB häufig nicht möglich, zu diesen Patienten FU-Daten zu erheben. Bei anderen Patienten waren Kontaktdaten von behandelnden Ärzten oder ihnen selbst nicht mehr aktuell. Manchmal war zwar eine Kontaktaufnahme mit den betreuenden Ärzten der Nachsorge möglich, jedoch lagen nicht alle Informationen vor. Insbesondere bei der Recherche der Todesursache der verstorbenen Patienten, bei denen wir uns detaillierte Informationen gewünscht hätten, galt dies.

Da diese Ergebnisse des Nachbeobachtungszeitraums auf den ärztlichen Befunden vieler verschiedener Untersucher beruhen, bedeutet dies eine fehlende Standardisierung

unserer Daten. Hierbei spielt die unterschiedliche Expertise der Untersucher, unterschiedliche Untersuchungsgeräte wie Echokardiographiergeräte und auch verschiedene Zeitpunkte der Untersuchung eine Rolle. Besondere Relevanz kann diese fehlende Standardisierung für die Einschätzung bedeuten, ob ein Restshunt vorliegt oder nicht, weshalb Echokardiographien der positiven Restshunts noch einmal begutachtet wurden. Da jedoch nicht die Echokardiographien der 8 extern nachbeobachteten Patienten mit einem Restshunt vorlagen, war hier eine Überprüfung der Befunde aus den Arztbriefen nicht möglich.

Auch ist zu beachten, dass die Dauer der Beobachtungsintervalle des FU jeweils von Patient zu Patient variiert. Durch den insgesamt sehr großen Beobachtungszeitraum waren zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Okkluder vorhanden oder noch nicht auf dem Markt. Zudem zeigen die Ergebnisse so keine Momentaufnahme der aktuellen Situation, sondern die Entwicklung über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahrzehnten.

## 4.8 Fazit und Zukunftsaussichten

Der interventionelle Verschluss von VSD als angeborener Herzfehler ist ein am DHZB etabliertes Verfahren. Hierbei werden sowohl dafür zugelassene Okkluder als auch Okkluder im „off-label“-Gebrauch verwendet. Eine zunehmende Optimierung dieser Okkluder lässt immer optimalere Produkteigenschaften und eine weitere Reduzierung von Nebenwirkungen erhoffen.

Der interventionelle Verschluss von VSD als angeborener Herzfehler verspricht nach den bisherigen Forschungen ermutigende Resultate, die durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden können. So ist die Intervention ein Verfahren, das eine effiziente und sichere Methode für ausgesuchte Patienten ist. So trat bei keinem der FU-Patienten ein therapiebedürftiger AV-Block III° auf, lediglich bei einer Patientin in der Gesamtgruppe. Auch andere therapiebedürftige HRST traten nur rudimentär auf. Bezüglich der beiden Todesfälle im FU ist schwer zu sagen inwiefern ein Zusammenhang zur Intervention herzustellen ist. Die Restshuntrate der Patienten liegt teilweise zwar höher als in anderen Studien, jedoch waren diese Restshunts assoziiert mit postoperativen Defekten und größtenteils minimal und damit ohne klinische Konsequenzen für die Patienten.

Als Intervention mit kürzerer Hospitalisierungszeit, einer weniger belastenden psychologischen Komponente ohne Sternotomie und Narbe und einem geringeren Wundinfektionsrisiko hat die Intervention zudem einige Vorteile gegenüber der Operation. Im Vergleich mit der Operation bietet die Intervention bei ausgesuchten Patienten eine valide Alternative. Dies gilt auch für die im „off-label“-Gebrauch verwendeten Okkluder. Nichtsdestotrotz sind andere Studien mit langfristigen Ergebnissen rar. Weitere (Langzeit-) Studien zur Evaluation der Effektivität, Sicherheit und möglicher Komplikationen sind nötig. Dies gilt auch, um die Weiterentwicklung der Okkluder voranzutreiben. So können aktuelle Studienergebnisse wie diese in die Bildung zukünftiger Leitlinien zur Therapie des VSD als angeborenem Herzfehler einfließen und helfen die Therapie zukünftiger Patienten zu verbessern.

## Literaturverzeichnis

1. Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Seminars in perinatology*. 2012;36(2):146-53.
2. Beekman RHR, Albert P.; Snider, A. Rebecca; Rosenthal, Amnon. Transcatheter Atrial Septal Defect Closure: Preliminary Experience with the Rashkind Occluder Device. *Journal of Interventional Cardiology*. 1989;2(1):35-41.
3. Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Munich: Elsevier; 2008. 1355 p.
4. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie*. 2010;222(5):321-6.
5. Carminati M, Butera G, Chessa M, De Giovanni J, Fisher G, Gewillig M, Peuster M, Piechaud JF, Santoro G, Sievert H, Spadoni I, Walsh K. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry. *European heart journal*. 2007;28(19):2361-8.
6. Penny DJ, Vick GW, 3rd. Ventricular septal defect. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9771):1103-12.
7. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiology Clinics*. 2002;20(3):441-57.
8. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *International Journal of Cardiology*. 2007;120(2):198-204.
9. Spicer DE, Hsu HH, Co-Vu J, Anderson RH, Fricker FJ. Ventricular septal defect. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:144.
10. Minette MS, Sahn DJ. Ventricular septal defects. *Circulation*. 2006;114(20):2190-7.
11. Zavaleta NE, Soto ME, Chugh R. Ventricular Septal Defect in Adults: Analysis of Survival with and Without Interventional Procedures. The Relevant Role of Echocardiography. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2012;03(05).
12. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(3):266-73.
13. Gomez O, Martinez JM, Olivella A, Bannasar M, Crispi F, Masoller N, Bartrons J, Puerto B, Gratacos E. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(1):65-71.
14. Bentham JR, Gujral A, Adwani S, Archer N, Wilson N. Does the technique of interventional closure of perimembranous ventricular septal defect reduce the incidence of heart block? *Cardiology in the young*. 2011;21(3):271-80.
15. Bol Raap G, Meijboom FJ, Kappetein AP, Galema TW, Yap S-C, Bogers AJJC. Long-term follow-up and quality of life after closure of ventricular septal defect in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;32(2):215-9.

16. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1955;101(4):446-66.
17. Dittrich S, Ewert P, Lê T-P, Schirmer KR, Hörer J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ventrikelseptumdefekt. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler; 2010. p. 1-8.
18. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, Van Domburg R, Van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, Simoons ML. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *European heart journal*. 2004;25(12):1057-62.
19. Tucker EM, Pyles LA, Bass JL, Moller JH. Permanent pacemaker for atrioventricular conduction block after operative repair of perimembranous ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1196-200.
20. Meijboom F, Szatmari A, Utens E, Deckers JW, Roelandt JR, Bos E, Hess J. Long-term follow-up after surgical closure of ventricular septal defect in infancy and childhood. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(5):1358-64.
21. Hardin JT, Muskett AD, Canter CE, Martin TC, Spray TL. Primary surgical closure of large ventricular septal defects in small infants. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):397-401.
22. Scully BB, Morales DL, Zafar F, McKenzie ED, Fraser CD, Jr., Heinle JS. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(2):544-9; discussion 50-1.
23. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JF. Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation*. 1988;78(2):361-8.
24. Benton JP, Barker KS. Transcatheter closure of ventricular septal defect: a nonsurgical approach to the care of the patient with acute ventricular septal rupture. *Heart & lung : the journal of critical care*. 1992;21(4):356-64.
25. Kalra GS, Verma PK, Dhall A, Singh S, Arora R. Transcatheter device closure of ventricular septal defects: Immediate results and intermediate-term follow-up. *American heart journal*. 1999;138(2):339-44.
26. Wang L, Cao S, Li J, Yang L, Liu Y, Ren J, Ma Q, Xing H, Li D, Tian D, Wan Y, Yu S, Chen T, Yang X, Yang J. Transcatheter Closure of Congenital Perimembranous Ventricular Septal Defect in Children Using Symmetric Occluders: An 8-Year Multiinstitutional Experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(2):592-8.
27. Hornung M, Franke J, Id D, Sievert H. [Interventional closure of atrial septal defects, patent oval foramen and ventricular septal defects]. *Herz*. 2015;40(5):765-70.
28. Yang R, Sheng Y, Cao K, Kong X, Xu D, Yong Y, Zhou L, Zhang H, Qian L, Sun W, Gu Z. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect in children: safety and efficiency with symmetric and asymmetric occluders. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;77(1):84-90.
29. Chungsomprasong P, Durongpisitkul K, Vijarnsorn C, Soongswang J, Le TP. The results of transcatheter closure of VSD using Amplatzer(R) device and Nit Occlud(R) Le coil. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;78(7):1032-40.
30. Odemis E, Saygi M, Guzeltas A, Tanidir IC, Ergul Y, Ozyilmaz I, Bakir I. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using Nit-Occlud((R)) Le VSD coil: early and mid-term results. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(5):817-23.
31. Wei Y, Wang X, Zhang S, Hou L, Wang Y, Xu Y, Sun Q, Zhao H. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects (VSD) with VSD occluder: early and mid-term results. *Heart and vessels*. 2012;27(4):398-404.

32. Zhou D, Pan W, Guan L, Ge J. Transcatheter closure of perimembranous and intracristal ventricular septal defects with the SHSMA occluder. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2012;79(4):666-74.
33. Lucas V. Transcatheter closure of perimembranous VSD: symmetric and asymmetric occluders. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;77(1):91.
34. Zhao LJ, Han B, Zhang JJ, Yi YC, Jiang DD, Lyu JL. Postprocedural Outcomes and Risk Factors for Arrhythmias Following Transcatheter Closure of Congenital Perimembranous Ventricular Septal Defect: A Single-center Retrospective Study. *Chinese medical journal*. 2017;130(5):516-21.
35. Kanaan M, Ewert P, Berger F, Assa S, Schubert S. Follow-up of patients with interventional closure of ventricular septal defects with Amplatzer Duct Occluder II. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(2):379-85.
36. Li P, Zhao XX, Zheng X, Qin YW. Arrhythmias after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with a modified double-disk occluder: early and long-term results. *Heart and vessels*. 2012;27(4):405-10.
37. Rahmath MR, Numan M, Dilawar M. Medium to long-term echo follow-up after ventricular septal defect device closure. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2016;24(5):422-7.
38. Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, Madani A, Tarawna W, Hiari A, Cao QL. Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2002;56(4):508-15.
39. Baspinar O, Irдем A, Sivasli E, Sahin DA, Kilinc M. Comparison of the efficacy of different-sized Amplatzer duct occluders (I, II, and II AS) in children weighing less than 10 kg. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(1):88-94.
40. Pass RH. Amplatzer Duct Occluder device: a new technology for the closure of the moderate-to-large-sized patent ductus arteriosus. *Expert review of medical devices*. 2006;3(3):291-6.
41. Masura J, Walsh KP, Thanopoulos B, Chan C, Bass J, Goussous Y, Gavora P, Hijazi ZM. Catheter closure of moderate- to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder: immediate and short-term results. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):878-82.
42. Galal MO, Hussain A, Arfi AM. Do we still need the surgeon to close the persistently patent arterial duct? *Cardiology in the young*. 2006;16(6):522-36.
43. Forsey J, Kenny D, Morgan G, Hayes A, Turner M, Tometzki A, Martin R. Early clinical experience with the new Amplatzer Ductal Occluder II for closure of the persistent arterial duct. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2009;74(4):615-23.
44. Thanopoulos B, Eleftherakis N, Tzannos K, Stefanadis C. Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder: initial clinical applications in children. *American heart journal*. 2008;156(5):917.e1-.e6.
45. Agnoletti G, Marini D, Villar AM, Bordese R, Gabbarini F. Closure of the patent ductus arteriosus with the new duct occluder II additional sizes device. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2012;79(7):1169-74.
46. Trefz M, Wilson N, Acton R, Hess DJ, Bass JL. Echocardiographic assessment of ductal anatomy in premature infants-lessons for device design. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2010;27(5):575-9.

47. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, Abella R, Giamberti A, Frigiola A. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1189-95.
48. Wierzyk A, Szkutnik M, Fiszer R, Banaszak P, Pawlak S, Bialkowski J. Transcatheter closure of ventricular septal defects with nitinol wire occluders of type patent ductus arteriosus. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology.* 2014;10(1):21-5.
49. Konetni NR, Sreeram N, Penumatsa RR, Arramraj SK, Karunakar V, Trieschmann U. Transcatheter retrograde closure of perimembranous ventricular septal defects in children with the Amplatzer duct occluder II device. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2421-2.
50. Polat TB, Turkmen E. Transcatheter closure of ventricular septal defects using the Amplatzer Duct Occluder II device: a single-center experience. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology.* 2016;12(4):340-7.
51. Haas NA, Kock L, Bertram H, Boekenkamp R, De Wolf D, Ditkivskyy I, Freund MW, Gewillig M, Happel CM, Herberg U, Karthasyan E, Kozlik-Feldmann R, Kretschmar O, Kuzmenko Y, Milanese O, Mueller G, Pongiglione G, Schubert S, Tarusinov G, Kampmann C. Interventional VSD-Closure with the Nit-Occlud((R)) Le VSD-Coil in 110 Patients: Early and Midterm Results of the EUREVECO-Registry. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(2):215-27.
52. Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, Finley JP, Wakely PE, Jr., Fellows KE. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation.* 1987;75(3):593-9.
53. Endorsed by the Association for European Paediatric C, Authors/Task Force M, Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJM, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Guidelines ESCCfP, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Document R, McDonagh T, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pillosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal.* 2010;31(23):2915-57.
54. 30. *Deutscher Herzerbericht 2018.* Frankfurt; 2018.
55. Fu YC, Bass J, Amin Z, Radtke W, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Balzer D, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: results of the U.S. phase I trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):319-25.
56. Holzer R, de Giovanni J, Walsh KP, Tometzki A, Goh T, Hakim F, Zabal C, de Lezo JS, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the amplatzer membranous VSD occluder: immediate and midterm results of an international registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2006;68(4):620-8.
57. Pamukcu O, Narin N, Baykan A, Sunkak S, Tasci O, Uzum K. Mid-term results of percutaneous ventricular septal defect closure with Amplatzer Duct Occluder-II in children. *Cardiology in the young.* 2017;27(9):1726-31.
58. Vijayalakshmi IB, Narasimhan C, Singh B, Manjunath CN. Treatment of congenital non-ductal shunt lesions with the amplatzer duct occluder II. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2017;89(6):E185-e93.

59. Yang J, Yang L, Wan Y, Zuo J, Zhang J, Chen W, Li J, Sun L, Yu S, Liu J, Chen T, Duan W, Xiong L, Yi D. Transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects: mid-term outcomes. *European heart journal*. 2010;31(18):2238-45.
60. Zuo J, Xie J, Yi W, Yang J, Zhang J, Li J, Yi D. Results of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect. *The American journal of cardiology*. 2010;106(7):1034-7.
61. Knop MT, Litwin L, Szkutnik M, Bialkowski J, Galeczka M, Fiszer R. Percutaneous closure of perimembranous and postsurgical ventricular septal defects with Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes in paediatric patients - case series. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2018;14(4):429-32.
62. Szkutnik M, Kusa J, Bialkowski J. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with Amplatzer occluders--a single centre experience. *Kardiologia polska*. 2008;66(9):941-7; discussion 8-9.
63. Chessa M, Butera G, Negura D, Bussadori C, Giamberti A, Fesslova V, Carminati M. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):70-3.
64. Ghaderian M, Merajie M, Mortezaeian H, Aarabi Moghadam MY, Shah Mohammadi A. Mid-term Follow-up of the Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects in Children Using the Amplatzer. *The journal of Tehran Heart Center*. 2015;10(4):182-7.
65. El Shedoudy S, El-Doklah E. Mid-term results of transcatheter closure of ventricular septal defect using Nit-Occlud Le ventricular septal defect coil, single-center experience. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2019;31(2):78-87.
66. Nguyen HL, Phan QT, Dinh LH, Tran HB, Won H, Thottian JJ, Duc DD, Quang TN, Kim SW. Nit-Occlud Le VSD coil versus Duct Occluders for percutaneous perimembranous ventricular septal defect closure. *Congenital heart disease*. 2018;13(4):584-93.
67. Bai Y, Xu XD, Li CY, Zhu JQ, Wu H, Chen SP, Chen F, You XH, Zhao XX, Qin YW. Complete atrioventricular block after percutaneous device closure of perimembranous ventricular septal defect: A single-center experience on 1046 cases. *Heart rhythm*. 2015;12(10):2132-40.
68. Yang L, Tai BC, Khin LW, Quek SC. A systematic review on the efficacy and safety of transcatheter device closure of ventricular septal defects (VSD). *J Interv Cardiol*. 2014;27(3):260-72.
69. Bass JL, Gruenstein D. Transcatheter closure of the perimembranous ventricular septal defect-preclinical trial of a new Amplatzer device. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2012;79(7):1153-60.
70. El Said HG, Bratincsak A, Gordon BM, Moore JW. Closure of perimembranous ventricular septal defects with aneurysmal tissue using the Amplatzer Duct Occluder I: lessons learned and medium term follow up. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2012;80(6):895-903.
71. Erdem S, Kiziltas A, Kucukosmanoglu O, Ozbarlas N. Temporary atrioventricular complete block that develops following the transcatheter closure of ventricular septal defect. *The Turkish journal of pediatrics*. 2012;54(1):80-2.
72. Hammon JW, Jr. Myocardial protection in the immature heart. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):839-42.
73. Qin Y, Chen J, Zhao X, Liao D, Mu R, Wang S, Wu H, Guo H. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using a modified double-disk occluder. *The American journal of cardiology*. 2008;101(12):1781-6.
74. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound in*



obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004;24(4):467-72.

75. Walsh MA, Bialkowski J, Szkutnik M, Pawelec-Wojtalik M, Bobkowski W, Walsh KP. Atrioventricular block after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(9):1295-7.

76. Yip WC, Zimmerman F, Hijazi ZM. Heart block and empirical therapy after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005;66(3):436-41.

77. Butera G, Carminati M, De Luca F, Chessa M, Bini Margherita R. Transcatheter treatment of muscular ventricular septal defect and pulmonary valvar stenosis in an infant. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2002;55(2):212-6.

78. Butera G, Gaio G, Carminati M. Is steroid therapy enough to reverse complete atrioventricular block after percutaneous perimembranous ventricular septal defect closure? *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2009;10(5):412-4.

79. Cinteza EE, Butera G. Complex ventricular septal defects. Update on percutaneous closure. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2016;57(4):1195-205.

80. Knauth AL, Lock JE, Perry SB, McElhinney DB, Gauvreau K, Landzberg MJ, Rome JJ, Hellenbrand WE, Ruiz CE, Jenkins KJ. Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects. *Circulation*. 2004;110(5):501-7.

81. Narin N, Pamukcu O, Tuncay A, Baykan A, Sunkak S, Tasci O, Uzum K, Saltik L. Percutaneous Ventricular Septal Defect Closure in Patients Under 1 Year of Age. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(5):1009-15.

82. Schubert S, Kelm M, Koneti NR, Berger F. First European experience of percutaneous closure of ventricular septal defects using a new CE-marked VSD occluder. *EuroIntervention*. 2019;15(3):e242-e3.

83. Campbell M. Natural history of ventricular septal defect. *British heart journal*. 1971;33(2):246-57.

84. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1066-71.

85. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I38-51.

86. Andersen HO, de Leval MR, Tsang VT, Elliott MJ, Anderson RH, Cook AC. Is complete heart block after surgical closure of ventricular septum defects still an issue? *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):948-56.

87. Edwin F, Aniteye E, Tettey M, Sereboe L, Kotei D, Tamatey M, Entsua-Mensah K, Frimpong-Boateng K. Permanent complete heart block following surgical correction of congenital heart disease. *Ghana medical journal*. 2010;44(3):109-14.

88. Ghaderian M, Merajie M, Mortezaeian H, Aarabi M, Mohammad Y, Shah Mohammadi A. Efficacy and Safety of Using Amplatzer Ductal Occluder for Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defect in Pediatrics. *Iranian journal of pediatrics*. 2015;25(2):e386.

89. Siehr SL, Hanley FL, Reddy VM, Miyake CY, Dubin AM. Incidence and risk factors of complete atrioventricular block after operative ventricular septal defect repair. *Congenital heart disease*. 2014;9(3):211-5.

90. Masura J, Gao W, Gavora P, Sun K, Zhou AQ, Jiang S, Ting-Liang L, Wang Y. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with the eccentric Amplatzer device: multicenter follow-up study. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(3):216-9.
91. Predescu D, Chaturvedi RR, Friedberg MK, Benson LN, Ozawa A, Lee KJ. Complete heart block associated with device closure of perimembranous ventricular septal defects. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2008;136(5):1223-8.
92. Yalonetsky S, Lorber A. Late high degree atrioventricular block after percutaneous closure of a perimembranous ventricular septal defect. *Cardiology in the young.* 2009;19(3):298-300.
93. Zhu XY, Liu YH, Hou CJ, Han XM, Sheng XT, Zhang DZ, Cui CS, Wang QG, Deng DA, Zhang YW. [Risk factors for early arrhythmias post transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi.* 2007;35(7):633-6.
94. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Abella R, Negura DG, Giamberti A, Claudio B, Micheletti A, Tammam Y, Frigiola A. Percutaneous closure of ventricular septal defects in children aged <12: early and mid-term results. *European heart journal.* 2006;27(23):2889-95.
95. Ergun S, Genc SB, Yildiz O, Ozturk E, Kafali HC, Ayyildiz P, Haydin S. Risk Factors for Major Adverse Events after Surgical Closure of Ventricular Septal Defect in Patients Less than 1 Year of Age: A Single-Center Retrospective. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(3):335-43.
96. Saurav A, Kaushik M, Mahesh Alla V, White MD, Satpathy R, Lanspa T, Mooss AN, DelCore MG. Comparison of percutaneous device closure versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2015;86(6):1048-56.
97. Bol-Raap G, Weerheim J, Kappetein AP, Witsenburg M, Bogers AJ. Follow-up after surgical closure of congenital ventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):511-5.
98. Mavroudis CB, Carl L. Ventricular septal defect. *Pediatric cardiac surgery.* 2003;3rd 298-320.
99. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European heart journal.* 2010;31(23):2915-57.
100. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008;118(23):e714-833.
101. Hobbins SM, Izukawa T, Radford DJ, Williams WG, Trusler GA. Conduction disturbances after surgical correction of ventricular septal defect by the atrial approach. *British heart journal.* 1979;41(3):289-93.
102. Quek SC, Hota S, Tai BC, Mujumdar S, Tok MY. Comparison of clinical outcomes and cost between surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in Singapore children. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 2010;39(8):629-33.
103. Pischke SE, Tronstad C, Holhjem L, Halvorsen PS, Tonnessen TI. Perioperative detection of myocardial ischaemia/reperfusion with a novel tissue CO2 monitoring technology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(1):157-63.
104. Yang J, Yang L, Yu S, Liu J, Zuo J, Chen W, Duan W, Zheng Q, Xu X, Li J, Zhang J, Xu J, Sun L, Yang X, Xiong L, Yi D, Wang L, Liu Q, Ge S, Ren J. Transcatheter versus surgical

closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1159-68.

105. Borges FS, A.; Robles, Y.; Urbano, E.; Hermanni, M.; Garcia, C.; Zabala, R.; Villoria, G.; Acuña, M.; Castro, H.; Bravo, R.; Ramirez, E.; Troconis, C. Percutaneous Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects in One Working group, Long-Term Follow up. *Journal of Pediatrics and Neonatal Care.* 2016;5(1).

106. O'Byrne ML, Gillespie MJ, Shinohara RT, Dori Y, Rome JJ, Glatz AC. Cost comparison of transcatheter and operative closures of ostium secundum atrial septal defects. *American heart journal.* 2015;169(5):727-35.e2.

## Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Malte Bergmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse nach interventionellem Verschlusses des kongenitalen Ventrikelseptumdefektes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

M. Bergmann, C.P. Germann, J. Nordmeyer, B. Peters, F. Berger, S. Schubert. Long term outcome after interventional VSD closure – single center experience in pediatric and adult patients. In Vorbereitung: Ped. Cardiology 2020

C. P. Germann, M. Bergmann, J. Nordmeyer, B. Peters, F. Berger, K. Schmitt, S. Schubert. Long term performance after interventional VSD closure – single center experience in pediatric and adult patients; Thorac cardiovasc Surg 2020; 68(S 02): S79-S101 DOI: 10.1055/s-0040-1705545

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Stephan Schubert, der die Promotion umsichtig begleitet hat. Durch sein großes Engagement, fachliche Hinweise und konstruktive Kritik hat er wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen. Ich habe ihn nicht nur als fachkompetenten Kinderkardiologen und Doktorvater, sondern auch als einen sehr positiven Menschen schätzen gelernt.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Prof. Dr. Felix Berger, der es mir als Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie ermöglicht hat, in seiner Abteilung wissenschaftlich arbeiten zu können.

PD Dr. Katharina Schmitt danke ich für die Leitung und Moderation des Doktorandekolloquiums am DHZB als Forschungs- und Lehrbeauftragte.

Für die Unterstützung bei der Datenakquise möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen im Sekretariat der Kinderkardiologie Sonja Wibbeke, Friederike Zerbe und Jeannine Lunow bedanken. In diesem Rahmen richtet sich mein Dank auch an alle kooperierenden Kinderkardiologen, Ärzte und Patienten, die sich Zeit für die Datenerhebung nahmen und so einen wertvollen Beitrag zu dieser Arbeit leisten konnten.

Ein ganz besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden meinen Eltern Ursina Dreier und Dr. Fritz Bergmann sowie meiner Schwester Milena Bergmann, die mich auf dem Weg dieses Promotionsverfahrens jederzeit unterstützt haben.