
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des
Universitären Herzzentrums Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. S. Blankenberg

Hypersensitivitätsreaktionen nach perkutaner Implantation kardialer Okkluder

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Stephanie Kramer
aus Göttingen

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.05.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. R. Köster

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. K. Sydow

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Weil

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
1.2	Congenitale Herzerkrankungen mit hämodynamisch relevantem Shunt	1
1.2.1	Das persistierende Foramen ovale.....	2
1.2.2	Atrialer Septumdefekt	3
1.3	Diagnostik von Vorhofseptumdefekten.....	4
1.4	Therapie von Vorhofseptumdefekten.....	5
1.4.1	Indikation zur Therapie	5
1.4.2	Perkutaner transvenöser Katheterverschluss	6
1.5	Kardiale Okkluder	7
1.5.1	Nitinol.....	7
1.5.2	Okkludertypen	8
1.6	Peri- und postinterventionelle Komplikationen	10
1.7	Nickel- und andere Metallallergien	12
1.7.1	Allergische Kontaktdermatitis.....	12
1.7.2	Epikutantest.....	13
1.8	Zusammenhang zwischen Nickelallergie und einer Überempfindlichkeitsreaktion am Okkluder.....	14
1.8.1	Immunologische Grundlagen	15
1.8.2	Systemische Komplikationen als Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Material.....	17
2.1.1	Patientenkollektiv	17
2.1.2	Fragebogen	18

Inhaltsverzeichnis

2.2 Methoden.....	18
2.2.1 Datenerhebung.....	18
2.2.2 Technik des perkutanen Katheterverschlusses	19
2.2.3 Follow-up	19
2.2.4. Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	21
3.2 Nickel- und andere Metallallergien	22
3.2.3 Zusammenhang zwischen verwendetem Okkluder und Hypersensitivitäts- reaktionen nach Intervention	25
3.3 Postinterventionelle Komplikationen	26
3.3.1 Herzrhythmusstörungen	26
3.3.2 Missempfindungen	29
3.3.2 Thrombenbildung	30
3.3.3 Schlaganfall nach Okkluderimplantation	31
3.3.4 Shunt nach Okkluderimplantation.....	31
3.3.5 Migräne	32
3.3.6 Postinterventionelle Medikation	34
4 Diskussion	35
4.1 Zentrale Ergebnisse der Arbeit.....	35
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	36
4.3 Limitation der Studie.....	45
5 Zusammenfassung.....	47
6 Abkürzungsverzeichnis.....	49
7 Literaturverzeichnis.....	50
8 Anhang	55

Inhaltsverzeichnis

9	Danksagung	60
10	Lebenslauf.....	61
11	Eidesstattliche Versicherung.....	62

1 Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) und ein atrialer Septumdefekt (ASD) sind häufige angeborene Herzfehler, die im Erwachsenenalter symptomatisch werden können. Zu den Folgen gehören cerebrale Ereignisse infolge paradoxer Embolien, Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie sowie Herzinsuffizienzsymptome (Zanchetta et al. 2003, Kefer et al. 2012, Homma und Sacco 2005). Früher bestand die einzige Therapiemöglichkeit in einem operativen Eingriff. Seit mehreren Jahren kann ein PFO oder ASD durch einen mittels Kathetertechnik perkutan implantierten Okkluder verschlossen werden, der lebenslang im Patienten verbleibt (Krumdorf et al. 2004, Anzai et al. 2004, Wertman et al. 2006, Ries et al. 2003, Aboulhosn et al. 2011). Der Okkluder besteht aus Edelstahl. Edelstahl enthält Nickel und Chrom, welche als Allergene bekannt sind (Reddy et al. 2009). Ob Hypersensitivitätsreaktionen am Okkluder stattfinden, die zu möglichen Auflagerungen und Entzündungsreaktionen im Bereich des Okkluders oder allgemein führen, ist unklar. Aufgrund mehrerer Publikationen zu Hypersensitivitätsreaktionen nach Implantation anderer Edelstahlimplantate (Koester et al. 2000, Aliagaoglu et al. 2012) wird sich daher auch nach dem Risiko ausgehend von einem kardialen Okkluder gefragt.

Die Arbeit untersucht, ob klinisch apparente Hypersensitivitätsreaktionen gegen das Okkludermaterial nach der Implantation auftreten. Die Arbeitshypothese besagt, dass Hypersensitivitätsreaktionen in weniger als 1% der Fälle auftreten.

1.2 Congenitale Herzerkrankungen mit hämodynamisch relevantem Shunt

Congenitale Herzerkrankungen sind häufig und kommen in der westlichen Welt bei ca. 3-12 von 1000 Lebendgeburten vor (Hoffmann 1995). Angeborene Herzfehler weisen häufig einen Shunt auf, eine nicht natürliche Verbindung zwischen System- und Lungenkreislauf. Man unterscheidet einen Links-rechts-Shunt von einem Rechts-links-Shunt. Bei einem Links-rechts-Shunt gelangt oxygeniertes, pulmonal venöses Blut zurück in den Lungenkreislauf und versorgt nicht wie vorgesehen den Körper mit Sauerstoff. Bei einem Rechts-links-Shunt gelangt das desoxygenierte Blut aus der oberen und unteren Hohlvene zurück in den Systemkreislauf, ohne vorher in der Lunge oxygeniert worden zu sein. In beiden Fällen ist die Blut-

zirkulation nicht effizient, da der Sauerstoffgehalt des Blutes reduziert ist. Konsekutiv ist eine höhere Pumpleistung der Ventrikel erforderlich, um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Die Symptomausprägung des Herzfehlers ist zumeist abhängig von der Größe des Shunts und dem durchfließenden Blutvolumen. Um das Shuntvolumen zu quantifizieren, wird das Verhältnis zwischen dem totalen pulmonalen Blutfluss und dem totalen systemischen Blutfluss (Q_p/Q_s) herangezogen. Ein Q_p/Q_s von 1:1 ist normal. Ein Q_p/Q_s von $> 1:1$ definiert einen Links-rechts-Shunt, ein Q_p/Q_s von $< 1:1$ deutet auf einen Rechts-links-Shunt hin (Sommer et al. 2008).

1.2.1 Das persistierende Foramen ovale

Das persistierende Foramen ovale (PFO) ist eine interatriale Verbindung, die im fetalen Kreislauf einen Kurzschluss zwischen dem System- und Lungenkreislauf unter Umgehung der Lungenstrombahn ermöglicht. Unmittelbar nach der Geburt kommt es durch die Entfaltung der Lunge zu einer Änderung der Druckunterschiede in beiden Kreisläufen. Der linksatriale Druck übersteigt den rechtsatrialen Druck, wodurch sich Septum primum und Septum secundum aneinanderlegen und das Foramen ovale verschließen. Bei ca. 25% der Bevölkerung bleibt der Verschluss aus (Meissner et al. 2006). Auf diese Weise kommt es auch nach der Geburt unter bestimmten Bedingungen, z.B. beim Valsalva-Manöver, zu einem Rechts-links-Shunt. Desoxygeniertes venöses Blut tritt durch das PFO in den Körperkreislauf und vermischt sich mit oxygeniertem Blut. Die Auftretshäufigkeit des Rechts-links-Shunts und das Shuntvolumen sind unter anderem abhängig von der Compliance des rechten Ventrikels, von der Druckdifferenz zwischen rechtem und linken Vorhof und der Gewebebeschaffenheit des Septum primums. Ist das Septum starr, tritt ein Rechts-links-Shunt nur unter Anstrengung auf. Ist es dünn und beweglich, spricht man auch von einem atrialen Septumaneurysma (ASA). Hierbei kann es auch spontan zu einem Rechts-links-Shunt kommen (Sommer et al. 2008). Ein ASA wird definiert als Protrusion der Fossa ovalis mit einer Breite > 15 mm und einer septalen Auslenkung > 10 mm in das linke oder rechte Atrium. ASAs treten bei ca. 2,2% der Bevölkerung auf (Agmon et al. 1999). Das Risiko für eine paradoxe Embolie steigt mit dem Vorliegen eines ASA kombiniert mit einem PFO deutlich an (Galrinho et al. 2010).

Die betroffenen Menschen sind häufig asymptomatisch und das PFO wird oft nur zufällig bei einer Echokardiographie diagnostiziert. Auf der anderen Seite kann es besonders bei jungen Patienten zu paradoxen Embolien durch das persistierende Foramen ovale kommen und

transiente ischämische Attacken (TIA) oder Schlaganfälle verursachen (Tobis und Azarbal 2005, Valente und Rhodes 2007). Ein Schlaganfall ist häufig der erste Hinweis auf ein PFO (Zanchetta et al. 2003). Thrombotisches Material oder vasoaktive Substanzen aus dem Lungenkreislauf können über die interatriale Verbindung vom rechten Herz in den Systemkreislauf gelangen und dort ischämische Hirninfarkte (Bissessor et al. 2010), transiente ischämische Attacken, Myokardinfarkte oder Organinfarkte wie Milz-, Leber-, Nieren- und Retinainfarkte auslösen (Valente und Rhodes 2007). Bei Patienten, die jünger als 55 Jahre sind und neurologische Symptomen ohne prädisponierende Faktoren aufweisen, liegt die Prävalenz eines PFOs zwischen 41–60% und ist damit deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung (Bissessor et al. 2010, Valente und Rhodes 2007). Weitere Erkrankungen, die mit einem PFO assoziiert sein können, sind Migräne vor allem mit Aura, die Dekompressionskrankheit bei Tauchern (Johansson et al. 2009), ein Höhenlungenödem (Sommer et al. 2008), ein Schlafapnoesyndrom (Verma und Tobis 2011) und das „Platypnea-Orthodeoxia-Syndrom“ (Zanchetta et al. 2003).

1.2.2 Atrialer Septumdefekt

Ein atrialer Septumdefekt (ASD) tritt bei 5 bis 7 von 10.000 Lebendgeburten auf (Zanchetta et al. 2003). Mit 15 bis 20% ist es einer der häufigsten angeborenen Herzfehler. Unter einem ASD versteht man eine abnorme Verbindung zwischen den beiden Herzvorhöfen, die durch einen Substanzdefekt des Septums bedingt ist. Man unterscheidet verschiedene Formen des Vorhofseptumdefektes, abhängig von der Art der embryonalen Entwicklungsstörung. Der Ostium-secundum-Typ (ASD II) ist die häufigste Form und liegt zentral im Bereich der Fossa ovalis. Der Ostium-primum-Typ (ASD I) ist kranial der Atrioventrikularebene lokalisiert und geht häufig mit einem Klappendefekt einher. Der Sinus-venosus-Defekt, eine seltene Form des Vorhofseptumdefektes, liegt im Bereich der Einmündung der oberen Hohlvene. Beim Atrium communis sind Septum primum und secundum nicht angelegt.

Über die interatriale Öffnung sind der System- und der Lungenkreislauf miteinander verbunden. Bei einem unkomplizierten ASD besteht überwiegend ein Links-rechts-Shunt, der während der Diastole auftritt. In dieser Phase kann das Blut aus dem linken Vorhof entweder den normalen Weg durch die Atrioventrikularklappe in den linken Ventrikel nehmen oder durch den ASD über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel gelangen. Die Shuntmenge und die Shuntfrequenz sind dabei abhängig von der Defektgröße, dem Druckgradienten zwischen den beiden Vorhöfen, der Compliance der Ventrikel und den Widerstandsverhältnissen in

beiden Kreisläufen. Die Compliance der Ventrikel wird hauptsächlich durch die Nachlast, den Afterload, bestimmt. Der linke Ventrikel muss gegen einen größeren Widerstand als der rechte Ventrikel arbeiten, sodass dieser zwangsläufig hypertrophiert. Seine Compliance ist dadurch geringer als die des rechten Ventrikels (Sommer et al. 2008). Der daraus resultierende Links-rechts-Shunt führt zu einer chronischen Volumenbelastung des rechten Herzens und einer Mehrdurchblutung der Lungenstrombahn. Die Druckbelastung des rechten Herzens führt meist erst im späteren Verlauf zu einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und einer daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie (Mullen et al. 2007). Im Extremfall kommt es zu einer Eisenmengerreaktion, einer Shuntumkehr mit Überwiegen des Rechts-links-Shunts. Die Symptomausprägung ist variabel und abhängig vom Schweregrad des ASDs. Ein Spontanverschluss tritt bei ca. 33% bis 75% der Patienten auf. Je kleiner der Durchmesser des Defektes ist, desto früher kommt es zu einem Spontanverschluss (Radzik et al. 1993). Mit zunehmendem Alter des Patienten hypertrophiert der linke Ventrikel, die Compliance nimmt ab und es kommt zu einer Vergrößerung des Shunts. Daher sind Kinder häufig asymptomatisch, wohingegen Patienten in der 4. und 5. Lebensdekade zunehmend Symptome entwickeln. Im Vordergrund stehen Belastungsdyspnoe und atriale Arrhythmien, hervorgerufen durch eine Dehnung des Reizleitungssystems. Arrhythmien sind häufig der erste Hinweis auf ein ASD. Eine pulmonale Hypertonie tritt in ca. 6% bis 9% auf (Sommer et al. 2008). Desweiteren kommt es selten auch zu systemischen Embolien (Kort et al. 2001).

1.3 Diagnostik von Vorhofseptumdefekten

Bei der Auskultation kann eine fixierte Spaltung des 2. Herztones vorliegen, hervorgerufen durch eine funktionelle Pulmonalstenose auf Grund des erhöhten Blutvolumens. Im Röntgenbild können ein vergrößerter rechter Vorhof und rechter Ventrikel, sowie ein prominenter Pulmonalisbogen und eine verstärkte Lungengefäßzeichnung sichtbar sein.

Der Vorhofseptumdefekt kann mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) sehr gut dargestellt werden. Hierbei kann die Erweiterung des Vorhofes und des Ventrikels gemessen, paradoxe Bewegungen des Septums erfasst und die Shuntrichtung ermittelt werden. Ein Rechts-links-Shunt kann mittels Valsalva-Manöver provoziert werden. Sichtbar ist der Shunt in der TEE und im transkraniellen Doppler (pm-TCD) (Harms et al. 2007), nachdem Kontrastmittel venös appliziert wurde. Anhand der Anzahl der fortgeleiteten Mikroembolisationen kann der Rechts-links-Shunt klassifiziert werden (Grad 0 = keine Mikroembolien, Grad I = 1 - 10, Grad II = 11 - 30, Grad III = 31 - 100, Grad IV = 101 - 300,

Grad V = >300). Bei weniger als 30 Mikroembolien kann von einem kompletten Verschluss des Septumdefektes ausgegangen werden (Harms et al. 2006). Die Herzkatheteruntersuchung ermöglicht die Bestimmung des Shuntvolumens und der Drücke im rechten Ventrikel und im Lungenkreislauf. Die Größe des ASD wird während des Eingriffes mit Hilfe eines speziellen Ballons (Meditech balloon) exakt bestimmt. Dabei wird der mit Luft gefüllte Ballon im linken Atrium platziert. Unter TEE-Kontrolle wird der Ballon durch das Vorhofseptum gezogen. Während dessen sollte im TEE kein Farbfluss mehr sichtbar sein. Unter kontinuierlichem leichten Zug wird Luft aus dem Ballon abgelassen, bis er durch den ASD in das rechte Atrium gelangt. Der Durchmesser des Ballons in diesem Zustand wird als "stretched balloon diameter" (SBD) bezeichnet. Anhand des SBD kann die entsprechende Okkludergröße ausgewählt und eingesetzt werden (Harper et al. 2002).

1.4 Therapie von Vorhofseptumdefekten

Die Therapieoptionen eines Vorhofseptumdefektes umfassen neben dem katheterinterventionellen Verschluss einen herzchirurgischen Verschluss sowie eine lebenslange Antikoagulation durch Marcumar (Beitzke et al. 2001). Die Verschlussraten durch einen mittels Kathetertechnik implantierten Okkluder sowie durch einen herzchirurgischen Eingriff sind annähernd gleich. Die Morbidität ist nach einem chirurgischen Eingriff jedoch höher als nach dem katheterbasierten Verschluss (Berger et al. 1999).

1.4.1 Indikation zur Therapie

Die Indikation zur Therapie muss individuell gestellt werden und ist abhängig vom Beschwerdegrad des Patienten. Generell sollten symptomatische Kinder und junge Erwachsene mit einem ASD einer Therapie unterzogen werden. Desweiteren stellen ein $Q_p/Q_s > 1,5:1$, Zeichen der Rechtsherzvergrößerung in der Echokardiographie (Anzai et al. 2004) und ein $ASD < 40$ mm (Rigatelli et al. 2007) eine Therapieindikation dar. Da während des Körperwachstums auch der ASD an Größe zunimmt, sollte der Vorhofseptumdefekt bereits im Kindesalter verschlossen werden. Allerdings sollte das 5. Lebensjahr oder ein Körpergewicht von mindestens 20 kg erreicht sein, bevor der Eingriff durchgeführt wird (Harper et al. 2002). Ziel ist es, irreversible kardiale Schäden durch die erhöhte Perfusion des Lungenkreislaufes (Herold 2011) und anhaltendes Vorhofflimmern (Sommer et al. 2008) zu verhindern. Der Verschluss eines PFOs dient als Prophylaxe von paradoxen Embolien und wiederkehrenden

cerebralen Insulten (Bissessor et al. 2010). Ferner trägt er zum Rückgang von Frequenz und Schwere von Migränekopfschmerzen bei (Slavin et al. 2007).

1.4.2 Perkutaner transvenöser Katheterverschluss

Seit einigen Jahren stellt der perkutane Katheterverschluss eine sichere und effiziente Methode zur Therapie des PFOs oder ASDs dar (Krumsdorf et al. 2004, Anzai et al. 2004, Wertman et al. 2006, Ries et al. 2003, Aboulhosn et al. 2011). 1974 wurde der erste perkutane transvenöse Verschluss eines Vorhofseptumdefektes erfolgreich durchgeführt (Harper et al. 2002). Der Verschluss über katheterbasierte Systeme hat sich allerdings erst in den letzten Jahren zu einer weitverbreiteten Methode entwickelt (Tomar et al. 2011). Durch diese Therapieoption werden die Risiken eines chirurgischen Verschlusses oder einer lebenslangen Antikoagulation vermieden (Slavin et al. 2007). Die Rate an wiederkehrenden ischämischen Ereignissen ist niedrig (Beitzke et al. 2001). Ein kompletter Verschluss des Defektes wird in > 90% der Fälle nach 6 Monaten erreicht (Schwerzmann et al. 2004).

Trotz überwiegend guter Resultate gibt es auch Einschränkungen bei der Indikationsstellung für diese Therapieoption. Der perkutane Verschluss eines ASDs wird überwiegend beim Ostium-secundum-Defekt (ASD II) durchgeführt. Der Ostium-primum-Defekt sowie der Sinus-venosus-Defekt eignen sich nicht für den perkutanen Verschluss. Desweiteren muss ein ausreichend großer Abstand zur oberen und unteren Hohlvene sowie zur Atrio-ventrikularklappe bestehen und der Defekt darf einen Durchmesser von 36-38 mm nicht überschreiten (Valente und Rhodes 2007). Der perkutane Verschluss von Defekten < 1 cm bei asymptomatischen Patienten nach dem 25. Lebensjahr wird kontrovers diskutiert, da kein Unterschied im klinischen Outcome zwischen chirurgischer und medikamentöser Therapie besteht (Aboulhosn et al. 2011).

1.5 Kardiale Okkluder

Die Wahl des Okkluders ist ein wichtiger Bestandteil für den erfolgreichen perkutanen Verschluss eines Vorhofseptumdefektes (Bissessor et al. 2010). In den letzten Jahren wurden verschiedene Arten von Okkludern entwickelt, die abhängig von Gewebebeschaffenheit und Größe des Defektes verwendet werden (Aboulhosn et al. 2011, Vincent et al. 2003).

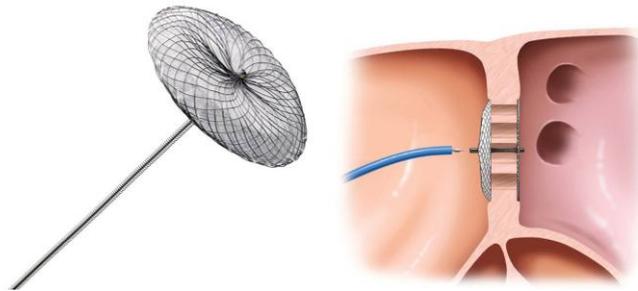


Bild 1.1 Amplatz Septal Okkluder

mit freundlicher Genehmigung von © St. Jude Medical, 2013

1.5.1 Nitinol

Viele der für den perkutanen Verschluss von Vorhofseptumdefekten verwendeten Okkludern enthalten Nitinol. Nitinol ist eine Legierung, die zu 55% aus Nickel und zu 45% aus Titan besteht (Ries et al. 2003, Rabkin et al. 2009, Singh et al. 2004). Dieses Material wurde 1963 von Buehler und Wang im Naval Ordnance Laboratory in Silver Spring, Maryland, USA entwickelt (Barras und Myers 2000). Das eisenfreie Material besitzt eine hohe Elastizität, die die Einführung des Okkluders durch den Katheter ohne Deformierung ermöglicht. Seine “memory shape“ Eigenschaft lässt den Okkluder bei Körpertemperatur wieder seine Originalform annehmen, was mehrere Platzierungsversuche ermöglicht. Darüber hinaus weist die Nickel-Titan-Legierung eine Resistenz gegenüber Abnutzung und Korrosion auf und ermöglicht eine gute Darstellung im MRT. Durch die Verbindung beider Metalle wird die Oxidation von Nickel und damit die Freisetzung von Nickelionen verhindert. Obwohl reines Nickel eine schädliche Auswirkung auf die Mitoseaktivität von Zellen haben kann, scheint Nitinol die gleichen trägen und nicht schädlichen Eigenschaften wie Titan zu besitzen (Barras und Myers 2000, Kong et al. 2002). Aufgrund seiner positiven Eigenschaften wird Nitinol in vielen medizinischen Produkten wie z.B. in orthopädischen Implantaten und Zahnimplantaten sowie in Herzschrittmachern verwendet (Rigatelli et al. 2007, Ries et al. 2003, Kong et al. 2002).

1.5.2 Okkludertypen

Amplatzer Septal Okkluder

Von den moderneren Okkludern ist der Amplatzer Septal Okkluder (ASO) (AGA Medical, Golden Valley, MN, USA) der international am häufigsten verwendete Okkluder (Amin et al. 2004). Im Jahr 2005 lag die geschätzte weltweite Implantationsrate bei 40.000 (Lai et al. 2005). Der ASO ist ein selbstexpandierendes Schirmchen, das aus zwei Drahtgeflechtscheiben besteht, die über eine Brücke miteinander verbunden sind. Diese Scheiben bestehen aus Nitinol. Der ASO enthält von allen Okkludern den größten Anteil an Nickel (Singh et al. 2004).

Die Größe des ASO ist abhängig von der Größe des Vorhofseptumdefektes und variiert zwischen 4-40 mm. Die linke Scheibe hat einen etwas größeren Durchmesser als die rechte Scheibe. Der ASO kann für mehrere Platzierungsversuche verwendet werden, indem er bei einem gescheiterten Platzierungsversuch wieder in die Führungshülle zurückgezogen werden kann, um dann erneut platziert zu werden. Neben weiteren Vorteilen wie der Sicherheit und Effizienz gibt es allerdings auch Nachteile in der Verwendung des ASO. Dazu zählen ein erhöhtes Gewicht im Vergleich zu anderen Okkludern, eine höhere Rigidität, ein erhöhtes Perforationsrisiko sowie das Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Nickel (Bissessor et al. 2010).

Der Amplatzer Patent Foramen Okkluder ähnelt dem ASO in seiner Struktur. Allerdings ist die rechte Scheibe größer als die linke. Der PFO-Okkluder ist nur in zwei Größen, in 25 und 35 mm, erhältlich. Die Größe bezeichnet den Durchmesser der rechten Scheibe. Für die meisten PFOs wird der kleinere der beiden Okkluder verwendet. Der größere Okkluder wird eingesetzt, wenn zusätzlich ein atriales Septumaneurysma (ASA) besteht. Hierbei muss das komplette Septumaneurysma zwischen den beiden Scheiben des Okkluders eingeschlossen sein (Harper et al. 2002).

Premere Okkluder

Der Premere Okkluder (St. Jude Medical, Maple Grove, MN, USA) hat einen Durchmesser von 25 mm und wird nur zum Verschluss kleinerer PFOs < 15 mm empfohlen. Er wird durch zwei aus Nitinol bestehenden Ankern gebildet. Im Gegensatz zum Amplatzer Okkluder besitzt er ein flacheres Profil und eine kleinere Oberfläche auf der linksatrialen Seite. Auf diese Weise wird einer eventuellen Thrombenbildung sowie einer Erosion von atrialem Gewebe

vorgebeugt. Ein weiterer Vorteil dieses zu den neueren Modellen zählenden Okkluders liegt in der Variabilität seiner Anwendung bezogen auf die Anatomie des PFOs, da er an die Tunnellänge und die Septumdicke des jeweiligen Defektes angepasst werden kann (Bissessor et al. 2010).

CardioSEAL Okkluder

Der CardioSEAL Okkluder (Nitinol Medical Technologies, Inc., Boston, Massachusetts) besteht aus zwei selbst aufklappbaren viereckigen Schirmen, die in der Mitte miteinander verbunden sind. Jeder Schirm wird von vier nitinolhaltigen Spangen aufgespannt, die von der Mitte des Schirmchens ausgehen. Der CardioSEAL Okkluder enthält mit 35% Nickel deutlich weniger Metall als der ASO (Singh et al. 2004). Dieser Okkluder ist in den Größen 17, 23, 28, 33 und 40 mm erhältlich (Anzai et al. 2004). Auf Grund seiner eckigen Struktur kann es vermehrt zu einer Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche und zu paroxysmalem Vorhofflimmern kommen (Taaffe et al. 2008). Der CardioSEAL Okkluder wurde im Laufe der letzten Jahre zum STARFlex Okkluder modifiziert (Chessa et al. 2002).

BioSTAR Okkluder

Beim BioSTAR Septal Okkluder (NMT Medical Inc., Boston, USA) handelt es sich um einen Okkluder, der aus einer komplett resorbierbaren Matrix besteht, die mit einem "Heparin-Coat" bedeckt ist. Durch sein Material ist die Oberflächenthrombogenität reduziert. In ihrer Studie zeigten Jux et al., dass die Oberfläche des BioSTAR Okkluders nach 7 Tagen weniger Ablagerungen, bestehend aus Plasmaproteinen und Blutzellen, aufwies als der STARFlex Okkluder. Somit weist der BioSTAR Okkluder eine verbesserte Biokompatibilität auf (Jux et al. 2006).

Helex Septal Okkluder

Der Helex Septal Occluder (GORE, Flagstaff, AZ) unterscheidet sich von den anderen Okkludertypen in seiner Konfiguration. Eine aus Nitinol bestehende Spirale (Helix) bildet das Drahtgestell, das von Polytetrafluoroethylen (ePTFE) bedeckt ist (Vincent et al. 2003). Dadurch kommt es zu einem geringeren Kontakt von Nitinol und dem umgebenden Gewebe sowie dem Blutstrom (Reddy et. al 2009).

1.6 Peri- und postinterventionelle Komplikationen

Die überwiegende Mehrheit der perkutanen Katheterverschlüsse von Vorhofseptumdefekten verläuft sicher und weist nur minimale Komplikationen auf. Valente und Rhodes nennen eine periinterventionelle Komplikationsrate von weniger als 1%, wenn der Eingriff von einem interventionell erfahrenen Arzt durchgeführt wird. Allerdings kann es auch zu schwerwiegenden Komplikationen nach der Okkluderimplantation kommen, die am häufigsten durch technische Probleme bei der Okkluderimplantation selbst verursacht werden (Valente und Rhodes 2007). Die Resultate des perkutanen Katheterverschlusses sind abhängig vom verwendeten Okkluder, wobei potentiell jeder Okkluder Komplikationen hervorrufen kann. Die häufigsten Komplikationen umfassen die falsche Positionierung oder die Migration des Okkluders, die Okkluderembolisation (Khodaverdian und Jones 2009). Am häufigsten embolisiert dieser in die Pulmonalarterie (Chessa et al. 2002). Weist das PFO eine schräg verlaufende, tunnelartige Konfiguration auf, wird unter Umständen eine TEE-gestützte transseptale Punktion zur besseren Platzierung des Okkluders notwendig. Andernfalls kann es zu einer Verformung des Okkluders und einem damit einhergehenden Bruch der metallischen Komponenten kommen (Ruiz et. al 2001).

Desweiteren kann es nach der Okkluderimplantation zu einer Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche, zu Herzrhythmusstörungen, zu Perikardergüssen, zur Perforation der Aortenwurzel und zu einer Endokarditis kommen (Aboulhosn et al. 2011). Diese Symptome nannten Verma und Tobis als die häufigsten Gründe für eine chirurgische Okkluderexplantation (Verma und Tobis 2011). Zu schweren systemischen Komplikationen kommt es allerdings nur in sehr seltenen Fällen (Khodaverdian und Jones 2009).

Thrombenbildung

Die Häufigkeit einer Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche variiert in den einzelnen Studien zwischen 3% und 27% (La Rosée et al. 1999, Sievert et al. 2001, Sherman et al. 2004).

Die Gründe für die Entstehung von Thromben und die unterschiedliche Auftrittshäufigkeit unter den verschiedenen Okkludertypen ist nicht ganz klar. Die unterschiedliche Struktur und Komposition der Bestandteile könnte den Prozess der Endothelialisierung beeinflussen. Die Endothelialisierung und die Bildung von Narbengewebe sind notwendig, um einen kompletten

Verschluss des Vorhofseptumdefektes herzustellen und um eine spätere Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche zu verhindern (Anzai et al. 2004). Der normale Heilungsprozess beinhaltet die initiale Anreicherung von Fibrin und Blutzellen auf der Okkluderoberfläche und eine spätere Einsprossung von Fibroblasten. Das Granulationsgewebe ist vorerst nur locker aufgebaut und schlecht durchblutet. Im weiteren Verlauf entwickelt es sich zu einem faserreichen stabilen Bindegewebe, wobei die Infiltration von Lymphozyten und vielkernigen Riesenzellen als Teil der Entzündungsreaktion auf das Okkludermaterial verstanden werden kann (Rigatelli et al. 2007). Desweiteren kann es auch auf Grund von Arrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern und Vorhofflattern zu einer Thrombenbildung in den Vorhöfen kommen (Berthet et al. 2000).

Eine Embolisation von thrombotischem Material kann zu Schlaganfällen und anderen neurologischen Defiziten führen (Anzai et al. 2004). Die Entwicklung und Verwendung neuer Materialien könnten das Risiko für die Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche und damit eventuell einhergehende Thrombembolien vermindern (Mullen et al. 2007).

Restshunt

Nach der Okkluderimplantation kann vorerst ein Restshunt bestehen bleiben. Dieser kann mit Hilfe des TEEs durch Farbdoppler und Kontrastmittelgabe detektiert werden. Durch abdominelle Kompression, Hustenstoß oder Valsalva-Manöver kann der Shunt ausgelöst oder verstärkt werden.

Kleinere Shunts, die nach der Okkluderimplantation noch bestehen, verschwinden überwiegend nach einigen Monaten, wenn der Endothelialisierungsprozess des Okkluders abgeschlossen ist. Okkluder mit einem Durchmesser > 30 mm zeigen eine höhere Shuntrate, da der Prozess der Endothelialisierung langsamer voranschreitet (Bissessor et al. 2010).

Ein fortbestehender Shunt scheint mit dem Wiederauftreten von paradoxen Embolien nach perkutanem Verschluss eines Septumdefektes assoziiert zu sein (Windecker et al. 2000). Andererseits können auch bei fehlendem Restshunt neurologische Symptomen auftreten (Braun et al. 2002).

Herzrhythmusstörungen

Nach Okkluderimplantation treten gehäuft Herzrhythmusstörungen wie Palpitationen, Extrasystolen und Vorhofflimmern auf. Chessa et al. nannten Arrhythmien als zweithäufigste Komplikation nach der Okkluderembolisation (Chessa et al. 2002). Slavin und Kollegen

beschreiben bei 23% ihrer Patienten leichte Brustschmerzen und bei weiteren 23% Palpationen, die 2-4 Wochen nach Katheterverschluss auftraten und innerhalb von 6 Monaten wieder verschwanden. Zu erklären sind diese Symptome u.a. durch eine Entzündungsreaktion, die der Okkluder als Fremdkörper hervorruft (Slavin et al. 2007). Diskutiert wird auch ein verstärkter Zusammenhang mit einer Nickelallergie (Reddy et al. 2009).

1.7 Nickel- und andere Metallallergien

Eine Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Nickel ist mit einer Prävalenz von 15% in der Gesamtbevölkerung häufig (Reddy et al. 2009). Chrom mit 4% und Cobalt mit 7% sind ebenfalls häufige Allergene und treten oft in Kombination mit einer Nickelallergie auf (Almpanis et al. 2010). Eine Nickelallergie ist der häufigste Grund für eine allergische Kontaktdermatitis. Sie tritt gehäuft beim weiblichen Geschlecht auf, was vor allem auf die Verwendung von Modeschmuck zurückzuführen ist (Hegewald et al. 2004). Darüber hinaus ist Nickel in vielen anderen alltäglichen Produkten wie z.B. Kosmetika, Farben, Leder sowie in vielen medizinischen Implantaten enthalten (Kounis et al. 2010).

1.7.1 Allergische Kontaktdermatitis

Die allergische Kontaktdermatitis (ACD) repräsentiert eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV. Sie stellt eine immunologische Reaktion dar, die bei genetisch prädisponierten Personen auftritt. Vorher muss bereits eine Sensibilisierung für das entsprechende Allergen stattgefunden haben (Nelson und Mowad 2010).

Mehr als 3000 Substanzen sind als Auslöser einer ACD bekannt (Cohen 2004). Die allergische Kontaktdermatitis resultiert aus einer komplexen Interaktion zwischen verschiedenen Typen von Immunzellen, z.B. antigenpräsentierenden Zellen, T- und B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Keratinozyten, Endothelzellen, Mastzellen sowie Zytokinen und Chemokinen. Antigenpräsentierende Zellen sind eine heterogene Gruppe von Zellen, die durch ihre Fähigkeit Antigene zu präsentieren, definiert sind. Dazu zählen insbesondere die dendritischen Zellen (DC), die sich aus Monozyten entwickeln. Zu den dendritischen Zellen gehören die Langerhanszellen (LHC), denen eine wichtige Rolle bei der allergischen Reaktion zukommt. Die LHC befinden sich in der suprabasalen Schicht der Epidermis. Sie präsentieren die Antigene mithilfe ihres Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC II). Die LHC sind die

einzigsten dendritischen Zellen, die sich auch im nicht entzündeten Zustand der Haut in der Epidermis befinden (Toncic et al. 2011).

Die ACD wird in 2 Phasen unterteilt. In der afferenten Phase (“sensitization phase“) bindet das Hapten an extrazelluläre oder Zellmembran-assoziierte Carrier-Proteine im Stratum corneum der Epidermis. Der Haptenkontakt induziert die Aktivierung der LHC (Kaplan 2010). Der Antigen-Protein-Komplex wird von dendritischen Zellen, v.a. von den LHC prozessiert. Die LHC migrieren zu den regionalen Lymphknoten, wo sie mit Hilfe ihres MHC II Komplexes auf der Zelloberfläche den Antigen-Protein-Komplex den naiven T-Zellen präsentieren. Interleukin-1 und -2 werden freigesetzt und rufen eine klonale Proliferation von sensibilisierten Th1-Zellen hervor. Zusätzlich gelangen Th1-Gedächtniszellen in die Blutzirkulation. In dieser Phase ist der Patient noch asymptomatisch. In der efferenten Phase (“elicitation phase“) kommt es nach erfolgter Sensibilisierung zu einem erneuten Allergenkontakt. Das Antigen wird den T-Gedächtniszellen präsentiert, die auf diese Weise aktiviert werden. Die zirkulierenden Gedächtniszellen gelangen mit Hilfe eines spezifischen Rezeptors (homing receptor) in die Haut. Dort werden Zytokine freigesetzt und es kommt zum typischen Bild der allergischen Kontaktdermatitis. Innerhalb von 24 bis 72 Stunden wird die ACD klinisch manifest (Nijhawan et al. 2009). Die ACD präsentiert sich am häufigsten an den Händen und im Gesicht mit einem meist gut abgrenzbaren Ekzem, das oft mit einem Pruritus einhergeht. Im Akutstadium überwiegen Vesiculae und Bullae. Im chronischen Stadium kann es zu einer Lichenifikation der Haut kommen (Nelson und Mowad 2010).

Hingegen ist eine systemische Kontaktdermatitis (SCD) eine dosisabhängige Hautreaktion auf eine systemische Applikation eines Allergens (Thyssen und Mennè 2010). Nickel kann eine Kontaktdermatitis entweder durch direkten Hautkontakt hervorrufen (ACD) oder durch orale Aufnahme, Inhalation, Transfusionen und durch metallische Implantate zu einer SCD führen (Dou et al. 2003). Die SCD kann sich im Zeitraum von Stunden bis zu einigen Tage nach systemischem Kontakt mit dem Allergen manifestieren. Die Dermatitis kann dabei sowohl an vorher gesunder Haut auftreten, als auch an Hautarealen, die beim vorherigen Allergenkontakt bereits betroffen waren (Nijhawan et al. 2009, Jensen et al. 2003).

1.7.2 Epikutantest

Der Epikutantest ist auf dem Gebiet der Allergiediagnostik zurzeit der Goldstandard, um Allergien zu ermitteln und ihr Ausmaß zu beurteilen (Singh et al. 2004). Das bereits 1895 von Josef Jadassohn entwickelte Verfahren erzielte im Laufe der letzten Jahrzehnte große

Fortschritte, indem neue Patch-Test-Techniken entwickelt und neue Substanzen als Allergene erkannt wurden (Ale und Maibach 2004). 1995 wurde der Thin-Layer Rapid Use Epicutaneous Test (TRUE-Test) eingeführt, dessen Einsatz sich dank seiner einfachen und bequemen Durchführung schnell verbreitete (Cohen 2004). Ursprünglich beinhaltete der TRUE-Test 23 Allergene und eine Kontrolle. 2007 wurden noch 5 weitere Allergene hinzugefügt. Die Allergene werden auf dem Rücken des Patienten appliziert und das Ergebnis nach 48 bis 72 Stunden abgelesen. Bei der Auswertung des Epikutantests muss darauf geachtet werden, dass eine allergische nicht mit einer rein irritativen Reaktion verwechselt wird. Ein positives Testergebnis stellt sich klassischerweise mit der Bildung von einem Erythem, Ödem und kleinen Blasen dar.

Der TRUE-Test enthält nur eine limitierte Anzahl potentieller Allergene, sodass zurzeit eine Erweiterung des Tests auf 35 Allergene und einer Kontrolle erwogen wird. Eine individuelle Gestaltung des Tests z.B. mit potentiellen Allergenen aus dem Bereich des Arbeitsplatzes oder Hobbys des Patienten ist bisher nicht möglich (Nelson und Mowad 2010).

1.8 Zusammenhang zwischen Nickelallergie und einer Überempfindlichkeitsreaktion am Okkluder

Die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Nickel wurde mehrfach im Zusammenhang mit dem perkutanen Katheterverschluss diskutiert und die Frage nach der Biokompatibilität, Karzinogenität, dem zytotoxischen Effekt und dem proinflammatorischen Einfluss von Nickel sowie den systemischen Auswirkungen des Materials gestellt (Ries et al. 2003, Lai et al. 2005).

In einer Studie zeigte sich, dass Nickelionen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nach Okkluderimplantation vom Amplatzer ASD- oder PFO-Okkluder abgegeben werden und es zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Serum-Nickelkonzentration kommt. Die Serum-Nickelkonzentration betrug vor der Okkluderimplantation durchschnittlich 0,47 ng/mL. Das Maximum der Serum-Nickelkonzentration wurde einen Monat nach Okkluderimplantation erreicht und lag bei 1,50 ng/mL. Innerhalb eines Jahres sank die Serum-Nickelkonzentration auf 0,25 ng/mL ab. Trotz der ansteigenden Nickelkonzentration im Serum wurden in diesem Zeitraum keine allergischen Reaktionen oder andere negative Effekte beobachtet. Es wird dennoch davon ausgegangen, dass für das Auftreten einer allergischen Reaktion eine Freisetzung von Nickelionen aus dem Okkluder notwendig ist. Nickelionen werden vermutlich solange freigesetzt, bis sich eine Calcium-Phosphat-Schicht auf dem Okkluder gebildet hat

und die Endothelialisierung abgeschlossen ist (Ries et al. 2003). Sobald der Okkluder von Bindegewebe überwachsen ist und somit der Kontakt mit Entzündungszellen unterbleibt, sollte eine Überempfindlichkeitsreaktion ausbleiben (Lai et al. 2005). Mechanischer Stress und abnutzungsbedingte Korrosion können für eine länger andauernde Freisetzung von Nickelionen verantwortlich sein. Der Grad der Korrosion, die Lokalisation des Implantats und andere Umgebungsfaktoren bestimmen demnach das Ausmaß der biologischen Reaktion auf den Okkluder (Ries et al. 2003).

Eine Nickelallergie hat überwiegend topische Auswirkungen (Meier 2009). Inwieweit eine Nickelallergie, die sich auf der Haut manifestiert, auch eine Reaktion am Endokard oder eine systemische Reaktion hervorruft, ist bisher nicht bekannt (Singh et al. 2004). Da der katheterinterventionelle Verschluss eines Vorhofseptumdefektes aber das dauerhafte Verweilen eines Fremdkörpers im Körper der häufig noch jungen Patienten zur Folge hat, besteht damit potentiell ein lebenslanges Risiko (Mullen et al. 2007).

1.8.1 Immunologische Grundlagen

Eine In-vitro-Studie hat gezeigt, dass sich in Lösung befindende Nickelionen eine Expression von Entzündungsmediatoren wie z.B. Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) aus Keratinozyten, Monozyten und Endothelzellen hervorrufen. Wataha et al. untersuchten, ob die gleichen Effekte auch durch Nickel enthaltende Materialien hervorgerufen werden können. Der zytotoxische Effekt von Nickel wurde in dieser Studie mit Hilfe der Aktivitätsmessung der Succinyldehydrogenase (SDH) in Monozyten und Endothelzellen bestimmt. Nur reines Nickel war in der Lage die SDH zu unterdrücken. Keine metallische Legierung rief eine Expression von ICAM-1 aus humanen mikrovaskulären Endothelzellen (HMVEC) oder THP-1 Monozyten hervor. Allerdings verursachte die aus Nickel und Titan bestehende Legierung eine signifikante Sekretion von IL-1 β aus THP-1 Monozyten. Aus der Studie geht hervor, dass Nickel enthaltende Materialien indirekt eine Expression von ICAM-1 aus Endothelzellen hervorrufen, indem sie eine Sekretion von Entzündungsmediatoren aus Monozyten verursachen, die wiederum ICAM-1 aus den Endothelzellen freisetzen. Demnach können Materialien, die aus Nickel und Titan bestehen, eine Entzündungsreaktion im Gewebe durch Monozytenaktivierung hervorrufen (Wataha et al. 1999).

1.8.2 Systemische Komplikationen als Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion

Eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen das Okkludermaterial kann sich durch zahlreiche, häufig unspezifische Symptome äußern. Relativ häufige und bekannte Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern, Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien), Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche, ein verlängerter Restshunt, Perikarditis, Perikardergüsse und zunehmende Migränekopfschmerzen (Reddy et al. 2009). Es wird angenommen, dass die Symptome auf eine immunologische Reaktion am Okkluder zurückzuführen sind, die durch eine Nickelallergie hervorgerufen wird (Rigatelli et al. 2007). Infolge der lokalen allergischen Reaktion kommt es zu einer Thrombozytenadhäsion auf der Okkluderoberfläche (Wertman et al. 2006). Der so entstehende Thrombus kann in das Herz oder das Gehirn embolisieren und Symptome wie Brustschmerzen und Migräne (Kounis et al. 2010) verursachen.

Typischerweise setzen die Beschwerden innerhalb der ersten Wochen nach Okkluderimplantation ein (Rabkin et al. 2009) und bessern sich nach ca. 1 bis 3 Monaten (Slavin et al. 2007). Manche Autoren fassen die beschriebenen Symptome unter dem Begriff „Device-Syndrom“ zusammen. Ähnliche Symptome werden auch beim „Kounis-Syndrom“ beschrieben, das ebenfalls in Zusammenhang mit einer Nickelallergie auftreten kann. Es wurde 1991 von Kounis als Bild eines akuten Koronarsyndroms mit Symptomen wie Brustschmerz, Palpitationen, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Synkopen, Juckreiz und Urtikaria beschrieben, das durch das Zusammenspiel von Mastzellaktivierung sowie Freisetzung von Histamin, Arachidonsäure, Zytokinen und aktiviertem Plättchenfaktor hervorgerufen wird (Kounis et al. 2010, Almpanis et al. 2010).

Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen einer Nickelallergie und exazerbierten Migränekopfschmerzen nach Okkluderimplantation festgestellt. Es wird vermutet, dass Migränekopfschmerzen durch freiwerdende chemische Triggersubstanzen ausgehend von der lokalen Entzündungsreaktion hervorgerufen werden oder dass es durch eine Thrombozytenadhäsion auf der Okkluderoberfläche zu einer Embolisation von Thrombozyten in die cerebrale Blutzirkulation kommt, wodurch Mikroinfarkte oder Migränekopfschmerzen entstehen (Slavin et al. 2007, Wertman et al. 2006).

Insgesamt wird vermutet, dass die Entzündungsreaktion am Okkluder bei einer gleichzeitig bestehenden Nickelallergie größer ist, aber es auch ohne das Vorliegen einer Nickelallergie zu einer Entzündungsreaktion kommen kann, z.B. nach Implantation eines großen Okkluders (Wertman et al. 2006).

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 unterzogen sich insgesamt 664 Patienten im Universitären Herzzentrum Hamburg Eppendorf (UHZ) einem perkutanen transvenösen Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes. Kinder und Jugendliche, die zum Zeitpunkt des Katheterverschlusses noch nicht volljährig waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Da aufgrund des zum Teil schon lange zurückliegenden Eingriffes zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits einige Patienten verstorben oder verzogen waren oder die Befragung ablehnten, konnten nicht von allen 664 Patienten ausreichend Daten erhoben werden. Da in unsere Studie keine unvollständigen Datensätze einfließen sollten, wurden diese Patienten daher als “lost to follow-up“ angesehen und nicht in die Studie eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv besteht daher aus 565 Patienten ($n = 565$). Dieses setzt sich aus 307 Frauen (54,3%) und 258 Männern (45,7%) zusammen. Bei 73,3% wurde ein PFO, bei 25% ein ASD und bei 1,7% ein kombinierter Vorhofseptumdefekt verschlossen.

Durch Erhebung der Allergianamnese wurde ermittelt, welche Patienten an einer Nickelallergie leiden. Daraufhin erfolgte die Bildung von zwei Kollektiven:

1. Kollektiv: Patienten ohne eine Nickelallergie in der Anamnese ($n = 487$)
2. Kollektiv: Patienten mit einer Nickelallergie in der Anamnese ($n = 78$)

Es wurde dabei nicht unterschieden, ob eine Nickelallergie tatsächlich durch einen Epikutantest gesichert wurde oder ob eine solche nur aufgrund z.B. bestehender Hautreaktionen vom Patienten vermutet wurde.

Im Rahmen der Datenauswertung wurden die beiden Kollektive hinsichtlich eines bestimmten Ereignisses miteinander verglichen, um auf diese Weise mögliche signifikante Unterschiede zu ermitteln.

2.1.2 Fragebogen

Der für die Studie entwickelte Fragebogen umfasst insgesamt 19 Fragen (s. Anhang). Dieser beinhaltet Fragen zu den 3 Hauptthemen der Studie Metall- und Nickelallergie, Schlaganfall und Migräne, sowie zu postinterventionellen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, erneut aufgetretene paradoxe Embolien, Auffälligkeiten im Follow-up und bekannte oder neu aufgetretene Erkrankungen der Patienten. Von besonderer Relevanz war für die vorliegende Studie die Erfassung von postinterventionellen Herzrhythmusstörungen, Missempfindungen, Thrombenbildung, wiederkehrende ischämische Schlaganfälle, Restshunt, Hautreaktionen und Migräne, da diese Ereignisse nach aktueller Studienlage mit einer Nickelallergie in Zusammenhang stehen können.

In einem speziellen Allergiefragebogen (s. Anhang) wurde dann detailliert nach bekannten Metallallergien, durchgeführten Allergietests und einer Veränderung in der Allergianamnese vor und nach der Okkluderimplantation (z.B. neue Hautreaktionen) gefragt.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Daten, die bereits vor und während der Okkluderimplantation gesammelt wurden, wurden im Vorfeld der eigentlichen Studie in einer Datenbank erfasst. Sie beinhalten Angaben zur Person (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, etc.), Diagnose (PFO/ ASD), Vorerkrankungen, Typ des verwendeten Okkluders, Angaben zu peri- und postinterventionellen Komplikationen, wie z.B. Herzrhythmusstörungen und Angaben zur postinterventionellen Gerinnungshemmung. Darüber hinaus enthält die Datenbank die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen. Zusätzliche Informationen wurden durch die Auswertung von Ultraschallbildern erlangt, die während der Nachuntersuchungen erstellt wurden. Die Daten wurden in die Datenbank übertragen und ausgewertet.

Im Rahmen der eigentlichen Studie wurden dann weitere wichtige Daten mittels Fragebogen und Telefongesprächen erhoben. Es fand eine standardisierte Befragung statt. Die Patienten wurden im beiliegenden Anschreiben über den Grund der Studie informiert und um die freiwillige Beantwortung und Rücksendung der Fragebögen gebeten. In den Fällen, in denen die

Fragebögen nicht zurückgesendet wurden, Fragen offen blieben oder unklar beantwortet waren, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und erneut befragt.

Die Patienten, die im Fragebogen oder im Telefonat eine Metall- oder Nickelallergie angaben, bzw. bei denen es Hinweise auf eine vorhandene Allergie gab (z.B. Hautreaktionen auf Schmuck oder Hosenkнопfe), wurden zusätzlich mit Hilfe des Allergiefragebogens telefonisch befragt.

Während unserer Studie wurde kein Epikutantest durchgeführt. Die Informationen über bestehende Metallallergien basieren auf Patientenangaben.

Vor der Okkluderimplantation wurde keine spezielle Allergianamnese durchgeführt, sodass im Vorfeld nicht bekannt war, bei welchem Patienten eine Metallallergie bestand.

2.2.2 Technik des perkutanen Katheterverschlusses

Der perkutane transvenöse Katheterverschluss des Vorhofseptumdefekts erfolgte unter echokardiographischer Kontrolle im Herzkatheterlabor des Universitären Herzzentrums Hamburg. Die Patienten erhielten eine leichte Sedierung, waren aber während des Eingriffes wach. Der Katheter wurde über die Vena femoralis und die untere Hohlvene in den rechten Vorhof vorgeschoben. Der Okkluder wurde mit dem Führungsdraht verbunden und gelangte über die Führungshülle in den Vorhof. Dort wurde er platziert und entfaltet. Nach Überprüfung der richtigen Platzierung wurde der Okkluder vom Führungsdraht getrennt.

Vor Verschluss des Defektes wurde mit Hilfe des in der Einleitung bereits erwähnten Ballons der Durchmesser des Defektes bestimmt und an Hand dessen die Okkludergröße ausgewählt.

Nach der Implantation erfolgte in den meisten Fällen eine Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel.

2.2.3 Follow-up

Die Patienten wurden nach dem Eingriff überwacht. Am Tag der Entlassung wurde bei allen Patienten erneut eine Echokardiographie durchgeführt. Bei unauffälligem Befund und Wohlbefinden wurden die Patienten am 1. postinterventionellen Tag entlassen.

Im Rahmen der Nachuntersuchungen nach 1, 3, 6 und 12 Monaten wurde stets eine Echokardiographie durchgeführt. Die Darstellung eines Restshunts erfolgte mit Hilfe des

Farbdopplers. Die Okkluderposition und thrombotische Auflagerungen wurden dokumentiert sowie bisher aufgetretene Komplikationen und Beschwerden erfragt.

2.2.4. Statistische Auswertung

Ein Vergleich der Daten von Patienten mit und ohne Metall- oder Nickelallergie wurde durch den Chi-Square-Test bemessen. Bei einem $n < 5$ wurde der Chi-Square-Test durch den Fisher Exact Test ersetzt.

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um zu überprüfen, welche Covariablen (prädisponierende Faktoren) den stärksten Einfluss auf das Auftreten von Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen und Migräne nach Okkluderimplantation haben.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In die Studie wurden 565 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 1998 bis 2008 im Universitären Herzzentrum Hamburg Eppendorf einem perkutanen transvenösen Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes (ASD oder PFO) unterzogen.

Bei 414 Patienten wurde ein PFO, bei 141 Patienten ein ASD verschlossen. Bei 10 Patienten bestand ein kombinierter Defekt. Insgesamt wurden 307 Frauen und 258 Männer behandelt.

Das mittlere Alter der Patienten im Gesamtkollektiv lag bei 49,3 Jahren. Im Kollektiv der Nickelallergiepatienten betrug der Mittelwert 44 Jahre, im Kollektiv der Nichtallergiepatienten betrug der Mittelwert 50 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Intervention 18 Jahre alt, der älteste Patient 83 Jahre alt.

Tab. 3.1 Demographische und klinische Daten beider Kollektive (n = 565)

	Nickelallergie (n = 78)	keine Nickelallergie (n = 487)	p-Wert
Geschlecht			< 0,001
weiblich	63	244	
männlich	15	243	
Diagnose			0,366
ASD	22	119	
PFO	56	358	
PFO/ASD	0	10	
ASA	57	315	0,147
Vorerkrankungen			
Stroke vor Intervention	58	378	0,698
Hypertonus	20	156	0,258
Hyperlipidämie	13	108	0,271
Diabetes	2	37	0,104
Schilddrüsenerkrankung	13	56	0,196
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	2	30	0,202
Tiefe Beinvenenthrombose	1	10	0,647
Lungenembolie	1	4	0,687
Asthma	7	34	0,529
Allergische Rhinitis	12	62	0,519
Migräne	19	78	0,070

Der Vergleich der Baselinecharakteristika in beiden Kollektiven zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung. In der vorliegenden Studie sind 63 der insgesamt 78 Patienten mit einer bekannten Nickelallergie Frauen (81%). Damit zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Alle anderen untersuchten Merkmale weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven auf.

3.2 Nickel- und andere Metallallergien

Von den 565 an der Studie beteiligten Patienten war bei 78 Patienten eine Nickelallergie bereits vor der Okkluderimplantation bekannt. Davon war bei 33 Patienten die Diagnose aufgrund eines positiven Epikutantests gesichert worden. Die übrigen Patienten hatten sich keinem Allergietest in der Vorgeschichte unterzogen, gingen aber aufgrund von Hautrötungen und Hautjucken als Reaktion auf nickelhaltige Produkte (vor allem Schmuck und Hosenkнопfe) von einer Nickelallergie aus und wurden daher ebenfalls in das Allergiekollektiv eingeschlossen.

Neben einer Nickelallergie bestanden bei den befragten Patienten häufig auch andere Metallallergien, deren Verteilung im folgenden Diagramm dargestellt ist.

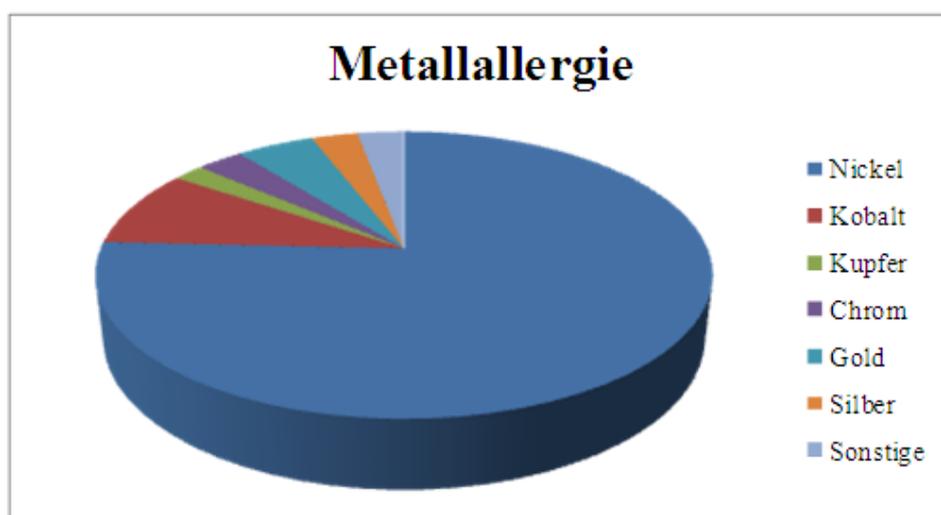


Abb. 3.1 Verteilung von Metallallergien vor Intervention

Von den Nickelallergiepatienten litten 24 Patienten auch unter anderen Metallallergien. Im Vergleich litten nur 5 Patienten aus dem Nichtallergiekollektiv an einer anderen Metallallergie. Das Ergebnis war signifikant ($p < 0,001$).

Da sowohl vor als auch nach der Okkluderimplantation von einem obligaten Epikutantest abgesehen wurde, war das Ereignis einer Hautreaktion (Rötung oder Jucken) auf nickelhaltige Produkte als Ausdruck einer Nickelallergie von großer Relevanz. Im Allergiefragebogen wurde explizit erfragt, ob Hautreaktionen wie Rötungen oder Jucken bereits vor der Okkluderimplantation schon einmal aufgetreten waren oder sich erst nach der Implantation manifestiert hatten. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit einer bekannten Nickelallergie waren in der Vorgeschichte bereits Hautreaktionen auf nickelhaltige Produkte wie z.B. Schmuck oder Hosenknöpfe aufgetreten.

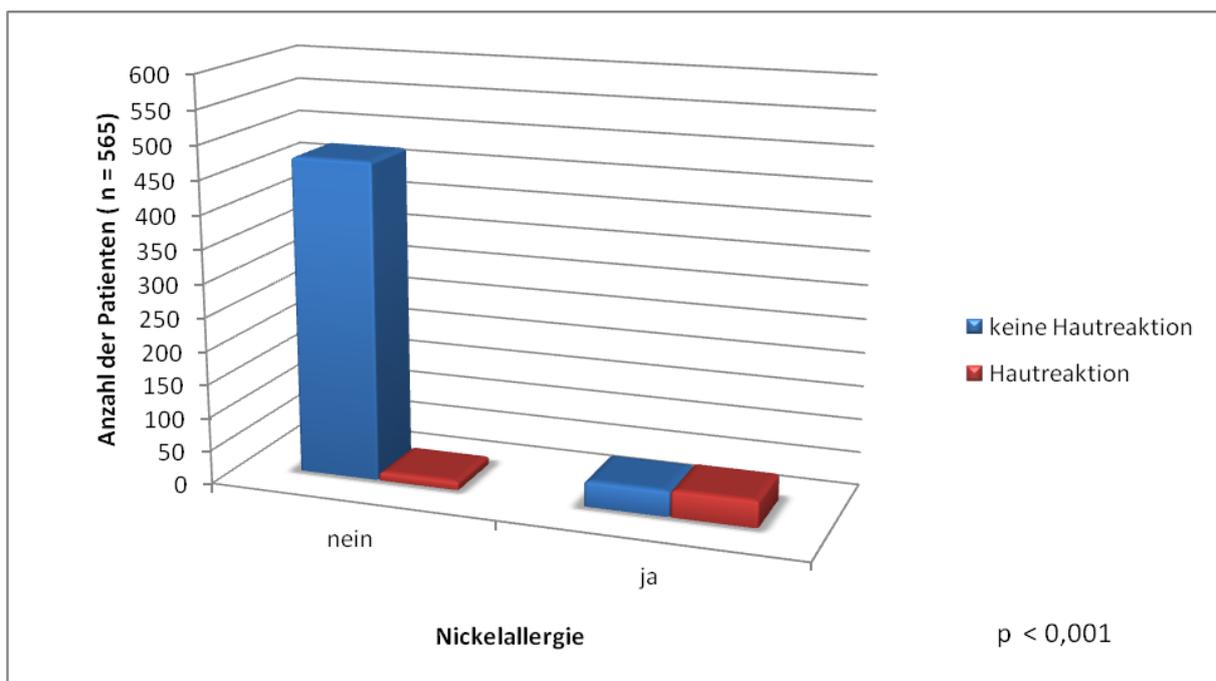


Abb. 3.2 Das Auftreten von Hautreaktionen vor der Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Bei 11 Patienten (1,98%) traten nach der Okkluderimplantation erstmalig Hautreaktionen wie Rötungen oder Hautjucken auf. Davon vermuteten 7 Patienten, eine neu aufgetretene Nickelallergie entwickelt zu haben. Lediglich ein Patient unterzog sich zur Diagnosesicherung einem Epikutantest, der ein positives Ergebnis zeigte. Bei den übrigen Patienten blieb unklar, ob es

sich tatsächlich um eine Nickelallergie handelte oder um eine Hautreaktion anderer Genese.

Weitere vier Patienten gaben an, eine andere Metallallergie entwickelt zu haben. Ein Epikutantest zur Diagnosesicherung wurde hier lediglich bei einem Patienten durchgeführt und ergab ein negatives Testergebnis.

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die statistische Gewichtung verschiedener relevanter Einflussfaktoren, die das Ereignis einer Hautreaktion begünstigen könnten, zu ermitteln. Bezogen auf die Hautreaktion wurden die Variablen Nickelallergie, Heuschnupfen und Asthma verwendet. Den stärksten Einfluss hatte hierbei eine Nickelallergie ($p < 0,001$).

Tab. 3.2 Multivariate Regressionsanalyse für Hautreaktionen

Variable	p	Hazard ratio
Nickelallergie	< 0,001	41,515
Heuschnupfen	0,099	1,282
Asthma	0,098	0,648

3.2.3 Zusammenhang zwischen verwendetem Okkluder und Hypersensitivitätsreaktionen nach Intervention

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Okkludertypen verwendet, die sich im Design, dem verwendeten Material und dem Nickelgehalt unterscheiden.

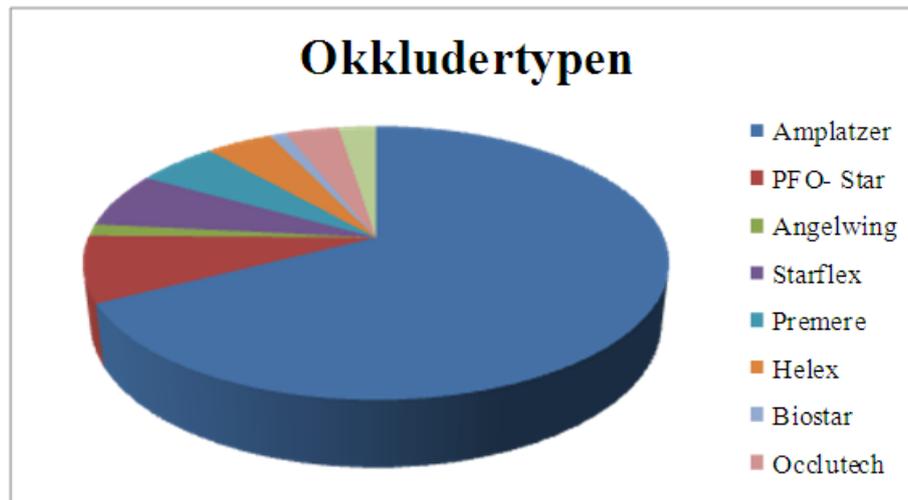


Abb. 3.3 Verteilung der verwendeten Okkludertypen im gesamten Patientenkollektiv (n = 565)

Am häufigsten wurde der Amplatzer Okkluder implantiert (69%), gefolgt vom PFO-Star Okkluder (8%) und dem Star-Flex Okkluder (6,7%). Es lag kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Okkludertypen zwischen den beiden Kollektiven vor ($p = 0,931$).

Von den 7 Patienten, die nach der Okkluderimplantation vermutet hatten, eine Nickelallergie entwickelt zu haben, war bei 4 Patienten ein Amplatzer Okkluder implantiert worden, bei einem Patienten ein PFO-Star und ein Starflex Okkluder. Bei einem Patienten war unklar, welcher Okkluder verwendet worden war.

Tab. 3.3 Zusammenhang zwischen verwendetem Okkludertyp und einer Nickelallergie

Firma	Nickelallergie vorher		insgesamt	Nickelallergie nachher	
	ja	nein		nein oder vorher	ja
Amplatz	54	327	381	377	4
PFO-Star	8	36	44	43	1
Angelwing	2	6	8	8	0
Starflex	4	33	37	36	1
Premere	1	29	30	30	0
Helex	5	20	25	25	0
Biostar	1	5	6	6	0
Occlutech	1	19	20	20	0
Sonstige	2	12	14	13	1

3.3 Postinterventionelle Komplikationen

3.3.1 Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen, die nach der Okkluderimplantation auftraten, wurden insgesamt von 195 Patienten (34,5%) angegeben. Davon entwickelten 27 Patienten Extrasystolen, 54 Patienten Vorhofflimmern, 10 Patienten sowohl Extrasystolen als auch Vorhofflimmern, 39 Patienten beschrieben Herzrasen, 35 Patienten Herzstolpern und 15 Patienten eine Kombination aus Herzrasen und Herzstolpern. Bei 15 Patienten konnten die Herzrhythmusstörungen nicht genauer klassifiziert werden.

Im Kollektiv der Nickelallergiepationen entwickelten 32 Patienten postinterventionelle Herzrhythmusstörungen. Im Kollektiv der Nichtallergiepationen waren es 163 Patienten.

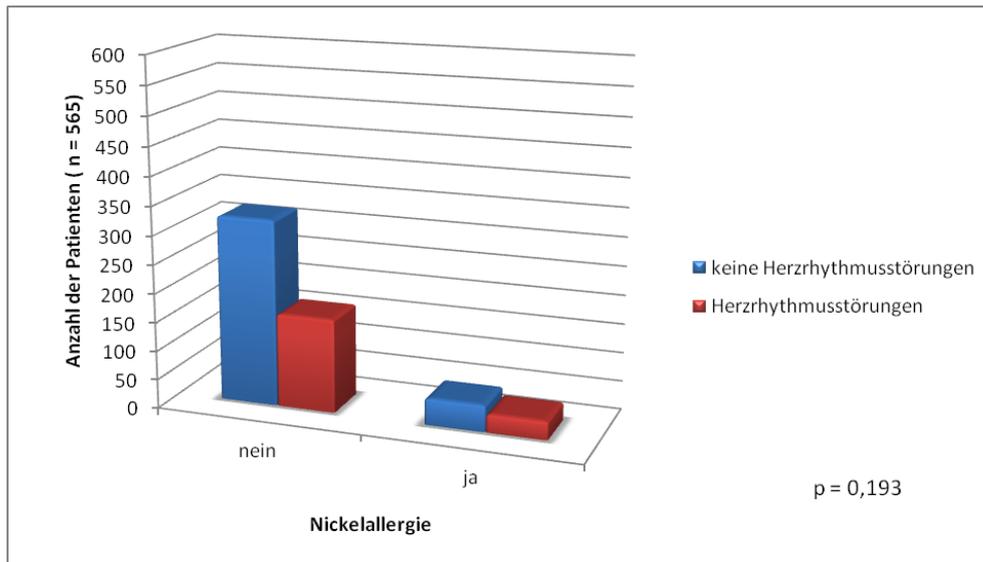


Abb. 3.4 Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie.

Bei der Patientenbefragung und Datenauswertung wurde die Kategorie Herzrhythmusstörungen weiter spezifiziert.

Extrasystolen

Insgesamt gaben 27 Patienten an, Extrasystolen verspürt zu haben. Von diesen Patienten litten 7 an einer Nickelallergie. Von den Patienten mit einer Nickelallergie entwickelten 9% Extrasystolen. Im Vergleich entwickelten aus dem Nichtallergiekollektiv 20 Patienten (4,1%) Extrasystolen.

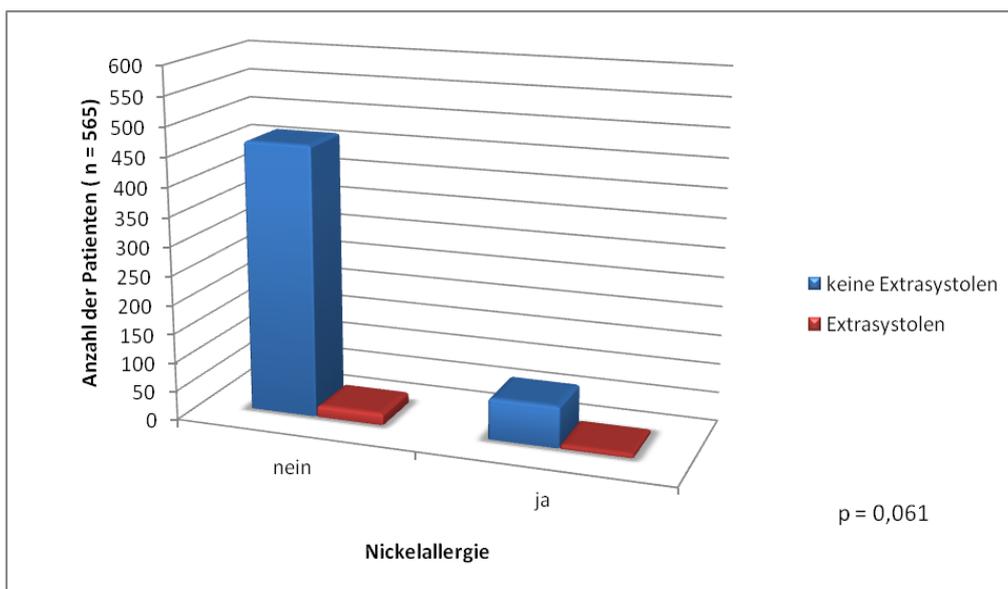


Abb. 3.5 Das Auftreten von Extrasystolen nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Vorhofflimmern

Ein Vorhofflimmern wurde von 54 Patienten nach der Okkluderimplantation entwickelt. Davon gehörten 7 Patienten dem Nickelallergiekollektiv an. Von den Patienten mit einer bekannten Nickelallergie entwickelten 9% Vorhofflimmern. Aus dem Nichtallergiekollektiv trat bei 9,4% Vorhofflimmern auf.

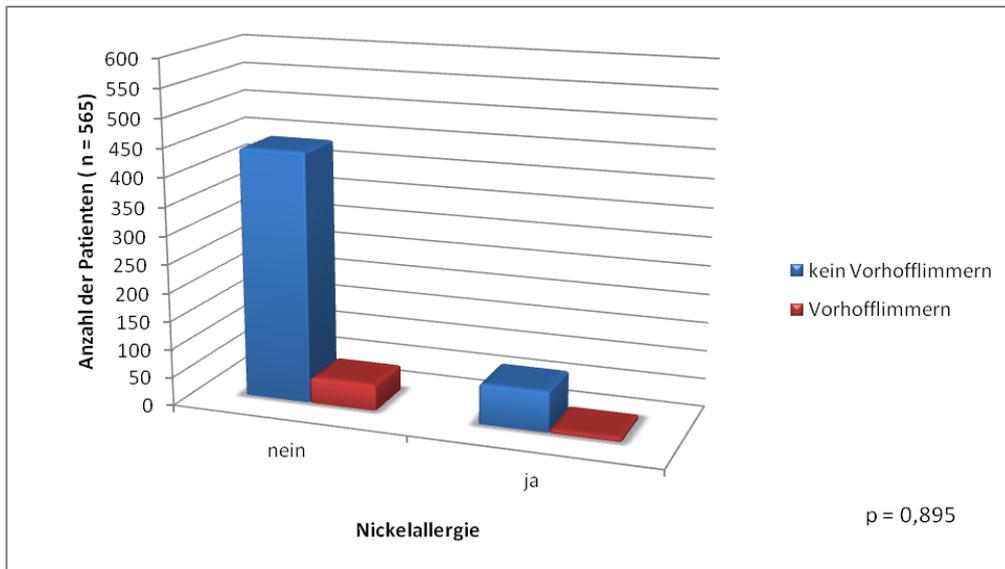


Abb. 3.6 Das Auftreten von Vorhofflimmern nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Der Zeitpunkt, an dem die Herzrhythmusstörungen insgesamt zum ersten Mal auftraten, wurde von 52 Patienten (26%) als sofort nach der Okkluderimplantation beschrieben. HRST setzten bei 15 Patienten (7,5%) nach 1 Woche ein, bei 50 Patienten (25%) nach 2-5 Wochen, bei 10 Patienten (5%) nach 3-6 Monaten und bei 27 Patienten (14%) nach > 6 Monaten. Weiteren 16 Patienten (8%) war es nicht möglich, den Zeitpunkt des Auftretens der Herzrhythmusstörungen anzugeben. Bei 11 Patienten (5,5%) waren die Herzrhythmusstörungen bereits vor dem Eingriff bekannt.

Die Dauer der Herzrhythmusstörungen wurde von 2 Patienten nur in der ersten Woche nach Implantation angegeben, von 25 Patienten (13%) im ersten Monat, von 26 Patienten (13%) in den ersten drei Monaten und von 14 Patienten (7%) in den ersten 6 Monaten. Bei 48 Patienten (24%) traten HRST seit der Implantation des Okkluders immer wieder auf, 55 Patienten (28%) beschrieben sie als dauerhaft und 12 Patienten (6%) konnten über die Dauer der HRST keine Angaben mehr machen. Bei 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine HRST mehr nachweisbar.

3.3.2 Missempfindungen

Nach der Okkluderimplantation gaben 130 Patienten an, Missempfindungen im Brustbereich verspürt zu haben. Von allen Nickelallergiepatienten litten 42,3% an Missempfindungen (33 Patienten). Aus dem Nichtallergiekollektiv waren bei 19,9% Missempfindungen aufgetreten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

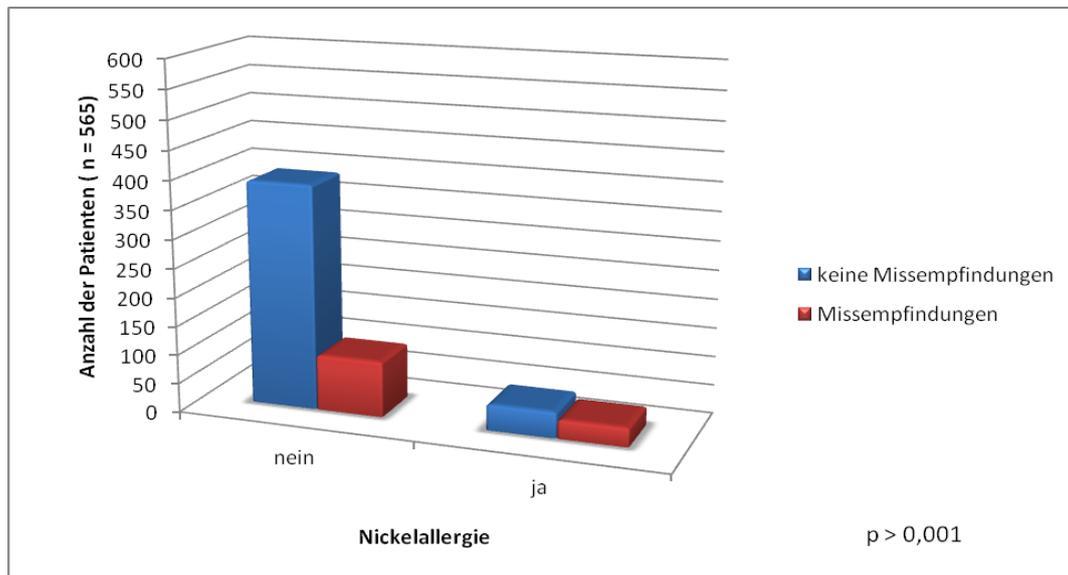


Abb. 3.7 Das Auftreten von Missempfindungen nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Konsekutiv wurde das Ereignis Missempfindung in die folgenden Untergruppen unterteilt:

Druckgefühl in Ruhe

Nach der Okkluderimplantation litten 50 Patienten an einem Druckgefühl in der Brust. Davon hatten 6 Patienten eine Nickelallergie. Von den Patienten mit einer Nickelallergie gaben 7,7% postinterventionell ein Druckgefühl in der Brust an. Patienten ohne Nickelallergie entwickelten in 7,5% der Fälle ein Druckgefühl. Der Unterschied in den beiden Kollektiven war nicht signifikant ($p = 0,954$).

Druckgefühl bei Belastung

Ein Druckgefühl bei Belastung entwickelten 7 Patienten nach der Okkluderimplantation. Davon bestand bei 4 Patienten auch eine Nickelallergie. Von den Patienten mit einer Nickelallergie entwickelten 5,1% ein unter Belastung auftretendes Druckgefühl in der Brust. Bei den Patienten ohne Nickelallergie waren es 0,5%. Das Ergebnis war signifikant ($p < 0,001$).

Stechen in der Brust

Insgesamt 98 Patienten beschrieben nach der Okkluderimplantation ein Stechen in der Brust. Bei 24 Patienten (24,5%) bestand auch eine Nickelallergie. Demnach entwickelten 30,8% der Nickelallergiepazienten und 12,6% der Nichtallergiepazienten nach der Implantation ein Stechen in der Brust. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Stechen bei Belastung

Insgesamt entwickelten 15 Patienten bei Belastung ein Stechen in der Brust, von denen 9 Patienten (60%) gegen Nickel allergisch waren. Bei 11,5% der Patienten mit einer Nickelallergie und bei 1% der Patienten ohne Nickelallergie trat ein Stechen bei Belastung auf. Der Unterschied war auch hierbei signifikant ($p < 0,001$).

Stechen in Linksseitenlage

Ein Stechen in der Brust in Linksseitenlage trat bei 9 Patienten auf. Diese Patienten gehörten alle dem Kollektiv der Patienten ohne Nickelallergie an. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,27$).

3.3.2 Thrombenbildung

In den Kontrolluntersuchungen, die nach der Okkluderimplantation regelmäßig stattfanden, wurde mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie untersucht, ob sich auf der Okkluderoberfläche Thromben gebildet hatten.

Insgesamt wurde im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen bei 18 Patienten eine Thrombusformation auf der Okkluderoberfläche nachgewiesen, von denen 15 Patienten dem Kollektiv ohne Nickelallergie angehörten. Bei den übrigen 3 Patienten bestand eine Nickelallergie. Der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven war hierbei nicht signifikant.

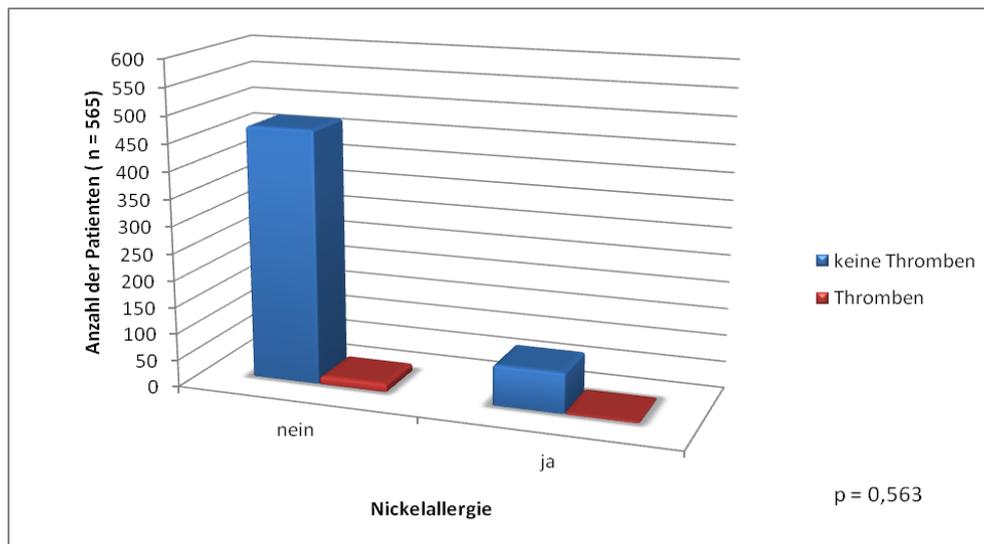


Abb. 3.8 Auftreten von Thromben auf der Okkluderoberfläche nach Implantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

3.3.3 Schlaganfall nach Okkluderimplantation

Insgesamt erlitten 22 Patienten einen Schlaganfall nach erfolgter Okkluderimplantation. Bei 2 Patienten war eine Nickelallergie bekannt, bei 3 weiteren Patienten bestand der Verdacht auf eine Nickelallergie. Der Verdacht auf einen Schlaganfall lag bei 18 Patienten vor. Davon hatten 2 Patienten eine gesicherte Nickelallergie und bei einem Patient bestand der Verdacht auf eine Nickelallergie.

3.3.4 Shunt nach Okkluderimplantation

Im Rahmen des Follow-ups wurde mittels Echokardiographie untersucht, ob ein Restshunt zwischen linkem und rechtem Vorhof bestand. Insgesamt war bei 179 Patienten nach der Okkluderimplantation ein Restshunt nachweisbar. Davon war bei 27 Patienten eine Nickelallergie bekannt. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven vor.

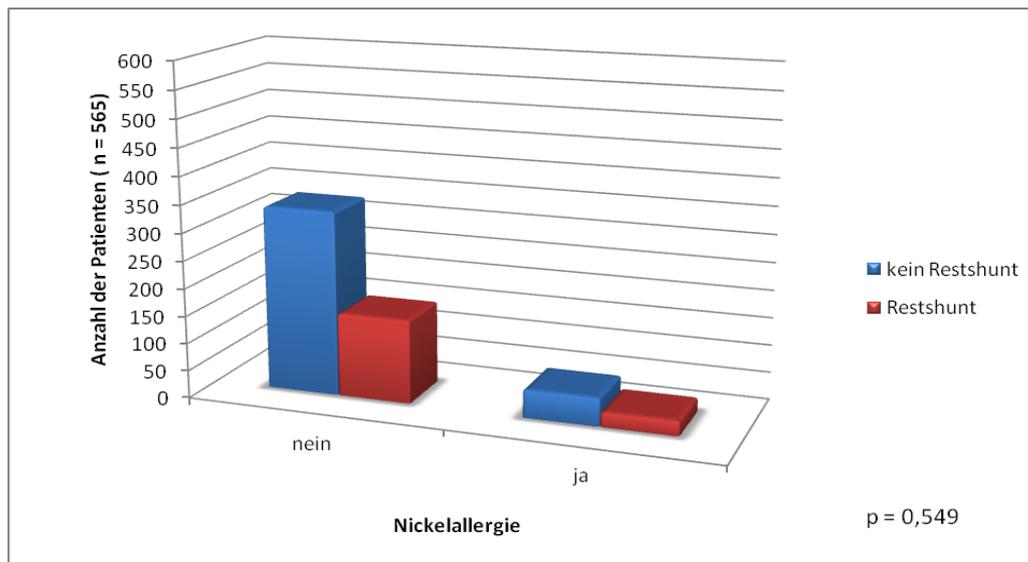


Abb. 3.9 Das Auftreten eines Restshunts nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

3.3.5 Migräne

Da verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen nach Implantation eines kardialen Okkluders auftretenden Migränekopfschmerzen und einer Nickelallergie nahelegen, wurde in der vorliegenden Studie auch der potentielle Einfluss einer Nickelallergie auf Migränekopfschmerzen untersucht.

Im folgenden Diagramm ist die Prävalenz von Migränekopfschmerzen im Kollektiv der Allergie- und Nichtallergiepatienten dargestellt.

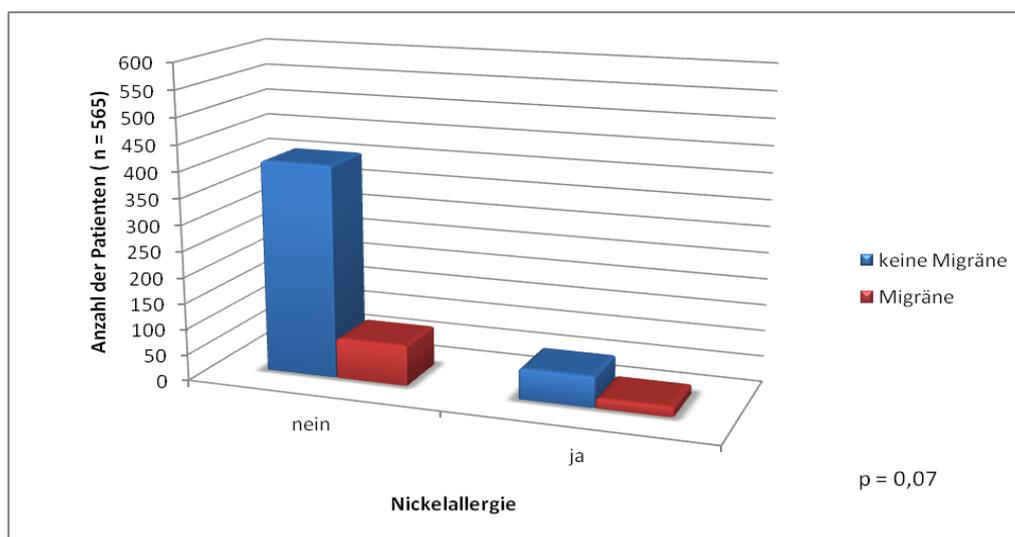


Abb. 3.10 Die Prävalenz von Migränekopfschmerzen bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Darüber hinaus wurde untersucht, ob eine Nickelallergie postinterventionell zu einer Verschlechterung von Migränekopfschmerzen (neu aufgetretene Migränekopfschmerzen bzw. Zunahme der Frequenz oder der Stärke der Migränekopfschmerzen) führte.

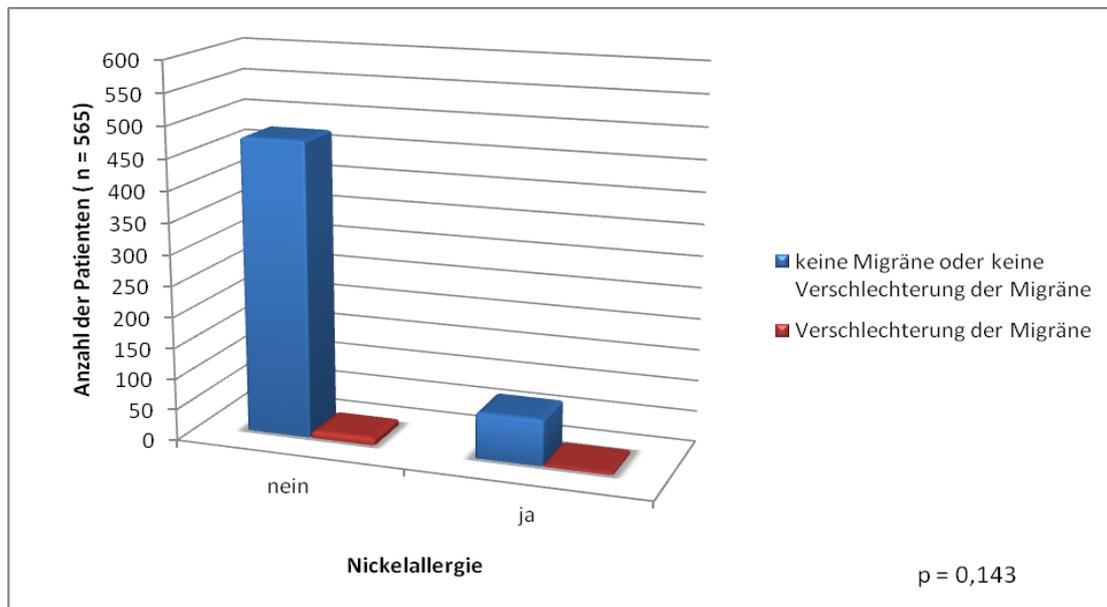


Abb. 3.11 Verschlechterung von Migränekopfschmerzen nach Okkluderimplantation bei Patienten mit und ohne Nickelallergie

Tab. 3.4 Multivariate Regressionsanalyse für Migräne

Variable	p	Hazard ratio
Nickelallergie	0,912	0,966
Geschlecht	< 0,001	2,849
Alter	< 0,001	0,953
Betablocker	0,617	0,856
NSAID	0,837	1,254

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden verschiedene Einflussfaktoren auf Migränekopfschmerzen untersucht. Die Variablen Alter und Geschlecht scheinen davon den größten Einfluss auf das Auftreten von Migränekopfschmerzen ($p < 0,001$) zu haben. Die Variable Nickelallergie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Migränekopfschmerzen ($p = 0,912$).

3.3.6 Postinterventionelle Medikation

Nach der Okkluderimplantation begannen 376 Patienten mit der Einnahme von ASS. Davon gehörten 49 Patienten dem Kollektiv der Nickelallergiepatienten an. Vor der Intervention hatten bereits 83 Patienten ASS eingenommen und diese Medikation fortgesetzt. Hiervon zählten 14 Patienten zum Nickelallergiekollektiv. Bei 87 Patienten blieb unklar, ob und zu welchem Zeitpunkt ASS eingenommen wurde. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven vor.

Eine erstmalige Einnahme von Clopidogrel nach der Implantation erfolgte bei 232 Patienten. Davon zählten 42 Patienten zum Allergiekollektiv. Vor der Implantation hatten bereits 17 Patienten Clopidogrel eingenommen, die nicht zum Allergiekollektiv gehörten. Bei 293 Patienten blieb unklar, ob und zu welchem Zeitpunkt Clopidogrel eingenommen worden war. Bezüglich der Clopidogreleinnahme nach der Implantation lag ein signifikanter Unterschied ($p = 0,046$) zwischen beiden Kollektiven vor.

4 Diskussion

4.1 Zentrale Ergebnisse der Arbeit

Aufgrund des relativ hohen Anteils an Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titan, in den verschiedenen Okkludern und der gleichzeitig hohen Prävalenz einer Nickelallergie in der deutschen Bevölkerung besteht sowohl auf ärztlicher Seite als auch auf Patientenseite die Frage nach der Sicherheit des katheterbasierten Verschlusses eines Vorhofseptumdefektes und den damit verbundenen Risiken einer Hypersensitivitätsreaktion gegen das Okkludermaterial.

Die retrospektive Analyse der Daten von 565 Patienten, die sich einem perkutanen transvenösen Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes (PFO oder ASD) unterzogen, zeigt insgesamt einen hohen Grad an Erfolg und eine niedrige Komplikationsrate.

Von besonderem Interesse war, ob Hypersensitivitätsreaktionen gegen das Okkludermaterial auftreten und auf welche Weise diese klinisch manifest werden.

Zum einen wurde untersucht, ob nach der Okkluderimplantation Ereignisse auftraten, die als Ausdruck einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion auf das Okkludermaterial gewertet werden können. Es beobachteten 1,98% der Patienten eine Hautreaktion nach der Okkluderimplantation, wobei allerdings nicht hinreichend geklärt werden konnte, ob es sich hierbei tatsächlich um eine allergische Reaktion auf das Okkludermaterial handelte. Herzrhythmusstörungen oder unspezifische Beschwerden im Brustbereich traten nach der Implantation relativ häufig auf. Eine Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche, ein persistierender Shunt oder Migränekopfschmerzen traten hingegen nur selten auf.

Zum anderen wurde untersucht, wie sich die genannten Ereignisse in den beiden Kollektiven verhielten und ob hier signifikante Unterschiede vorlagen. Es konnte gezeigt werden, dass es im Kollektiv der Nickelallergiepationen insgesamt zu keiner erhöhten Rate an schwerwiegenden Komplikationen kam. Insbesondere eine Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche oder ein persistierender Shunt, Komplikationen, die in einigen Studien bei Patienten mit einer Nickelallergie gehäuft beschrieben werden, traten in der vorliegenden Studie nicht signifikant häufiger auf. Passagere Herzrhythmusstörungen oder Missempfindungen im Brustbereich wurden postinterventionell im Kollektiv der Nickelallergiepationen jedoch z.T. signifikant häufiger beobachtet.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem perkutanen Katheterverschluss von Vorhofseptumdefekten und mit den damit verbundenen Risiken und Komplikationen sowohl periinterventionell als auch im mittleren und Langzeit-Follow-up. Insbesondere wird der Einfluss einer Nickelallergie als potentieller Risikofaktor diskutiert. Die aktuelle Studienlage zeigt keine übereinstimmende Meinung darüber, ob auf Grund einer bekannten Nickelallergie auch von einer Reaktion am Endokard oder einer systemischen Reaktion auf das Okkludermaterial auszugehen ist (Meier 2009, Singh et al. 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen insgesamt mit denen anderer Studien überein. Diese zeigen eine niedrige Komplikationsrate nach perkutanem Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes und unterstützen damit die These, dass dieses Verfahren eine sichere und effiziente Therapieoption bei einem ASD oder PFO ist. Dennoch sind periinterventionelle Komplikationen und Beschwerden nicht auszuschließen.

In der vorliegenden Studie wurden einerseits Ereignisse untersucht, die als Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion am Okkluder gewertet werden können, andererseits der Einfluss einer Nickelallergie auf diese Ereignisse.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen anderer Studien verglichen und deren Relevanz diskutiert.

Thromben

Eine Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche nach Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes ist insgesamt eine selten auftretende Komplikation (Krumsdorf et al. 2004, La Rosée et al. 1999).

In der vorliegenden Studie wurden während des gesamten Follow-ups bei 18 Patienten (3,2%) thrombotische Auflagerungen auf der Okkluderoberfläche nachgewiesen. Bei 3 der 18 Patienten war eine Nickelallergie bekannt. Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer Thrombenbildung zwischen den beiden Kollektiven vor.

Krumsdorf und Kollegen beobachteten bei 20 von 1000 untersuchten Patienten (2%) eine Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche von neun verschiedenen Okkludern innerhalb der ersten 6 Monate nach Okkluderimplantation. In 11 Fällen war ein linksatrialer Thrombus, in 6 Fällen ein rechtsatrialer Thrombus und in 3 Fällen ein beidseitiger Thrombus nachweis-

bar. Die Zuordnung zu einem bestimmten Okkludertyp gelang nicht. Insgesamt wurden auf neun verschiedenen Okkludertypen, die sowohl der älteren als auch der neueren Generation von Okkludern angehören, Thromben detektiert. Allerdings zeigte der Amplatzer Okkluder die signifikant niedrigste Rate einer Thrombenbildung im Vergleich zu den anderen Okkludern. Als signifikante Variablen für die Thrombenbildung ergaben sich ein paroxysmales Vorhofflimmern sowie ein anhaltendes ASA (Krumsdorf et al. 2004). In einer Studie von La Rosée und Kollegen wurden bei 6 von 22 untersuchten Patienten, die mit dem „ASD Occlusion System“ (Sulzer-Osypka, Deutschland) behandelt wurden, thrombotische Auflagerungen auf dem Okkluder im Rahmen des TEE-Untersuchungen dargestellt. Die Thromben befanden sich bei 3 Patienten auf der rechtsatrialen, bei 2 Patienten auf der linksatrialen und bei einem Patienten auf beiden Seiten des Okkluders. Es lag kein signifikanter Einflussfaktor auf die Thrombenbildung wie Patientenalter, Diagnose (PFO oder ASD), Herzrhythmus (Vorhofflimmern oder Sinusrhythmus), Restshunt oder Okkludergröße vor. Auch hier bildeten sich die thrombotischen Auflagerungen regelmäßig innerhalb der ersten 4-8 Wochen nach der Implantation (La Rosée et al. 1999). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Zeitpunkt der Thrombenbildung nicht genauer untersucht. Von Relevanz war vielmehr, ob im gesamten Follow-up-Zeitraum Thromben nachgewiesen wurden, und ob diese vermehrt bei Patienten mit einer bekannten Nickelallergie auftraten. Diese Vermutung wurde nicht bestätigt. Nach Aussage der beiden genannten Studien steht keiner der verwendeten Okkluder verstärkt mit einer Thrombenbildung in Zusammenhang. Diese Beobachtung stimmt mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie überein, wo ebenfalls bei keinem bestimmten Okkludertyp signifikant häufiger thrombotische Auflagerungen nachgewiesen wurden.

Nach Meinung von La Rosée und Kollegen ist der Nachweis von echodenssem Material auf der Okkluderoberfläche zu erwarten und häufig. Es wird angenommen, dass die Bildung dieser echodensen Schicht der Endothelialisierung und der bindegewebigen Umwandlung des Okkluders vorausgeht (La Rosée et al. 1999). Die Thrombenbildung kann demnach auch als Teil des Heilungsprozesses verstanden werden, wobei sich der Thrombus letztlich in Binde- oder Narbengewebe umwandelt. Thrombotische Auflagerungen auf dem Okkluder bergen daher nicht zwangsläufig die Gefahr einer Embolisation ins Gehirn oder in die Peripherie (Anzai et al. 2004).

Eine andere Studie ergab, dass sich Thromben häufiger auf dem CardioSEAL Okkluder als auf dem Amplatzer Okkluder bilden. Bei 5 von 23 Patienten, die mit dem CardioSEAL Okkluder behandelt wurden, wurden im TEE thrombotische Auflagerungen nachgewiesen. Im

Gegensatz dazu wurde bei keinem der 27 Patienten, die mit dem Amplatzter Okkluder behandelt wurden, eine Thrombenbildung nachgewiesen. Obwohl sich die Thromben in den meisten Fällen durch eine Blutverdünnung auflösen ließen, musste bei einem Patienten eine Okkludereplantation vorgenommen werden, da sich der Thrombus trotz Antikoagulation vergrößerte. Der CardioSEAL Okkluder stellte die einzige Variable mit einem signifikanten Einfluss ($p = 0,02$) auf die Thrombenbildung dar. Warum sich die beiden Okkluder in ihrer thrombogenen Eigenschaft unterscheiden, ist nicht ganz klar. Nach Meinung von Anzai und Kollegen könnte die Beschaffenheit des CardioSEAL Okkluders dafür verantwortlich sein, da die nitinolhaltigen Bestandteile hierbei dem Blutstrom direkt ausgesetzt sind. Auf diese Weise könnte es eher zu einer Entzündungsreaktion kommen als am anders konfigurierten Amplatzter Okkluder (Anzai et al. 2004).

In einer Studie von Braun und Kollegen wurden bei 2,9% der Patienten Thromben nachgewiesen, die sich auf der linksatrialen Seite der Okkludermitte oder an einer der nitinolhaltigen Spangen des Okkluders befanden. Nach Einleitung einer blutverdünnenden Therapie lösten sich alle Thromben innerhalb von 6 Wochen auf. Als mögliche Gründe für die Thrombenbildung wurden eine nicht ausreichende Antikoagulation, ein thrombogenes Potential des linksatrialen Okkludermaterials oder prothrombotische Faktoren unbekanntes Ursprungs diskutiert (Braun et al. 2002).

Desweiteren ist auch eine in der Anamnese nicht eruierte Gerinnungsstörung als eine mögliche Ursache für eine Thrombenbildung auf dem Okkluder anzunehmen. Allerdings finden sich auch Fälle, bei denen es trotz durchgeführter Antikoagulation und im Vorfeld ausgeschlossener Gerinnungsstörung zu einer Thrombenbildung kam (Cetta et al. 2003), sodass auch prothrombotische Faktoren unbekanntes Ursprungs eine Rolle spielen müssen.

Eine weitere Erklärung für die Thrombenbildung könnte auch das uneinheitliche Therapie-regime in der postinterventionellen blutverdünnenden Medikation bei ASD- und PFO-Patienten sein. Wie aus den genannten Studien hervorgeht, unterscheidet sich die postinterventionelle Medikation stets. Dennoch wird eine Gabe von Aspirin für mindestens 6 Monate und Clopidogrel für mindestens 3 Monate empfohlen (Anzai et al. 2004, Krumdorf et al. 2004, Braun et al. 2002).

Möglicherweise wird das Risiko einer Thrombenbildung nach einem perkutanen Katheter-verschluss generell unterschätzt, da der Thrombus ggf. im TTE nicht zur Darstellung kommt und asymptomatische Patienten nicht mit Hilfe des TEEs untersucht werden (Sherman et al.

2004). In den genannten Studien erfolgten die Nachuntersuchungen bis zu einem Jahr nach der Okkluderimplantation. In ihrem Case Report beschreiben Olabiyi und Kollegen jedoch auch einen Fall, wo sich bei einem 13-jährigen Mädchen erst nach 3 Jahren eine thrombotische Auflagerung auf dem Amplatzer Septal Okkluder durch eine cerebrale Embolie manifestierte. Bis dahin war noch kein Thrombus auf einem Amplatzer Okkluder nach mehr als einem Jahr nach der Implantation nachgewiesen worden (Olabiyi et al. 2012). Dieser Fall zeigt, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt die Möglichkeit einer Thrombenbildung und einer Thrombembolie bei entsprechender Symptomatik stets in Betracht gezogen werden muss.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Risiko einer Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche nicht nur durch eine Überempfindlichkeit gegenüber Nickel erhöht ist, sondern multifaktoriell bedingt ist. Unabhängig von der Beschwerdesymptomatik, einer bekannten Metallallergie, einer bekannten Gerinnungsstörung oder der postinterventionellen Medikation sollten stets sorgfältige echokardiographische Nachuntersuchungen erfolgen.

Missempfindungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Missempfindungen im Brustbereich nach Okkluderimplantation generell häufig auftreten. Patienten mit einer Nickelallergie entwickeln signifikant häufiger Missempfindungen als Patienten ohne Nickelallergie. Auch die Ergebnisse anderer Studien belegen, dass es postinterventionell häufig zu unspezifischen Beschwerden im Brustbereich kommt. In der Studie von Braun und Kollegen entwickelten 9,4% der behandelten Patienten innerhalb der ersten vier Wochen nach Okkluderimplantation milde unspezifische Beschwerden im Thoraxbereich, die als Ausdruck einer ablaufenden Entzündungsreaktion gewertet wurden (Braun et al. 2000). Aus der Studie geht allerdings nicht hervor, ob bei den betroffenen Patienten auch eine Nickelallergie vorlag.

Rigatelli und Kollegen beobachteten bei 8 von 9 Patienten mit bekannter Nickelallergie nach perkutanem Katheterverschluss mit dem Amplatzer Okkluder oder dem Premere Okkluder ein Device-Syndrom, das wie in der Einleitung bereits beschrieben, Brustschmerzen, Belastungsdyspnoe und das Vorliegen einer leichten Leukozytose umfasst. Patienten ohne Nickelallergie entwickelten kein Device-Syndrom. Von den 8 Patienten mit Device-Syndrom waren 7 Patienten weiblich und prämenopausal. Alle Patientinnen nahmen vor der Okkluderimplantation orale Kontrazeptiva ein, sodass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von

Sexualhormonen und einer immunologischen Antwort nach einer Okkluderimplantation vermutet wird (Rigatelli et al. 2007, Jensen et al. 2003).

In der vorliegenden Studie wurden die einzelnen Ereignisse nicht geschlechtsspezifisch untersucht, sodass nicht klar ist, ob Männer oder Frauen häufiger postinterventionelle Beschwerden entwickelten. Da aber Frauen häufiger an einer Nickelallergie leiden als Männer und das Kollektiv der Nickelallergieklienten relativ jung ist (Hegewald et al. 2005), lässt sich vermuten, dass diese Patientengruppe auch vermehrt orale Kontrazeptiva einnimmt und das Device-Syndrom daher überwiegend bei weiblichen Patienten auftritt.

Herzrhythmusstörungen

Die vorliegende Studie zeigt, dass postinterventionelle Herzrhythmusstörungen sowohl bei Patienten mit als auch ohne Nickelallergie auftreten. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. In ihrer Studie beschreiben Reddy und Kollegen einen Patienten, der innerhalb einer Woche nach Implantation eines 25 mm durchmessenden Amplatzer Okkluders schwere Brustschmerzen und Palpitationen entwickelte. Ein Epikutantest zeigte eine allergische Reaktion gegenüber Nickel, Gold, Kupfer, Palladium, Kobalt und Mangan. Unter einer Therapie mit Prednison konnte die Entzündungsreaktion eingedämmt und die Beschwerden gebessert werden. Es wurden 6 Patienten, bei denen im Voraus eine Nickelallergie bekannt war, mit dem Helex Okkluder behandelt. Keiner dieser Patienten entwickelte postinterventionell Beschwerden wie Brustschmerzen oder Arrhythmien, die auf eine allergische Reaktion hingewiesen hätten. Diese Studie zeigt, dass die Patienten, die mit einem Amplatzer Okkluder behandelt wurden und keine Nickelallergie aufwiesen, häufiger an Palpitationen, Vorhofflimmern und Brustschmerzen litten als die Patienten mit einer Nickelallergie, die jedoch mit dem Helex Okkluder behandelt wurden (Reddy et al. 2009).

In einer anderen Studie wurde die Frequenz von atrialen Tachyarrhythmien (AT) nach perkutanem transvenösen PFO-Verschluss bei 71 Patienten untersucht. Verwendet wurden sowohl der CardioSEAL (94%) als auch der Amplatzer Okkluder (6%). Follow-up-Untersuchungen wurden nach 1, 6 und 12 Monaten und danach jährlich durchgeführt. Es entwickelten 5 Patienten (7%) AT, von denen 3 Patienten Vorhofflimmern und 2 Patienten Vorhofflattern vom Typ I aufwiesen. Der Beginn der Herzrhythmusstörungen variierte von einem Tag bis 480 Tage nach dem Eingriff. Es zeigte sich, dass AT häufiger bei Patienten

auftraten, die einen 33 mm Okkluder erhielten, als bei Patienten, die einen nur 28 mm Okkluder erhielten ($p < 0,05$). Auch diese Studie lässt vermuten, dass der Okkluder eine irritierende Wirkung auf das angrenzende Myokard ausübt und es dadurch zu einer gesteigerten Automatie des Gewebes bzw. durch das „anatomische Hindernis“ zu einem Makroreentry kommt (Alaeddini et al. 2006).

Hill und Kollegen beobachteten in ihrer Studie frühe EKG-Veränderungen nach perkutanem transvenösen ASD-Verschluss mit dem Amplatzer Septal Okkluder bei insgesamt 41 Patienten. Ein EKG-Monitoring wurde vor und direkt nach der Implantation des Okkluders durchgeführt. Supraventrikuläre Ektopien wurden bei 26 Patienten (63%) und AV-Überleitungsstörungen (AV-Block 2. Grades Typ II und komplette AV-Dissoziation) bei 3 Patienten (7%) beobachtet. Dabei wurden signifikant häufig vorzeitig einfallende supraventrikuläre Extrasystolen direkt nach der Okkluderimplantation dokumentiert (Hill et al. 2000).

In einer Studie von Burow und Kollegen wurden Patienten mit einem Schlaganfall unterschiedlicher Ätiologie untersucht. Dabei zeigte sich, dass Vorhofflimmern nach einer Okkluderimplantation in ähnlicher Häufigkeit auftritt wie bei Patienten, die sich nicht einem katheterinterventionellen Verschluss unterzogen. Kurz nach der Okkluderimplantation variiert die Inzidenz des Vorhofflimmerns zwischen $< 1\%$ und 6% . Allerdings wird die Häufigkeit von Vorhofflimmern nach Okkluderimplantation eventuell unterschätzt, da oft nur sich klinisch manifestierendes Vorhofflimmern in den Studien betrachtet wird. Asymptomatisches Vorhofflimmern könnte im Langzeit-EKG diagnostiziert werden, wird aber oft durch das zeitlich limitierte EKG im Rahmen der Nachuntersuchung nicht erfasst (Burow et al. 2008).

Obwohl in den genannten Studien stets ein Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und der Okkluderimplantation gesehen wird, darf nicht vergessen werden, dass trotz verschlossenem Vorhofseptumdefekt der rechte Vorhof vergrößert bleibt, wenn der ASD erst im Erwachsenenalter verschlossen wurde. Damit ist das Risiko, Herzrhythmusstörungen zu entwickeln, bereits erhöht und erklärt unabhängig vom implantierten Okkluder das anhaltende Risiko von Vorhofflimmern nach ASD-Verschluss im Erwachsenenalter im Vergleich zu Patienten, bei denen der Verschluss bereits im Kindesalter erfolgte (Sommer et al. 2008).

Da der Okkluder zumindest bis zum Zeitpunkt der vollständigen Endothelialisierung einen permanenten Fremdkörper darstellt und Nickelionen freisetzt, treten unspezifische Symptome wie Brustschmerzen oder Palpitationen in diesem Zeitraum verstärkt auf. Rigatelli und Kollegen beobachteten, dass die Beschwerden sowohl bei Patienten auftraten, bei denen der

größere Mengen Nitinol enthaltende Amplatzer Okkluder implantiert wurde, als auch bei den Patienten, die mit einem weniger nitinolhaltigen Okkluder behandelt wurden. Hier wird auf die „Alles-oder-nichts-Regel“ verwiesen, wobei nicht die Menge des Allergens, sondern der Allergenkontakt an sich für das Auftreten einer allergischen Reaktion verantwortlich gemacht wird (Rigatelli et al. 2007). Vincent et al. beschreiben, dass bei 13 von 14 Patienten mit einem Helex Septal Okkluder zufriedenstellende Ergebnisse erzielt wurden. Ein Patient musste sich aufgrund einer Nickelallergie einer Okkludereplantation unterziehen. Die Überempfindlichkeit gegenüber Nickel hatte sich bei dem Patienten durch juckende Haut und wundere Füße geäußert (Vincent et al. 2003). Auch in einer Studie von Reddy und Kollegen bewährte sich der Helex Okkluder als eine sichere Option bei Patienten mit einer bekannten Nickelallergie. Keiner der Nickelallergiepazienten entwickelte nach der Implantation Beschwerden (Reddy et al. 2009).

Obwohl erhöhte Nickelserumspiegel nur in den ersten Wochen nach Okkluderimplantation gemessen wurden (Ries et al. 2003), beschreiben die bereits genannten Studien und die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Symptome auch über den Zeitraum der ersten Wochen hinaus, sodass die Beschwerden nicht allein mit der Freisetzung von Nickelionen aus dem Okkluder und einer potentiellen Nickelallergie zusammenhängen können (Verma und Tobis 2011).

Abgesehen von einer Nickelallergie kann auch die Art und die Größe des implantierten Okkluders für das Ausmaß der Entzündungsreaktion verantwortlich sein (Vincent et al. 2003). Darüber hinaus könnte sich auch die Art der postinterventionellen Medikation auf den Ausprägungsgrad der Entzündungsreaktion auswirken. Eine geeignete Medikation könnte eine Entzündungsreaktion auch bei Patienten mit einer Metallallergie unterdrücken oder eindämmen. Da allerdings individuell unterschiedliche Therapieregime angewandt werden und die Patientencompliance nicht immer gewährleistet ist, kann es so zu unterschiedlichen Ergebnissen in den einzelnen Studien kommen.

Migränekopfschmerzen

Ein weiterer Punkt, der in den aktuellen Studien für kontroverse Diskussionen sorgt, ist die Frage nach dem Einfluss einer Nickelallergie auf Migränekopfschmerzen. Migränekopfschmerzen stellen eine Indikation zum Verschluss eines PFOs dar, da bei bis zu 76% der Patienten die Migräne nach Intervention vollständig verschwindet oder Frequenz und Stärke

der Migräne deutlich zurückgehen (Azerbal et al. 2005). In anderen Untersuchungen hat sich allerdings gezeigt, dass es bei Nickelallergiepatienten nach einem perkutanen katheterbasierten Verschluss zu einer Verschlechterung der Migränekopfschmerzen kommt. So stellten Wertman und Kollegen einen Zusammenhang zwischen einer neu einsetzenden oder verstärkten Migräne und einer Nickelallergie fest. In ihrer Studie entwickelten 7 Patienten (5%) vorher nicht bekannte oder verstärkte Migränekopfschmerzen. Bei 6 Patienten wurde ein Epikutantest durchgeführt, der bei 4 Patienten (67%) ein positives Ergebnis erbrachte. Bei all diesen Patienten wurde ein ASD-Verschluss durchgeführt, wobei Okkluder mit einem größeren Durchmesser als bei einem PFO-Verschluss verwendet wurden. Der Zusammenhang zwischen einer Nickelallergie und neu auftretenden Migränekopfschmerzen war am stärksten in Kombination mit dem Auftreten von Brustschmerzen ($p = 0,005$). In einer anderen Studie ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Nickelallergie und dem kombinierten Auftreten von verstärkten Migränekopfschmerzen und Palpitationen ($p = 0,025$) sowie zwischen Migränekopfschmerzen und Brustschmerzen ($p = 0,05$) (Slavin et al. 2007). Im Vergleich zu diesen Ergebnissen konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Verschlechterung oder dem Neuaufreten von Migränekopfschmerzen in beiden Kollektiven festgestellt werden ($p = 0,143$). In der multivariaten Regressionsanalyse hatte die Variable Nickelallergie im Gegensatz zu den Variablen Geschlecht und Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Migränekopfschmerzen. Interessanterweise zeigte sich bei der Auswertung der Daten bezüglich der postinterventionellen Medikation, dass das Kollektiv der Nickelallergiepatienten signifikant häufiger das Medikament Clopidogrel einnahm ($p = 0,046$). Da im Vorfeld der Studie keine Allergianamnese durchgeführt wurde, beruht diese Beobachtung wahrscheinlich auf einem Zufall. Trotzdem könnte die gehäufte Clopidogreleinnahme im Kollektiv der Nickelallergiepatienten dazu geführt haben, dass es weder zu einem verstärkten Auftreten von Migränekopfschmerzen noch zu einer vermehrten Thrombenbildung auf der Okkluderoberfläche kam, da so die der Migräne zugrunde liegende Thrombozytenadhäsion gehemmt wird.

Weitere Reaktionen durch Nickelallergie

Eine Metallallergie, die so stark ausgeprägt ist, dass postinterventionell schwerwiegende Komplikationen auftreten, die eine Okkludorexplantation notwendig machen, ist selten. Khodaverdian und Jones beschreiben einen Fall, bei dem es bei einer 27-jährigen Patientin kurz nach der Implantation eines Amplatzer Okkluders zu schweren Bronchospasmen und

einer respiratorischen Insuffizienz kam, die sich in den folgenden 2 Monaten trotz medikamentöser Therapie noch verschlechterte. Im daraufhin durchgeführten Epikutantest zeigte sich eine stark ausgeprägte Metallallergie. Nach Okkluderexplantation und chirurgischem Verschluss des ASDs sistierten die Symptome (Khodaverdian und Jones 2009). Auch Fukahara und Kollegen berichten über eine Patientin, die nach einem PFO-Verschluss durch einen PFO-STAR Okkluder Dyspnoe, Fieber, Ödeme sowie eine Leukozytose entwickelte. Ein Epikutantest zeigte eine ausgeprägte Nickel- und Titanallergie (Fukahara et al. 2003). Dennoch treten ausgeprägte systemische Komplikationen insgesamt selten auf und sind durch eine medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden und Clopidogrel (Rigatelli et al. 2007) oder Warfarin und Heparin (Krumdorf et al. 2004) meist gut zu behandeln. Zu einer Okkluderexplantation kommt es nur, wenn ausgeprägte Hypersensitivitätsreaktionen nicht durch Kortison limitiert werden können (Lai et al. 2005).

Ausblick

Die Entwicklung neuer Materialien für die Okkluderherstellung kann dazu beitragen, das Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen entscheidend zu senken (Jux et al. 2006, Mullen et al. 2007, Lertsapcharoen et al. 2008) und den perkutanen Katheterverschluss noch sicherer zu machen (Rigatelli et al. 2007). Es hat sich z.B. gezeigt, dass intrakoronare Stents häufiger zu In-Stent-Restenosen neigen, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Nickel vorliegt (Köster et al. 2000). Intrakoronare Stents bestehen aus 316 L rostfreiem Stahl, der Nickel, Chrom und Molybdän enthält (Almpanis et al. 2010). Mittlerweile wird bei der Produktion neuerer Stents auf Nickel verzichtet und stattdessen die weniger allergenen Metalle Chrom oder Kobalt verwendet. Diese Metalle könnten auch bei der Okkluderherstellung verwendet werden, um die Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren (Kounis et al. 2010, Almpanis et al. 2010). Auch der in der Einleitung bereits erwähnte BioSTAR Okkluder oder ein mit Platin beschichteter Okkluder (Nanocoating) könnte vor einer allergischen Reaktion schützen. Die Platinschicht verhindert die Nitinolexposition gegenüber dem Blut und die damit verbundene Freisetzung von Nickelionen (Lertsapcharoen et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entscheidung für einen katheterbasierten Verschluss von Vorhofseptumdefekten bei Patienten mit einer Nickelallergie stets individuell getroffen werden sollte und daher eine sorgfältige Erhebung einer Allergianamnese vor einer Okkluderimplantation und gegebenenfalls die Durchführung eines Epikutantests wichtig sein

kann. Obwohl eine Nickelallergie keinen negativen Einfluss auf die Langzeitergebnisse eines perkutanen Katheterverschlusses zu haben scheint, bleibt es trotzdem ein kontrovers diskutiertes Thema. Weitere Studien mit einem prospektiven Studiendesign und standardisierter Methodik sind notwendig, um das Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen am Okkluder besser abschätzen zu können.

4.3 Limitation der Studie

Die vorliegende Studie birgt trotz eines großen Patientenkollektivs und eines langen Follow-up-Zeitraumes auch Limitationen, die bei der Aus- und Bewertung der Daten berücksichtigt werden mussten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sind die damit einhergehenden Bias zu berücksichtigen. Somit können die Ergebnisse dieser Arbeit eine Hypothese nur untermauern und nicht beweisen, die Richtung des Kausalzusammenhangs ist unklar und das Studiendesign ist fehleranfällig.

Aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv, das insgesamt mit einem katheterbasierten Verschlussystem behandelt wurde, konnten nicht alle Patienten für das Follow-up gewonnen werden. Daraus resultiert ein kleineres Patientenkollektiv als ursprünglich angenommen. Darüber hinaus beruhen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu einem großen Teil auf den Angaben und subjektiven Empfindungen der befragten Patienten. Auf diese Weise kann es zu einer Verfälschung der Daten kommen, wenn die Angaben nicht wahrheitsgemäß gemacht bzw. Ereignisse vergessen oder anders interpretiert wurden. So wurde weder im Vorfeld der Okkluderimplantation noch im Nachhinein das Vorliegen einer Nickelallergie durch einen standardisiert durchgeführten Epikutantest gesichert. Die Verteilung der Patienten auf die beiden Kollektive beruht daher nicht auf einem objektiv messbaren Ergebnis. Einige Patienten gingen auf Grund von Hautreaktionen davon aus, an einer Nickelallergie zu leiden, ohne dass ein Allergietest zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde. Es kann demnach sein, dass Patienten in das Nickelallergiekollektiv eingeschlossen wurden, obwohl die beschriebenen Hautreaktionen möglicherweise nicht wegen einer Nickelallergie sondern aufgrund eines anderen Auslösers, z.B. einer Medikamentenunverträglichkeit, auftraten. Andererseits könnte das Kollektiv der Nichtallergiepatienten auch Patienten enthalten, bei denen sich eine Nickelallergie bisher nicht manifestiert hat. Daraus folgt das Risiko einer Unter- bzw. Überschätzung beider Kollektive. Allerdings ist der Anteil der Nickelallergiepatienten in der

vorliegenden Studie mit 13,8% mit dem Anteil der Nickelallergiepatienten in der Gesamtbevölkerung (Reddy et al. 2009, Almpanis et al. 2010) kongruent, sodass das Kollektiv als repräsentativ angesehen werden kann und damit eine Grundvoraussetzung für eine valide Datenerhebung erfüllt ist. Auch bei der Erfassung der Herzrhythmusstörungen wurde keine objektiv messbare Methode angewandt. Die Angaben beruhen auf Aussage der Patienten oder der Hausärzte. Um die Qualität der Herzrhythmusstörungen sowie ihre Häufigkeit und Dauer objektivieren zu können, hätten zu bestimmten Zeitpunkten EKG-Kontrollen durchgeführt werden müssen. In einer retrospektiven Studie, die sich der Methodik eines Fragebogens bedient, sind diese Limitationen nicht zu vermeiden. Dennoch ist dieses Vorgehen der Datengewinnung ein etabliertes Verfahren und mit dem anderer Studien zu vergleichen. Trotz der aufgeführten Kritikpunkte können die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf Grund der Größe des Gesamtkollektivs und des langen Follow-up-Zeitraumes die zuvor aufgestellte Hypothese stützen, dass klinisch apparente Hypersensitivitätsreaktionen auf das Okkludermaterial generell in nur geringem Ausmaß auftreten und dass schwerwiegende Komplikationen bei Nickelallergiepatienten nicht signifikant häufiger auftreten als bei Patienten ohne eine Nickelallergie.

5 Zusammenfassung

Der perkutane transvenöse Katheterverschluss eines Vorhofseptumdefektes ist seit einigen Jahren eine sichere und effiziente Methode zur Behandlung eines PFOs oder ASDs. Der implantierte Okkluder besteht zu einem Teil aus Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titan. Bei ca. 15-20% der deutschen Bevölkerung ist eine Nickelallergie bekannt. Diese ist der häufigste Grund für eine allergische Kontaktdermatitis. Daher ist von Interesse, ob und in welchem Maße Hypersensitivitätsreaktionen auch am Okkluder auftreten und welche Auswirkung dies auf die Patienten, vor allem auf Patienten mit einer Nickelallergie, hat. Hierzu wurden in der vorliegenden Studie Daten von Patienten ausgewertet, die sich zwischen 1998 und 2008 im universitären Herzzentrum Eppendorf einem perkutanen transvenösen Katheterverschluss unterzogen. Zunächst wurden prä- und periinterventionell relevante klinische Daten erhoben und in einer Datenbank gesammelt. Im Folgenden wurden an Hand eines speziell für diese Studie konzipierten Fragebogens die Patienten über den postinterventionellen Verlauf befragt. Zum Teil umfasste die Befragung einen sehr langen Follow-up-Zeitraum, sodass auf diese Weise auch Aussagen über den Langzeitverlauf gemacht werden konnten. Ziel der Befragung war es, Nebenwirkungen, Komplikationen und Krankheitsereignisse nach der Okkluderimplantation zu ermitteln. Von besonderem Interesse waren Reaktionen, die mit einer Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber dem Okkludermaterial in Verbindung gebracht werden können, wie z.B. Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen, thorakale Missempfindungen, thrombotische Auflagerungen auf dem Okkluder, ein persistierender Shunt sowie Migränekopfschmerzen. Anhand eines speziellen Allergiefragebogens wurden die Patienten mit einer potentiellen Metallallergie erneut befragt, um eine genauere Allergieanamnese erstellen zu können.

Bei der Auswertung der Daten wurden die Patienten auf zwei Kollektive verteilt. Das eine Kollektiv beinhaltete die Patienten mit einer Nickelallergie, das andere Kollektiv umfasste die Patienten ohne eine bekannte Nickelallergie. Auf diese Weise war es möglich bestimmte Ereignisse, die als Ausdruck einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion bestanden, in ihrer Auftretshäufigkeit in den beiden Kollektiven zu vergleichen, um potentielle signifikante Unterschiede zu erfassen. Es zeigte sich, dass die Rate von schweren Komplikationen nach einem katheterbasierten Vorhofseptumverschluss insgesamt niedrig ist und dass vor allem Patienten mit einer bekannten Nickelallergie nicht die oft befürchteten schweren Komplikationen im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion ausbildeten. Mildere unspezifische

Beschwerden wie Herzrhythmusstörungen oder thorakale Missempfindungen traten postinterventionell hingegen signifikant häufiger bei Patienten mit einer Nickelallergie auf.

Der Vergleich mit anderen aktuellen Studien, die sich mit dem Thema des katheterbasierten Vorhofseptumverschlusses und den damit verbundenen Risiken befassen, zeigt ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie. Insgesamt ist dieses Therapieverfahren eine sichere, effiziente Methode, mit der ein herzchirurgischer Eingriff sowie eine lebenslange Antikoagulation vermieden werden können und der insgesamt eine niedrigere Morbiditätsrate bei gleicher Mortalitätsrate aufweist.

Patienten mit einer Allergie gegen Bestandteile des verwendeten Okkluders sind generell sicherlich einem erhöhten Risiko ausgesetzt, eine lokale Hypersensitivitätsreaktion am Okkluder zu entwickeln. Daraus resultieren jedoch nur selten schwere systemische Komplikationen.

Dennoch sollte vor einem geplanten Eingriff stets eine Allergieanamnese erhoben werden, um die Patienten zu ermitteln, die ein erhöhtes Risiko für eine Hypersensitivitätsreaktion auf das Okkludermaterial haben. Auf diese Weise können diese Patienten engmaschigen Nachkontrollen unterzogen werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Weitere prospektive Studien sind notwendig, um eine gesicherte Aussage bezüglich des Risikos einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dem Okkludermaterial machen zu können.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACD	Allergische Kontaktdermatitis
ASA	Atriales Septumaneurysma
ASD	Atrialer Septumdefekt
ASO	Amplatzter Septal Okkluder
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atriale Tachykardien
ca.	circa
DC	Dendritische Zellen
etc.	et cetera
HMVEC	Humane mikrovaskuläre Endothelzellen
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICAM	Intrazelluläre Adhäsionsmoleküle
IL- β	Interleukin- β
LHC	Langerhanszellen
MHC II	Haupthistokompatibilitätskomplex
ng	Nanogramm
NiTi	Nickel und Titan
ml	Milliliter
PFO	Persistierendes Foramen ovale
s.	siehe
SBD	Stretched balloon diameter
SDH	Succinyldehydrogenase
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
UHZ	Universitäres Herzzentrum
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

7 Literaturverzeichnis

Aboulhosn J, Levi D, Child J (2011) Common congenital heart disorders in adults: percutaneous therapeutic procedures. *Current Problems in Cardiology*, 36(7): 263-284.

Agmon Y, Khanderia B, Meissner I, Gentile F, Wishnant J, Sicks JR, O'Fallon M, Covalt J, Wiebers D, Seward J (1999) Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*, 99(15): 1942-1944.

Alaeddini J, Feghali G, Jenkins S, Ramee S, White C, Abi-Samra F (2006) Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale. *Journal of Invasive Cardiology*, 18(8): 365-368.

Ale S, Maibach H (2004) Reproducibility of patch test results: a concurrent right-versus-left study using TRUE test. *Contact Dermatitis*, 50(5): 304-312.

Aliagaoglu C, Turan H, Erden İ, Albayrak H, Özhan H, Başar C, Gürlevik Z, Alçelik A (2012) Relation of nickelallergy with in- stent restenosis in patients treated with cobalt chromium stents. *Annals of Dermatology*, 24(4): 426-429.

Almpanis G, Tsigkas G, Koutsojannis C, Mazarakis A, Kounis G, Kounis N (2010) Nickelallergy, Kounis syndrome and intracardiac metal devices. *International Journal of Cardiology*, 145(2): 364-365.

Amin Z, Hijazi Z, Bass J, Cheatham J, Hellenbrand W, Kleinman C (2004) Erosion of amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risks. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 63(4): 462-502.

Anzai H, Child J, Natterson B, Krivokapich J, Fishbein M, Chan V, Tobis J (2004) Incidence of Thrombus Formation on the CardioSEAL and Amplatzer Interatrial Closure Device. *American Journal of Cardiology*, 93(4): 426-431.

Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R (2005) Association of interatrial shunts and migraine headaches - impact of transcatheter closure. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(4): 489-492.

Barras C, Myers K (2000) Nitinol - its use in vascular surgery and other applications. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 19(6): 564-569.

Beitzke A, Schuchlenz H, Gamillscheg A, Stein J, Wendelin G (2001) Catheter closure of the persistent foramen ovale: mid-term results in 162 patients. *Journal of Interventional Cardiology*, 14(2): 223-230.

Berger F, Vogel M, Alexi- Meskishvili V, Lange P (1999) Comparison of results and complications of surgical and amplatzer device closure of atrial septal defects. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 118 (4): 674-678.

Berthet K, Lavergene T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P (2000) Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*, 31(2): 398-403.

Bissessor N, Wong A, Hourigan L, Jayasinghe R, Scalia G, Burstow D, Griffiths L, Savage M, Walters D (2010) Percutaneous patent foramen ovale closure: outcomes with the premere and amplatzer device. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 12(3): 164-169.

- Braun M, Fassbender D, Schoen S, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, Strasser R (2002) Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(12): 2019-2025.
- Burow A, Scherzmann M, Wallmann D, Tanner H, Sakata T, Windecker S, Meier B, Delacrétaç E (2008) Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale. *Cardiology*, 111(1): 47-50.
- Cetta F, Arruda M, Graham L (2003) Large left atrial thrombus formation despite warfarin-therapy after device closure of a patent foramen ovale. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 59(3): 396-398.
- Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini R, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A (2002) Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defects. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(6): 1061-1065.
- Cohen D (2004) Contact dermatitis: a quarter century perspective. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(1): S60-S63.
- Dasika UK, Kanter KR, Vincent R (2003) Nickel allergy to the percutaneous patent foramen ovale occluder and subsequent systemic nickel allergy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126(6): 2112
- Dou X, Liu LL, Zhu XJ (2003) Nickel-elicited systemic contact dermatitis - a report of 20 cases and a review of the literature. *Contact Dermatitis*, 48(3): 126-129.
- Fukahara K, Minami K, Reiss N, Fassbender D, Koerfer R (2003) Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder. *The American Association for Thoracic Surgery*, 125(1): 213-214.
- Galrinho A, Branco LM, Sousa L, Pinto F, Ferreira R (2010) Giant interatrial septal aneurysms mimicking quistic masses. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29(9): 1429-1432.
- Harms V, Reisman M, Fuller C, Spencer M, Olsen J, Krabill K, Gray W, Jesurum J (2007) Outcomes after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *The American Journal of Cardiology*, 99(9): 1312-1315.
- Harper R, Mottram P, McGaw D (2002) Closure of secundum atrial septal defects with the amplatzer septal occlude device: techniques and problems. *Catherization and Cardiovascular Interventions*, 57(4): 508-524.
- Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A (2005) A multifactorial analysis of concurrent patch- test reactions to nickel, cobalt and chromate. *Allergy*, 60(3): 372-378.
- Herold G (2011) *Innere Medizin*. Auflage 2011, Köln, S.177.
- Hill S, Berul C, Patel H, Rhodes J, Supran S, Cao QL, Hijazi Z (2000) Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occluder. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 4(3): 469-474.
- Hoffmann J (1995) Incidence of congenital heart disease: I. postnatal incidence. *Pediatric Cardiology*, 16(3): 103-113.
- Homma S, Sacco RL (2005) Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*, 112(7): 1063-1072.
- Jensen C, Menné T, Lisby S, Kristiansen J, Veien N (2003) Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis*, 49(3): 124-132.

- Johansson M, Eriksson P, Dellborg M (2009) The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *International Journal of Cardiology*, 134(1): 17-24.
- Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Paul T (2006) Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(1): 161-169.
- Kaplan D (2010) In vivo functions of Langerhans cells and dermal dendritic cells. *Trends in Immunology*, 31(12): 446-451.
- Kefer J, Sluysmans T, Hermans G, Khoury RE, Lambert C, Wyngaert F, Ovaert C, Pasquet A (2012) Percutaneous transcatheter closure of interatrial septal defect in adults: procedural outcome and long-term results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 79(2): 322-330.
- Khodaverdian R, Jones K (2009) Metal allergy to amplatzer occluder device presented as severe bronchospasm. *The Society of Thoracic Surgeons*, 88(6): 2021-2022.
- Köster R, Vieluf D, Kiehn M, Sommerauer M, Kähler J, Baldus S, Meinertz T (2000) Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *The Lancet*, 356(9245): 1895-1897.
- Kong H, Wilkinson J, Coe J, Gu X, Urness M, Kim TH, Bass J (2002) Corrosive behaviour of amplatzer devices in experimental and biological environments. *Cardiology in the Young*, 12(3): 260-265.
- Kort H, Balzer D, Johnson M (2001) Resolution of right heart enlargement after closure of secundum atrial septal defect with transcatheter technique. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(5): 1528-1532.
- Kounis N, Kounis G, Koutsojannis C, Tsigkas G, Almpanis G, Mazarakis A (2010) Metal allergy, atrial septal occluder devices and the risk of kounis syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*, 90(6): 2087-2088.
- Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H (2004) Incidence and clinical course of thrombus formation on the atrial septal defect and patent foramen ovale closure device in 1000 consecutive patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(2): 302-309.
- Lai D, Saver J, Araujo J, Reidl M, Tobis J (2005) Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the amplatzer occlude device: a case report. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 66(3): 424-426.
- La Rosée K, Deutsch H, Schnabel P, Schneider C, Burkhard-Meier C, Höpp H (1999) Thrombus formation after transcatheter closure of atrial septal defect. *The American Journal of Cardiology*, 84(3): 356-359.
- Lertsapcharoen P, Khongphatthanayothin A, Srimahachota S, Leelanukrom R (2008) Self-expanding platinum-coated nitinol device for transcatheter closure of atrial septal defect: prevention of nickel release. *Journal of Invasive Cardiology*, 20(6): 279-283.
- Meier B (2009) Nickel allergy and device closure of the patent foramen ovale, now that we were told should we care? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 74(4): 652
- Meissner I, Khanderia B, Heit J, Petty G, Sheps S, Schwartz G, Wishnant J, Wiebers D, Covalt J, Petterson T, Christiansen T, Agmon Y (2006) Patent foramen ovale: innocent or

guilty? Evidence from a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(2): 440-445.

Mullen MJ, Devellian CA, Jux C (2007) BioStar bioresorbable septal repair implant. *Expert review of medical devices*, 4(6): 781-792.

Nelson J, Mowad C (2010) Allergic contact dermatitis-patch testing beyond the TRUE test. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 3(10): 36-41.

Nijhawan R, Molenda M, Zirwas M, Jacob S (2009) Systemic contact dermatitis. *Dermatologic Clinics*, 27(3): 355-364.

Olabiya O, Morales D, Franklin W (2013) De novo thrombus on an atrial septal defect device 3 years after its implantation. *Pediatric Cardiology*, 34(5): 1269-1271.

Rabkin D, Whitehead K, Michaels A, Powell D, Karwande SV (2009) Unusual presentation of nickel allergy requiring explantation of an amplatzer atrial septal occlude device. *Clinical Cardiology*, 32(8): E55-E57.

Radzik D, Davignon A, Doesburg N, Fournier A, Marchand T, Ducharme G (1993) Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(3): 851- 853.

Reddy B, Patel J, Powell D, Michaels D (2009) Interatrial shunt closure device in patients with nickel allergy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 74(4): 647-651.

Ries M, Kampmann C, Rupprecht HJ, Hintereder G, Hafner G, Meyer J (2003) Nickel release after implantation of the amplatzer occlude. *American Heart Journal*, 145(4): 737-741.

Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M, Aggio S, Chinaglia M, Braggion G (2007) Nickel allergy in interatrial shunt device-based closure patients. *Congenital Heart Disease*, 2(6): 416-420

Ruiz C, Alboliras E, Pophal S (2001) The puncture technique: a new method for transcatheter closure of patent foramen ovale. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 53(3): 369-372.

Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Mattle H, Seiler C, Meier B (2004) Implantation of a second closure device in patients with residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 63(4): 490-495.

Sherman J, Hagler D, Cetta F (2004) Thrombosis after septal closure device placement: a review of the current literature. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 63(4): 486-489.

Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdorf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schrader R, Spies H, Nowak B, Lissmann-Jensen H (2001) Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/ stroke. *Journal of Interventional Cardiology*, 14(2): 261-266.

Singh H, Turner D, Forbes T (2004) Nickel allergy and the amplatzer septal occluder. *Journal of Invasive Cardiology*, 16(11): 681-682.

Slavin L, Tobis J, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind D (2007) Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *The American Journal of Cardiology*, 99(9): 1316-1320.

Sommer R, Hijazi Z, Rhodes J (2008) Pathophysiology of congenital heart disease in the adult Part 1: shunt lesions. *Circulation*, 117(8): 1090-1099.

- Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, Majunke N, Heinisch C, Leetz M, Hein R, Bayard Y, Büschek F, Reschke M, Hoffmann I, Wunderlich N, Wilson N, Sievert H (2008) Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (amplatzer versus cardioseal-starflex versus helix occlude). *American Journal of Cardiology*, 101(9): 1353-1358.
- Thyssen J, Menné T (2010) Metal allergy- a review on exposures, penetration, genetics, prevalence and clinical implications. *Chemical Research in Toxicology*, 23(2): 309-318.
- Tobis J, Azarbal B (2005) Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Texas Heart Institute Journal*, 32(3): 362-365.
- Tomar M, Kathri S, Radhakrishnan S, Shrivastava S (2011) Intermediate and long-term followup of percutaneous device closure fossa ovalis atrial septal defect by the Amplatzer septal occluder in a cohort of 529 patients. *Annual Pediatric Cardiology*, 4(1): 22-27.
- Toncic R, Lipozencic J, Martinac I, Greguric S (2011) Immunology of allergic contact dermatitis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 19(1): 51-68.
- Valente A, Rhodes J (2007) Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *American Heart Journal*, 153(4 Suppl): 81-84.
- Verma S, Tobis J (2011) Explantation of patent foramen ovale closure devices. *Journal of the American College of Cardiology*, 4(5): 579-585.
- Vincent R, Raviele A, Diehl H (2003) Single-center experience with the helix septal occluder for closure of atrial septal defects in children. *Journal of Interventional Cardiology*, 16(1): 79-82.
- Wataha J, Lockwood P, Marek M, Ghazi M (1999) Ability of Ni- containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. *Journal of Biomedical Materials and Research*, 45(3): 251-257.
- Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J (2006) Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(6): 1226-1227.
- Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B (2000) Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation*, 101(8): 893-898.
- Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Scherzmann M, Seiler C, Mattle H, Meier B (2004) Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(4): 750-758.
- Zanchetta M, Rigatelli G, Pedon L, Zennaro M, Maiolino P, Onorato E (2003) Role of intracardiac echocardiography in atrial septal abnormalities. *Journal of Interventional Cardiology*, 16(1): 63-73.

8 Anhang

Fragebogen

Name: _____

Telefonnummer: _____

1. Hatten Sie einen Schlaganfall? oder mehrere Schlaganfälle vor der Schirmchenimplantation?
 2. Erhalten Sie regelmäßige Ultraschallkontrollen des Herzens seit der Schirmchenimplantation? (Ja / Nein)
 3. Bei wem? _____
 4. Wann war die letzte Untersuchung? (z. B. Monat oder Jahr) _____
 5. War die Scheidewand bei der letzten Untersuchung durch das Schirmchen ganz abgedichtet? (Ja / Nein)
 6. Ab wann dichtete das Schirmchen die Vorhofscheidewand komplett ab? (ungefähr Monat und Jahr): _____
 7. Hat der Arzt für die Dichtigkeitsprüfung einmal Kontrastmittel gespritzt? (Ja / Nein)
 8. Hat der Arzt Auffälligkeiten erwähnt? (Ja / Nein)
 - 8a. Wenn ja, welche? _____
 9. Hat das Schirmchen bei Ihnen Komplikationen verursacht? (Ja / Nein)
 - 9a. Wenn Komplikationen ja, welche? (z.B. Herzrhythmusstörungen, Schirmchen musste das Schirmchen entfernt werden,...) _____
 - 9b. Sind nach dem Eingriff neue Erkrankungen oder Missempfindungen aufgetreten? (Ja / Nein)
 - 9b-1. Wenn ja, welche Art Erkrankung oder Missempfindung: _____
 - 9c. Hatten Sie nach der Implantation Stechen oder Drücken in der Brust? (Ja / Nein)
 - 9c-1. Für wie lange nach dem Eingriff hatten Sie Stechen oder Drücken? _____
 - 9d. Hatten Sie in der Zeit nach dem Eingriff einen Schlaganfall oder bestand der Verdacht ?
 - 9d-1. Wenn ja, wann war der Schlaganfall? _____
 - 9d-2. Wenn ja: wurden Sie deswegen im Krankenhaus aufgenommen? (Ja / Nein)
 - 9d-3. Wenn ja: Hatten Sie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls nach der Schirmchenimplantation eine medikamentöse Gerinnungshemmung wie Plavix oder Iscover / ASS / Marcumar? Ist der Schlaganfall also unter einem dieser Medikamente aufgetreten? (Ja / Nein)
- Bitte ggf. entsprechendes Medikament ankreuzen: ASS / Plavix o. Iscover / oder Marcumar oder ein anderes blutverdünnendes Medikament: _____

9e. Hatten Sie nach der Schirmchenimplantation Herzrhythmusstörungen? (Ja / Nein)

9e-1 Wenn ja, welche Art Herzrhythmusstörungen? Name unbekannt / Vorhofflimmern oder -flattern / Extraschläge / andere Herzrhythmusstörungen _____

Wenn Name der Herzrhythmusstörungen unbekannt, welche Beschreibungen wurden erfüllt?

-Herzstolpern

- Herzrasen

- regelmäßiger Herzschlag / unregelmäßiger Herzschlag

- plötzlicher Beginn / langsam beginnend Steigerung bis Herzrasen

- plötzlich endend / langsam ausklingend

- Begleitsymptome: Schwindel / Luftnot / Druck in der Brust / Ohnmacht /
 keine Symptome

- Auftreten vorwiegend nachts / zu jeder Tageszeit / in Ruhe / bei Anstrengung

- Sekunden / Minuten / Stunden / Tage anhaltend / von – bis: _____
anhaltend

9e-2 Wie häufig traten die Herzrhythmusstörungen nach der Implantation auf? z.B. 1 mal/
Woche _____

9e-3 Wann nach Schirmchenimplantation begannen die Herzrhythmusstörungen?

sofort / nach _____ Wochen / nach _____ Monaten

Über welchen Zeitraum kam es nach der Implantation zum wiederholten Auftreten von Herzrhythmusstörungen?

nur im ersten Monat / nur in den ersten 3 Monaten / nur in den ersten 6 Monaten /
1 Jahr / seit der Implantation immer wieder / dauerhafte Herzrhythmusstörungen

9e-4 Musste wegen der Herzrhythmusstörungen etwas unternommen werden?

(Medikamente / Elektroschocktherapie / Krankenhausaufenthalt /
Katheterbehandlung)

9e-5 Hatten Sie die gleichen Herzrhythmusstörungen auch schon vor der Implantation
(Ja / Nein)

9e-6 Wenn ja, sind sie mehr oder weniger nach der Implantation geworden
oder gleich geblieben?

9e-7 Hatten Sie andere Herzrhythmusstörungen vor der Implantation? (Ja / Nein)

10. Nehmen Sie aktuell Medikamente ein? (Ja / Nein)

10a. Welche Medikamente? _____

10b. Haben Sie vor oder nach der Implantation Marcumar eingenommen? Wie lange
danach? _____

10c. Haben Sie vor oder nach der Implantation ASS (z.B. Aspirin) eingenommen?
Wie lange danach? _____

10d. Haben Sie vor oder nach der Implantation Plavix oder Iscover eingenommen?
Wie lange danach? _____

11. Rauchen Sie? (Ja / Nein) Haben Sie geraucht? (Ja / Nein)

12. Erlitten direkte Verwandte von Ihnen einen Schlaganfall oder Herzinfarkt?
(Ja / Nein)

13. Haben Sie häufiger Nasenbluten und kommt dieses in Ihrer Familie häufiger vor?

14. Traten folgende Erkrankungen vor oder nach der Schirmchenimplantation auf?

Bitte machen Sie ein Kreuz in dem Feld der Tabelle, das den zeitlichen Beginn z.B. die Feststellung der Erkrankung beschreibt. Sollte der Beginn vor der Schirmchenimplantation liegen, schreiben Sie bitte in das Feld „nach der Schirmchenimplantation“, ob die Erkrankung schlimmer, besser oder gleich geblieben ist.

	Vor der Schirmchenimplantation	Nach der Schirmchenimplantation
Bluthochdruck		
Erhöhte Blutfette		
Schilddrüsenerkrankung		
Lungenerkrankung		
Schlaf- Apnoe- Syndrom (= nächtliche Atemaussetzer)		
Diabetes mellitus		
Häufige Kopfschmerzen		
Migräne		
Migräne mit Aura (Aura = z.B. Geschmacksempfindungen, Kribbeln oder Farbsehen oder ähnliches vor den Kopfschmerzen)		
Beinvenenthrombosen		
Lungenembolie		
Gerinnungsstörung		
Herzinfarkt		
Nickelallergie		
Andere Metallallergie		
Heuschnupfen		
Asthma		
Andere Erkrankungen		

15. Hatten Sie nach der Implantation eine Reaktion gegen z.B. Hosenkнопfe, Schmuck, andere Reaktionen auf der Haut/ Hautrötungen? (Ja / Nein)
16. Wie beurteilen Sie Ihre Leistungsfähigkeit nach der Schirmchenimplantation?
Gleich bleibend / leicht besser geworden / deutlich besser geworden / schlechter geworden
17. Waren Sie nach der Schirmchenimplantation ein oder mehrmals schwanger?
(Ja / Nein)
- 17a. Gab es Besonderheiten? _____
18. Welche Aussage würden Sie für sich als Grund für die Entscheidung zur Schirmchenimplantation als richtig einschätzen?
- Eine Marcumartherapie kam für mich nicht in Frage
 - Ein herzchirurgischer Eingriff schien mir zu eingreifend
 - Das Schirmchen erschien mir als bester Schutz vor einem erneuten Schlaganfall
 - Eine möglicherweise noch geplante Schwangerschaft spielte bei meiner Entscheidung für ein Schirmchen und gegen Marcumar als Schutz eine wichtige Rolle
 - Anderer Grund: _____
19. Dürfen wir ggf. Ihren behandelnden Arzt anrufen zur Abklärung weiterer Fragen?
(Ja / Nein)

Evaluation Okkluder- Hypersensitivitätsreaktion

Bekannte Metallallergie vor der Okkluderimplantation? Ja ___ Nein ___

Falls ja:

Nickel? Ja ___ Nein___

Chrom? Ja ___ Nein___

Kobalt? Ja ___ Nein___

Titan? Ja ___ Nein___

Sonstige? Ja ___ Nein___

Wurde ein Epikutantest (Pflastertest am Rücken) durchgeführt? Ja ___ Nein___

Falls ja:

Wo durchgeführt? _____

Welches Ergebnis?

Positiv? Ja ___ Nein___

Negativ? Ja ___ Nein___

Neue Metallallergie nach der Okkluderimplantation? Ja ___ Nein ___

Falls ja:

Nickel? Ja ___ Nein___

Chrom? Ja ___ Nein___

Kobalt? Ja ___ Nein___

Titan? Ja ___ Nein___

Sonstige? Ja ___ Nein___

Wurde ein Epikutantest (Pflastertest am Rücken) durchgeführt? Ja ___ Nein___

Falls ja:

Welches Ergebnis?

Positiv? Ja ___ Nein___

Negativ? Ja ___ Nein___

9 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralf Köster für das zur Verfügung gestellte interessante Dissertationsthema sowie für die engagierte Unterstützung und Beratung in den letzten Jahren.

Bei Prof. Dr. med. Stephan Baldus bedanke ich mich ebenfalls sehr für die Hilfe bei der Organisation der Arbeit.

Vielen Dank an Dr. med. Olaf Franzen für die Betreuung der Arbeit, für seine große Hilfe bei der Erstellung des Fragebogens und seine Unterstützung bei der Datengewinnung.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei Dr. med. Volker Rudolph für seine unermüdliche Hilfe bei der Datenauswertung bedanken.

Nicht zuletzt gebührt Dank auch PD Dr. med. Esther Coors für die Anregungen bei der Verfassung des Allergiefragebogens.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stephanie Carolin Eleonore Kramer
Geburtsdatum: 20.09.1985
Geburtsort: Göttingen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Studium

05/2011 Zweiter Teil der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)
04/2007 – 07/2011 Humanmedizinstudium an der Universität Hamburg
10/2004 – 03/2007 Humanmedizinstudium an der Georg-August-Universität
Göttingen
09/2006 Erster Teil der ärztlichen Prüfung (Note: 2,5)

Praktisches Jahr

09/2010 – 01/2011 Neurologie Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
06/2010 – 09/2010 Innere Medizin Asklepios Klinik Barmbek
04/2010 – 06/2010 Chirurgie Asklepios Klinik Altona
02/2010 – 04/2010 Chirurgie Tygerberg Hospital, Universität Stellenbosch,
Südafrika

Schulbildung

08/1997 – 06/2004 Max-Planck-Gymnasium Göttingen (Abiturnote: 1,8)
08/1995 – 07/1997 Orientierungsstufe Lutherschule Göttingen
08/1991 – 07/1995 Albanischule Göttingen

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Stephanie Kramer