

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie  
Universitäres Herzzentrum

Direktor: PD Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann

## **Untersuchung zu Wachstums- und Gewichtsverläufen sowie geometrischen Veränderungen des linken Herzens nach interventionellen Verschluss von Ventrikelseptumdefekten mit der Nit-Occlud Spirale im Kindes- und Jugendalter**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Katrin Mahler  
aus Hannover

Hamburg 2014

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.01.2016**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. J. Weil**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. J. Sachweh**

# **Meinen Kindern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Allgemeines über den Ventrikelseptumdefekt .....	6
1.1.1 Definition des Ventrikelseptumdefektes.....	6
1.1.2 Geschichtliches zum Ventrikelseptumdefekt .....	6
1.1.3 Prävalenz des Ventrikelseptumdefektes.....	6
1.1.4 Ätiologie des Ventrikelseptumdefektes.....	7
1.1.5 Klassifikation des Ventrikelseptumdefektes.....	8
1.2 Pathophysiologie und Kreislaufveränderungen beim Ventrikelseptumdefekt.....	12
1.2.1 Fetalen Kreislauf und die Bedeutung des Ventrikelseptumdefektes .....	12
1.2.2 Hämodynamik bei einem Ventrikelseptumdefekt.....	14
1.2.3 Herzinsuffizienz bei einem Ventrikelseptumdefekt .....	15
1.2.4 Spontanverschluss eines Ventrikelseptumdefektes.....	16
1.2.5 Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH) und fixierte pulmonale Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion) ....	16
1.2.6 Entstehung einer Infundibulumstenose .....	17
1.2.7 Entstehung einer Aorteninsuffizienz .....	18
1.2.8 Bakterielle Endokarditis bei einem Ventrikelseptumdefekt	18
1.2.9 Lebenserwartung bei Patienten mit einem Ventrikelseptumdefekt .....	18
1.3 Diagnostik .....	19
1.3.1 Klinische Untersuchung.....	19
1.3.2 Elektrokardiogramm (EKG) .....	21
1.3.3 Röntgen-Thorax Aufnahme .....	22
1.3.4 Echokardiographie.....	23
1.3.5 Herzkatheter .....	24
1.4 Therapie.....	25
1.4.1 Therapieindikationen .....	25
1.4.2 Medikamentöse Therapie .....	26
1.4.2.1 Herzinsuffizienzbehandlung.....	26
1.4.2.2 Endokarditisprophylaxe .....	27
1.4.3 Chirurgische Therapie .....	27
1.4.3.1 Historischer Hintergrund der chirurgischen Therapie .....	27
1.4.3.2 Die Operation.....	28

1.4.4	Interventionelle Therapie .....	30
1.4.4.1	Entwicklung der Interventionellen Therapie .....	30
1.4.4.2	Die Nit-Occlud Lê VSD Spirale .....	34
1.4.5	Hybridtherapie .....	38
1.5	Ziele dieser Studie .....	38
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>40</b>
2.1	Studiendesign .....	40
2.1.1	Patienten .....	40
2.1.2	Somatische Daten .....	43
2.1.3	Daten zu der Herzfunktion und ihrer Entwicklung.....	44
2.1.3.1	Echokardiographie.....	44
2.1.3.2	Elektrokardiographie.....	45
2.1.4	Katheterisierung .....	45
2.1.5	Implantation der Spirale und Verschluss des Defektes .....	46
2.2	Methodik .....	48
2.3	Statistische Analyse .....	48
2.4	Ein-und Ausschlusskriterien.....	49
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
3.1	Allgemeine Ergebnisse .....	51
3.2	Analyse der Gewichts- und Größendaten .....	55
3.2.1	Subanalyse von 26 Patienten.....	56
3.3	Analyse der Daten zum linken Ventrikel.....	58
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1	Einleitung .....	60
4.2	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	60
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	61
4.3.1	Auswirkungen auf Wachsen und Gedeihen.....	61
4.3.2	Auswirkungen auf die Anatomie des Herzens .....	63
4.4	Einschränkungen dieser Studie .....	65
4.5	Schlussfolgerung.....	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines über den Ventrikelseptumdefekt

### 1.1.1 Definition des Ventrikelseptumdefektes

Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist eine kongenitale Fehlbildung des Herzens, bei der die Herzscheidewand zwischen den Herzkammern (Ventrikeln) nicht richtig verschlossen ist, es besteht eine Verbindung zwischen der rechten und der linken Herzkammer (DGPK 2013).

### 1.1.2 Geschichtliches zum Ventrikelseptumdefekt

1847 wurde der VSD erstmalig durch den britischen Augenarzt John Dalrympe in seiner Veröffentlichung „Diseased heart in which the root of the aorta had an opening common to the two ventricles“ (Dalrympe 1847) beschrieben. Fast 30 Jahre später wurde der VSD durch den Wiener Freiherren Carl von Rokitansky in „Die Defekte der Scheidewände des Herzens“ erneut beschrieben und brachte neue Erkenntnisse über das Verständnis des VSDs (Rokitansky 1875). Auch heute noch ist der isolierte Ventrikelseptumdefekt ohne schwerwiegende hämodynamische Auswirkungen (Gruyter 1998) als Roger-Syndrom oder Maladie de Roger nach dem französischen Kinderarzt und Kardiologen Henri-Louis Roger (1809-1891) bekannt.

### 1.1.3 Prävalenz des Ventrikelseptumdefektes

Nach der deutschen Studie zur Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland (PAN) stellt der Ventrikelseptumdefekt den häufigsten angeborenen Herzfehler (AHF) überhaupt dar. In der Studie wurde die Gesamtprävalenz aller angeborenen Herzfehler innerhalb eines Jahres untersucht. Die Studie ergab eine Gesamtprävalenz für AHF von 1,08%, Fehlbildungen des Herzens sind somit die häufigsten angeborenen Fehlbildungen eines isolierten Organs beim Menschen. Dabei war der VSD der häufigste AHF mit 48,9%. Dies entspricht einer Prävalenz von 5,27 auf 1000 Lebendgeborenen (DGPK 2013). 31,2% der VSDs sind kleine oder muskuläre Defekte. Das weibliche Geschlecht überwiegt mit 57,3% nur leicht gegenüber dem männlichen Geschlecht. Bei Frühgeborenen

und Säuglingen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g und bei Mehrlingsgeburten zeigten sich häufiger AHF als im Bundesdurchschnitt. Die hohe Erkennungsrate auch kleiner Herzfehler deutet auf die guten diagnostischen Mittel heutzutage hin (Lindinger, Schwedler et al. 2010). Roguin beschrieb 1995 eine hohe Rate von Spontanverschlüssen in den ersten 10 Lebensmonaten von 88,9% (Roguin, Du et al. 1995). Es wird deutlich, dass die Rate der diagnostizierten VSDs durch verbesserte diagnostische Mittel in den letzten Jahren anstieg. Gleichzeitig ist aber auch die Rate der Spontanverschlüsse angestiegen.

Der VSD kommt häufig als zusätzliche Fehlbildung bei komplexen Herzfehlern vor. Besonders bei einer Transposition der großen Gefäße, bei einer Pulmonalatresie und bei der präduktalen Aortenisthmusstenose ist ein VSD zu finden (Apitz 2002). Nach der amerikanischen Studie von Minette und Sahn aus dem Jahre 2006 findet sich in 50% Prozent aller komplexen Herzfehlbildungen ein zusätzlicher VSD (Minette and Sahn 2006). Der VSD kann in Kombination mit anderen komplexen Fehlbildungen, wie einer Trikuspidalatresie oder einer Pulmonalatresie auch einen lebensrettenden hämodynamischer Bestandteil darstellen (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008).

#### **1.1.4 Ätiologie des Ventrikelseptumdefektes**

Die Entstehung der angeborenen VSDs wird als Hemmungsfehlbildung angesehen. In der embryonalen Entwicklung beginnt die Herzanlage schon sehr früh. In der 3. Woche post ovulationem (p.o.) bildet sich zuerst eine kardiogene Platte aus der sich im weiteren Verlauf der Herzschauch bildet. In der 6. Woche p.o. findet die Septierung der Ausflussbahn und der Ventrikel statt. Eine muskuläre Falte als primäres Septum entsteht um den 30.Tag p.o., welche auf die AV-Klappen zuwächst. Im Einlassbereich entsteht zudem ein zweites Septum. Beide Septen bilden den muskulären Anteil des Ventrikelseptums (Borth-Bruns 2002). Muskuläre Ventrikelseptumdefekte sind auf eine fehlerhafte Bildung dieses Septums zurückzuführen. Perimembranöse Defekte hingegen entstehen bei fehlerhafter Entwicklung der beiden Endokardkissen. Das Endokardkissen ist embryonales Gewebe, aus dem in der weiteren Entwicklung die Herzklappen und Anteile des Ventrikelseptums entstehen. Fusionieren die beiden Endokardkissen nicht komplett entstehen perimembranöse Ventrikelseptumdefekte (Apitz 2002, Borth-Bruns 2002).

VSDs werden häufig in Assoziation mit den verschiedensten Chromosomenanomalien und Syndromen beschrieben. Ein VSD wurde in 14 bis 18% bei Patienten mit einem DiGeorge-Syndrom (Chromosom 22q11 Deletion) gefunden (McElhinney, Driscoll et al. 2003). Eine aktuelle Studie aus Taiwan beschreibt einen Fall einer 3q26.31-q29 Duplikation und 9q34.4 Mikrodeletion, welche in Assoziation mit einem VSD steht (Chen, Lin et al. 2013). Häufig treten VSDs in Assoziation mit Trisomien (13,18 und 21) auf (Apitz 2002). Eine aktuelle Studie aus Singapur beschreibt den VSD als den häufigsten Herzfehler in Assoziation bei einer Trisomie 21 (Tan, Xu et al. 2013).

Auch bei der Alkoholembyopathie kommt ein VSD gehäuft vor (Apitz 2002).

Über die VSD Entstehung auf molekulargenetischer Ebene gab es in den letzten Jahren einige neue Studien und Erkenntnisse. In einer chinesischen Studie von 2013 konnten sich zwei neue heterozygote Mutationen im HOMEZ Gen-Exon 2 bei isolierten VSDs der Erkrankten nachweisen und stehen somit im direkten Zusammenhang mit der Ätiologie isolierter VSDs in der chinesischen Population (Xuan, Jia et al. 2013). Auch andere veränderte Genabschnitte oder Transkriptionsfaktoren konnten in weiteren Studien nachgewiesen werden und tragen zum besseren Verständnis der Entstehung eines VSD bei. Diese neuen Erkenntnisse lassen auf verbesserte Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie hoffen (Wang, Li et al. 2010, Cheng, Lib et al. 2012).

In einigen Studien wurde die multifaktorielle Genese der Entstehung von VSDs untersucht. Eine finnische Studie konnte im Jahr 2007 einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Alkoholkonsum im ersten Trimenon und die häufigere Entstehung eines VSDs nachweisen (Tikkanen and Heinonen 1991). Zusammenhänge über die VSD-Entstehung mit bestimmten soziographischen Faktoren sind bisher nicht bewiesen (Batra, Heike et al. 2007).

### **1.1.5 Klassifikation des Ventrikelseptumdefektes**

Ein VSD kann isoliert oder zusammen mit komplexen Fehlbildungen vorkommen (Haas and Kleideiter 2011 a).

VSDs werden je nach Lokalisation eingeteilt. Die perimembranösen VSDs liegen im bindegewebig/fibrösen Anteil des Septums. Die muskulären VSDs liegen im

muskulären Anteil des Ventrikelseptums. Der VSD kann sich in der Nähe der Aortenklappe, Pulmonalklappe oder im Einlasseptum unterhalb der Atrioventrikulärklappen befinden. Es wird zwischen einzelnen und multiplen Defekten unterschieden (DGPK 2013).

Die Nomenklatur der VSDs ist nicht einheitlich, je nach Autor gibt es verschiedene Einteilungen, für einige Formen bestehen Synonyme (Haas and Kleideiter 2011 a).

Eine ältere, immer noch gängige Einteilung mit hoher klinischer Relevanz ist die nach Anderson et al. aus den Jahren 1984 und 1992 (Anderson, Lenox et al. 1984, Anderson and Wilcox 1992).

Anderson unterteilte den VSD in 4 Hauptkategorien:

- 1) Perimembranöse Defekte, die eine Assoziation zu der fibrösen Verbindung der AV-Klappen haben (pm VSD)
- 2) Muskuläre Defekte, die komplett muskulär begrenzt sind (mVSD)
- 3) Doubly-committed, juxtaarteriell oder supracristale Defekte.
- 4) Malalignment Defekte, die in Assoziation zum Outlet-Septum stehen.

Es wird weiter unterteilt in Inlet, Trabekuläre oder Outlet Defekte.

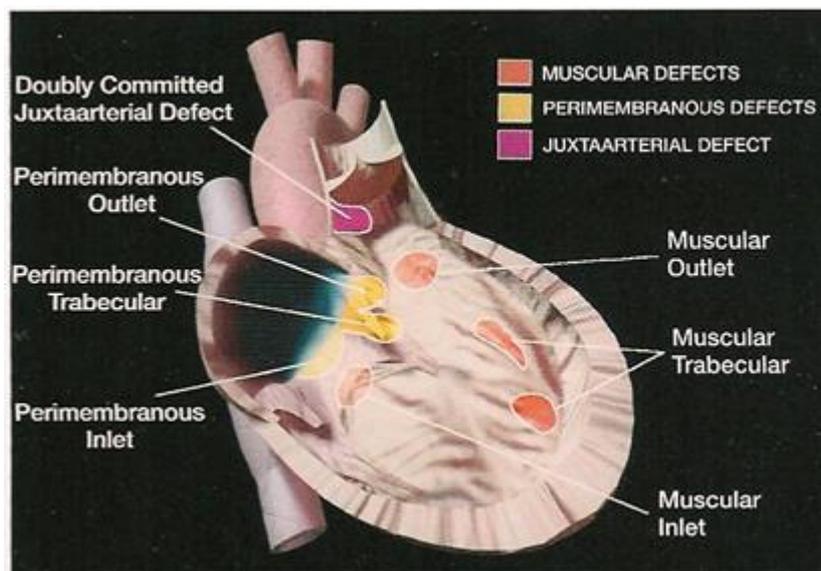


Abbildung 1: Einteilung nach Anderson (Jacobs JP, Quintessenza JA, Burke RP, Mavroudis C: Ann Thorac Surg 69 [suppl]: S18, 2000).

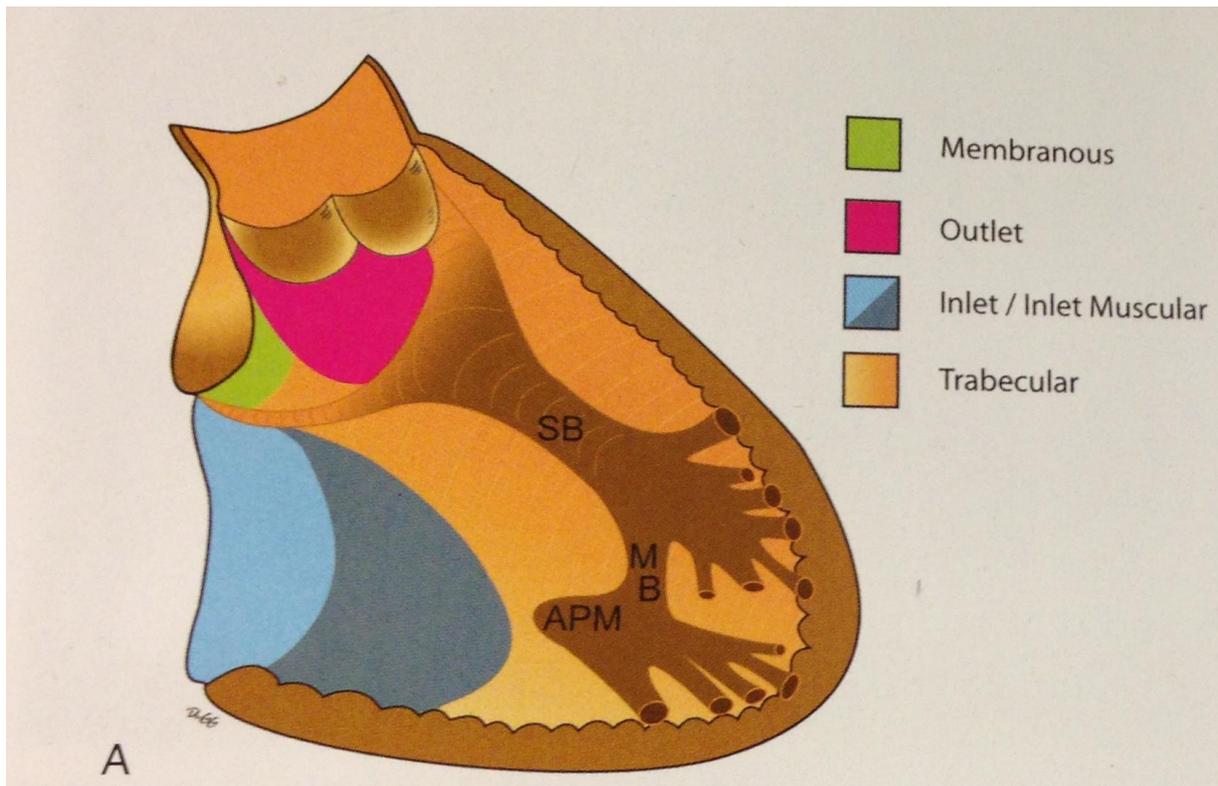


Abbildung 2: Einteilung nach Anderson, APM= Anterior-Papillar-Muskel der Trikuspidklappe, MB=Moderator Band, SB= Septal Band (Cardiac Pathology and Integrated Text and Colour Atlas, New York Raven Press 1983:12.2).

Der Vollständigkeit halber möchte ich noch andere gängige Einteilungen erwähnen.

Nach einer Einteilung nach Van Praagh et al. aus dem Jahre 1989 (Van Praagh, Geva et al. 1989) wurde der VSD ebenso in 4 Hauptkategorien unterteilt, wobei sich an der embryologischen Herkunft orientiert wurde:

- 1) AV-Kanal Defekte unterhalb der Trikuspidal Klappen und begrenzt durch den Annulus.
- 2) Muskuläre Defekte können überall im muskulären Anteil vorkommen und sind komplett muskulär begrenzt. Je nach Lokalisation im muskulären Septum sind sie nochmals unterteilt in anterior, midventricular, posterior und apikal.
- 3) Conoventrikuläre Defekte, inclusive Malalignment Defekte.
- 4) Conal Septum Defekte sind von der Pulmonalklappe begrenzt und von Muskelgewebe umgeben.

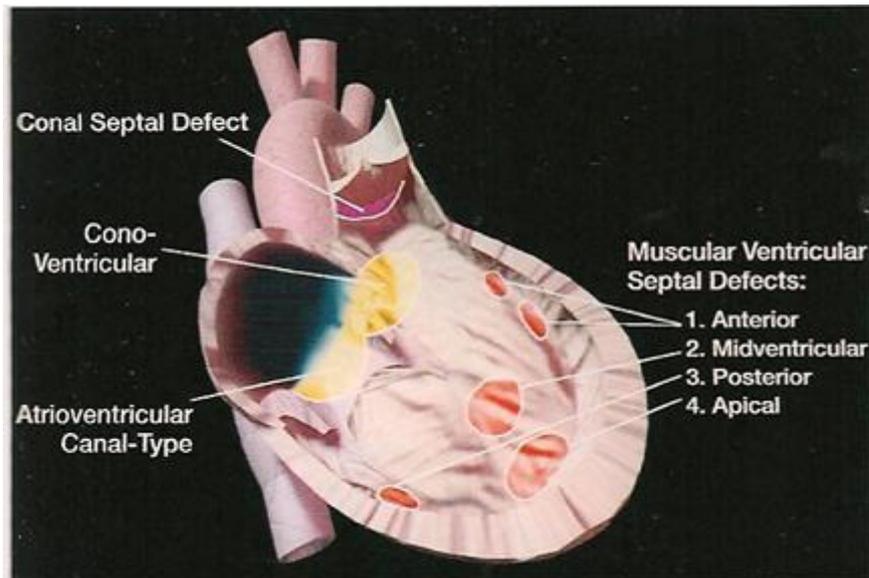


Abbildung 3: Einteilung nach Van Pragh (Jacobs JP, Quintessenza JA, Burke RP, Mavroudis C: Ann Thorac Surg 69 [suppl]: S18, 2000).

Eine neuere Einteilung ist die der amerikanischen Studie von Jacobs et al. aus dem Jahre 2000. Ziel der Arbeitsgruppe war es eine einheitlich, übersichtliche Nomenklatur zu entwickeln.

In der Arbeit zur Nomenklatur von Ventrikelseptumdefekten werden diese in 4 Hauptkategorien eingeteilt: Subarterial, Perimembranös, Inlet und Muskulär (Jacobs, Burke et al. 2000).

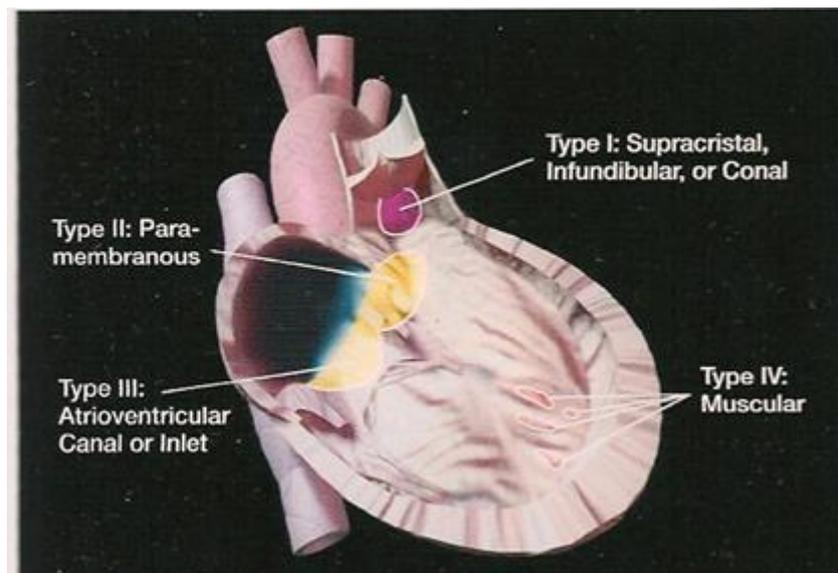


Abbildung 4: Einteilung nach Jacobs et al. (Jacobs JP, Quintessenza JA, Burke RP, Mavroudis C: Ann Thorac Surg 69 [suppl]: S18, 2000).

Allen Einteilungen ist die klinisch und therapeutisch relevante Unterteilung gemein. Perimembranöse Defekte betreffen das membranöse Septum und reichen häufig in angrenzende Bereiche hinein.

Muskuläre Defekte liegen im trabekulären Anteil des muskulären Septums. Die Defekte kommen häufig multipel vor (Schweizer Käse Defekte). Muskuläre Defekte können sich spontan verschließen.

Bei infundibulären VSDs besteht ein Defekt im Auslasseptum unterhalb der Aorten- und Pulmonalklappe. Synonyme für diesen Defekt sind Auslass, suprakristale oder doubly-committed VSDs. Die Gefahr der Ausbildung einer Aorteninsuffizienz besteht. Während in Europa diese Form selten ist kommt sie in Asien bei bis zu 30% aller isolierten VSDs vor.

Inlet Defekte liegen im Auslasseptum und kommen meistens zusammen mit einem Atrio-Ventrikulären Defekt (AV Kanal) vor.

Malalignment Defekte sind gekennzeichnet durch eine abnorme Verlagerung des Ausflusstraktseptums. Diese Defekte kommen nie isoliert vor. Häufige Assoziationen sind Truncus arteriosus oder Fallot Tetralogie (Haas and Kleideiter 2011 a).

## **1.2 Pathophysiologie und Kreislaufveränderungen beim Ventrikelseptumdefekt**

### **1.2.1 Fetaler Kreislauf und die Bedeutung des Ventrikelseptumdefektes**

Das Herz pumpt schon ab der 5. Woche p.o. Blut durch den Körperkreislauf. Der Gasaustausch des Feten findet in der Plazenta statt. Das sauerstoffreiche Blut fließt über die Nabelvene zum Fetus. Die Hälfte des Blutes fließt durch die Leber und die andere Hälfte fließt über den Ductus Venosus an der Leber vorbei. Die Lebervenen und der Ductus Venosus münden vor dem rechten Vorhof in die untere Hohlvene. Zwischen dem rechten und linken Vorhof besteht eine Verbindung, das Foramen ovale. Etwa die Hälfte des Blutes aus der Hohlvene, überwiegend das oxygenierte Blut, gelangt über das Foramen ovale in den linken Vorhof zum linken Ventrikel und wird von da in die Aorta ausgeworfen. Der andere, kleinere Anteil des Blutes gelangt vom rechten Vorhof in die rechte Herzkammer und von da in den Pulmonalarterienstamm. Der Großteil des Blutes umgeht durch den offenen Ductus

arteriosus Botalli den Lungenkreislauf, in dem das Blut in die deszendierende Aorta fließt.

Nach der Geburt stellt sich der Kreislauf um, die Lunge übernimmt ihre Funktion des Gasaustausches. Die Druckverhältnisse verändern sich und das Foramen ovale verschließt sich. Der Ductus arteriosus verschließt sich in der Regel in den ersten Lebensstunden. Ein VSD bildet im neonatalen Kreislauf eine Verbindung zwischen rechter und linker Herzkammer. Vor der Geburt hat der VSD noch keine hämodynamische Relevanz, dies ändert sich aber nach der Geburt. Je nach Größe des Defektes und des Shuntes wird der Defekt hämodynamisch relevant (Sitzmann 2007).

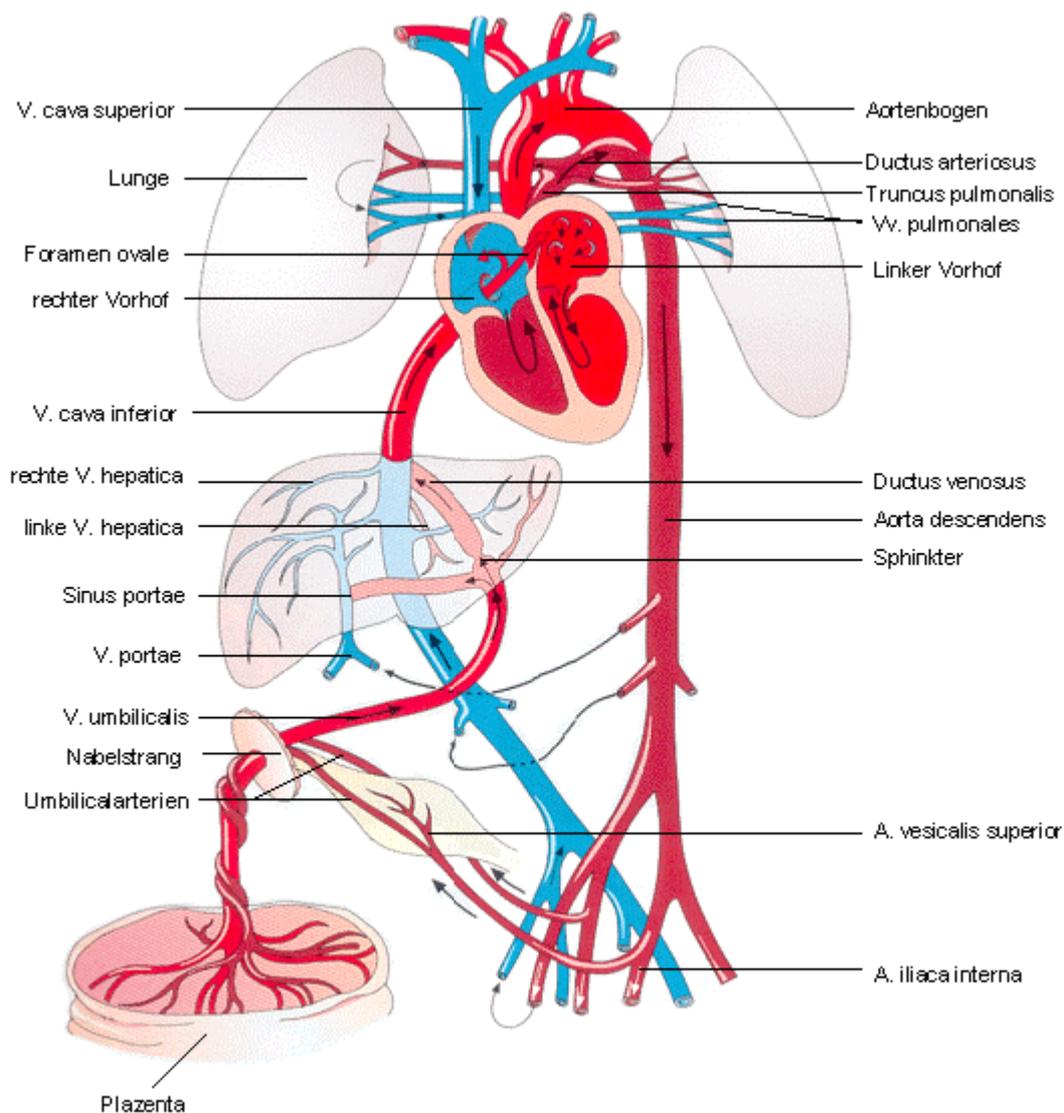


Abbildung 5: Merz, E., Fetalen Kreislauf (Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 2).

### 1.2.2 Hämodynamik bei einem Ventrikelseptumdefekt

Je nach Größe und Lokalisation des Defektes bestehen unterschiedliche Symptome und klinische Befunde. Hämodynamik und Klinik sind außerdem vom peripheren Gefäßwiderstand im großen und kleinen Kreislauf abhängig. Die jeweiligen Drücke bestimmen das Volumen und die Richtung eines Shuntflusses. Bei normalen Druckverhältnissen führt ein VSD zu einem Links-Rechts Shunt (Apitz 2002).

Je größer der Defekt ist, desto größer wird das Shuntvolumen unter normalen Druckverhältnissen.

Kleine Defekte führen zu einem kleinen Links-Rechts Shunt. Hämodynamisch bleiben diese unwirksam und haben in der Regel keine klinische Bedeutung. Diese Defekte werden auch als drucktrennend bezeichnet, der Druck in den Herzkammern bleibt gleich. Kleine Defekte können jedoch mit relativ lauten Herzgeräuschen imponieren (Apitz 2002) (siehe Diagnostik). Ein operativer Verschluss kleiner Defekte, die klinisch keine Symptome bereiten, ist in der Regel nicht notwendig. Die Patienten haben aber bis zum (Spontan-) Verschluss ein erhöhtes Endokarditisrisiko (Gabriel, Heger et al. 2002).

Bei großen Defekten kommt es häufig zu einem großen Links-Rechts Shunt, bedingt durch den Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf und durch den Druckabfall der Arteria (A.) pulmonalis nach der Geburt. Der Links-Rechts Shunt wird hämodynamisch wirksam wenn der Lungenblutfluß ( $Q_p$ ) den Körperblutfluß ( $Q_s$ ) um das 1,5 fache übersteigt. Das linke Herz (Vorhof und Kammer) ist dadurch volumenbelastet. Das Blutvolumen im großen Kreislauf nimmt ab. Histologisch können sich Veränderungen der kleinen präkapillaren muskulären Lungenarterien nachweisen. Die Kontraktionen in den Lungenkapillaren führen zu einer zunehmenden Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Der Druck im kleinen Kreislauf steigt (Apitz 2002). Bei lang bestehender Druckgleichheit kann sich eine pulmonale Hypertension fixiert entwickeln (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008). Sehr große Defekte werden auch als druckangleichend bezeichnet, bei denen sich die Drücke in den beiden Herzkammer angleichen.

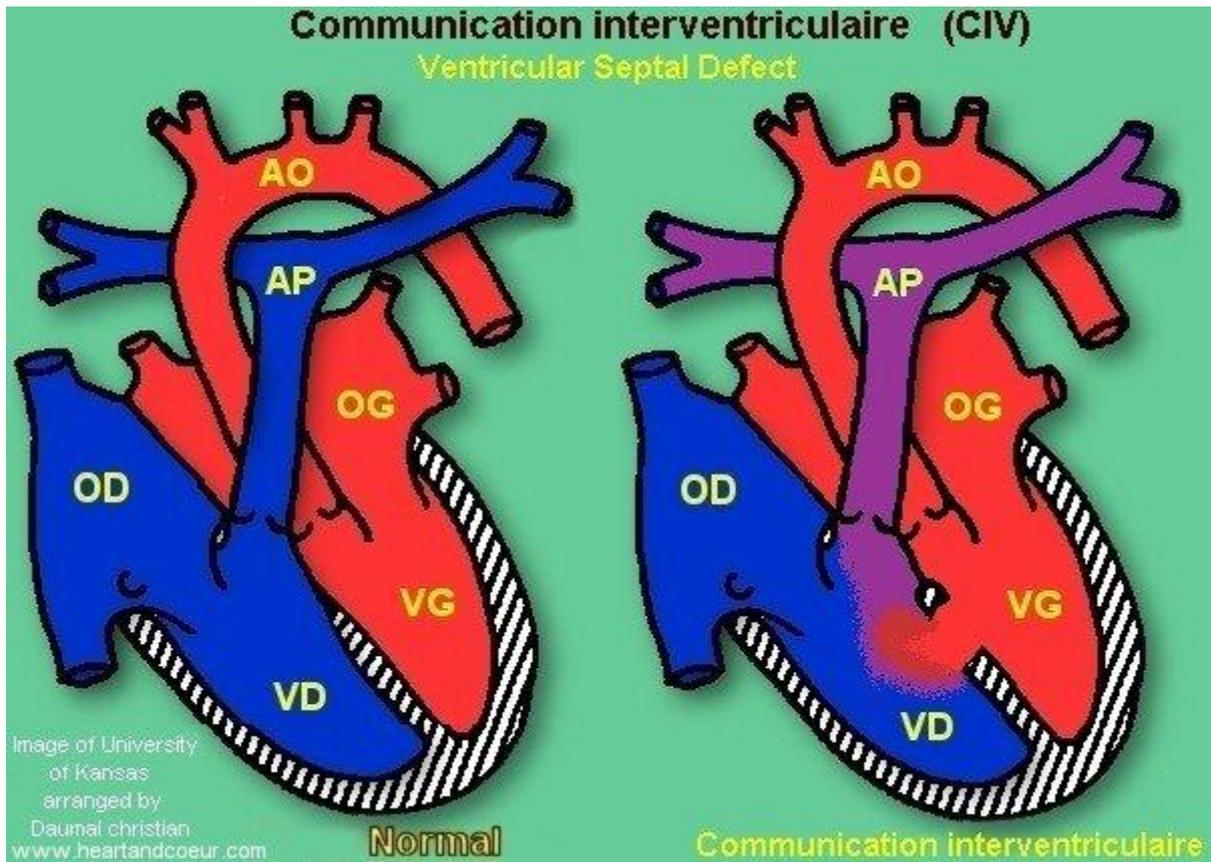


Abbildung 6: Schematische Darstellung des VSDs, rot=arterielles Blut, blau=venöses Blut, lila=arteriell-venös-gemischt (University of Kansas, Daumal Christian).

### 1.2.3 Herzinsuffizienz bei einem Ventrikelseptumdefekt

Beim Neugeborenen mit einem VSD bestehen häufig initial noch keine Symptome, da der pulmonale Widerstand direkt nach der Geburt noch hoch ist. Auch ein Herzgeräusch ist direkt nach der Geburt nicht unbedingt auskultierbar.

Im weiteren Verlauf kann es bei den betroffenen Kindern nach Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und Zunahme des Links-Rechts Shuntes zu einer Herzinsuffizienz kommen, bei dieser die Pumpleistung des Herzens nicht mehr ausreicht genug Blut durch den Organismus zu pumpen. Bei großen Defekten kann es bereits in den ersten 3 Lebensmonaten zu einer globalen Herzinsuffizienz kommen.

Erste Zeichen einer Herzinsuffizienz können bei Säuglingen Trinkprobleme, Tachy- und Dyspnoe, Einziehungen am Rippenbogen, Schwitzen, Hepatomegalie, gehäufte bronchopulmonale Infekte und Gedeihstörungen sein. Um noch genügend Blut durch den Kreislauf zu pumpen muss das Herz mehr leisten. Mehr Energie wird für

die Herzarbeit benötigt und resultierend steht dem Säugling weniger Energie für das Wachsen und Gedeihen zur Verfügung. Säuglinge mit ausgeprägten Symptomen können deshalb dystroph sein.

Bei einer Herzinsuffizienz kann zudem die Leber und selten auch die Milz vergrößert sein (Apitz 2002, DGPK 2013).

Die Herzinsuffizienz bedingt ein Lungenödem, periphere Ödeme und eine periphere Minderperfusion. Das venöse Blut weist einen geringeren Sauerstoffgehalt auf. Die Herzinsuffizienz wird durch häufige bronchopulmonale Infekte begünstigt.

#### **1.2.4 Spontanverschluss eines Ventrikelseptumdefektes**

Spontanverschlüsse kleiner muskulärer oder perimembranöser Defekte sind vor allem in den ersten 3 Lebensjahren sehr häufig und können zudem noch im Erwachsenenalter auftreten. (Gabriel HM et al 2002, Suofflet V et al 2009).

Bei dem perimembranösen Defekt schließt sich das Ventrikelseptum durch Wachstum des Endokards, durch Bildung von Trikuspidalklappengewebe oder durch Fibrinablagerungen. Es kann sich jedoch ein Aneurysma bilden. Muskuläre Defekte verschließen sich durch Myokardwachstum. Andere Defekte, also doppelt zugeordnete, subarterielle, Malalignment-Defekte und AV-Kanaltyp Defekte können sich nicht spontan verschließen (Moe and Guntheroth 1987, Apitz 2002).

#### **1.2.5 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) und fixierte pulmonale Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion)**

Mit steigendem Shuntvolumen steigt auch der Druck in der A. pulmonalis und im rechten Ventrikel. Sobald sich der Druck im kleinen Kreislauf durch Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes dem Systemdruck angleicht oder diesen übersteigt besteht kein eindeutiger Links-Rechts-Shunt mehr.

Klinisch zeigt sich erst eine scheinbare Verbesserung aller Symptome der Herzinsuffizienz. Im (Elektrokardiogramm) EKG zeigt sich eine zunehmende Rechtsventrikelerhypertrophie. Die Herzmaße sind zunächst der Norm entsprechend, im Verlauf nimmt das Herz eine Rechtskonfiguration ein. Da sich die klinischen Symptome zunächst bessern, sollte man nicht zu der falschen Annahme kommen es handle sich um einen Spontanverschluss. Eine pulmonalarterielle Hypertonie hat sich entwickelt. Die Veränderungen der pulmonalen Hypertonie sind zunächst reversibel.

Die histologisch nachweisbaren Veränderungen in den präkapillaren Lungenarterien werden von Heath und Edwards (Heath and Edwards 1958) in 6 Stadien eingeteilt. Die Veränderungen sind zunächst reversibel, ist Stadium 4 erreicht, gelten diese als irreversibel. Dies kann schon nach nur 6 Monaten eintreten (Moller, Patton et al. 1991, Kidd, Driscoll et al. 1993).

Eine Korrektur-Operation (OP) des Defektes ist dann nicht mehr möglich.

Bei der Eisenmenger-Reaktion übersteigt der Druck im Lungenkreislauf den des Körperkreislaufes, es kommt es zu einer Shuntumkehr vom Links-Rechts Shunt zum Rechts-Links Shunt (Diller and Gatzoulis 2007, Beghetti and Galie 2009). Der Shunt wird nur noch durch den pulmonalen Widerstand beeinflusst, dieser nimmt als Folge der Volumenbelastung stetig zu (Haas and Kleideiter 2011 a).

Beim Auftreten der Eisenmenger-Reaktion kommt es zu einer sichtbaren peripheren Minderperfusion. Der erhöhte Druck im rechten Ventrikel und im Vorhof begleitend mit einem Anstieg des enddiastolischen Druckes führt zu einem venösen Rückstau bis zum Rechtsherzversagen (Apitz 2002). Sind die Schäden irreversibel können dem Patienten oftmals nur palliative Behandlungen oder eine Herz- Lungen Transplantation als Therapieoption angeboten werden (Diller and Gatzoulis 2007).

Bei der klinischen Untersuchung ist die Überaktivität des rechten Ventrikels am linken Sternalrand tastbar. Im EKG zeigt sich die Rechtsventrikelhypertrophie.

Im Röntgenbild dominiert das rechtsbelastete Herz, die Herzspitze ist abgerundet und angehoben. Invasive Diagnostik ist kontraindiziert.

Im Endstadium kann die pulmonale Hypertonie zu Hämoptysen führen, der Hämatokrit ist erhöht. Das Risiko für Thrombosen und Embolien steigt (Apitz 2002).

### **1.2.6 Entstehung einer Infundibulumstenose**

Bei Patienten mit einem großen Links-Rechts Shunt, der nicht operativ korrigiert wurde, kann sich eine Infundibulumstenose des rechten Ventrikels bilden (Morbus Gasul) (Gasul, Dillon et al. 1957). Diese Stenose der rechtsventrikulären Ausflussbahn kann sich auch erst nach einer Korrektur OP bilden (Haas and Kleideiter 2011 a).

### **1.2.7 Entstehung einer Aorteninsuffizienz**

Bei subarteriellen oder perimembranösen VSDs kann es zu einem Prolaps der Aortenklappe kommen. Meist tritt dies im Alter von 5-8 Jahren auf. Die daraus resultierende Aorteninsuffizienz hat eine zunehmende Volumenbelastung des linken, manchmal auch des rechten Ventrikels zur Folge. Der Prolaps kann auch einen Spontanverschluss vortäuschen. Bei einem Prolaps in die Ausflussbahn kommt es zu der Infundibulumstenose des rechten Ventrikels (Apitz 2002). Diese erworbene Aorteninsuffizienz stellt eine Operationsindikation dar (Haas and Kleideiter 2011 a).

### **1.2.8 Bakterielle Endokarditis bei einem Ventrikelseptumdefekt**

Häufig kommt es zu den sogenannten Jetläsionen, diese bilden sich an der gegenüberliegenden Stelle des Defektes durch den Blutstrahl.

Von dieser Stelle gehen häufiger bakterielle Endokarditiden aus. Patienten mit einem VSD, auch bei kleinen Defekten, haben ein erhöhtes Endokarditisrisiko (Gabriel, Heger et al. 2002, Soufflet, Van de Bruaene et al. 2010).

### **1.2.9 Lebenserwartung bei Patienten mit einem Ventrikelseptumdefekt**

Aus älteren Studien (Apitz and Beuren 1963, Apitz and Stoermer 1967) ist die Lebenserwartung von Säuglingen mit unkorrigiertem VSD bekannt. Leiden diese unter einem hämodynamisch wirksamen VSD kommen laut Studie 23% der Säuglinge im ersten Lebensjahr ums Leben. Die häufigsten Todesursachen sind die zunehmende Herzinsuffizienz und eine Pneumonie.

Die durchschnittliche Lebenserwartung bei einem großen VSD liegt bei 40 Jahren. Hat sich eine pulmonale Hypertonie fixiert entwickelt liegt die Lebenserwartung zwischen 25-30 Jahren (Schumacher, Bühlmeyer et al. 2008). Bei Patienten mit operativ erfolgreich korrigierten VSD ist die Lebenserwartung nahezu gleich zu deren Alterskollektiv.

## 1.3 Diagnostik

### 1.3.1 Klinische Untersuchung

Auskultatorisch können Defekte mit einem lautem bis zu 5-6/6, rauhen holosystolischem Geräusch imponieren, wobei das Punctum maximum (P.m.) über dem 3. und 4. linken Intercostalraum (ICR) liegt. Das Geräusch kann auch den 1. und 2. Herzton mit einschließen und wird dann als pansystolisch bezeichnet.

Bei sehr großen Defekten, wenn die intrakardialen Druckverhältnisse nahezu gleich sind, lässt sich dieses Geräusch nicht auskultieren. Der Herzspitzenstoß ist nach links verlagert mit Pulsus celer et parvus.

Auch kleinere Defekte lassen ein lautes, hochfrequentes 5-6/6 Proto-/Mesosystolicum mit P.m. im 3.-4. ICR links parasternal auskultieren (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008)

Der kleine muskuläre Defekt (Morbus Roger) imponiert mit einem mittel- bis niederamplitudigem früh- bis mesosystolischem Decrescendogeräusch am linken Sternalrand (Apitz 2002).

Auskultatorisch imponiert ein VSD mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) durch ein früh- bis mesosystolischem spindelförmigem Geräusch. Der 2. Herzton spaltet sich durch die zunehmende Rechtsherzbelastung.

Auskultatorisch kann bei einem VSD und einer fixierten pulmonalen Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion) ein mittellautes früh- bis mesosystolisches Geräusch, spindelförmigen Charakters gehört werden. Der 2. Herzton ist gespalten, die Pulmonalkomponente ist betont. Es entwickelt sich das sogenannte Graham-Steel-Geräusch. Durch die Dilatation der A. pulmonalis mit Dehnung des Pulmonalklappenringes und folgender Pulmonalisinsuffizienz bildet sich ein 1-3/4 sofort diastolisches Decrescendogeräusch am 2.-3. linken ICR als Pulmonalinsuffizienzgeräusch (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008).

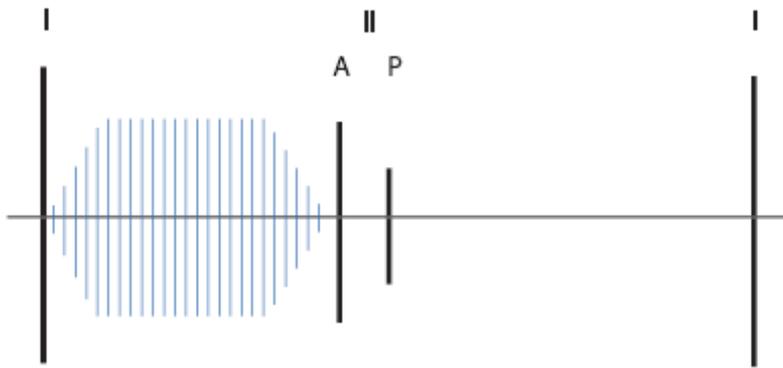


Abbildung 7: Auskultationsbefund bei einem kleinen VSD.

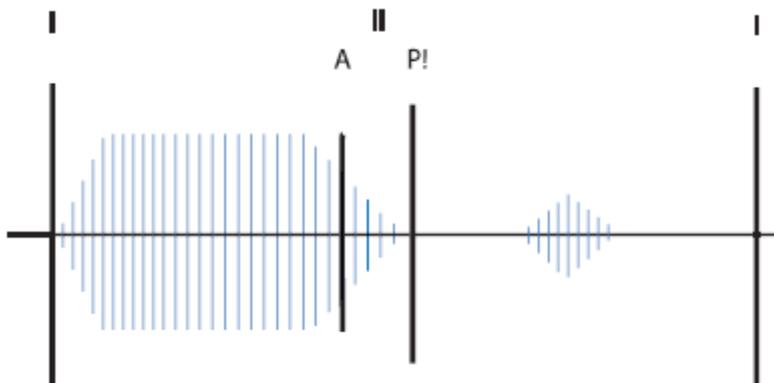


Abbildung 8: Auskultationsbefund bei einem mittelgroßen Defekt mit einem Mitralströmungsgeräusch.

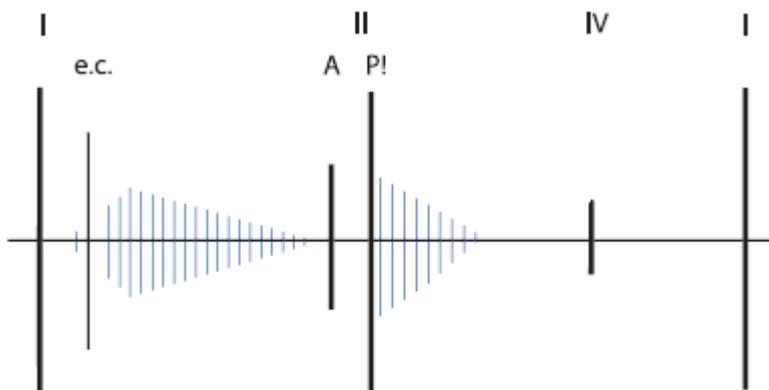


Abbildung 9: Auskultationsbefund eines Großen Defektes, pulmonale Hypertonie und Pulmonalklappeninsuffizienz (Abbildung 7-9 Schumacher, G., Klinische Kinderkardiologie, S.347).

### 1.3.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Die Ableitung eines EKGs gehört standardmäßig zu einer kinder-kardiologischen Untersuchung dazu. Den Goldstandard stellt das EKG mit 12 Ableitungen dar.

Dazu gehören 6 Ableitungselektroden die auf den Brustkorb angeklebt werden (Brustwandableitung V1-V6 nach Wilson). Zusätzlich gibt es 3 unipolare Extremitätenableitungen I, II, III und die bipolaren Ableitungen nach Goldberger aVL, aVR und aVF. Ein EKG wird in der Regel unter Ruhebedingungen abgeleitet (Ruhe EKG). Das EKG hat einen großen Stellenwert in der Diagnostik von Rhythmusstörungen und Erregungsausbreitungsstörungen. Das EKG junger Säuglinge mit einem hämodynamisch wirksamen VSD zeigt Zeichen der noch physiologischen Rechtsventrikelhypertrophie. Bei älteren Kindern lassen sich Zeichen einer Volumenbelastung des linken und auch meist des rechten Ventrikels erkennen (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008). Häufig besteht ein P sinistroidiale (Haas and Kleideiter 2011 a).

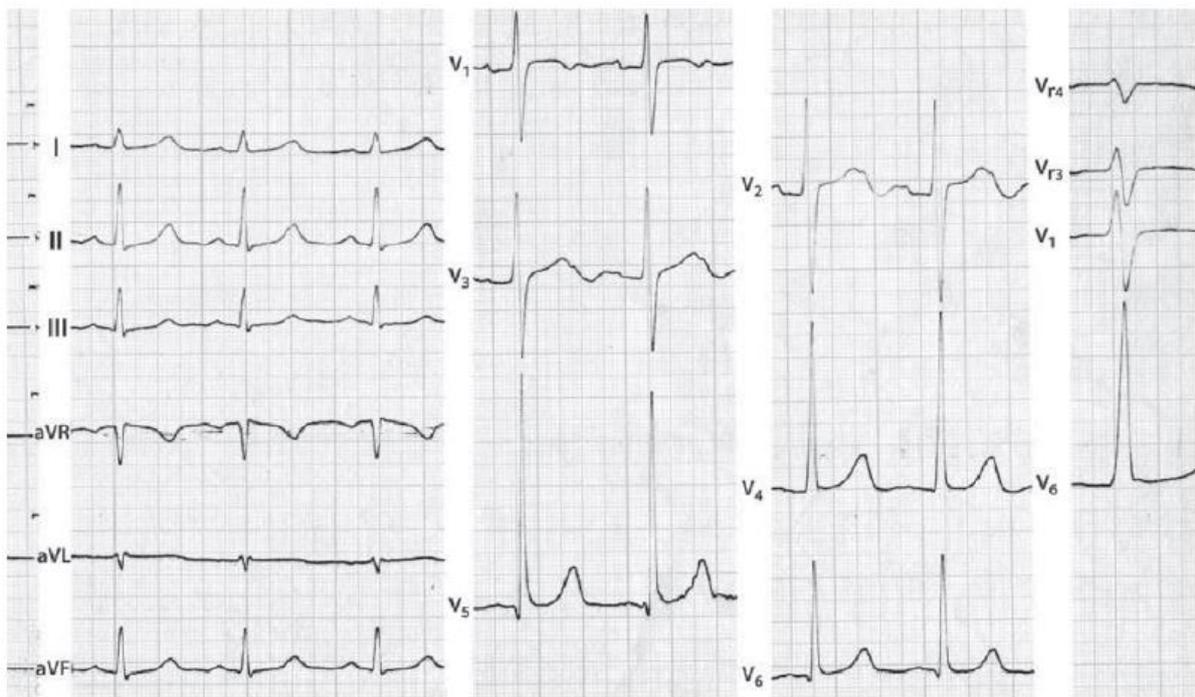


Abbildung 10: Typische EKG Merkmale eines mittelgroßen VSD ohne pulmonale Hypertonie, Befund: Sinusrhythmus, Mittellagetypp, angedeutetes p-sinistroidiale in Ableitung II und rechts präcordial in V1, V2 und V3. Überhöhte R-Zacken, ausgeprägte Q-Zacken und spitz-positiven T-Wellen links präcordial als Zeichen der Volumenbelastung des LV (Schumacher, G., Klinische Kinderkardiologie, S.348).

### 1.3.3 Röntgen-Thorax Aufnahme

Die Röntgenaufnahme des Thoraxes in der kinder-kardiologischen Diagnostik gehört ebenfalls zu den Standarduntersuchungen. Das Röntgenbild gibt Informationen zu Größe, Form und Lage des Herzens. Es zeigt, welche Anteile des Herzens vergrößert oder weniger prominent sind. Des Weiteren kann es Aussagen über die Lungenperfusion und das Lungenparenchym geben.

Als Routineaufnahme gilt die anterior-posteriore (a.p.), die posterior-anteriore (p.a.) oder die seitliche Aufnahme. Im Säuglingsalter wird meist die a.p. Aufnahme gewählt (Haas and Kleideiter 2011 b).

Das Röntgenbild von Kindern mit einem hämodynamisch wirksamen VSD zeigt eine veränderte Herzgröße und Form. Der linke Ventrikel und meist auch der rechte Ventrikel lassen sich als vergrößert erkennen. Die Maße liegen deutlich über der Norm. Das Pulmonalissegment wird prominent, die Herzspitze verlagert sich nach außen unten (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008).

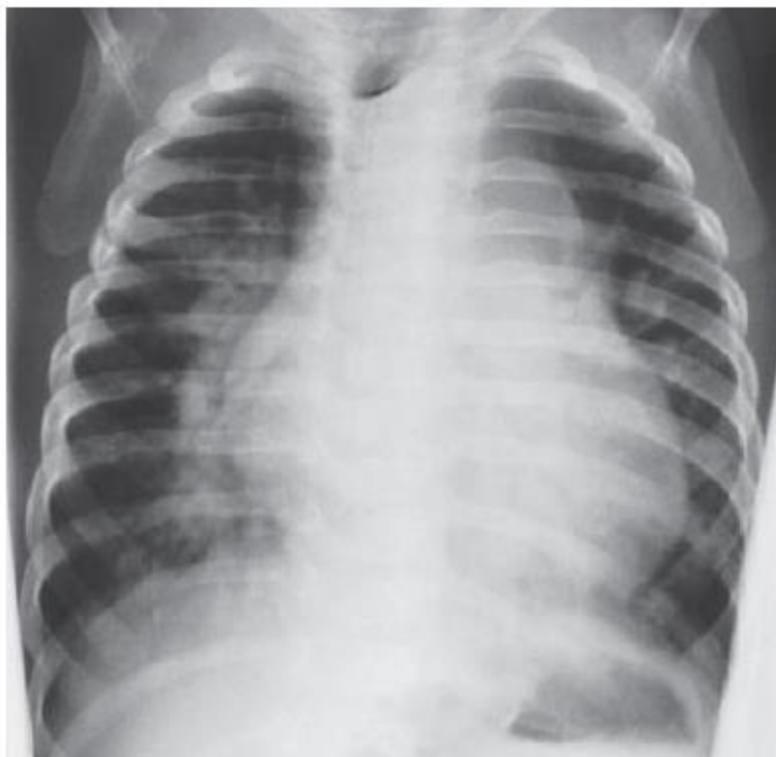


Abbildung 11: Röntgenthoraxbefund eines 7 Monate alten Säuglings mit einem sehr großen VSD mit flow-bedingter pulmonaler Hypertonie. Deutlich vergrößerter Herzschatten mit konvexem Vorhofbogen rechts, vermehrt gerundetem Kammerbogen links und deutlicher Prominenz des Pulmonalissegment sowie stark vermehrte Lungengefäßzeichnung (Schumacher, G., Klinische Kinderkardiologie, S.349).

### 1.3.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der kinder-kardiologischen Diagnostik. Die Methode der Echokardiographie hat den Vorteil, dass der VSD auf eine nicht invasive, schmerzlose und unschädliche Methode diagnostiziert werden kann. Die Echokardiographie kann transthorakal oder transösophageal durchgeführt werden. Den Standard stellt die transthorakale Aufnahme dar. Die zweidimensionale Echokardiographie wird durch die eindimensionale M-Mode-Echokardiographie und die Doppler- und Farbdoppleruntersuchung vervollständigt. In der zweidimensionalen Darstellung wird das Herz in Schnittbildern gezeigt und erlaubt eine gute Orientierung der Anatomie des Herzens. Die Bestimmung der anatomischen und funktionellen Größe eines Defektes in der Kammerscheidewand und der Shuntfluss über dem Defekt sind auf diese Weise gut zu diagnostizieren. Angrenzende Strukturen, wie die Herzklappen lassen sich gut untersuchen.

Die M-Mode-Echokardiographie wird für genaue Distanzmessungen und die Beurteilung von Herzklappen eingesetzt.

Mit dieser Methode können auch der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) bestimmt werden (Haas and Kleideiter 2011 b).

Es bestehen je nach Position des Schallkopfes unterschiedliche Zugangswege: parasternal, apikal, subcostal oder jugulär (Keck 2002).

Mit Hilfe des Echokardiogramms lassen sich große Defekte im Ventrikelseptum sicher nachweisen. Der Einsatz des Farbdopplers kann hierbei eine große Hilfe sein. Durch den Einsatz des Dopplereffektes beziehungsweise des Farbdopplers lassen sich Insuffizienzen an den Herzklappen oder Shuntflüsse am Ventrikelseptum darstellen (Haas and Kleideiter 2011 b).

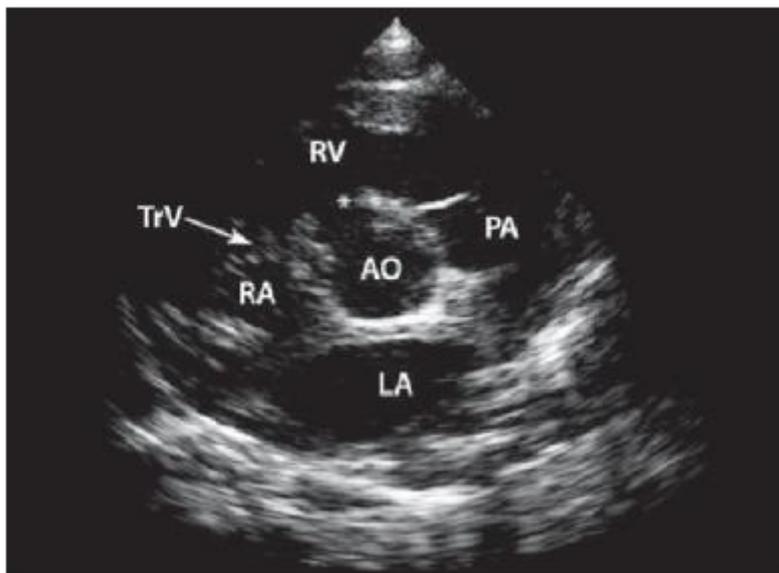


Abbildung 12: Echokardiographischer Befund eines perimembranösen VSDs von parasternal in der kurzen Achse (Schumacher, G., Klinische Kinderkardiologie, S.349).

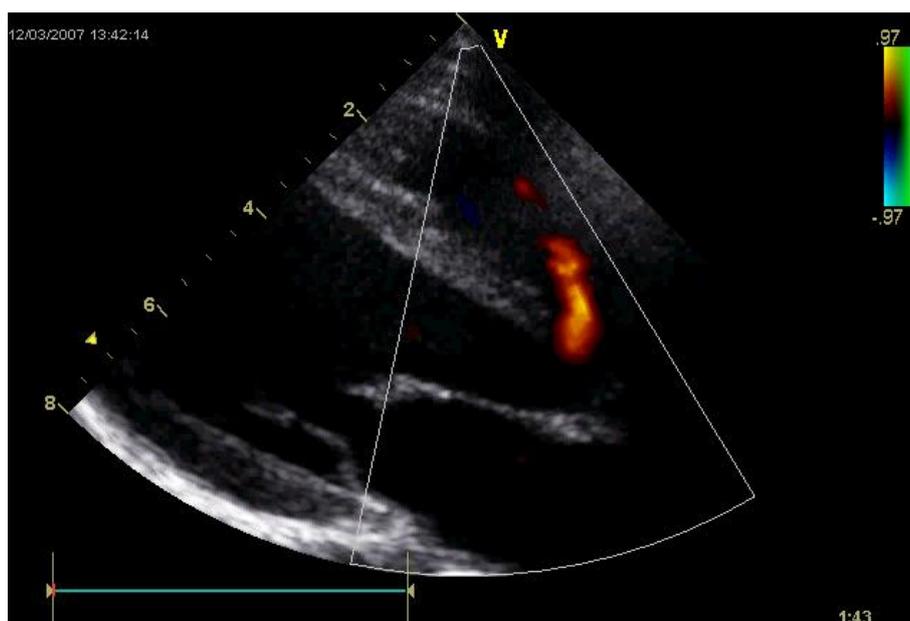


Abbildung 13: Echokardiographischer Befund eines perimembranösen Defektes mit Farbdoppler in der langen Achse.

### 1.3.5 Herzkatheter

Der invasive Herzkatheter wird in der Kinderkardiologie nur selten zu rein diagnostischen Zwecken eingesetzt. In der Diagnostik stehen nicht invasive Verfahren im Vordergrund. Die genauen Drücke und Sauerstoffsättigungen der

einzelnen kardialen Abschnitte können aber nur während einer Herzkatheteruntersuchung gemessen werden. Die funktionelle Shuntgröße kann durch das Druckgefälle und oxymetrische Messungen ermittelt werden, auf diese Weise ist es möglich über die Relevanz des Shuntes Auskunft zu geben. Durch die ermittelten Werte kann außerdem der Qp/Qs Quotient ermittelt werden.

Als Zugangsweg werden normalerweise die großen Leistengefäße gewählt. Die Gefäße werden in Seldinger Technik punktiert. Über Führungsdrähte werden anschließend Schleusen eingeführt. Über die Schleusen, die als hämostatisches Ventil dienen, wird der eigentliche Katheter eingebracht. Mittels Katheter werden die Hohlvenen, der rechte Vorhof und Ventrikel, sowie die Pulmonalarterie antegrad sondiert. Die Aorta und der linke Ventrikel werden retrograd erreicht (Haas and Kleideiter 2011 b).

Durch die Injektion von Kontrastmittel in den linken Ventrikel kann ein Defekt im Ventrikelseptum während einer Angiographie dargestellt werden.

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Therapieindikationen**

Je nach Größe des Defektes und der klinischen Symptomatik wird früher oder später ein Verschluss des VSDs in Erwägung gezogen.

Bei großen, hämodynamisch wirksamen Defekten mit PAH, eindeutiger echokardiographischer Feststellung einer Volumenbelastung des linken Herzens oder bei einem Qp:Qs Quotient größer als 1,5:1 und wenn keine spontane Tendenz zur Verkleinerung zu erkennen ist, besteht die Indikation zu einem operativen Verschluss (DGPK 2013).

Der Verschluss sollte im ersten Lebensjahr bei VSDs mit PAH erfolgen. Eine zügige OP Indikation besteht außerdem bei einer Herzinsuffizienz mit begleitender Gedeihstörung.

Die beginnende pulmonale Hypertension stellt eine OP Indikation dar. Eine OP Kontraindikation besteht bei einer fixierten pulmonalen Hypertonie (Eisenmenger Reaktion) (Haas and Kleideiter 2011 a).

Bei sekundärer Aorteninsuffizienz besteht immer eine Verschlussindikation, da sonst ein Klappenersatz in Zukunft nötig werden kann (Jian-Jun, Xue-Gong et al. 2006, Haas and Kleideiter 2011 a).

Auch eine stattgefundene Endokarditis und zusätzliche Fehlbildungen des Herzens gelten als Indikation zum Verschluss des VSD (Minette and Sahn 2006, DGPK 2013).

Bei mittelgroßen Defekten und älteren asymptomatischen Kindern sollte ein Verschluss bei persistierender Volumenbelastung des linken Vorhofes und Ventrikel erfolgen.

Bei kleinen, unkomplizierten Defekten besteht primär keine OP Indikation. Die Betroffenen werden lediglich routinemäßig regelmäßig nachuntersucht (DGPK 2013).

## **1.4.2 Medikamentöse Therapie**

Eine symptomatische medikamentöse Therapie erfolgt bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz oder pulmonalen Infekten, deren Korrekturoperation noch nicht sofort durchgeführt werden kann. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz ist eine rein symptomatische Therapie und behandelt nicht die Ursache (Haas and Kleideiter 2011 a).

### **1.4.2.1 Herzinsuffizienzbehandlung**

Die Behandlung einer Herzinsuffizienz sollte nach den aktuellen Leitlinien für Herzinsuffizienz bei Kinder und Jugendlichen erfolgen. Die Leitlinien beschreiben als vordergründige Maßnahme die Beseitigung der kausalen Ursache der Herzinsuffizienz. Bei einem VSD also die Korrekturoperation. Ist diese Operation nicht möglich, gibt es einige Medikamentengruppen die auch im Kindesalter bei einer vorliegenden Herzinsuffizienz angewandt werden. Medikamente, die einen nachgewiesenen positiven Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen haben, sollten bei Kindern vorrangig eingesetzt werden. Zu diesen Medikamenten gehören Betablocker, Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmer und Aldosteronantagonisten. Die Dosisanpassung bei Kindern sollte hierbei stets berücksichtigt werden. Der Einsatz der Medikamente richtet sich nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation bei Herzinsuffizienz für Kinder. ACE Hemmer sind ein fester Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie in den NYHA

Stadien I-IV bei Kindern. Als 2. Standbein der effektiven Herzinsuffizienztherapie bei Kindern sollen  $\beta$ -Rezeptorenblocker in den NYHA-Stadien II-IV eingesetzt werden. Aldosteronantagonisten werden in den NYHA- Stadien III und IV und bei Hykokaliämie empfohlen. Diuretika sind bei klinischen Zeichen der Flüssigkeitsretention in den NYHA-Stadien II-IV empfohlen (DGPK 2011).

#### **1.4.2.2 Endokarditisprophylaxe**

Einige Studien zeigen eine leicht erhöhte Endokarditisrate bei Patienten mit unkorrigiertem VSD (Gabriel, Heger et al. 2002, Nishimura, Carabello et al. 2008, Soufflet, Van de Bruaene et al. 2010). Eine generelle Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe bei Patienten mit unkorrigiertem VSD ist nach aktueller Studienlage nicht gerechtfertigt (DGPK 2013).

#### **1.4.3 Chirurgische Therapie**

##### **1.4.3.1 Historischer Hintergrund der chirurgischen Therapie**

Dem amerikanischen Chirurgen Clarence Walton Lillehei gelang es 1954 erstmals einen VSD unter direkter Sicht zu verschließen. In dieser Operation setzte er als Erster den Gedanken eines extrakorporalen Kreislaufes um. Zuvor konnten solche Defekte nur unter tiefer Hypothermie und stark eingeschränkter Zirkulation oder im Kreislaufstillstand verschlossen werden. Das Zeitfenster war dementsprechend klein (Apitz 2002). Bei diesem extrakorporalen Blutkreislauf diente der Vater des betroffenen Kindes als lebende Herz-Lungenmaschine, indem er das sauerstoffangereicherte Blut bereitstellte. Dem Vater wurde für diesen Zweck seine Arteria carotis communis und die Vena saphena magna kanüliert. Bei dem kleinen Patienten wurde die Vena jugularis interna als venöse Drainage benutzt und die Arteria carotis communis diente dem Rückfluss des sauerstoffreichen Blutes. Durch eine eingesetzte Motorpumpe wurde ein kontinuierlicher Blutstrom zwischen den beiden Kreisläufen sichergestellt (Lillehei, Cohen et al. 1955).

Der menschliche Sauerstoffdonator konnte durch die Entwicklung eines Pumpen-Oxygenators des amerikanischen Chirurgen John Heysham Gibbon ersetzt werden. Die Einführung der Herz-Lungenmaschine durch Gibbon Mitte der 1950er Jahre

revolutionierte die Herzchirurgie. Der chirurgische Direktverschluss eines VSD konnte dadurch als Standardtherapie etabliert werden (Gibbon 1978).

Seit der Einführung der Herz-Lungenmaschine konnten bis heute gute Fortschritte in der Technik und Durchführung erzielt werden. Trotz der Entdeckung und der Möglichkeit der industriellen Herstellung von Heparin durch Jay McLean und William Henry Howell (McLean 1959), gab es in den Anfängen der Einführung der Herz-Lungen-Maschine viele Probleme mit einer Thrombusbildung und einer Entzündungsreaktionen nach der Operation. Diese konnten durch den technischen Fortschritt, unter anderem durch die Weiterentwicklung hochspezieseller Membranen, verbessert werden (Edmunds 2004).

Doch bis heute bringt der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation Gefahren wie die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) und die Entstehung von Luft- beziehungsweise Thromboembolien mit sich (Shann, Giacomuzzi et al. 2008).

Über Langzeitauswirkungen nach Einsetzen der HLM ist bisher nicht viel bekannt. In einigen Studien konnte eine verzögerte neurologische und motorische Entwicklung der betroffenen Kinder nachgewiesen werden (Ballweg, Wernovsky et al. 2007, Gessler, Schmitt et al. 2009).

#### **1.4.3.2 Die Operation**

Der chirurgische Verschluss des VSDs gilt auch heute noch als Mittel der Wahl und sollte daher angestrebt werden (Roos-Hesselink, Meijboom et al. 2004, DGPK 2013). Der Zugangsweg wird je nach Art und Lokalisation des Defektes gewählt und stellt bis heute ein Problemfeld dar. Anfangs wurden alle Defekte nach Eröffnung des rechten Ventrikels verschlossen. Bei dieser Methode ist durch die gegebene Anatomie das Risiko der Verletzung der Purkinje Fasern und des Reizleitungsystems des Herzens sehr hoch. Die Gefahr eines postoperativen kompletten Rechtschenkelblockes oder der Ausbildung anderer Herzrhythmusstörungen ist gegeben (Apitz 2002). Bei perimembranösen Defekten, nahe der Klappenebene wird der Defekt über einen Zugang durch den Vorhof (transatrial) und die Trikuspidalklappe gewählt. Liegt der Defekt im Inletseptum wird es gegebenenfalls nötig sein, das septale Segel von der Trikuspidalklappe abzutrennen. Dieser Zugangsweg zeigt bessere Ergebnisse als nach Eröffnung des Ventrikels (Apitz 2002, Aleem, Karamlou et al. 2006).

Gerade bei Neugeborenen mit großen Defekten oder multiplen muskulären Defekten (Swiss-Cheese-Septum) kann ein chirurgischer Verschluss eine große Herausforderung sein. Die Studie von Aleem et.al konnte 2006 nur wenige zufriedenstellende postoperative Ergebnisse zeigen (Aleem, Karamlou et al. 2006).

Die starke Trabekularisierung des rechten Ventrikels erschwert die Lokalisierung der Defekte. Eine zunehmende Hypertrophie des Ventrikels bei Rechtsherzbelastung erschwert die Sicht zusätzlich (Padalino, Stellin et al. 2000). Padalino et al. konnten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 2000 gute Ergebnisse bei einem Zugangsweg durch eine tiefe infundibuläre Inzision des rechten Ventrikels erzielen (Padalino, Stellin et al. 2000). Bei apikal gelegenen Defekten wird häufig der Defekt über eine fischmaulartige Inzision über den linken Ventrikel gewählt. Dieser Zugangsweg ermöglicht zwar eine freie Sicht, einige Studien zeigen allerdings Komplikationen wie die Ausbildung einer linksventrikulären Dysfunktion, Arrhythmien und eine Aneurysmabildung (Pretre, Benedikt et al. 1999, Liu, Zhang et al. 2008).

Defekte werden je nach Größe entweder mit Direktnaht oder mit Hilfe eines Patches verschlossen. Bei muskulären Defekten werden gute Ergebnisse bei einem Verschluss mit einer Direktnaht erzielt. Größere, vor allem perimembranöse Defekte und Defekte mit Aneurysmabildung werden mit Hilfe eines Patches verschlossen (Apitz 2002).

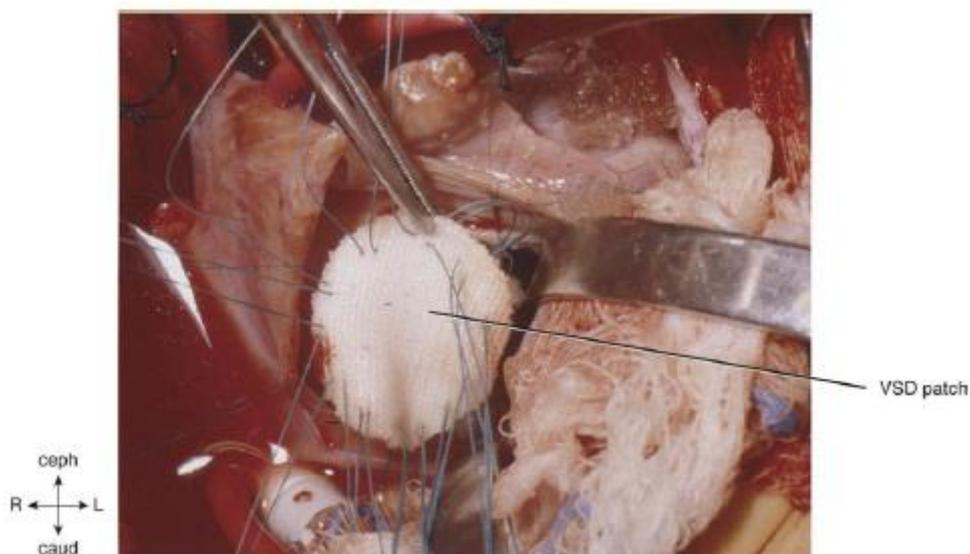


Abbildung 14: VSD Verschluss mit Hilfe eines Patches (S. Bert Litwin, Color Atlas of Congenital Heart Surgery, Second edition, Springer, S.78).

Welcher Zugangsweg der Günstigste ist und ob vor allem bei muskulären Defekten einem Spontanverschluss zugewartet werden kann, ist im Einzelfall zu entscheiden.

Bei einigen, besonders kleinen, untergewichtigen, multimorbiden Säuglingen mit großen, multiplen, komplizierten Defekten kann ein pulmonales Banding als Erstmaßnahme in Erwägung gezogen werden (Schumacher, Bühlmeier et al. 2008). Das arteriell pulmonale Banding wurde erstmals 1952 nach Muller-Dammann vorgenommen (Apitz 2002 g). Die vermehrte Lungendurchblutung wird durch ein solches Banding gedrosselt, der Druck in der A. pulmonalis wird gesenkt. Diese überbrückende palliative Maßnahme muss nicht unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfolgen. In einer zweiten Operation sollte der Verschluss in einem Alter von 2-3 Lebensmonaten geschehen. Nutzen und Risiken dieses Eingriffes werden immer wieder kontrovers diskutiert (Haas and Kleideiter 2011 a).

#### **1.4.4 Interventionelle Therapie**

##### **1.4.4.1 Entwicklung der Interventionellen Therapie**

Schon 1929 führte der deutsche Mediziner Werner Forßmann bei sich erste Selbstversuche der Rechtsherzkatheterisierung durch. 1956 wurde ihm dafür der Nobelpreis verliehen. Der Herzkatheter wurde als invasives Diagnostikum erstmals 1941 von Cournand und Ranges eingesetzt (Apitz 2002 g). Lange blieb die Rechtsherzkatheterisierung der reinen Diagnostik vorbehalten. Vor allem Hämodynamik, Druckverhältnisse, Beurteilung der Herzkranzgefäße und Myokardbiopsien wurden mithilfe des Katheters durchgeführt. 1953 gelang es Rubio-Alvarez in Mexiko eine Pulmonalstenose mittels eines Herzkatheters zu inzidieren (Rubio-Alvarez, Limon et al. 1953). 1966 publizierten Rashkind et al. eine Methode der interventionellen Ballon-Artrioseptostomie bei Kindern mit einer Transposition der großen Gefäße, die so Einzug in die interventionellen Therapieoptionen in der Kinderkardiologie hielt (Rashkind and Miller 1966). 1976 gelangte es Mills et al. erstmals ein interventioneller Verschluss mittels einer Doppelschirmprothese (Mills-Kings double-umbrella device), 5 Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt konnten so erfolgreich behandelt werden (Mills and King 1976) . Auch die Langzeitergebnisse

zeigten bei 4 von 5 Patienten gute Erfolge (Mills and King 2003). In den 80er und 90er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden mehrere Devicesysteme entwickelt und zum Teil auch erfolgreich angewandt. In den meisten Fällen handelte es sich um Doppelschirmsysteme. Es gibt einige Studien in denen solche Systeme zum Verschluss eines VSDs eingesetzt wurden. Lock et al. setzten 1988 bei 6 Patienten den Rashkind double umbrella ein, 5 von 6 hatten nach der Intervention einen Rest VSD, 4 Patienten verstarben und nur einer konnte komplett verschlossen werden (Lock, Block et al. 1988). Andere Studien konnten mit dem gleichen Verschlusssystem bessere Ergebnisse erzielen (Preminger, Sanders et al. 1994). Janorkar et al. zeigte 1999 keine befriedigenden Ergebnisse in einer Studie mit 16 Patienten, 2 von 16 verstarben, 9 von 16 hatten einen Rest VSD direkt nach dem Verschluss, 5 von 16 Patienten nach 6 Monaten (Janorkar, Goh et al. 1999). Kalra et al. konnten 87% der Patienten erfolgreich einen Rashkind double umbrella implantieren (Kalra, Verma et al. 1999 a).

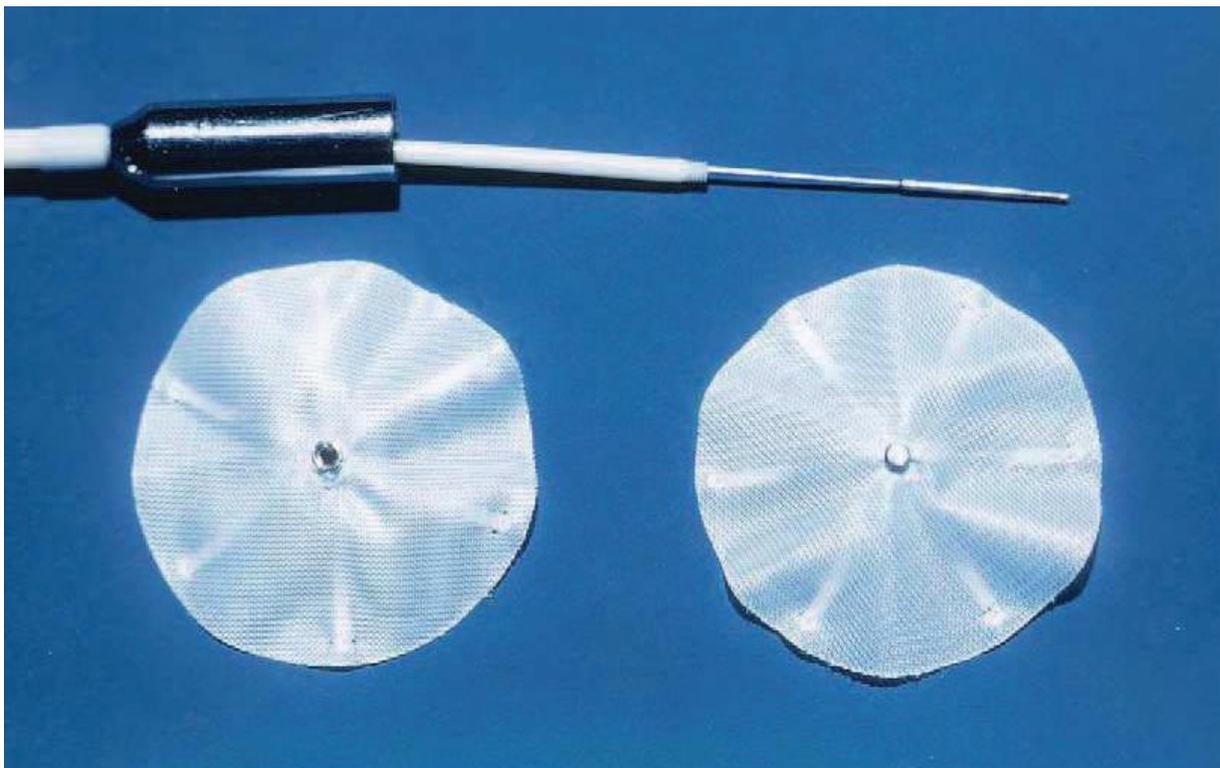


Abbildung15: Double-umbrella-device (Mills et al. 2003).

Andere Verschlusssysteme, wie zum Beispiel der buttoned device, konnten bessere Ergebnisse erzielen (Sideris, Walsh et al. 1997).

Aufgrund der allgemeinen unbefriedigenden Ergebnisse der interventionellen VSD Verschlüsse blieb der VSD Verschluss lange Zeit zum Großteil der konventionellen Herzchirurgie überlassen (Wahl and Meier 2009).

Durch den Einsatz spezieller Verschlussysteme am Ventrikelseptum, Nit-Occluder und Amplatzer-Systeme, rückte der interventionelle Verschluss wieder mehr in das wissenschaftliche Interesse. 1999 wurde durch die Arbeitsgruppe von Tofeig et al. erstmals einem 5jährigen Mädchen mit hämodynamisch relevantem VSD erfolgreich ein Amplatzer perkutan eingesetzt (Tofeig, Patel et al. 1999). Die technische Handhabung des Amplatzer stellte sich als einfacher heraus. Durch den kleineren Durchmesser des Devices konnten kleinere Katheter eingesetzt werden. Auch ein eventuell nötiges Wiederherausholen oder Repositionieren gelang besser. Speziell asymmetrisch gebaute Amplatzer Systeme können eine Aorta- oder Trikuspidklappeninsuffizienz verhindern (Hijazi, Hakim et al. 2002, Thanopoulos, Tsaousis et al. 2003). Der Amplatzer ist aus Nitinol gefertigt, hat einen zentralen Stent und 2 Rückhaltescheiben an den jeweiligen Seiten. In einigen Studien in den nachfolgenden Jahren zeigten sich befriedigende Ergebnisse hinsichtlich eines Restshunts.

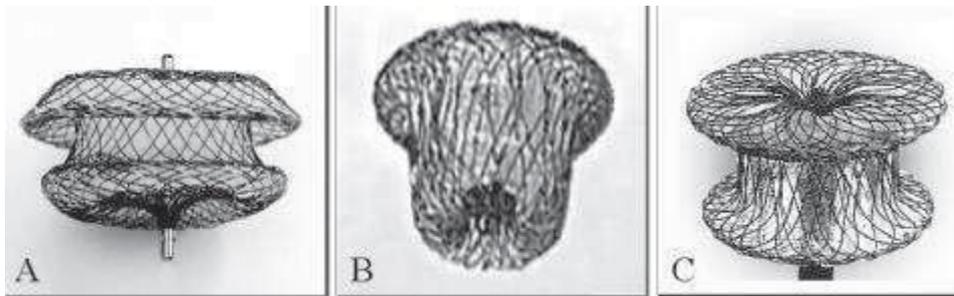


Abbildung 16: Verschiedene Amplatzer-Systeme

Okkluder A für ASDs, B für PDAs und C für mVSDs (Hijazi 2001).

In den folgenden Jahren gab es immer mehr Studien zu interventionellen Verschlüssen am Ventrikelseptum (Hijazi, Hakim et al. 2000, Chessa, Carminati et al. 2002, Hijazi, Hakim et al. 2002, Arora, Trehan et al. 2003, Bass, Kalra et al. 2003, Thanopoulos, Tsaousis et al. 2003, Arora, Trehan et al. 2004, Ewert, Kretschmar et al. 2004, Holzer, Balzer et al. 2004, Pedra, Pedra et al. 2004, Michel-Behnke, Le et al. 2005, Thanopoulos 2005, Butera, Carminati et al. 2006, Butera, Massimo et al.

2006, Fu, Bass et al. 2006, Carminati, Butera et al. 2007, Diab, Cao et al. 2007, Chessa, Butera et al. 2009, Chungsomprasong, Durongpisitkul et al. 2011).

Ein erfolgreicher Verschluss konnte in einer vergleichenden Studie von Amplatzer-Systemen von 96% der Fälle erzielt werden. Die Rate schwerwiegender akuter Komplikationen lag bei 2%. In 1,7% wurde ein kompletter AV-Block (cAVB) beschrieben (Butera, Chessa et al. 2007). Carminati et al. zeigten 2007 eine Erfolgsrate von 95% (Carminati, Butera et al. 2007). Eine große chinesische Studie verglich 2178 Patienten die entweder offen chirurgisch oder perkutan einen VSD Verschluss hatten. Die Erfolgsraten waren ähnlich gut (99,8% aus der Device Gruppe, 100% aus der chirurgischen Gruppe). Das Auftreten von Komplikationen war in der Devicegruppe signifikant kleiner als in der Offen Chirurgischen Gruppe. Der perkutane VSD Verschluss wird als gute Alternative, mit guten Ergebnissen, wenig Komplikationen, kürzere Liegezeiten und guten kosmetischen Ergebnissen angesehen (Zheng, Zhao et al. 2009).

Mit steigender Anzahl der Studien und Fallzahlen wurden mehr Fälle von kompletten AV-Blöcken nach interventionellen VSD Verschlüssen bekannt (Butera, Massimo et al. 2006, Fu, Bass et al. 2006, Carminati, Butera et al. 2007).

Zwar gibt es auch beim chirurgischen Verschluss in der Nähe des Reizleitungsystems direkt nach dem Eingriff das Auftreten von kompletten AV Blöcken. Nach perkutanen Verschlüssen treten die AV Blöcke aber auch bei späteren Nachsorge-Zeitpunkten auf. In der Studie der italienischen Arbeitsgruppe von Butera et al. von 2006 war dies beispielsweise nach der 24 Monate Nachsorge-Untersuchung in 3 von 140 Patienten der Fall.

Bei einem größeren Abstand der Defekte vom Reizleitungssystem wurden auch die Fälle von kompletten AV-Blöcken geringer. Die italienische Arbeitsgruppe um Carminati et al. kamen in einer Studie mit 430 Patienten 2007 auf unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Ausbildung von kompletten AV-Blöcken. Bei nur 0,8% der Patienten mit einem muskulären VSD, die perkutan verschlossen wurden, bildete sich ein kompletter AV-Block. Bei Patienten mit einem perimembranösen VSD lag die Inzidenz bei 5%. Patienten die mit einem Amplatzer Device behandelt wurden schienen ein größeres Risiko zu haben einen kompletten AV-Block postinterventionell zu entwickeln als Patienten die mit einem anderen Device behandelt wurden. Bei chirurgisch verschlossenen Defekten liegt die Inzidenz eines AV-Blockes bei 1-5% (Carminati, Butera et al. 2007). Aufgrund der hohen

Ausbildungsrate von kompletten AV-Blöcken wurden die Amplatz Systeme zum Teil vom Markt genommen. So wurde Raum geboten um neue Device Systeme zu entwickeln.

Über den relativ neuen Nit-Occluder sind bisher nur wenige Studien durchgeführt worden (Arora, Trehan et al. 2003, Ewert, Kretschmar et al. 2004, Michel-Behnke, Le et al. 2005, Chungsomprasong, Durongpisitkul et al. 2011).

Alle Studien kommen zu sehr guten Ergebnissen hinsichtlich Verschlussraten und das Ausbleiben von schwerwiegenden Komplikationen.

Es zeigt sich ein besonderes Risiko bei sehr kleinen Patienten, unter 5 Kilogramm (kg) Körpergewicht. Diese Patientengruppe stellt durch erschwerte vaskuläre Zugänge, mögliche hämodynamische Instabilitäten, das Ausbilden von Rhythmusstörungen und Klappenschäden eine große Herausforderung an die behandelnde Ärzte dar (Bacha, Hijazi et al. 2005, Carminati, Butera et al. 2007).

Der interventionelle VSD Verschluss ist durch die Einführung der neuen Device Systeme in ausgewählten Patientengruppen eine sehr gute Alternative mit wenigen Risiken und weniger Belastungen für den Organismus gegenüber der offenen chirurgischen Maßnahme. Laut DGPK Leitlinien soll im Einzelfall entschieden werden ob ein interventioneller Verschluss technisch mit vertretbarem Risiko möglich ist.

Je größer der Patient und je größer der Defekt von der Aortenklappe und dem Reizleitungssystem entfernt ist, desto größer ist die Chance für einen erfolgreichen Verschluss (DGPK 2013).

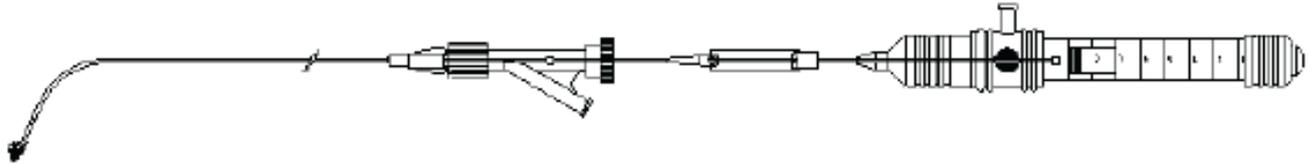
#### **1.4.4.2 Die Nit-Occlud Lê VSD Spirale**

Ursprünglich wurde die Nit-Occlud Lê VSD Spirale für den Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus entwickelt und wurde dann speziell für den Verschluss von perimembranösen, aneurysmatischen oder muskulären VSDs weiterentwickelt.

Das Spiralsystem besteht aus Nitinol in Form eines Konus, der aus 2 ineinandergesteckten Trichtern besteht. In das Spiralsystem sind an der distalen Scheibe Polyesterfasern eingewebt. Somit wird eine beschleunigte Thrombogenität und

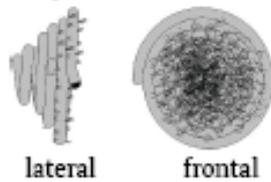
Verschlusszeit erzielt. Linksventrikulär konfiguriert sich die Spirale nach dem Einsetzen zu einer Scheibe, im Defekt bildet sich ein Propfen.

Das Spiralsystem besteht aus der Spirale selber und einem Trägersystem mit einer Einführschleuse.

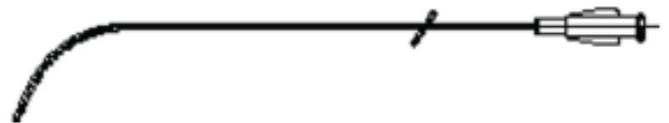


von links nach rechts:

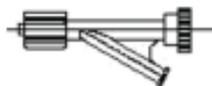
Nit-Occlud® Lē VSD-Spirale:



Implantationskatheter mit vormontierter Spirale:



Y-Konnektor:



Einhand-Einführhilfe:



Markierungen:

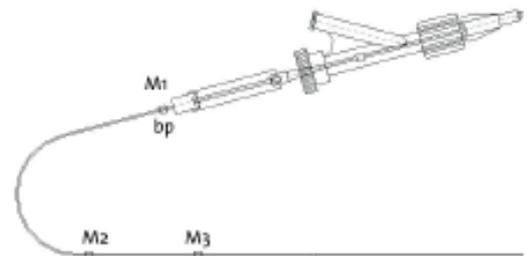
bp = Referenzpunkt

M1 = vier Windungen sind außerhalb des Implantationskatheters

M2 = nur noch zwei Windungen befinden sich im Implantationskatheters

M3 = die Spirale ist vollständig außerhalb des Implantationskatheters

Trägersystem (mit Markierungen):



Einmalhandgriff:

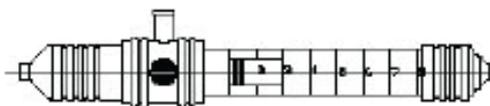


Abbildung 17: Das Spiralsystem mit dem Trägersystem (pfm medical, Nit Occlud Lē VSD).



Abbildung 18: Die Nit-Occlud Lê Spirale (pfm medical, Köln).

Indikationen für die Benutzung dieses Systems sind laut Hersteller ein hämodynamisch relevanter VSD und nachweisbare Zeichen der linksventrikulären Belastung. Der Abstand vom VSD zum Aortenring sollte mindestens 3 Millimeter (mm) betragen. Der Durchmesser der rechtsventrikulären Seite sollte weniger als 8mm betragen. Der Patient sollte bei der Intervention mindestens 12 Monate alt sein (pfm medical 2013).

Die Nit-Occlud Lê VSD Spirale steht in den folgenden Größen zu Verfügung:

Durchmesser distal 8 mm und proximal 6 mm

Durchmesser distal 10 mm und proximal 6 mm,

Durchmesser distal 12 mm und proximal 6 mm,  
empfohlene Schleusengröße jeweils 6F.

Durchmesser distal 12 mm und proximal 8 mm

Durchmesser distal 14 mm und proximal 8 mm,

Durchmesser distal 16 mm und proximal 8 mm,  
empfohlene Schleusengröße jeweils 7F.

Der distale Durchmesser der Spirale sollte mindestens doppelt so groß sein wie der minimal gemessene Durchmesser des VSD.

Ewert et al. publizierten im Jahr 2004 eine Studie, in der bei 12 Patienten der VSD mit der Nit-Occlud Spirale verschlossen wurde.

Die Wissenschaftler kamen hierbei auf gute Endergebnisse, so wies nach der Intervention kein Patient Herzrhythmusstörungen auf. Durch das flexible System kann die Spirale durch kleine Systeme eingeführt werden und wird damit als wenig invasiv angesehen und eignet sich daher auch für die Behandlung von Säuglingen ohne Intubationsnarkose (Ewert, Kretschmar et al. 2004). Die Arbeitsgruppe um Michel-Behnke et al. verglich die Ergebnisse nach perkutanen VSD Verschlüssen von 12 Patienten. Davon wurden bei 2 Patienten die Defekte in der Ventrikelwand mit einer Nit-Occlud L<sup>ê</sup> VSD Spirale verschlossen. In beiden Fällen wurde eine 11x6mm große Spirale eingesetzt. Die Arbeitsgruppe beschrieb die gute Handhabung dieser flexiblen Spirale, die sich leicht die Aorta ascendens hochschieben ließ und dank der Flexibilität beim Verschieben nicht die Klappe verletzte. Der zentrale Anteil der Spirale verbleibt in dem Defekt, wobei nur ein kleiner Anteil am rechten Ventrikelseptum lokalisiert ist. Bei einem Patienten gelang das Platzieren der Spirale gut ohne eine Aortenklappeninsuffizienz zu erzeugen. Bei dem anderen Patienten musste die Spirale chirurgisch entfernt werden, da die Spirale die Trikuspidalklappe erfasst hatte. Ein Entfernen mit dem Katheter gelang nicht. Durch die helikalen Windungen der Spirale würde sich das System auch für tunnelförmige Defekte eignen (Michel-Behnke, Le et al. 2005). Das Verschließen von VSDs mittels Spiralsystemen erbrachte auch in anderen Studien gute Ergebnisse und stellt eine kostengünstigere Alternative zu anderen Amplatzersystemen dar (Latiff, Alwi et al. 1999, Kalra, Verma et al. 1999 b).

2011 veröffentlichte die thailändische Arbeitsgruppe um Chungsomprasong et al. eine große Studie mit einer Fallzahl von 116 Patienten. Etwa 2/3 der Patienten erhielten einen Verschluss des Ventrikelseptumdefektes (n=76) mittels eines Amplatzers Systems. 33 Patienten erhielten einen perkutanen Verschluss mit einer Nit-Occlud Spirale. In 18,2 % blieb ein kleiner Restshunt (kleiner als 2mm) nach Implantation übrig, keiner der Patienten zeigte einen höhergradigen Restshunt. Bei der Nachsorgeuntersuchung nach 6 Monaten zeigte sich in nur noch 15,2% der Fälle ein kleiner Restshunt. Die Ergebnisse waren in der Amplatzerguppe direkt nach der Implantation etwas besser, allerdings hatten auch 5,3% der Patienten einen moderaten oder großen Restshunt und die Rate der kleinen Restshunts stieg bei der Nachsorge nach 6 Monaten leicht an.

Eine triviale Aortenklappeninsuffizienz war in der Nit-Occlud Gruppe in 39,4 % zu finden, nach 6 Monaten waren es noch 33,3%. Es gab nur einen Fall in der Nit-

Occlud Gruppe eines AV-Blockes 3. Grades. Diese Rhythmusstörung konnte mit einer Steroidbehandlung wieder zum Sinusrhythmus zurückgeführt werden. Eine Schrittmacherimplantation ist nicht nötig gewesen. In der Amplatzerguppe waren es 5,2% der Patienten, die einen Schrittmacher benötigten. Somit zeichnete sich die Nit-Occlud Spirale als gute Alternative bei perimembranösen und doubly committed subarterialen VSDs aus. Das Risiko eines kompletten Herzblockes scheint geringer zu sein. Die Anzahl einer Aortenklappeninsuffizienz ist nach 6 Monaten vergleichbar (Chungsomprasong, Durongpisitkul et al. 2011).

#### **1.4.5 Hybridtherapie**

Für große muskuläre Defekte kann die Hybridtherapie in Erwägung gezogen werden. Diese Methode vereint den offenen chirurgischen Eingriff mit dem interventionellen Verschluss. Der Thorax wird eröffnet, das Verschlusssystem wird über eine Schleuse durch die frei liegende rechtsventrikuläre Wand implantiert und der Defekt auf diese Weise verschlossen. Somit können auch relativ große Schirme unter guter Sicht eingesetzt werden. Der Eingriff kann im Gegensatz zu der offenen chirurgischen Maßnahme ohne Verwendung der Herz-Lungen Maschine durchgeführt werden (Michel-Behnke, Ewert et al. 2011, DGPK 2013).

### **1.5 Ziele dieser Studie**

Die Verschlussindikation kleiner und mittelgroßer, drucktrennender Ventrikelseptumdefekte steht immer wieder in der Diskussion.

Es stellt sich die Frage, ob der Patient von dem interventionellen Verschluss eines kleinen oder mittelgroßen, drucktrennenden Ventrikelseptumdefektes profitieren wird und ob das Risiko der gewählten Maßnahme gegenüber dem Benefit akzeptabel ist. Ziel dieser Untersuchung ist es Wachstums- und Gewichtsverläufe vor und nach interventionellen VSD-Verschlüssen mit der Nit-Occlud Spirale zu untersuchen und den Einfluss der Spiralverschlüsse auf die Geometrie des linken Herzens zu evaluieren.

Anhand der jeweiligen Wachstumsverläufe in Bezug auf die altersspezifische Norm (gültige Perzentilen in Deutschland) möchten wir untersuchen ob sich Größe- und

Gewichtsverläufe individuell nach Verschluss positiv beeinflussen und ob Patienten ein Aufholwachstum zeigen können.

Durch die Erhebung geometrischer Daten des Herzens vor und nach Verschluss können wir Rückschlüsse ziehen, ob sich die Geometrie des linken Herzens nach Verschluss ändert. Unsere Hypothese, ein erfolgreicher interventioneller VSD Verschluss ermöglicht ein besseres Wachsen und Gedeihen und reduziert durch Minderung der linksventrikulären Volumenbelastung den enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser, möchten wir beweisen.

Ferner möchten wir gerne beantworten können, ob es einen möglichen Cut-off Wert für den Qp/Qs Quotienten gibt, ab dem sich Wachstum und Gewicht sowie der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels auffälliger Verhalten. Was können wir daraus für Rückschlüsse hinsichtlich der Indikationsstellung für den Verschluss kleinerer VSDs ziehen? Zeigt sich ein Unterschied im Wachstums-, Gewichts- und Linksherzwachstumsverhalten zwischen Patienten mit einem Qp/Qs Quotienten größer oder kleiner als 2? Besteht ein Unterschied im Wachstums-, Gewichts- und Linksherzwachstumsverhalten der Patienten mit einer deutlichen Gedeihstörung? Können wir zudem Rückschlüsse ziehen, ob das Alter bei Verschluss Einflüsse auf Wachstums-, Gewichts- und Linksherzwachstumsverläufe hat?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Retrospektiv wurde ein pädiatrisches Patientenkollektiv untersucht. Somatische Wachstumsdaten und anatomische Daten des linken Ventrikels wurden vor und nach dem interventionellen VSD Verschluss mit der Nit-Occlud Lê Spirale ausgewertet. Die somatischen Wachstumsdaten vor dem VSD Verschluss wurden von den bei uns gängigen Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter („U Untersuchungen“) entnommen und ausgewertet. Nach dem Verschluss fanden regelmäßige Nachuntersuchungen statt, von denen die Ergebnisse ausgewertet wurden. Die Daten zum linken Ventrikel wurden vor Verschluss und regelmäßig bei den Nachuntersuchungen evaluiert und ausgewertet.

Alle Daten wurden in einer Datenbank von dem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut Aix Scientifics geführt.

#### **2.1.1 Patienten**

Zwischen 2007 und 2011 erhielten 45 Patienten am Universitären Herzzentrum der Kinderkardiologischen Abteilung der Universitären Klinik Hamburg Eppendorf (UKE) einen Verschluss ihres VSDs mit einer Nit-Occlud Lê VSD Spirale.

Indikationen zum Verschluss waren ein signifikanter Links-Rechts Shunt, bewiesen durch eine Echokardiographie oder während der Katheterisierung, Qp/Qs Quotient größer als 1,5, klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz oder Linksventrikuläre Dilatation.

Bei allen Patienten wurde eine standardisierte Diagnostik durchgeführt. Umfangreiche präoperative Anamnesedaten wurden zudem erhoben. Eine apperative Diagnostik wie Laborbefunde, EKG, Herzechokardiographie und Herzkatheter gehörten ebenfalls zur präoperativen Diagnostik.

VSDs mit einem Qp/Qs Quotienten kleiner als 1,5 werden als kleine VSDs definiert. Defekte mit einem Shuntvolumen größer als 1,5 aber ohne Hochdruck im Lungenkreislauf werden als mittelgroße VSDs definiert. VSDs mit Hochdruck im Lungenkreislauf werden als große VSDs definiert.

Zu den Nachsorgeuntersuchungen wurden Größe und Gewicht gemessen. Ein EKG und eine Herzechokardiographie wurden regelhaft zu allen Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Mögliche Komplikationen und Besonderheiten wurden dokumentiert. Die Nachsorge-Kontakte fanden bei Entlassung, 2 Wochen, 3 Monate, 12 Monate, 2 und 5 Jahre nach dem Eingriff statt.

Der Verschluss des VSDs gilt als erfolgreich wenn die Spirale in der Echokardiographie nachweislich gut positioniert ist und keiner, beziehungsweise nur ein vernachlässig kleiner, Shunt an der Spirale oder neben der Spirale zu sehen ist. Es sollte zudem keine weitere Intervention am VSD notwendig sein und keine peri- oder postinterventionelle Komplikationen, wie Embolisation der Spirale, kardiale Perforation, signifikante Klappendysfunktionen, Obstruktionen in der Ausflussbahn, Blutungen oder Erregungsleitungsstörungen auftreten.

In dieser Studie wurden 33 pädiatrische Patienten mit einem VSD die perkutan mit der Nit-Occlud Spirale verschlossen wurden eingeschlossen.

Von den 33 Patienten sind 20 weiblichen Geschlechtes und 13 Patienten sind männlich. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die 33 Patienten, die in die Analyse mit eingeschlossen wurden:

	Patienten-Nr.	Alter bei Intervention (in Jahren)	Gewicht (in kg) bei Verschluss	Größe (in cm) bei Verschluss
1	98	10	30	138
2	94	2,16	10,3	82
3	88	1,9	11,7	87
4	87	6	20,8	115
5	86	5,4	18,5	116
6	85	8,83	32,7	140
7	83	10,42	31,7	140
8	76	3,08	13,3	94

9	72	10	34,5	140
10	69	2,5	10,3	84
11	60	3,42	15,8	98
12	58	3,25	11,8	97
13	56	12,75	51,7	162
14	54	10,9	26,6	131
15	53	6,8	23,9	124
16	52	3,25	16,3	99
17	47	10,33	29,3	132
18	40	4,92	18	103
19	35	14,66	60	159
20	23	4,58	13	100
21	20	3,33	14	102
22	19	2,33	13	89
23	18	6,58	20	118
24	17	5,16	24	112
25	16	6,33	22	128
26	13	13,33	23	128
27	97	10	17,2	117
28	93	8,5	23	129
29	84	4,08	12,5	98

30	34	1,33	9	75
31	26	1,75	10	84
32	22	9,42	26	136
33	21	3,08	14	103

Tabelle 1: Die 33 Studienpatienten zum Zeitpunkt der Implantation.

### 2.1.2 Somatische Daten

Daten zum Längenwachstum und zum Gewichtsverlauf von der Geburt bis zum Zeitpunkt der Intervention wurden von den Kinder und Jugendlichen Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U9 sowie J1 entnommen. Durch die genannten Vorsorgeuntersuchungen sollen Erkrankungen und Entwicklungsverzögerungen möglichst früh erkannt werden. Zu jeder Untersuchung gehört auch die Dokumentation des aktuellen Gewichts und der aktuellen Größe, welche in den gültigen Perzentilenkurven eingetragen werden (Kromeyer-Hauschild 2001).

Diese Vorsorgeuntersuchungen sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in den Kinderrichtlinien festgelegt und sind im Gelben Untersuchungsheft dokumentiert (Bundesausschuss 2011).

Die Vorsorgeuntersuchungen finden zu den folgenden Zeitpunkten statt:

U1: zum Zeitpunkt der Geburt

U2: 3.-10. Lebenstag

U3: 4.-5. Lebenswoche

U4: 3.-4. Lebensmonat

U5: 6.-7. Lebensmonat

U6: 10.-12. Lebensmonat

U7: 21.-24. Lebensmonat

U7a: 34.-36. Lebensmonat

U8: 46-48. Lebensmonat

U9: 60.-64. Lebensmonat

J1: 13.-14. Lebensjahr

(Bundesausschuss 2011)

Nach der Intervention wurde regelmäßig zu allen Nachsorge-Kontakten Größe und Gewicht dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung wurden aktuelle Gewichts- und Größendaten erfragt. Zu allen Größe- und Gewichtsdaten wurden z-scores ermittelt. Dabei hielten wir uns an die gängigen alters- und geschlechterspezifischen Perzentilen des Kindesalters, die nach einer Studie von 2001 von Kromeyer-Hauschild et al. festgelegt wurden (Jaeger, Zellner et al. 2001). Ein z-score ist ein Zahlenwert der es ermöglicht altersabhängige Werte wie Größe und Gewichtsdaten miteinander und mit der Norm des jeweiligen Alter zu vergleichen. Die Zahl gibt den Abstand des jeweiligen Wertes von der altersabhängigen und geschlechterspezifischen Norm an.

### **2.1.3 Daten zu der Herzfunktion und ihrer Entwicklung**

#### **2.1.3.1 Echokardiographie**

Für die echokardiographische Untersuchung wurde von einem Kinderkardiologen ein gängiges zweidimensionales (2 D) Echokardiogramm (General Electric Vivid 7 mit 10-,5- und 3 Megahertz Schallköpfen) eingesetzt. Zu der Untersuchung wurden die Patienten gebeten, sich in Rückenlage oder auf die linke Seite zu drehen. Die Untersuchungen wurden transthorakal durchgeführt. Das Herz wurde in der substernalen, parasternalen langen und kurzen 2 D Achse und im 4 und 5 Kammerblick dargestellt. Eine Ultraschalluntersuchung des Herzens wurde vor der Intervention und im Verlauf nach der Intervention zu jeder Nachsorgeuntersuchung durchgeführt.

Die eindimensionale M-Mode-Echokardiographie wird für die genaue Distanzmessungen und die Beurteilung von Herzklappen eingesetzt.

Um den linksventrikulären Diameter, den enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser (LVEDD und LVESD) zu messen wurde, angepasst an die aktuellen Empfehlungen, die parasternale lange Achseneinstellung und der M-Modus gewählt (Kampmann, Wiethoff et al. 2000). Zum besseren Vergleich der Ventrikeldiameter wurden ebenfalls altersabhängige z-scores ermittelt (Pettersen, Du et al. 2008).

Alle Klappen (Aorten-, Mitral-, Trikuspid-, und Mitralklappe) wurden mit Hilfe des Farbdopplers auf Undichtigkeiten, Insuffizienzen und Stenosestellen untersucht. Eine

Insuffizienz oder eine Stenose wurde in keine, minimal (trivial), gering, mäßig, stark und nicht abschätzbar angegeben.

In der echokardiographischen Untersuchung wurde der VSD Typ angegeben und dessen Durchmesser vor dem VSD Verschluss vermessen. Die Abstände zum rechten (RV) und linken (LV) Ventrikel wurden bestimmt. Die VSD Länge wurde außerdem zwischen der RV und LV Öffnung angegeben und der Abstand der linksventrikulären Öffnung zum Annulus der Aortenklappe angegeben. Weiterhin wurde die Anzahl der rechtsventrikulären Öffnungen angegeben. Zu den oben genannten Nachsorge-Kontakten (bei Entlassung, 2 Wochen, 3 Monate, 12 Monate, 2 und 5 Jahre nach dem Eingriff) fand regelhaft eine echokardiographische Untersuchung statt. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurde der linksventrikuläre Diameter (LVEDD und LVESD) vermessen. Die Herzklappen wurden auf Stenosestellen oder Insuffizienzen untersucht. Regelhaft wurde des Weiteren die Verschlussituation beurteilt und die Lage der Spirale beschrieben. Alle Daten wurden im standardisierten Protokoll geführt.

#### **2.1.3.2 Elektrokardiographie**

Ein 12 Kanal- EKG wurde bei Aufnahme und bei allen Nachsorge-Kontakten abgeleitet. Der vorliegende Rhythmus wurde bestimmt. Besonders relevant für unsere Untersuchungen war die Diagnostik von eventuell bestehenden Rhythmusstörungen wie AV-Blöcke, Rechts- oder Linksschenkelblöcke, Zeichen einer rechts- oder linksventrikulären Hypertrophie vor und nach Intervention. Zu allen Nachsorgeuntersuchungen wurde ein Elektrokardiogramm geschrieben und unter besonderer Berücksichtigung auf Rhythmusstörungen und Erregungsausbreitungsstörungen ausgewertet. Alle Daten wurden in dem standardisierten Protokoll festgehalten.

#### **2.1.4 Katheterisierung**

Direkt vor der Implantation wurde bei jedem Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Untersuchung und der anschließende interventionelle Verschluss fanden unter Vollnarkose statt. Vor und nach dem Eingriff erhielten die Patienten eine prophylaktische antibiotische Therapie. Die rechten

Femoralgefäße wurden punktiert und eine Schleuse wurde in das Gefäß eingeführt. Danach wurde den Patienten Heparin verabreicht, um eine aktivierte Blutgerinnung von 200-250 Sekunden aufrecht zu halten. Das rechte und das linke Herz wurden katheterisiert, um das Shuntvolumen über dem Defekt und den Gefäßwiderstand ausrechnen zu können (Wilkinson 2001). Durch die invasive Methode des Herzkatheters konnte die genaue Sauerstoffsättigung der Vena cava (SVC und IVC), im rechten Vorhof (RA), rechtem Ventrikel (RV), in der Pulmonalarterie und der systemarterielle Druck gemessen werden. Alle Werte wurden in % angegeben. Mit Hilfe der hämodynamischen Parameter wurde der Shunt (Qp/Qs Quotient) berechnet. Eine invasive Blutdruckmessung systolisch und diastolisch fand in den rechten und linken Herzabschnitten, sowie in der Aorta und der Pulmonalarterie statt. Ein linksventrikuläres Angiogramm wurde durchgeführt, um die genaue Größe und Lokalisation des Defektes darzustellen.

### **2.1.5 Implantation der Spirale und Verschluss des Defektes**

Die Implantation wurde im Herzkatheterlabor unter radiologischer Kontrolle durchgeführt. Nach der Sondierung des VSDs mittels eines Judkins-Rechts-Katheter wurde ein ateriovenöser Loop gebildet. Von venös wurde eine Schleuse 6 oder 7F über den Führungsdraht (0,035 Terumo wire, Cook, Bloomington, USA) eingebracht und über den VSD in die Aorta ascendens platziert. Die Nit-Occlud Lê VSD Spirale (PFM medical Köln) wurde von venös über die Schleuse eingeführt. Unter angiographischer und transösophagealer echokardiographischer Kontrolle wurden die linksseitigen Windungen der Spirale in der Aorta ascendens entwickelt und langsam zurück über die Aortenklappe in den VSD gezogen. Anschließend wurde die rechtsseitigen Windungen der Nit-Occlud Spirale entwickelt. War die Spirale richtig platziert, wurde diese unter angiographischer und transösophagealer Sicht entschert.

Bei jedem Nachsorge-Kontakt wurde die Spirale durch eine echokardiographische Untersuchung auf Undichtigkeiten und Komplikationen wie Deviceembolisation, untersucht.

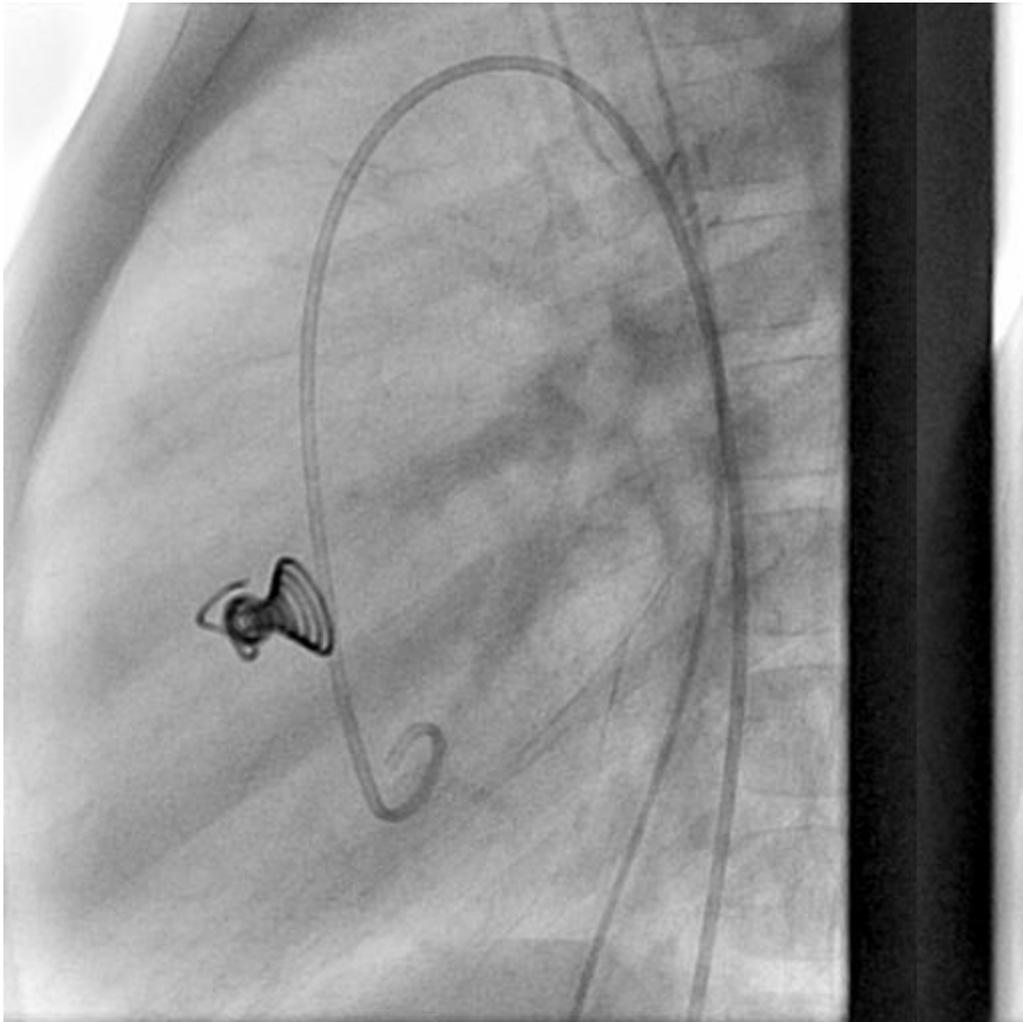


Abbildung 19: Die Spirale wird implantiert und entsichert.

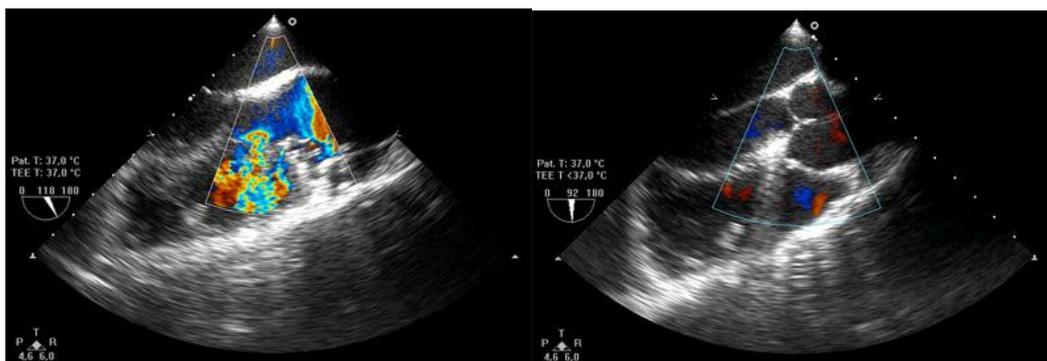


Abbildung 20: Die Implantation geschieht unter echokardiographischer Kontrolle.

## **2.2 Methodik**

Die Daten der Datenbank wurden retrospektiv ausgewertet. Im ersten Schritt für die Datenanalyse wurden die Daten der Datenbank gesichtet. Um Rückschlüsse auf die somatische Entwicklung ziehen zu können, legten wir fest, dass nur pädiatrische Patienten bis zu dem Geburtsjahr 1993 eingeschlossen werden. In dieser Studie wurden 33 pädiatrische Patienten mit einem VSD der perkutan mit der Nit-Occlud Spirale verschlossen wurden, eingeschlossen. Die übrigen Patienten befanden sich nicht in der Wachstumsphase und waren für unsere weitere Datenauswertung irrelevant.

Von den 33 eingeschlossenen Patienten sind 20 weiblich und 13 Patienten sind männlich.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung wurden alle Patienten von mir telefonisch kontaktiert. Aktuelle Anamnesedaten, insbesondere aktuelle Gewichts- und Größendaten wurden erhoben. Wir baten die Eltern der Patienten uns die Daten von den U Untersuchungen aus dem Gelben Untersuchungsheft zu nennen. Zum Berechnen der jeweiligen z-score Werte bezogen wir uns auf die gängigen Perzentilen für Größe und Gewicht im Kindes- und Jugendalter nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild 2001).

Um die Geometrie des Herzens untersuchen zu können, bezogen wir Parameter aus der echographischen Untersuchung vor und nach der Intervention in unsere Untersuchungen mit ein. Für die jeweiligen Werte für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) und dem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) vor der Intervention und zu den Nachsorgeuntersuchungen ermittelten wir ebenfalls z-scores.

Die z-scores der LVEDD und LVESD Werte basieren auf einer großen echographischen Studie von Pettersen MD et al. (Pettersen, Du et al. 2008). Die geometrischen Daten des Herzens und auch die somatischen Wachstumswerte setzten wir mit dem Qp/Qs Verhältnis in Verbindung. Die Berechnung des Qp/Qs Wertes stützt sich auf die Daten von Wilkinson et al. (Wilkinson 2001).

## **2.3 Statistische Analyse**

Wir nutzten den abhängigen T-Test, um die Daten zu Gewicht, Größe, LVEDD und LVESD vor und nach der Intervention zu vergleichen. Der T-Test ist ein statistisches

Mittel um die mittlere Differenz von 2 verbundenen Stichproben zu vergleichen. Die Differenzen müssen normalverteilt sein.

Für die Analyse der Änderungen an den Herzklappen (Insuffizienzen oder Stenosen) benutzen wir den McNemar Test. Der McNemar Test ist ein statistischer Test in dem ein komplementäres Paar verglichen wird. Der Test prüft ob eine Veränderung eingetreten ist.

Alle Werte sind in Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben. Alle p-Werte sind 2-seitig. P-Werte kleiner als 0,05 gelten als statistisch signifikant. Alle Daten wurden in Excell Tabellen gesammelt (Microsoft Office Excel 2010). Die statistische Analyse wurde mit SPSS 17.0 durchgeführt. Die Graphiken wurden ebenfalls mit SPSS 17.0 hergestellt.

## **2.4 Ein-und Ausschlusskriterien**

Alle Patienten der Studie erfüllten die folgenden Kriterien:

- Der VSD ist anhand einer anerkannten Methode diagnostiziert worden
- Es gibt Zeichen einer linksventrikulären Volumenbelastung (der Durchmesser des linken Ventrikels oder Vorhofes ist 2 Standardabweichungen größer als normal und/oder der Qp/Qs Quotient ist größer als 1,5)
- Der Patient ist zum Zeitpunkt der Intervention älter als 24 Monate.
- Der VSD ist perimembranös oder muskulär lokalisiert
- Der Abstand zwischen dem VSD-Rand und dem Aorta-Annulus beträgt mindestens 3mm (gemessen in der 2-D-Echokardiographie im apikal-5-Kammerblick in der Spätdiastole)
- Der minimale Durchmesser des VSDs ist geringer als 8mm (gemessen in der 2-D-Echokardiographie im apikal-5-Kammerblick in der Spätdiastole)
- Der Patient hat, beziehungsweise die Eltern haben der Teilnahme an der klinischen Prüfung zugestimmt und hat sein/ihr Einverständnis schriftlich bestätigt

Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden, wenn eine der folgenden Bedingungen bestand oder nicht ausgeschlossen werden konnte:

- Assoziierte kardiale Anomalien die einen chirurgischen Eingriff erfordern (mehr als milde Aorta-Insuffizienz; Aortenklappen-Prolaps)
- Infektionen, Endokarditis oder Sepsis zum Zeitpunkt der Implantation
- Thrombus in der Nähe der beabsichtigten Implantationsstelle
- Thrombus in den Gefäßen, durch die der Zugang zum VSD erreicht wird
- Gefäße, durch die der Zugang zum VSD erreicht wird, können nicht eine 7 F Schleuse aufnehmen
- Lungengefäßwiderstand ist größer als 4 Wood-Einheiten/m<sup>2</sup> (320 Dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>)
- Vorgeschichte einer Blutgerinnungsstörung
- Vorgeschichte einer Hypersensitivität zum Kontrastmittel oder Nitinol
- AV-Block 2. oder 3. Grades, Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern
- Herzerkrankung im Endstadium, irreversibles Organversagen, oder Karzinom im Endstadium
- HIV Infektion
- Cerebro-vaskuläre Erkrankung
- Kardiologische Notfall-Intervention
- Patient ist aus mentalen oder geographischen Gründen nicht in der Lage vollständig an der Studie teilzunehmen
- Der Patient ist, bzw. die Eltern sind mental nicht in der Lage die Rahmenbedingungen der klinischen Studie zu verstehen
- Patient nahm in den letzten 3 Monaten an einer anderen klinischen Studie teil
- Der Patient hat oder die Eltern haben das Einverständnis widerrufen

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

Von 33 Patienten konnten wir Daten zur somatischen Entwicklung und zur Anatomie des linken Ventrikels vor und nach dem interventionellen VSD Verschluss auswerten. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 6,41 +/- 3,78 Jahren. Von den 33 Patienten waren 20 Studienteilnehmer weiblichen Geschlechtes. Der häufigste VSD Typ war der perimembranöse VSD ohne Aneurysma. Dieser lag bei 22 Patienten (66,67%) vor. Bei 10 Patienten (30,30%) lag ein perimembranöser VSD mit rechtsventrikulärem Aneurysma vor. Bei einem Patienten (3,03%) wurde ein muskulärer VSD diagnostiziert. Inlet, apikale oder infundibuläre VSDs lagen in dieser Studiengruppe nicht vor. Alle VSDs waren angeboren. VSDs, die nach einem Myokardinfarkt oder einer Myokarditis entstanden sind oder die iatrogen verursacht wurden, kamen nicht vor.

Der durchschnittliche Durchmesser der linksventrikulären VSD Öffnung, gemessen während der echokardiographischen Untersuchung, betrug 10,07 +/- 2,03mm. Der durchschnittliche Durchmesser der rechtsventrikulären Öffnung betrug hingegen nur 3,91 +/- 0,77mm. Zwei Rechtsventrikuläre Öffnungen lagen bei 2 Patienten (6,06%) bei einem perimembranösen VSD mit Aneurysma vor.

	Zum Zeitpunkt der Intervention n = 33 (20 weiblich)	Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung n = 33	p
<b>Alter in Jahren:</b>	6,41 ± 3,78	8,63 ± 3,50	p<0,01
<b>Gewicht:</b> in kg	21,45 ± 11,49	32,62 ± 15,4	
z-score	-0,88 ± 1,42	-0,46 ± 1,31	
<b>Größe:</b> in cm	113,94 ± 22,70	133,18 ± 21,85	ns
z-score	-0,67 ± 1,35	-0,71 ± 1,16	
<b>Echokardiographische Messungen:</b>			
<b>LVEDD:</b> in mm	39,01 ± 6,28	39,89 ± 6,13	p<0.01
z-score	0,932 ± 1,12	0,14 ± 0,89	
<b>LVESD:</b> in mm	24,91 ± 4,59	25,65 ± 5,42	ns
z-score	0,94 ± 1,08	0,63 ± 1,20	
<b>Linksventrikuläre Größe des VSDs in mm</b>	10,07 +/- 2,03		
<b>Rechtsventrikuläre Größe des VSDs in mm</b> (bei einer rechtsventrikulären Öffnung)	3,91 +/- 0,77		
<b>2 rechtsventrikuläre Öffnungen</b>	2/33 (6%)		
<b>Qp/Qs</b>	1,6 +/- 0,71		

Tabelle 2: Diese Tabelle zeigt im Überblick die Ergebnisse der Gewichts- und Größenentwicklung sowie Ergebnisse der echokardiographischen Messungen (ns= nicht signifikant).

Weitere relevante kardiale Malformationen lagen bei 3 Patienten (9,09%) vor. Zwei Patienten hatten zusätzlich einen Vorhofseptumdefekt und 1 Patient einen persistierenden Ductus arteriosus. Bei einem Patienten (3,03%) lag eine Chromosomenmalformation, im Sinne einer Trisomie 21 vor. In der Studiengruppe lagen keine weiteren Risikofaktoren, kardiale Erkrankungen oder extrakardiale relevante Erkrankungen vor.

Insuffizienzen an der Aortenklappe waren bei 6 Patienten (18,18%) vor der Intervention festzustellen. Bei 5 Patienten (15,15%) war die Insuffizienz als trivial anzusehen und bei einem Patienten (3,03%) als mild. Nach der Intervention war bei 8 Patienten (24,24%) eine Insuffizienz an der Aortenklappe festzustellen. Davon hatten 7 Patienten (21,21%) eine triviale Insuffizienz und 1 Patient (3,03%) eine milde Insuffizienz. Nach Verschluss des VSDs durch die Nit-Occlud Lê Spirale kam es bei 2 Patienten (6,06%) zu einer neu aufgetretenen Insuffizienz an der Aortenklappe. In einem Fall ist die Insuffizienz als trivial befundet worden, in dem anderen als eine milde Form. Eine Stenose, verursacht durch eine Spiraleinsetzung unterhalb der Aortenklappe kam bei keinem der Patienten vor.

Nach dem interventionellen VSD Verschluss traten keine signifikanten Veränderungen an den Herzklappen auf. Die folgende Tabelle zeigt im Überblick alle Befunde an den Herzklappen vor und nach Intervention:

	Zum Zeitpunkt der Intervention n = 33 (20 weiblich)	Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge-Untersuchung n = 33	p
<b><u>Klappen Insuffizienzen</u></b>			
<b>Aortenklappe</b>			
- kein	27/33 (82%)	25/33 (76%)	ns
- trivial	5/33 (15%)	7/33 (21%)	ns
- mild	1/33 (3%)	1/33 (3%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
<b>Pulmonalklappe</b>			
- keine	24/33 (73%)	29/33 (88%)	ns
- trivial	8/33 (24%)	3/33 (9%)	ns
- mild	0/33 (0%)	1/33 (3%)	ns
- mässig	1/33 (3%)	0/33 (0%)	ns
<b>Mitralklappe</b>			
- keine	29/33 (88%)	28/33 (85%)	ns
- trivial	3/33 (9%)	4/33 (12%)	ns
- mild	1/33 (3%)	1/33 (3%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
<b>Trikuspidalklappe</b>			
- keine	27/33(82%)	27/33 (82%)	ns
- trivial	5/33 (15%)	6/33 (18%)	ns
- mild	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mässig	1/33 (3%)	0/33 (0%)	ns

<b>klappen Stenosen</b>			
<b>Aortenklappe</b>			
- keine	33/33 (100%)	33/33 (100%)	ns
- trivial	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mild	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
<b>Pulmonalklappe</b>			
- keine	33/33 (100%)	32/33 (97%)	ns
- trivial	0/33 (0%)	1/33 (3%)	ns
- mild	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
<b>Mitralklappe</b>			
- keine	33/33 (100%)	32/33 (97%)	ns
- trivial	0/33 (0%)	1/33 (3%)	ns
- mild	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
<b>Trikuspidalklappe</b>			
- keine	33/33 (100%)	33/33 (100%)	ns
- trivial	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mild	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- mässig	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns

Tabelle 3: Die Befunde an den Herzklappen vor und nach Intervention (ns= nicht signifikant).

Keiner der Studienteilnehmer hatte manifeste Herzrhythmusstörungen vor oder nach der Intervention. Alle Patienten (100%) hatten in allen vorliegenden EKGs einen Sinusrhythmus. Ein AV-Block 1. Grades wurde vor der Intervention bei 2 Patienten (6,06%) gefunden. Ein AV-Block höheren Grades wurde bei keinem der Patienten vor und auch nicht nach der Intervention gefunden. Ein Linksschenkelblock lag ebenfalls bei keinem der Patienten vor. Ein inkompletter Rechtsschenkelblock bestand im EKG von 7 Patienten (21%). Bei einem Patienten (3,03%) lag ein kompletter Rechtsschenkelblock vor der Intervention vor. Nach der Intervention zum spätesten Nachsorgezeitpunkt war bei 11 Patienten (33%) ein inkompletter Rechtsschenkelblock zu sehen. Ein kompletter Rechtsschenkelblock kam nicht mehr vor. Von den inkompletten Rechtsschenkelblöcken sind 6 von 11 Fällen nach der Intervention neu aufgetreten. Nach dem interventionellen Verschluss hat sich kein einziger AV-Block neu entwickelt. Relevante Herzrhythmusstörungen oder Überleitungsstörungen traten nach dem interventionellen VSD Verschluss nicht auf.

Eine Übersicht der elektrokardiographischen Daten zeigt folgende Tabelle:

	Zum Zeitpunkt der Intervention n = 33 (20 weiblich)	Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge-Untersuchung n = 33	p
<b>Rhythmus im EKG</b>	33/33 (100%) Sinusrhythmus	33/33 (100%) Sinusrhythmus	ns
<b>Erregungsleitungsstörungen:</b>			
AV-Block			
- 1. Grades	2/33 (6%)	1/33 (3%)	ns
- 2. Grades	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
- 3. Grades	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
Linksschenkelblock	0/33 (0%)	0/33 (0%)	ns
Inkompletter Rechtsschenkelblock	8/33 (21%)	11/33 (33%)	ns
Kompletter Rechtsschenkelblock	1/33 (3%)	0/33 (0%)	ns

Tabelle 4: Elektrokardiographische Daten vor und nach Intervention (ns= nicht signifikant).

Während der Katheterisierung wurde ein durchschnittlicher Qp/Qs Quotient von 1,6 +/- 0,7 gemessen. Für den interventionellen Verschluss des VSDs wurden folgende Nit-Occlud Lê VSD Spiralgrößen benötigt:

- bei 5 Patienten 8x6mm
- bei 20 Patienten 10x6mm
- bei 6 Patienten 12x6mm
- bei einem Patienten 14x8mm und
- bei einem Patienten 16x8mm

In 5 Fällen wurde es aufgrund eines relevanten Restshuntes nötig eine 2. Spirale einzusetzen:

- bei Patient Nr. 85 10x6mm und 12x6mm
- bei Patient Nr. 58 10x6mm und 8x6mm
- bei Patient Nr. 52 10x6mm und 14x8mm
- bei Patient Nr. 93 12x6mm und 8x6mm und
- bei Patient Nr. 34 10x6mm und 12x6mm

Der Verschluss des VSDs war bei allen Patienten (100%) erfolgreich.

Ein Restshunt wurde nach einer durchschnittlichen Nachsorge-Untersuchungszeit von 2,22 +/- 1,42 Jahren in 9 Fällen (27,27%) gemessen. Acht Patienten (24,24%) wiesen einen trivialen Restshunt auf. Ein Patient (3,03) wies einen milden Restshunt auf. Der Restshunt befand sich bei 6 Patienten (18,18%) neben der Spirale und bei 3 Patienten (9,09%) durch den zentralen Bereich.

Komplikationen während oder nach der Intervention wie Embolisation der Spirale, Rupturen, schwere Insuffizienzen an der Aortenklappe, Blutungen oder Erregungsleitungsstörungen traten nicht auf.

### 3.2 Analyse der Gewichts- und Größendaten

Analysen der Größen- und Gewichtsdaten der 33 Patienten über den Zeitraum vor der Intervention bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung zeigten eine signifikante Erhöhung der z-scores für das Gewicht bezogen auf das jeweilige Alter. Der z-score stieg von einem Wert von  $-0,88 \pm 1,43$  auf  $-0,46 \pm 1,31$ . Der p Wert liegt bei 0,006, das Ergebnis ist somit als signifikant anzugeben. Der z-score für die Größe bezogen auf das jeweilige Alter, zeigte keine signifikante Veränderung. Der z-score änderte sich gering von  $-0,67 \pm 1,34$  auf  $-0,71 \pm 1,16$ . Der p Wert für diese Analyse liegt bei 0,68 und das Ergebnis ist somit nicht signifikant.

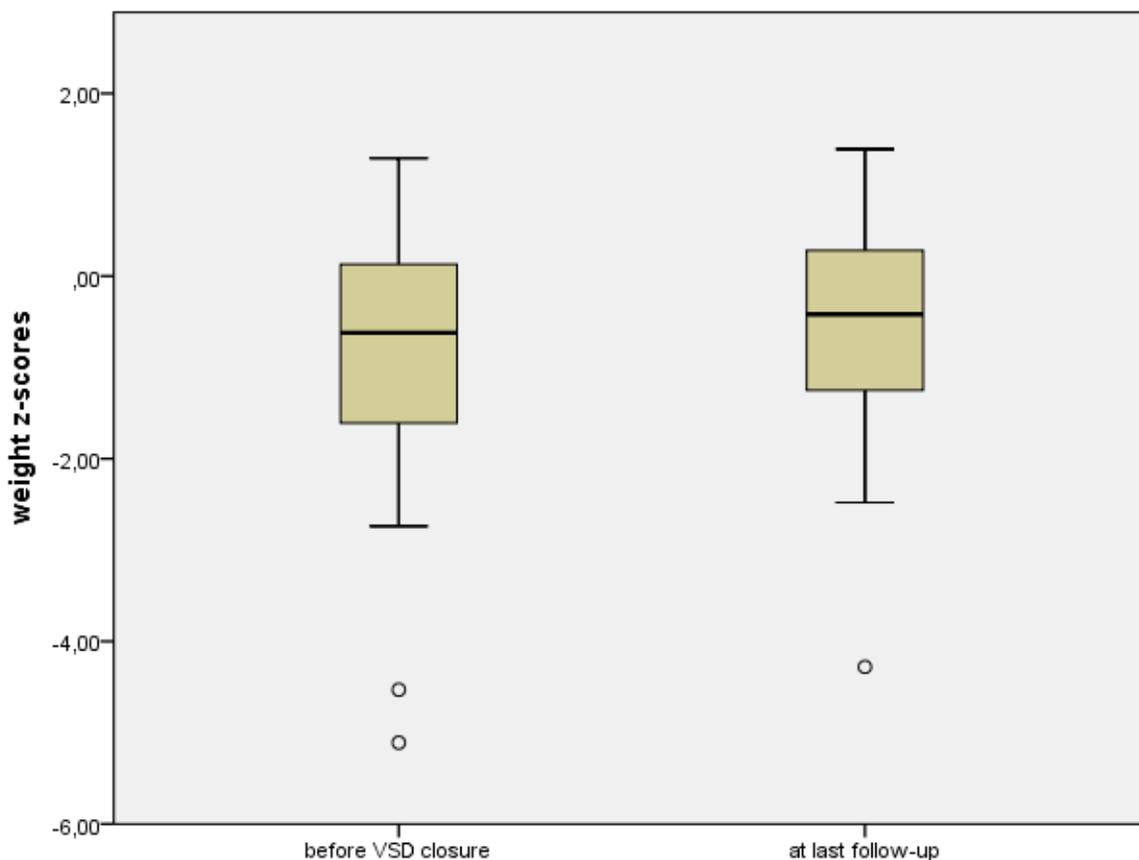


Abbildung 21: Darstellung der Gewichtsentwicklung vor Intervention und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Boxplot.

Zum Zeitpunkt der Intervention hatten 6 von 33 Patienten (18,18%) einen Gewicht z-score kleiner als -2 und 5 Patienten (15,15%) einen Längen z-score kleiner als -2 und erfüllten somit die Kriterien einer Gedeihstörung. Davon hatten 3 Patienten (9,09%) Größen und Längen z-scores kleiner als -2. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung konnte sich die Anzahl der Gedeihstörungen tendenziell verringern. Jeweils nur 2 Patienten (6,06%) hatten noch Gewicht z-scores kleiner als -2 beziehungsweise Größen z-scores kleiner als -2. Von diesen 2 Patienten hatte ein Patient Größen als auch Gewichts z-scores kleiner als -2. Bei keinem der Patienten kam nach dem interventionellen Verschluss eine neue Gedeihstörung hinzu.

Subanalysen der Kinder mit stark reduziertem Gewicht oder stark reduziertem Längenwachstum in Bezug auf das Alter (z-scores kleiner als -2) zeigten keinen Zusammenhang zu größeren Qp/Qs Quotienten oder größerer linkssventrikulärer Dilatation vor dem interventionellen VSD Verschluss.

Zwölf Patienten (36,36%) hatten einen relevanten Links-Rechts Shunt mit einem Shuntvolumen Qp/Qs größer als 1,5. Im Vergleich zu den 21 Patienten mit einem kleineren Qp/Qs kleiner als 1,5 zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang der Gewichts- und Größen z-scores vor dem interventionellen Verschluss und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

Eine lineare Regression mit dem Qp/Qs Quotienten und den Gewichts- und Längen z-scores zum Zeitpunkt der Geburt oder zum Zeitpunkt der Intervention zeigten keine signifikanten Zusammenhänge von Shuntvolumen und Körperwachstumseinschränkungen.

### **3.2.1 Subanalyse von 26 Patienten**

Bei 26 von 33 Patienten konnten wir retrospektiv Daten zu Gewicht und Größe vom Zeitpunkt der Geburt an sammeln und auswerten. Die folgenden Abbildungen zeigen graphisch die Gewichts- und Größenverläufe der 26 Patienten.

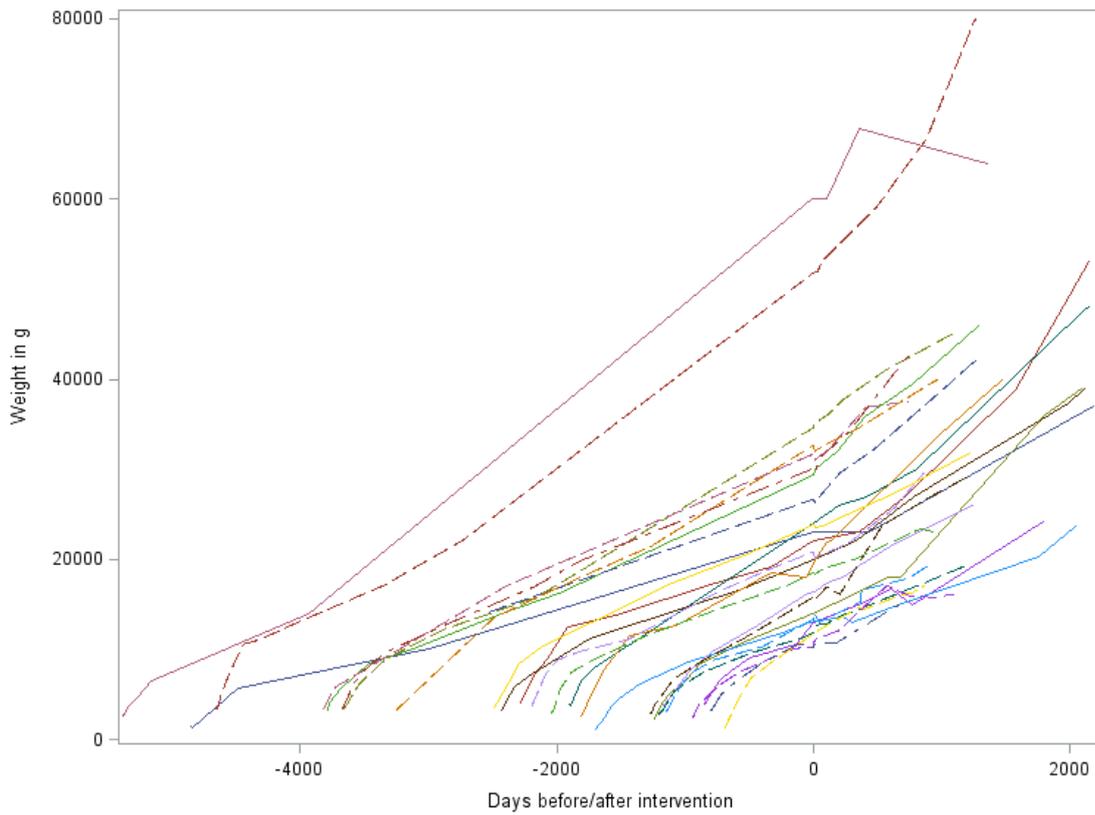


Abbildung 22:

Gewichtsverläufe von der Geburt bis zum Zeitpunkt der Intervention (Tag 0) und im post-interventionellen Verlauf bei 26 Patienten.

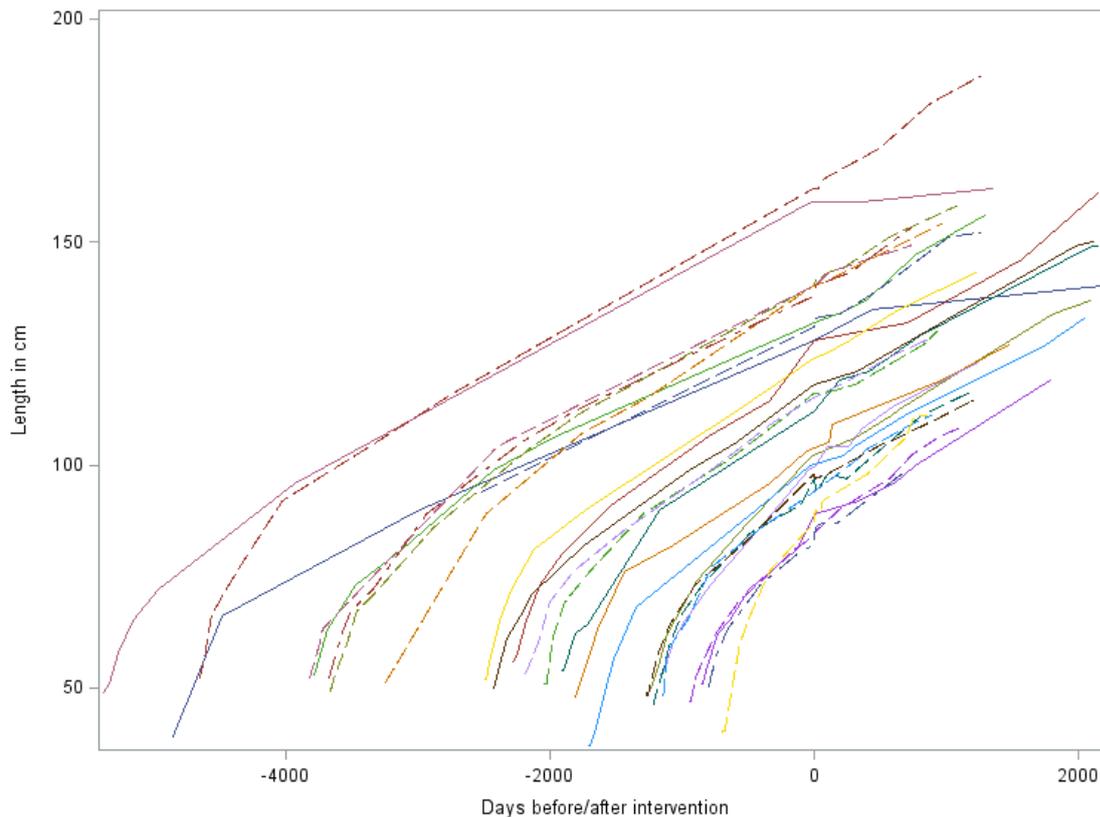


Abbildung 23:

Körperlängenverläufe von der Geburt bis zum Zeitpunkt der Intervention (Tag 0) und im post-interventionellen Verlauf bei 26 Patienten.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der 26 Patienten betrug  $3022,33 \pm 828,35$  Gramm, der durchschnittliche zugehörige z-score lag bei  $-0,61 \pm 1,66$ .

Die durchschnittliche Geburtsgröße lag bei  $49,17 \pm 4,74$ cm, der durchschnittliche zugehörige z-score betrug  $-0,87 \pm 1,98$ . Bis zum Zeitpunkt der Intervention änderte sich der z-score für Größe und Gewicht nicht signifikant. Der z-score zum Zeitpunkt der Intervention betrug für die Größe  $-0,59 \pm 1,35$  und für das Gewicht  $-0,57 \pm 1,26$ .

### 3.3 Analyse der Daten zum linken Ventrikel

Vergleiche der z-scores für die LVEDD Werte vor dem interventionellen VSD Verschluss und zum Zeitpunkt des letztverfügbaren Nachsorge-Kontaktwertes bei 33 Patienten zeigte eine signifikante Verkleinerung der z-scores des linksventrikulären Durchmessers. Der z-score für den LVEDD vor Intervention lag bei  $0,93 \pm 1,12$  und

zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge bei  $0,14 \pm 0,89$ . Der p-Wert liegt bei 0,005 und das Ergebnis gilt somit als signifikant. Direkt nach dem interventionellen Verschluss zeigte sich eine Abnahme des linksventrikulären Diameters. Im weiteren Verlauf manifestierte sich die Abnahme des linksventrikulären Diameters. Die z-scores der LVEDD Werte haben sich annähernd normalisiert. Der durchschnittliche z-score der LVESD Werte hat sich nicht signifikant verändert.

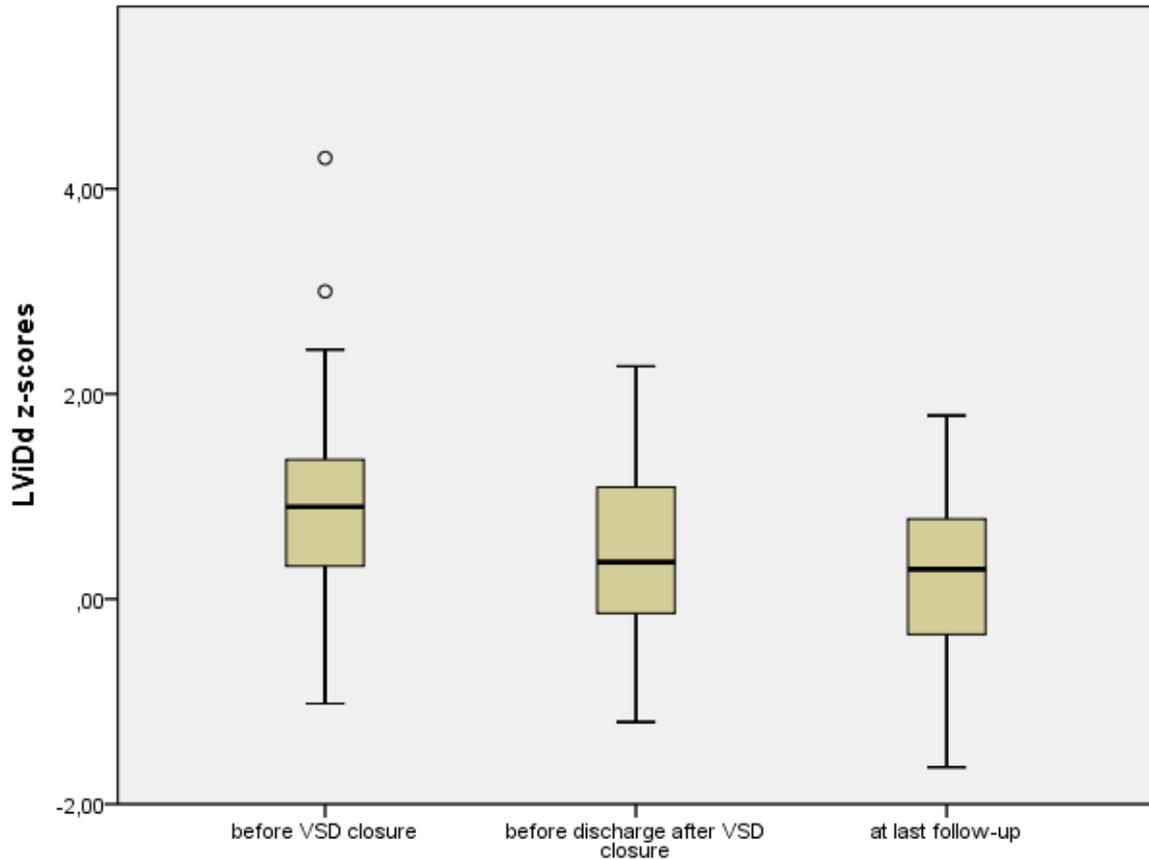


Abbildung 24: Darstellung der LVEDD (=LViDd) z-scores vor der Intervention, bei Entlassung und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Boxplot.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Immer wieder steht die Verschlussindikation kleiner und mittelgroßer Ventrikelseptumdefekte in der Diskussion. Während kleine, unkomplizierte Defekte in der Regel primär nicht verschlossen werden und regelmäßig nachuntersucht werden, besteht die Verschlussindikation bei Kindern mit mittelgroßen Defekten bei bestehender Druckbelastung auch jenseits des Säuglingsalters. In der vorliegenden Studie wollten wir untersuchen, ob auch Kinder mit kleinen und mittelgroßen Defekten von einem interventionellen Verschluss im Kindesalter profitieren.

### **4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse**

In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Gewichtsentwicklung anhand der z-scores im pädiatrischen Patientenkollektiv nach interventionellen VSD Verschluss nachgewiesen werden. Nach einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 2,22 +/- 1,42 Jahren konnte sich der durchschnittliche z-score im Patientenkollektiv von -0,88 +/- 1,43 auf -0,46 +/- 1,31 verbessern.

Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels konnte sich nach der durchschnittlichen Nachsorgezeit von 2,22 +/- 1,42 Jahren zunehmend normalisieren. Der z-score normalisierte sich von 0,93 +/- 1,12 auf 0,14 +/- 0,89 signifikant. Somit zeigten sich in unserer Studie positive Gewichtsverläufe nach dem interventionellen VSD Verschluss und eine Normalisierung der Anatomie des volumenbelasteten linken Ventrikels.

Der Verschluss mit der Nit-Occlud Spirale war bei allen 33 Patienten ohne schwerwiegende Komplikationen erfolgreich. Keine der gefürchteten Komplikationen wie Embolisation der Spirale, kardiale Perforation, signifikante Klappendysfunktionen, Obstruktionen in der Ausflussbahn, Blutungen oder Erregungsleitungsstörungen sind aufgetreten.

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Auswirkungen auf Wachsen und Gedeihen

Kinder mit zyanotischen und azyanotischen Herzfehlern haben ein geringeres Geburtsgewicht als gesunde Neugeborene. Auch wenn der Geburtstermin an das Gestationsalter angepasst wird, zeigen diese Kinder ein geringeres Geburtsgewicht im Vergleich zu Gesunden. Die Ursachen für das geringere Geburtsgewicht sind weitestgehend ungeklärt, man geht's jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus (Peterson and Wetzel 2004). Die Baltimore Washington Infant Studie ist wegweisend in der Untersuchung zwischen angeborenen Herzfehlern und niedrigem Geburtsgewicht. In dieser großen amerikanischen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen angeborenen Herzfehlern und einem signifikant niedrigerem Geburtsgewicht im Vergleich zu gesunden Neugeborenen nachgewiesen werden (Rosenthal, Wilson et al. 1991). Diese Erkenntnis spiegelt sich in unserer Studienpopulation wieder. Die Subanalyse der 26 Kinder unserer Studie mit einem kleinen oder mittelgroßen VSD zeigte ein leicht reduziertes Geburtsgewicht und die Kinder waren etwas kleiner im Vergleich zu gesunden Neugeborenen.

In vorangegangenen Studien konnte schon bewiesen werden, dass sich ein VSD Verschluss im Kindesalter positiv auf Wachstum und Gedeihen auswirkt (Levy, Rosenthal et al. 1978, Weintraub and Menahem 1991).

Weintraub et al. untersuchten 52 Säuglinge, die innerhalb ihrer ersten 7 Lebensmonate durch einen chirurgischen Verschluss eines großen VSD behandelt wurden. In der 6, 12, und 24 Monate Nachsorgeuntersuchung zeigten sich Verbesserungen der z-scores von Gewicht, Größe und Kopfumfang. Vor allem das Gewicht hat sich positiv entwickeln können. Die Studie konnte ein besseres Wachsen und Gedeihen bei Kindern mit großen, operationsbedürftigen VSDs beweisen (Weintraub and Menahem 1991).

In unserer Studie wollten wir speziell die Kinder mit einem kleinen oder mittelgroßen VSD untersuchen und beobachten ob auch dieses Patientenkollektiv von einem interventionellen Verschluss profitiert. Auch eine Studie aus dem Jahre 2003, die 454 chinesischen Neugeborenen mit einem symptomatischen angeborenen Herzfehler untersuchte, konnte einen Zusammenhang für diese Population nachweisen (Jacobs, Leung et al. 2003).

Eine indische Studie aus Kerala untersuchte 90 stark untergewichtige Kinder nach einem VSD Verschluss. Sie kamen zu dem Schluss, dass das somatische Aufholen bei so stark unterernährten Kindern nur suboptimal nach VSD Verschluss verläuft. Das Gewicht bei den Nachsorgezeitpunkten war noch signifikant kleiner im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Kindern aus der gleichen Region. Die Körpergröße war nur bei Jungen signifikant kleiner. Geringere präoperative z-scores bedingten ein schlechteres Gewichts-aufholen. Nur die Gewichts-entwicklung scheint beeinflussbar zu sein. Die Größen-entwicklung der Kinder hängt zum Großteil von anderen Faktoren wie Konstitution, genetische Faktoren und Kalorienaufnahme ab (Vaidyanathan, Roth et al. 2006).

Verzögerung im Größenwachstum von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler ist ein bekanntes Phänomen (Peterson and Wetzel 2004). Diese Erkenntnisse lassen sich auch in unserem Patientenkollektiv reproduzieren. Die Untersuchung der postnatalen Gewichts- und Größenentwicklung anhand der regelmäßigen pädiatrischen U-Untersuchungen vor der Intervention zeigen leicht reduzierte Werte im Gegensatz zum Normkollektiv. Die Beeinträchtigung der Größenentwicklung ist multifaktoriell bedingt (Hijazi 1999). Kinder mit einem angeborenen Herzfehler sind aufgrund mehrerer Faktoren für eine Malnutrition prädisponiert. Ein Grund könnte die verstärkt benötigte Energie durch die vermehrte Herzarbeit sein. Außerdem steht dem Organismus weniger Energie durch die reduzierte Nahrungsaufnahme zur Verfügung (Varan, Tokel et al. 1999, Vaidyanathan, Roth et al. 2006). Bei hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern kann der Schweregrad der Malnutrition zwischen einer milden Form bis hin zu einer Gedeihstörung variieren. Verschiedenste Formen eines angeborenen Herzfehlers können das Wachsen und Gedeihen im variablen Ausmaß beeinflussen. Patienten mit einem zyanotischen Herzfehler scheinen vor allem in ihrer Größe- und Gewichtsentwicklung gestört zu sein (Peterson and Wetzel 2004).

Schuurmans et al. fanden die größte Beeinträchtigung auf Wachsen und Gedeihen bei Patienten mit einem großen Ventrikelseptumdefekt und bei einer Fallotschen Tetralogie. Nach einer chirurgischen Korrektur OP konnten die 123 pädiatrischen Patienten in ihrer Größe- und Gewichtsentwicklung aufholen. Die Werte normalisierten sich jedoch nicht in dieser Studiengruppe. Das Alter bei Verschluss schien dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Aufholwachstum gehabt zu haben. Das Aufholwachstum korreliert eng mit dem Schweregrad der Wachstums-

beeinträchtigung vor dem Eingriff (Schuurmans, Pulles-Heintzberger et al. 1998). Auch in unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zum Verschlusszeitpunkt und einen Einfluss auf ein Aufholwachstum oder die Gewichtszunahme ziehen.

In unserer Studie mit 33 Patienten konnten sich die Gewichtsdaten nach einem durchschnittlichem Nachsorgezeitraum von 2,22 +/- 1,42 Jahren nach dem interventionellen Verschluss von kleinen bis mittelgroßen VSDs verbessern. Das Längenwachstum änderte sich nicht signifikant. Dies untermauert auch schon frühere Erkenntnisse, dass das Längenwachstum eher mit der Konstitution und genetischen Faktoren zusammenhängt (Levy, Rosenthal et al. 1978, Vaidyanathan, Roth et al. 2006).

Subanalysen von kleineren VSDs mit einem Qp/Qs Quotienten kleiner als 1,5 zeigten gleiche Effekte auf die Gewichtsentwicklung wie mittelgroße Effekte mit einem Qp/Qs Quotienten größer als 1,5. Diese Beobachtung macht die positive Auswirkung auf die Gewichtsentwicklung nach dem Verschluss auch von kleinen VSDs deutlich. In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass auch Kinder mit einem kleinen oder mittelgroßen Defekt nach einem interventionellen VSD Verschluss im Kindesalter profitieren.

#### **4.3.2 Auswirkungen auf die Anatomie des Herzens**

Direkt nach dem interventionellen VSD Verschluss war der Rückgang des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) zu erkennen. Während der Nachuntersuchung konnte sich diese Entwicklung bestätigen. Nach dem durchschnittlichen Nachsorge-Zeitraum von 2,22 +/- 1,42 Jahren war der z-score Wert von 0,932 +/- 1,12 auf 0,14 +/- 0,89 gefallen. Der LVEDD hat sich signifikant verbessert. Der LVESD Wert hat sich nicht signifikant verbessern können. Der z-score Wert ist nach dem durchschnittlichen Nachsorge-Zeitraum von 0,94 +/- 1,08 auf 0,63 +/- 1,20 gefallen. Zusammenfassend zeigt sich die reduzierte Volumenentlastung nach VSD Verschluss mit positiven anatomischen Auswirkungen auf den linken Ventrikels. Unsere Ergebnisse unterstreichen die positiven hämodynamischen Auswirkungen eines interventionellen VSD Verschluss sogar von kleinen und mittelgroßen VSDs (Zartner, Christians et al. 2014).

Der interventionelle VSD Verschluss mit der Nit-Occlud Lê VSD Spirale war bei allen 33 Patienten erfolgreich. Es traten keine schweren Komplikationen wie Embolisation der Spirale, Arrhythmien, bestehende AV Blöcke höheren Grades, Rupturen oder Blutungen während und in der Nachsorgeperiode auf. Der interventionelle Verschluss mit der Nit-Occlud Lê VSD Spirale erweist sich daher als eine sichere Methode zum Verschluss von kleinen und mittelgroßen VSDs. Auch frühere Studien zeigten positive Ergebnisse, ein weniger invasives Vorgehen, schnellere Erholungszeiten und kurze Liegezeiten verglichen mit dem chirurgischen Verschluss (Oses, Hugues et al. 2010). Die chirurgische Methode zeigte zudem deutlich mehr Komplikationen nach dem Eingriff (Xunmin, Shisen et al. 2007). Gerade die gefürchteten Herzrhythmusstörungen und kompletten Rechtsschenkelblöcke treten bei der chirurgisch offenen Methode deutlich häufiger auf, da das Reizleitungssystem durch das Verletzen der Purkinjefasern bei dem chirurgischen Zugangsweg leicht verletzt werden kann (Apitz 2002).

Der perkutane VSD Verschluss geeigneter Defekte scheint eine gute und sichere Alternative. Trotz anfänglicher hoher Komplikationsraten und mäßig zufriedenstellenden Endergebnissen in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts hat sich der perkutane Verschluss in den letzten Jahren als sehr erfolgreich herausgestellt. Alle bisherigen Studien zu der Nit-Occlud Spirale brachten eine hohe Erfolgsquote und eine sehr niedrige Komplikationsrate mit sich (Ewert, Kretschmar et al. 2004, Michel-Behnke, Le et al. 2005, Kalra, Verma et al. 1999, Latiff, Alwi et al. 1999, Chungsomprasong, Durongpisitkul et al. 2011).

Bei leichten Patienten (unter 10kg) mit großen Defekten ist für die perkutane Verschlussindikation Vorsicht geboten. Die kleinen Patienten stellen durch erschwerte vaskuläre Zugänge, mögliche hämodynamische Instabilitäten, das Ausbilden von Rhythmusstörungen und Klappenschäden durch das Einsetzen der Katheter besondere Schwierigkeiten dar (Bacha, Hijazi et al. 2005, Carminati, Butera et al. 2007). Eine aktuelle deutsche Studie mit 17 Patienten unter 20 kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Intervention zeigt positive Ergebnisse nach dem interventionellen Verschluss von muskulären und swiss cheese Defekten (Zartner, Christians et al. 2014). In der genannten Studie von Zartner et al. konnten auch kleine Säuglinge unter 10 kg Körpergewicht erfolgreich behandelt werden.

Unsere Studie demonstriert eine sichere Methodik zum perkutanen VSD Verschluss und positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung sowie eine positive Entwicklung auf die Anatomie des linken Ventrikels, sogar bei kleinen und mittelgroßen Defekten. Der Vorteil des Eingriffes liegt deutlich über dem Risiko des Eingriffes. Diese Ergebnisse könnten in Zukunft bei der Entscheidungsfindung helfen, ob kleine und mittelgroße Defekte zu verschließen sind oder nicht.

#### **4.4 Einschränkungen dieser Studie**

Einige Einschränkungen dieser Studie sollten beim Interpretieren der Ergebnisse nicht unberücksichtigt bleiben.

Das Patientenkollektiv ist mit 33 Patienten eine verhältnismäßig kleine Studie, jedoch groß genug um aussagekräftige Ergebnisse erreichen zu können.

Die Studie ist eine nicht randomisierte retrospektive Beobachtungsstudie und hat durch das Studiendesign eine leicht eingeschränkte Aussagekraft.

In dieser Studie fehlt eine klassische Kontrollgruppe. Der Vergleich wird zum gesunden Normkollektiv und den bei uns gängigen Gewichts- und Größenverläufen anhand der z-scores gebildet. So ist aber ein genauer Vergleich mit einem gleichaltrig gesunden Durchschnitt gegeben.

Um noch bessere Aussagen treffen zu können, wäre eine größeres Studienkollektiv und ein längerer Nachbetrachtungszeitraum sinnvoll.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Trotz der oben genannten Einschränkungen gibt diese Studie deutlich Auskunft darüber, dass Kinder- und Jugendliche mit kleinen und mittelgroßen drucktrennenden VSDs von einem interventionellen Verschluss mit der Nit-Occlud Spirale profitieren. Die Patienten konnten in unserem Untersuchungszeitraum signifikante Verbesserungen in der Gewichtsentwicklung und signifikante Verbesserungen des dilatierten linken Ventrikel zeigen.

## 5 Zusammenfassung

### Einleitung

Ventrikelseptumdefekte (VSD) sind die häufigsten angeborenen Herzfehler. Große Defekte verursachen Herzversagen, Gedeihstörungen und pulmonalen Hochdruck. Der offen chirurgische Verschluss im Kindesalter gilt immer noch als Goldstandard, birgt jedoch viele Risiken mit sich. Der Nutzen und die Vorteile des Verschlusses von kleinen bis mittelgroßen VSDs sind weitestgehend ungeklärt. In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie wollen wir untersuchen, wie sich Wachsen, Gedeihen und die Anatomie des linken Herzens nach einem interventionellen Verschluss von kleinen bis mittelgroßen VSDs im Kindesalter entwickeln.

### Methoden

Daten der 33 Patienten zu Körpergewicht, Körperlänge und zur Anatomie des linken Ventrikels wurden vor und nach dem interventionellen Verschluss mittels der Nit-Occlud Spirale ausgewertet und mit einem Normalkollektiv verglichen.

### Ergebnisse

Nach dem erfolgreichen Verschluss von kleinen bis mittelgroßen VSDs bei 33 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 6,4 +/- 3,8 Jahren konnte eine signifikante Verbesserung der Gewichtsentwicklung und eine signifikante Verkleinerung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) erreicht werden. Nach einem durchschnittlichen Nachsorge-Zeitraum von 2,22 +/- 1,42 Jahren zeigt sich eine Gewichtsnormalisierung mit einem Anstieg des z-score von -0,88 +/- 1,42 auf -0,46 +/- 1,31; (p kleiner als 0,01). Der z-score des enddiastolischen linksventrikulären Diameters verbesserte sich zudem signifikant von 0,93 +/- 1,12 auf 0,14 +/- 0,89; (p kleiner als 0,01) und zeigt die erfolgreiche Volumenentlastung des linken Ventrikels.

### Schlussfolgerung

Der interventionelle Verschluss von kleinen und mittelgroßen VSDs mit der Nit-Occlud Lê VSD Spirale hat sich in unserer Studie als sichere, komplikationsarme Methode bewiesen. Die Patienten profitieren nach diesem Eingriff nachweislich, er reduziert die linksventrikuläre Dilatation und verbessert die Gewichtsentwicklung nach der Intervention signifikant.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A Arteria

ACE Angiotensin Converting Enzym

AHF Angeborener Herzfehler

AI Aorteninsuffizienz

ASD Artrialer Septumdefekt

AV Atrioventrikulär

a.p. anterior posterior

cAVB kompletter AV Block

CT Computertomographie

DGPK Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

EKG Elektrokardiogramm

HLM Herzlungenmaschine

ICR Intercostalraum

LV Linksventrikulär

LVEDD Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVESD Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

MHz Megahertz

MRT Magnetresonanztomographie

mVSD muskulärer Ventrikelseptumdefekt

NYHA New York Heart Association

OP Operation

PAH Pulmonalarterielle Hypertonie

P.m. Punctum maximum

pm VSD perimembranöser Ventrikelseptumdefekt

p.a. posterior anterior

p.o. post ovulationem

RA Rechtes Atrium (Vorhof)

RV Rechtsventrikulär

SIRS systemic inflammatory response syndrom, systemische Entzündungsreaktion

U Untersuchung

VSD Ventrikelseptumdefekt

z.B. zum Beispiel

## 7 Literaturverzeichnis

- Aleem, I. S., T. Karamlou, L. N. Benson and B. W. McCrindle (2006). "Transcatheter device versus surgical closure of ventricular septal defects: a clinical decision analysis." Catheter Cardiovasc Interv **67**(4): 630-636.
- Anderson, R. H., C. C. Lenox and J. R. Zuberbuhler (1984). "The morphology of ventricular septal defects." Perspect Pediatr Pathol **8**(3): 235-268.
- Anderson, R. H. and B. R. Wilcox (1992). "The surgical anatomy of ventricular septal defect." J Card Surg **7**(1): 17-35.
- Apitz, J. (2002). Pädiatrische Kardiologie, Ventrikelseptumdefekte, S. 350-365, Steinkopff Verlag Darmstadt.
- Apitz, J. (2002 g). Kinderkardiologie, Kapitel 1.1 Geschichte der pädiatrischen Kardiologie, S. 1-3, Steinkopff Verlag Darmstadt.
- Apitz, J. and A. J. Beuren (1963). "[Congenital Heart Defects during the 1st Year of Life. A Survey of 630 Infants with Heart Disease]." Arch Kreislaufforsch **42**: 264-276.
- Apitz, J. and J. Stoermer (1967). "[On life expectancy of infants with congenital angiocardiopathies]." Monatsschr Kinderheilkd **115**(3): 95-102.
- Arora, R., V. Trehan, A. Kumar, G. S. Kalra and M. Nigam (2003). "Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: experience with various devices." J Interv Cardiol **16**(1): 83-91.
- Arora, R., V. Trehan, A. K. Thakur, V. Mehta, P. P. Sengupta and M. Nigam (2004). "Transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defect." J Interv Cardiol **17**(2): 109-115.
- Bacha, E. A., Z. M. Hijazi, Q. L. Cao, R. Abdulla, J. P. Starr, J. Quinones, P. Koenig and B. Agarwala (2005). "Hybrid pediatric cardiac surgery." Pediatr Cardiol **26**(4): 315-322.
- Ballweg, J. A., G. Wernovsky and J. W. Gaynor (2007). "Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery." Pediatr Cardiol **28**(2): 126-133.
- Bass, J. L., G. S. Kalra, R. Arora, J. Masura, P. Gavora, B. D. Thanopoulos, W. Torres, H. Sievert, M. Carminati, G. Fischer and P. Ewert (2003). "Initial human experience with the Amplatzer perimembranous ventricular septal occluder device." Catheter Cardiovasc Interv **58**(2): 238-245.
- Batra, M., C. L. Heike, R. C. Phillips and N. S. Weiss (2007). "Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003." Arch Pediatr Adolesc Med **161**(1): 89-95.

- Beghetti, M. and N. Galie (2009). "Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension." J Am Coll Cardiol **53**(9): 733-740.
- Borth-Bruns (2002). Embryologische Entwicklung des Herzens und der großen Gefäße- Störungen der Herzentwicklung. Pädiatrische Kardiologie. Jürgen Apitz, S.16-27, Steinkopff Verlag Darmstadt.
- Bundesausschuss, G. (2011). Richtlinien Vorsorgeuntersuchungen. <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/15/>, URL Stand 15.04.2014 20:51Uhr.
- Butera, G., M. Carminati, M. Chessa, L. Piazza, R. Abella, D. G. Negura, A. Giamberti, B. Claudio, A. Micheletti, Y. Tammam and A. Frigiola (2006). "Percutaneous closure of ventricular septal defects in children aged <12: early and mid-term results." Eur Heart J **27**(23): 2889-2895.
- Butera, G., M. Chessa and M. Carminati (2007). "Percutaneous closure of ventricular septal defects." Cardiol Young **17**(3): 243-253.
- Butera, G., C. Massimo and C. Mario (2006). "Late complete atriovenous block after percutaneous closure of a perimembranous ventricular septal defect." Catheter Cardiovasc Interv **67**(6): 938-941.
- Carminati, M., G. Butera, M. Chessa, J. De Giovanni, G. Fisher, M. Gewillig, M. Peuster, J. F. Piechaud, G. Santoro, H. Sievert, I. Spadoni, K. Walsh and V. S. D. R. Investigators of the European (2007). "Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry." Eur Heart J **28**(19): 2361-2368.
- Chen, C. P., C. J. Lin, Y. Y. Chen, L. K. Wang, S. R. Chern, P. S. Wu, J. W. Su, L. F. Chen, D. D. Town, C. W. Pan and W. Wang (2013). "3q26.31-q29 duplication and 9q34.3 microdeletion associated with omphalocele, ventricular septal defect, abnormal first-trimester maternal serum screening and increased nuchal translucency: Prenatal diagnosis and aCGH characterization." Gene **532**(1): 80-86.
- Cheng, Z., L. Lib, Z. Li, M. Liu, J. Yan, B. Wang and X. Ma (2012). "Two novel HAND1 mutations in Chinese patients with ventricular septal defect." Clin Chim Acta **413**(7-8): 675-677.
- Chessa, M., G. Butera, D. Negura, C. Bussadori, A. Giamberti, V. Fesslova and M. Carminati (2009). "Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications." Int J Cardiol **133**(1): 70-73.
- Chessa, M., M. Carminati, Q. L. Cao, G. Butera, S. Giusti, R. M. Bini and Z. M. Hijazi (2002). "Transcatheter closure of congenital and acquired muscular ventricular septal defects using the Amplatzer device." J Invasive Cardiol **14**(6): 322-327.

- Chungsomprasong, P., K. Durongpisitkul, C. Vijarnsorn, J. Soongswang and T. P. Le (2011). "The results of transcatheter closure of VSD using Amplatzer(R) device and Nit Occlud(R) Le coil." Catheter Cardiovasc Interv **78**(7): 1032-1040.
- Dalrympe, J. (1847). Diseased heart in which the root of the aorta had on opening common to the two ventricles. Trans path Soc Lond 1:58.
- DGPK (2011). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz LL6b, S.32-42  
<http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/LLaltPaedKardfinal%20.pdf>, URL. Stand 14.04.2014, 14:55 Uhr.
- DGPK (2013). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Leitlinien Ventrikelseptumdefekt. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 023/012.
- Diab, K. A., Q. L. Cao, B. N. Mora and Z. M. Hijazi (2007). "Device closure of muscular ventricular septal defects in infants less than one year of age using the Amplatzer devices: feasibility and outcome." Catheter Cardiovasc Interv **70**(1): 90-97.
- Diller, G. P. and M. A. Gatzoulis (2007). "Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease." Circulation **115**(8): 1039-1050.
- Edmunds, L. H. (2004). "Cardiopulmonary bypass after 50 years." N Engl J Med **351**(16): 1603-1606.
- Ewert, P., O. Kretschmar, B. Peters, H. Abdul Khaliq, N. Nagdyman, I. Schulze-Neick, J. Bass, T. P. Le and P. E. Lange (2004). "[Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects]." Z Kardiol **93**(2): 147-155.
- Fu, Y. C., J. Bass, Z. Amin, W. Radtke, J. P. Cheatham, W. E. Hellenbrand, D. Balzer, Q. L. Cao and Z. M. Hijazi (2006). "Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: results of the U.S. phase I trial." J Am Coll Cardiol **47**(2): 319-325.
- Gabriel, H. M., M. Heger, P. Innerhofer, M. Zehetgruber, G. Mundigler, M. Wimmer, G. Maurer and H. Baumgartner (2002). "Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood." J Am Coll Cardiol **39**(6): 1066-1071.
- Gasul, B. M., R. F. Dillon, V. Vrla and G. Hait (1957). "Ventricular septal defects; their natural transformation into the cyanotic or noncyanotic type of tetralogy of Fallot." J Am Med Assoc **164**(8): 847-853.
- Gessler, P., B. Schmitt, R. Pretre and B. Latal (2009). "Inflammatory response and neurodevelopmental outcome after open-heart surgery in children." Pediatr Cardiol **30**(3): 301-305.
- Gibbon, J. H., Jr. (1978). "The development of the heart-lung apparatus." Am J Surg **135**(5): 608-619.

- Gruyter, d. (1998). Psychrembel Klinisches Wörterbuch 258. Auflage, S. 1390.
- Haas, N. A. and U. Kleideiter (2011 a). Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, Kapitel 15.2 Ventrikelseptumdefekte, S.106-111, Thieme.
- Haas, N. A. and U. Kleideiter (2011 b). Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, I Grundlagen und Diagnostik, S. 3-72, Thieme Verlag.
- Heath, D. and J. E. Edwards (1958). "The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects." Circulation **18**(4 Part 1): 533-547.
- Hijazi, Z. M. (1999). "Transcatheter closure of ventricular septal defects: are we there yet?" Catheter Cardiovasc Interv **46**(1): 49-50.
- Hijazi, Z. M., F. Hakim, F. Al-Fadley, J. Abdelhamid and Q. L. Cao (2000). "Transcatheter closure of single muscular ventricular septal defects using the amplatzer muscular VSD occluder: initial results and technical considerations." Catheter Cardiovasc Interv **49**(2): 167-172.
- Hijazi, Z. M., F. Hakim, A. A. Haweleh, A. Madani, W. Tarawna, A. Hiari and Q. L. Cao (2002). "Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience." Catheter Cardiovasc Interv **56**(4): 508-515.
- Holzer, R., D. Balzer, Q. L. Cao, K. Lock, Z. M. Hijazi and I. Amplatzer Muscular Ventricular Septal Defect (2004). "Device closure of muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: immediate and mid-term results of a U.S. registry." J Am Coll Cardiol **43**(7): 1257-1263.
- Jacobs, E. G., M. P. Leung and J. Karlberg (2003). "Birthweight distribution in southern Chinese infants with symptomatic congenital heart disease." J Paediatr Child Health **39**(3): 191-196.
- Jacobs, J. P., R. P. Burke, J. A. Quintessenza and C. Mavroudis (2000). "Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect." Ann Thorac Surg **69**(4 Suppl): S25-35.
- Jaeger, U., K. Zellner, K. Kromeyer-Hauschild, R. Ludde, R. Eisele and J. Hebebrand (2001). "[Body height, body weight and body mass index of German military recruits. Historical retrospect and current status]." Anthropol Anz **59**(3): 251-273.
- Janorkar, S., T. Goh and J. Wilkinson (1999). "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with the use of Rashkind occluders and/or Gianturco coils: long-term follow-up in 123 patients and special reference to comparison, residual shunts, complications, and technique." Am Heart J **138**(6 Pt 1): 1176-1183.

- Jian-Jun, G., S. Xue-Gong, Z. Ru-Yuan, L. Min, G. Sheng-Lin, Z. Shi-Bing and G. Qing-Yun (2006). "Ventricular septal defect closure in right coronary cusp prolapse and aortic regurgitation complicating VSD in the outlet septum: which treatment is most appropriate?" Heart Lung Circ **15**(3): 168-171.
- Kalra, G. S., P. K. Verma, A. Dhall, S. Singh and R. Arora (1999 a). "Transcatheter device closure of ventricular septal defects: immediate results and intermediate-term follow-up." Am Heart J **138**(2 Pt 1): 339-344.
- Kalra, G. S., P. K. Verma, S. Singh and R. Arora (1999 b). "Transcatheter closure of ventricular septal defect using detachable steel coil." Heart **82**(3): 395-396.
- Kampmann, C., C. M. Wiethoff, A. Wenzel, G. Stolz, M. Betancor, C. F. Wippermann, R. G. Huth, P. Habermehl, M. Knuf, T. Emschermann and H. Stopfkuchen (2000). "Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe." Heart **83**(6): 667-672.
- Keck, E. W., Hausdorf, G. (2002). Pädiatrische Kardiologie, Urban&Fischer.
- Kidd, L., D. J. Driscoll, W. M. Gersony, C. J. Hayes, J. F. Keane, W. M. O'Fallon, D. R. Pieroni, R. R. Wolfe and W. H. Weidman (1993). "Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects." Circulation **87**(2 Suppl): I38-51.
- Kromeyer-Hauschild, K. (2001). "Monatsschrift Kinderheilkunde 149."
- Latiff, H. A., M. Alwi, G. Kandhavel, H. Samion and R. Zambahari (1999). "Transcatheter closure of multiple muscular ventricular septal defects using Gianturco coils." Ann Thorac Surg **68**(4): 1400-1401.
- Levy, R. J., A. Rosenthal, O. S. Miettinen and A. S. Nadas (1978). "Determinants of growth in patients with ventricular septal defect." Circulation **57**(4): 793-797.
- Lillehei, C. W., M. Cohen, H. E. Warden, N. R. Ziegler and R. L. Varco (1955). "The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation." Surg Gynecol Obstet **101**(4): 446-466.
- Lindinger, A., G. Schwedler and H. W. Hense (2010). "Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)." Klin Padiatr **222**(5): 321-326.
- Liu, J. C., J. Z. Zhang, Q. Li, W. Wang, H. Zhu, T. Chen, S. Q. Yu, H. Wang, G. Sun and D. Yi (2008). "Is left ventriculotomy feasible for muscular ventricular septal defects in infants?" Heart Surg Forum **11**(2): E78-81.
- Lock, J. E., P. C. Block, R. G. McKay, D. S. Baim and J. F. Keane (1988). "Transcatheter closure of ventricular septal defects." Circulation **78**(2): 361-368.

- McElhinney, D. B., D. A. Driscoll, E. R. Levin, A. F. Jawad, B. S. Emanuel and E. Goldmuntz (2003). "Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies." Pediatrics **112**(6 Pt 1): e472.
- McLean, J. (1959). "The discovery of heparin." Circulation **19**(1): 75-78.
- Michel-Behnke, I., P. Ewert, A. Koch, H. Bertram, M. Emmel, G. Fischer, R. Gitter, R. Kozlik-Feldman, R. Motz, E. Kitzmuller, O. Kretschmar and C. Investigators of the Working Group Interventional Cardiology of the German Association of Pediatric (2011). "Device closure of ventricular septal defects by hybrid procedures: a multicenter retrospective study." Catheter Cardiovasc Interv **77**(2): 242-251.
- Michel-Behnke, I., T. P. Le, B. Waldecker, H. Akintuerk, K. Valeske and D. Schranz (2005). "Percutaneous closure of congenital and acquired ventricular septal defects--considerations on selection of the occlusion device." J Interv Cardiol **18**(2): 89-99.
- Mills, N. L. and T. D. King (1976). "Nonoperative closure of left-to-right shunts." J Thorac Cardiovasc Surg **72**(3): 371-378.
- Mills, N. L. and T. D. King (2003). "Late follow-up of nonoperative closure of secundum atrial septal defects using the King-Mills double-umbrella device." Am J Cardiol **92**(3): 353-355.
- Minette, M. S. and D. J. Sahn (2006). "Ventricular septal defects." Circulation **114**(20): 2190-2197.
- Moe, D. G. and W. G. Guntheroth (1987). "Spontaneous closure of uncomplicated ventricular septal defect." Am J Cardiol **60**(8): 674-678.
- Moller, J. H., C. Patton, R. L. Varco and C. W. Lillehei (1991). "Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960." Am J Cardiol **68**(15): 1491-1497.
- Nishimura, R. A., B. A. Carabello, D. P. Faxon, M. D. Freed, B. W. Lytle, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke and P. M. Shah (2008). "ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol **52**(8): 676-685.
- Oses, P., N. Hugues, N. Dahdah, S. J. Vobecky, J. Miro, M. Pellerin and N. C. Poirier (2010). "Treatment of isolated ventricular septal defects in children: Amplatzer versus surgical closure." Ann Thorac Surg **90**(5): 1593-1598.
- Padalino, M. A., G. Stellin, L. Testolin and R. A. Neirotti (2000). "Surgical treatment of apical muscular ventricular septal defects." Eur J Cardiothorac Surg **18**(4): 500-501.

- Pedra, C. A., S. R. Pedra, C. A. Esteves, S. C. Pontes, Jr., S. L. Braga, S. R. Arrieta, M. V. Santana, V. F. Fontes and J. Masura (2004). "Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with the Amplatzer device: technical and morphological considerations." Catheter Cardiovasc Interv **61**(3): 403-410.
- Peterson, R. E. and G. T. Wetzel (2004). "Growth failure in congenital heart disease: where are we now?" Curr Opin Cardiol **19**(2): 81-83.
- Pettersen, M. D., W. Du, M. E. Skeens and R. A. Humes (2008). "Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study." J Am Soc Echocardiogr **21**(8): 922-934.
- pfm medical, K. (2013). "pfm medical ag, Nit Occlud Lê VSD."
- Preminger, T. J., S. P. Sanders, M. E. van der Velde, A. R. Castaneda and J. E. Lock (1994). ""Intramural" residual interventricular defects after repair of conotruncal malformations." Circulation **89**(1): 236-242.
- Pretre, R., P. Benedikt and M. I. Turina (1999). "Modified approach to close multiple apical ventricular septal defects." Eur J Cardiothorac Surg **16**(6): 683-685.
- Rashkind, W. J. and W. W. Miller (1966). "Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries." JAMA **196**(11): 991-992.
- Roguin, N., Z. D. Du, M. Barak, N. Nasser, S. Hershkowitz and E. Milgram (1995). "High prevalence of muscular ventricular septal defect in neonates." J Am Coll Cardiol **26**(6): 1545-1548.
- Rokitansky, C. (1875). Die Defekte der Scheidewände des Herzens, W. Braunmüller. Wien (Pathol Anat Abhdlg).
- Roos-Hesselink, J. W., F. J. Meijboom, S. E. Spitaels, R. Van Domburg, E. H. Van Rijen, E. M. Utens, A. J. Bogers and M. L. Simoons (2004). "Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years." Eur Heart J **25**(12): 1057-1062.
- Rosenthal, G. L., P. D. Wilson, T. Permutt, J. A. Boughman and C. Ferencz (1991). "Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington Infant Study." Am J Epidemiol **133**(12): 1273-1281.
- Rubio-Alvarez, V., R. Limon and J. Soni (1953). "[Intracardiac valvulotomy by means of a catheter]." Arch Inst Cardiol Mex **23**(2): 183-192.
- Schumacher, G., K. Bühlmeyer and J. Hess (2008). Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler, Kapitel 16.5 G. Schumacher, Ventrikelseptumdefekte, S. 344-353, Springer Medizin.

- Schuurmans, F. M., C. F. Pulles-Heintzberger, W. J. Gerver, A. D. Kester and P. P. Forget (1998). "Long-term growth of children with congenital heart disease: a retrospective study." Acta Paediatr **87**(12): 1250-1255.
- Shann, K. G., C. R. Giacomuzzi, L. Harness, G. J. Myers, T. A. Paugh, N. Mellas, R. C. Groom, D. Gomez, C. A. Thuys, K. Charette, J. W. Ojito, J. Tinius-Juliani, C. Calaritis, C. M. McRobb, M. Parpard, T. Chancy, E. Bacha, D. S. Cooper, J. P. Jacobs and D. S. Likosky (2008). "Complications relating to perfusion and extracorporeal circulation associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease." Cardiol Young **18 Suppl 2**: 206-214.
- Sideris, E. B., K. P. Walsh, J. L. Haddad, C. R. Chen, S. G. Ren and H. Kulkarni (1997). "Occlusion of congenital ventricular septal defects by the buttoned device. "Buttoned device" Clinical Trials International Register." Heart **77**(3): 276-279.
- Sitzmann, F. C. (2007). Pädiatrie, Kapitel 12 Herz-Kreislauf-Erkrankungen, S.337-398, Duale Reihe, Thieme.
- Soufflet, V., A. Van de Bruaene, E. Troost, M. Gewillig, P. Moons, M. C. Post and W. Budts (2010). "Behavior of unrepaired perimembranous ventricular septal defect in young adults." Am J Cardiol **105**(3): 404-407.
- Tan, M., C. Xu, S. K. Sim, A. L. Seow, T. H. Tan and S. C. Quek (2013). "Types and distribution of congenital heart defects associated with trisomy 21 in Singapore." J Paediatr Child Health **49**(3): 223-227.
- Thanopoulos, B. D. (2005). "Catheter closure of perimembranous/membranous ventricular septal defects using the Amplatzer occluder device." Pediatr Cardiol **26**(4): 311-314.
- Thanopoulos, B. D., G. S. Tsaousis, E. Karanasios, N. G. Eleftherakis and C. Paphitis (2003). "Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with the Amplatzer asymmetric ventricular septal defect occluder: preliminary experience in children." Heart **89**(8): 918-922.
- Tikkanen, J. and O. P. Heinonen (1991). "Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring." Teratology **43**(6): 591-600.
- Tofeig, M., R. G. Patel and K. P. Walsh (1999). "Transcatheter closure of a mid-muscular ventricular septal defect with an amplatzer VSD occluder device." Heart **81**(4): 438-440.
- Vaidyanathan, B., S. J. Roth, K. Gauvreau, K. Shivaprakasha, S. G. Rao and R. K. Kumar (2006). "Somatic growth after ventricular septal defect in malnourished infants." J Pediatr **149**(2): 205-209.

- Van Praagh, R., T. Geva and J. Kreutzer (1989). "Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them?" J Am Coll Cardiol **14**(5): 1298-1299.
- Varan, B., K. Tokel and G. Yilmaz (1999). "Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension." Arch Dis Child **81**(1): 49-52.
- Wahl, A. and B. Meier (2009). "Patent foramen ovale and ventricular septal defect closure." Heart **95**(1): 70-82.
- Wang, B., L. Li, X. Xie, J. Wang, J. Yan, Y. Mu and X. Ma (2010). "Genetic variation of SAL-Like 4 (SALL4) in ventricular septal defect." Int J Cardiol **145**(2): 224-226.
- Weintraub, R. G. and S. Menahem (1991). "Early surgical closure of a large ventricular septal defect: influence on long-term growth." J Am Coll Cardiol **18**(2): 552-558.
- Wilkinson, J. L. (2001). "Haemodynamic calculations in the catheter laboratory." Heart **85**(1): 113-120.
- Xuan, C., K. G. Jia, B. B. Wang, X. Y. Bai, G. Gao, Q. Yang, X. L. Wang, X. C. Liu, X. Ma and G. W. He (2013). "Identification of Two Novel Mutations of the HOMEZ Gene in Chinese Patients with Isolated Ventricular Septal Defect." Genet Test Mol Biomarkers **17**(5): 390-394.
- Xunmin, C., J. Shisen, G. Jianbin, W. Haidong and W. Lijun (2007). "Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of perimembranous ventricular septal defects." Int J Cardiol **120**(1): 28-31.
- Zartner, P., C. Christians, J. C. Stelter, V. Hraska and M. B. Schneider (2014). "Transvascular closure of single and multiple muscular ventricular septal defects in neonates and infants < 20 kg." Catheter Cardiovasc Interv **83**(4): 564-570.
- Zheng, Q., Z. Zhao, J. Zuo, J. Yang, H. Wang, S. Yu and D. Yi (2009). "A comparative study: Early results and complications of percutaneous and surgical closure of ventricular septal defect." Cardiology **114**(4): 238-243.

## 8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jochen Weil für die Überlassung dieser Dissertation und seine Hilfe und Unterstützung bedanken. Besonderer Dank gilt meinem Doktorarbeitsbetreuer Herrn Dr. med. Götz C. Müller, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch der Study Nurse N. Shegeftfard für ihre freundliche Unterstützung.

Großer Dank gilt Herrn Dr. med. Karl Robert Schirmer, ohne ihn diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre und der mich immer wieder motiviert und unterstützt hat.

Im Besonderen möchte ich meiner Familie für Kritik und die große Unterstützung danken. Großer Dank gilt meinem Mann, der mich stets motivierte, konstruktiv kritisierte und mir immer zur Seite stand.

## **9 Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist aus datenschutzrechtlichen Gründen dieser Ausgabe nicht enthalten.

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

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.

Katrin Mahler