

Aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. T. Meinertz

**Untersuchung der Ursachen von Luftembolien
während eines katheterinterventionellen Verschlusses von
Vorhofseptumdefekten und offenen Foramina ovalia**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von Fiona Hamann aus Hamburg
Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 11.05.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. St. Baldus

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Th. Meinertz

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. C. Weber

Inhaltsverzeichnis

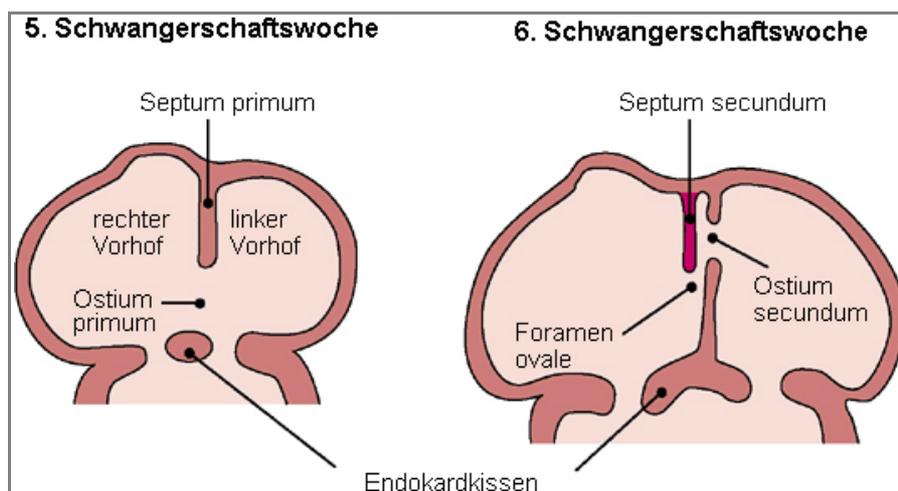
1 Einleitung.....	3
1.1 Zielsetzung der Arbeit.....	8
2 Methodik.....	10
2.1 Die ex vivo Untersuchung	10
2.1.1 Experimenteller Aufbau.....	11
2.1.2 Das Schleusensystem der Firma Amplatzer	13
2.1.3 Das Schleusensystem der Firma Cook	13
2.1.4 Das Schleusensystem der Firma Biosense Webster	14
2.2 Die klinische Studie	15
2.2.1 Einschlusskriterien	15
2.2.2 Ausschlusskriterien	16
2.2.3 Beschreibung des Patientenkollektivs	16
2.2.4 Voruntersuchungen	18
2.2.5 Während der Implantation erhobene Daten	19
2.2.6 Nachuntersuchungen	19
2.3 Der Amplatzer Occluder	20
2.3.1 Das Amplatzer Einführsystem	22
2.4 Ablauf der Intervention	23
2.4.1 Medikamentöse Therapie vor, während und nach Intervention	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Die Ergebnisse der ex vivo Untersuchung	26
3.2 Die Ergebnisse der klinischen Studie.....	29
3.2.1 Implantation unter TEE-Führung.....	30
3.2.2 Implantation mit TTE-Kontrolle.....	32
3.2.3 Patienten mit einem PFO.....	33
3.2.4 Patienten mit einem ASD.....	34
3.2.5 Wechsel der Prozedur von TTE auf TEE.....	36
3.2.6 Komplikationen während der Implantationsprozedur.....	36
3.2.7 Abbruch der Implantationsprozedur.....	37
3.2.8 Komplikationen in der Nachsorgephase.....	37
3.2.9 Propofolgabe.....	38
3.2.10 Linkatriale Druckmessung.....	39
3.2.11 Obstruktion der oberen Atemwege und darunter auftretende Veränderungen des linkatrialen Druckes	41
3.2.12 Luftembolie.....	43

4 Diskussion.....	45
4.1 Bewertung der Ergebnisse der ex vivo Untersuchung.....	51
4.1.1 Ergebnisse der unterschiedlichen Schleusensysteme.....	51
4.2 Bewertung der Ergebnisse der klinischen Studie.....	52
4.2.1 Zusammenhang der Propofolnarkose und der Veränderung der linksatrialen Druckwerte.....	53
4.2.2 Die Luftembolie.....	56
4.2.3 Vergleich der Implantationsergebnisse TEE/TTE.....	58
4.3 Abschließende Betrachtung	61
5 Zusammenfassung.....	63
6 Abkürzungen.....	64
7 Literaturverzeichnis.....	67
8 Danksagung.....	71

1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Ursachen für das Auftreten von Luftembolien während der katheterinterventionellen Therapie von angeborenen Herzfehlern auf Vorhofebene, dem Vorhofseptumdefekt (ASD) und dem offenen Foramen ovale (PFO) untersucht. Angeborene Fehlbildungen im Bereich des Herzens treten bei ca. 1% aller Neugeborenen auf und entstehen in der Embryonalphase bei der Differenzierung des Herzens. Ein Teil dieser Fehlbildungen, wie der ASD und das PFO, beruhen auf einer gestörten Entwicklung der Herzsepten. Während des embryonalen Differenzierungsprozesses wird der primitive Vorhof zunächst durch die Ausbildung des Septum primum in einen linken und einen rechten Vorhof unterteilt (s. Abb. 1). Das Septum primum wächst als Scheidewand vom Vorhofdach aus senkrecht nach kaudal. Auf dem Boden des primitiven Vorhofs entwickelt sich zeitgleich das Endokardkissen, eine Gewebeplatte durch die Vorhöfe und Ventrikel von einander getrennt werden und in dem sich die Herzklappen entwickeln. Beim Herabwachsen des Septum primum verbleibt zunächst eine breite Verbindung zwischen den Vorhöfen, das Foramen primum, bestehen. Das Foramen primum liegt oberhalb des Endokardkissens und wird erst im weiteren Verlauf, durch dessen Wachstum, verschlossen (s. Abb.1).

Abbildung Nr. 1: Anatomie des Vorhofes während der Embryonalentwicklung



Zeitgleich mit dem Verschluss des Foramen primum entwickelt sich im oberen Anteil des Septum primum, durch Rückbildungsprozesse, das Foramen secundum. Über dieses besteht erneut eine Verbindung zwischen den Vorhöfen. Im weiteren Verlauf entsteht im rechten Vorhof eine weitere Scheidewand, das Septum secundum. Dieses wächst ebenfalls von kranial aus auf das Endokardkissen zu bis es den Rand des Septum primum überragt. Zwischen den beiden Septen verbleibt das Foramen ovale [3] (s. Abb. 1).

Im embryonalen Kreislauf gelangt über das Foramen ovale sauerstoffreiches Blut aus der Vena cava inferior unter Umgehung des Lungenkreislaufs vom rechten in den linken Vorhof. Vom linken Vorhof gelangt es in den linken Ventrikel und damit in den Körperkreislauf. Erst nach der Geburt schließt sich das Foramen ovale durch die veränderten Druckverhältnisse im Lungen- und Körperkreislauf. Das Einsetzen der Spontanatmung und die Ausdehnung der Lungen führt zu einem Abfall des Widerstandes, und nachfolgend des Drucks im Lungenkreislauf. Gleichzeitig kommt es zu einem Druck- und Widerstandsanstieg im großen Kreislauf durch die Abnabelung von der Plazenta. Der Druck im linken Vorhof steigt an und übersteigt den Druck des rechten Vorhofes um ca. 5 mmHg. Durch den Druckunterschied wird das Foramen ovale zunächst funktionell verschlossen, wobei es im Verlauf der nächsten Wochen durch die Fusion von Septum primum und secundum zu einem endgültigen Verschluss des Foramen ovale kommt. Das Foramen ovale schließt sich und damit auch die Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof [32].

Zwei häufige Fehlbildungen im Bereich des interatrialen Septums sind die atrialen Septumdefekte und das offene Foramen ovale. Der Vorhofseptumdefekt stellt mit etwa 8 % eines der häufigsten angeborenen Vitien dar. Frauen sind 1,5 bis 2,5 mal häufiger betroffen als Männer. Anatomisch unterscheidet man drei Formen: den Septum primum Defekt (ASD I), den Septum-secundum-Defekt (ASD II) und den Sinus-venosus-Defekt. Der ASD I liegt im Bereich des Septum primum, oberhalb der Atrioventrikulären (AV)-Klappenebene und ist eine Variante eines atrioventrikulären Defektes, meist mit Beteiligung der AV-Klappen. Er entsteht durch einen unzureichenden Verschluss des Foramen primum durch ein fehlendes Wachstum des Endokardkissens. Der ASD II, mit 80 % die häufigste Form des Vorhofseptumdefektes,

liegt im zentralen Vorhofseptum in der fossa ovalis. Er entsteht durch eine ungenügende Entwicklung des Septum secundum in der embryonalen Phase. Es verbleibt ein Defekt von unterschiedlicher Größe, der entweder singular oder multiple ist. Der Sinus-venosus Defekt liegt unterhalb der Einmündung der oberen Hohlvene. Er ist häufig mit einer Lungenvenenfehlmündung assoziiert. Die Mehrheit der Patienten mit einem ASD wird erst im Erwachsenenalter klinisch symptomatisch. Die führenden klinischen Symptome sind Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und der pulmonalen Hypertonie mit Dyspnoe und peripheren Ödemen. Die Symptomatik entsteht in Abhängigkeit von der Größe des Defektes durch den Links-Rechtsshunt und die damit verbundene Volumenbelastung des rechten Herzens und des Lungenkreislaufs [20,31].

Bei Patienten mit einem ASD steht als Indikation für die Therapie die Volumenbelastung des rechten Herzens und des Lungenkreislaufes im Vordergrund. Durch die übermäßige Volumenbelastung kommt es zur pulmonalen Hypertonie, die wiederum zur Druckbelastung des rechten Ventrikels und zu dessen Hypertrophie führt [31]. Die Größe des Defektes ist bei der Entwicklung der pathophysiologischen Veränderungen von Bedeutung. Bei Shuntvolumina von mehr als 33 % des Herzzeitvolumens oder einer nachweisbaren Rechtsherzbelastung wird die Indikation zum Verschluss meist im Säuglings- bis Vorschulalter gestellt. Bei kleineren hämodynamisch nicht relevanten Defekten wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen, da es häufig zu einem spontanen Verschluss kommt. Nur bei ca. 20 % dieser Patienten verbleibt ein signifikanter Defekt, der dann meist im Vorschulalter verschlossen wird [31,32]. Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie wird als Standardtherapie des ASD II der chirurgische Verschluss mittels direkter Naht oder wie bei der Korrektur des ASD I, durch Einbringen eines Perikard- / Kunststoffpatch empfohlen. Der Sinus-venosus-Defektes wird mit einer Perikard- / Kunststofftunnelpatchplastik zur Umleitung des Lungenvenenblutes in den linken Vorhof versorgt. Ein katheterinterventioneller Verschluss, als alternative Therapie ist nur beim ASD II, ohne Lungenvenenfehleimündung möglich [24].

Das Foramen ovale ist im eigentlichen Sinne kein Defekt, da es in der Embryonalphase zur Etablierung eines Umgehungskreislaufs, physiologischer Weise geöffnet ist.

Bei 20-25 % aller Menschen persistiert aber auch nach der Geburt ein PFO. Bei Patienten mit einem PFO kann es bei einer passageren Druckerhöhung in der Lungenstrombahn z. B durch Husten oder ein Valsalva-Manöver zu einem Blutstrom vom rechten in den linken Vorhof kommen, also zu einem Rechts-Linksshunt. Für sich allein hat das PFO und der passagere Rechts-Linksshunt keinen Krankheitswert. Erst nach dem Auftreten einer cerebralen Ischämie in Form einer transitorischen-ischämischen Attacken (TIA), eines prolongierten, reversiblen, ischämischen, neurologischen Defiziten (PRIND), oder eines Insults erlangt das PFO eine pathologische Bedeutung und man spricht von einem symptomatischen PFO. Das Risiko für das Auftreten einer cerebralen Ischämie erhöht sich wenn zusätzlich zu einem PFO ein Vorhofseptumaneuryma (ASA) besteht. Das ASA wird definiert als Vorwölbung des interatrialen Septums um mehr als 10 mm in die Vorhöfe. In diversen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einem PFO, einem ASA und ischämischen Schlaganfällen bei Patienten unter 60 Jahren gefunden werden, wobei die Ursache hierfür in einer paradoxen Embolie vermutet wird. Als Folge einer Thrombose, meist der tiefen Beinvenen, kann es, unter Umgehung des Lungenkreislaufes zur Embolisation über das PFO in den Körperkreislauf und damit in die cerebralen Gefäße kommen [20,31,32]. Erstbeschreiber dieses Phänomens war 1877 der Pathologe J. Cohnheim, der während einer Sektion an einer 35 jährigen Frau, die an einem ischämischen Hirninfarkt verstorben war, einen Thrombus im PFO fand [9].

Nach den derzeitigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie werden Patienten mit einem alleinigen PFO, gleich welcher Größe, und erstem zerebralen, ischämischen Ereignis mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der Dosierung 100-300 mg oral therapiert. Tritt ein Rezidiv unter der ASS-Medikation auf, oder besteht ein symptomatisches PFO mit ASA erfolgt eine orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0-3,0 für mindestens 2 Jahre. Bei weiteren ischämischen Ereignissen oder bestehenden Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, ist der Verschluss des PFO indiziert. Dieses erfolgt katheterinterventionell, oder in Ausnahmefällen chirurgisch [29].

Mit dem katheterinterventionellen Verschluss von Defekten auf Vorhofebene steht seit den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine minimal-invasive Alternative zu den Standardtherapien zur Verfügung. Durch zahlreiche Modifikationen der Prothesen und Verbesserungen der Implantationstechnik zeichnet sich der interventionelle Verschluss mittlerweile durch eine geringe Mortalität und Morbidität aus, wobei er hinsichtlich der Komplikationen und Erfolgsraten mit den chirurgischen, oder medikamentösen Standardtherapien vergleichbar ist [4,16,33]. Eine Einschränkung erfährt das Verfahren dadurch, dass es nur zur Therapie des atrialen Septumdefekts vom secundum Typ ohne Lungenvenenfehlmündung und des symptomatischen, offenen Foramen ovales einsetzbar ist. Andere Vorhofseptumdefekte wie der ASD I oder der Sinus-venosus-Defekt können zur Zeit noch nicht katheterinterventionell verschlossen werden.

Zu den Komplikationen, die während oder nach einem interventionellen Verschluss auftreten können, wurden bereits verschiedene Studien und Einzelfallberichte veröffentlicht. In einer repräsentativen Zulassungsstudie für eine Prothese der Firma AGA Medical Corporation [1] lag die Inzidenz für schwere Nebenwirkungen bei 1,6 % und für leichte Nebenwirkungen bei 6,1 %. Die häufigste schwere Komplikation war mit 0,7 % die Embolisation der Prothese mit anschließendem chirurgischen Eingriff zur Bergung. Schwere Arrhythmien, die eine wesentliche Behandlung erforderlich machten, traten bei 0,5 % der Patienten auf, leichte Arrhythmien bei 3,4 % der Patienten. Zu einer Thrombenbildung an der Prothese, mit der Gefahr einer erneuten Thrombembolie, kam es bei ca. 0,7 % der Patienten. Die Häufigkeit einer allergischen Reaktion lag bei 0,5 %. Diese Ergebnisse bestätigten sich in den nach der Markteinführung durchgeführten unabhängigen Studien [14,16]. Im Rahmen der klinischen Anwendung zeigten sich auch seltene Komplikationen, wie das Auftreten von Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienzen beim Verschluss von großen Defekten, bei denen nur ein geringer Befestigungssaum bestand [14]. Eine späte Thrombenbildung an der Prothese mit Thrombembolie nach Abschluss der medikamentösen Therapie [30]. Oder auch das Auftreten einer Aortenklappenendokarditis 5 Monate nach der Implantationsprozedur mit septischen Embolien [7]. Zu den schwersten

Spätkomplikationen nach einer Prothesen-Implantation zählt die Erosionen der atrialen Wand mit nachfolgender Perikardtamponade. Sie entsteht durch eine mechanische Irritation der atrialen Wand durch den Kontakt mit der Prothese, wobei die Erosion der Wand zur Perforation und anschließend zur Perikardtamponade führt [39]. Neben den beschriebenen Komplikationen kommt es in seltenen Fällen zu einer periinterventionell auftretenden Luftembolie [5,15,16,21]. Bisher liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit dieser schwerwiegenden Komplikation vor.

Im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE) sind seit 1996 ca. 700 Patienten mit einem Vorhofdefekt katheterinterventionell mit geeigneten Prothesen therapiert worden. Die Implantationsprozeduren erfolgten im Katheterlabor an überwiegend spontan atmenden Patienten. Die Positionierung der Prothese im Defekt wurde durch eine transösophageale Echokardiographie kontrolliert, damit die Patienten diese besser tolerierten, bekamen sie Propofol zur Sedierung. Im Rahmen der katheterinterventionellen Prozedur kam es zweimal zu einer hämodynamisch relevanten Luftembolie. Beide Patienten bei denen die Luftembolie auftrat, wurden reanimationspflichtig, der eine Patient durch das Auftreten einer Asystolie, der andere durch einen symptomatischen AV-Block dritten Grades. Die Patienten überlebten die Embolie ohne Residuen, da sich unter der Reanimation wieder ein stabiler Sinusrhythmus einstellte. Auffällig war, dass vor der Luftembolie bei beiden Patienten eine veränderte Atmung mit einem schnarchendem Geräusch aufgetreten war.

Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Hypothese formuliert, dass ein Zusammenhang zwischen der Propofolgabe, dem Auftreten der auffälligen Atmung und der Luftembolie bestehen könnte.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob eine Propofolsedierung zur Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie während einer linksatrialen Katheterintervention das Auftreten einer Luftembolie begünstigt. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass es bei spontan atmenden Patienten während der Prozedur, durch die Propofolsedierung zu einem Kollaps der oberen Atemwege kommt und anschließend

die Atemtätigkeit des Patienten gegen die kollabierten, oberen Atemwege zu einer Verstärkung des negativen, intrathorakalen Druckes führt. Dieses hat wiederum eine direkte Auswirkungen auf das Herz und die linksatrialen Druckwerte, da mit sinkendem intrathorakalem Druck auch der linksatriale Druck sinkt. Ein niedriger linksatrialer Druck begünstigt das Risiko für das Auftreten einer Luftembolie, während des katheterinterventionellen Eingriffs. Eine weitere Zielsetzung der Arbeit ist der Vergleich von zwei unterschiedlichen Implantationsverfahren bezüglich ihrer Erfolgs- und Komplikationsraten.

2 Methodik

Die Methodik dieser Arbeit ergab sich aus der Fragestellung. Um die gestellte Hypothese zu beweisen, waren zwei unterschiedliche, methodische Ansätze notwendig. Zum einen wurde eine ex vivo Untersuchung durchgeführt, in der drei Schleusensysteme unter Laborbedingungen getestet wurden. Zum anderen wurde eine klinische Studie durchgeführt, in der retrospektiv ein Patientenkollektiv charakterisiert wurde. Abschließend wurden die Ergebnisse der ex vivo Untersuchung und der klinischen Studie zusammengetragen, ausgewertet und verglichen.

2.1 Die ex vivo Untersuchung

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde untersucht, ob es bei einem intakten Schleusensystem überhaupt zu einer Luftembolie kommen kann, oder ob ein vorbestehender Defekt vorhanden sein muss. Wenn eine Embolie möglich wäre, sollte gezeigt werden bei welchen Druckwerten sie auftritt und wie sie entsteht. Dafür wurden drei unterschiedliche Schleusensysteme getestet. Ein 12 F (F= French = 0,33 mm) William Cook Transseptal Check-Flo Introducer, ein 10 F Amplatz TorqVue Delivery System und ein Preface 8F sheath (Biosense Webster) (vgl. Tab. 1).

Tabelle Nr. 1: Liste der verwendeten Instrumente

<i>Instrumente</i>	<i>Hersteller</i>
0,035 inches Amplatz Superstiff Führungsdraht	Boston Scientific, Miami, FL
TSCF 0,035 inch Implantationsdraht der Firma Cook	William Cook Europe, Bjaeverskov, Dänemark
5 F Multipurpose – Katheter	Celsius Thermistor, Biosense Webster
7 F Multipurpose – Katheter	Celsius Thermistor, Biosense Webster
10 F Amplatz TorqVue Delivery System	AGA Medical, North Plymouth, MN
8 F Preface sheath	Biosense Webster, Diamond Bar, CA
12 F Mullins Transseptal Check-Flo Introducer	William Cook Europe, Bjaeverskov, Dänemark

Alle drei Schleusensysteme werden für Katheterinterventionen im linken Vorhof eingesetzt. Zwei dieser Systeme werden zur Prothesenimplantation bei Vorhofdefekten

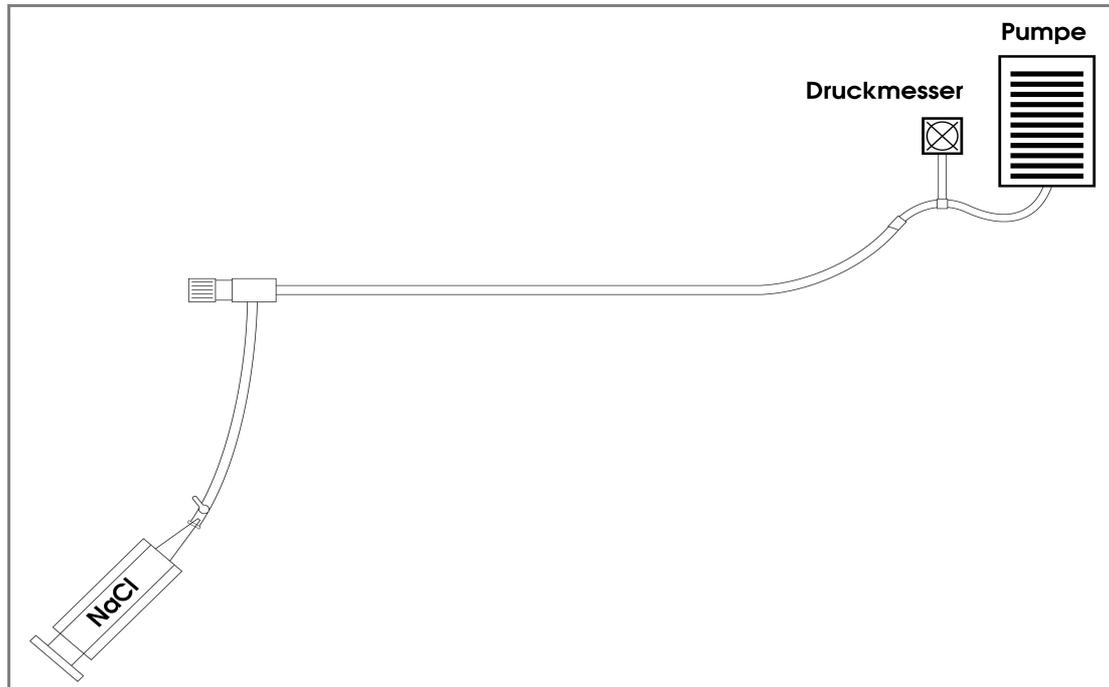
eingesetzt. Das dritte wird hauptsächlich zur interventionellen Therapie von Herzrhythmusstörungen verwendet.

2.1.1 Experimenteller Aufbau

Die Versuchsreihen wurden im Herzkatheterlabor des UKE durchgeführt. Es wurden drei Schleusensysteme getestet. Jeder Test wurde insgesamt dreimal durchgeführt. Der Versuchsaufbau war bei allen Testreihen gleich (s. Abb. 2) und sah folgendermaßen aus: An die jeweilige Schleuse wurde am proximalen Ende ein Druckmesser und hinter dem Druckmesser eine Absaugpumpe angeschlossen. Die Pumpe war in Ihrer Absaugstärke stufenlos verstellbar von 0 bis -250 mmHg. Die vom Druckmesser aufgenommenen Werte wurden am Monitor sichtbar gemacht und gleichzeitig aufgezeichnet (Laborsystem, Bard Electrophysiology, Lowell, MA). Vor Versuchsbeginn wurde das Schleusen- und das Schlauchsystem mit Kochsalz-Lösung gespült, danach wurde ein Nullabgleich zur Atmosphäre durchgeführt. Nach dem Nullabgleich wurde langsam der Druck in der Absaugpumpe im Verhältnis zum atmosphärischen Druck erniedrigt. Trat keine Luftembolie auf wurde der Druck bis auf das Minimum von -250 mmHg unter atmosphärischem Druck gesenkt. Trat eine sichtbare Luftembolie auf, wurde der Druck nicht weiter abgesenkt. Die entstehenden Druckkurven wurden permanent aufgezeichnet und später ausgewertet. Gleichzeitig wurde das Zeitintervall gemessen bis Luftblasen am Ende der Schleuse im Schlauch sichtbar wurden.

Es wurde immer nach dem gleichen Prinzip verfahren. Zuerst wurden die Schleusen dreimal allein, also ohne Instrumente, getestet. Als nächstes wurde ein Implantationsdraht der Firma Bosten Scientific (0,035 inches Amplatz Superstiff, Bosten, Scientific, Miami, FL) in die gespülte Schleuse eingeführt und mit liegendem Draht der Absaugdruck gesenkt. Daraufhin wurde mit liegendem Implantationsdraht der Firma Cook (TSCF 0,035 inches standard guide wire, William Cook Europe, Bjaeverskov), und mit liegendem 7 F Multipurpose-Katheter (Celsius Thermister, Biosense Webster) gemessen. Bei der Amplatz-Schleuse wurden zwei zusätzliche Messungen durchgeführt. Einmal mit beweglichem und einmal mit geschlossenem Y-Stück und liegendem Implantationsdraht der Firma Cook. Jede Messung mit einem liegendem Instrument wurde ebenfalls dreimal durchgeführt.

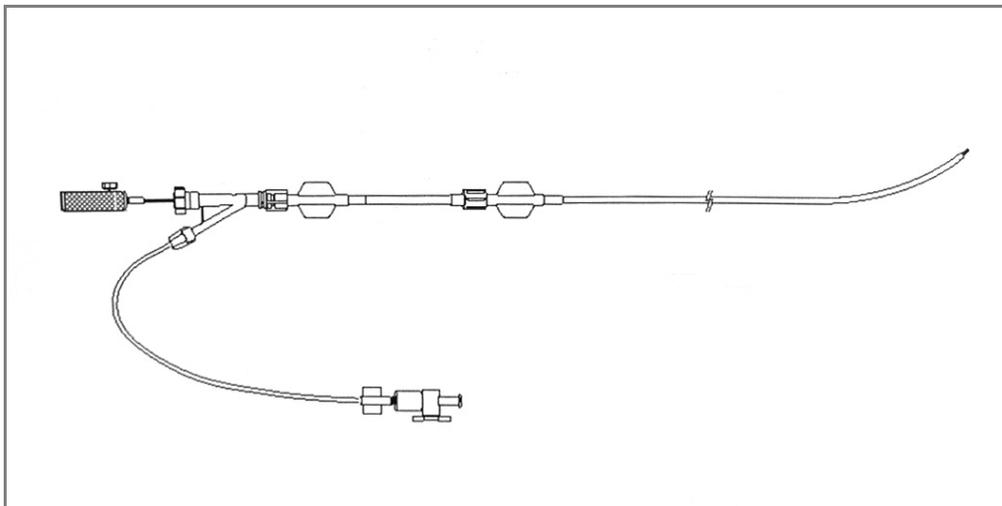
Abbildung Nr. 2: Versuchsaufbau



2.1.2 Das Schleusensystem der Firma Amplatzer

Von der Firma Amplatzer wurde das Schleusensystem: Amplatzer TorqVue Delivery System (vgl. Tab. 1) in der Größe 10 F getestet. Die Schleuse dient zur Platzierung und Implantation der verschiedenen Amplatzer-Vorhofprothesen. Zur Implantation wird die Schleuse über die Vena femoralis im rechten Vorhof platziert. Am distalen Ende der Schleuse befindet sich ein sog. Y-Stück, das das Einführen der Prothese vereinfachen soll. Proximal davon wird ein Druckabnehmer konnektiert, über den die intrakardialen Drücke gemessen werden können. Über den darauf folgenden Schleusenschaft kann die Prothese direkt im Defekt platziert werden (s. Abb. 3).

Abbildung Nr. 3: Amplatzer TorqVue Delivery System

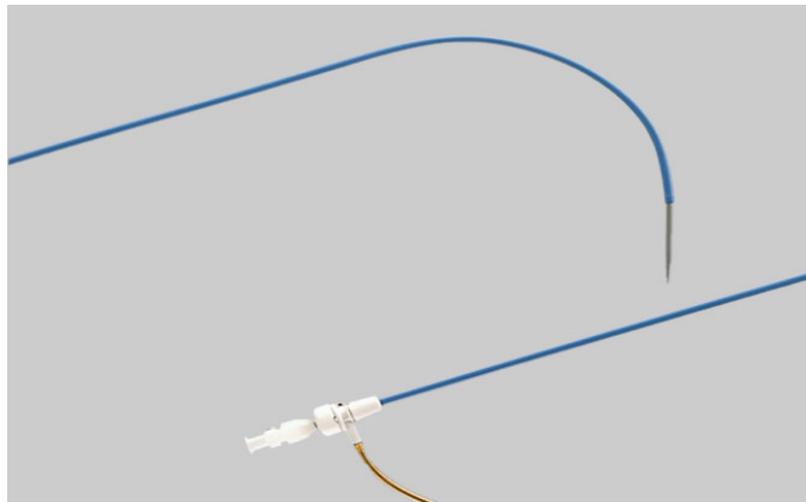


2.1.3 Das Schleusensystem der Firma Cook

Von der Firma Cook wurde das Schleusensystem: William Cook Transseptal Check-Flo Introducer (vgl. Tab. 1) in der Größe 12 F getestet. Die Schleuse dient wie die Amplatzer- Schleuse zur Implantation von Prothesen zum Verschluss von ASD und PFO. Sie wird über die Vena femoralis eingeführt und im rechten Vorhof platziert. Am distalen Ende wird die Schleuse mit der Prothese beladen. Proximal davon liegt der Druckaufnehmer zur Messung des intrakardialen Druckes. Über den Schleusenschaft

kann die Prothese wie bei der Amplatz-Schleuse direkt im Defekt platziert werden (s. Abb. 4).

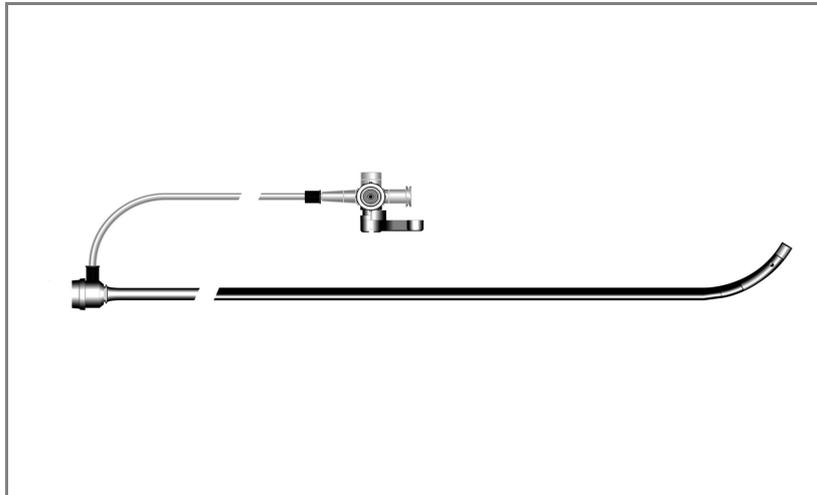
Abbildung Nr. 4: William Cook Transseptal Check-Flo Introducer



2.1.4 Das Schleusensystem der Firma Biosense Webster

Von der Firma Biosense Webster wurde das Schleusensystem: Preface 8F sheath getestet. Die Preface- Schleuse wird im Gegensatz zu der Amplatz- und Cook- Schleusensystemen nicht zur Implantation von Vorhofprothesen eingesetzt, sondern zur katheterinterventionellen Therapie von Herzrhythmusstörungen. Sie wird ebenfalls über die Vena femoralis im rechten Vorhof platziert. Auch bei dieser Schleuse befindet sich proximal der Beladungsstelle ein Druckaufnehmer. Die Preface-Schleuse wurde getestet, um auszuschließen, dass die Luftembolie ein spezifisches Problem der Schleusensysteme ist, die zur Implantation von Vorhofprothesen verwendet werden (s. Abb. 5).

Abbildung Nr. 5: Biosense Webster, Preface 8F sheath



2.2 Die klinische Studie

Im Rahmen der klinischen Studie wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv aus 90 konsekutiven Patienten untersucht. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob und wie sich die atrialen Drücke unter einer Propofolsedierung verändern und es sollten zwei Implantationsverfahren mit einander verglichen werden. Alle Patienten wurden 2005 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf katheterinterventionell untersucht, um mit einer Vorhofprothese versorgt zu werden. Die Patienten hatten entweder einen ASD II oder ein symptomatisches PFO. Es wurden ausschließlich Amplatzer-Septal-Occluder und Amplatzer-PFO-Occluder (AGA Medical, North Plymouth, MN) implantiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen 2005 eine Katheterintervention zur Therapie eines ASD II oder PFO durchgeführt wurde, auch wenn der Implantationsversuch nicht erfolgreich war.

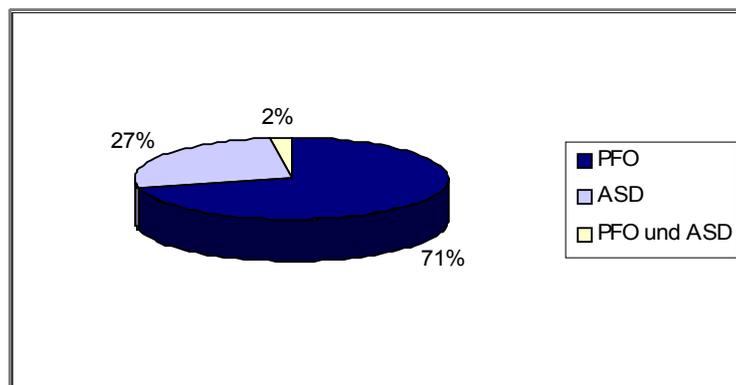
2.2.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei deren Voruntersuchung festgestellt wurde, dass bei ihnen eine katheterinterventionelle Therapie nicht möglich ist und aus diesem Grund auch kein Implantationsversuch unternommen wurde.

2.2.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf wurden im Jahr 2005, 90 Patienten katheterinterventionell untersucht, um mit einem Amplatzer-Occluder versorgt zu werden. Von diesen Patienten hatten 64 ein symptomatisches, offenes Foramen ovale, 24 einen atrialen Septumdefekt vom secundum Typ und zwei Patienten hatten sowohl ein offenes Foramen ovale, als auch einen atrialen Septumdefekt vom secundum Typ (s. Diagramm 1).

Diagramm Nr. 1: Anteil der Defektarten am Gesamtkollektiv



Von den 64 Patienten mit einem offenen Foramen ovale waren 37 weiblich und 27 männlich. Die mittlere Körpergröße lag bei $173,3 \pm 9$ cm, das mittlere Gewicht bei $77,2 \pm 15$ kg. Das mittlere Alter betrug $46,2 \pm 13$ Lebensjahre. Der jüngste Patient war 16 und der älteste 72 Jahre alt (vgl. Tab. 2).

Tabelle Nr. 2: Patienten mit einem PFO

<i>PFO Patienten</i>	<i>Geschlecht</i>		<i>Alter (Jahre)</i>				<i>Größe (cm)</i>		<i>Gewicht (kg)</i>	
	w	m	Min	Max	M	SD	M	SD	M	SD
64	37	27	16	72	46,2	12,6	173,3	8,7	77,2	15,1

Von den 24 Patienten mit einem atrialen Septumdefekt waren 21 weiblich und 3 männlich. Die mittlere Größe lag bei 168,0±9 cm, das mittlere Gewicht bei 65,6±15 kg. Das mittlere Alter betrug 50,5±16 Lebensjahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre alt und der älteste 80 (vgl. Tab. 3).

Tabelle Nr. 3: Patienten mit einem ASD II

<i>ASD Patienten</i>	<i>Geschlecht</i>		<i>Alter (Jahre)</i>				<i>Größe (cm)</i>		<i>Gewicht (kg)</i>	
	w	m	Min	Max	M	SD	M	SD	M	SD
24	21	3	19	80	50,5	15,9	168	9,3	65,6	14,6

Von den beiden Patienten, die sowohl einen ASD, als auch ein PFO hatten, war der eine männlich, 62 Jahre alt, 175 cm groß und 73 kg schwer. Der andere Patient war weiblich, 46 Jahre alt, 174 groß und 79 kg schwer.

Die häufigsten Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv waren: mit 30 % der arterielle Hypertonus (27 Patienten), mit 12 % die Hyperlipoproteinämie (11 Patienten), mit 7 % die Herzrhythmusstörungen (7 Patienten) und mit 4 % die koronare Herzkrankheit (4 Patienten). Seltenerer Begleiterkrankungen waren chronische Erkrankungen des Bronchialsystems (4 Patienten, 4 %), Klappenvitien (3 Patienten, 3 %), Migräne (2 Patienten, 2 %) und Diabetes mellitus (1 Patient, 1 %). 32 Patienten (35 %) hatten keine weiteren Begleiterkrankungen (vgl. Tab. 4).

Tabelle Nr. 4: Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv

<i>Begleiterkrankungen</i>	<i>arterieller Hypertonus</i>	<i>koronare Herzkrankheit</i>	<i>Hyperlipoproteinämie</i>	<i>Herzrhythmusstörungen</i>	<i>Migräne</i>
PFO	19 (30%)	2 (3%)	10 (15%)	2 (3%)	2 (3%)
ASD	8 (33%)	2 (8%)	1 (4%)	5 (20%)	0

Indikationen für den Verschluss waren beim PFO neurologische Erkrankungen. Es wurde zwischen einem Insult, einer TIA und einem PRIND unterschieden. Beim ASD war die pulmonale Hypertonie und die Rechtsherzbelastung die häufigste Indikation (vgl. Tab. 5).

Tabelle Nr. 5: Indikationen zur Implantationen

<i>Indikationen</i>	<i>Insult</i>	<i>TIA</i>	<i>PRIND</i>	<i>Rechtsherzbelastung</i>	<i>PHT</i>
PFO (n=64)	56	8	0	0	0
ASD (n=24)	0	0	0	22	8
ASD und PFO (n=2)	0	1	0	1	0

2.2.4 Voruntersuchungen

Alle Patienten wurden präinterventionell echokardiographisch untersucht. Es wurde immer zuerst eine transthorakale Untersuchung durchgeführt und im Anschluss eine transösophageale. Hierbei wurde die Art des Defektes, dessen Größe, eventuelle Shuntvolumina und Begleitbefunde, wie atriale Septumaneurysmata, Klappenfehler, Myokardhypertrophien und Thromben dokumentiert. Außerdem wurden die Indikation für die Occluder-Implantation überprüft, die Begleiterkrankungen dokumentiert und mögliche Risikofaktoren und alternative Therapieverfahren abgeklärt. Zudem wurde ein EKG und ein Röntgenbild des Thorax angefertigt, sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

2.2.5 Während der Implantation erhobene Daten

Während der Implantation wurde bei allen Patienten der Blut- und Sauerstoffpartialdruck gemessen. Es wurde die verabreichte Propofolmenge dokumentiert sowie Durchleuchtungszeit und Flächendosisprodukt. Bei einem Teil der Patienten (n= 54) wurden die links-atrialen Druckwerte während der Prozedur bestimmt und in Form von Druckkurven dokumentiert. Aus den Druckkurven wurde der diastolische (LA diast) und der systolische (LA sys) linksatriale Druck vor der Propofolgabe (prä) und nach der Propofolgabe (post), sowie der mittlere LA-Druck (LA mean) vor und nach Propofolgabe bestimmt. Dann wurde die Atemmodulation vor und nach der Propofolgabe abgelesen, sowie der negative Peak, also der niedrigste auftretende LA-Druck. Es wurde bestimmt, ob ein Nulldurchgang vor und nach Propofolgabe stattgefunden hatte und ob der Nulldurchgang nur inspiratorisch oder sowohl inspiratorisch wie expiratorisch aufgetreten war. Die Größe des ASD wurde durch Ballon „sizing“ bestimmt. Shuntvolumina wurden durch eine Kontrastmittelapplikation bestimmt. Bei entsprechender Indikation wurde bei einem Teil der Patienten eine Koronarangiographie, ein Rechtsherz- oder ein Linksherzkatheter durchgeführt. Außerdem wurde durch eine echokardiographische Untersuchung das Ergebnis dokumentiert bzw. die Implantation überwacht.

2.2.6 Nachuntersuchungen

Nach der Implantation wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen, nämlich nach einem Tag, einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten nachuntersucht. Die Nachuntersuchung umfasste eine Anamneseerhebung auf eventuelle Komplikationen, sowie eine Echokardiographie. Die erste Untersuchung erfolgte einen Tag nach der Prozedur. Es wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um noch einmal die Lage und Funktion des Occluders zu überprüfen. Der nächste Kontrolltermin wurde einen Monat nach Implantation vereinbart und der Patient wurde zu diesem Zeitpunkt transösophageal echokardiographisch untersucht. Drei Monate nach der Implantation wurde wiederum eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, dann nach sechs Monaten und nach einem Jahr eine transösophageale Echokardiographie. Bei den Nachuntersuchungen wurde zum einen auf die Dichtigkeit

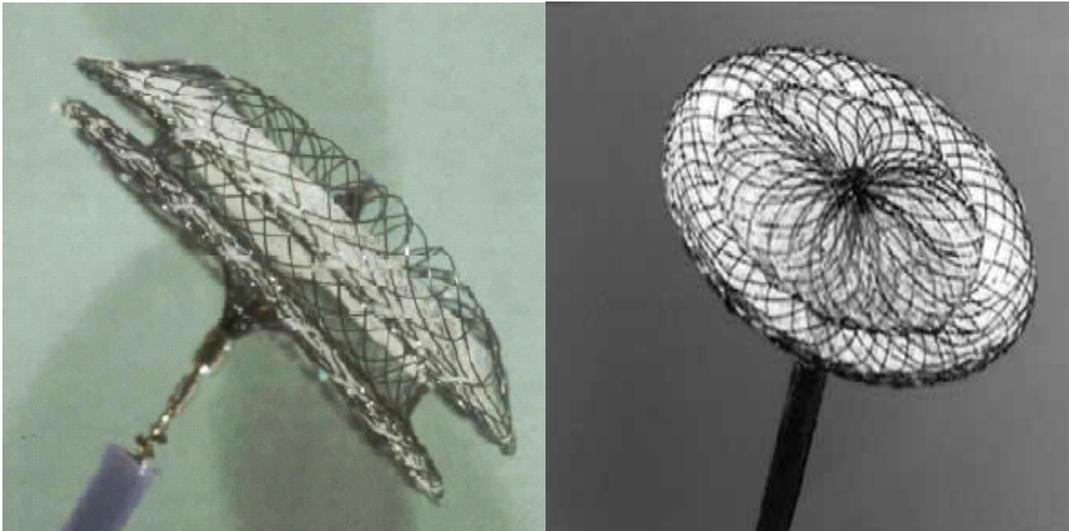
des Occluders geachtet und, falls vorhanden, die Menge des jeweiligen Shuntvolumens dokumentiert, zum anderen wurde auf neuauftretene Komplikationen wie Thrombenbildung oder Herzrhythmusstörungen geachtet.

2.3 Der Amplatzer Occluder

Alle Patienten der klinischen Studie wurden mit einem Amplatzer-Septal-Occluder für Vorhofseptumdefekte oder einem Amplatzer-PFO-Occluder für offene Foramina ovalia der Firma AGA Medical Corporation versorgt. Der Amplatzer Occluder ist eine sich selbst zentrierende, selbstexpandierende Doppelschirm-Prothese. Er besteht aus einem flexiblen, super elastischen Nitinol-Drahtgeflecht aus 0,1 mm starken Drähten, das mit Dacron (Polyester) ausgekleidet ist. Nitinol ist eine Legierung, die zu 45 % aus Nickel und zu 55 % aus Titan besteht. Sie gehört zu den sog. Form-Gedächtnis-Legierungen, die nach mechanischer Verformung selbständig in ihre Ausgangsform zurückstreben. Durch diese mechanische Rückstellkraft ist die Prothese selbstexpandierend. Die Dacron-Auskleidung soll dem sofortigen Verschluss des Defektes nach Implantation dienen. Das Nitinol-Drahtgeflecht bildet einen Doppelschirm mit einem rechts atrialen und einem links atrialen Schirmanteil, die durch einen zylindrischen Steg mit einander verbunden sind. Der zylindrische Steg entspricht einem zentralen Stent, mit unterschiedlich wählbarem Durchmesser. Der zentrale Stent sollte möglichst genau die Größe des Defekts haben, da sich der Occluder dadurch selbständig im Defekt zentriert. Die Doppelschirme müssen den Defekt überragen, damit die selbständige Befestigung der Prothese im Defekt gelingt. Dafür ist es wichtig, dass vor der Implantation die Defektgröße möglichst genau bestimmt wird und ein genügend großer Saum um den Defekt herum zur Verfügung steht. Die Messung der Defektgröße geschieht invasiv mit Hilfe eines Ballon-Okklusionskatheters (weitere Beschreibung siehe Kapitel 2.4). Auf der rechtsatrialen Seite der Prothese befindet sich ein Gewinde, in das der Implantationsdraht eingeschraubt wird. Wenn die Prothese richtig im Defekt positioniert ist, wird der Occluder hier vom Implantationsdraht gelöst, indem der Implantationsdraht aus dem Gewinde gedreht wird. Damit ist die Implantation abgeschlossen und der Occluder verbleibt im Defekt. Die Amplatzer Occluder werden

nach dem zu versorgenden Defekt in Occluder für Vorhofseptumdefekte und offene Foramina ovalia eingeteilt (s. Abb. 6).

Abbildung Nr. 6: Amplatzer-Septal-Occluders links und
Amplatzer-PFO-Occluder rechts

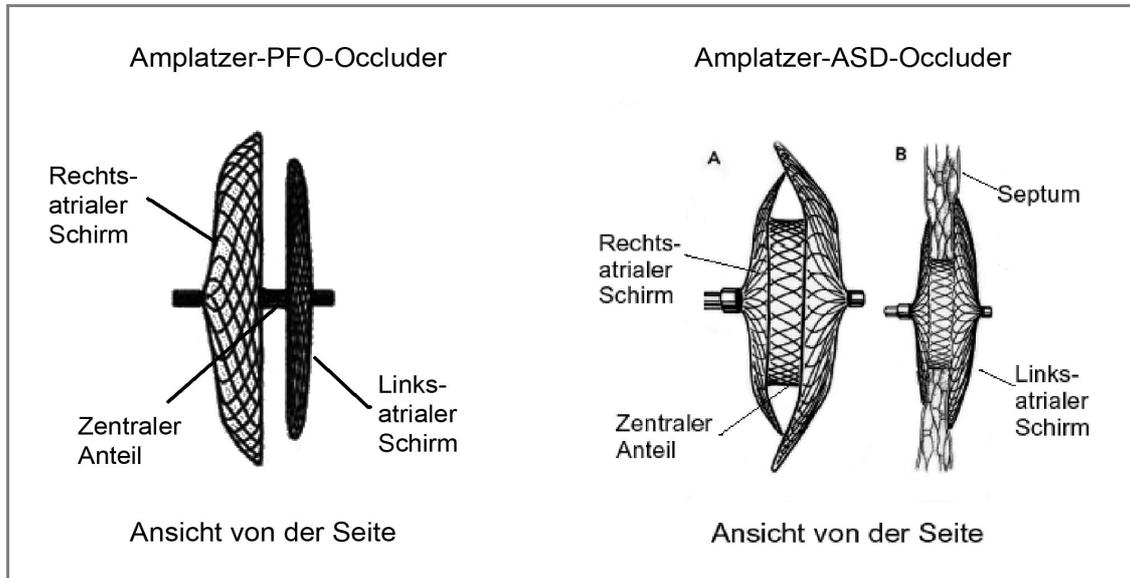


Amplatzer-Septal-Occluder für Vorhofseptumdefekte:

Beim Vorhofseptumdefekt vom secundum Typ ist die Strömungsrichtung des Blutflusses vom linken in den rechten Vorhof (Links-Rechtshunt) gerichtet. Um dieser Belastung gerecht zu werden, ist beim Amplatzer-Septal-Occluder für Vorhofseptumdefekte der linksatriale größer als der rechtsatriale Schirm. Somit kann die stärkere Druckbelastung besser aufgefangen werden und die Prothese verschließt und hält sich besser im Defekt (s. Abb. 6 und 7).

Für den Verschluss von Vorhofseptumdefekten sind Größen von 4 mm bis 38 mm erhältlich, so dass auch größere Defekte bis 38 mm mittlerweile katheterinterventionell verschlossen werden können.

Abbildung Nr. 7: Die Amplatzer-Occluder (Skizze)



Amplatzer- PFO- Occluder für offene Foramina ovalia:

Beim offenen Foramen ovale ist die Strömungsrichtung des Blutflusses vom rechten in den linken Vorhof (Rechts-Linksshunt) gerichtet. Hier ist der rechts atriale Anteil des Doppelschirms dementsprechend größer als der linke. Auch hier dient diese Tatsache dem besseren Verschluss und der besseren Fixierung der Prothese im Defekt (s. Abb. 6 und 7).

Für den Verschluss von offenen Foramina ovalia sind Größen von 18 mm bis 35 mm erhältlich.

2.3.1 Das Amplatzer Einführsystem

Das Amplatzer Einführsystem besteht aus der bereits beschriebenen Einführschleuse, einem Dilatator, einer Ladehilfe, einem Kunststoffgriff und einem Einführdraht (Implantationsdraht). Beschreibung der Einführschleuse (s. Kapitel 2.1.2). Der Dilatator dient der leichteren Gewebepenetration. Die Ladehilfe erleichtert das Einführen des Occluders in die Einführschleuse. Der Kunststoffgriff erleichtert die Führung des Occluders und dient als Griff zum Abtrennen (Abschrauben) des Einführdrahts vom Implantat. Der Einführdraht wird zur Implantation der Prothese eingesetzt. Diese wird auf die distale Spitze des Implantationsdrahts geschraubt und so im Defekt platziert. In

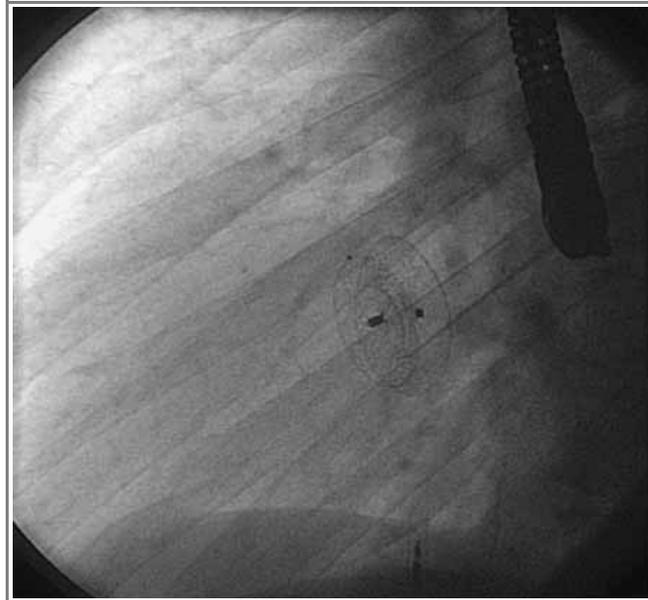
der richtigen Position wird der Draht dann aus dem Gewinde geschraubt und damit die Prothese freigesetzt.

2.4 Ablauf der Intervention

Die Intervention erfolgte im Herzkatheterlabor unter einer Sedierung durch Midazolam, Propofol, oder ohne eine Sedierung. Nach anatomischen Gesichtspunkten wurde während der Prozedur entweder eine kontinuierliche transösophagiale Echokardiographie (TEE) oder eine radiologische Kontrolle mit anschließender transthorakaler Echokardiographie durchgeführt. Komplizierte Fälle wurden von vornherein unter einer kontinuierlichen TEE-Kontrolle durchgeführt. Bei allen Patienten wurde zunächst die linke Vena femoralis punktiert und eine Schleuse in der entsprechenden Größe eingebracht. Danach erfolgte bei Patienten mit einem ASD Typ II eine Shunt- und Druckkurvenbestimmung in den Herzhöhlen. Anschließend wurde der linke Vorhof mit einem 6 F Multipurpose Katheter (Mansfield Meditech. Corp., New Jersey) sondiert und nach Platzierung des Katheters in der linken oberen Lungenvene gegen einen Führungsdraht (0,035 inches, Amplatz Superstiff, Bosten Scientific, Watertown, MA, USA) gewechselt. Daraufhin wurde die Größe des Defekts mit einem Ballonkatheter ausgemessen. Der Ballonkatheter wurde hierfür entlüftet und anschließend über den in der linken oberen Lungenvene platzierten Führungsdraht in den linken Vorhof vorgeschoben. Daraufhin wurde der Ballon mit verdünnter Kontrastmittellösung auf die maximale Größe gefüllt und gegen das atriale Septum gezogen. Mit einem Decrement von jeweils 1 ml wurde das Volumen aus dem Ballon abgelassen bis der Ballon den Defekt passieren konnte. Die maximale Ballongröße, die gerade das interatriale Septum von links nach rechts passierte, wurde als gedehnte links-rechts Defektgröße bezeichnet. Analog wurde durch Verschieben des Ballons von rechts- nach linksatrial die gedehnte rechts-links Defektgröße bestimmt. Die jeweilige Ballongröße wurde in der transösophagialen Echokardiographie, oder radiologisch vermessen und das enthaltene Volumen der Kontrastmittellösung an der Spritzenskalierung abgelesen. Der korrespondierende Ballondurchmesser wurde nach Entfernen des Katheters und erneutem Einbringen des zuvor bestimmten Kontrastmittelvolumens mit einer Schublehre gemessen. Die größere der beiden gedehnten Defektgrößen bestimmte die

Größe der benötigten Verschlussprothese. Je nach ermittelter gedehnter Defektgröße wurde die venöse Schleuse gegen die zum Einbringen der jeweiligen Prothese benötigte größere Schleuse ausgetauscht und ein mit Kochsalzlösung entlüfteter Implantationskatheter mit Dilatator über den liegenden Amplatz-Führungsdraht bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Die richtige Position des Implantationskatheters wurde durch eine Kontrastmittelinjektion verifiziert und anschließend wurden Dilatator und Draht entfernt. Eine für den Vorhofdefekt passende Prothese wurde an das durch einen Ladekatheter geführte Implantationskabel angeschraubt und dann mit Hilfe dieses Kabels in den Ladekatheter gezogen. Zur Vermeidung von Luftblasen im Kathetersystem wurde dieser Ladevorgang in einem mit Kochsalzlösung gefüllten Bad durchgeführt. Ebenfalls unter Berücksichtigung der Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer möglichen Luftembolie wurde der Ladekatheter mit der enthaltenen Prothese in das Ansatzstück des Implantationskatheters eingeführt. Durch Verschieben des Implantationskabels wurde die Prothese zunächst in den Implantationskatheter überführt, bis zur Katheterspitze vorgeschoben und anschließend weiter aus dem Implantationskatheter herausgeschoben. Auf diese Weise entfaltete sich die linksatriale Prothesenscheibe. Diese wurde dann durch weiteres Retrahieren des Implantationskatheters gegen das interatriale Septum gezogen. Nach Überprüfung der Prothesenlage in der Durchleuchtung und ggf. der Echokardiographie wurde die rechtsatriale Scheibe entfaltet, indem der Implantationskatheter bei gleichzeitigem leichten Zug am Implantationskabel weiter retrahiert wurde. Das Implantationsverfahren war bei allen Patienten gleich, da nur Amplatz-Occluder implantiert wurden. Ein Unterschied bestand nur in der durchgeführten Echokardiographie. Einem Teil der Patienten wurde unter Kontrolle durch eine transösophageale Echokardiographie der Occluder implantiert und einem Teil nur mit auf die Prozedur folgendem transthorakalen Echokardiogramm. Nach erfolgreicher Implantation erfolgte die Entfernung aller Katheter, für acht Stunden wurde ein Druckverband im Bereich der Leiste angelegt.

Abbildung Nr. 8: Röntgenbild eines Amplatzer-Septal-Occluders für ASD nach erfolgreicher TEE-geführter Implantation



2.4.1 Medikamentöse Therapie vor, während und nach Intervention

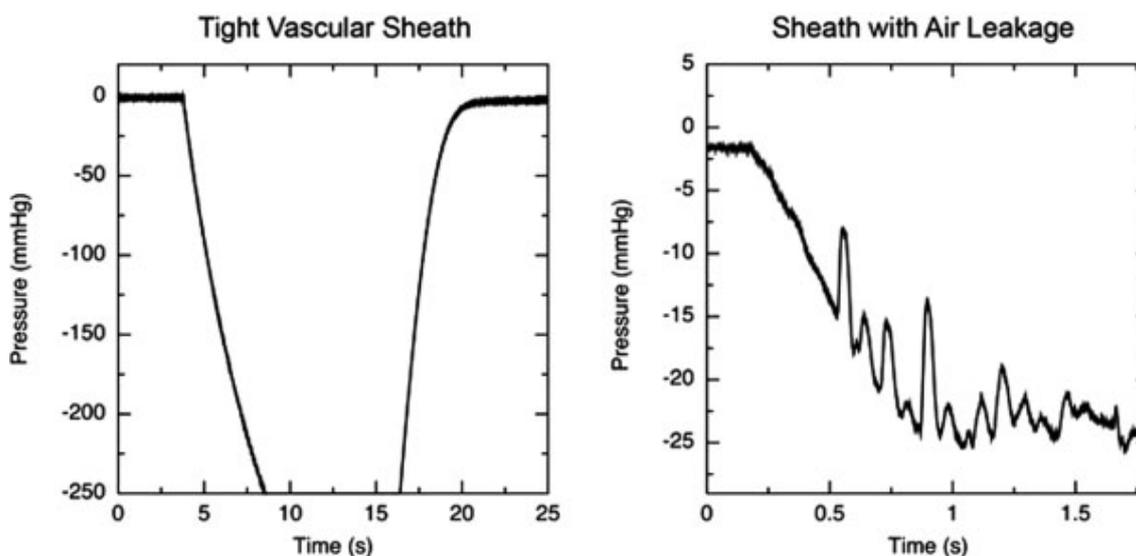
Mindestens 24 Stunden vor der Implantation eines Occluders nahmen die Patienten 3-5 mg Acetylsalicylsäure pro kg Körpergewicht ein. Während des Eingriffs wurden die Patienten vollheparinisiert. Nach der Implantation wurden zwei Monate lang täglich 300 mg Acetylsalicylsäure und 75 mg Clopidogrel eingenommen. Danach nur noch 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Eine Endokarditisprophylaxe wurde für sechs Monate empfohlen.

3 Ergebnisse

3.1 Die Ergebnisse der ex vivo Untersuchung

Im experimentellen Anteil der Arbeit ergab sich, dass alle Schleusensysteme ohne Implantationswerkzeuge bis zu hohen Drücken stabil waren. Eine Luftaspiration zeigte sich erst bei liegendem Implantationsdraht, Multipurpose- Katheter oder Superstiff-draht. Hier zeigten die verschiedenen Schleusensysteme sehr unterschiedliche Ergebnisse (s. Abb. 9).

Abbildung Nr. 9: Aufgezeichnete Druckkurven: links eine Messung ohne Luftaspiration, rechts mit Luftaspiration



Die Testergebnisse der Cook-Schleuse waren eindeutig. Sie war bis zu einem Druckwert von -250 mmHg unter atmosphärischem Druck bei liegendem Superstiff-draht, Multipurpose- Katheter und ohne Werkzeuge dicht. Bei liegendem Implantationsdraht kam es ab einem mittleren Druck von $-11,7 \pm 0,89$ mmHg unter atmosphärischem Druck zu einer Luftaspiration. Die mittlere Zeit bis zum Ausreten der Luftblasen am Ende des Schleusensystems betrug dabei $9,3 \pm 0,58$ sec.

Tabelle Nr.6: Ergebnisse der Cook-Schleuse

<i>Cook-Schleuse 12 F</i>	<i>Luftaspiration</i>	<i>Druck*</i> <i>(mmHg)</i>	<i>Zeit*</i> <i>(sec)</i>	<i>Druck M</i> <i>(mmHg)</i>	<i>Druck SD</i> <i>(mmHg)</i>	<i>Zeit M</i> <i>(sec)</i>	<i>Zeit SD</i> <i>(sec)</i>
Ohne Draht	Nein						
	Nein			bis -250			
	Nein						
Mit Amplatzer Superstiffdraht	Nein						
	Nein			bis -250			
	Nein						
Mit Cook Implantationsdraht	Ja	-11	9				
	Ja	-11,4	9				
	Ja	-12,7	10	-11,7	±0,89	9,33	±0,58
Mit 5F Multipurpose Katheter	Nein						
	Nein						
	Nein			bis -250			

* Druckwert bei dem eine Luftembolie auftrat

* Zeit bis zum Erscheinen von Luftblasen an der Schleusenspitze

Als zweites wurde die Schleuse der Firma Preface getestet. Sie verhinderte die Luftaspiration bei liegendem Multipurpose-Katheter in den Größen 5F und 7F und ohne Werkzeuge bis zu einem Druck von -250 mmHg. Bei liegendem Superstiffdraht kam es ab einem mittleren Druck von $-10,87 \pm 0,5$ mmHg und bei liegendem Implantationsdraht, ab einem mittleren Druck von $-13,37 \pm 1,2$ mmHg zur Luftembolie.

Die mittlere Zeit bis zum Erscheinen der Luftblasen am Ende der Schleuse betrug bei liegendem Superstiffdraht 6 ± 1 sec. und bei liegendem Implantationsdraht $5,67 \pm 0,58$ sec (vgl. Tab. 7).

Tabelle Nr. 7: Ergebnisse der Preface-Schleuse

<i>Preface-Schleuse 8F</i>	<i>Luftaspiration</i>	<i>Druck*</i> (mmHg)	<i>Zeit*</i> (sec)	<i>Druck M</i> (mmHg)	<i>Druck SD</i> (mmHg)	<i>Zeit M</i> (mmHg)	<i>Zeit SD</i> (sec)
Ohne Draht	Nein						
	Nein			bis -250			
	Nein						
Mit Amplatzer Superstiffdraht	Ja	-11,4	5				
	Ja	-10,4	7				
	Ja	-10,8	6	-10,87	±0,5	6	±1
Mit Cook- Implantationsdraht	Ja	-12,2	5				
	Ja	-14,6	6				
	Ja	-13,3	6	-13,37	±1,2	5,67	±0,58
Mit 5 F Multipurpose Katheter	Nein						
	Nein						
	Nein			bis -250			
Mit 7 F Multipurpose Katheter	Nein						
	Nein						
	Nein			bis -250			

* Druckwert bei dem eine Luftembolie auftrat

* Zeit bis zum Erscheinen von Luftblasen an der Schleusenspitze

Zuletzt wurde die Amplatzer-Schleuse getestet. Sie war ohne Werkzeuge luftundurchlässig, aber bei liegenden Implantationshilfsmitteln kam es immer zu einer Luftembolie. So kam es bei liegendem Superstiffdraht bei einem mittleren Druck von $-15,6 \pm 0,8$ mmHg zur Luftembolie, bei liegendem Implantationsdraht bei einem mittleren Druck von $-8,3 \pm 0,5$ mmHg und beim Multipurpose-Katheter bei einem mittleren Druck von $-20,5 \pm 1,1$ mmHg. Bei zusätzlicher Anlage des Y-Stücks wurde einmal mit beweglichem und einmal mit festgestelltem Y-Stück bei liegendem Implantationsdraht gemessen. Hier kam es bereits bei relativ geringen mittleren Druckwerten von $-6,3 \pm 0,5$ mmHg und $7,1 \pm 1,8$ mmHg zur Luftembolie. Die mittlere Zeit bis die Luftblasen am Ende der Schleuse sichtbar wurde betrug bei liegendem Superstiffdraht $15,3 \pm 0,58$ sec., bei liegendem Implantationsdraht 10 ± 1 sec., bei liegendem Multipurposekatheter $9,7 \pm 1,2$ sec., bei beweglichem Y-Stück $5,7 \pm 0,6$ sec. und bei festem Y-Stück $5,3 \pm 0,6$ sec (vgl. Tab. 8).

Tabelle Nr. 8: Ergebnisse der Amplatzer-Schleuse

<i>Amplatzer-Schleuse 10 F</i>	<i>Luftaspiration</i>	<i>Druck*</i> (mmHg)	<i>Zeit*</i> (sec)	<i>Druck M</i> (mmHg)	<i>Druck SD</i> (mmHg)	<i>Zeit M</i> (mmHg)	<i>Zeit SD</i> (sec)
Ohne Draht	Nein Nein Nein			bis -250			
Mit Amplatzer-Superstiffdraht	Ja Ja Ja	-15,7 -14,8 -16,4	15 15 16	-15,63	±0,8	15,33	±0,58
Mit Cook-Implantationsdraht	Ja Ja Ja	-8,7 -7,4 -8,5	9 11 10	-8,2	±0,5	10	±1
Mit 5 F Multiporpose Katheter	Ja Ja Ja	-21,6 -20,3 -19,5	9 9 11	-20,47	±1,06	9,67	±1,15
Mit Cook-Implantationsdraht Y-Stück, beweglich	Ja Ja Ja	-6,8 -5,8 -6,2	5 6 6	-6,27	±0,5	5,67	±0,58
Mit Cook-Implantationsdraht Y-Stück, fest	Ja Ja Ja	-8,2 -8,1 -5	5 5 6	-7,1	±1,82	5,33	±0,58

* Druckwert bei dem eine Luftembolie auftrat

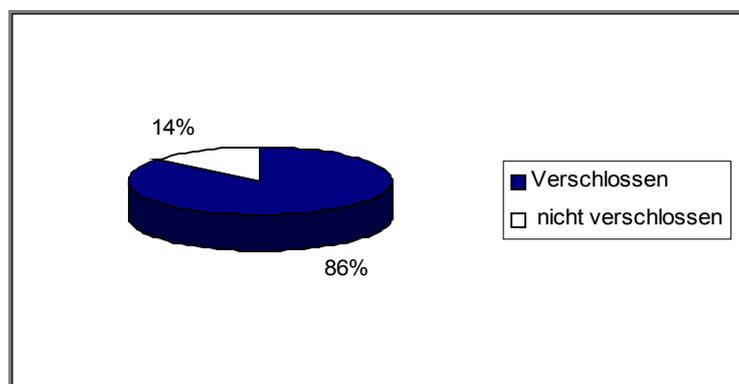
* Zeit bis zum Erscheinen von Luftblasen an der Schleusenspitze

3.2 Die Ergebnisse der klinischen Studie

Im Jahr 2005 wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 90 Patienten einer katheterinterventionellen Therapie mit einem Amplatzer-Occluder zugeführt. Darunter waren 59 weibliche und 31 männliche Patienten. 64 hatten ein offenes Foramen ovale, 24 einen atrialen Septumdefekt vom secundum Typ und 2 hatten sowohl einen ASD, als auch ein PFO. Von diesen 90 Patienten wurden 77 erfolgreich verschlossen. Bei 13 Patienten war ein katheter-interventioneller Verschluss nicht möglich. Diese Patienten hatten entweder ein multipel-fenestriertes Septum, einen zu großen Defekt oder andere Begleiterkrankungen, wie eine Mitralinsuffizienz, die eine Implantation unmöglich machten. Von den zwei Patienten, die gleichzeitig ein offenes Foramen ovale und einen atrialen Septumdefekt hatten, konnte einer katheterinterventionell versorgt werden. Bei diesem Patienten wurden beide Defekte mit einem Occluder verschlossen. Der andere Patient konnte nicht verschlossen werden, da die Defekte zu groß waren, um sie beide mit einem Occluder zu verschließen. Ihm wurde die operative Versorgung empfohlen.

Diese Zahlen entsprachen einer Gesamterfolgsrate von 86% beim Verschluss von offenen Foramina ovalia und atrialen Septumdefekten (vgl. Diagramm 2). Wobei die Erfolgsrate beim Verschluss von offenen Foramina ovalia mit 62 von 64 (97 %) verschlossenen Defekten zu 14 von 24 (58 %) verschlossenen atriale Septumdefekten höher war. Von den erfolgreich verschlossenen Patienten hatten 62 Patienten ein offenes Foramen ovale, 14 einen atrialen Septumdefekt vom secundum Typ und einer hatte sowohl einen ASD als auch ein PFO. Es wurden 49 weibliche Patienten und 28 männliche Patienten erfolgreich behandelt. 47 Defekte sollten unter TEE-Führung verschlossen werden, 41 mit TTE Kontrolle. Bei zwei Patienten wurde keine Echokardiographie durchgeführt, da bereits bei der Katheteruntersuchung festgestellt wurde, dass kein Implantationsversuch unternommen werden soll. Von den 47 Defekten, die unter TEE-Führung verschlossen werden sollten, wurden 36 erfolgreich verschlossen. Von den 41 die mit TTE Kontrolle implantiert werden sollten, wurden auch 41 verschlossen.

Diagramm Nr. 2: Verschlossene Defekte



3.2.1 Implantation unter TEE-Führung

Unterteilt man die Patienten nach den unterschiedlichen Implantationstechniken in zwei Gruppen, also nach unter TEE-Führung oder mit TTE-Kontrolle implantierten Occludern, ergibt sich folgendes: Unter TEE-Führung sollten 47 Defekte verschlossen werden. Von den 47 Patienten waren 31 weiblich und 16 männlich. Das mittlere Alter

lag bei $46,5 \pm 14,9$ Lebensjahren, die mittlere Größe bei $172,5 \pm 64,5$ cm und das mittlere Gewicht bei $75,2 \pm 14,6$ kg. 30 Patienten hatten ein PFO, 15 Patienten einen ASD II und zwei Patienten wiesen beides auf. Bei diesen Patienten konnten 36 (77 %) Defekte tatsächlich verschlossen werden. Bei 11 (23 %) Patienten war ein Defektverschluss nicht möglich. Von den 36 Patienten, mit erfolgreich verschlossenen Defekten, waren 13 männlich und 23 weiblich. 28 hatten ein PFO, 7 einen ASD und einer hatte sowohl einen ASD als auch ein PFO. Bei 28 von 31 (80 %) Patienten mit einem PFO gelang ein Verschluss und bei 7 von 14 Patienten mit einem ASD II (50 %). Einer von zwei Patienten mit einem kombinierten ASD und PFO (50 %) wurde therapiert. Bei dem anderen gelang der Verschluss nicht. Bei 23 Patienten mit einem PFO wurde ein 25mm PFO-Occluder implantiert, bei 5 Patienten ein 35 mm PFO-Occluder. Bei den 7 ASD II Patienten wurden ASD-Occluder mit Größen von 20 mm bis 34 mm implantiert. Die mittlere Durchleuchtungszeit lag insgesamt bei $10,6 \pm 13,9$ min. Bei 19 Patienten wurde zusätzlich eine Koronarangiographie, ein Rechtsherzkatheter oder eine linksventrikuläre Angiographie durchgeführt. Die mittlere Durchleuchtungszeit bei Patienten mit einem PFO lag bei $8,5 \pm 8,3$ min. Die mittlere Durchleuchtungszeit bei Patienten mit einem ASD II lag bei $13,6 \pm 21,5$ min (vgl. Tab. 9).

Tabelle Nr. 9: Erfolgreiche Implantationen unter TEE-Führung

<i>TEE</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Durchleuchtungszeit M (sec)</i>	<i>Erfolgreiche Implantationen (%)</i>	<i>Implantationsabbrüche (%)</i>
ASD	15	$13,6 \pm 21,5$	47	53
PFO	30	$8,5 \pm 8,3$	93	7
ASD und PFO	2	$19,9 \pm 11,1$	50	50
Gesamt	47	$10,6 \pm 13,9$	77	23

Nach der Intervention waren 26 Defekte sofort ohne einen Restshunt verschlossen (72 %). Bei 10 Patienten war einen Tag nach der Implantation noch ein Restshunt zu verzeichnen (28 %). Bei der ein Monatskontrolle hatten noch 5 Patienten einen Restshunt (14 %), bei der drei Monatskontrolle einer (3 %). Nach sechs Monaten waren alle Defekte ohne einen echokardiographisch sichtbaren Restshunt verschlossen.

Das ergibt ein Gesamtergebnis von 100 % kompletter Verschlüsse nach erfolgreicher Implantation unter TEE-Führung (vgl. Tab. 10)

Tabelle Nr. 10: Ergebnisse der Implantation unter TEE-Führung
(Verschlüsse ohne Restshunt in %)

<i>TEE</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Ergebnis Tag 1 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 1 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 3 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 6 (%)</i>
ASD	7	71,4	85,7	100	100
PFO	28	67,9	85,7	92,9	100
ASD und PFO	1	100	100	100	100
Gesamt	36	72,2	83,3	94,4	100

3.2.2 Implantation mit TTE-Kontrolle

Mit TTE-Kontrolle sollten und wurden 41 Defekte verschlossen. Darunter waren 26 Frauen und 15 Männer. Das mittlere Alter lag bei $48,7 \pm 12,2$ Lebensjahren, die mittlere Größe bei $171,9 \pm 8,1$ cm und das mittlere Gewicht bei $74,0 \pm 16,5$ kg. Bei 34 Patienten mit einem PFO und 7 mit einem ASD gelang der Verschluss des Defektes. Die mittlere Durchleuchtungszeit lag bei $6,0 \pm 3,8$ min. Bei Patienten mit einem PFO lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $5,2 \pm 3,3$ min. Bei Patienten mit einem ASD II lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $9,8 \pm 3,9$ min. Bei 13 Patienten wurde zusätzlich eine Koronarangiographie, ein Rechtsherzkatheter oder eine linksventrikuläre Angiographie durchgeführt (vgl. Tab. 11).

Tabelle Nr. 11: Erfolgreiche Implantationen unter TTE-Kontrolle

<i>TTE</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Durchleuchtungszeit M (sec)</i>	<i>Erfolgreich Implantationen (%)</i>	<i>Implantationsabbrüche (%)</i>
ASD	7	$9,8 \pm 3,9$	100	0
PFO	34	$5,2 \pm 3,1$	100	0
ASD und PFO	0	0	0	0
Gesamt	41	$6 \pm 3,8$	100	0

Nach der Intervention waren 29 Defekte sofort komplett verschlossen (71 %), 12 Patienten (29 %) hatten einen Restshunt im TTE. Bei der 1 Monatskontrolle hatten noch 5 Patienten einen Restshunt (12 %), bei der drei Monatskontrolle einer (2,4 %) und nach sechs Monaten hatte immer noch ein Patient einen Restshunt (2,4 %). Das entspricht einem Gesamtergebnis von 97,6 % kompletter Verschlüsse nach erfolgreicher Implantation mit TTE-Kontrolle (vgl. Tabelle 12).

Tabelle Nr. 12: Ergebnisse der Implantation unter TTE-Kontrolle
(Verschlüsse ohne Restshunt in %)

<i>TTE</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Ergebnis Tag 1 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 1 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 3 (%)</i>	<i>Ergebnis Monat 6 (%)</i>
ASD	7	57,1	85,7	100	100
PFO	34	73,5	88,2	97,1	97,1
ASD und PFO	0	0	0	0	0
Gesamt	41	70,7	87,8	97,6	97,6

3.2.3 Patienten mit einem PFO

Von den 64 Patienten mit einem PFO wurden 62 Defekte erfolgreich verschlossen, das entspricht einer Erfolgsrate von 96,9 %. Darunter waren 37 weibliche und 27 männliche Patienten. 34 wurden mit TTE-Kontrolle, 28 mit TEE-Führung verschlossen. Bei zwei Patienten gelang der Verschluss nicht. Der Versuch war unter TEE-Führung unternommen worden. Die mittlere Durchleuchtungszeit lag insgesamt bei $6,8 \pm 6,4$ min. Bei der Implantation unter TEE- Führung lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $8,5 \pm 8,3$ min. Bei der Implantation unter TTE-Kontrolle lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $5,2 \pm 3,4$ min. Bei 14 Patienten wurde eine Koronarangiographie, ein Links- oder Rechtsherzkatheter durchgeführt. Nach der Implantation waren 45 Defekte sofort verschlossen (72,6 %). Einen Restshunt hatten am ersten Tag noch 17 Patienten (27,4 %). Nach einem Monat waren es noch 8 Patienten mit einem Restshunt (12,9 %). Nach drei Monaten noch 3 und nach 6 Monaten hatte noch einer einen Restshunt. Das entspricht einem Gesamtergebnis von 98,4 % kompletter Verschlüsse nach erfolgreicher Implantation von Ampatzer-PFO-Occludern (vgl. Diagramm 3 und 4).

Diagramm Nr. 3: Verschlussene PFO

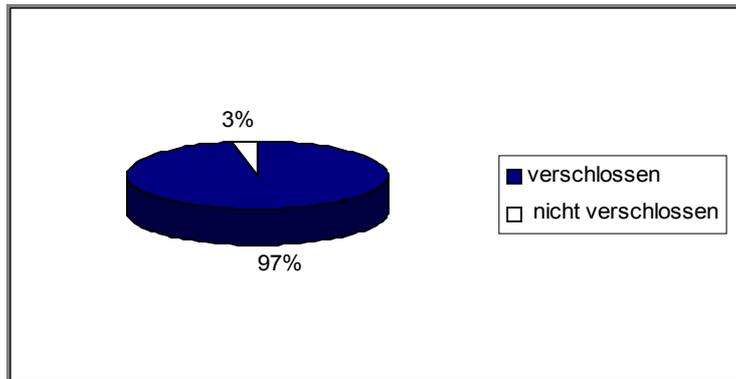
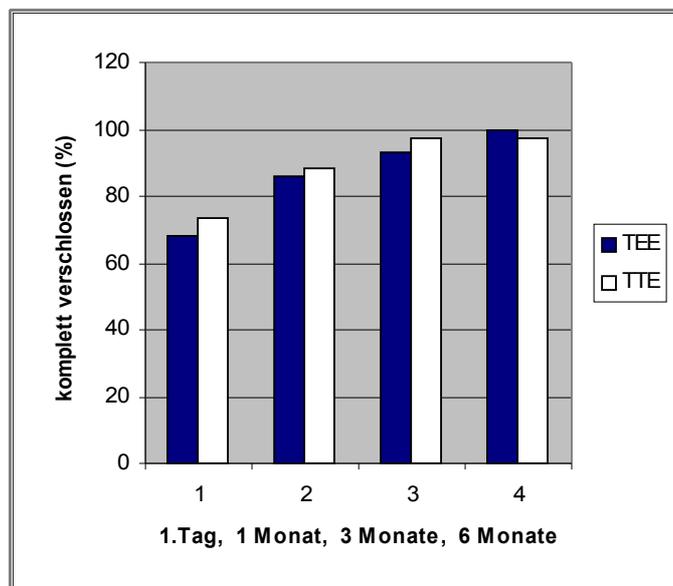


Diagramm Nr. 4: Dichtigkeit nach PFO Verschluss Patienten mit einem ASD



3.2.4 Patienten mit einem ASD

Von den 24 Patienten mit einem ASD konnten 14 Defekte verschlossen werden. Das entspricht einer Erfolgsrate von 58,3 %. Darunter waren 21 weibliche und 3 männliche Patienten. 7 Defekte konnten unter TEE-Führung verschlossen werden und 7 unter TTE-Kontrolle. Bei 10 Patienten war der Verschluss nicht möglich. Der Versuch der Implantation war unter TEE-Führung erfolgt. Die mittlere Durchleuchtungszeit lag

insgesamt bei $11,9 \pm 17,1$ min. Bei der Implantation unter TEE-Führung lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $12,7 \pm 20,3$ min. Bei der Implantation unter TTE-Kontrolle lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei $8,9 \pm 4,3$ min. Bei 16 Patienten wurde eine Koronarangiographie, ein Links- oder Rechtsherzkatheter durchgeführt. Nach der Implantation waren 9 Defekte sofort verschlossen (64,3 %). Einen Restshunt hatten am ersten Tag noch 5 Patienten (35,7 %). Nach einem Monat noch 2 Patienten (14,3 %). Nach drei und sechs Monaten hatte kein Patient mehr einen Restshunt. Das entspricht einem Gesamtergebnis von 100 % kompletter Verschlüsse nach erfolgreicher Implantation von Amplatzer-Septal-Occludern (vgl. Diagramm 5 und 6).

Diagramm Nr. 5: Verschlossene atriale Septumdefekte

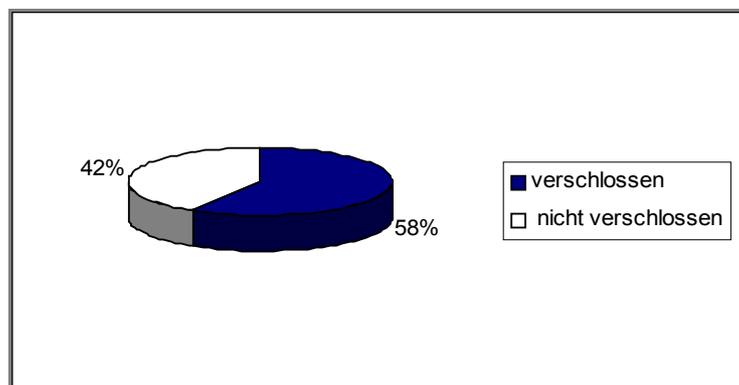
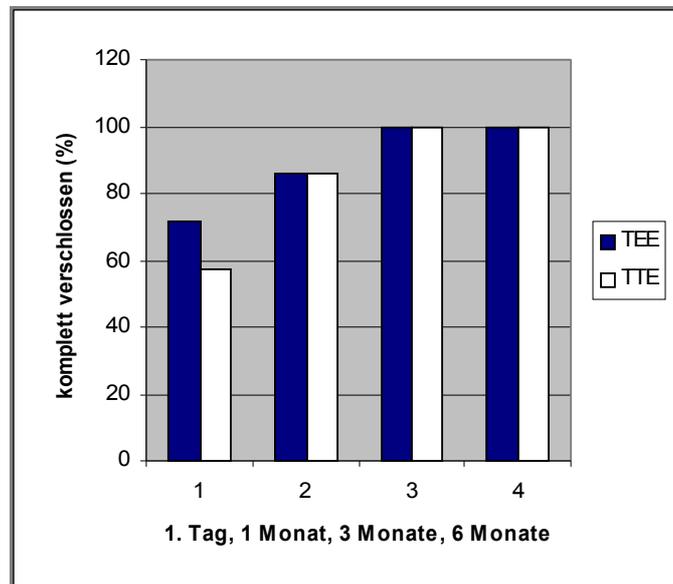


Diagramm Nr. 6: Dichtigkeit nach ASD Verschluss



3.2.5 Wechsel der Prozedur von TTE auf TEE

Bei drei Patienten musste während der Intervention auf eine TEE-geführte Implantation gewechselt werden. Gründe für den Wechsel waren bei einem Patient ein Vorhofmyxom, das eine Sondierung des PFO erschwerte und eine TEE notwendig machte. Bei einem anderen Patienten gestaltete sich die Platzierung des Occluders so schwierig, dass zur korrekten Positionierung eine TEE-Führung notwendig war. Bei dem dritten Patienten war der Occluder einmal im rechten Atrium entfaltet worden. Zur Sicherheit und zur Kontrolle der richtigen Position im Defekt wurde ein TEE angefertigt.

3.2.6 Komplikationen während der Implantationsprozedur

Komplikationen, die während der Intervention auftraten waren bei Patienten aus der TEE-Gruppe im einzelnen: das Auftreten einer klinisch inapparenten rechtsatrialen Luftembolie bei einem Patienten und das Auftreten von „Schnarchatmung“ bei zwei Patienten, da dieses ohne Konsequenzen verlief wurde es nicht als Komplikation gewertet. In der TTE-Gruppe kam es zur Entfaltung des Occluders im rechten Vorhof und nicht im Defekt, was ebenfalls folgenlos verlief, so dass es auch nicht zu den Komplikationen gezählt wurde. Zu Schnarchatmung oder zu einer Luftembolie kam es

in dieser Gruppe nicht. Dieses ergibt eine Komplikationsrate während der Implantation von 2,7 % bei der Implantation unter TEE-Führung im Vergleich zu einer Komplikationsrate von 0 % bei einer Implantation mit TTE-Kontrolle. Eine Auswertung der Ergebnisse mit SPSS erbrachte im Fischer Exact Test keinen signifikanten Unterschied für die Komplikationsraten der beiden Gruppen.

Tabelle Nr. 13: Komplikationsrate in den beiden Implantationsgruppen in %

<i>Implantationsart</i>	<i>Frühkomplikationen</i>	<i>Spätkomplikationen</i>
TEE	2,70%	11,00%
TTE	0,00%	7,00%

3.2.7 Abbruch der Implantationsprozedur

Der Implantationsversuch musste bei 13 Patienten abgebrochen werden. 10 dieser Patienten hatten einen ASD, 2 ein PFO und ein Patient hatte beides. Die Gründe für den Abbruch waren sehr verschieden. Beim ASD waren die häufigsten Ursachen ein multiple fenestriertes Septum (4 Patienten) und ein zu großer Defekt (4 Patienten), der sich vorher im TEE kleiner dargestellt hatte. Bei einem Patienten konnte bei hochgradiger pulmonaler Hypertonie keine Implantation mehr erfolgen und bei einem konnte bei einem Mitralvitium keine Implantation erfolgen. Bei einem der Patienten mit einem PFO und einem ASD war die Implantation nicht möglich, da zwei Occluder notwendig gewesen wären, um die Defekte zu verschließen. Bei einem der beiden Patienten mit einem PFO war keine Implantation möglich, da die Passage des PFO auch unter TEE-Führung nicht möglich war. Ein Patient war mit der Einweisungsdiagnose ASD II gekommen, während der Prozedur zeigte sich dann ein nicht symptomatisches PFO. Er wurde daraufhin bei fehlender Indikation nicht mit einem Occluder versorgt.

3.2.8 Komplikationen in der Nachsorgephase

In den regelmäßigen Nachuntersuchungen wurde zum einen das Ergebnis der Implantation dokumentiert und zum anderen eventuelle Komplikationen. Spätkomplikationen traten bei 6 von 77 Patienten auf, also bei 7 % des Kollektivs.

Am häufigsten waren Herzrhythmusstörungen. Diese traten bei drei Patienten auf. Bei einem 67-jährigen Mann, bei dem ein PFO mit einem 25 mm PFO-Occluder verschlossen wurde, kam es bereits kurz nach Implantation zu intermittierendem Vorhofflimmern. Bei einer 42-jährigen Patientin, die ein PFO mit einem 25 mm PFO-Occluder verschlossen bekommen hatte, traten nach ca. sechs Monaten supra-ventrikuläre Tachyarrhythmien auf und bei einer 28-jährigen Frau mit einem PFO, das mit einem 25 mm Occluder verschlossen wurde traten bereits kurz nach der Implantation tachykarde Rhythmusstörungen auf. Bei einer 48-jährigen Patientin wurde in der sechs Monatskontrolle ein linksatrialer Thrombus dokumentiert. Sie wurde daraufhin antikoaguliert. Eine Patientin hatte noch in der 6 Monatskontrolle einen Restshunt und eine erneute cerebrale Perfusionsstörungen in Form einer TIA. Sie wurde daraufhin minimalinvasiv verschlossen. Bei einem Patienten mit Mitralklappenprolaps verschlechterte sich die Mitralsuffizienz, jedoch ohne größere hämodynamische Relevanz. Erneute cerebrale Perfusionsstörungen wurden außer bei der bereits erwähnten Patientin nicht dokumentiert.

3.2.9 Propofolgabe

Patienten, die unter TEE-Führung implantiert wurden, bekamen während der Prozedur Propofol zur Sedierung. Das waren insgesamt 35, bei 7 wurde eine TEE ohne Propofolgabe durchgeführt, bei 5 Patienten wurde die Menge nicht dokumentiert. Dabei wurden die Patienten – bis auf einen – alle nicht intubiert und beatmet, sondern atmeten während der gesamten Prozedur spontan. Die Propofolmenge, die zur Sedierung notwendig war, schwankte dabei interindividuell sehr stark. Die minimale Menge zur Durchführung der TEE lag bei 0,2 mg/kg KG und die maximal benötigte Menge bei 8,2 mg/kg KG. Der Mittelwert lag bei $3,7 \pm 3,0$ mg/kg KG. Die absolute Menge lag zwischen minimal 16 mg und maximal 1030 mg, der Mittelwert lag bei 231 ± 243 mg. Die 7 Patienten ohne Propofolgabe erhielten Diazepam zur Sedierung.

Unter der sedierenden Medikation trat bei drei Patienten durch den Kollaps der oberen Atemwege eine „Schnarchatmung“ auf. Bei einem dieser Patienten kam es zur Aspiration von Luft über die Schleuse in den rechten Vorhof. Die Prozedur wurde daraufhin abgebrochen. Die drei Patienten mit Schnarchatmung hatten sehr

unterschiedliche Mengen an Propofol erhalten. Die geringste, absolute Menge, bei der es zur Schnarchatmung kam, war 140 mg. Der zweite Patient erhielt 350 mg, und der letzte Patient 500 mg Propofol.

Das entsprach bei den unterschiedlichen Patienten einer Menge von 3,26 mg/kg KG, 5,56 mg/kg KG und 7,46 mg/kg KG (vgl. Tab. 14).

Tabelle Nr. 14: Propofolgabe

	<i>Absolute Dosis M (mg)</i>	<i>Dosis pro kg/KG M (mg)</i>	<i>Min Dosis absolut (mg)</i>	<i>Min Dosis pro kg/KG (mg)</i>	<i>Max Dosis absolut M (mg)</i>	<i>Max Dosis pro kg/KG (mg)</i>
ASD	134±121	2,66±2,05	19	0,3	320	5,71
PFO	255±256	3,95±3,08	16	0,2	1030	8,24
Gesamt	231±243	3,73±3,02	16	0,2	1030	8,24

3.2.10 Linkatriale Druckmessung

Bei 54 von 90 Patienten wurde während der Prozedur der linksatriale Druck gemessen und in Form von Druckkurven dokumentiert. 43 dieser Patienten hatten ein PFO, 11 Patienten hatten einen ASD II. Unter TEE-Führung wurden davon 13 Patienten implantiert, 39 mit TTE-Kontrolle. Bei 2 Patienten gelang die Implantation nicht. Die Versuche waren unter TEE-Führung erfolgt, beide hatten einen ASD II.

Die atrialen Druckwerte schwankten bei Patienten ohne Propofolgabe zwischen einem minimalen, systolischen LA Druck von 1 mmHg bis zu einem maximalen Druck von 21 mmHg, der Mittelwert betrug $10,9 \pm 3,8$ mmHg. Der diastolische LA- Druck lag zwischen -8 und 9 mmHg, der Mittelwert betrug $0,95 \pm 3,6$ mmHg. Der mittlere LA- Druck lag zwischen -2 und 12 mmHg, der Mittelwert betrug $5,2 \pm 3,2$ mmHg. Die Atemmodulation schwankte zwischen 0 und 10 mmHg, Mittelwert $2,9 \pm 2,4$ mmHg. Der negative Peak lag zwischen -8 und 8 mmHg, Mittelwert $-1,1 \pm 3,1$ mmHg. 14 Patienten hatten keinen Nulldurchgang, 17 nur einen inspiratorischen Nulldurchgang und 10 hatten sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch einen Nulldurchgang. Bei den Patienten, die keine Propofolsedierung bekamen, wurden die LA-Drücke im Verlauf noch einmal bestimmt. Es zeigte sich, wie erwartet, keine signifikante

Veränderung der Werte. Bei der erneuten Messung schwankte der systolische LA Druck zwischen 3 und 22 mmHg, Mittelwert $10,8 \pm 3,9$ mmHg. Der diastolische Wert schwankte zwischen -7 und 10 mmHg, Mittelwert $0,7 \pm 3,8$ mmHg. Der mittlere LA-Druck lag zwischen -1 und 12 mmHg, Mittelwert $4,9 \pm 2,9$ mmHg. Die Atemmodulation schwankte zwischen 0 und 10 mmHg, Mittelwert $2,9 \pm 2,3$ mmHg. Der negative Peak lag zwischen -8 und 8 mmHg, Mittelwert $-1,2 \pm 3,2$ mmHg. 14 Patienten hatten keinen Nulldurchgang, 17 nur einen inspiratorischen Nulldurchgang und 10 hatten sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch einen Nulldurchgang.

Bei den Patienten mit Propofolgabe wurden die LA-Drücke vor und nach der Propofolgabe bestimmt. Vor der Propofolgabe schwankte der systolische LA Druck zwischen 8 und 21 mmHg, der Mittelwert betrug $13,1 \pm 4,3$ mmHg. Der diastolische LA-Druck lag zwischen -3 und 9 mmHg, der Mittelwert betrug $3,2 \pm 4,1$ mmHg. Der mittlere LA-Druck lag zwischen 0 und 14 mmHg, der Mittelwert betrug $7,3 \pm 4,6$ mmHg. Die Atemmodulation schwankte zwischen 0 und 6 mmHg, Mittelwert $2,2 \pm 2,4$ mmHg. Der negative Peak lag zwischen -5 und 8 mmHg, Mittelwert $1,0 \pm 4,4$ mmHg. 6 Patienten hatten keinen Nulldurchgang, 3 nur einen inspiratorischen Nulldurchgang und ein Patient hatte sowohl einen inspiratorischen als auch expiratorischen Nulldurchgang. Nach der Propofolgabe wurden die LA-Drücke im Verlauf noch einmal bestimmt. Hier zeigte sich eine signifikante Veränderung der Werte. Bei der erneuten Messung schwankte der systolische LA-Druck zwischen 6 und 20 mmHg, Mittelwert $10,7 \pm 4,1$ mmHg. Der diastolische Wert schwankte zwischen -9 und 10 mmHg, Mittelwert $1,3 \pm 4,7$ mmHg. Der mittlere LA-Druck lag zwischen -2 und 11 mmHg, Mittelwert $4,9 \pm 4,4$ mmHg. Die Atemmodulation schwankte zwischen 0 und 25 mmHg, Mittelwert $6,8 \pm 7,4$ mmHg. Der negative Peak lag zwischen -30 und 8 mmHg, Mittelwert $-5,3 \pm 10,4$ mmHg. 4 Patienten hatten keinen Nulldurchgang, 7 nur einen inspiratorischen Nulldurchgang und 3 hatten sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch einen Nulldurchgang (vgl. Tab. 15 und 16).

Tabelle Nr. 15: Linkatriale Druckwerte mit und ohne Propofol

	<i>Prä LA systolisch (mmHg)</i>	<i>Prä LA diastolisch (mmHg)</i>	<i>Prä LA mean (mmHg)</i>	<i>Post LA systolisch (mmHg)</i>	<i>Post LA diastolisch (mmHg)</i>	<i>Post LA mean (mmHg)</i>
M Propofol	13,1	3,18	7,18	10,7	1,29	4,86
SD Propofol	4,25	4,12	4,56	4,08	4,71	4,27
M ohne Propofol	10,9	0,95	5,21	10,8	0,67	4,93
SD ohne Propofol	3,81	3,58	3,21	3,87	3,45	2,93

Tabelle Nr. 16: Negativer Peak und Atemmodulation mit und ohne Propofol

	<i>Prä AM (mmHg)</i>	<i>Post AM (mmHg)</i>	<i>Prä NP (mmHg)</i>	<i>Post NP (mmHg)</i>
M Propofol	2,18	6,8	1	-5,29
SD Propofol	1,4	7,36	4,246	10,418
M ohne Propofol	2,88	2,86	-1,119	-1,214
SD ohne Propofol	2,43	2,326	3,148	3,189

AM: Atemmodulation

NP: Negativer Peak

3.2.11 Obstruktion der oberen Atemwege und darunter auftretende Veränderungen des linkatrialen Druckes

Als Kollaps der oberen Atemwege wurde bei der Betrachtung des Patientenkollektivs das Auftreten von Schnarchen unter der Propofolsedierung gewertet. Dieses war bei drei Patienten der Fall.

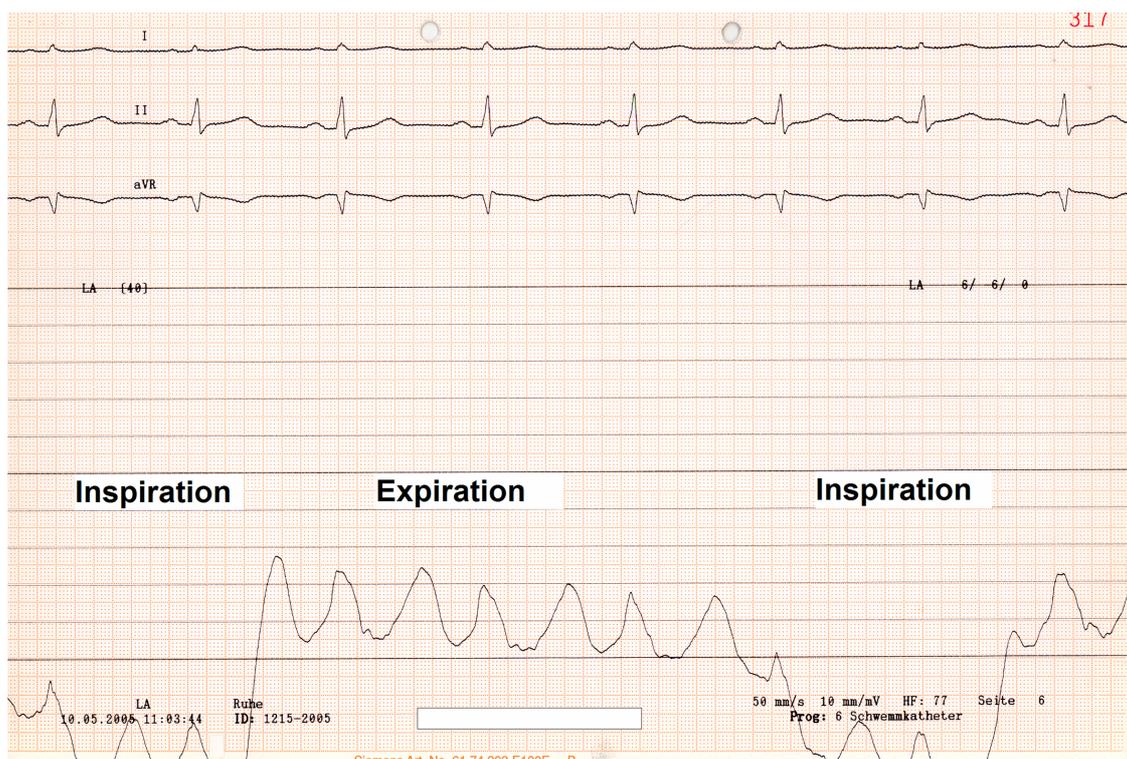
Die erste Patientin, bei der die „Schnarchatmung“ auffiel, war eine 31 jährige Patientin, bei der ein PFO verschlossen werden sollte und auch mit einem 25 mm PFO-Occluder verschlossen wurde. Sie erhielt als absolute Menge 500 mg Propofol, was einer Menge von 7,46 mg/kg KG entspricht. Es wurde eine linkatriale Druckmessung durchgeführt, die eine deutliche Veränderung der Druckwerte nach der Propofolgabe zeigte (s. Abb. 10). Während die Atemmodulation vor der Propofolgabe noch bei 1 mmHg lag, erhöhte sie sich nach der Propofolgabe auf 20 mmHg. Der negative Peak, der vorher bei

1 mmHg lag, fiel auf -20 mmHg (s. Abb. 10). Eine Luftembolie trat im Verlauf nicht auf. Nach Anlage eines Wendeltubus verbesserte sich die respiratorische Situation.

Die zweite Patientin, bei der eine Schnarchatmung auffiel, war 40 Jahre alt und hatte einen ASD II. Ein Verschluss konnte bei ihr nicht erfolgen, da sie ein multiple fenestriertes Septum hatte. Ihr wurde die operative Versorgung empfohlen.

Die verabreichte Propofoldosis lag absolut bei 140 mg, das entspricht einer Menge von 3,26 mg/kg KG. Auch hier fand eine linksatriale Messung statt und es zeigte sich ein ähnliches Bild, wie bei der ersten Patientin, die Atemmodulation stieg von 5 mmHg auf 25 mmHg an und der negative Peak, der zuvor noch bei -4 mmHg lag, fiel auf -30 mmHg.

Abbildung Nr. 10: Linksatriale Druckmessung während des Auftretens von Schnarchatmung



Der dritte Patient, bei dem die Schnarchatmung auftrat war 16 Jahre alt und es sollte ein PFO verschlossen werden. Er erhielt eine absolute Propofolmenge von 350 mg, das entsprach einer Menge von 5,56 mg/kg KG. Eine linksatriale Druckmessung konnte

nicht erfolgen, da eine klinisch inapparente rechtsatriale Luftembolie auftrat und die Prozedur daraufhin abgebrochen wurde. Die rechtsatriale Luftaspiration wurde radiologisch und echokardiographisch dokumentiert. Der Patient wurde später in Intubationsnarkose mit einem 25 mm PFO-Occluder versorgt. Die hier aufgezeichneten linksatrialen Druckkurven zeigten normale Werte ohne ein Absinken in den negativen Bereich, wurden jedoch unter PEEP-Beatmung gemessen.

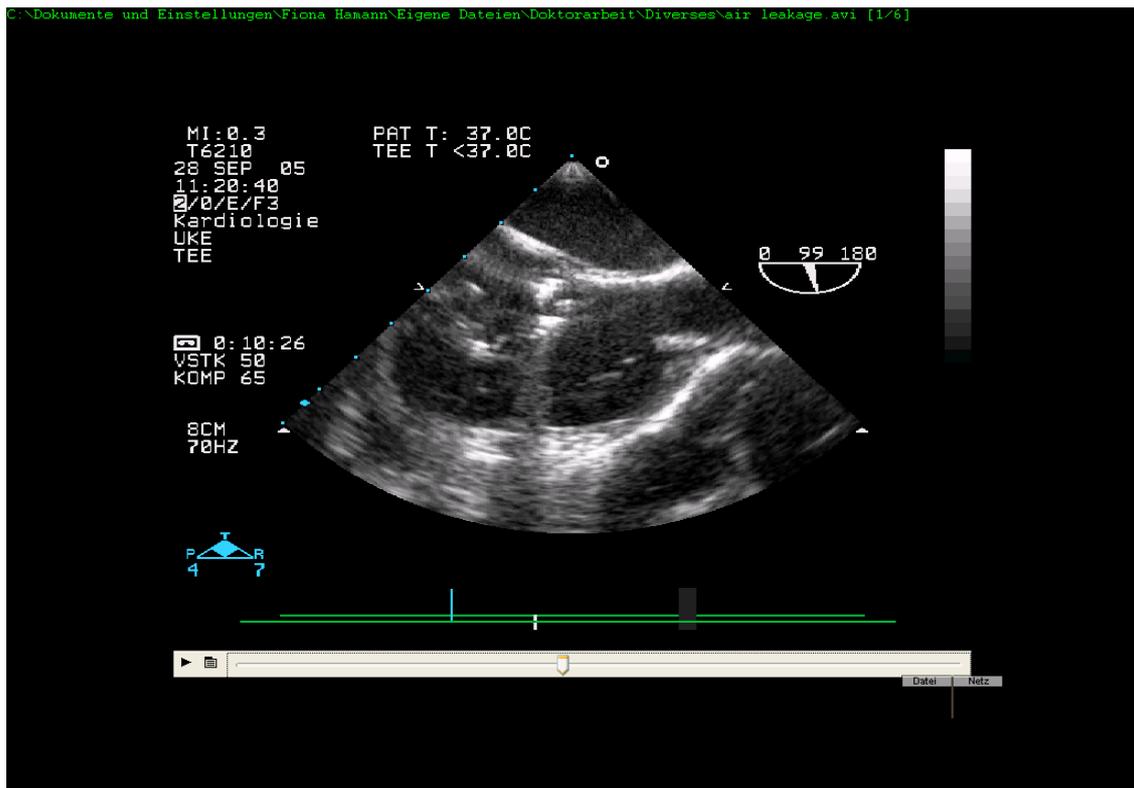
3.2.12 Luftembolie

Wie bereits im vorherigen Absatz beschrieben kam es bei einem der 90 Patienten zu einer Luftembolie. Diese wurde echokardiographisch und radiologisch dokumentiert. Die Indikation für den Verschluss wurde nach einem Mediainfarkt gestellt. In der transthorakalen und transösophagealen echokardiographischen Vordiagnostik zeigte sich ein Vorhofseptumaneurysma mit PFO. Vorerkrankungen waren bei ihm nicht bekannt. Die Implantation sollte unter TEE-Führung erfolgen, dafür bekam der Patient Midazolam (1 mg) und eine Propofolsedierung mit einer absoluten Menge von 350 mg Propofol (5,6 mg Propofol/kg KG). Unter der Propofolsedierung stellte sich während der Prozedur eine zunehmende Schnarchatmung ein, die auch nach der Einlage eines Wendeltubus keine Besserung zeigte. Bei liegender Schleuse, und noch bevor die Sondierung des PFO gelungen war, kam es zur Aspiration von Luft, die im rechten Atrium sichtbar wurde (vgl. Abb. 11). Der Versuch der Sondierung des PFO wurde daraufhin sofort abgebrochen, sowie auch der gesamte Implantationsversuch. Der Patient überstand den Zwischenfall ohne Residuen oder weitere Beeinträchtigungen.

Im weiteren Verlauf wurde dem Patienten unter TEE-Führung und in Intubationsnarkose mit PEEP-Beatmung, wie zuvor geplant, ein 25 mm PFO-Occluder implantiert. Die dabei aufgezeichneten Druckkurven des linksatrialen Druckes zeigten unter PEEP Beatmung Normwerte ohne größere Schwankungen. Der Druck unter einer PEEP Beatmung von 7 mbar (1 mbar = 0,75 mmHg) und bei einem PEEP von Null wurde dokumentiert. Unter PEEP-Beatmung von 7 mbar lag der systolische LA- Druck bei 14 mmHg, der diastolische bei 9 und der mittlere bei 12. Die Atemmodulation betrug 6 mmHg und der negative Peak lag bei 8 mmHg. Einen Nulldurchgang gab es nicht. Unter einer Beatmung ohne PEEP lag der systolische LA-Druck bei 12 mmHg, der

diastolische bei 6 mmHg und der mittlere bei 12 mmHg. Die Atemmodulation betrug 6 mmHg und der negative Peak lag bei 6 mmHg. Einen Nulldurchgang gab es auch hier nicht. Eine erneute Luftembolie konnte durch die Implantation in Allgemein-anästhesie mit Intubation und Beatmung des Patienten erfolgreich verhindert werden.

Abbildung Nr. 11: Echokardiographische Darstellung von Luftblasen im rechten Vorhof



4 Diskussion

Der katheterinterventionelle Verschluss von Vorhofseptumdefekten wurde in den siebziger Jahren erstmals erfolgreich von King et al. durchgeführt [19]. Seitdem gab es viele Modifikationen und Verbesserungen an den Prothesen und der Implantationstechnik, so dass er mittlerweile eine echte Alternative zu den Standardtherapien darstellt. Eine etablierte Prothese für den katheterinterventionellen Verschluss von Vorhofdefekten ist der Amplatzer-Occluder für ASD II und PFO. Dieses wurde in der Vergangenheit schon durch klinische Studien bestätigt. In einer multizentrischen, nicht-randomisierten klinischen Kernstudie [1] wurde der katheterinterventionelle Verschluss eines ASD II durch einen Amplatzer-Septal-Occluder, mit der Standardtherapie dem chirurgischen Verschluss verglichen. Bei 423 Patienten denen ein Amplatzer-Septal-Occluder implantiert wurde, lag die Rate für schwere Nebenwirkungen in dieser Studie bei 1,6 % und die Rate für leichte Nebenwirkungen bei 6,2 %. In der Kontrollgruppe, den chirurgisch behandelten Patienten, lag die Rate für schwere Nebenwirkungen dagegen bei 5,2 % und für leichte Nebenwirkungen bei 18,8 %. Bei den Verschlussraten zeigten operativer und katheterinterventioneller Verschluss gleichwertige Ergebnisse.

Andere klinische Studien, in denen nur der katheterinterventionelle Verschluss mittels eines Amplatzer-Occluders untersucht wurde, zeigten ähnliche Ergebnissen in Bezug auf Verschlussraten und Komplikationen [14,15,16,26]. Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint der Amplatzer-Occluder in Bezug auf Handhabung, Komplikationen und erfolgreiche Defektverschlüsse sehr gute Ergebnisse zu erzielen. Schwerwiegende Komplikationen, die bei der Implantation eines Amplatzer-Occluders auftraten und in der Literatur beschrieben wurden, sind insgesamt selten. Es werden Früh- und Spät-komplikationen unterschieden, wobei die verschiedenen Komplikationen sowohl als Früh- als auch als Spätkomplikationen auftreten können. Komplikationen, die während der Implantationsprozedur, oder in den ersten 24 Stunden nach Implantation auftreten, werden zu den Frühkomplikationen gezählt. Spätkomplikationen sind dementsprechend alle Komplikationen, die erst 24 Stunden nach der Implantation auftreten.

In den verschiedenen Studien aufgeführte Komplikationen des katheterinterventionellen Verschlusses von Defekten auf Vorhofebene sind:

Herzrhythmusstörungen und hier vor allem supraventrikuläre, tachykarde Herzrhythmusstörungen [8,15], Embolisationen der Prothese mit darauf folgender chirurgischer Bergung der Prothese [11,25,26,35], Thrombenbildung an der Prothese mit thrombemolischen Komplikationen [2,22,30], neuauftretene Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienzen nach Prothesenimplantation [14], Endokarditiden [7] und Erosionen der atrialen Wand mit folgender Perikardtampnade [39]. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in dem, im Rahmen dieser Arbeit betrachteten, Patientenkollektiv beobachtet werden (vergleiche Kapitel 3.2.6 bis 3.2.8).

Bisher gibt es in der Literatur nur Einzelfallberichte über eine Luftembolie als Komplikation eines katheterinterventionellen Verschlusses von Vorhofdefekten. Fischer et al. [15] beschreiben eine Luftembolie während der Implantation eines Amplatzer-Occluders unter einer Propofolsedierung zur Durchführung einer TEE. Die Luftembolie trat hier zum Ende der Implantation auf, als die Prothese bereits im Defekt platziert war und die Verbindung von rechtem und linkem Vorhof verschlossen war. Obwohl dieses Ereignis folgenlos ablief, wurde die Implantationsprozedur daraufhin umgestellt. Seit diesem Ereignis wird von ihnen ein katheterinterventioneller Verschluss eines atrialen Septumdefektes nur in einer Allgemeinanästhesie, mit endotrachealer Intubation und mechanischer Beatmung durchgeführt [15]. Eine Fallbeschreibung, in der die Ursachen der Luftembolie untersucht werden, wurde bisher nicht veröffentlicht.

Von einer Luftembolie mit im EKG sichtbaren ST-Streckenhebungen bei einer Prothesen-Implantation berichten auch Harper et al. [16]. Sie beschreiben, dass es schwierig ist, das Eintreten von Luft in die Schleuse zu verhindern, wenn der Dilator entfernt wird. Liegt die Schleuse in diesem Moment im linken Vorhof, kommt es vor, dass Luftblasen in die rechte Koronararterie embolisieren, was zu einer vorübergehenden ST-Streckenhebung führte. Diese Komplikation führte in ihrem Patientenkollektiv bisher noch nie zu ernsthaften Konsequenzen [16]. In anderen Studien wird hingegen nur auf die mögliche Gefahr einer Luftembolie hingewiesen und kein konkreter Fall beschrieben [1,5,21].

Im UKE war es bei zwei von ca. 700 (0,3 %) Patienten zu einer Luftembolie als Komplikation eines katheterinterventionellen Verschlusses eines Septumdefektes auf Vorhofebene gekommen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurden beide Patienten für die Prozedur mit Propofol sediert und atmeten spontan. Beide Patienten zeigten kurz vor dem Auftreten der Luftembolie eine auffällige Atmung mit einem schnarchendem Geräusch bei der Inspiration, als Zeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege. Die Luftembolie geschah zu einem Zeitpunkt der Prozedur, an dem das proximale Ende der Schleuse im linken Vorhof lag. Die Luft embolisierte dadurch direkt in den linken Vorhof und von dort in den linken Ventrikel. Dies führte zu den beschriebenen, schweren Komplikationen. Bei einem Patienten kam es zur Asystolie. Bei dem anderen zu einem symptomatischen AV-Block III°. Nach diesen Beobachtungen entwickelte sich die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen der auffälligen Atmung und dem Auftreten der Luftembolie bestehe. Welche Faktoren führten zur Obstruktion der Atemwege und wie begünstigte dieses die Entstehung der Luftembolie?

Es wurde eine Literaturrecherche in Bezug auf Luftembolien, als Komplikationen von interventionellen Verfahren durchgeführt. Dabei fielen zwei Artikel auf, die sich mit Luftembolien im Zusammenhang mit Schrittmacherimplantation beschäftigten. In den Artikeln von Turgemann et al. [34] und Zeff et al. [40] wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Luftembolie und Erkrankungen bzw. Funktionsstörungen des Respirationstraktes beschrieben. In ihren Beispielen war die Luftembolie nicht bei einem katheterinterventionellen Eingriff aufgetreten, der Pathomechanismus schien aber auf Grund der Fallbeschreibung ähnlich gewesen zu sein.

In der Fallbeschreibung von Turgemann et al. von 2004 [34] wird das Auftreten einer massiven Luftembolie während einer Schrittmacherimplantation unter einer milden Sedierung mit Benzodiazepinen beschrieben. Eine 73-jährige Patientin sollte bei einem Sick-Sinus-Syndrom und rezidivierenden Synkopen mit einem Schrittmacher versorgt werden. Während der Implantation kam es zu einer Luftembolie, der eine Bradykardie und Hypotonie folgte. Unter einer Herzdruckmassage stabilisierten sich Druck und Frequenz. Unmittelbar vor der Luftembolie hatte die Patientin eine „alarmierende

Atmung mit einem schnarchenden Geräusch“ gezeigt. Die Autoren sahen einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Schnarchens und der Schwere der Luftembolie.

Zeft et al. [40] beschrieben bereits 1967 eine Luftembolie als Komplikation einer Schrittmacherimplantation. In ihrem Artikel weisen sie explizit auf die Veränderung des intrathorakalen Druckes während der Atmung hin und erklärten, dass der inspiratorisch, negative, intrathorakale Druck durch verschiedene Einflüsse um ein Vielfaches verstärkt werden kann, was das Auftreten einer Luftembolie begünstigen würde. In ihrem Beispiel trat vor der Embolie keine „Schnarchatmung“ auf, aber die Patientin litt an einer chronischen Lungenerkrankung und hustete während der Prozedur mehrmals heftig, was ein ähnliches Phänomen hervorrufen kann. Sie warnten die Leser bei Katheterinterventionen immer an die Gefahr einer Luftembolie zu denken, vor allem bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen.

Die beiden Patienten, die im UKE eine Luftembolie erlitten, hatten keine bekannte respiratorische Grunderkrankung. Beide zeigten aber eine „Schnarchatmung“ mit Obstruktion der oberen Atemwege unmittelbar vor dem Auftreten der Embolie. Bei unseren Fällen musste also, wie in dem Fallbeispiel von Turgemann et al. [34], ein Zusammenhang zwischen der Sedierung, der auffälligen Atmung und dem Auftreten der Luftembolie bestanden haben.

Eine mögliche Erklärung für das Entstehen der „Schnarchatmung“ brachte ein Artikel von Eastwood et al. [14]. In dem Artikel „Collapsibility of the upper airway at different concentrations of Propofol anesthesia“ aus der Zeitschrift *Anesthesiology* [12] wurde ein Zusammenhang zwischen einer Propofolsedierung und dem Kollaps der oberen Atemwege beschrieben. In der Studie wurden die Effekte von variablen Konzentrationen von Propofol auf die oberen Atemwege, durch eine Flow-Messung und durch eine Messung der elektromyographischen Aktivität des Musculus genioglossus mit intramuskulären Elektroden bei spontan atmenden Probanden gemessen. Das Resultat war, dass die Neigung der oberen Atemwege zu kollabieren mit einer steigenden Propofoldosis zunimmt und dieses dosisabhängig schon bei nicht

narkotischer Dosierung. Unter einer Sedierung mit Propofol kann es also zu einem Kollaps der oberen Atemwege mit kompletter Verlegung der Atemwege kommen und dieses schon bei nicht narkotischen Dosierungen.

Beide Patienten, bei denen im UKE eine Luftembolie aufgetreten war, hatten Propofol zur Sedierung erhalten. Die Implantationsprozedur und die Platzierung der Prothese im Defekt wurden, wie in der offiziellen Gebrauchsanweisung empfohlen, durch eine TEE kontrolliert [1]. Damit die Patienten die TEE tolerierten, wurden beide mit Propofol sediert, waren aber nicht intubiert und beatmet, sondern atmeten spontan. Nach den Beschreibungen von Eastwood et al. gingen wir davon aus, dass es unter der Propofol-sedierung zum Kollaps der oberen Atemwege gekommen war und die auffällige Atmung Ausdruck der Obstruktion war. Wie in der Fallbeschreibung von Turgemann et al. [34] trat die Luftembolie in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Schnarchatmung, also mit der Verlegung der oberen Atemwege, auf.

Anhand der Physiologie der Atmung verdeutlicht sich warum die Obstruktion der oberen Atemwege bei erhaltener spontaner Atmung eine Luftembolie begünstigen kann. Unter physiologischen Bedingungen entsteht bei der Inspiration intrathorakal im Verhältnis zur äußeren Atmosphäre ein leicht negativer Druck. Die Ursache dafür ist das Aufdehnen des Thorax durch die Aktivität der Atemmuskulatur. Auf Grund des Druckunterschiedes zwischen atmosphärischem Druck und leicht negativem, intrathorakalem Druck kommt es bei geöffneten Atemwegen zum Lufteinstrom in die Lungen. Der Lufteinstrom führt zu einem Druckausgleich zwischen intrathorakalem und atmosphärischem Druck. In der Expirationsphase kommt es dann zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes über den atmosphärischen Druck und die Luft strömt aus der Lunge heraus [32].

Beim Auftreten der „Schnarchatmung“ inspirieren die Patienten aber gegen die kollabierten oberen Atemwege. Es fand kein Lufteinstrom und aus diesem Grund auch kein Druckausgleich statt. Im Gegenteil, die Inspiration wurde forciert gegen einen Widerstand betrieben. Durch diesen Mechanismus verstärkte sich der inspiratorisch, negative- intrathorakale Druck, setzte sich in die Herzhöhlen fort und begünstigte das

Entstehen einer Luftembolie. Der Kollaps der oberen Atemwege bei erhaltener Spontanatmung unter einer Propofolsedierung scheint dabei der entscheidende Faktor für die Entstehung von negativen intrathorakalen Drücken zu sein.

Auf Grund dieser Überlegungen wurde die zu überprüfende Hypothese und Zielsetzung dieser Arbeit formuliert. Die Hypothese besagte, dass eine Propofolsedierung, während eines katheterinterventionellen Eingriffes das Auftreten einer Luftembolie begünstigt, da die Propofolsedierung dosisabhängig zu einer Kollaps der oberen Atemwege führe. Bei spontan - atmenden Patienten könnten daraufhin, bei der Inspiration gegen die kollabierten oberen Atemwege verstärkt, negative, intrathorakale Drücke entstehen, die wiederum Auswirkungen auf das Herz und die linksatrialen Druckwerte hätten. Wäre dies der Fall würde mit fallendem linksatrialen Druck, das Risiko für das Auftreten einer Luftembolie steigen.

Aus diesem Grund wurde das Thema auf zwei verschiedene Weisen untersucht. Zuerst wurden unter Laborbedingungen verschiedene Schleusensystemen getestet, die für Katheterinterventionen am linken Herzen eingesetzt werden. Als die Ergebnisse der ex vivo Untersuchung die These bestätigten, begann der zweite Teil der Arbeit. Eine retrospektive, klinische Studie, in der ein Patientenkollektiv von 90 konsekutiven Patienten betrachtet wurde, denen im UKE im Jahre 2005 ein Occluder implantiert wurde oder implantiert werden sollte. Anhand der erhobenen Patienten- und Untersuchungsdaten sollten Beweise für die erhobene Hypothese gefunden werden, oder diese widerlegt werden. Da auf zwei verschiedenen Wegen implantiert wurde, einmal mit einer Propofol-Sedierung und unter TEE-Führung und zum anderen ohne Sedierung mit einer TTE-Kontrolle am Ende der Prozedur, konnten die verschiedenen Implantationstechniken auf ihre Effektivität und Sicherheit bzw. Komplikationsraten hin untersucht und verglichen werden.

Die Ergebnisse des Experimentes und die retrospektive Betrachtung des Patientenkollektivs, die in den folgenden Kapiteln noch diskutiert werden, sollten dabei die aufgestellte Hypothese beweisen oder widerlegen.

4.1 Bewertung der Ergebnisse der ex vivo Untersuchung

Unter experimentellen Bedingungen wurden drei unterschiedliche Schleusensysteme getestet. Das waren Schleusensysteme der Firma Amplatzer, Cook und Biosense Webster (vgl. Kapitel 3.1). Wie bereits erwähnt werden nur die Amplatzer- und die Cook-Schleuse zur Occluderimplantation eingesetzt. Die Preface-Schleuse wurde als Vergleichsschleuse mitgetestet. Wie im Kapitel 3.1 beschrieben wurden alle drei Schleusen immer dreimal getestet und dies jeweils ohne eingeführte Drähte, dann mit liegendem Implantationsdraht, mit liegendem Multipurposekatheter und mit liegendem Superstiffdraht. Der Druck wurde jeweils stufenlos bis -250 mmHg gesenkt.

4.1.1 Ergebnisse der unterschiedlichen Schleusensysteme

Im Rahmen der ex vivo Untersuchung zeigte sich dass alle drei Schleusensysteme ohne ein in ihnen plaziertes Instrument bis zu hohen Drücken stabil waren. Sie hielten einem Druck bis -250 mmHg stand, ohne dass es zu einer Luftaspiration kam. Probleme zeigten sich erst bei liegendem Implantationsdraht, Katheter oder Superstiffdraht.

Bei liegendem Implantationsdraht trat bei allen drei Schleusen eine Luftaspiration auf. Dabei variierten nur die Druckwerte, die benötigt wurden, um die Luftaspiration zu provozieren. Bei der Preface Schleuse kam es ab einem mittleren Druck von -13,4 mmHg zu einer Luftembolie, bei der Cook-Schleuse ab einem mittleren Druck von -11,7 mmHg zur Embolie und bei der Amplatzer-Schleuse schon bei einem mittleren Druck von -8,2 mmHg.

Unterschiedlich war das Ergebnis der drei Schleusensystemen bei liegendem Multipurposekatheter. Bei den Schleusensystemen der Firma Cook und Preface kam es hier zu keiner Luftaspiration, während es bei dem Amplatzer Schleusensystem bei einem mittleren Druck von -20,5 mmHg dazu kam.

Ähnlich unterschiedlich war das Ergebnis mit liegendem Superstiffdraht. Hier blieb nur das System der Firma Cook stabil, bei beiden anderen Schleusensystemen kam es auch hier zu einer Luftaspiration. Bei dem System der Firma Preface bei einem mittleren

Druck von -10,9 mmHg und bei dem System der Firma Amplatzer bei einem mittleren Druck von -15,6 mmHg.

Vergleicht man diese Werte mit den Messungen des linksatrialen Druckes, der inspiratorisch maximal bis -30 mmHg abfiel (vgl. Kapitel 3.2.10), wird deutlich, dass eine Luftembolie bei jedem der Schleusensysteme möglich wäre, aber gleichzeitig nur auftreten kann, wenn die Schleuse mit einem Draht oder Katheter bestückt ist. Alle drei Schleusensysteme verhindern die Luftembolie nur solange sicher, wie sie unbestückt sind. Bei liegendem Implantationsdraht kann es bei negativem intrathorakalem Druck bei jedem Schleusensystem zu einer Luftembolie kommen.

Diese im Experiment gewonnenen Daten zeigten, dass eine Aspiration von Luft über die Schleuse auch bei völlig intakten Systemen möglich ist. Es muss also kein Defekt im Schleusensystem vorliegen, damit es zur Luftaspiration kommen kann.

Es reicht aus, dass die Schleuse mit einem Implantationsdraht oder einem anderen Instrument bestückt ist.

Betrachtet man die Ergebnisse des Experiments abschließend, kann man feststellen, dass die beste Möglichkeit eine Luftembolie zu vermeiden darin besteht, den Mechanismus der Entstehung zu verhindern, da die Schleusensysteme keinen ausreichenden Schutz bieten. Zur Klärung des Pathomechanismus und der Möglichkeit der Prävention wurde das Patientenkollektiv auf Hinweise für den Ursprung der Embolie hin untersucht.

4.2 Bewertung der Ergebnisse der klinischen Studie

Nachdem in der ex vivo Untersuchung die Möglichkeit einer Luftembolie auch durch ein intaktes Schleusensystem bewiesen wurde, sollte der Pathomechanismus, der zur Entstehung der Luftembolie geführt hatte, geklärt werden. Die Hypothese besagte, dass es auf Grund des Kollaps der oberen Atemwege, bei erhaltener Spontanatmung, unter einer Propofolsedierung zu einer Verstärkung des inspiratorisch negativen intrathorakalen Druckes käme. Da das Herz im Thorax liegt, wirkt sich der intrathorakale

Druck unmittelbar auf die Druckverhältnisse im Herzen und damit auf atrialen Drücke aus.

4.2.1 Zusammenhang der Propofolsedierung und der Veränderung der linksatrialen Druckwerte

Eine intrathorakale Druckmessung erfolgt normaler Weise über eine Drucksonde, die im unteren Ösophagus platziert wird. Physiologischerweise schwankt der intrathorakale Druck mit der Atmung. In der Atemruhelage stehen die elastische Vorspannung des Thorax und die elastischen Retraktionskräfte der Lunge im Gleichgewicht. Gegenüber dem atmosphärischen Druck herrscht in der Atemruhelage ein leichter Unterdruck von im Mittel ca. -4 bis -5 cm H₂O (1 cmH₂O = 0,75 mmHg). Bei der Inspiration vergrößert sich die Druckdifferenz und damit der intrathorakale Unterdruck. Bei tiefer Inspiration nahe des Maximalvolumens der Lunge fällt er auf ca. -30 bis -40 cm H₂O ab. Bei tiefer Expiration über die Atemruhelage hinaus kommt der Druck dem Nullwert nahe oder übertrifft ihn sogar während der Ausatmung als leichter Überdruck. Da das Herz wie der Ösophagus im Thorax und dort im Mediastinum liegt, wirken sich die unter der Atmung schwankenden intrathorakalen Drücke auch auf das Herz und die herznahen venösen Gefäße aus [3].

Von den wechselnden intrathorakalen Drücken wird vor allem das Niederdrucksystem und weniger das Hochdrucksystem des Kreislaufs beeinflusst. Zum Niederdrucksystem gehören die Körpervenen, rechter Vorhof und Kammer, der Lungenkreislauf und der linke Vorhof. Das aus dem Körper zurückströmende venöse Blut gelang über die zentralen Venen in den rechten Vorhof, weiter in die rechte Kammer und von dort in den Lungenkreislauf. Über Venae pulmonalis fließt das sauerstoffreiche Blut zurück zum Herzen und in den linken Vorhof. Während der Diastole gelangt das Blut in den linken Ventrikel und damit in das Hochdrucksystem. Es wird jetzt mit systolischen Druckwerten um 120 mmHg in den Körperkreislauf gepumpt. Im Niederdrucksystem schwanken die physiologischen Druckwerte in den Vorhöfen um 10 mmHg in Diastole und Systole. Im Lungenkreislauf liegen sie beim Gesunden systolisch bei ca. 22 mmHg (15-30 mmHg) und diastolisch bei ca. 8 mmHg (5-10 mmHg), [3].

Kommt es zu intrathorakalen Druckveränderungen, hat dieses unmittelbare Auswirkungen auf die kardiale Funktion und den venösen Rückstrom zum Herzen. Dieses kann sowohl durch eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes, z.B durch eine intermittend, positive pressure ventilation (IPPV) oder durch eine Erniedrigung des Druckes bei forcierter Inspiration bedingt sein. Bei einer Druckerhöhung kommt es zu einer Verminderung des venösen Rückstroms und darüber hinaus zu einem vermindertem Schlagvolumen. Bei einer Druckerniedrigung kommt es zu einem beschleunigten, venösen Rückfluss und zu einem erhöhten Schlagvolumen [23]. Praktische Anwendung findet dieses Phänomen z.B bei der Anlage von zentralen Venenkathetern (ZVK). Sind die zentralen, venösen Gefäße bei einem Flüssigkeitsdefizit schlecht gefüllt, kann bei einem beatmeten Patienten durch eine Erhöhung des Beatmungsdruckes die Füllung der zentralen Venen verbessert werden und die ZVK Anlage darüber erleichtert werden. Andererseits würde natürlich ein erniedrigter intrathorakaler Druck die Füllung der zentralen Venen vermindern und den Einstrom in die Vorhöfe steigern, was bei einer Luftembolie die angesogene Luftmenge vergrößern würde.

Ein ähnliches Phänomen wurde auch bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom beobachtet. Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, die nachts wiederholt und mit großer Anstrengung gegen die verschlossenen, oberen Atemwege atmeten, entwickelten bei der Inspiration intrathorakal Druckwerte bis $-80 \text{ cm H}_2\text{O}$. Dieser verstärkte, negative intrathorakale Druck führt zu einem zu einem steigenden, transmyokardialen Druckgradienten und einer Erhöhung der kardialen Nachlast und zum anderen zu einem vermehrten venösen Rückstrom, der zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels mit Linksverschiebung des interventrikulären Septums führt und auch zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Compliance [37].

Die Beispiele aus anderen Bereichen der Medizin und die physiologischen Grundlagen von Atmung und Kreislauf verdeutlichen, wie direkt der intrathorakale Druck und die kardiale Funktion zusammenhängen. Die Beobachtung des Auftretens einer auffälligen Atmung mit dem zeitgleichen Auftreten einer schweren Luftembolie unter einer

Propofolsedierung, legt die Vermutung nah, dass hier ein unmittelbarer Zusammenhang besteht. Eastwood et al. [12] hatten bereits den Zusammenhang einer Propofolsedierung und dem Kollaps der oberen Atemwege demonstriert. Jetzt sollte das Auftreten von negativen linksatrialen Drücken durch eine Obstruktion der oberen Atemwege gezeigt werden.

Auf diese Fragestellung hin wurde ein Kollektiv von 90 konsekutiven Patienten, die im Jahr 2005 eine Amplatzer-Prothese erhielten, oder erhalten sollten, untersucht. Bei 54 Patienten wurde während der Prozedur der LA-Druck und dessen Veränderung im Verlauf der Untersuchung gemessen. Bei 13 der 54 Patienten wurde eine Propofolsedierung zur Durchführung einer TEE eingesetzt. Bei diesen Patienten wurden die LA-Drücke vor und nach der Propofolgabe verglichen. Aus diesen Daten wurde der hier bestehende Zusammenhang ermittelt. Die Betrachtung der linksatrialen Druckverhältnisse und deren Veränderung nach Propofolgabe, aber auch ein Vergleich der Druckwerte von Patienten ganz ohne Sedierung war ein Schwerpunkt der Betrachtung. Gleichzeitig wurden auch allgemeine Daten der Patienten wie Alter, Größe und Gewicht verglichen, deren Begleiterkrankungen und besondere Merkmale, die vielleicht eine Prädisposition für das Auftreten einer Luftembolie erklärt hätten. Außerdem wurden die Komplikationen und die Sicherheit der Prozedur im Allgemeinen untersucht.

Bei der Betrachtung des linksatrialen Druckes unter einer Propofolsedierung konnte gezeigt werden, dass es zu signifikanten Veränderungen der linksatrialen Druckwerte nach der Propofolgabe kam (vergleiche Kapitel 3.2.10). Vor allem die Atemmodulation und der negative Peak zeigten dabei die größte Veränderung. Lag die Atemmodulation vor der Propofolgabe noch im Mittel bei 2,2 mmHg, erhöhte sie sich nach der Propofolgabe im Mittelwert auf 6,8 mmHg. Gleiches zeigte der negative Peak, der vor der Propofolgabe durchschnittlich noch im positiven Bereich bei 1 mmHg lag und dann nach der Propofolgabe auf -5,3 mmHg abfiel. Die statistische Auswertung mit SPSS erbrachte im Wilcoxon Test einen signifikanten Unterschied der Atemmodulation und des negativen Peaks im Vergleich der Messungen vor und nach Propofolgabe.

Betrachtet man die drei Patienten mit „Schnarchatmung“ gesondert, sind die Unterschiede noch deutlicher. So stieg die Atemmodulation bei diesen Patientin im Mittel von 3 mmHg nach der Propofolgabe auf 22,5 mmHg und der negative Peak sank von -1,5 mmHg vor der Propofolgabe auf -25 mmHg nach Propofolgabe. Bei einem der drei Patienten mit auffälliger Schnarchatmung trat eine Luftembolie auf, als die Schleuse noch im rechten Vorhof lag.

Der Patient, bei dem eine Luftembolie aufgetreten war, wurde später in Intubationsnarkose (ITN) ein PFO-Occluder implantiert. In der ITN mit kontinuierlicher Überdruckbeatmung (PEEP) wurden die linksatrialen Druckwerte bei diesem Patienten bestimmt. Hier zeigte sich kein Abfallen des negativen Peaks und keine Veränderung der Atemmodulation. Die unter der Beatmung gemessenen LA-Druckwerte bei einem PEEP von 7 cm H₂O zeigten wie erwartet nur positive Werte. So lag der LA-Druck systolisch maximal bei 14 mmHg, der diastolische bei 9 mmHg, die Atemmodulation lag bei 6 mmHg und der negative Peak bei 8 mmHg. Diese Werte entsprachen unserer Überlegung, dass sich eine Beatmung mit positivem Druck auf die LA-Drücke auswirkt.

Durch diese Ergebnisse konnte die These gefestigt werden, nach der es durch den Kollaps der oberen Atemwege mit kurzzeitiger kompletter Verlegung der oberen Atemwege, bei erhaltener Spontanatmung, zu einer Verstärkung der intrathorakalen negativen Drücke kommt, die dann zur Luftembolie führen.

4.2.2 Die Luftembolie

Die Luftembolie ist eine sehr gefährliche Komplikation von verschiedenen Manipulationen im Bereich des Herzens und der herznahen, venösen Gefäße. Die Grundvoraussetzung für das Entstehen einer Luftembolie ist, dass eine Verbindung zwischen dem Niederdruckgefäßsystem und der Atmosphäre hergestellt wird. Dieses ist zum Beispiel bei der Anlage von zentralvenösen Kathetern [36], bei neurochirurgischen Operationen in sitzender Position [6,38], generell bei thoraxchirurgischen Operationen [38], bei polytraumatisierten Patienten und bei Katheterinterventionen am Herzen [6,10,28,38] der Fall. Durch die Einlage eines Katheters in ein herznahe Gefäß, oder direkt ins Herz wird eine Verbindung zur äußeren Atmosphäre hergestellt. Es kann zum

Anziehen von Luft ins Gefäßsystem kommen, wenn der intravasale Druck niedriger, als der atmosphärische ist. Dies ist vor allem während des in der Diastole einsetzenden Blutstroms in die Vorhöfe der Fall. Zu diesem Zeitpunkt herrscht in den herznahen venösen Gefäßen vorübergehend ein Unterdruck. Wird in diesem Moment z.B bei einer ZVK-Anlage eine Verbindung zur äußeren Atmosphäre hergestellt, kann es auf Grund des niedrigeren intravasalen Druckes zum Ansaugen von Luft kommen. Aus diesem Grund werden ZVK-Anlagen grundsätzlich in Kopftieflagerung durchgeführt. Durch die Kopftieflagerung wird der venöse Rückstrom zum Herzen gedrosselt und der intravasale Druck erhöht. Durch diese einfache Maßnahme kann das Risiko für das Auftreten einer Luftembolie deutlich gesenkt werden [23].

Für die Schwere der Luftembolie und deren Folgen auf die kardiale Funktion ist die Menge der aspirierten Luft und der Ort des Eintretens von großer Bedeutung. Kleinere Mengen von Luft sind relativ ungefährlich, wenn sie peripher ins Gefäßsystem gelangen. Größere Mengen, oder ein herznah applizierter Bolus können dagegen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Eine Menge von ca. 200 ml oder 3-5 ml/kg KG Luft, die als Bolus ins periphere Gefäßsystem eindringt, ist tödlich. Bei einer herznahen Applikation reichen bereits wenige Milliliter aus, um tödlich zu sein [38]. Eine Luftembolie, die über die venösen Gefäße in den rechten Ventrikel gelangt führt zu einer Verschlechterung der rechtventrikulären Funktion mit Verminderung der Ejektionsfraktion und daraus resultierender Hypotonie. Bei großen Luftmengen kann daraus ein akutes Rechtsherzversagen mit kardiogenen Schock resultieren. Besteht ein intrakardialer Shunt, z.B ein Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, kann es zu einer paradoxen Luftembolie, also dem Übertritt von Luft in das arterielle System, mit daraus resultierenden myokardialen und cerebralen Ischämien kommen [6,18,38].

Ein Unterschied besteht bei Patienten während eines katheterinterventionellen Eingriffes am Herzen. Für den Eingriff wird ein Katheter oder ein Schleusensystem direkt im Herzen platziert. Für eine Koronarangiographie wird ein Katheter über einen arteriellen Zugangsweg in der Aorta und den Koronararterien und für den katheterinterventionellen Verschluss eines ASD II oder eines PFO wird eine venöse Schleuse im rechten und im weiteren Verlauf im linken Vorhof platziert (vergleiche Kapitel 2.4).

Kommt es hier zu einer Luftembolie, können geringste Mengen schon fatale Folgen haben. Bei Koronarangiographien gelangt die Luft direkt in die Koronararterien. Es kommt zu im EKG sichtbaren ST-Streckenhebungen und myokardialen Ischämien. Diese können zu schweren Herzrhythmusstörungen wie AV-Blockierungen, Kammerflimmern und Asystolien führen [6,10,28,38]. Bei katheterinterventionellen Verschlüssen von Vorhofdefekten kann es sowohl zu einer Luftembolie in den rechten Vorhof und damit in den rechten Ventrikel mit resultierendem Rechtsherzversagen kommen, als auch zu einer Embolisation in den linken Vorhof und Ventrikel. Dieses hängt von der Implantationsphase ab. Kommt es zu einer rechtsatrialen Embolisation kann diese wiederum zu einer paradoxen Luftembolie in den linken Vorhof führen. Die linksatriale Luftembolie kann wie die Koronarangiographie zu myokardialen, aber auch zu cerebralen Ischämien führen [6].

Kommt es zu einer Luftembolie ist eine schnelle Therapie von großer Bedeutung, um die Folgen zu minimieren. Die Therapie besteht bei wachen noch ansprechbaren Patienten aus einer Beatmung mit 100 % Sauerstoff, der Positionierung in die Trendelenburglage und einer schnellen Druckinfusion zur Optimierung der Hämodynamik, um die Luft möglichst schnell in die kleinen Gefäße zu befördern. Sind die Patienten nicht mehr ansprechbar, muss umgehend mit einer kardiopulmonalen Reanimation begonnen werden, da durch die mechanische Kompression des Thorax die Luft weiter in die kleinen Gefäße transportiert wird und oxygeniertes Blut nachfließen kann. Darüber kommt es zu einer Stabilisierung der hämodynamischen Situation und die Ischämiezeit wird möglichst kurzgehalten. Bei dem Auftreten von Kammerflimmern muss unverzüglich eine Defibrillation erfolgen. Versuche, die aspirierte Luft über einen Katheter abziehen, erbrachten keine guten Resultate. Die Erfolgsrate lag bei diesen Manövern nur bei 6-16 % [18,38].

4.2.3 Vergleich der Implantationsergebnisse TEE/TTE

Das Patientenkollektiv der klinischen Studie kann auf Grund der unterschiedlichen Implantationsmethoden in zwei Gruppen unterteilt und die Ergebnisse der beiden Gruppen mit einander verglichen werden. Bei einem Teil der Patienten wurde eine Implantation unter kontinuierlicher TEE-Führung und mit Propofolsedierung

durchgeführt. Beim anderen Teil wurde eine Implantation unter radiologischer Positionskontrolle (Durchleuchtung) mit einer TTE-Kontrolle am Ende der Implantationsprozedur und ohne Sedierung durchgeführt.

In der offiziellen Gebrauchsanweisung der Firma Amplatzer wird „als Hilfe bei der Platzierung des Amplatzer Septum-Occluders die transösophagiale Echokardiographie oder ein ähnliches bildgebendes Verfahren (d.h eine intrakardiale Echokardiographie) empfohlen“ [1]. Ob dafür eine Intubation und maschinelle Beatmung durchgeführt werden soll, wird nicht beschrieben. Tatsächlich wird in den verschiedenen kardiologischen Zentren auch unterschiedlich verfahren. In einigen Zentren wird ausschließlich unter einer TEE-Führung ohne radiologische Kontrolle implantiert [13] In anderen Zentren wird mit intracardialen Ultraschall [17,27] gearbeitet, oder wie im UKE ganz ohne eine kontinuierliche Positionskontrolle durch eine Ultraschalluntersuchung. Auch in der Frage ob eine Intubation und Beatmung durchgeführt werden soll, sind die Meinungen geteilt. In Hinsicht auf die zuvor dargestellten Ergebnisse dieser Arbeit, müsste die Empfehlung ausgesprochen werden einen katheter-interventionellen Verschluss in Intubationsnarkose durchzuführen. Dieses würde aber einen enormen logistischen Aufwand und eine größere Belastung des Patienten durch die Allgemeinanästhesie bedeuten. Es würde zu einer längeren Hospitalisierung und zu weiteren mit der Anästhesie in Verbindung stehenden Komplikationen kommen. Aus diesem Grund wurde in dem Patientenkollektiv die Implantation ohne TEE untersucht, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine kontinuierliche TEE-Führung wirklich notwendig ist.

In dem betrachteten Patientenkollektiv wurden 77 Prothesen erfolgreich implantiert. 36 Prothesen wurden unter TEE-Führung implantiert, 41 Prothesen unter Durchleuchtung mit einer TTE-Kontrolle am Ende der Prozedur. In den Gruppen wurden die Erfolgsraten und Komplikationen untersucht und mit den Ergebnissen der anderen Gruppe verglichen. Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass die Auswahl des Implantationsverfahrens nicht zufällig getroffen wurde, sondern nach anatomischen Voraussetzungen, die in der Voruntersuchung ermittelt worden. Patienten, bei denen in

der Voruntersuchung ein komplizierter Verschluss prognostiziert wurde, wurden von Anfang an unter TEE-Führung implantiert.

Von den 36 Prothesen die unter TEE-Führung implantiert wurden, waren 72,2 % der Defekte sofort verschlossen, nach einem Monaten waren es 86,1 % und nach sechs Monaten waren 100 % der Defekte ohne einen Restshunt verschlossen. Bei den 41 Prothesen die mit TTE-Kontrolle implantiert wurden, waren 70,7 % der Defekte sofort verschlossen, nach einem Monat waren es 75,6 % und nach sechs Monaten waren 97,6 % ohne einen Restshunt verschlossen. Die Frühkomplikationsrate der unter TEE-Führung implantierten Prothesen lag bei 2,7 %. Bei einem von 36 Patienten war es während der Implantation zu einer klinisch inapparenten Luftembolie, also einer prozedurassoziierten Komplikation gekommen. In den weiteren Kontrollen traten als Spätkomplikationen bei drei Patienten Herzrhythmusstörungen auf was einer Komplikationsrate von 11 % entspricht. Bei den mit TTE-Kontrolle implantierten Prothesen lag die Frühkomplikationsrate bei 0 %. Bei keinem der 41 Patienten trat eine prozedurassoziierte Komplikation auf. Im weiteren Verlauf traten bei drei Patienten Spätkomplikationen auf. Ein Patient entwickelte Vorhofflimmern, bei einem Patienten zeigte sich in der sechs Monatskontrolle ein linksatrialer Thrombus und beim dritten Patienten zeigte sich nach der Implantation eine Mitralinsuffizienz. Dieses entspricht einer Komplikationsrate von 7 %.

Die statistische Auswertung der Daten mit SPSS erbrachte im Fischer's Exact Test keinen signifikanten Unterschied für die Implantationsergebnisse im Vergleich zwischen TEE und TTE. Weder direkt nach der Implantation (1 Tag) noch in den Verlaufskontrollen nach einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten. Auch bei den Komplikationsraten ergab sich im Fischer's Exact Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Ein Unterschied fiel bei den Durchleuchtungszeiten der TEE- und der TTE-Gruppe auf. Der Mittelwert lag in der TEE-Gruppe bei $10,6 \pm 13,9$ min. und in der TTE-Gruppe bei $6,0 \pm 3,8$ min. Der Mittelwert der Durchleuchtungszeit war in der Gruppe mit radiologischer Positionskontrolle, also niedriger als in der Gruppe mit zusätzlicher

Echokardiographie. Dieser Unterschied konnte statistisch nicht weiter überprüft werden, da auch Untersuchungen wie eine im Rahmen der Intervention durchgeführte Koronarangiographie, ein Links-, oder Rechtsherzkatheter in die Durchleuchtungszeit mit eingingen und den Wert verfälschten. Eine Erklärung für die höhere Zeit in der TEE-Gruppe wäre die Zuteilung der anatomisch schwierigen Implantationsfälle zur TEE-geführten Implantation.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass sich die Implantationsmethoden nur gering und unwesentlich in ihrer Effizienz unterscheiden. Natürlich muss dabei bedacht werden, dass in der Vordiagnostik als besonders schwierig eingeschätzte Fälle von Anfang an unter TEE-Führung versorgt wurden.

4.3 Abschließende Betrachtung

Das Auftreten einer Luftembolie, als schwere Komplikation eines in der Regel komplikationsarmen Interventionsverfahren, führte zu einer Untersuchung der Genese und der Begleitumstände dieses Vorfalles. Während des experimentellen Teils der Arbeit, der Betrachtung des Patientenkollektivs und der Literaturrecherche wurde deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen der Sedierung des Patienten und der Schwere der Luftembolie besteht. Darüber hinaus konnten auch Schwächen der getesteten Schleusensysteme gezeigt werden. Nach unseren Ergebnissen liegt das Problem auch nicht allein beim Schleusensystem, sondern im Implantationsverfahren und der dafür notwendigen Sedierung des Patienten. Patientenabhängige Prädisposition, die zu einer Kollapsneigung der oberen Atemwege führen, wie z.B. ein vorbestehendes Schlafapnoesyndrom, oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung sollten bedacht werden und in die Wahl des Implantationsverfahrens einfließen.

Nach der Auswertung unserer Ergebnisse sollte in Zukunft die Indikation zur TEE-geführten Implantation kritischer gestellt werden, da wir zeigen konnten, dass auch alternative Implantationsverfahren einen Stellenwert haben und vergleichbare Ergebnisse erbringen. Im UKE wird als alternatives Implantationsverfahren die radiologische Positionierung mit anschließender transthorakaler, echokardiographischer Kontrolle eingesetzt, andere Zentren setzen mit guten Ergebnissen intrakardiale

Ultraschallverfahren zur Implantation ein [17,27]. Da diese Verfahren in den nächsten Jahren sicher weitere Verbreitung finden werden, sollte man auch diese Möglichkeit als Alternative in Betracht ziehen.

Das Ziel sollte in Zukunft sein eine Luftembolie zu verhindern, oder zumindest das Risiko des Auftretens zu minimieren, in dem ein geeignetes, den anatomischen Voraussetzungen und Vorerkrankungen des Patienten entsprechendes Implantationsverfahren gewählt wird. Bei der Durchführung einer TEE-geführten Implantation am sedierten, spontan atmenden Patienten sollte die Gefahr der Luftembolie immer bedacht werden. Das Auftreten von Schnarchen als Warnsignal und Zeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege, sollte sensibel registriert und die Obstruktion therapiert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Mechanismus der Luftembolie als Komplikation des katheterinterventionellen Verschlusses von Vorhofseptumdefekten und offenen Foramina ovalia untersucht. Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, durch die ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Luftembolien bei Interventionen am Herzen und einer sedierenden Medikation festgestellt werden konnte. Im Rahmen von ex vivo Untersuchungen wurden Schleusensysteme auf die Möglichkeit und den Entstehungsmechanismus einer Luftembolie hin untersucht. Es zeigte sich, dass keines der getesteten Schleusensysteme eine Luftembolie sicher verhindern konnte. Auf Grund der Ergebnisse der Literaturrecherche und des Experimentes wurde ein Patientenkollektiv von 90 Patienten, die 2005 einer Katheterintervention zum Verschluss eines ASD II oder PFO zugeführt wurden, untersucht. In dem selben Patientenkollektiv wurden außerdem zwei unterschiedliche Implantationsverfahren auf Effektivität und Komplikationen hin verglichen. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der Literaturrecherche und des Experimentes auch auf das Patientenkollektiv zuträfen. Bei den mit Propofol sedierten Patienten kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall des linksatrialen Druckes nach der Propofolgabe. Der Vergleich der TEE-geführten Implantationstechnik und der TTE-kontrollierten Implantationstechnik erbrachte gleichwertige Ergebnisse für beide Verfahren. Als Fazit unserer Ergebnisse empfehlen wir eine kritische Überprüfung der Indikationstellung zur TEE-geführten Implantation von Occludern bei Patienten mit einem ASD oder einem PFO.

6 Abkürzungen

PFO	persistentes (offenes) foramen ovale
ASD	atrialer Septumdefekt
ASD II	atrialer Septumdefekt vom secundum Typ
AV-Klappen	Atrioventrikularklappen
ASA	Vorhofseptumaneurysma
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
TIA	transitorische-ischämische Attacke
PRIND	prolongiertes, reversibles, ischämisches, neurologisches Defizit
ITN	Intubationsnarkose
F	French = 0,33mm
vgl.	vergleiche
Nr.	Nummer
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
w	weiblich
m	männlich
Min	Minimum
Max	Maximum

M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
PHT	Pulmonale Hypertonie
RA	rechtes Atrium
LA	linkes Atrium
LA-Druck	linksatrialer Druck
Prä LA diast	diastolischer linksatrialer Druck vor Propofolgabe
Prä LA sys	systolischer linksatrialer Druck vor Propofolgabe
Prä LA mean	mittlerer linksatrialer Druck vor Propofolgabe
Post LA diast	diastolischer linksatrialer Druck nach Propofolgabe
Post LA sys	systolischer linksatrialer Druck nach Propofolgabe
Post LA mean	mittlerer linksatrialer Druck nach Propofolgabe
Prä AM	Atemmodulation vor Propofolgabe
Post AM	Atemmodulation nach Propofolgabe
Prä negativer Peak	niedrigster linksatrialer Druck vor Propofolgabe
Post negativer Peak	niedrigster linksatrialer Druck nach Propofolgabe
PEEP	positive, endexpiratory Pressure
IPPV	intermittend, positive Pressure ventilation

ZVK

zentraler Venenkatheter

7 Literaturverzeichnis

1. AGA Medical Corporation: Amplatzer Septal Occluder, Introduction for use
2. Anzai et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure Device. *Am J Cardiol.* 2004;93:426-31
3. Benninghoff A. *Anatomie. Band 1.* Urban&Schwarzenberg 1994
4. Berger et al. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 118:674-8
5. Braun et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *European Heart Journal* 2004; 25:424-430
6. Booke M, H. G. Bone, H. v. Aken et al. Die venöse paradoxe Luftembolie. *Anaesthesist* 1999. 48:236-241
7. Chatterjee T, M. Petzsch, H. Ince. Interventional closure with Amplatzer PFO Occluder of patent Foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *Journal of Interventional Cardiology*, Vol. 18, No 3, 2005
8. Chen et al. Usefulness of Transesophageal Echocardiography for Transcatheter Closure of Ostium Secundum Atrial Septum Defect with the Amplatzer Septal Occluder. *Chung Gung Med Journal* 2005; Vol 28 No. 12
9. Cohnheim J. *Thrombose und Embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie*, Berlin, Hirschwald, 1877; Band 1 S. 175-177
10. Dib J, A. J. Boyle, M. Chan. Coronary Air Embolism: A Case Report and Review of Literature. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68:897-900 (2006)

11. Dugal et al. Amplatzer Device closure of atrial septal defects and patent ductus arteriosus : initial experience. *MJA* 2003; 59:218-222
12. Eastwood P.R, P. R. Platt, K. Shepherd. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of Propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103:470-7
13. Ewert P, F. Berger, I. Daehnert, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy, *Circulation*. 2000;101:847-849.)
14. Fischer et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the new self-centering Amplatzer Septal-Occluder. *European Heart Journal* 1999;20:541-549
15. Fischer et. al. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003;89:1999-204
16. Harper et al. Closure of secundum atrial defects with the Amplatzer Septal Occluder Device: techniques and problems. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2002; 57:508-524
17. Hijazi Z.M.. Catheter Closure of atrial septal and ventricular septal defects using the Amplatzer devices. *Heart, Lung and Circulation* 2003;12
18. Inoue et. Al. Air embolism in the right coronary occurring during the left coronary angioplasty using the guiding catheter with a side hole. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 1999; 49:331-334
19. King et al. Nonoperative closure of left-to-right Shunt. *Journal of thoracic Cardiovascular Surgery* 1976; 72:371-8
20. Krakau, *Das Herzkatheterbuch*, (ISBN 3-13-112412-1) 2005 Georg Thieme Verlag

21. Krülls-Münch J. Der interventionelle Verschluss des PFO bei Patientin mit zerebraler Ischämie. Brandenburgisches Ärzteblatt 4/2006
22. Krumdsorf et al. Incidence and Clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale devices in 1000 consecutive patients. Journal of the American Collage of Cardiology 2004;43:302-9
23. Larsen R. Anästhesie. Urban&Schwarzenberg 1995
24. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie: Kongenitale Herz-, und Gefäßfehler mit Links-Rechts-Shunt, Oktober 2001
25. Mashman W.E, S.P. King, C. Jacobs W.L. Ballard. Two cases of late embolization of Amplatzer Septal Occluder devices to the pulmonary artery following close of secundum atrial septal defects. Catheterization and Cardiovascular Interventions 65:588-592 (2005)
26. Masura et al. Long_Term Outcome of Transcatheter Secundum-Type Atrial Septal Defect Closure using Amplatzer Septal Occluder. Journal of the American Collage of Cardiology 2005; Vol. 45, No. 4
27. Patel A., QL. Cao, PR. Koenig, ZM Hijazi. Intracardiac echokardiography to guide closure of atrial septal defects in children less then 15 kilogramm. Catheter Cardiovascular Intervention. 2006: 68(2):287-91
28. Prasad A., S. Banerjee, E. S. Brilakis. Hemodynamic Consequences of Massiv Coronary Air Embolism. Circulation 2007; 115:e51-e53
29. Primär- und Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart
30. Raghu A, D. Kawalsky, M. Feldman. Embolic stroke due to a left atrial thrombus two years after placement of atrial septal defect closure device. The American Journal of Cardiology, 2006

31. Renz-Polster, S.Krauzig, J. Braun, Basislehrbuch Innere Medizin, 3.Auflage 03/2004
32. Silbernagel S, F. Lang. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2005
33. Thanopouluos, Dardas, Karanasios, Mezilis. Transkatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and cryptogenic stroke. Catheter Cardiovascular Intervention. 2006: 68(5):741-6
34. Turgeman Y, D. Antonelli, S. Atar, T. Rosenfeld, Massive transient pulmonary air embolism during pacemaker implantation under mild sedation: an unrecognized hazard of snoring, Pacing Clin. Electrophysiol. 2004 May; 27(5):684-5
35. Verma et al. Delayed embolisation of Amplatzer septal occluder device: an unknown entity. A case Report. Angiology 2003;54:115-8
36. Vesely T.M. Air embolism during insertion of central venous catheters. J. Vasc. Interv. Radiol 2001, 12:1291-1295
37. Vivek Jain. Clinical Perspective of Obstructive Sleep Apnea- Induced cardiovascular Complications. Antioxidant und Redox Signaling. Vol 9/2007
38. Warltier D.C, M. A. Mirski, A. V. Lele et al. Diagnosis and Treatment of Vascular Air Embolism. Anesthesiology 2007; 106:164-77
39. Zahid et al. Erosion of Amplatzer Septal Occluder Device after closure of secundum atrial septal defects: Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2004;63:496-502
40. Zeft H.J, A. Harley, R.E. Whalen, H.D Mc Intosh. Pulmonary air embolism during insertion of permanent tranvenous endocardial pacemaker. Circulation 1967

8 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Stephan Baldus möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung und die vielen Anregungen zur Erstellung dieser Arbeit danken. Dr. Olaf Franzen und Dr. Hanno Klemm danke ich für die praktische Anleitung bei den Versuchsreihen und für die Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Daten.

Bei Prof. Dr. T. Meinertz und der Klinik für Kardiologie/Angiologie bedanke ich mich für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung während der Datenerhebung.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich während meines Studiums und während der Ausarbeitung unterstützten und meinem Freund der mich immer motiviert hat durchzuhalten.

Eidesstattliche Versicherung:

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

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

Unterschrift: