

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. H.c. D. Reinhardt
und**

**der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Campus Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Netz

**„Präklinische und klinische Testung eines neu entwickelten Systems zum
Verschluss eines offenen Ductus arteriosus Botalli
bei Patienten des bolivianischen Hochlandes“**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Alexandra Heath-Freudenthal**

**aus
La Paz (Bolivien)**

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Netz

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ralf Sodian

Priv. Doz. Dr. Stefan Kääh

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2010

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Erster Teil: Allgemeines	5
1.	Einführung: Der Ductus Arteriosus Botalli	5
2.	Kardiopulmonale Physiologie in hoch gelegene Gegenden	12
3.	Ein Wort zur Geschichte.....	14
4.	Höhenadaptation	15
II.	Zweiter Teil: Präklinische Phase	19
1.	Systematische Revision der Literatur	19
2.	Risikoanalyse	21
3.	Design eines neuen Okklusionssystems	25
a.	Das ideale Implantat.....	26
b.	Der PDA-R und das Freisetzungssystem	26
4.	<i>Tierexperimente</i>	32
a.	Einführung: 32	
b.	Ethische und regulatorische Aspekte	33
c.	Studiendesign 34	
d.	Methodik 34	
e.	Ergebnisse der Akutversuche.....	38
III.	Dritter Teil: Klinische Phase	40
1.	<i>Ethische und regulatorische Aspekte</i>	40
2.	Studiendesign.....	40
3.	Patienten	41
4.	Methodik.....	43
5.	Ergebnisse.....	46
a.	Allgemeine Ergebnisse	46
b.	Implantationsergebnisse.....	48
c.	Verhalten der aortalen und pulmonalen Druckwerte	52
d.	Sicherheitsaspekte	54
IV:	Diskussion	57

V.	Zusammenfassung und Aussicht	66
VI:	Literaturverzeichnis	66
VII:	Tabellen	79

I. Erster Teil: Allgemeines

1. Einführung: Der Ductus Arteriosus Botalli

Angeborene Herzfehler haben eine Häufigkeit von 0,8 bis 1,2% bei allen lebend geborenen Säuglingen auf Meereshöhe.¹⁻⁴ Huicho und Niermeyer fanden eine Herzfehlerhäufigkeit von 1,5% bei den Menschen, die in einer Höhe von 4000m über dem Meeresspiegel leben (Angehörige der Volksgruppen Aymara und Quechua).⁵

Der Persistierende Ductus Arteriosus (PDA) ist eine der häufigsten Gefäßerkrankungen mit einer Häufigkeit von 1:1500 Lebendgeburten.⁶ Innerhalb der Gruppe der kardialen Fehlbildungen macht der PDA auf Meereshöhe 3,3 bis 10%^{1-4, 6, 9} und in hoch gelegenen Gegenden 4-15%^{10-12, 15-17} aus (Tabelle 1). In den meisten Berichten ist der Ductus die dritthäufigste kardiale Fehlbildung.

Die Häufigkeit der angeborener Herzfehler nimmt mit der geographischen Höhe der Lebensräume zu.^{10,11} Chen Qiu-hong aus China berichtet über unterschiedlich hoch gelegene Regionen der Provinz Qinghai, in der vorwiegend Tibeter leben. Er fand eine allgemeine Prävalenz angeborener Herzfehler von 7.21‰ in einer Gruppe von Schulkindern und erkannte eine eindeutig steigende Tendenz zu Herzfehlern, je höher die Kinder lebten. In der Präfektur Haidong (2535m) fand er eine Prävalenz von 5.45‰, in der Präfektur Huangnan (3600m) eine Prävalenz von 6.80‰ und in der Präfektur Guoluo (4200m) eine Prävalenz von 9.79‰.¹⁰ Er errechnete ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Ductusprävalenz in dieser Bevölkerung.

Tibeter auf 4200m Höhe weisen seinen Ergebnissen zufolge in 50,8% der Kardiopathien einen Ductus auf. In derselben Studie wird über eine Häufigkeit eines Ductus von 21,7% auf 2535m Höhe berichtet,¹⁰ siehe auch Tabelle 1 und Abb 1.

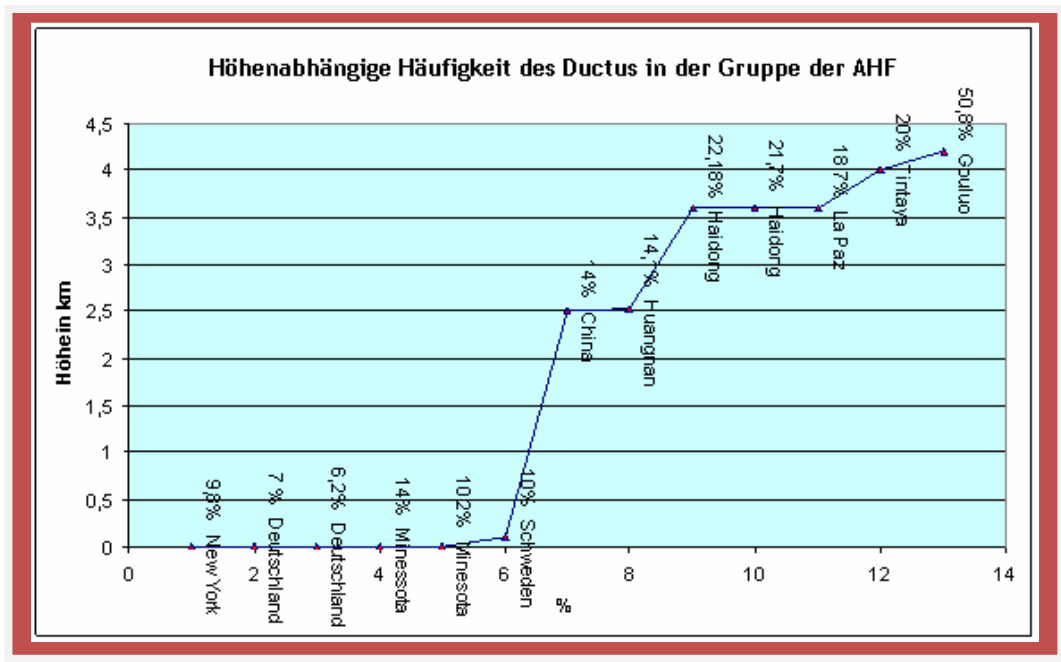


Abb. 1: Die Häufigkeit des Ductus in der Gruppe von angeborenen Herzfehlern (AHF) nimmt mit der Höhe der Lebensräume zu.

Ungefähr 140 Millionen Menschen leben in Städten, die mehr als 2500m über dem Meeresspiegel liegen.¹² Von dieser Gruppe leben 80 Millionen Menschen in Asien und 35 Millionen Menschen in den Anden.¹²

In Bolivien leben knapp 5 Millionen Einwohner in Höhen über 2500m, einige sogar in bis zu 5000m Höhe in den Minengebieten den Regionen La Paz, Oruro und Potosí.^{13,14}

Berichte aus den sechziger Jahren machten schon auf eine hohe Häufigkeit des Ductus aufmerksam.¹⁵⁻²⁰ In La Paz, dem Regierungssitz Boliviens, haben wir in einer Höhe von 3600m über dem Meeresspiegel bei 18,7% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern einen Ductus echokardiographisch diagnostiziert, was einer 1,3 bis 5,6-fach höheren Prävalenz gegenüber den Bewohnern auf Meereshöhe entspricht und somit das zweithäufigste kinder-kardiologische Krankheitsbild darstellt. In dieser Stadt leben vor allem Menschen indigener Abstammung, die der ethnischen Gruppe der Aymara angehören. Peruanische Autoren haben berichtet,

dass der PDA in den Hochländern fast so häufig vorkommt wie Ventrikelseptumdefekte.^{21,22}



Abb. 2: Angiotomographische Darstellung eines gigantischen Ductus einer Patientin aus La Paz

Im Gegensatz zu Patienten auf Meereshöhe, bei denen in der Regel kleinere bis mittelgroße Ductus gefunden werden, haben Patienten aus den Höhenregionen oft sehr große PDA (Abb. 2). Dies belegen angiographischen Daten, die bei interventionellen Eingriffen erhoben wurden. Dabei wurden die minimalen Durchmesser aller PDAs bestimmt. Während die Ductus bei Patienten, die auf Meereshöhe leben, im Durchschnitt 1,8-3,8 mm groß sind²³⁻²⁹, werden sie in höher gelegenen Gegenden mit 4-15 mm minimaler Durchmesser gemessen. In mehr als 60 % der Fälle sind die PDAs größer als 4 mm^{20, 21,30-33} (Abb. 3). Auf Meereshöhe weisen nur 17% der PDA-Fälle dieses Kaliber auf.²⁹

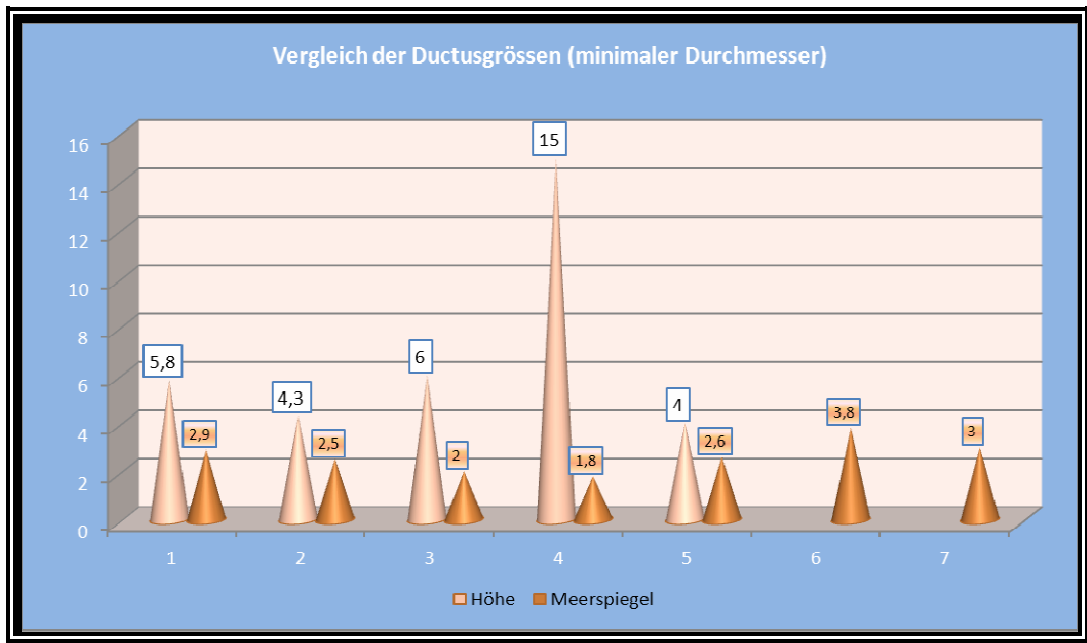


Abb. 3: Vergleich der Ductusgröße (mm) in verschiedenen klinischen Studien.²⁰⁻³¹

Ob allein die Höhe verantwortlich für die Größe der Ductus ist, kann nicht sicher belegt werden. Molekulargenetische Mechanismen, die mit dem Ductusdurchmesser assoziiert sind, sind in der Literatur beschrieben. Eine hohe Konzentration von Prostacyclin, einem starken Vasodilatator, korreliert ebenfalls mit der Ductusgröße.³⁴

Der Ductus verschließt sich normalerweise kurz nach der Geburt. Die Prostaglandin-E2-Konzentration im Blut sinkt rapide und der arterielle Sauerstoffpartialdruck steigt. Als Folge wird vermehrt Endothelin 1 von den Ductusendothelzellen gebildet, was zu einer Vasokonstriktion führt. Die Endothelzellen nähern sich einander an und es bilden sich subintimale Kissen nach Schwellung der subendothelialen Schicht. Die Muskelzellen migrieren in das Lumen, das sich dann schließt. Es bildet sich das Ligamentum ducti.^{35,36}

Intrauterin ist der Ductus eine physiologische Struktur. Die postnatale Persistenz ist ein multifaktorielles Geschehen, insbesondere bei frühgeborenen Säuglingen kommt es besonders häufig vor. Eine genetische Veranlagung wurde von der Arbeitsgruppe von Dagle JM, Lepp NT vermutet. Frühgeborene sollen genetische Variationen in

der Transkription des Transkriptionsfaktors AP-2 beta, des Faktors 1 (assoziiert mit den Tumornekrosefaktor-Rezeptoren) und der Prostacyclinsynthese haben. Diese Prädispositionen führen aber nur zum persistierenden Ductus, wenn das Kind früh zur Welt kommt und schwierige Umstände bei der Behandlung des Frühgeborenen die Expression der Gene triggern.³⁶

Neben der hypobaren chronischen Hypoxie und den schlechten Ernährungsbedingungen ist in der Höhe auch die hohe Sonnenstrahlenbelastung als Ursache mit einzubeziehen.

Eine Studie in Israel belegt einen Zusammenhang zwischen kosmischer Aktivität, starker Sonnenstrahlenbelastung und der Persistenz des Ductus arteriosus. Die Zahl an Kindern, die mit AHF geboren werden, ist direkt proportional zur Sonnenaktivität.³⁷

Auch Luftverunreinigung wird in der allgemeinen Literatur als Ursache beschrieben. Vor allem wird eine Assoziation zwischen NO₂, PM₁₀ und mütterlichem Rauchen mit der Persistenz des Ductus berichtet.^{38,39}

In histologischen Präparaten zeigt sich beim Ductus eine pathologische Lamina elastica interna, bei der nicht die üblichen Vorgänge zum Verschluss zu finden sind. Bei den persistierenden Ductus von Reifgeborenen fehlen die subintimalen Kissen oder sie sind nur rudimentär ausgebildet.⁴⁰ Bei sporadisch familiären Häufungen eines PDA werden sowohl autosomal rezessive sowie dominante Modi diskutiert.^{41,42} Im Iran beschreibt Mani in 63% der Ductusfälle eine Konsanguinität der Eltern. Er fand bei mindestens einem Drittel der iranischen Patienten einen autosomal rezessiven Erbmechanismus mit inkompletter Penetranz.⁴²

Die erste chirurgische Durchtrennung eines Ductus ist von Gross et al. 1939 durchgeführt worden,⁴³ ein Eingriff, der zu einer Erhöhung der Lebenserwartung für Tausende von Patienten führte. Knapp dreißig Jahre später, im Jahr 1967 wagte

Porstmann mit einem Ivalon-Pfropfen den ersten perkutanen Verschluss.^{44,45} Zahlreiche Verschlussysteme sind seit diesem ersten erfolgreichen Versuch entwickelt und verwendet worden. Beispiele sind der „Rashkind Button Occluder“⁴⁶ und die „pfm- Spiralen“, die zuerst aus Edelstahl,⁴⁷ später aus Nitinol gefertigt wurden,⁴⁸ sowie „Gianturco“ und „Jackson Coils“.^{49,50} Die Ergebnisse sind insgesamt sehr gut für kleine und mittelgroße Ductus. Es sind jedoch Komplikationen für große PDA, speziell in der Gruppe von kleinen Säuglingen, beschrieben worden.⁵⁰

Seit Masura 1998 den ersten Bericht über den „Amplatz Duct Occluder“ (ADO I) von AGA Medical für den Verschluss mittelgroßer bis großer Ductus veröffentlichte, sind mehr als 1300 Fälle dieser Patientengruppe in der fachlichen Literatur publiziert worden.

Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Zahl an Komplikationen und der guten Wirksamkeit des Systems zufriedenstellend.^{27-29, 51-57}

Somit stellt sich die Frage, ob es sinnvoll und notwendig ist, ein weiteres Verschlussystem zu entwickeln und der Palette der vorhandenen Devices hinzuzufügen.

In Bolivien, wie auch in anderen hoch gelegenen Ländern, bewirken der Entwicklungsstand des Landes und die daraus folgenden Armutsbedingungen eine höhere Anzahl angeborener Fehlbildungen. Die Kinder mit PDA zeigen zudem sehr große, lange sowie hämodynamisch bedeutsame Ductus. Die Volumenbelastung aufgrund des PDA führt zu einer Erweiterung des linken Ventrikels und linken Vorhofs mit dem Krankheitsbild einer Herzinsuffizienz und verursacht zunehmende pulmonale Hypertonie. Dazu kommt die Prävention einer Endokarditis (Ductitis), eine bislang klassische Indikation für den Verschluss von Ductus. Das Risiko einer Endokarditis wird von der Arbeitsgruppe von Onji und Matsuura beschrieben.⁵⁸ Obwohl sich die Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe jährlich ändern und die

„American Heart Association“ die Endokarditisprophylaxe sehr relativiert hat,⁵⁹ beziehen sich die Änderungen auf Kranke, die in Industrieländern leben. Die sozioökonomische Lage unserer Patienten bedingt ihren Ernährungszustand und natürlich auch ihren Zahnstatus.

In einer Gruppe von 500 Patienten fand Mendes eine Kariesprävalenz III. Grades von 80% (nicht publizierte mündliche Überlieferung). Deswegen ist in Ländern wie Bolivien weiterhin eine Endokarditisprophylaxe zu empfehlen.

Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit PDA, die die Kindheit überleben, liegt in diesem Zusammenhang bei 1,8% pro Jahr.⁶⁰ Die prozentuale Letalität wurde von Apitz in einer Gruppe von 1150 Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern in der Ductusgruppe mit 25,4% im ersten Lebensjahr und mit 30% bezogen auf die Gesamtletalität beschrieben.⁹

Es besteht kein Zweifel, dass diese Patienten mit einem perkutanen Verschluss nach weltweitem Goldstandard behandelt werden müssen. Ein erhebliches Problem für Länder wie Bolivien besteht darin, dass die auf dem Markt erhältlichen Produkte zu teuer sind. Darüber hinaus verlangt die besondere Kombination von großen und langen Ductus die Entwicklung von Okkludern, die den anatomischen Gegebenheiten dieser Gruppe entsprechen. Die Firma pfm Bolivia entwickelte „custom-made-devices“ zur Behandlung dieser spezifischen Gruppe von Patienten, die der Ethnie der Aymara angehören.

Darüber hinaus ist die Kasuistik bei jüngeren Patienten oft mit Komplikationen assoziiert.⁶¹⁻⁶⁴ Es ist deshalb notwendig, sich dieser Gruppe von Kindern zuzuwenden, insbesondere mit Blick auf ein funktionelles Design von Vorrichtungen, die mit möglichst kleinen Einführbestecken benutzt werden können. Die Charakteristika des neuen PDA-Verschlussystems, das den Verschluss großer Ductus erlaubt, werden weiter unten beschrieben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine systematische Aufarbeitung der Literatur durchgeführt. Ziel der Revision war, auf Basis der publizierten Daten eine Risikoanalysetabelle zu erstellen, um die möglichen Komplikationen ähnlicher Verschlussysteme zu erfassen. Die Vermeidung von Komplikationen ist eines der wichtigsten Ziele bei einem klinischen Einsatz, ebenso wie der Nachweis der Wirksamkeit des Eingriffs.

Die technische Entwicklung des Okkluders und seine plastische Anpassung an die Ductuswände bei der Implantation, das Konzept einer Repositionierung und der perkutanen Bergung im Falle einer Embolisationen sind Gegenstand dieser Arbeit.

Bei den klinischen Kontrollen nach der Intervention wurden auf folgende Aspekte untersucht: Situation des Okkluders, Restshunt, Rückbildung der linksventrikulären Kammerdilatation, Verlauf des pulmonalen Druckes, Flussverhältnisse in Aorta und Pulmonalarterie und die allgemeine Sicherheit des Devices während und nach der Implantation und im Laufe eines halben Jahres.

Die Patienten wurden nach 24 Stunden, nach einer Woche, nach einem Monat, nach drei Monaten und nach sechs Monaten im Rahmen der Studie ambulant kontrolliert. Darüber hinaus wurden sie weiter jährlich untersucht.

2. Kardiopulmonale Physiologie in hoch gelegene Gegenden

Rund 140 Millionen Menschen leben in Städten, die mehr als 2500 m über dem Meeresspiegel liegen. Davon leben knapp 5 Millionen Menschen in Bolivien.¹²⁻¹⁴ Die Zeit, die für eine Adaptation beim Menschen nötig ist, um sich von Meereshöhe auf das Hochland umzustellen, hängt von mehreren Faktoren ab. Der Zeitbedarf und die Höhe sind direkt proportional. Das heißt, je höher, desto mehr Zeit ist für die Adaptation notwendig.⁶⁵⁻⁶⁶

Leben, Arbeiten und Freizeitaktivitäten in der Höhe stellen für viele Menschen eine sehr große körperliche Herausforderung dar. In der Tat gibt es immer wieder weltweite Diskussionen darüber, ob professionelle Wettbewerbe wie etwa internationale Fußballturniere in Städten, die im Hochland liegen, erlaubt werden sollten oder nicht.

Kein Zweifel besteht darüber, dass Hochländer Fußball spielen und sogar auf 6000 m Höhe über dem Meeresspiegel. Zubieta Castillo forschte auf diesem Gebiet; es gelang ihm, ein vollständiges Fußballspiel auf dem Berg Sajama (6200m) in den Anden medizinisch zu dokumentieren, nach dem Spieler wie Zuschauer ohne Probleme nach La Paz zurückkehrten.⁶⁷

Für die Menschen, die uns im Kardiozentrum von La Paz aus dem Tiefland vorgestellt werden, sieht die Situation vollständig anders aus. Diese Patienten und ihre Familien werden mit überwiegend restriktiven Meinungen konfrontiert. Amüsant erscheint folgendes Zitat aus einem renommierten Artikel: *“nicht nur erfährt man eine muskuläre Müdigkeit, sondern auch das Gedächtnis, die Rechenfähigkeit, die Entscheidungskapazität und das Urteilsvermögen werden in Mitleidenschaft gezogen”*.⁶⁵

Ein solches Pauschalurteil lässt sich mit Sicherheit nicht auf alle Menschen, die in der Höhe leben oder in die Höhe kommen, übertragen. Welche Adaptationsmechanismen ermöglichen Menschen, in größer Höhe zu leben, zu arbeiten und sich zu belasten? Zahlreiche Arbeitsgruppen vor allem aus Frankreich und der Schweiz haben auf diesem Gebiet der Adaptationsphysiologie geforscht. Von Interesse waren die genotypischen Variationen, die es den Menschen erlauben, die Adaptationsfähigkeit ihren Nachkommen zu vererben. Es wurde intensiv über Adaptationsmechanismen auch von Neuankömmlingen geforscht. Obwohl die chronische Hypoxie ein entscheidender Aspekt ist, dürfen die niedrigeren Temperaturen, die geringere Luftfeuchtigkeit sowie die stärkere Sonnenstrahlung nicht vergessen werden. Die Temperatur sinkt um 6,5 °C je 1000m Höhe, und die Sonnenstrahlung erhöht sich um 4%.⁶⁶ Der Organismus von Einheimischen hat

ausreichende Adaptationsmechanismen gefunden, um ein Gleichgewicht für das Leben in hohen Gegenden zu erlangen.¹²

3. *Ein Wort zur Geschichte*

Archäologen haben Überreste von Dörfern in den Anden auf der Höhe von bis zu 5000m über dem Meeresspiegel gefunden.⁶⁸ Das höchste Gebiet, in dem Reste bewohnter Siedlungen entdeckt wurden, ist Llullayllaco (Puna de Atacama) auf 6700 m Höhe.⁶⁹

Die ersten Daten über Höhenkrankheiten sind dem jesuitischen Pater José de Acosta zu verdanken. Er beschrieb die Höhenkrankheit der nicht adaptierten spanischen Einwanderer, die es gewagt hatten, in die Bergen zu gehen: *“Ich wurde von einem tödlichen und sonderbar stichtartigen Schmerz überrascht, ich dachte ich würde sogleich in den Abgrund fallen, die Luft beeindruckte mich als so dünn und sanft, dass es fast nicht ausreichte um zu atmen”*.⁷⁰⁻⁷¹

Die Chroniken der spanischen Kolonien verzeichnen zahlreiche solcher Erlebnisse, besonders beeindruckend ist die hohe Säuglingssterblichkeit, die Anfang des 16.Jh.n.Chr. nahezu bei 100% lag und die Geschichte der Kolonisation stark beeinflusste. Potosí, eine bolivianische Stadt auf 3976m Höhe im Silberminengebiet, war bekannt dafür, dass alle Neugeborenen spanischer Herkunft im frühen Säuglingsalter starben. Das Überleben spanischer Kinder war so ungewöhnlich, dass der erste Junge, der in der Höhe blieb und nach sechs toten Geschwistern überlebte, das „Wunder des Heiligen Nicolas“ genannt wurde.⁷¹ Die Situation war so besorgniserregend, dass spanischen Frauen nach Sucre (2790m), eine niedriger liegende Stadt, übersiedelten, um dort zu entbinden.⁷¹ Im Laufe der Zeit haben sich auch die Spanier an die Höhe angepasst und mit den indigenen Bewohnern des Landes vermischt, was zu einer erheblich besseren Toleranz gegenüber der Höhe führte und die Überlebensrate der Kinder verbesserte. Potosí und Sucre sowie noch höher gelegene Orte sind auch heute noch bewohnt.

In La Paz berichtete als erster Alfonso Gamarra über angeborene Herzfehler, ein Arzt, der in den Minen Boliviens arbeitete. Er publizierte bereits 1965 aufschlussreiche Ergebnisse seiner Forschungen. Die Patientenpopulation, die er betreute, umfasste 126.000 Menschen, die in Dörfern zwischen 3734m und 4138m Höhe lebten. Gamarra berichtete über eine ungewöhnlich große Anzahl von Ductus, die einen Prozentsatz von 37,7% erreichte.¹⁸ Er beschrieb eine steigende Tendenz der Prävalenz angeborener Herzfehler, je höher die Menschen lebten.¹⁹ Diese Studien wurden auf klinischer und nicht auf echokardiographischer Basis durchgeführt.

4. Höhenadaptation

Auf Meereshöhe beträgt der atmosphärische Druck 760 mmHg, auf 3600m noch etwa 520 mmHg, auf dem K2 (8600m) nur noch 200 mmHg. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) sinkt allmählich invers proportional mit Zunahme der Höhe, weil der Luftdruck je 1000 Höhenmeter um 0,1 bar abnimmt. Der Sauerstoffgehalt der Luft bleibt immer bei 20,93%, unabhängig von der Höhe. Aber der Sauerstoffpartialdruck des Blutes sinkt aufgrund des reduzierten Luftdrucks von 100 mmHg in Meeresniveau auf nahezu 60mmHg in 3600 m Höhe. Die Arbeit von Hurtado und Penaloza-Arias Stella weist nach, dass der pCO₂ auf Meereshöhe 40 mmHg, auf einer Höhe von 4540m (Morocochea, Peru) nur noch 29 mmHg beträgt . Der pO₂ wurde mit 90 mmHg (Meeresniveau) gemessen, verglichen mit 50 mmHg in hohen Gegenden.

Die Sauerstoffsättigung betrug 97% auf Meereshöhe und 79% auf 4540m. Der Hämatokrit der Menschen beträgt 45% auf Meereshöhe und 60% in der Höhe von Morocochea.⁷²⁻⁷⁴

Das niedrige Sauerstoffangebot wird von Rezeptoren des Corpus carotideus detektiert. Über eine Signalweiterleitung zum respiratorischen Zentrum im Gehirn wird die Erhöhung der Ventilation induziert. Die Atemfrequenz erhöht sich, sowie auch die Tiefe der Inspiration. Es handelt sich um die ventilatorische Antwort auf

Hypoxie. Der PaO_2 erhöht sich durch die Kompensationsmechanismen, aber der arterielle Partialdruck des Kohlenstoffdioxids (PaCO_2) sinkt. Es entsteht sodann eine renale Gegenregulation, die über Mechanismen der pH-Regulation eine Normalisierung der Atemfrequenz in einigen Tagen herbeiführt.⁷⁵ Der niedrigste Oxygenierungspunkt wird in den ersten Stunden nach dem Ankommen in der Höhe erreicht. Die verschlechterte Oxygenierung ist für die meisten Symptome wie Schwindelgefühl, Atemnot, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Diskoordination verantwortlich. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Hypokapnie eine Vasokonstriktion in den zerebralen Gefäße verursacht und zumindest einen Teil der Symptome bedingt.^{65,66} Die schlechte Schlafqualität ist eine bekannte Tatsache für Menschen, die zum ersten Mal in der Höhe schlafen. Im Schlaf reagiert der Mensch auf den niedrigen Sauerstoffgehalt mit Senkung der Ventilation und der Atemkapazität. Es zeigen sich häufige Apnoen, die den PaO_2 weiter absenken. Eine Stimulation des Corpus carotidus führt zum Erwachen des betroffenen Menschen, der nun mehrere Inspirationen hintereinander macht, um den Sauerstoffgehalt zu normalisieren. Er wacht mehrmals in der Nacht auf, was die Qualität des Schlafs deutlich mindert.^{65,66}

Nach einiger Zeit ist diese erste Etappe überstanden, der Neuankömmling erlangt wieder für die Höhe normale Sauerstoffpartialdrucke und geht in weitere Adaptationsprozesse über. In den nächsten Monaten und Jahren gibt es neue Kompensationsmechanismen.

Die Ventilation ändert sich erneut, um den arteriellen Sauerstoffdruck in akzeptablem Niveau zu halten. Die Hypokapnie, die ihren Ursprung in der Hyperventilation der ersten Phase hat, verursacht eine Alkalisierung des Blutes durch Freisetzung von H^+ -Radikalen. Die Alkalose hat einen inhibitorischen Effekt auf das zentrale respiratorische Zentrum, welches die Hyperventilation herunterreguliert und so die respiratorischen Prozesse normalisiert.^{65,66} Es gibt weitere regulatorische Prozesse, von denen vor allem die renale Gegenregulation bedeutsam ist. Bikarbonat wird als Antwort auf die entstandene Alkalose renal vermehrt ausgeschieden. Bei

Einheimischen, die ins Hochland kommen, sind diese Prozesse deutlich weniger ausgeprägt als bei Menschen, die aus Gegenden auf Meereshöhe kommen. Das könnte mit der in der Literatur beschriebenen Hypertrophie des Corpus carotideus, einem typischen anatomischen Befund bei Höhenbewohnern, zusammenhängen.^{75,76}

Die meisten anatomischen Veränderungen dienen dem Erhalt der Gewebeoxygenierung. Dazu gehört auch die Verdichtung des Kapillarnetzes, um auf diesem Wege den Gasaustausch in den Geweben zu optimieren. Zusätzlich kommt es intrazellulär zu einem Anstieg der Mitochondrien. Bei der Lungenmechanik ist die Vitalkapazität bei Bewohnern in der Höhe bekanntlich größer, möglicherweise aufgrund eines breiteren Thorax. Weitere bekannte Adaptationsprozesse sind die Erhöhung der Herzfrequenz und einige Veränderungen im hämatologischen Bereich. Durch eine vermehrte Ausschüttung des Erythropoetins erfolgt eine adaptive Erhöhung der Hämoglobinkonzentration (Polyglobulie). Aufgrund der erhöhten Erythrozytenzahl kann dem Gewebe mehr Sauerstoff zugeführt werden. Die Erythrozytenzahl und die Hämoglobinwerte korrelieren mit der Höhe des Wohnorts. Durch den Anstieg der Herzfrequenz erhöht sich das Herz-Zeit-Volumen und durch die Polyglobulie zusätzlich die Sauerstofftransportmöglichkeiten und die Perfusion.^{75,76}

In der Stadt Chipaya, am Ufer des Titikakasees auf 4100m Höhe, leben heute noch Menschen, deren Vorfahren auf diesem Gebiet schon vor über 4500 Jahren siedelten.

Zubieta hat diese Population eingehend untersucht und herausgefunden, dass die Hämoglobindissoziationskurve eine Linksverschiebung aufweist.⁷⁷ Er schlägt basierend auf seinen Studien eine Formel vor, mit deren Hilfe man abschätzen kann, wie lange ein Mensch braucht, um sich an eine bestimmte Höhe adaptieren zu können: Adaptationszeit (in Tagen) = Höhe (in km) x 11,4. Wenn man aus dem Tiefland nach La Paz auf etwa 3500m kommt, würde eine komplette Adaptation demzufolge etwa 40 Tage benötigen, um hämatologische Werte wie die Einheimischen aufzuweisen. Kehrt man aber auf Meereshöhe zurück, sind nur etwa 23 Tage nötig, um die Ausgangswerte (für die Meereshöhe) wieder zu erreichen.⁷⁷

Die bisherigen Ausführungen beziehen sich vor allem auf Adaptationsprozesse und die pathophysiologischen Veränderungen bei den Bewohnern in der Höhe. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich interessante und wichtige Aspekte, die für die Behandlung angeborener und erworbener Herzfehlern von Bedeutung sind. Hypoxie bedeutet zu wenig Sauerstoffgehalt in den Organen, Geweben und Zellen, was normalerweise zu Schäden durch Ischämie führt. Die chronische milde Hypoxie und die intermittierende Hypoxie, wie man sie im Hochland vorfindet, werden aber von einigen Autoren als protektiv für das Myokard beschrieben. Der Mitochondrienpool soll durch die milde Hypoxie erhöht werden,⁷⁸ und es kommt dadurch zu einer zellulären Hyperplasie. Die Belastungsfähigkeit erhöht sich auf der Basis der erhöhten Atemkapazität.⁷⁹ Über eine Erhöhung des Mitochondrienpools und der Kapillardichte steigt auch die Sauerstoffkonzentration in den Geweben. Bei Leistungssportlern hat man beobachtet, dass die Myohämoglobin-Konzentration erheblich höher ist als bei Sportlern auf Meereshöhe. Durch die größere Sauerstoffaffinität dieses Proteins bleibt die Diffusion und Sauerstoffabgabe an die Zellen trotz des niedrigeren Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe gewährleistet.⁷⁹ Besondere anatomische Eigenschaften der pulmonalen Gefäße in Form einer persistierenden Media muscularis^{12,80-82} sowie die moderate Hypoxie erklären die leicht erhöhten Normwerte für den Pulmonaldruck in der Höhe.

Die systolischen Normalwerte für den Lungendruck liegen zum Beispiel für La Paz auf 3600 m Höhe bei $32 \pm 6,4$ mmHg.⁸³ Der systolische Lungendruck kann bis 45 mmHg erreichen, ohne dass man von einer weiteren Pathologie ausgehen muss.^{84,85} Auf Meereshöhe liegen die normalen systolischen Lungendrucke unter 20 mmHg. Für Säuglinge gelten andere Regeln, hier berechnet man die Richtwerte als Prozentrelation zum systemischen Druck: Eine leichte pulmonale Hypertonie (PH) liegt bei Werten $\geq 45\%$ der systemischen systolischen Drucke vor, eine mittelgradige bei 50-75% und schwere über 75%.⁸³ Ausführlich werden von Penalzoa und Arias Stella die Adaptationsprozesse des Neugeborenen beschrieben und die Unterschiede zwischen Meereshöhe und Hochland dargestellt.⁸² Seiner Arbeit zufolge sinkt der Pulmonaldruck des Neugeborenen auf Meereshöhe rapide, während das Kind im

Hochland weiterhin und lebenslang erhöhte Werte vorweisen kann. Dieser Befund wird von elektrokardiographischen und pathologischen Studien der Pulmonalarterien untermauert.^{12,82} Eindrucksvoll ist die Darstellung der rechtsorientierten QRS-Achse im Kindesalter und auch jenseits dessen bei Patienten, die über 4200m Höhe wohnen. Die postnatale Persistenz der erhöhten Lungendruckwerte wird von ihm als Ursache für eine Verzögerung des Ductusverschlusses und auch als Erklärung für ein gehäuftes Vorkommen dieses Krankheitsbildes in hoch gelegenen Gegenden herangezogen.^{12, 82}

Die Beschreibung der Krankheiten die aufgrund der Höhe entstehen, wie Lungen- und Hirnödem kurz nach der Ankunft, sowie die chronische Höhenkrankheit ("Monge's Disease"), sprengen den Rahmen der vorliegenden Arbeit, siehe deshalb die Arbeiten von Richalet.⁸⁶

II. Zweiter Teil: Präklinische Phase

1. Systematische Revision der Literatur

Unter allen Verschlussystemen, die derzeit auf dem Markt sind, ist der Amplatzer Duct Occluder Typ I (ADO I, AGA Medical) der gebräuchlichste bei der Indikation zum Ductusverschluss.^{25-31,51-57} Er besteht aus einem Geflecht verlöteter Nitinoldrähte mit inneren Lagen von Polyester-Patchgewebe. Das hier vorgestellte neuentwickelte System besteht aus einem einzigen, verflochtenen Nitinoldraht mit einer aortalseitigen äußeren Lage eines Polyesterpatches und, je nach Ductusgröße, mit 2 bis 4 inneren Lagen Polyestermembranen (siehe II. 3.). Bautechnisch bedingt ergeben sich dennoch ähnliche Aspekte wie beim ADO I bezüglich der Basismaterialien und der biologischen Aspekte der Systeme (Indikation sowie Kontakt mit denselben Körperteilen).

Sinn der systematischen Revision der Literatur war es, mit Hilfe der publizierten Daten eine Risikoanalysetabelle zu erstellen, um die möglichen Komplikationen als Basis für Verbesserungen durch ein neues System zu erfassen. Neben dem Beweis der Funktionalität ist die Prävention von Komplikationen eines der wichtigsten Ziele im Vorfeld einer klinischen Studie.

Als klinische Variablen wurde die Größe der Patientenkohorten, das Patientengewicht, der minimale Durchmesser des Ductus, der Zeitraum und die Art der Kontrollen, die Ductusverschlussraten während der Kontrollzeit und die Komplikationen bei und nach den Eingriffen definiert.

Es wurden 13 klinische Studien in der Literatur ausgewählt,^{25-31,51-57} die in den letzten 15 Jahren als Originalarbeiten in renommierten indexierten Zeitschriften publiziert wurden.

Es sind nur Arbeiten inkludiert worden, in denen die Patientenzahl größer als 10 war, das Gewicht der Patienten größer als 10 kg, das benutzte Verschlussystem eindeutig als ADO I identifiziert werden konnte und die Zielgrößen Wirksamkeit und Sicherheit darstellten.^{25-31,51-57}

Es folgt eine Übersicht der Metadaten:

1. Die akkumulative Größe der Patientenkohorte war 1160, mit einem Durchschnitt von 89,23 Patienten pro Studie. Die kleinste Studiengruppe umfasste 13 Kinder, die größte 435 Patienten.
2. Das Gewicht variierte von 10,7 bis 65,8 kg mit einem Durchschnitt von 23,59 kg.
3. Der minimale Durchmesser der Ductus war im Durchschnitt 4 mm, mit einer Standardabweichung von 2,6-5,1 mm. Der kleinste Ductus wurde mit 1,8 mm, der GröÙte mit 11,2 mm angegeben.

4. Die sofortige prozentuale Verschlussrate lag im Mittel bei 73,52%, die maximale Rate war 93,30 % und die minimale 30,43 %.
5. Im Umkehrschluss war die Rate der residualen Shunts nach der Intervention 26,48%, maximal 69,57 % und minimal 6,70 %.
6. In der echokardiographischen Kontrolle nach 24 Stunden war die Verschlussrate 90,48%, nach einem Monat 97,28% und nach einem Jahr bei 100%. Diese Daten beziehen sich auf das Patiententeilkollektiv, das tatsächlich nachkontrolliert wurde und erfassen somit nicht die gesamte ursprüngliche Patientenkohorte (1160 Patienten). Alle Patienten wurden 24 Stunden nach dem Eingriff echokardiographisch untersucht, 1157 nach einem Monat (99,7%), 1155 nach drei Monaten (99,5%), 966 nach sechs Monaten (83,2%) und 805 nach einem Jahr (69,4%).
7. Bei 62 von 1160 Patienten (5,34%) mit einem Ductusverschluss mittels ADO I traten Komplikationen verschiedenen Schweregrades auf, leichte (48,39%), mittelgradige (38,71%) und schwerwiegende (12,90%) Komplikationen (s. Tabelle 2).
8. Die Interventionszeit war im Mittel 52,85 Minuten, die kürzeste Intervention 21,8 Minuten und die Längste 86 Minuten. Die Durchleuchtungszeiten waren im Durchschnitt 11,74 Minuten mit einem Minimum von 7,1 Minuten und einem Maximum von 20 Minuten.

2. Risikoanalyse

Durchführung

Die Risikoanalyse wurde als Metaanalyse auf der Basis eines Registers und der Klassifikation aus der in der Literatur gemeldeten Komplikationen durchgeführt. In der systematischen Revision der Literatur wurden mehrere Komplikationen und zwei Todesfälle identifiziert. Diese Risiken sind über folgende Kriterien bewertet worden:

Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen

Schweregrad der Komplikationen

Bezug auf allgemeine Risiken einer Herzkatheteruntersuchung

Bezug auf allgemeine Risiken des Sedierungs- oder Anästhesieverfahrens

Bezug auf die eigentliche Intervention (Implantatrisiken)

Möglichkeit, diese Risiken durch präventive Maßnahmen zu minimieren

Möglichkeit, diese Komplikationen zu behandeln

In Tabelle 2 sind die Komplikationen aufgelistet, die in der Literatur berichtet werden.^{25-31,51-5}

Tabelle 2: RISIKOANALYSE ÜBER 1160 PATIENTEN MIT EINEM VERGLEICHBAREN OKKLUDER (ADO I von AGA medical-USA)					
Leichte Komplikationen	%	Mittelgradige Komplikationen	%	Schwerwiegende Komplikationen	%
Hämatom an der Punktionsstelle	0,83% (9 Pt)	Femoralpulsverlust	0,52% (5 Pt)	Okkluderprotrusion in die Pulmonalarterie mit Gradient	0,18% (2 Pt)
Okkluderprotrusion in der Aorta descendens	0,63% (7 Pt)	Hämolyse	0,50% (5 Pt)	Pseudoaneurysma	0,18% (2 Pt)
Transitorischer peripherer Pulsverlust	0,52% (5 Pt)	Abgeschwächter Femoralpuls	0,45% (4 Pt)	Embolisation des Devices mit chirurgischer Bergung	0,09% (1 Pt)
Abgeschwächter peripherer Puls	0,18% (2 Pt)	Transfusionsbedürftige Blutung	0,18% (2 Pt)	AV-Fistel der rechten Femoralgefäße	0,09% (1 Pt)
Arrhythmie	0,18% (2 Pt)	Embolisation mit interventioneller Bergung	0,18% (2 Pt)		
Pigtailkatheter Fraktur	0,18% (2 Pt)	Protrusion in die Aorta mit Gradient	0,18% (2 Pt)		
Allergische Reaktion	0,09% (1 Px)	Laryngospasmus	0,09% (1 Pt)		
Protrusion in die Pulmonalarterie ohne Gradient	0,09% (1Pt)				
Nicht transfusionsbedürftige Blutung	0,09% (1 Pt)				
Total	2,70%		2,10%		0,54%
Anteil an allen Komplikationen	48,39%		38,71%		12,90%

Bewertung

Im Folgenden wird eine Bewertung der Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen mit Bezug auf allgemeine Risiken einer Herzkatheteruntersuchung sowie der Implantationsprozedur eines Okkluders vorgenommen.

Die allgemeine Komplikationsrate bei einem Ductusverschluss mit einem ADO I -System liegt bei 5,3%. Die allgemeine Mortalität, bezogen nur auf die Herzkatheteruntersuchung und Implantation, beträgt 1:1160 (0,08%). Von den beschriebenen Komplikationen fallen 3,4% auf allgemeine Risiken einer Herzkatheteruntersuchung, sei es diagnostisch oder therapeutisch (Punktion, Arrhythmie, Blutung), sowie materialbezogene Probleme (Ruptur der Pigtail-Katheter in zwei Fällen). Dazu addiert sich ein Risiko von 0,09% für die Anästhesie (Laryngospasmus). Nur 1,98% des Risikos entfällt auf die eigentliche Okkluder-Implantation (Embolisation, relevante Protrusion in die großen Gefäße).

Schweregrad der Komplikationen:

Die Autoren haben selber die Komplikationen als leichte, mittelgradige und schwergradige eingestuft. In der vorliegenden Arbeit werden sie wie oben dargestellt in der Tabelle eingeordnet. Daraus ergibt sich, dass bei einer solchen Herzkatheteruntersuchung das allgemeine Risiko, eine leichte Komplikation zu erleiden, 2,71% beträgt, während die Wahrscheinlichkeit einer mittelgradigen Komplikation nur noch bei 2,09%, und die einer schwergradigen Komplikation bei 0,54% liegt.

Mortalität:

Im gesamten Patientenkollektiv sind zwei Todesfälle aufgetreten. Im ersten Fall führte eine Embolisation in der Aorta descendens am Tag der Implantation zum Tode eines Säuglings. Der zweite Todesfall war ein Junge mit Trisomie 18, der fünf

Monate nach Implantation an einer Sepsis starb. So kann das Todesrisiko der Implantationsprozedur mit 0,08% angegeben werden (1:1160).

Möglichkeit, diese Risiken durch präventive Maßnahmen zu minimieren

Die möglichen Komplikationen einer allgemeinen Herzkatheteruntersuchung unter arthroskopie sind bekannt und durch präventive Maßnahmen zu minimieren. Das bedeutet konkret, eine möglichst kleine Schleuse zu benutzen, eine Doppleruntersuchung zur Gefäßidentifikation durchzuführen, die Patienten zu heparinisieren und eine adäquate postprozedurale Überwachung zu gewährleisten.

Die implantationsbedingten Komplikationen wie Embolisation und Protrusion der Implantate in die großen Gefäße sind durch effektive Bildverfahren rechtzeitig zu identifizieren. Das Implantat muss sowohl röntgenologisch wie auch echokardiographisch gut zu identifizieren sein. Die Dopplermessung der Flüsse im Bereich der Implantation dient dazu, eine relevante Protrusion des Verschlussystems mit partieller oder totaler Verlegung des Gefäßlumens rechtzeitig zu identifizieren und entsprechend zu handeln. Sehr wichtig ist auch, die Empfehlungen des Fabrikanten bezüglich der Auswahl des passenden Okkluders zu beachten. Zu den allgemeinen Maßnahmen für eine sekundäre Prävention gehört auch, dass der behandelnde Arzt und sein Team durch Schulung und Training in der Lage sind, solche Verschlussysteme routiniert einzusetzen. Die Tabelle diente in der vorliegenden Studie vor allem dazu, alle in der Literatur beschriebenen Komplikationen im Studienprotokoll zu berücksichtigen.

3. Design eines neuen Okklusionssystems

Die Firma pfm Bolivia, ein Ableger der deutschen pfm-Gruppe (pfm AG, Köln), hat ein neues Ductusokklusionssystem entwickelt, das sowohl den ökonomischen Bedürfnissen als auch der Patientenzielgruppe mit überwiegend großen Ductus

arteriosus Botalli genügen sollte. Der künftige Marktnamen wird Nit-Occlud PDA-R sein und Information darüber kann unter www.pfmbolivia.com konsultiert werden.

a. Das ideale Implantat

Für den Einsatz bei dieser Patientengruppe sind verschiedenste Anforderungen zu berücksichtigen, folgenden haben bei dem Design des Systems eine dominante Rolle gespielt:

- einfache Handhabung, minimal invasiv für den Patienten
- möglichst kleine Einführungsbestecke (Schleusen)
- biokompatibles Material
- röntgenologisch und echokardiographisch gute Sichtbarkeit für die Implantation und Kontrolle nach der Implantation
- einfache Bergung für den Fall einer Embolisation
- rasche Endothelisierung
- vergleichsweise niedrige Kosten

b. Der PDA-R und das Freisetzungssystem

Der Okkluder

Der Nit-Occlud PDA-R ist ein System, das zum Verschluss eines Ductus mit bis zu 8mm minimalen Durchmesser konzipiert wurde (Abb. 4).

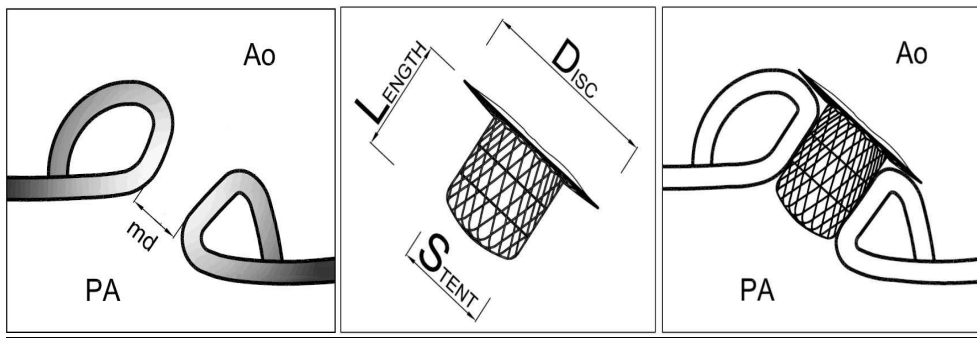


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Okkluderdesigns und der theoretischen Einpassung in einen persistierenden Ductus. Die Auswahl des Systems: Der Stent des Okkluders soll dem 1,5 bis 2fachen des minimalen Durchmessers eines Ductus entsprechen (Ao = Aorta, PA = Pulmonalarterie, md = minimaler Durchmesser des Ductus).

Das eigentliche Verschlussystem wird durch einen einzigen Draht aus Nitinol ohne Schweißpunkte hergestellt (Abb.5).

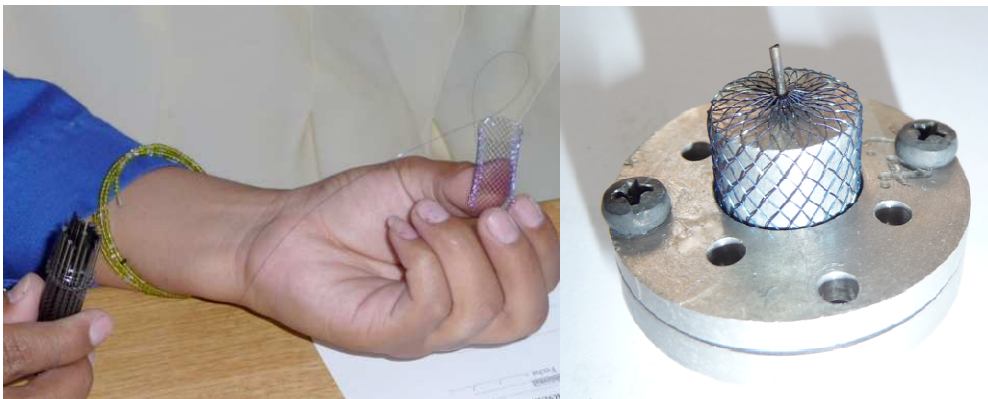


Abb.5: Herstellung einer geflochtenen Röhre aus einem einzigen Nitinolfaden (links) und Formgebung über einen Stempel mittels thermischer Behandlung (rechts). Nitinol hat die Eigenschaft, die gewünschte Form zu behalten, nachdem es mit einer thermischen Behandlung geformt wurde.

Der Name der speziellen Legierung Nitinol leitet sich von **N**ickel, **T**itan und dem **N**aval **O**rdnance **L**aboratory her, an dem der Werkstoff entwickelt wurde (Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, 2009). Es handelt es sich um eine spezielle Legierung, die etwa zu gleichen Teilen Nickel und Titan sowie aus einigen wenigen, nicht veröffentlichungsfähigen Elementen besteht. Die Legierung ist bis 650°C verwendbar, korrosionsbeständig und hochfest, dabei jedoch bis ca. 8 % pseudoelastisch verformbar.

Das extrem gute Formgedächtnis dieses Metalls macht es zu einem idealen Werkstoff für interventionelle Behandlungsverfahren, weil es sich einerseits gut in die Katheter „verpacken“ lässt und andererseits immer wieder die vorgegebene Form nach Herausschieben aus dem Katheter annimmt. Das Okklusionssystem wird über ein Implantationssystem zum Zielgebiet gebracht und nach der Positionierung dort freigesetzt. Solange der Okkluder noch über den Führungsdraht an dem Schiebedraht befestigt ist, kann er repositioniert oder ganz in den Katheter zurückgeholt werden. Die Rückhaltescheibe oder Retentionsdisk ist in ihrer Rekonfiguration und Endform einzigartig. Nachdem sie aus dem Katheter geschoben wird, dreht sich der Disk in sich zusammen, so dass keine traumatischen Ränder entstehen. Der Retentionsdisk dient zur Verankerung in der Aortenampulle. Der unterhalb der Scheibe befindliche Stent hat eine elastische, selbstausdehnungsfähige zylindrische Struktur, die sich an den Wänden des Ductus ausdehnt und ihn so verschließt. Die Vorrichtung ist sehr flexibel, so dass sie sich an jede Ductusform adaptieren kann. Im Inneren des Okkluders sind je nach Größe der Systems 2 bis 4 Polyestermembranen mit Polypropylenfäden im Stentbereich quer zur Blutstromrichtung angenäht. Polypropylenfäden werden seit längerer Zeit in der Herzchirurgie verwendet und sind für den klinischen Einsatz zugelassen. Des weiteren besitzt der Nit-Occlud PDA-R zwei Platinplättchen, um röntgenologisch eine bessere Erkennbarkeit zu erreichen. Der PDA-R-Okkluder wird in sieben verschiedenen Größen gefertigt. Für die Wahl des adäquaten Okkluders ist die Messung des minimalen Ductusdurchmessers entscheidend, nach der Empfehlung des Herstellers soll der Stent 1,5 bis 2 mal so groß sein wie der minimale Durchmesser (Tabelle 3).

Tabelle 3: Okkludergrößen					
Minimale Ductusgröße = Okkludergröße (MD)	Stent (mm)	Disk (mm)	Länge (mm)	Drahtstärke (inch)	Empfohlenes Einführbesteck (French); maximale Länge 90 cm
2mm	4	8	6,5	0,004±0,0004	5F
3mm	5,5	10	7	0,004±0,0004	5F
4mm	7	12	8,5	0,004 0,0004	5F-6F
5mm	8,5	14	9,5	0,005±0,0004	6F
6mm	10	16	11	0,005±0,0004	7F
7mm	11,5	18	12	0,005±0,0004	7F
8mm	13	20	13,5	0,006±0,0004	9F

Tabelle 3: Einteilung der verfügbaren Okkludergrößen

Die Firma pfm garantiert den Nachweis durch mehrere Prüfverfahren vor und nach Sterilisation, dass das Implantat biokompatibel und antipyrogen ist.

Das Freisetzungssystem

Der Okkluder und das Freisetzungssystem werden im Fertigungsbereich vormontiert.

Das Verschlussystem ist mit dem Freisetzungssystem durch einen Sicherheits- bzw. Führungsdraht, der die sogenannten Fixierdrähte sichert, verbunden.

Dieser Draht steht zentral 6 cm aus den letzten Maschen der Retentionsscheibe heraus und ist röntgendicht (Abb. 6 und 7).

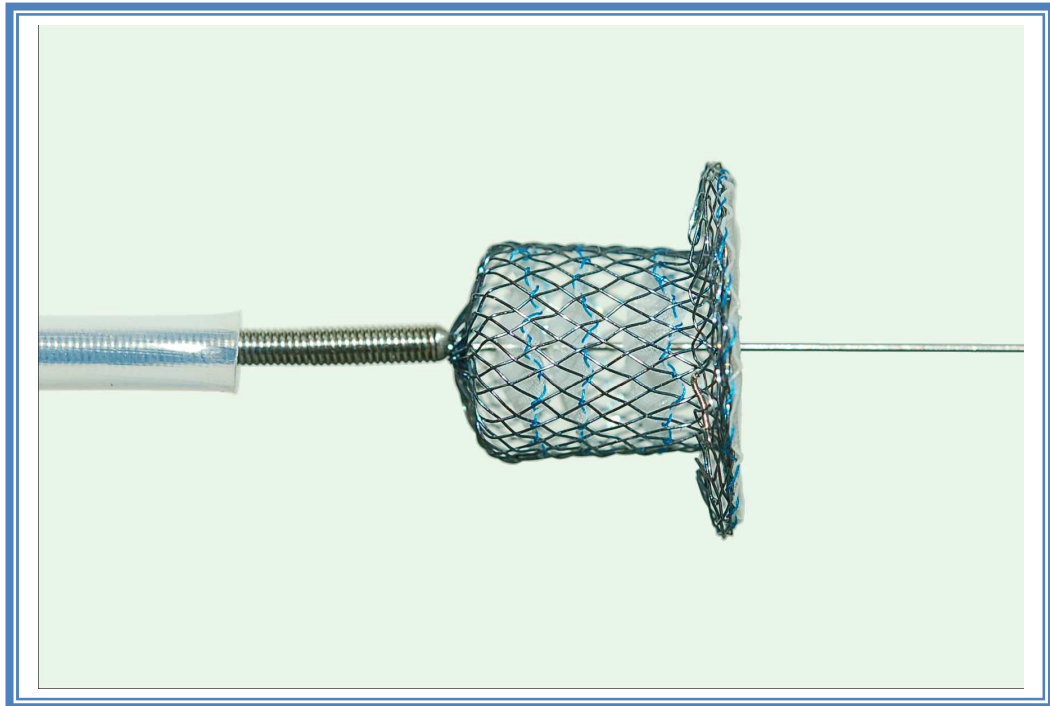


Abb. 6: Seitenansicht. Der Sicherheitsdraht kommt aus dem Schieberdraht „Pusher“ und durchquert das System. Distal steht der Draht ungefähr 6 cm aus dem Okkluder heraus und ist mit einem weichen Ende versehen.

Die Fixierdrähte sind im Inneren des Schieberdrahtes („Pusher“) positioniert und werden hinten über einen Y-Konnektor ausgeführt. Durch Ziehen des Sicherheits-/Führungsdrahtes werden die Schlaufen der Fixierdrähte vom Implantat gelöst. Damit dieser Vorgang nicht unbeabsichtigt geschieht, ist der Sicherheitsdraht durch ein Schraubsystem gesichert.

Teile des Systems

Das Implantat wird je nach Größe des Systems aus Nitinoldraht der Stärken 0,004, 0,005 und 0,006 inch gefertigt (Tabelle 3). Die zusätzlichen Elemente bestehen aus Polyestermembranen, Polypropylenfäden und Platinmarken wie oben beschrieben.

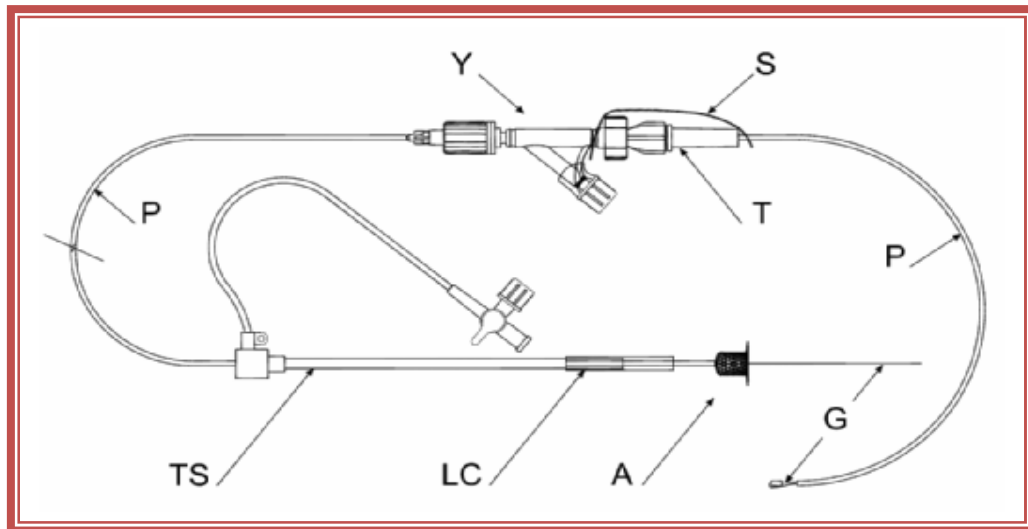


Abb. 7 : Okkluder und Freisetzungssystem: A: Okkluder, S: SEAL, Sicherheitsband, T: Schraubsystem, um den Führungsdraht während der Manipulationen zu fixieren, TS: Kurzes Einführbesteck, G: Führungsdraht, Y: Konnektor, P: Schiebedraht, „Pusher“, LC: Kleine Hülse als Ladehilfe.

Das Implantations- und Freisetzungssystem besteht aus folgenden Teilen (Abb. 7):

- Der Schiebedraht (Pusher) aus 0,3 mm dickem Edelstahl draht wird benutzt, um den Okkluder durch das lange Einführbesteck vorzuschieben.
- Die Fixierdrähte aus 0,1 mm dickem Edelstahl draht verlaufen innerhalb des Pusher-Drahtes und sind Teil des Freisetzungssystems.
- Der Sicherheits- oder Führungsdraht aus 0,4 mm dickem Nitinol ist ein wichtiger Teil des Systems. Durch Zug an diesem Draht wird das Implantat freigesetzt.
- Der Y-Konnektor, 10 French, ist der Fixierpunkt am distalen Ende des Systems. Die Fixierdrähte werden seitlich aus diesem Konnektor ausgeführt und durch eine Schraubkappe gesichert.
- Die Fixierschraube des Konnektors fixiert den Sicherheitsdraht und erlaubt Manipulationen an diesem.

- SEAL: Das Sicherheitsband verhindert eine vorzeitige Ablösung des Implantates. Es muss zuerst entfernt werden, um die Ablösung durchführen zu können.
- Die Einführhülse ist eine kleine 5 cm lange durchsichtige Hülse, die als Ladehilfe für die kurze Schleuse dient.
- Die kurze Schleuse ist die Ladehilfe für die lange Implantationsschleuse. Durch den Dreiwegehahn im Seitenschluss wird das System durchspült und entlüftet.

Der Nit-Occlud PDA-R ist als kardiologischer Okkluder der Klasse III eingestuft. Zur Erlangung der CE-Kennzeichnung werden Medizinprodukte in Klassen eingeteilt. Für die Produkte der Klassen IIb und III wird ein hohes Gefahrenpotential postuliert; eine Kontrolle erfolgt durch eine benannte Stelle in Bezug auf die Auslegung der Produkte sowie ihre Herstellung. Die Klasse III ist den kritischsten Produkten vorbehalten, deren Inverkehrbringen eine ausdrückliche vorherige Zulassung im Hinblick auf die Konformität erfordert. Es sind Produkte, die lebenslang im Bereich des Herzens oder dem zentralen Kreislauf- oder Nervensystem verbleiben.

4. *Tierexperimente*

a. Einführung:

Man entschied sich für das Schweinmodell mit standardisiertem Ventrikelseptumdefekt, weil es kein standardisiertes Tiermodell mit Ductus arteriosus apertus gibt. Die artifiziell geschaffenen Ventrikelseptumdefekte hatten einen Kanaldurchmesser von 5,1 mm und ähneln daher einem mittelgroßen bis großen Ductus.

Die Ergebnisse dienten der präklinischen Überprüfung beim Zulassungsverfahren. Ventrikelseptumdefekte (VSD) kommen im perimembranösen und im muskulären Teil der Scheidewand vor. Der chirurgische Eingriff ist mit zahlreichen Komplikationen verbunden, vor allem durch neurologische Alteration und systemische Entzündungsprozesse aufgrund des Kontaktes des Blutes mit den Oberflächen der Herzlungenmaschine.^{87,88,89}

Um die Morbidität und Mortalität zu verringern, widmen sich seit einigen Jahren mehrere Arbeitsgruppen interventionellen Lösungen für den VSD-Verschluss, nicht zuletzt, weil interventionelle Methoden keine Herzlungenmaschine benötigen. Der PDA-R eignet sich vom Design her auch zum Verschluss muskulärer VSDs. Das Vorhandensein einer Retentionsscheibe für die linksventrikuläre Seite mit einem Stent für den VSD-Kanal und dem rechtsventrikulären Ausgang erlaubt einen Verschluss ohne Interferenzen mit dem Trabekelsystems des rechten Ventrikels.

Der Verschluss von VSDs zählt zu den schwierigsten unter den interventionellen Verschlüssen.

Es wurde weiterhin die Implantierbarkeit des Systems getestet.

b. Ethische und regulatorische Aspekte

Nach Genehmigung eines Akuttierversuchsvorhabens durch die Tierkommission München wurden die Tierversuche am Walter-Brendel-Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) als Machbarkeitsstudie im Akutversuch an deutschen Hausschweinen durchgeführt. Das ärztliche Team bestand sowohl aus Ärzten der Arbeitsgruppe „Experimentelle Kinderkardiologie“ aus der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums der LMU, sowie zwei Ärzten aus dem Kardiozentrum La Paz und der Firma pfm Bolivia. Bei den letzteren handelt es sich um meiner Person und den Forscher, der die Implantate entwickelt hat. Die Studie wurde bereits veröffentlicht.⁹⁰

c. Studiendesign

Prospektive, nicht randomisierte, experimentelle Studie.

d. Methodik

Versuchstiere:

Die Akutversuchsreihe bestand aus sechs 4 bis 6 Wochen alten Ferkeln beider Geschlechter, es waren deutsche Landschweine. Das Gewicht betrug 20 bis 30 kg.

Anästhesie und Überwachung

Die allgemeine Betreuung der Tiere, sowie das Monitoring waren die selben wie bei Menschen. Sauerstoffsättigung, EKG und Temperatur wurden über den gesamten Zeitraum der Intervention kontrolliert. Nach Venen- und Arterienkanülierung erfolgte die invasive Messung des systemischen und zentralvenösen Druckes.

Initial und nach der Freisetzung der Verschlussysteme wurde auch der pulmonalarterielle und der Wedgedruck dokumentiert. Alle Tiere wurden mit Propofol (1,5-2 mg im Bolus zur Induktion und 10 mg/kg/h als Erhaltungsdosis) narkotisiert.

Die Tiere wurden mit Pancuronium (0,1 mg/kg) relaxiert und maschinell volumenkontrolliert beatmet. 5000 IE Heparin wurden vor der Intervention intravenös verabreicht. Amiodaron und Magnesium wurden zur Prävention ventrikulärer Tachykardien verabreicht.

Chirurgie

Eine laterale Thorakotomie im 5. oder 6. Interkostalraum erlaubte sodann den Zugang zum Herzen. Das Perikard wurde vertikal inzidiert und zur besseren Darstellung von Ventrikelwand und Apex mit Nähten fixiert. Unter

echokardiographischer Darstellung wurde mit Hilfe eines Punktionsinstrumentes mit 7,5 mm Durchmesser zuerst die linke Ventrikelwand punktiert und dann ein artifizieller Defekt in der muskulären Ventrikelscheidewand geschaffen.

Der Links-Rechts-Shunt wurde mittels echokardiographischer Bilddarstellung dokumentiert sowie auch eine Shuntberechnung mit den oximetrischen Werten nach Fick durchgeführt. Eine 7-F-Schleuse, die auf 2 cm gekürzt wurde, wurde dann über den Defekt geschoben.

Implantate und Implantationstechnik

Die Implantate wurden unter II.3. ausführlich beschrieben. Die benutzten Okkluder entstammten den Produktionsserien 1390, 1391, 1392, 1394, 1397 und 1399, Lotnummer B 100507. Die Messungen der Retentionsscheibe, des Stent- und des proximalen Durchmessers betragen 17/10/11 mm und 18/10/11 mm.

Die Prozedur erfolgte unter echokardiographischer und angiographischer Darstellung. Die Gefäßkanülierung für die Intervention erfolgte bei drei Tieren über die Vena jugularis (11F) und Arteria carotis communis (9F) und bei den drei übrigen Tieren über die Vena (9F) und Arteria femoralis (7F).

Durch die unterschiedlichen Zugangswege wurden unterschiedlich schwierige Bedingungen einer Implantation simuliert. Nun erfolgte die Intervention unter fluoroskopischer Kontrolle. Von der arteriellen Seite wurde ein Katheter über den Defekt geschoben und ein Draht auf der venösen Seite mit Hilfe einer Schlinge eingefangen. Über diesen Draht wurde von der venösen Seite aus eine lange 8-F-Schleuse durch den Defekt hindurch im linken Ventrikel platziert. Das weitere Vorgehen entspricht dem einer typischen Ductusverschlussprozedur.

Die Verschlussysteme wurden am hinteren Ende geladen und bis zum Schleusenende vorgeschoben. Durch sequenzielles Herausschieben wurden die

selbstexpandierenden Systeme freigesetzt. Nach der Konfiguration der linksventrikulären Scheibe wurde das System mit leicht eröffnetem Stentteil mit der Schleuse an das Septum herangezogen.

Wenn die Abschlusscheibe am Septum anlag, wurde im „Ductus“-Kanal durch weiteres Zurückziehen der Schleuse der Stentteil bis zum Übergang in den rechten Ventrikel freigesetzt (Abb. 8). Es erfolgte eine Dokumentation der Qualität des Defektverschlusses. Echokardiographisch wurde sowohl die Herz- als auch die Herzklappenfunktion bestimmt, wie auch erneut der Shunt berechnet.

Pathologie

Da es sich um einen Akutversuch handelte, wurden die Tiere direkt nach den Interventionen mit 40 mval KCl getötet. Die Herzen wurden explantiert und im Detail untersucht. Die Prototypen der Okklusionssysteme wurden zunächst an explantierten Schweineherzen vom Schlachthof getestet. Die Abbildung 8 zeigt exemplarisch das Vorgehen bei der Implantation.

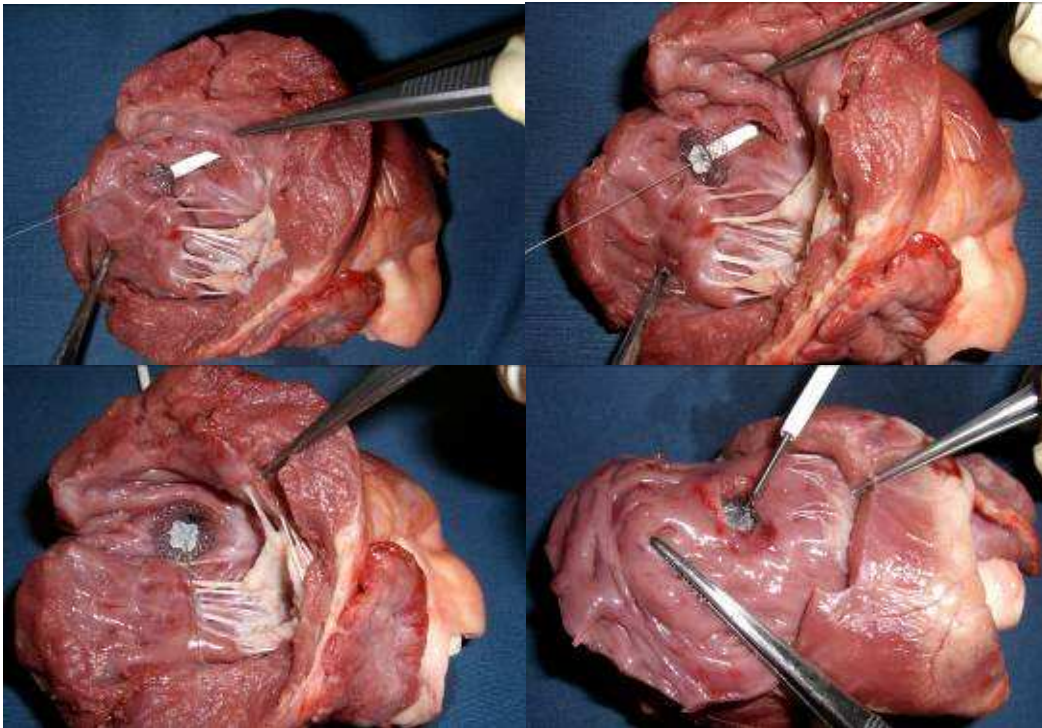
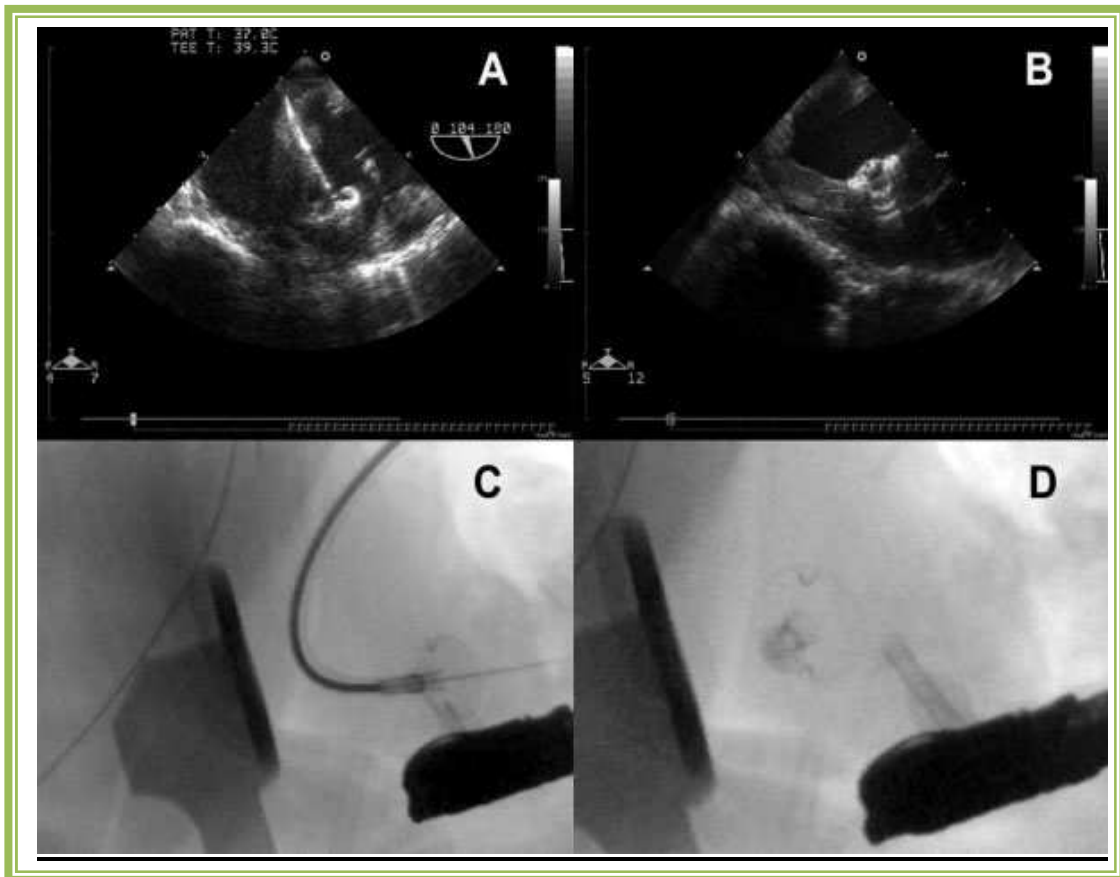


Abb. 8 Freisetzungssequenz des PDA-R Verschlusssystems für muskuläre Ventrikelseptumdefekte. Links oben: Beginn der Konfiguration der linksventrikulären Scheibe. Rechts oben: Einrollbewegung der Scheibe und Eröffnung des ersten Polyesterpatches. Links unten: An das Septum herangezogene linksventrikuläre Scheibe. Rechts unten: Blick vom rechten Ventrikel auf das Septum mit dem Haltesystem. Der proximale Patch ist im Septumdefekt sichtbar.



schlagenden Herzen. A: Die linksventrikuläre Scheibe wird „ausgerollt“. B: Okkluder in situ. Die linksventrikuläre Scheibe liegt plan am Septum an. Der Stentteil endet am Übergang zum rechten Ventrikel. C und D: Durchleuchtungsbilder entsprechend zu den echokardiographischen Bildern. Die Platinmarker erleichtern dem Kardiologen die Orientierung.

e. Ergebnisse der Akutversuche

Alle Ventrikelseptumdefekte konnten erfolgreich geschaffen und verschlossen werden. Die echokardiographische Größe der Defekte lag im Mittel bei $5,1 \pm 1,1$ mm (3,1 - 6 mm). Die Shuntberechnung ergab eine Variation zwischen 13% und 54% Links-Rechts- Shunt. Alle Defekte konnten mit der Implantationsschleuse erreicht werden. Die Rekonfiguration des distalen Teils des Verschlusssystems (Retentionsscheibe) im linken Ventrikel erfolgte jeweils komplett und unabhängig vom proximalen Teil (Stent).

Dies ist ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal des Systems, um bei der Implantierung eine bessere Kontrolle zu erreichen. Auch der Stent dehnte sich problemlos im Kanal aus.

Alle Defekte wurden mit einem Okkluder komplett verschlossen. Zur Überprüfung der Repositionierbarkeit wurde der Okkluder jeweils viermal in die Schleuse zurückgezogen und replaziert. In drei Fällen wurde aufgrund ansteigender Reibungskräfte eine zunehmende Resistenz gefühlt, die jedoch die erneute Implantierung nicht verhinderte. Sofort nach dem Verschluss konnte durch die Polyesterlagen hindurch noch ein geringer Fluss gesehen werden, der bis zum Versuchsende verschwand.

Die Makropathologie zeigte eine perfekte Anpassung der Abschlusscheibe auf der linken Seite, dies würde der aortalen Seite beim Ductusverschluss entsprechen. Der Stent passte sich in allen Fällen dem Defekt gut an.

Es zeigten sich keine Komplikationen. Die Herz- und Klappenfunktionen blieben normal, es waren weder Arrhythmien noch Überleitungsblockierungen zu dokumentieren.

Die Implantate waren während der gesamten Prozedur sowohl echokardiographisch als auch fluoroskopisch gut sichtbar (Abb. 9). Die Richtigkeit der Lage aller Implantate konnte echokardiographisch bestätigt werden. Alle Okkluder konnten gezielt und problemlos befreit werden.

III. Dritter Teil: Klinische Phase

1. Ethische und regulatorische Aspekte

Ethische Aspekte

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität San Andrés in La Paz vorgelegt und von dieser genehmigt. Der Antrag befindet sich im Anhang.

Regulatorische Aspekte:

In Bolivien ist der Nit-Occlud PDA-R-Okkluder ein offiziell registriertes Produkt. Das System wird entsprechend der ISO Normen 13485, cert 27555 – 2008 – AQ-ARG-NA fabriziert und ist unter der Nummer DN-35954/2008 vom Gesundheitsministerium zugelassen. Das System hat mittlerweile eine CE-Marke.

Eine Einverständniserklärung wurde zwei Tage vor dem Eingriff von den Erziehungsberechtigten der Patienten eingeholt.

Der Nit-Occlud PDA-R ist patentrechtlich geschützt.

2. Studiendesign

Die Studie ist prospektiv, basierend auf konsekutiven Fällen des Kardiozentrums in La Paz (Bolivien). Es handelt sich um eine klinische Anwendungsstudie.

3. Patienten

Es wurden Patienten in der Studie aufgenommen, die ambulant im Kardiozentrum La Paz diagnostiziert oder durch Überweisung anderer behandelnder Ärzte im Kardiozentrum vorgestellt wurden. Zusätzlich wurden Kinder über gezielte Findungskampagnen in anderen Städten Boliviens gefunden. Es sind insgesamt fünf Kampagnen durchgeführt worden: in El Alto, Senkata, Carabuco, Tiawanacu, Tupiza und Sucre.

Die Zeitspanne der Rekrutierung war von 2007 bis 2008, Behandlungen fanden bis im Jahr 2009 statt.

Einschlusskriterien:

- Klinische und echokardiographisch eindeutige Diagnose eines Ductus arteriosus Botalli.
- Ausschluss einer zusätzlichen operationsbedürftigen kardialen Fehlbildung.
- Minimaler Durchmesser des Ductus zwischen 2 und 8 mm in der Angiographie. Am Implantationstag mussten diese Daten bestätigt werden. Der invasiv gemessene systolische Lungendruck liegt unter dem des systemischen Blutdruckes.
- Körpergewicht höher als 5 kg.
- Inklusion beider Geschlechter.
- Einwilligung der Eltern beziehungsweise der Erziehungsberechtigten.

- Patienten mit Trisomie 21. Es wurde festgelegt, dass der Anteil dieser Patienten 10% des gesamten Patientenkollektives nicht übersteigen darf.

Folgende Ausschlusskriterien waren festgelegt:

Relative Ausschlusskriterien:

- Febrile Syndrome und Infektionen, die behandelt werden können.
- Karies

Sobald diese relativen Ausschlusskriterien beseitigt waren, konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Absolute Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft.
- Der invasiv gemessene systolische arterielle Pulmonaldruck ist gleich oder höher als der systemische arterielle Blutdruck.
- Fixierte pulmonale Hypertonie (Eisenmengersyndrom).
- Eine operationspflichtige weitere kardiologische Fehlbildung.
- Patienten mit Immundefekten.
- Onkologische Krankheiten.
- Hämatologische Erkrankungen.
- Allergien auf Kontrastmittel oder Nickel.

- Atypischer Ductus mit Kalzifikationen oder aneurysmatischen Malformationen.
- Ablehnung des Eingriffs durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten.

Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 53 Patienten, die in die Nitocclud PDA-R-Studie aufgenommen wurden, mit folgenden Daten (siehe auch Tabelle 4 im Anhang):

Geschlechterverteilung: 33 weibliche und 20 männliche Patienten.

Alter beim Eingriff: $9,2 \pm 7,0$ Jahre (9 Monate bis 30 Jahre).

Alter bei der Diagnose: 8,5 Jahre (1 Tag bis 30,7 Jahre).

Gewicht: 27,5 kg (5,25 Kg bis 61 kg).

Trisomie 21: 4 Patienten.

Höhenlage der Wohnorte: 2800 - 4200 m ü. NN.

4. Methodik

Im Folgenden werden die eingesetzten Methoden und Verfahren für den klinischen Eingriff dargestellt.

Sedierung:

Die Sedierung wurde von einem Anästhesisten bei den nüchternen Patienten mit Midazolam und Fentanyl i.v. in üblicher Standarddosierung vorgenommen. Die Applikation erfolgte über einen peripheren venösen Zugang.

Überwachung:

Alle Kinder wurden mit Hilfe perkutaner Sauerstoffsättigungsmessung, EKG-Monitorings sowie invasiver und nicht invasiver Blutdruckmessung überwacht.

Zugänge für die Intervention: Bei allen Patienten wurden Einführbestecke in der Vena und Arteria femoralis in üblicher Seldinger-Technik platziert.

Antikoagulation: Nach der Platzierung der Einführbestecke erhielten die Patienten pro kg Körpergewicht 50 IE Heparin intravenös. Nach dem Eingriff wurde keine weitere Antikoagulation durchgeführt.

Endokarditisprophylaxe: Die Kinder erhielten periprozedural 3 Dosen Cefazolin i.v. in einer Gesamtdosis von 100mg/kg/Tag. Die erste Dosis wurde bei Beginn der Herzkatheteruntersuchung gegeben; die zweite Dosis 8 Stunden nach dem Eingriff und die dritte Dosis nach 16 Stunden.

Angiokardiographieanlage: Siemens Monoplan.

Kontrastmittel: Iopamiron®, 1 bis maximal 10 ml/kg Körpergewicht

Technik der Implantation:

Ein Pigtailkatheter mit Goldmarkierungen (zur Größeneichung) wurde in die Aorta descendens bis auf die Höhe der Isthmusregion eingeführt. Dann wurde eine Angiographie in lateraler Projektion durchgeführt. Nach Darstellung des Ductus, Messung des minimalen Durchmessers, der Breite der Aortenampulle und der Länge des Ductus wurde entsprechend der Messdaten ein geeigneter Okkluder ausgewählt. Anschließend erfolgte das Einführen eines Multipurposekatheters über den venösen Zugang und die Sondierung der Pulmonalarterie mit Hilfe eines langen Führungsdrahtes.

Invasive Blutdruckmessung in der Aorta descendens und in der Pulmonalarterie wurden zur Überprüfung der Studienkriterien vorgenommen. Der Okkluder wird auf dem Tisch technisch überprüft. Er muss sich perfekt rekonfigurieren, nachdem man ihn einmal in das Einführungsbesteck hineingeschoben hat. Der Sicherheitsdraht muss sich einige Millimeter ziehen lassen. Das ganze System wird mit einer Kochsalz-Heparin-Lösung gründlich gespült und entlüftet. Nachdem über den venösen Katheter der Führungsdraht über den Ductus in die Aorta descendens vorgeschoben wurde, wird über diesen Draht eine lange Schleuse bis in die Aorta descendens geschoben. Die Katheteranlage wird erneut lateral positioniert. Das vorbereitete Verschlussystem wird im langen Einführbesteck bis in die Aorta descendens vorgeschoben. Die Retentionsscheibe wird nun in der Aorta konfiguriert und das Einführbesteck vorsichtig zurückgezogen, bis sich die Retentionsscheibe in der Aortenampulle verankert. Sodann wird der Stent eröffnet, der den Okkluder an der Wand des Ductus verankert und ihn damit verschließt.

Der systemische sowie der pulmonalarterielle Druck werden nochmals überprüft und es wird dokumentiert, ob der Ductusverschluss konsekutiv zu einem Abfall des Lungendruckes und zu einer Erhöhung des diastolischen Systemdrucks geführt hat. Mit dem noch am Haltedraht befestigten Okkluder wird nun die erste Kontrollangiographie durchgeführt und die Lage des Systems sowie das Vorhandensein eines Restshunts überprüft. Die letzte Kontrollangiographie wird 15 Minuten nach Platzierung durchgeführt. Folgende Kriterien werden für die Entscheidung zur Ablösung herangezogen:

1. Die erste Angiographie dient nicht nur zur Vermessung des Ductus sondern auch zur Überprüfung seiner Lage zur Trachea und um seine Angulation zwischen den Pulmonalarterien und der Aorta descendens aufzuzeigen. Entsprechend dieser Orientierungspunkte muss das System sicher im Ductus positioniert sein, und der distale Teil des Stents sollte die pulmonale Seite erreichen.

2. Der diastolische Aortendruck sollte sich bei erfolgreicher Okklusion des Ductus erhöhen.
3. Der systolische Pulmonaldruck sollte sich im Vergleich zum systolischen Aortendruck vermindern.

Nach Ablösen des Okkluders erfolgt die erneute Dokumentation der systemischen und pulmonalen Druckwerte. Nach Entfernung des Einführungsbesteckes erfolgt zunächst eine manuelle Hämostase und das Anlegen eines Druckverbandes.

Kontrollen: Stationäre Überwachung und klinische Kontrollen alle 4-6 Stunden.

Analgesie: Terapirol 1 mg/kg KG alle 8 Stunden.

Ausschluss einer Hämolyse: Urinuntersuchung (optisch und laborchemisch) innerhalb der ersten 24 Stunden.

Entlassung aus dem Krankenhaus: Bei reizfreien Wundverhältnissen an den Einstichstellen und der Abschlussuntersuchung 24 Stunden nach dem Eingriff.

Kontrollen im Verlauf: Echokardiographische Kontrollen mit Dokumentation der Lage des Okkluders, Erfassung potenzieller residualer Shunts, Farbdopplerdarstellung im Bereich der Aorta descendens und der linken Pulmonalarterie nach 24 Stunden, 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten und 1 Jahr nach der Implantation.

5. *Ergebnisse*

a. **Allgemeine Ergebnisse**

Bei 51 der 53 inkludierten Patienten war es möglich, ein Verschlussystem erfolgreich zu implantieren. Bei zwei Patienten, jeweils 10-jährigen Jungen mit einer Trisomie 21, embolisierten die Implantate und mussten in derselben Sitzung geborgen werden. Bei diesen Patienten wurden dann ein chirurgischer Ductusverschluss durchgeführt.

Die Geschlechterverteilung zeigt, dass das weibliche Geschlecht mehr als 1,5-fach häufiger von einem offenen Ductus betroffen ist.

Die Höhe der Wohnorte der behandelten Patienten zeigt die Abbildung 10.

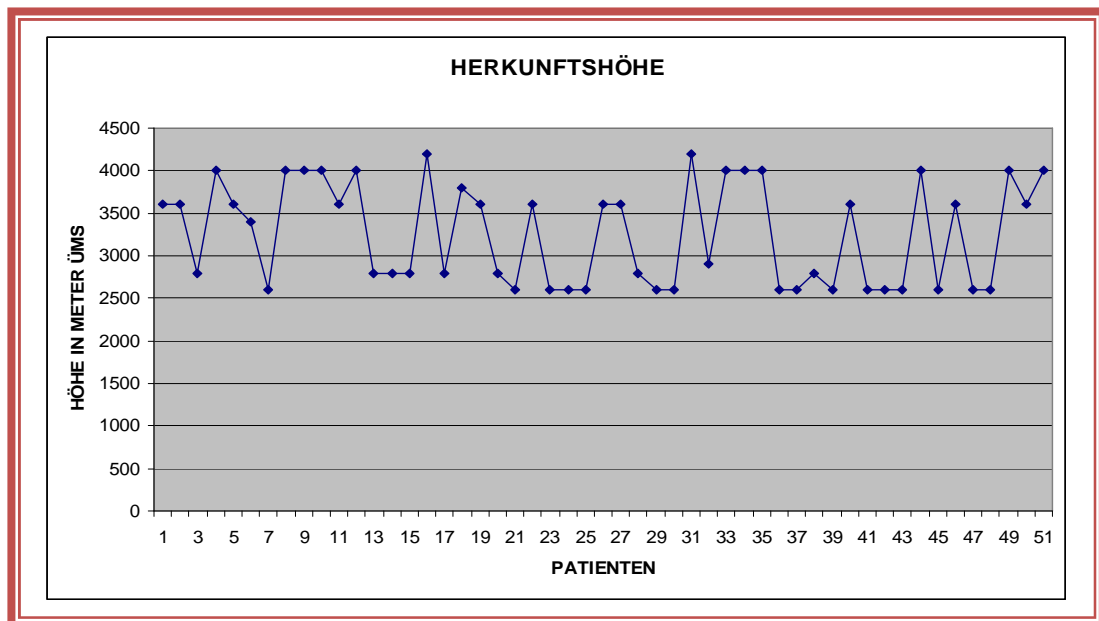


Abb. 10: Verteilung in Gruppen nach Herkunftshöhe in Metern über dem Meeresspiegel

Die Altersverteilung der Patienten am Tag der Intervention wird in 5 Gruppen zusammengefasst und in Abbildung 11 aufgezeigt.

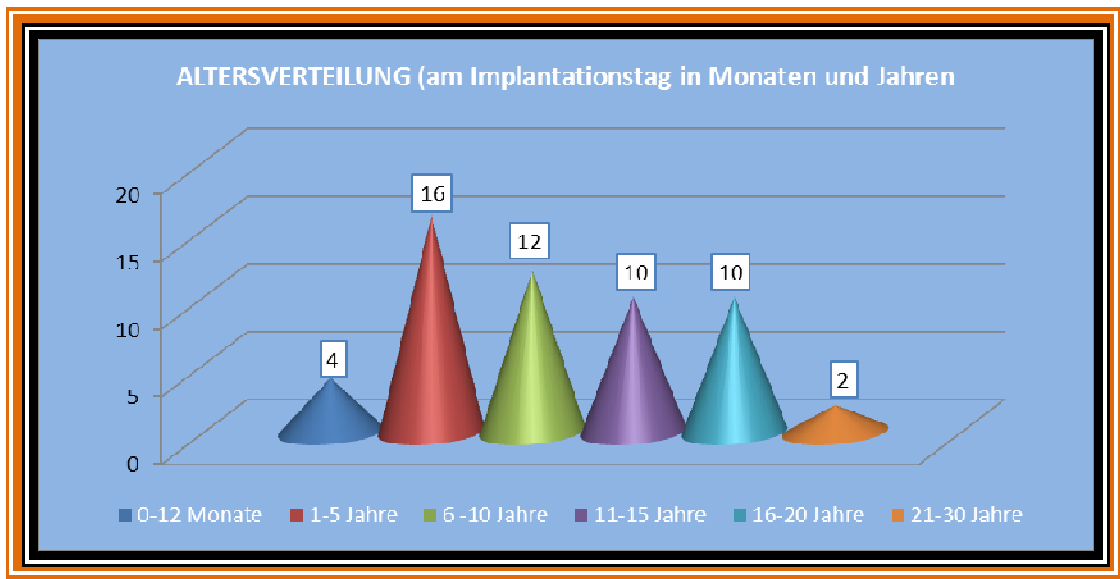


Abb. 11: Altersverteilung am Tag der Implantation in Monaten und Jahren

Die allgemeinen Daten der Patienten finden sich Tabelle 4 im Anhang.

b. Implantationsergebnisse

Einführbestecke: Es wurden lange Schleusen der Größe 6 bis 8 French für den venösen Zugang benutzt, der arithmetische Durchschnitt lag bei 6,75 French. Für den arteriellen Zugang wurden 4 bis 6 French große Schleusen benutzt, im Durchschnitt 5,1 French.

Implantations- und Freisetzungssystem: Alle Implantate konnten ohne Probleme abgelöst werden. Das System funktionierte einwandfrei. Die Implantation wurde angiographisch dokumentiert (Abb.12).

Interventionszeiten: Die Interventionszeit lag im Mittel bei 50 Minuten (22-84 Minuten). Die mittlere Durchleuchtungszeit war 11 min (9-20 Minuten).

Hospitalisation: 24 Stunden in allen Fällen.

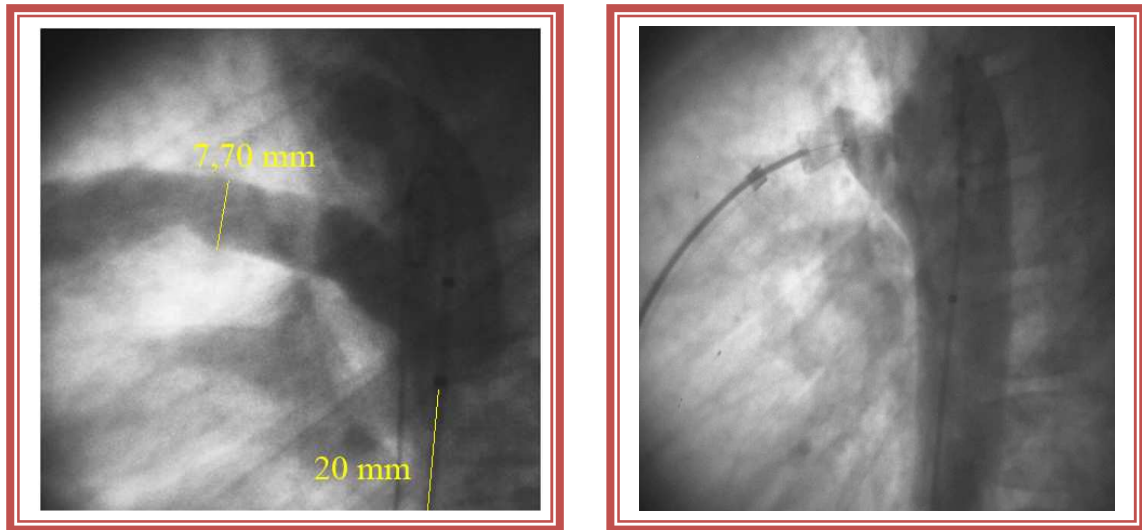


Abb. 12: Verschluss eines großen Ductus mit Nit-Occlud PDA-R. Angiographie vor und bei der Implantation kurz vor der Ablösung des Systems.

Ductusgröße: Im Durchschnitt ermittelten wir einen minimalen Ductusdurchmesser von 4,85 mm (1,74 - 13 mm). 25,6% der Ductus waren größer als 6 mm, 37,4% waren zwischen 4 und 6 mm, 25% lagen zwischen 2,5 - 4 mm und nur 12% waren kleiner als 2 mm. 63% der minimalen Ductusdurchmesser waren größer als 4 mm und wurden als groß bezeichnet (Abb. 13).

Die Aortenampulle hatte im Mittel einen Durchmesser von 10,8 mm (3 - 20 mm). Die mittlere Ductuslänge betrug 11,5 mm (3,6 - 26,8 mm).

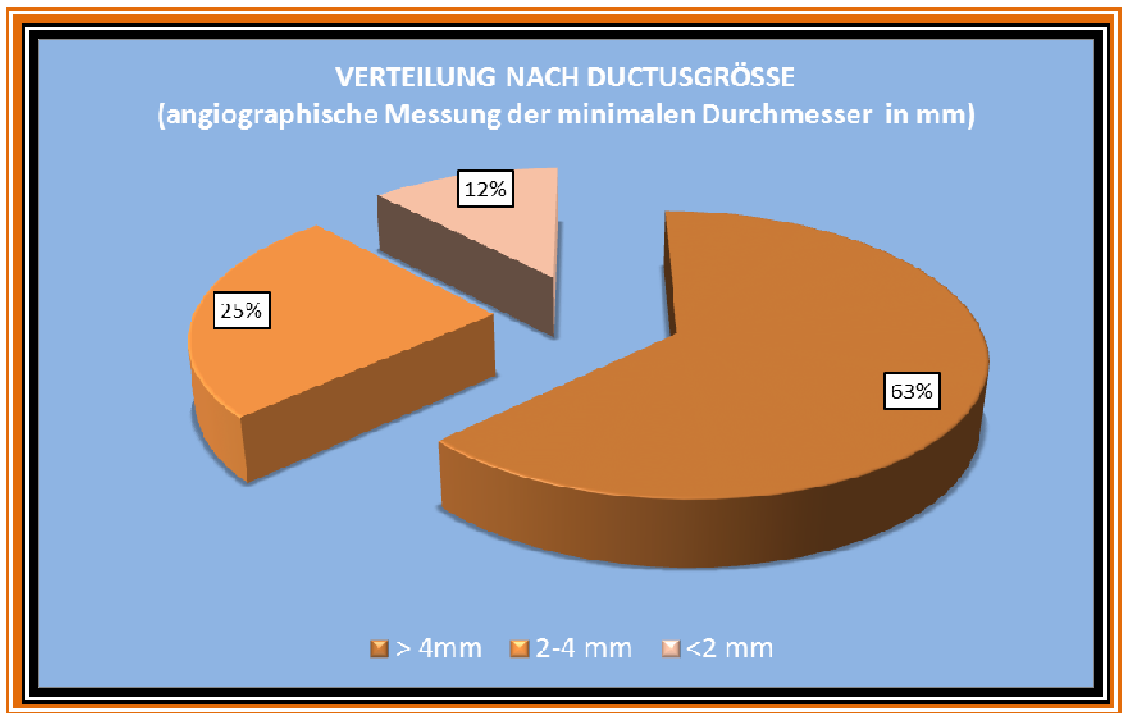


Abb.13: Beurteilung der Ductusgrößen: klein (blau), mittel (pink), groß (violett)

Die Ductusform wurde nach der Krichenko klassifizierung durchgeführt (Abb. 14)

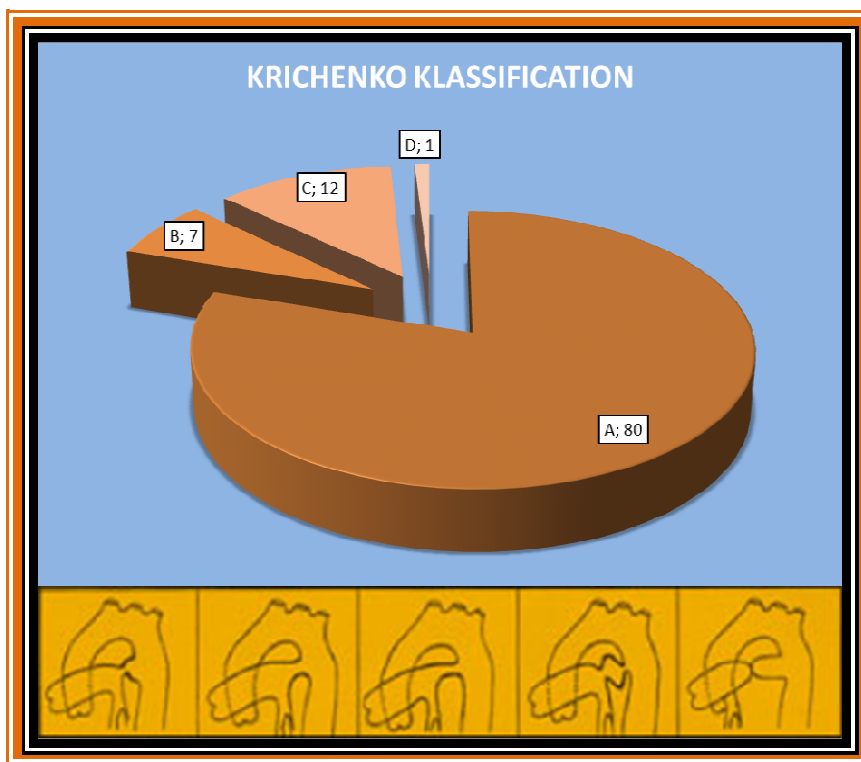


Abb. 14: Zuordnung der Ductus nach ihrer Form

Überraschenderweise wurden bei drei Patienten, anders als in der echokardiographischen Vordiagnostik, die Ductus angiographisch mit über 8 mm Durchmesser bestimmt, zwei davon mit einem Durchmesser von 8,3 mm, einer mit 13 mm. In diesen Fällen wurde erneut mit den Eltern gesprochen und ihr Einverständnis zur weiteren Behandlung eingeholt. Auch bei diesen Kindern war der Ductusverschluss erfolgreich und ohne Komplikationen.

Okkluderwahl: Die Implantate wurden nach der Regel: 1,5-2mal der minimale Durchmesser des Ductus gewählt. Am häufigsten wurden die Okkludergrößen 3 und 4 verwendet (Angaben zur Ductusform, Messungen und Okkludergrößen können in der Tabelle 5 im Anhang gefunden werden).

Verschlussraten: 25 Patienten zeigten 15 Minuten nach Implantation einen kompletten Ductusverschluss (49%). Zehn Patienten zeigten nur einen diffusen Kontrastmitteldurchtritt durch das Implantat (foaming). Bei 16 zeigte sich ein Residualshunt. Innerhalb von 24 Stunden erhöhte sich die Verschlussrate auf 68,6% in der echokardiographischen Kontrolle.

Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Kompletverschlussrate von 78,4% nach einer Woche, von 88,23% nach einem Monat, von 96,07% nach 6 Monaten und von 98,03 % nach einem Jahr (Abb. 15).

Bei drei Kindern, die grössere Ductus aufzeigten, erfolgte der endültige Verschluss wie folgt:

Kind 1 (8,38 mm): nach 7 Tagen

Kind 2 (8,38 mm): nach 18 Monaten

Kind 3 (13 mm): nach 24 Stunden

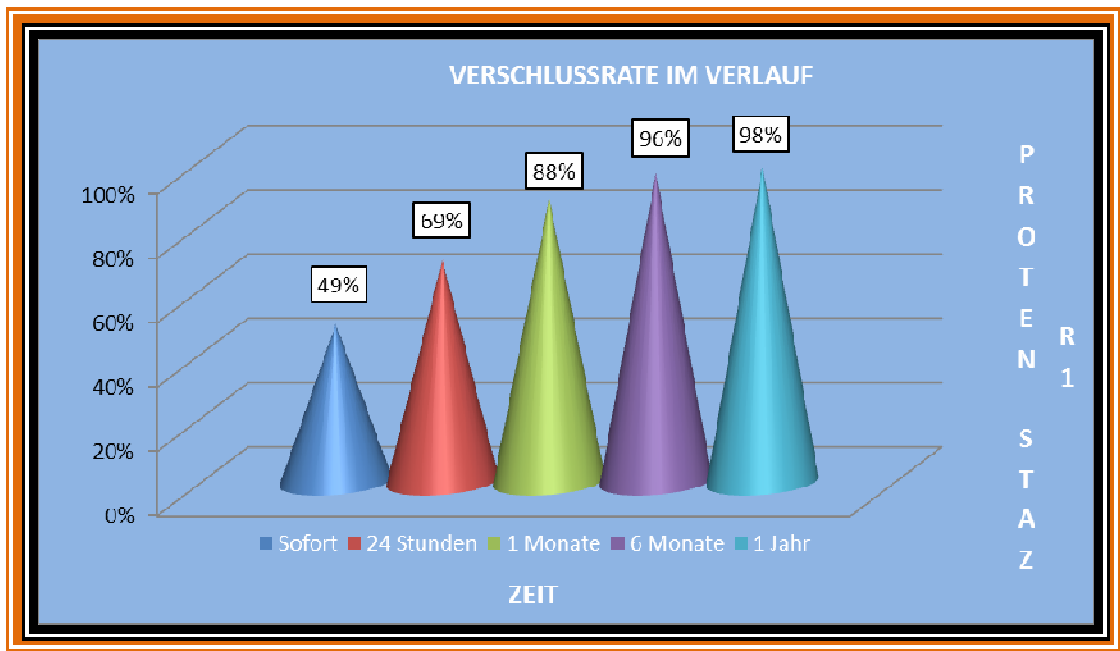


Abb. 15 : Kompletverschlussrate im Langzeitverlauf

c. Verhalten der aortalen und pulmonalen Druckwerte

Die für die Patienten invasiv erhobenen Werte für die Pulmonaldruck- und Aortendruckmessungen finden sich Tabelle 6 im Anhang.

Aortaler Druck vor Verschluss: mittlerer systolischer Aortendruck 96,7 mmHg (SD $\pm 1,16$; 58 - 148 mmHg; Median 95) und mittlerer diastolischer Druck 50 mmHg (SD $\pm 0,02$; 30 - 77 mmHg; Median 50)

Aortaler Druck nach Verschluss: Mittlerer systolischer Aortendruck 105,8 mmHg (SD $\pm 2,93$; 66 - 146 mmHg; Median 110) und mittlerer diastolischer Druck 63,3 mmHg (AD $\pm 3,99$; 37 - 86 mmHg; Median 69). Die Signifikanz berechnete sich mit $p < 0,01$.

Differentialdruck vor Verschluss: Die mittlere aortale systolisch-diastolische Druckdifferenz betrug 46,4 mmHg (SD $\pm 0,26$; 21 - 100 mmHg; Median 46).

Differentialdruck nach Verschluss: Die mittlere aortale systolisch-diastolische Druckdifferenz betrug 42,9 mmHg (SD 3,5; 16 -74 mmHg; Median 48).

Lungendruck vor Verschluss: Der Mittelwert des systolischen pulmonalen Drucks betrug 50,1 mmHg (SD \pm 1,37; 21 – 94 mmHg; Median 52) und der Mitteldruck 34,9 mmHg (SD \pm 1,46; 13 – 71 mmHg; Median 37).

Lungendruck nach Verschluss: Der Mittelwert des systolischen pulmonalen Drucks war 39,8 mmHg (SD \pm 0,09; 16 – 79 mmHg; Median 40) und der Mitteldruck 24 mmHg (SD \pm 0,65; 5 – 58 mmHg; 25). Der Lungendruck verminderte sich signifikant nach Ductusverschluss ($P < 0,01$) (Abb 16 und 17).

Patientenbeispiel

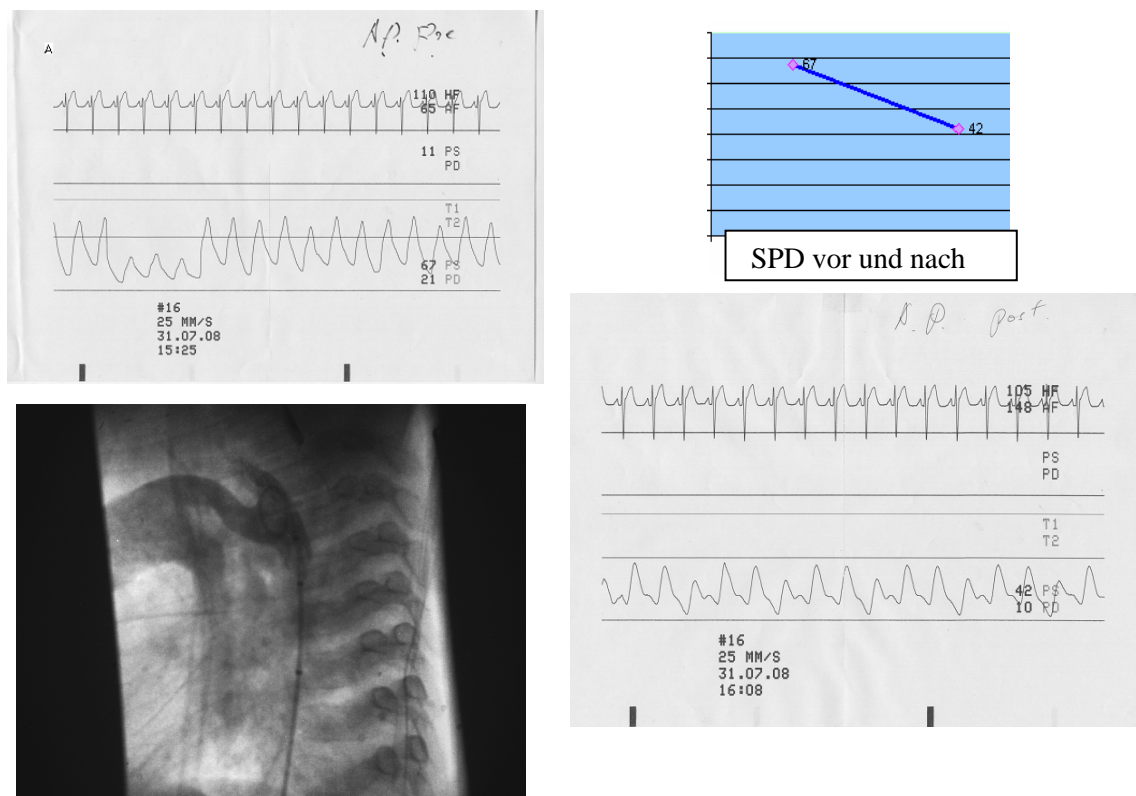


Abb. 16: Patientenbeispiel, langer Ductus. Deutliche Verminderung des systolischen Lungendrucks nach der Implantation.

Pulmonal/systemische Druckrelation vor Verschluss: im Mittel 53,2% (SD $\pm 1,66$; 22,5 - 96,8%)

Pulmonal/systemische Druckrelation nach Verschluss: im Mittel 38,4% (SD $\pm 2,02$; 16,7 - 82%).

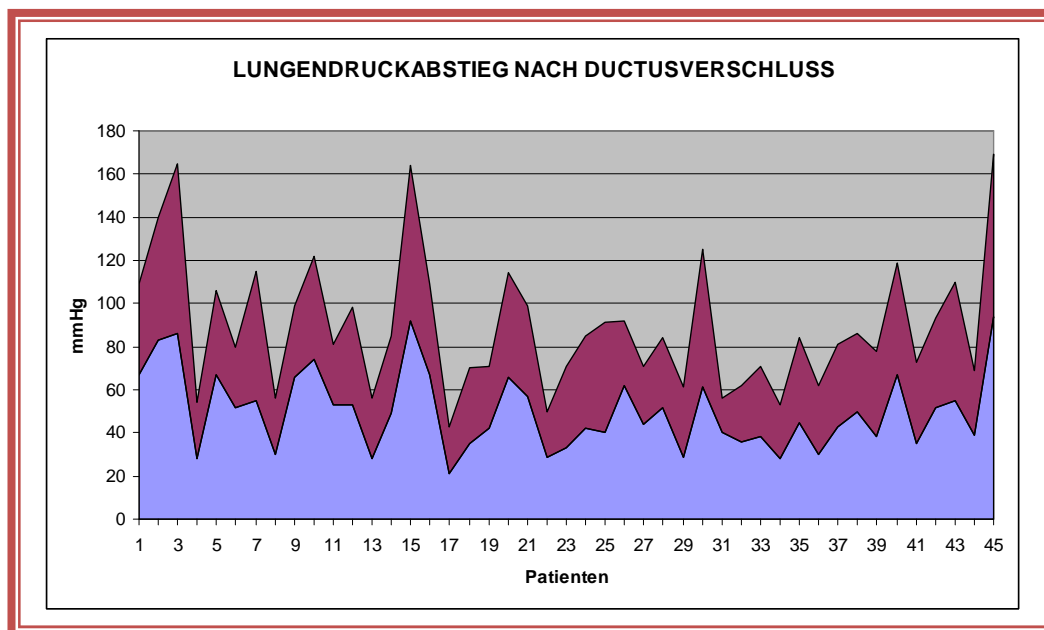


Abb. 17 : Rot: Systolischer Lungendruck vor Implantation. Lila: Systolischer Lungendruck nach Implantation

d. Sicherheitsaspekte

Anästhesiologische Komplikationen:

Es kamen keine anästhesiologischen Komplikationen vor.

Komplikationen durch die Herzkatheteruntersuchung:

Bei zwei Kindern (2/53, entsprechend 3,7%) kam es zu einem Verschluss der Femoralarterien (Abb.18). Beide Kinder waren unter einem Jahr alt und in beiden

Fällen kam es unter konventioneller Behandlung (Heparin Dauertropf, 100 IE/kg/Tag, zur kompletten Ausheilung durch Rekanalisation.

Komplikationen aufgrund des Ductusverschlusses:

Bei 2 von 53 Patienten (3,7%) mit 6 und 7 mm Ductus kam es zu einer Embolisation des Implantates noch während der Kathetersitzung (Abb18). Die Okkluder konnten bei den zwei 10-jährigen Jungen interventionell geborgen werden (Abb 19).

Es kam bei beiden Kindern zu keinen bleibenden Schäden. Beide Jungen erhielten einen chirurgischen Ductusverschluss. Keines der Kinder mit Ductus >8 mm erlitt eine Embolisation.

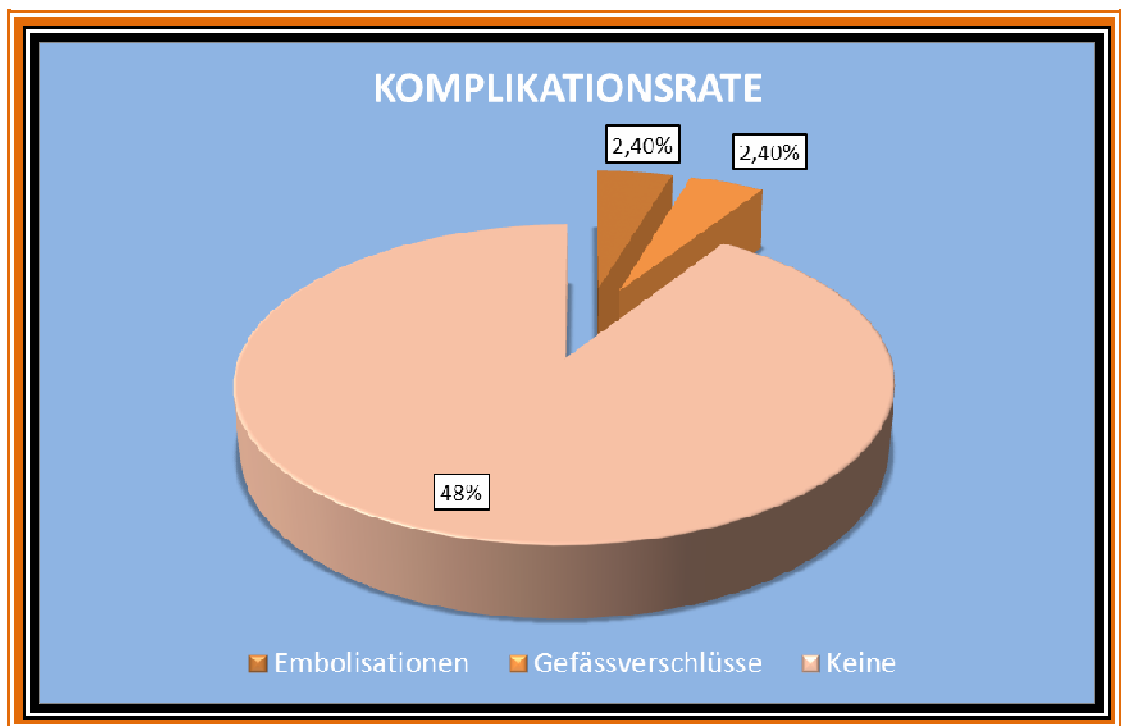


Abb. 18: Verteilung der Komplikationen nach Schweregrad

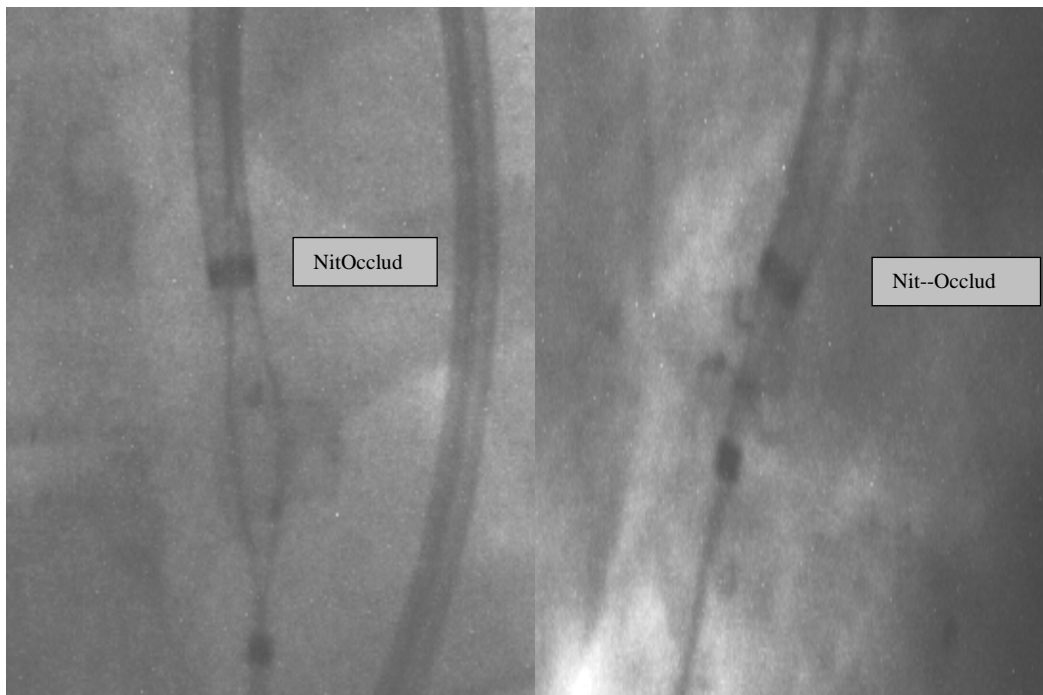


Abb 19: Katheterbergung mit einem Lasso.

Komplikationen im Verlauf: Die Verlaufskontrollen wurden sowohl klinisch als auch echokardiographisch durchgeführt, und zwar nach 24 Stunden, nach einer Woche und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten.

Der Okkluder ist farbdopplersonographisch sehr gut zu beurteilen (Abb. 20). Es ereigneten sich keine Spätembolisationen außerhalb des Herzkatheterlabors.

Es gab keine Fälle von Endokarditis, Hämolyse, Gefäßschaden oder Okkluderfrakturen. Es fand sich keine sekundäre Protrusion des Implantates, weder zur Aorta descendens noch zur linken Pulmonalarterie.

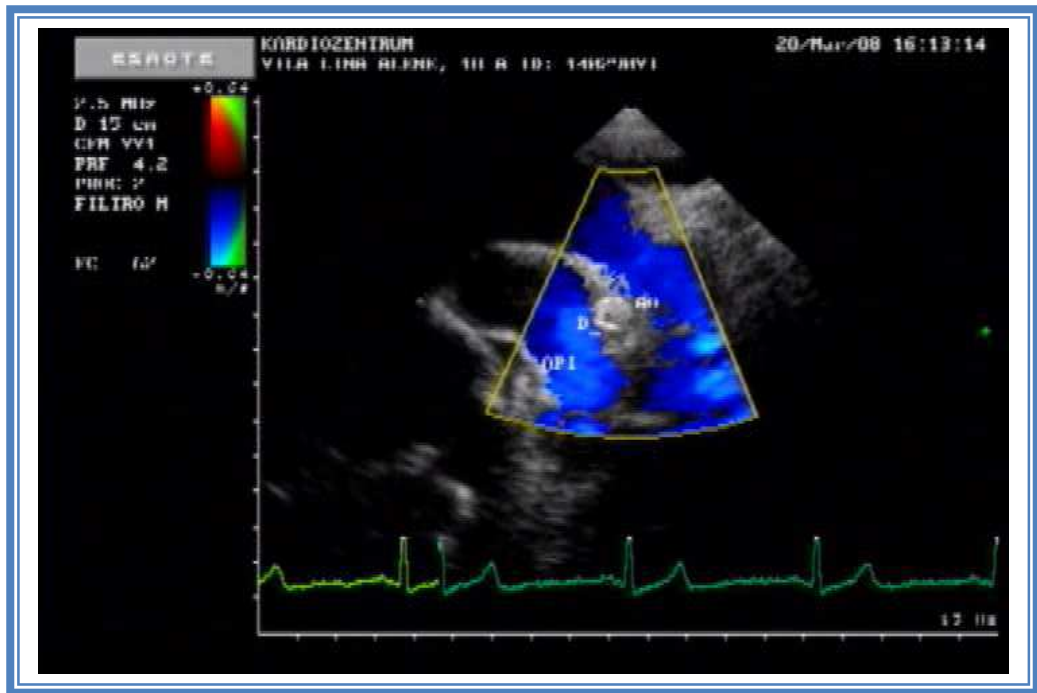


Abb. 20: Echokardiographische Darstellung des Nit-Occlud PDA-R (D). Im Farbdopplersignal zeigt sich kein Restshunt.

Todesfälle: Aus dieser Serie gibt es keine Todesfälle zu berichten.

IV: Diskussion

Die experimentelle präklinische Studie in einem akuten Schweinemodell diente dazu, zwei wichtige Aspekte zu überprüfen: Die Machbarkeit eines perkutanen Verschlusses eines Ventrikelseptumdefektes, und die Überprüfung des PDA-R-Okkludersystems unter den schwierigsten Bedingungen.⁹⁰

Der neue Okkluder wurde bereits labortechnisch im Dauerversuch überprüft und die Einzelkomponenten sind seit geraumer Zeit in verschiedenen medizinischen Fachgebieten im Einsatz (Nitinol, Polyester und Polypropylen). Es wurden chronische Experimente mit ähnlichen Systemen aus denselben Materialien durchgeführt, die eine komplette Integration der Komponenten im Gewebe schon nach drei bis sechs Monaten zeigten.⁹¹⁻⁹⁵

Die hier durchgeführten Versuche weisen die Praktikabilität der Nit-Occlud PDA-R-Systems nach. Es zeigten sich Vorteile gegenüber den bislang verfügbaren Systemen.

Der Führungsdraht gibt dem System eine gute Stabilisierung für eine gezielte Positionierung des Okkluders. Die Okkluder blieben während des ganzen Zeitraums der Positionierung und Repositionierung flexibel an das Freisetzungssystem gebunden und konnten dann gezielt gelöst werden. Trotz der forcierten Manipulationen embolisierte kein Okkluder. Die Implantate konnten mehrmals aus der Schleuse geschoben und wieder zurückgezogen werden. Platzierung, Replatzierung und Repositionierung erfolgten ohne Probleme. Der Zentraldraht durch das Device sicherte bei der Repositionierung den Weg zum linken Ventrikel. Die Retentionsscheibe erreichte ihre komplette Konfiguration, bevor der Stent freigesetzt wurde, was sehr wichtig für die Stabilität während der Implantation ist. Eine mangelhafte Konfiguration der Implantate wurde nicht beobachtet. Der Okkluder war bei den Versuchen sowohl röntgenologisch wie auch echokardiographisch gut sichtbar, wodurch die prozedurale Sicherheit erhöht wird.

Einschränkend handelt es sich um eine kleine Serie mit Tiermodellen, bei denen ein artifizieller Defekt behandelt wurde. Die Ergebnisse der präklinischen Phase ermutigten uns, eine klinische Studie durchzuführen.

Die hier beschriebene klinische Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die in höheren Regionen Boliviens leben, wo die Persistenz des Ductus arteriosus besonders hoch ist.^{10-12,18-22} Die angegebenen Daten stellen eine Häufigkeit von 18,7% bis 50,8% aller diagnostizierten angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten dar. Unsere Patientengruppe weist eine Häufigkeit von 18,7% auf, während die Studie aus Tibet in der Patientengruppe, die auf 4200m leben, bis zu 50,8% Ductushäufigkeit fand.¹⁰

Die vorliegende Arbeit zeigt die erfolgreiche präklinische und klinische Evaluierung eines neuen Systems zum interventionellen Verschluss eines persistierenden Ductus

arteriosus Botalli. Das beschriebene Nit-Occlud PDA-R-Okklusionssystem weist gegenüber dem auf dem Markt erhältlichen ADO I der Firma AGA einige ähnliche Aspekte bezüglich der biologischen, klinischen und technischen Eigenschaften auf.

Allerdings weist das hier vorgestellte System keinerlei Lötunkte auf, so dass eine Korrosion durch Verbindung unterschiedlicher Metalle nicht auftreten kann.⁹⁶ Das Freisetzungssystem ist komplett anders konzipiert. Das ADO I-System muss der Implanteur selbst im Katheterlabor vormontieren und es wird über einen Schraubmechanismus im Patienten freigesetzt.⁹⁷ Bei dem PDA-R handelt es sich um ein „wire pull out“ System. Das Okklusionssystem ist von Werk aus mit dem Positionierungssystem vormontiert. Zur Freisetzung wird ein dünner Draht zurückgezogen. Im Vergleich zur Verschraubung des ADO I Systems kann dabei keine Drehbewegung auf den eigentlichen Okkluder übertragen werden. In der Tierversuchsserie im Walter-Brendel-Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München konnte gezeigt werden, dass das System hinsichtlich der Okklusionseigenschaften und von Seiten des Positionierungs- und Freisetzungssystems für den klinischen Einsatz geeignet ist. Die Repositionierungsversuche belegten die Robustheit des Systems gegenüber massiven Manipulationen durch den Interventionisten. Es kam in keinem Fall zu technischen Problemen.

Unter Beachtung des üblichen internationalen ethischen Standards und der strengen behördlichen Auflagen wurde eine klinische Studie an 53 Patienten aus dem Hochland Boliviens durchgeführt.

Auch in dieser klinischen Studie wurden offene Ductus bei Mädchen zweimal so häufig gefunden wie bei Jungen. Somit unterscheidet sich die Geschlechterverteilung nicht von den Daten der Menschen auf Meereshöhe.^{2,3,9} Diese Beobachtung wird gestützt durch die Statistik aus dem gesamten Patientenpool des Kardiozentrums La Paz. In einer Patientengruppe von 1500 Kindern aus dem Hochland (2600m bis

4200m) wurden 270 Ductus echokardiographisch als Diagnose gesichert und das Verhältnis von Mädchen zu Jungen liegt bei 2:1.

Für die Diskussion der Verschlussraten ist es wichtig zu beachten, dass Patienten mit einem klinisch hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus nicht immer mit einem Verschluss im Herzkatheterlabor therapiert werden. Ursache dafür ist, dass die echokardiographischen und angiographischen Messungen nicht gut korrelieren.^{98,99} Die Messung des inneren minimalen Durchmessers wird farbdopplersonographisch oft unter- oder überschätzt und ist sehr untersucherabhängig. Es kann schnittechnisch auch möglich sein, dass die Messung nicht an der engsten Stelle erfolgte und der Ductus unterschätzt wird und folglich nicht interventionell verschlossen werden kann. In der kumulierten Patientenpopulation aus der systematischen Literaturrevision fand sich vermutlich aus diesem Grunde eine Implantationsrate von nur 86,11%.^{25-31,51-57} In der Literatur finden sich viele Verschlüsse kleiner, hämodynamisch wenig oder nicht relevanter Ductus, bei denen häufiger Spiralen als Verschlussystem verwendet werden.

Diese fehlen dann in den Statistiken für das ADO I-System. Andererseits wurden größere Ductus oft auch direkt chirurgisch behandelt und „verbessern“ die Statistik für den ADO I-Okkluder. In der vorliegenden Studie ist das gesamte Spektrum relevanter Ductus enthalten. Mit einer Quote von 96,5% tatsächlich durchgeführter und erfolgreicher Implantationen präsentiert die Studie daher eine sehr gute Patientenselektion und belegt die gute Effizienz des neu entwickelten Verschlussystems. Um die Unwägbarkeit der unsicheren echokardiographischen Voruntersuchungen auszugleichen, ist es notwendig, eine größere Auswahl von Okkludergrößen für die Implantation vorrätig zu haben, um bei jedem Patienten individuell reagieren zu können. Probleme kann es trotzdem im oberen Grenzbereich der Ductusgrößen geben. Eine große Auswahl von Okkludern zu bevorraten, ist insbesondere für Herzkatheterlabors in Entwicklungsländern in der Regel zu kostspielig. Gerade die ausreichende Auswahl an Okkludergrößen bei der Implantation spielte unserer Meinung nach eine große Rolle für die Erreichung der

guten perkutanen Verschlussquote von 96,5% gegenüber den 86,1% aus der Literatur.^{25-31,51-57}

In dieser Serie haben die Ductus einen durchschnittlichen minimalen Durchmesser von 4,85 mm. Wie in der Einführung erwähnt, berichten verschiedene Autoren über eine außergewöhnlich hohe Zahl an großen und atypischen Ductus im Hochland^{21,30-33}. Wie man der Literaturrecherche entnehmen kann, sind die dort gemessenen Ductus mit 4 mm im Durchschnitt kleiner als in unserer Serie.^{25-31,51-57} Bei Patienten, die auf Meereshöhe wohnen, sind nur bei 17% die Ductus größer als 4 mm.²⁹ In dieser Serie fanden sich hingegen bei 61% der Patienten große Ductus. Dies bedeutet, dass die Ductus im Hochland möglicherweise klinisch bedeutsamer sind und zu höheren Lungendrücken führen. Der Verschluss gestaltet sich oftmals technisch schwieriger und wäre mit den bisher verfügbaren Systemen nicht immer möglich. Der Zeitpunkt des endgültigen Verschlusses liegt nach der Erfahrung dieser Studie später als bei kleinen Ductus.

Die benutzten venösen Implantationsschleusen waren in dieser Studie bei einer ähnlichen Altersverteilung der Patienten geringfügig größer als die in der Literatur beschriebenen^{25-31,51-57} (im Durchschnitt 6,8 French versus 6,5 French). Es ist klar, dass die Benutzung möglichst kleiner Schleusen, trotz der überdurchschnittlich großen Ductusdurchmesser, punktions- und materialbedingte Komplikationen wie Blutungen, Vasospasmus und Fisteln vermindern würden. Andererseits darf die Implantationssicherheit des Systems nicht durch übertrieben kleine Schleusen gefährdet werden. Die einzigen Gefäßkomplikationen, die gesehen wurden, betrafen die arterielle Seite.

Komplikationen an der Punktionstelle wie Blutungen, partieller bis totaler Gefäßverschluss sowie arterio-venöse Fisteln werden mit einer Häufigkeit von 2,5% in der Literatur beschrieben^{25-31,51-57}. Im Vergleich dazu sind die 3,7% in unserer Serie höher. Hier kann durch konsequenten Einsatz von 4-French-Schleusen in allen Altersgruppen sowie dem Einsatz eines Gefäßdopplergerätes zur Punktion möglicherweise eine Verbesserung erreicht werden.

Die Interventionszeit von durchschnittlich 50 Minuten liegt im Bereich der in der Literatur beschriebenen Zeiten. Für den ADO I-Okkluder fand sich bei den Metadaten eine mittlere Implantationszeit von 52,85 Minuten.^{25-31,51-57} Auch die Spannweite der Daten war vergleichbar, obwohl in dieser Studie durchschnittlich größere Ductus verschlossen wurden. Dieser Aspekt ist positiv zu bewerten, weil die Eingriffslänge in Sedierung oder Narkose auch mit der Zahl der anästhesiologischen Komplikationen positiv korreliert.^{100,101}

Entsprechend der Interventionszeit ergab sich bei den röntgenologischen Durchleuchtungszeiten ebenfalls kein nennenswerter Unterschied zu den Metadaten der Literatur^{25-31,51-57} (11 Minuten versus 11,7 Minuten).

Ein interessanter Unterschied im Vergleich zur Literatur ergab sich bei der zeitlichen Dynamik zwischen Implantation des Nit-Occlud PDA-R bis zum endgültigen Verschluss der Ductus. Ein Sofortverschluss bei der Implantation wurde nur bei knapp der Hälfte der Patienten gesehen. Bei zehn Patienten war ein residualer Shunt in Form einer diffusen Kontrastmittelpassage durch den Okkluder hindurch zu sehen. Auch dies wurde als Restshunt gewertet (insgesamt war die sofortige Verschlussrate in unsere Serie 49%).

In der Literaturgruppe wird die Verschlussrate sofort nach Implantation mit 73,52% deutlich höher angegeben.^{25-31,51-57} Zwei Aspekte sind bei der Interpretation dieses Zwischenergebnisses zu berücksichtigen. Zum einen kann die Heparinabgabe bei allen Patienten dieser Studie zur Vermeidung von Gefäßthrombosen eine Rolle spielen und könnte die diffusen Restshunts erklären. Nicht in allen zitierten Studien wurde den Patienten zur Intervention Heparin verabreicht.^{24,26,29} Zum anderen liegen der minimale Durchmesser und die Anzahl atypischer Konfigurationen der Ductus dieser Studie deutlich höher als in der Gruppe der ADO I-Patienten. Diese anatomisch besonderen Gegebenheiten gestalteten die Abdichtung durch den Okkluder möglicherweise schwieriger.

Auch 24 Stunden nach der Implantation lag die Verschlussquote mit 68,6% unter denen der Metadaten der Literatur mit 90,48%.^{25-31,51-57} Wie oben beschrieben korreliert vermutlich die niedrigere Verschlussrate zu diesem Zeitpunkt mit der Größe der verschlossenen Ductus.

Die Verschlussrate ein Jahr nach der Implantation des PDA-R beträgt 98%. Die Metadaten der Literatur zeigen eine Quote von 99% für das ADO I-System.^{25-31,51-57} In Hinsicht auf den Kompletverschluss nach einem Jahr ist die Verschlussrate also vergleichbar gut. Keiner der Restshunts hatte eine hämodynamische Relevanz, allerdings wird eine lebenslange Endokarditisprophylaxe empfohlen, solange ein Restshunt für ein Implantat nachgewiesen werden kann.^{102,103} Die Endothelialisierung eines Implantates erfolgt meistens schon innerhalb von zwei bis drei Monaten.⁹¹⁻⁹⁵ Über den weiteren Verlauf und die Frage, ob sich derartige Residualshunts im Ultralangzeitverlauf noch verschließen können, ist derzeit nichts bekannt, zumal eine der Patientinnen mit einem 8,3 mm großen Ductus einen kompletten Verschluss noch 18 Monate nach der Implantation zeigte.

Besonders interessant an dieser Versuchsserie ist die Beobachtung der hämodynamischen Änderungen während der Intervention. Einerseits waren alle Ductus hämodynamisch relevant. Andererseits war die Hämodynamik der Patienten per se durch das Leben im Hochland beeinflusst. Dementsprechend wurden vor dem Ductusverschluss hohe arterielle systolisch-diastolische Druckdifferenzen gefunden.

Nach erfolgreicher Positionierung eines Okkluders kam es immer zu einer Reduktion dieses Differentialdruckes. Die Verminderung des invasiv gemessenen Differentialdruckes ist der Indikator für den funktionellen Erfolg der Prozedur.

Der wesentliche pathologische Parameter unserer Patientengruppe war der pulmonalarterielle Druck. Dieser war stets deutlich erhöht. Immer wurden die Druckwerte nach Positionierung des Okkluders erneut überprüft, ohne ihn zu lösen. Im Extremfall musste bis zu 30 Minuten gewartet werden, bis es zu einem

pulmonalarteriellen Druckabfall kam. Dieses Vorgehen, allerdings unter Benutzung eines Ballons, wurde von Roy berichtet.¹⁰⁴ In allen unseren Fällen erniedrigte sich der Druck nach Verschluss des Ductus. Die Interpretation der Höhe des Lungendruckes im Hochland ist eine andere als auf Meereshöhe.

Bereits bei jungen Säuglingen des Hochlandes findet man eine pulmonale Druckerhöhung.^{21,82} Interessant ist die Erfahrung, dass bei Erwachsenen, bei denen ein Ductusverschluss durchgeführt wurde, keine fixierte pulmonale Hypertonie (Eisenmengerreaktion) vorlag. Der Ausschluss erfolgte klinisch und durch Sauerstoffgabe mit invasiver Lungendruckmessung. Aufgrund fehlender technischer Ausstattung (Messgeräte) war es leider nicht möglich, den Lungengefäßwiderstand zu kalkulieren. Alle Patienten bleiben unter engmaschiger Kontrolle, und bislang wurde bei keinem ein weiterer pulmonalarterieller Druckanstieg oder eine Zunahme der Zeichen einer Rechtsherzbelastung festgestellt (eigene, bislang unveröffentlichte Daten).

Studien zur Höhenphysiologie verschiedener Autoren zeigten, dass Hochlandbewohner eine starke muskuläre Media in den peripheren Lungenarterien aufweisen und nennen dieses Phänomen „persistierenden fetalen Patron“ oder auch „mangelnde Rückbildung der Media“.⁸⁰⁻⁸³ Dies kann ein protektiver Faktor sein, der Kinder und Jugendliche vor einer Deformierung, Aneurysmabildung und Fibrose der Gefäße schützt. Die stabile, dickere Media muscularis verursacht sicher eine flussbedingte pulmonale Druckerhöhung bei offenem Ductus. Da es sich aber um eine flussbedingte, dynamische Druckerhöhung handelt, ist sie in der Regel rückläufig. Es sind weitere Studien nötig, um diese Hypothese weiter zu verfolgen. Allerdings kann in diesem Punkt dem zögerlichen Komplettverschluss mit dem PDA-R-System im Zeitverlauf ein positiver Aspekt abgerungen werden. Die Patienten des Hochlandes haben lange mit dem erhöhten Lungendruck gelebt und es kann nun angenommen werden, dass für die linksventrikuläre Anpassung an die neue Hämodynamik dieser langsame Verschlussprozess von Vorteil sein könnte. Eine eingeschränkte Kontraktilität des Septums wurde bis 48 Stunden nach einem

sofortigen Verschluss des Ductus in Fällen mit großen Ductus beobachtet (eigene, bislang unveröffentlichte Daten).

Eine der meistgefürchteten Komplikationen bei der perkutanen Ductusverschluss technik ist die Okkluderembolisation. In den Metadaten der Literatur finden sich bei 1160 Ductusverschlüssen zwei Embolisationen mit interventioneller Bergung,⁵⁴ eine Embolisation mit anschließender chirurgischer Versorgung⁵⁶ und eine Embolisation mit Todesfolge durch eine mechanische Aortenokklusion.⁵⁵ Insgesamt findet sich also ein Embolisationsrisiko von 0,27%. Die zwei Embolisationen in dieser Studie führen zu einer Quote von 3,7%, deutlich höher als die der Metadaten. Zwei Faktoren müssen hierbei berücksichtigt werden. Zum einen ist unsere Patientenzahl relativ klein, zum anderen sind diese Embolisationen während der Lernkurve passiert. Obwohl die Verschluss technik an sich keine neue war, mussten die Interventionisten erst Erfahrung in ihrem Umgang bei großen Ductus sammeln. Beide embolisierten Systeme konnten mit Hilfe einer konventionellen Fangschlinge geborgen werden. Die Ductus waren bei den Jungen 2,5 mm und 6,8 mm gross. Wir schätzen, dass die Embolisation beim ersten Kind aufgrund eines zu kleinen Okkluders erfolgte (Grösse 1) und dass bei Kindern mit Trisomie 21 aufgrund der Dehnbarkeit der Gewebe größere Okkluderdurchmesser gewählt werden sollten.

In der hier vorgestellten Studie kam es zu keinen Spätembolisationen nach Verlassen des Katheterlabors. In den Metadaten der Literatur wurden zwei Fälle (0,18%) berichtet.^{55,56} Im ersten Fall wurde der Okkluder chirurgisch geborgen⁵⁶. Im zweiten Fall einer Spätembolisation starb das Kind aufgrund der distalen Obstruktion der Aorta.⁵⁵ Diese Komplikationen wurden von den Autoren natürlich als schwerwiegend eingestuft. Daher ist es wichtig, nach jeder Implantation Kontrollen am nächsten Tag und nach einer Woche durchzuführen, um Spätembolisationen rechtzeitig zu entdecken.

Die Metadaten der Literatur zeigen eine Hämolyse bei 0,5% der Patienten nach Implantation eines ADO I.⁵⁵ In unserer Studie sind keine Hämolysefälle aufgetreten, obwohl die initiale Restshuntrate höher war als die in der Literatur. Möglicherweise steht das Auftreten einer Hämolyse mehr mit der Protrusion von Material in die Aorta oder Pulmonalis im Zusammenhang als mit den Restshunts.

Im bisherigen Beobachtungszeitraum kam es zu keinerlei Materialproblemen, weder zu einer Okkluder- noch zu einer Katheterfraktur. Die Patienten wurden mittels Farbdopplersonographie in regulären Abständen untersucht. Die Literatur beschreibt leichte bis mittelgradige Gradienten sowohl im Bereich der Arteria pulmonalis wie auch im Bereich der Aorta descendens.^{55,56} Diese Beobachtung konnte in unserem Patientenkollektiv nicht gemacht werden.

V. Zusammenfassung und Aussicht

Die Funktionalität und Sicherheit des Nit-Occlud PDA-Rs hat sich in dieser klinischen Serie bestätigt. Das System ist für den behandelnden Arzt einfach und sicher in seiner Handhabung. Insbesondere für große Ductus konnten gute Ergebnisse erzielt werden.

Durch die möglicherweise niedrigeren Kosten stellt dieser Okkluder eine gute Alternative dar zur konventionellen offenen Operation für Patienten aus Entwicklungsländern. Das Implantat ist bereits CE-zertifiziert. Internationale Studien mit größeren Patientenzahlen müssen folgen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu bestätigen, auch im Hinblick auf eine FDA-Zulassung.

VI: Literaturverzeichnis

1. Carlgreen L-E. The incidence of congenital heart disease in Gotheburg. Proc Ass Eur Paed Cardiol 1969; 5:2-8.

2. Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F, Kurland LT, Titus JL. Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted county, Minnesota 1950-1969. *Mayo Clin Proc* 1971; 46:794-799.
3. Ferencz C, Neill CA. Cardiovascular malformation prevalence at live birth. In: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (eds). *Neonatal heart disease*. Springer, Heidelberg, 1992.
4. Fyler DC. Report of the New England regional infant cardiac program. *Pediatrics* 1980; 65 (Suppl) 375-461.
5. Huicho L, Niermeyer S. Cardiopulmonary pathology among children resident at high altitude in Tintaya, Peru: a cross-sectional study. *High Alt Med Biol* Summer 2006;7(2):168-79.
6. Oyen N, Pulsen G, Boyd H, Wohlfahrt MS, Jensen P, Melbye M. National time trends in congenital heart defects, Denmark 1977-2005. *Am Heart J* 2009; 157:467-473.
7. Keith JD, Rowe RD, Vlad P. *Heart disease in Infancy and childhood*. McMillan Comp, New York, 1958.
8. Anderson RC, Moller JH. Ten year and longer follow up of 1000 consecutive children with cardiac malformations; the University of Minnesota experience. In: Engle AM, Perloff JK (eds) *Congenital heart disease after surgery*. Yorke Medical Books, USA, 1983.
9. Apitz J, Stoermer J. Über die Lebensaussichten von Säuglingen mit kongenitalen Angiokardiopathien. *Mshr Kinderheilkd* 1967;115:365-371.

10. Chen QH, Wang XQ, Qi SG. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. *Chin Med J (Engl)*, 2008 Dec 20;121(24):2469-72.
11. Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. Jul 1988;12(1):224-227.
12. Peñaloza, D, Arias Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes. *Circulation* 2007; 115;1132-1146.
13. INE: Instituto Nacional de estadística, 2001. Zu finden in: www.ine.gov.bo Consultado el 15-07-2009.
14. IBBA: Instituto Boliviano de Patología de Altura, 2005. Zu finden in: saludpublica.bvosp.org.bo/ibba .Consultado el 15-07-2009.
15. Chávez I., Espino-Vela J, Limón R., Dorbecker N. La persistencia del conducto arterial. Estudio de 200 Casos. *Arch. Inst. Cardiol Mex* 1953; 23:687.
16. Hellriegel K.O. and Marticorena E. Heart and Vascular surgery at high altitudes (report of 175 surgical cases at altitudes of 3750 and 4330 m above the sea level) *Z. Kreislaufforsch* 1968; 57:939-949.
17. Ponce-Caballero G, Loma-Rodríguez F, Villegas P.J., Laura G.M. Persistencia del conducto arterial hipertenso en la altura. *Anthropology Population Andines INSERM* 1976; 63:333-344.
18. Gamarra A. Una Historia de malformaciones Cardiacas en la Altura. *Arch Bol. Hist. Med* 1965; 11:46-49.

19. Gamarra A. Cardiopatías Congénitas en la Altura. Arch. Inst. Cardiología. Mex 1973; 43:230.
20. Lavandenz R. Persistencia del Conducto Arterioso con Hipertensión Arterial Pulmonar Arq Bras Cardiol 1986; 47: 323-327.
21. Espino V. Cardiovascular Disease in the Tropics. 1º ed. British medical Association London 1974. p. 324-330.
22. Alzamora V. Patent Ductus Arteriosus and High Altitude. Am J Cardiol 1960; 71-65.
23. Fischer G, Stieh J, Uebing A, Grabitz R, Kramer H. Transcatheter closure of persistent ductus arteriosus in infants using the Amplatzer duct occluder. Heart 2001; 86:444-447.
24. Zhang JF, Huang D, Yang YN, Gao XM and Ma YT. Percutaneous Transcatheter Closure of Patent ductus Arteriosus With an Amplatzer Duct Occluder Using Retrograde Guidewire-Established femoral Arteriovenous Loop. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2008; 35:606-610.
25. Wang JK, Wu MH, Hwang JJ, Chiang FT, Lin MT, Lue HC. Transcatheter closure of moderate to large Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer Duct Occluder. Cathet Cardiovasc Intervent 2007;69:572-578.
26. Fernandez A, De Cerro MJ, Rubio D, Castro C, Moreno F. Transcatheter closure of Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatzer Duct Occluder: Initial results and mid-term follow up. Rev Esp Cardiol 2002; 55(10):1057-6.

27. Faella H, Hijazi Z. Closure of Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer PDA device: Immediate results of the International Clinical Trial. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 51:50-54.
28. Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT, Lewis V, Hellenbrand W. Multicenter USA Amplatzer Patent Ductus Arteriosus Occlusion Device Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:513-21.
29. Szkutnik M, Menacho-Delgadillo R, Palmero-Zilveti E, Bialkowski J. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Among Native High-Altitude Habitants. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(3):624-7.
30. Ming-Chih L. Transcatheter Closure of Large Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatzer Ductal occluder. *Acta cardiol Sin* 2007; 23:103-8.
31. Zapata H, Gómez M, Tenorio C, Dager A. Percutaneous Closure of persistent large patent ductus arteriosus with the Amplatzer device: immediate result and middle term follow up. *Revista Colombiana de Cardiologia* 2004; Septiembre/ Octubre 04.
32. Chen YF, Chiu CC, Lee CS, Lai WT, Hwang YS. Surgical Correction of Giant Patent Ductus Arteriosus. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996; Jun 37 (2) 309-312.
33. Kluckow M, Evans N, Leslie G, Rowe J. Prostacyclin Concentrations and Transitional Circulation in Preterm Infants Requiring Mechanical Ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80 1999; (1):F34 –F3.47.
34. Coceani F. Control of the ductus arteriosus: a new function for cytochrome P450, endothelin and nitric oxide. *Biochem Pharmacol* 1994; 48:1315-1318.

35. Gittenberger-de-Groot AC, Strengers JLM, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:394-404.
36. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am Heart J* 2009; Mar 157(3):467-473.
37. Stoupel E, Birk E, Kogan A. Congenital Heart Disease: Correlation with Fluctuations in Cosmophysical Activity, 1995-2005. *Int J Cardiol* 2009; 26; 135(2):207-10.
38. Strickland MJ, Klein M, Correa A. Ambient Air Pollution and Cardiovascular Malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003. *Am J Epidemiol* 2009;15;169(8):1004-14.
39. Kallen K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(8):731-737.
40. Ho SY, Anderson RH. Anatomical closure of the ductus arteriosus: a study of 35 specimens. *J Anat* 1979; 128:829-836.
41. Wei J, Yau-Chung C, Go-Chain K, Shyh-Ming S. Familial Patent Ductus Arteriosus. *Am J Cardiol* 1984;54:235-236.
42. Mani A, Meraji SM, Houshyar R, Radhakrishnan J, Ahangar M, Rezaie TM, et al. Finding generic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:15054-15059.

43. Gross RE, Hubbard JP. Surgical Ligation of a patent ductus arteriosus: Report of the first successful case. *JAMA* 1939; 112:7729.
44. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Der Verschluss des Ductus Arteriosus Persistens ohne Thorakotomie. *Thoraxchirurgie* 1967; 15:109-203.
45. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Catheter closure of patent ductus arteriosus: Sixty-two cases treated without thoracotomy. *Radiol Clin North Am* 1971; 9:203-218.
46. Rashkind WJ, Mullins CE. Non surgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA occluder system. *Circulation* 1987;75:583-592.
47. Lê TP, Moore JW, Neuss MB, Freudenthal F. Duct-Occlud for Occlusion of Patent Ductus Arteriosus. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001; 3(2):165-173.
48. Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Freudental F. Percutaneous transaortic occlusion of patent ductus arteriosus using a new versatile angiographic and delivery catheter. *Pediatr Cardiol* 2003; Sep-Oct;24(5):482-3.
49. Hijazi ZM, Geggel RL. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using single or multiple gianturco coils: immediate and mid term results. *J Am Coll Cardiol* 1994; 74:925-9.
50. Hosking MCK, Benson LN. Transcatheter Occlusion of the Persistently Patent Ductus Arteriosus: Forty Month Follow up and Prevalence of Residual Shunting. *Circulation* 1991; 84; 2313-2317.

51. Al-Motarreb A, Al-Hammadi M, Shamsan M, Kherbash H, Al-Hakeem F. Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus using Amplatzer Duct occluder: First Yemeni Experience. *Heart Views* 2006; 7(3):101-104.
52. Masura J, Walsh K, Thanopoulos B, Chan C, Bass J, Goussous Y, Gavora P, Hijazi Z. Catheter Closure of Moderate to large-sized Patent Ductus Arteriosus using the new Amplatzer Duct Occluder: Immediate and short term results. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:878-82.
53. Thanopoulos B, Hakim F, Hiari A, Tsaousis G, Paphitis C, Hijazi Z. Patent Ductus Arteriosus Equipment and Technique. Amplatzer Duct Occluder: Intermediate-Term follow up and Technical Considerations. *J Interven Cardiol* 2001; 14:247-254.
54. Hong T, Hellenbrand W, Hijazi Z. Transcatheter closure of Patent Ductus Arteriosus in Adults using the Amplatzer Duct Occluder: Initial results and follow-up. *Indian Heart J* 2002;54:384-389.
55. Wang JK, Wu MH, Hwang JJ, Chiang FT, Lin MT, Lue HC. Transcatheter closure of moderate to large Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer Duct Occluder. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2007; 69:572-578.
56. Thanopoulos B, Elefthekaris N, Tzannos K, Stefanidis C. Transcatheter closure of the Patent Ductus Arteriosus using the New Amplatzer Duct Occluder: initial Clinical Applications in Children. *Am Heart J* 2008; 159:917-917.
57. Zapata H, Gómez M, Tenorio C, Dager A. Cierre Percutáneo del Ductus Arterioso Persistente Grande con Dispositivo Amplatzer: Resultado

- Inmediato y Seguimiento a Mediano Plazo. *Rev Col Cardiol* 2004; 11(5):261-265.
58. Onji K, Matsuura W. Pulmonary Endarteritis and Subsequent Pulmonary Embolism Associated with Clinically Silent Patent Ductus Arteriosus. *Intern Med* 2007; 46(19):1663-1667.
59. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockart P, Baddour L. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
60. Campbell M. Natural History of Persistent Ductus Arteriosus. *Br Heart J* 1968; 30:4-13.
61. Al-Ata J, Arfi A, Hussain A, Kouatli A, Jalal O. The Efficacy and Safety of the Amplatzer Ductal Occluder in Young Children and Infants. *Cardiol Young* 2005; 15:279-285.
62. Thanopoulos B, Fakhri H, Hiari A, Goussous Y, Basta E, Zarayelyan A, et al. Further experience with transcatheter closure of Patent Ductus Arteriosus using the Amplatzer Duct Occluder. *J Am Cardiol* 2000 ;35:1016-21.
63. Lin MC, Fu YC, Jan SL, Ho CL, Chi CS, Hwang B. Transcatheter closure of large Patent Ductus Arteriosus using the Amplatzer Ductal Occluder. *Acta Cardiol Sin* 2007; 23:103-108.
64. Masura J, Tittel P, Gavora P, Podnar T. Long Term Outcome of Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure using Amplatzer Duct Occluders. *Am Heart J* 2006; 151:755.e7-755.e1034.

65. Reeves J, Weil J. Presión Barométrica, reducción, aclimatación ventilatoria a grandes alturas. Zu finden in: www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf. Gelesen am 15.07.2009.
66. Berger K, Rom. Efectos Fisiológicos de la Reducción de la Presión Barométrica. Zu finden in: www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/.../37.pdf. Gelesen am 15.07.2009.
67. Zubieta Castillo. Zu finden in: www.altitudeclinic.com/award.html. Gelesen am 20.01.2009.
68. Mc.Neish E. Early Man in the Andes, Scientific American 1971;224: 36-46.
69. Ryn Z. Los Andes y la Medicina. 1º Ed. Instituto Boliviano de Cultura. Instituto Nacional de Antropología. La Paz-Bolivia 1ra Ed; 1980. p. 1-2.
70. Vargas E. La investigación en medicina de la altura en Bolivia, reseña histórica. Archivos Bolivianos de Historia de la Medicina 2005; 11:30-42.
71. Martínez de Vela B. Los Anales de la Villa de Potosí desde su Fundación hasta 1702. Ed. Archivo Boliviano; 1872.Tomo 1.p.27.
72. Penaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The Heart and Pulmonary Circulation in Children at High Altitudes: Physiological, Anatomical and Clinical Observations. Pediatrics 1964;34:568 –582.
73. Hurtado GL, Calderón. Hipoxia de altura en la insuficiencia cardiaca del lactante. Bol Soc Boliv Pediatr 1965; 9:11-23.

74. Hurtado A. Animals in High Altitude: Resident Man. In: Handbook of Physiology: Adaptation to the environment. Washington DC. American Physiological Society 1964;843-860.
75. Rodríguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S. Carotid Body Tumors in Inhabitants of Altitudes Higher than 2000 meters above Sea Level. *Head Neck* 1998;Aug 20 (5):374-378.
76. Pacheco-Ojeda L, Durango E, Rodriguez C, Vivar N. Carotid Body Tumors at High Altitudes: Quito, Ecuador, 1987. *World J Surg* 1988; Dec;12 (6):856-60.
77. Zubieta C. Altitude Adaptation through Hematocrit Changes. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 811-818.
78. Kolar P. Protection of the Heart Against Ischemic Injury conferred by Adaptation to Chronic Hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ* 2007;292: 224-230.
79. Berezovskii V.A. The Low and High Altitude Hypoxia Faces. Conference: II Chronic Hypoxia Symposium.2006; Aug 2-9 2006. La Paz –Bolivia.
80. Arias-Stella J, Saldaña M. The Terminal Portion of the Pulmonary Arterial Tree in People Native to High Altitude. *Circulation* 1963; 28:915–925.
81. Arias-Stella J, Castillo Y. The Muscular Pulmonary Arterial Branches in Stillborn Natives of High Altitudes. *Lab Invest* 1966;15:1951–1959.
82. Peñaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The Heart and Pulmonary Circulation in Children at High Altitudes: Physiological, Anatomical and Clinical Observations. *Pediatrics* 1964; 34:568 –582.

83. Lavandenz R. Persistencia del Conducto Arterioso en Adultos. Revista Médica 1974; 4:281-287. CNSS 2
84. Coudert et al. Características hemodinámicas en La Paz – Bolivia: Enfermedades del Tórax 1970; 2: 7-9.
85. Quijano et al. Hipertensión Pulmonar de la Altitud y Cardiopatías congénitas. Arch Inst Cardiol Méx 1965; 35: 89.
86. Richalet et al. Pulmonary Hypertension and Monge's Disease. PVRI review 2009;1:114-119.
87. Bellinger DC. Neurological and Behavioral Consequences of Childhood Lead Exposure. PloS Med 2008; e115.
88. Madhok AB, Ojama K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine Response in Children undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol 2006; 27:408-413.
89. Zeitlhofer J, Asenbaum S, Spiss C, Wimmer A, Maydr N, Wolner E. Central Nervous System Function after Cardiopulmonary Bypass. Eur Heart J 1993;14:885-890.
90. Lang N, Schmitz C, Lehner A, Fuchs F, Heath A, Freudenthal F, et al. Preclinical Evaluation of a new Self-Expanding Device for Closure of Muscular Ventricular Septal defects in a Pig Model. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2010;75:408-415.
91. Amin Z, Gu X, Berry JM. New Device for Closure of Muscular Ventricular Septal Defects in a Canine Model. Circulation 1999;100:320-8.

92. Gu X, Han YM, Titus JL. Transcatheter Closure of Membranous Ventricular Septal Defects with a new Nitinol Protesis in a Natural Swine Model. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2000;50:502-9.
93. Sigler M, Jux C. Biocompatibility of Septal Defect Closure Devices. *Heart* 2007;93:444-9.
94. Sigler M, Paul T, Grabitz RG. Biocompatibility Screening in Cardiovascular Implants. *Z Kardiol* 2005;94:383-91.
95. Kozlik.Feldmann R, Lang N, Lehner A, Sigler M, Schmitz C.,et al. Evaluation of a New Hybrid Technique for Closure of Muscular Ventricular Septal Defects in a Long Term Setting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:365-373.
96. Pelton A, Hodgson D, Russell S, Duerig T. SMST-97 Proceedings of the Second International Conference on Shape memory and Superelastic Technologies. Peter Hall: Methods of promoting solder wetting on nitinol. Asilomar Conference Center Pacific Grove, California, USA 1997. p.125.
97. Amplatzer K. Duct Occluder and Delivery System – Instructions for Use. AGA-Medical Corporation, Minnessotta, 2010.
98. Wong JA, Shim D, Khoury PR, Meyer RA. Validation of Color Doppler Measurements of Minimum Patent Ductus Arteriosus Diameters: Significance for Coil Embolization. *Am heart J* 1998;136 (4pt1):714-717.
99. Nuñez D, Carrillo G, Cassalett G, Franco J, Parra L, et al. Descripción de Resultados y Complicaciones Inmediatas del Cierre de Ductus con Coils. *Revista de la Facultad de Medicina* 2005; Vol 10 No 1, p. 35.

100. Miner JR, Gray RO, Stephens D, Biros MH. Randomized Clinical Trial of Propofol with and without Alfentanil for Deep Procedural Sedation in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2009; Sep;16(9):825-34.
101. Shook DC, Savage RM. Anesthesia in the Cardiac Catheterization Laboratory and Electrophysiology Laboratory. *Anesthesiol Clin* 2009; Mar 27(1):47-56.
102. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H. Prophylaxe der Infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007; 1: 243–50.
103. Nadja W., Björn P., Christoph N. Endokarditis-Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(28–29): 481–90.
104. Roy A. Use of Amplatzer Ductal Occluder to Close Severely Hypertensive Ducts. Utility of Transient Balloon Occlusion. *Indian Heart J* 2005;57: 332-336.
105. Stoupel E, Birk E, Kogan A. Congenital Heart Disease: Correlation with Fluctuations in Cosmophysical Activity, 1995-2005. *Int J Cardiol* 2009; 26; 135(2):207-10.

VII: Tabellen

Übersicht:

Tabelle 1: Anteil offener Ductus in der Gruppe angeborener Herzfehler

Tabelle 2: Risikoanalyse über 1160 Patienten mit einem vergleichbaren Okkluder (ADO I von AGA medical - USA)

Tabelle 3: Okkludergrößen

Tabelle 4: Herkunftshöhe, Geschlecht, Alter und Gewicht der Patienten

Tabelle 5: Ductusmaße und Größe des eingesetzten Verschlusssystems

Tabelle 6 : Invasive Blutdruckmessungen in der Pulmonalarterie und in der Aorta vor dem Ductusverschluss (mmHg bzw. Druckverhältnis)

Tabelle 1: Anteil offener Ductus in der Gruppe angeborener Herzfehler			
Region	Referenz	Höhe in m	%
New York	Keith JD, et al. Heart disease in infancy and childhood. McMillan Comp, New York 1958.	0	9,8
Minnessota	Feldt RH, et al. Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted county, Minnesota 1950-1969. Mayo Clin Proc 1971;46:794-799	0	14
Deutschland	Schmalz AA, et al. Spezielle Herzdiagnostik im 1. Lebensjahr. Pädiatr Prx 14:595-604	0	3,3
Minessota	Anderson RC, et al. Ten year and longer follow up of 1000 consecutive children with cardiac malformations; the University of Minnessota experience. In: Engle AM, Perloff JK (eds) Congenital heart disease after surgery Yorke Medical Books, USA 1983.	0	10
Deutschland	Apitz J. Über die Lebensaussichten von Säuglingen mit kongenitalen Angiokardiopathien. Mschr Kinderheilkd 1967; 115:365-371	400	6,2
Schweden	Carlgreen L-E. The incidence of congenital heart disease in Gotheburg. Proc Ass Eur Paed Cardiol 1969; 5:2-8	100	10
Tibet	Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. J Am Coll Cardiol 1988; 12(1):224-.	2200	14
Haidong	Chen QH, et al. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. Chin Med J (Engl) 2008; 121(24):2469-72.	2535	22
La Paz	Heath A, et al. Echocardiographic findings in children living at 3600m: Weltkongress für Echokardiographie, Cartagena, Kolumbien, Februar 2008.	3600	19
Huangnan	Chen QH, et al. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. Chin Med J (Engl). 2008; 121(24):2469-72.	3600	14
Tintaya	Huicho L., et al. Cardiopulmonary pathology among children resident at high altitude in Tintaya, Peru: a cross-sectional study. High Alt Med Biol 2006; 7(2):168-79	4000	20
Guoluo	Chen QH, et al. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. Chin Med J (Engl) 2008; 121(24):2469-72.	4200	51

Tabelle 2: RISIKOANALYSE ÜBER 1160 PATIENTEN MIT EINEM VERGLEICHBAREN OKKLUDER (ADO I von AGA medical-USA)					
Leichte Komplikationen	%	Mittelgradige	%	Schwerwiegende	%
		Komplikationen		Komplikationen	
Hämatom an der Punktionsstelle	0,83% (9 Pt)	Femoralpulsverlust	0,52% (5 Pt)	Okkluderprotrusion in die Pulmonalarterie mit Gradient	0,18% (2 Pt)
Okkluderprotrusion in der Aorta descendens	0,63% (7 Pt)	Hämolyse	0,50% (5 Pt)	Pseudoaneurysma	0,18% (2 Pt)
Transitorischer peripherer Pulsverlust	0,52% (5 Pt)	Abgeschwächter Femoralpuls	0,45% (4 Pt)	Embolisation des Devices mit chirurgischer Bergung	0,09% (1 Pt)
Abgeschwächter peripherer Puls	0,18% (2 Pt)	Transfusionsbedürftige Blutung	0,18% (2 Pt)	AV-Fistel der rechten Femoralgefäße	0,09% (1 Pt)
Arrhythmie	0,18% (2 Pt)	Embolisation mit interventioneller Bergung	0,18% (2 Pt)		
Pigtailkatheter Fraktur	0,18% (2 Pt)	Protrusion in die Aorta mit Gradient	0,18% (2 Pt)		
Allergische Reaktion	0,09% (1 Pt)	Laryngospasmus	0,09% (1 Pt)		
Protrusion in die Pulmonalarterie ohne Gradient	0,09% (1Pt)				
Nicht transfusionsbedürftige Blutung	0,09% (1 Pt)				
Total	2,70%		2,10%		0,54%
Anteil an allen Komplikationen	48,39%		38,71%		12,90%

Tabelle 3: Okkludergrößen					
Minimale Ductusgröße = Okkludergröße (MD)	Stent (mm)	Disk (mm)	Länge (mm)	Drahtstärke (inch)	Empfohlenes Einführbesteck (French); maximale Länge 90 cm
2mm	4	8	6,5	0,004±0,0004	5F
3mm	5,5	10	7	0,004±0,0004	5F
4mm	7	12	8,5	0,004 0,0004	5F-6F
5mm	8,5	14	9,5	0,005±0,0004	6F
6mm	10	16	11	0,005±0,0004	7F
7mm	11,5	18	12	0,005±0,0004	7F
8mm	13	20	13,5	0,006±0,0004	9F

Tabelle 4: Geschlecht, Alter, Gewicht und Herkunftshöhe der Patienten					
N	Geschlecht	Alter bei der Diagnosestellung (J)	Alter bei der Intervention (J)	Gewicht (Kg)	Herkunftshöhe (m)
1	M	0,5	0,92	8,2	3600
2	F	10,3	10,6	25	3600
3	M	1,9	1,91	9	2800
4	F	16,9	16,91	60	4000
5	F	3,6	3,6	17,5	3600
6	F	17,6	17,83	53,3	3400
7	F	8,9	9	35	2600
8	M	12,25	12,5	36	4000
9	M	1,5	1,75	8,1	4000
10	F	30,75	30,75	49	4000
11	F	4	4,25	14	3600
12	F	8,1	9,4	24	4000
13	M	4,2	4,25	14,5	2800
14	F	6	6	17	2800
15	M	2,7	2,75	11	2800
16	F	18,08	18,25	51	4200
17	F	3,2	3,25	11	2800
18	M	2,08	2,16	10,7	3800
19	F	20,25	20,4	41	3600
20	F		5,83	20	2800
21	F	18	18	48,6	2600
22	F	0,58	4,91	27	3600
23	M	26,5	27,16	61	2600
24	F	15,1	15,25	24,5	2600
25	F	7	11	46,5	2600
26	F	2,3	2,4	11	3600
27	F	1,5	1,75	9,95	3600
28	F	0,8	0,83	36	2800
29	M	3,75	3,75	17,8	2600
30	F	7,5	7,5	19	2600
31	M	11,6	11,75	27	4200
32	F	16,83	17,91	38	2900
33	M	18	18,08	54	4000
34	M	16	16,08	54	4000
35	M	11,6	11,91	28	4000
36	F	0,8	0,83	7	2600
37	M	11,25	11,33	26	2600
38	M	1	0,58	9	2800
39	F	1,5	1,75	9,3	2600
40	F	6,75	7	20	3600
41	M	17,75	17,83	43,7	2600
42		18,5	18,5	53	2600
43	F	4,4	4,4	20	2600
44	M	10,83	11,08	42	4000
45	F	0,83	3,16	14,6	2600
46	F	5,25	6,16	16,8	3600
47	F	9,83	10	33	2600
48	M	3,16	3,25	13,4	2600
49	M	0,08	0,75	5,25	4000
50	F	17,91	18,08	46	3600
51	F	8,6	9,0,8	29	4000


Tabelle 5: Ductusmessungen und Größe des eingesetzten Verschlusssystems									
N	Minimaler Durchmesser	Ø Aortenampulle	Länge	Krichencko	Okkluder	Masse des Devices			Anzahl der Membranen
						Stent (mm)	Retentionsscheibe (mm)	Länge (mm)	
1	6,15	9,18	19,4	C	4	8,5	14	19	3
2	7,9	5,71	12,5	C	6	11,5	18	12	4
3	3,5	16	17	A	3	7	14	16	3
4	4,73	9,35	5,93	A	3	7	12	8,5	3
5	1,74	6,62	3,62	A	1	4	8	6,5	2
6	3,7	14	10,56	A	3	7	12	8,5	3
7	1,8	17,2	15	A	2	5,5	10	7	2
8	8	20	24	A	7	13	20	13,5	4
9	4,52	10,97	12,09	A	3	7	12	8,5	3
10	2,8	12	10	A	2	5,5	10	7	2
11	4,72	6,32	14,52	A	3	7	12	8,5	3
12	6,87	6,87	12,11	C	6	11,5	18	12	4
13	4,5	12	12	A	3	7	12	8,5	3
14	5	13	10	A	4	8,5	14	9,5	3
15	5	19	14	A	5	10	16	11	3
16	6,34	10,54	5,29	A	6	11,5	18	12	4
17	13	16	15	C	*custom device*	18	22	13	4
18	4,34	8,85	13,74	C	4	8,5	14	9,5	3
19	2,05	6,56	5,59	A	1	4	8	6,5	2
20	2	10	5	B	2	5,5	10	7	2
21	3,4	5,6	10	B	4	7	12	8,5	3
22	5,1	9,6	14	A	4	7	12	8,5	3
23	8	20	26,8	C	6	11,5	18	12	4
24	3,77	3,77	8,67	B	3	7	12	8,5	3
25	8	18	18,4	A	7	13	20	13,5	4
26	3,1	8,3	4,7	A	2	5,5	10	7	2
27	1,89	3,99	5	A	1	4	8	6,5	2
28	2,2	9,3	5,2	A	2	5,5	10	7	2
29	5,5	9,8	10	C	5	10	16	11	3
30	4	9	5	A	3	7	12	8,5	3
31	5,9	14,02	13,47	B	5	10	16	11	3
32	7,2	13,94	8,49	B	6	11,5	18	12	4
33	8,38	8,38	15	C	7	13	20	13,5	4
34	2,62	6,97	13	A	1	4	8	6,5	2
35	7,5	10,02	10,9	C	7	13	20	13,5	4
36	3,3		7,2	A	2	5,5	10	7	2
37	8	20	20,8	C	7	13	20	13,5	4
38	4	10,7	10	B	3	7	12	8,5	3
39	5,2	8,6	10,7	A	5	10	16	11	3
40	2,33	6,95	9,66	A	3	5,5	10	7	3
41	4,7	13,5	9	A	4	8,5	14	9,5	3
42	4,6	8,1	10	A	3	7	12	8,5	3
43	3	8	8	A	3	7	12	8,5	3
44	2,34	9,5	19,86	A	3	5,5	10	7	3
45	2,5	3	6	A	1	4	8	6,5	2
46	8,38	20	15	C	4	13	20	13,5	3
47	6,7	10	5	B	5	10	16	11	3
48	3,5	7,1	11	D	3	11,5	18	12	3
49	4,36	5,44	16,55	C	3	7	12	8,5	3
50	5	18,9	14,3	A	4	8,5	14	9,5	3
51	4,66	6,63	9,81	A	5	8,5	14	9,5	3

Tabelle 6 : Invasive Blutdruckmessungen in der Pulmonalarterie und in der Aorta vor dem Ductusverschluss (mmHg bzw. Druckverhältnis)

N	SLD prä	DLD prä	MLD prä	SLD post	DLD post	MLD post	AoSD prä	AoDD prä	MAoD prä	Diff. Druck prä	AoSD post	AoDD post	MAoD post	Diff. Druck post	Index AoD/LD prä	Index AoD/LD post
1	67	21	36	42	10	20	85	34	51	51	94	54	67	40	78,82%	44,60%
2	83	43	56	57	29	38	112	55	74	57	138	82	100	56	74,11%	41,30%
3	86	48	60	79	43	55	88	50	62	38						
5	28	15		26	11		94	59		35	108	78		30	29,78%	24,07%
6	67	45	52	39	17	24	117	55	75	62	146	72	96	74	57,26%	26,71%
8	52	28	36	28	8	14	83	50	61	33	129	83	98	46	62,65%	21,70%
9	55	27	42	60	7	35	58	30	45	28	90	40	64	50	95%	67%
10	30	12	18	26	10	15	113	61	78	52	122	66	84	56	27%	21%
11	66	44	51				86	40	55	46	95	63	73	32	77%	
12	74	34	25	48	10	22	77	38	51	39	101	62	75	39	96%	48%
13	53	20	31	28	8	14	109	42	64	67	89	54	65	35	49%	31%
14	53	28	36	45	13	23	95	47	63	48					56%	
15	28	12	17	28	12	17										
16	49	29		36	5		121	62		59	120	68		52	40%	30%
17	92	50	64	72	43	52	95	56	52	39	97	49	48	48	97%	74%
18	67	33	44	42			70	30	43	40	68	37	47	31	96%	62%
19	21	10	13	22	11	14	93	45	61	48	131	86	101	45	22,58%	16,79%
20	35	17	22	35	17	23	127	69	99	58	127	69	88	58	27,56%	27,55%
21	42	14	27	29	9	19	104	63	83	41	100	64	83	36	40,38%	29,00%
22	66	43	50	48	9	22	104	46	65	58	114	77	89	37	63,46%	42,10%
26	57	32	40	42	15	24	85	39	54	46	109	72	84	37	65,50%	38,53%
27	29	13	18	21		5	80	36	50	44	77	44	55	33	36,25%	27,27%
28	33	15	21	38	17	25	117	77	96	40	117	77	96	40	28,21%	32,47%
29	42	20	32	43	18	28	68	39	53	29	106	64	87	42	61,76%	40,56%
30	40	23		51	23		90	50		40	77	47		30	44,44%	66,23%
31	62	37	45	30	20	26	90	45	60	45	133	85	101	48	68,80%	22,55%
32	44	25	31,3	27		9	148	48	81,3	100	107	72	83,6	45	29,72%	25,23%
33	52	25	34				139	62	87	77	127	62	83	65	37,41%	
34	29	15		32	13		90	64		26	102	78		24	32,00%	31,37%
35	61	32	41	64	37	46	76	36	49	40	105	55	71	60	80,26%	60,95%
36	40	18	25	16	5	8	60	39	46	21	66	38	47	28	66,66%	24,24%
38	36	21	22	26	8	14	95	44	69	51	95	44	69	51	37,89%	27,36%
39	38	25	29	33	6	15	81	32	48	49	88	45	59	53	46,91%	37,50%
40	28	16		25	6		93	64		29	104	69		35	30,10%	24,03%
41	45	19	27	39	14	22	110	40	63	60	114	62	79	52	40,91%	34,21%
42	30	11	17	32	7	15	105	63	77	42	110	70	83	40	28,57%	29,09%
43	43	31		38	27		87	49		38	80	64		16	49,42%	47,50%
44	50	29	36	36	12	20	94	52	66	42	113	79	90	34	53,19%	31,85%
45	38	9	20	40	6	20	80	49	63	31	109	50	68	59	47,50%	36,69%
46	67	45	52	52	34	19	126	65	85	61	126	65	85	61	53,17%	41,26%
47	35	13	20,3	38	15	22,6	80	50	60	30	85	65	71,6	20	43,75%	44,70%
48	52	24	37	41	19	30	94	49	70	45	94	50	69	44	55,32%	43,61%
49	55	26	35	55	26	35	66	36	46	30	67	38	47	19	83,33%	82,00%
50	39	25	29	30	12	18	128	72	90	56	136	82	102	54	30,47%	22,00%
51	94	60	71	75	50	58	140	70	93	70	130	80	96	50	67,14%	57,69%

VIII: Anhang

1. Zulassung der Ethikkommission



COMISIÓN DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO

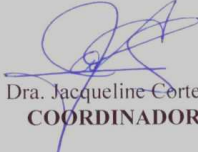
A quien corresponda:

La Comisión de Ética de la Investigación (CEI) del Comité Nacional de Bioética, tiene a bien informar que fue presentado a la CEI, para su revisión y aval ético el proyecto titulado: **“Eficacia y seguridad del dispositivo « Nit-Occlud PDA-R » en el cierre percutáneo del conducto arterioso persistente (ductus) de 2 – 8 mm en pacientes diagnosticados por ecocardiografía y tratados por vía intervencionista en los Centros Especializados, periodo 2009 – 2010”**, por el Centro de Especialidad Médica – Kardiozentrum, La Paz – Bolivia, cuya Investigadora Responsable es la Dra. Alexandra Heath.


Dicho proyecto fue evaluado, bajo la normativa internacional en ética de la investigación (Pautas CIOMS/OMS, Helsinki, AMM) donde se incluyen los criterios éticos que se deben tomar en cuenta para investigaciones que involucren seres humanos:

1. Validez científica (proyecto que cumpla con todo el rigor de la metodología científica)
2. Selección equitativa de la muestra (tipo de individuos que entran al estudio, tomando en cuenta principalmente a grupos vulnerables)
3. Validez social (pertinencia, atinencia y relevancia del proyecto)
4. Relación Riesgo/Beneficio (donde el riesgo sea mínimo(s) y mayor el beneficio(s) para los sujetos de estudio)
5. El Consentimiento Informado (documento redactado de una manera clara, comprensible y lo suficientemente informativo para el sujeto de investigación, que refleje el respeto a su autonomía)

Una vez verificadas las correcciones hechas por el equipo investigador, en base a las observaciones de la CEI, es que se tiene a bien certificar que el mencionado proyecto cumple con todos los requisitos éticos arriba mencionados, por lo que los miembros del CEI otorgan el **CERTIFICADO DE AVAL ÉTICO**, por la gestión 2009, al proyecto **“Eficacia y seguridad del dispositivo « Nit-Occlud PDA-R » en el cierre percutáneo del conducto arterioso persistente (ductus) de 2 – 8 mm en pacientes diagnosticados por ecocardiografía y tratados por vía intervencionista en los Centros Especializados, periodo 2009 – 2010”**, el mismo que puede proseguir con su ejecución.


Dra. Jacqueline Cortez G.
COORDINADORA

La Paz, 8 de junio del 2009



IX: Lebenslauf

1. Persönliche Daten:

Name: Alexandra Heath-Freudenthal
Geburtsdatum: 20. Mai 1966
Ort: La Paz - Bolivien

2. Ausbildung:

1983: Deutsche Schule "Mariscal Braun", La Paz
1991: Universität "San Andrés", La Paz: Abschluss des
Medizinstudiums.

3. Familiengründung:

1987 Heirat mit Franz Peter Freudenthal
1988 Geburt unseres Sohnes Mateo
1989 Geburt unseres Sohnes Pablo
1999 Geburt unserer Tochter Sofia

3. Facharztausbildung:

1993-1998: Friedrich Wilhelm Universität in Bonn und
Technische Hochschule in Aachen (RWTH):
Facharztabschluss als Kinderärztin

1998- 2001: Technische Hochschule in Aachen (RWTH):
Facharztabschluss als Kinderkardiologin

4. Fachliche Erfahrung

09/91-12/91 und

08/92-08/93 Assistenzärztin in der Allgemeinmedizinischen Praxis
"Gran Poder", in La Paz sowie in Siedlungen der
Hochebene (Altiplano) und in den Yungas
(Tropisches Gebiet)

01/92-07/92 Kinderklinik in La Paz: Assistenzärztin

06/92-09/93 Projekt „Centinela de la Salud" („Gesundheits-
wachposten"). Entwurf von Material für medizinische
Grundkonzepte. Führung von Seminaren in der
ganzen bolivianischen Republik.

12/01-01/03 Planung, Organisation und Verwirklichung des
Projektes „Hospital Andino Alternativo Chimborazo"
in Riobamba - Ecuador (Krankenhaus der Diözese,
finanziert von der Europäischen Union).

01/03-dato Planung, Organisation und Verwirklichung des
"Kardiozentrum".

Kardiologisches Ambulatorium mit allen diagnostischen Möglichkeiten zur Behandlung angeborener und erworbener Herzkrankheiten.

12/05-dato Organisation und Durchführung von Projekten des „Vereins zur Unterstützung herz- und gefässkranker Kinder in Bolivien e.V.“

11/03-dato Enge Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik von La Paz, dem Kreiskrankenhaus “Holandés” von El Alto und dem staatlichen Kinderkrankenhaus von La Paz.

10/04-05/05 Programm der Vereinten Nationen (UNDP): Medical Consulting für “Diagnostische Untersuchung und Behandlung der Chagas-Krankheit”.

X: Danksagung

Eine Arbeit, aus welchem Bereich auch immer, ist das Ergebnis der Bemühungen von vielen, nicht nur von einem. Deswegen möchte ich an erster Stelle unseren Arbeitsteams im Kardiozentrum und der Firma pfm für die exzellente Zusammenarbeit und der Verwirklichung eines Traumes danken: Unseren kleinen Patienten eine Hoffnung geben zu können.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Netz, dass er mich in seiner Arbeitsgruppe als Doktorandin aufgenommen und meine Arbeit stets unterstützt hat.

Mein Dank, Bewunderung und Respekt für Herrn Dr. med. Franz Peter Freudenthal für seine Genialität und Kreativität, ohne die es keinen Fortschritt gegeben hätte.

Mein spezieller Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann. Seine Selbstlosigkeit, Ethik, Disziplin und Ordnung haben diese Arbeit zum Ziel gebracht Er ist ein Vorbild für mich. Und seiner Frau Regina Feldmann für die freundliche Überarbeitung der auch nach der neuen Rechtschreibreform schweren deutschen Sprache, bis weit in die Nacht hinein.

Vielen Dank an Frau Dr. Annette Steinich und Frau Inge Von Alvensleben für die endgültige Korrektur des Manuskripts.

Ich danke Frau Dr. Nora Lang und Herrn PD Dr. Christoph Schmitz für die Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche.

Besonders möchte ich meiner Familie für ihre Großzügigkeit und Geduld mit mir danken, vor allem Marita, Franz, Mateo, Pablo und Sofia.

Zu guter Letzt mein Dank an diejenigen, die ihr Leben in unsere Hände geben: Unseren Patienten, insbesondere denen, die an dieser Studie teilgenommen haben.

München, 2. Februar 2010.

Agradecimiento:

Un trabajo, no importa en qué ámbito, es el resultado del esfuerzo de muchas personas y no solo de una. Por eso deseo agradecer al equipo de trabajo de Kardiozentrum y PFM Bolivia por la excelente cooperación para lograr realizar un sueño: Darles una esperanza de vida a nuestros niños cardiópatas.

Agradezco al Prof. Dr med Dr HC Netz por aceptarme como doctorante y apoyar mi trabajo.

Mi respeto y admiración al Dr med Franz Freudenthal por su genialidad y creatividad, esenciales para avanzar.

Un agradecimiento muy especial a mi tutor el Dr. Rainer Kozlik-Feldmann, sin cuyo espíritu de orden y disciplina no hubiera llegado a culminar la disertación, por poner a mi disposición incluso su oficina y a su esposa, Sra. Regina Feldmann por su colaboración en corregir mis faltas de idioma.

Muchísimas gracias también a la Dra Annette Steinich y a Inge Von Alvensleben por la corrección final del manuscrito.

Una vez más agradezco a mi familia, Marita, Franz, Mateo, Pablo y Sofía por su eterna paciencia y apoyo.

Por fin, gracias a aquellos que nos enseñan con sus vidas, poniéndolas en nuestras manos: Nuestros pacientes.

Munich, 2 de febrero de 2010