Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

Klinisches Outcome von Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Lea Dommer

geboren in Nürtingen

2021

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. T. Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. M. Keßler
2. Berichterstatter:	PD Dr. W. Öchsner
Tag der Promotion:	02.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klinik des erworbenen VSD 1

1.2 Therapeutische Optionen 2

1.3 Zielsetzung der Arbeit 4

2 Material und Methoden 6

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign 6

2.2 Verfahren der statistischen Auswertung 8

2.3 Definition verwendeter klinischer Begriffe 9

3 Ergebnisse 13

3.1 Deskriptive Statistik der gesamten Kohorte 13

3.2 Einflussfaktoren auf das Outcome 25

3.3 Vergleich der Therapieformen 35

3.3.1 Konservative Therapie im Vergleich zum VSD-Verschluss 36

3.3.2 Operative im Vergleich zur interventionellen Therapie 42

3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede 48

4 Diskussion 55

4.1 Krankheitsbild des erworbenen VSD 55

4.2 Letalität des erworbenen VSD 59

4.3 Evaluation der VSD-Therapie 64

4.3.1 Therapieverfahren 64

4.3.2 Therapiezeitpunkt 72

4.4 Geschlechtsspezifisches Risikoprofil 75

4.5 Limitationen, Fazit und Ausblick der vorliegenden Arbeit 79

5 Zusammenfassung 82

6 Literaturverzeichnis 84

Abbildungsverzeichnis 94

Tabellenverzeichnis 96

Lebenslauf 99

Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASD	Vorhofseptumdefekt
CK	Creatinkinase
CK-MB	Myokardtypische Creatinkinase
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVF	Linksventrikuläre Funktion
MCS	Mechanische Kreislaufunterstützung
n	Anzahl
NT-proBNP	N-terminales Vorläuferpeptid des B-Typ natriuretischen Peptids
PCI	Perkutane koronare Intervention
Qp/Qs	Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SYNTAX	Score zur Beurteilung einer KHK
TAPSE	Trikuspidalringexkursion
TIMI	Klassifikation des koronaren Blutflusses
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klinik des erworbenen VSD

Als Ventrikelseptumdefekt (VSD) bezeichnet man einen Substanzdefekt in der Kammerscheidewand des Herzens, wodurch eine offene Verbindung, ein sogenannter Shunt, zwischen linkem und rechtem Ventrikel entsteht. Überwiegend werden diese angeboren und treten im Rahmen eines unvollständigen Verschlusses des Septums auf ventrikulärer Ebene auf. So ist der VSD mit 25% bis 30% aller angeborenen Herzfehler die häufigste kongenitale kardiale Fehlbildung [34]. Davon abzugrenzen sind erworbene VSD. Diese erworbenen VSD werden in der Literatur als seltene Ereignisse beschrieben, denen unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen können. Als Ursachen für die Ruptur des interventrikulären Septums werden primär Myokardinfarkte, Thoraxtraumata, Operationen am Herzen und Infektionen des Myokards oder in vereinzelten Fällen des Endokards beschrieben [17, 57]. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich jedoch im Wesentlichen auf postischämische VSD als Komplikation akuter Myokardinfarkte, während keine Fälle einer infektiösen oder traumatischen Genese berichtet werden. Diese Defektformation im Rahmen eines ACS wird durch inflammatorische Prozesse einschließlich ausgeprägter Nekrosen im infarzierten Myokard begünstigt [53]. Die Häufigkeit einer solchen ischämischen VSD-Pathogenese ist mit einer aktuellen Inzidenz von lediglich 0,17% bis 0,31% aller diagnostizierten akuten Myokardinfarkte sehr gering [10, 42]. Initial wurde dieses Krankheitsbild des erworbenen VSD nach Myokardinfarkt erstmals 1846 durch Latham beschrieben [37, 40].

Klinisch manifestiert sich der neu entstandene, erworbene VSD häufig mit einer rapide einsetzenden und unvorhersehbaren klinischen sowie hämodynamischen Verschlechterung [10, 27]. Weiter ist das Auftreten eines neuen systolischen Herzgeräusches hinweisend [27, 44]. Bei Verdacht auf einen VSD sollte unverzüglich eine weiterführende Diagnostik mittels Echokardiographie zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose durchgeführt werden [1, 26, 27]. Eine präzisere Quantifizierung des Shunts erfolgt mit Hilfe einer Herzkatheteruntersuchung [27]. Diese häufig letale Komplikation infolge eines akuten Myokardinfarkts bedarf einer raschen

Erkennung sowie der zeitnahen Einleitung einer adäquaten und intensiven Therapie [26].

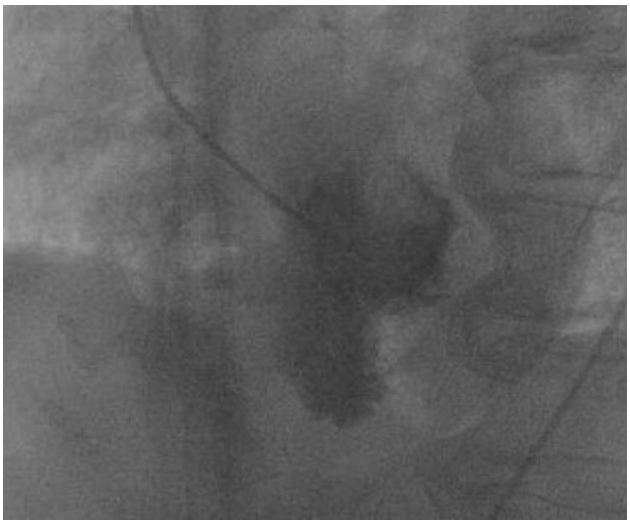

Abbildung 1: Darstellung eines erworbenen, postischämischen Ventrikelseptumdefekts mittels Laevokardiographie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, aufgenommen am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2010

Trotz einer ausgeprägten Reduktion der VSD-Inzidenz [19, 45], begleitet von wichtigen Fortschritten in der medikamentösen sowie in der invasiven Therapie [10, 20], stellt der erworbene VSD nach Myokardinfarkt weiterhin eine große klinische Herausforderung dar. Diese erworbenen, ischämisch bedingten VSD sind auch heutzutage mit einer unverändert hohen Letalität assoziiert [10, 20, 53].

Einige Studien lieferten erste Hinweise dahingehend, dass das weibliche Geschlecht mit einem besonders ungünstigen Risikoprofil bezüglich dieser erworbenen VSD assoziiert ist, sowohl hinsichtlich der Inzidenz [12, 20, 45] als auch der Letalität [9, 20]. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede beim Myokardinfarkt werden heutzutage aufgrund zahlreicher nationaler sowie internationaler Untersuchungen zunehmend besser verstanden [21]. Bezüglich des postischämischen VSD existieren trotz erster Hinweise bisher jedoch keine Studien, die sich speziell mit dieser Fragestellung befassen.

1.2 Therapeutische Optionen

VSD können entweder im Rahmen einer Operation oder Intervention verschlossen werden oder aber im Sinne eines konservativen Vorgehens alleinig medikamentös

behandelt werden. Einheitlich wird in der gegenwärtigen Literatur ein ungünstiges Outcome bei konservativer Therapie mit Letalitätsraten von über 90% beschrieben [9, 12, 45]. Hingegen zeigt sich bezüglich des VSD-Verschlusses ein prognostisch günstiger Einfluss auf das Outcome [12, 20, 45]. Von ersten Erfahrungen zum operativen VSD-Verschluss wurde 1957 berichtet [11, 47]. Jahrelang stellte das operative Vorgehen die Therapie der Wahl bei postischämischen VSD dar [9]. Die gegenwärtigen amerikanischen Leitlinien der ACC/AHA (2013) sowie der europäischen ESC (2017) empfehlen weiterhin einen operativen VSD-Verschluss als primäre Strategie [27, 44]. 1998 wurden die ersten VSD im Rahmen einer Intervention verschlossen [39, 47], sodass dieses Verfahren heutzutage eine Alternative zur Operation darstellt. Dennoch existiert bezüglich dieser Therapieoption noch keine Evidenz, die einen höheren prognostischen Nutzen gegenüber der Operation belegt, sodass die aktuelle Literatur die Intervention bisher als eine Einzelfallentscheidung bei ausgewählten Patienten mit dem Ziel einer initialen Stabilisierung und als Überbrückungsmöglichkeit bis zum definitiven operativen Verschluss beschreibt [9, 20]. So wird der perkutane Defektverschluss in den Leitlinien der ACC/AHA (2013) lediglich zur initialen hämodynamischen Stabilisierung von VSD-Patienten empfohlen, denn die hohe Rate residueller Shunts nach Intervention garantiert keinen definitiven Defektverschluss im Rahmen dieses Therapieverfahrens [44]. Hingegen wird die Katheterintervention in den aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2017 bereits als alternative Methode für die Zukunft bewertet [9, 27]. In den letzten Jahren ist eine kontinuierliche Zunahme an interventionellen VSD-Verschlüssen zu verzeichnen [20]. Diese Entwicklung in der Therapie der postischämischen VSD zugunsten einer Intervention ist analog zu den Veränderungen bezüglich der Revaskularisation beim ACS, denn die katheterbasierte PCI wird in den Leitlinien der ESC sowie der deutschen DGK bereits als Therapie der Wahl bei einem akuten Myokardinfarkt präferiert [16, 26].

Der interventionelle VSD-Verschluss im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung wird mit Hilfe von Occluder-Systemen realisiert. Dieses Hilfsmittel besteht aus zwei Scheiben, die über eine kurze Taille miteinander verbunden sind. Das schmale Zwischenstück kommt in dem Defekt selbst zu liegen, während sich die beiden Schirme jeweils im linken beziehungsweise im rechten Ventrikel entlang der septalen Wand ausrichten. Speziell für den Einsatz bei Myokardinfarktpatienten mit erworbenen, postischämischen VSD entwickelte der Hersteller Amplatzer

den P.I. Muscular VSD Occluder, um diese besondere Art der Septumdefekte zu verschließen [60].

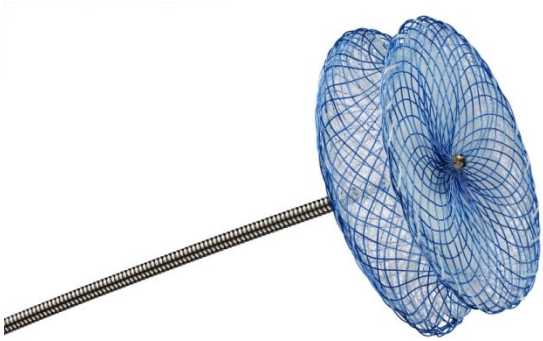

Abbildung 2: Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder, welcher speziell für postischämische VSD entwickelt wurde, mit freundlicher Genehmigung von Abbott (P.I. = Post-infarct, VSD = Ventrikelseptumdefekt)



Abbildung 3: Ein in einem erworbenen VSD eingesetzter, entfalteter P.I. Muscular VSD Occluder, aufgenommen bei einer Herzkatheteruntersuchung am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2015 (VSD = Ventrikelseptumdefekt, P.I. = Post-infarct)

Der Occluder selbst besteht aus einem Nitinolgeflecht, das im Laufe der Zeit von organisiertem Thrombus ausgefüllt wird [9] und später endothelialisiert [59]. Die komplexe Natur der postischämischen VSD mit einer großen anatomischen Variationsbreite bezüglich Größe und Verlauf durch das Septum hindurch erschwert einen permanenten Verschluss mit Hilfe einheitlicher Occluder [9, 49], sodass in der klinischen Praxis auch andere Occludersysteme eingesetzt werden [59, 62].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Das Krankheitsbild des erworbenen VSD als mechanische Komplikation eines akuten Myokardinfarkts ist noch weitgehend unerforscht. Die niedrige Inzidenz erschwert die weitere Analyse, sodass der Großteil aller diesbezüglich durchgeführten Studien lediglich kleine Fallzahlen umfasst oder sogar auf individuellen Erfahrungen beruht. Das Verständnis dieser Erkrankung ist dementsprechend begrenzt. Insbesondere die Frage nach der optimalen Versorgung von VSD-Patienten ebenso wie die Möglichkeit der Etablierung des interventionellen VSD-Verschlusses als endgültiger Therapieansatz sollten weiter evaluiert werden. Für postischämische VSD ist eine schlechte Prognose mit einer hohen assoziierten

Letalität belegt, besonders auch für das weibliche Geschlecht. Vor dem Hintergrund einer wachsenden Evidenz bezüglich eines ungünstigeren Outcomes bei weiblichen Infarktpatienten stellt sich die Evaluation eines potentiellen Einflusses des Geschlechts auf den klinischen Verlauf sowie die Prognose nach erworbenem VSD als unverzichtbar dar.

Zusammenfassend beschäftigen sich die nachfolgenden Analysen vorrangig mit folgenden spezifischen Fragestellungen:

- Welche Risikofaktoren begünstigen die Entwicklung eines erworbenen VSD?
- Welche Faktoren stellen Prognosemarker dar und könnten sich als Prädiktoren für die Letalität etablieren?
- Was stellt die optimale Therapie von Patienten mit erworbenem VSD, sowohl in Bezug auf das Therapieverfahren als auch hinsichtlich des Verschlusszeitpunktes, dar?
- Kann sich der interventionelle VSD-Verschluss bewähren und birgt dieser das Potenzial sich zur Standardtherapie zu etablieren?
- Gibt es analog zu den Erkenntnissen beim Myokardinfarkt geschlechtsspezifische Unterschiede?

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden die methodischen Hintergründe der vorliegenden Arbeit sowie das Vorgehen bei der statistischen Analyse dargestellt. Zudem werden einige Begriffe aus der klinischen Routine erläutert, auf die im Weiteren zurückgegriffen wird.

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Das im Rahmen dieser Dissertation untersuchte Patientenkollektiv umfasst insgesamt 21 Patienten. In diese Kohorte wurden alle Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Ulm mit der Diagnose eines erworbenen VSD im Zeitraum von 2001 bis einschließlich 2019 eingeschlossen.
Somit handelt es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische retrospektive Untersuchung von Patientendaten, die bereits im Vorfeld im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden waren. Dieses retrospektive Studiendesign wurde aufgrund der niedrigen Inzidenz des erworbenen VSD nach Myokardinfarkt (0,17% bis 0,31% aller akuten Myokardinfarkte [10, 42]) gewählt. Für die Analyse dieses seltenen Krankheitsbildes war ein prospektives Vorgehen nicht geeignet, da dieses mit einer sehr langen Zeitspanne zur Datenerhebung verbunden gewesen wäre. Somit wurde die retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten als die am besten geeignete Variante bewertet.
Die Identifikation der Patienten erfolgte über eine Abfrage des Patientenverwaltungssystems SAP. Dort wurden die Patienten anhand ihrer Codierung nach ICD-10, dem gängigen internationalen Klassifikationssystem für Erkrankungen und Diagnosen, ausfindig gemacht. Die Diagnose eines erworbenen VSD wird gemäß dieser Klassifikation als I23.2: „Ventrikelseptumdefekt als akute Komplikation nach akutem Myokardinfarkt“ oder als I51.0: „Herzseptumdefekt, erworben“ verschlüsselt [15]. Alle Patienten mit dieser Verschlüsselung I23.2 oder I51.0 als Haupt- oder als Nebendiagnose wurden in die Kohorte aufgenommen. Weitere Patienten wurden durch die Suche nach den durchgeführten Verfahren zum VSD-Verschluss gemäß dem OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) sowie durch die Abfrage der verwendeten Occluder-Systeme identifiziert.

Insgesamt ergab diese Abfrage über die SAP-Software des Universitätsklinikums Ulm nach den oben genannten Kriterien in den Jahren 2001 bis 2019 eine Kohorte von 50 Patienten. Dies entsprach in etwa auch der erwarteten Patientenanzahl, die durch eine im Vorfeld durchgeführte Hochrechnung vermutet wurde. Diese Schätzung basierte auf der Inzidenz des erworbenen, postischämischen VSD. Gemäß der Literatur trat ein solcher Defekt früher in 1% bis zu 2% der Myokardinfarkte auf, wobei heutzutage in Zeiten der modernen Revaskularisation eher von niedrigeren Inzidenzen im Bereich von 0,2% ausgegangen wird [19, 45]. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass am Universitätsklinikum Ulm jährlich in etwa 500 Patienten mit akutem Myokardinfarkt behandelt werden (2015: 542 Fälle [66], 2016: 536 Fälle [67], 2017: 490 Fälle [68], 2018: 503 Fälle [69]), ergab sich bei Annahme einer Inzidenz von 0,5% diese vorab geschätzte Fallzahl von 50 Patienten. Die SAP-Datenanalyse bestätigte somit diesen geschätzten Wert.
Bei genauerer Betrachtung zeigte sich jedoch, dass davon lediglich 21 Patienten tatsächlich einen erworbenen VSD erlitten hatten. Fälschlicherweise waren unter diesen Codierungen unter anderem auch Patienten mit Pathologien des Vorhofs, wie ASD, PFO und Aneurysmen, verschlüsselt. Reduziert wurde die Kohorte weiterhin durch die Verwendung der VSD-Occluder zum Verschluss anderer Defekte. Diese Interventionen wurden durch die SAP-Abfrage nach den verwendeten Occludern sowie nach den OPS-Codierungen ebenfalls ermittelt.

Die retrospektive Datenerfassung berücksichtigte neben typischen Patientencharakteristika sowohl klinische als auch laborchemische und hämodynamische Parameter, Ergebnisse diverser nicht-invasiver und invasiver Untersuchungen (EKG, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Rechts- und Linksherzkatheter) sowie angewandte therapeutische Konzepte. Diese Patientendaten und klinischen Variablen bildeten die Basis der Analyse. Die Daten wurden personenbezogen aus dem SAP-basierten Krankenhausinformationssystem i.s.h.med erfasst. In dem erhobenen Datensatz wurden alle Angaben auf die Kürzel der jeweiligen Patientennamen pseudonymisiert. Nach Abschluss der Analyse wurden die erfassten Variablen vollständig anonymisiert, sodass keine Zuordnung zu einzelnen Personen möglich ist.

Zu dieser retrospektiven klinischen Untersuchung wurde ein Ethikantrag (Antrag Nr. 499/18) verfasst, der vor Beginn des Projekts der Ethikkommission der Univer-

sität Ulm zur Beratung vorlag. Diese genehmigte am 28.11.2019 die retrospektive Erfassung und Analyse der Patientendaten.

2.2 Verfahren der statistischen Auswertung

Die statistische Analyse der erfassten Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms STATISTICA Version 7.1 durchgeführt.
Zur Beschreibung stetiger Merkmale in der gesamten Kohorte wurde durchgehend der Median verwendet, da dieser aufgrund der geringen Patientenanzahl das zuverlässigste und aussagekräftigste Lagemaß darstellt. Aufgrund der geringen Fallzahl der zu analysierenden Kohorte konnte nicht von einer Normalverteilung der Variablen ausgegangen werden. Somit hätten Ausreißer zu starken Verzerrungen des Mittelwerts geführt, wohingegen der Median gegenüber solchen Extremwerten weniger anfällig ist. Die Berechnung medianer Überlebenszeiten unter Einbeziehung zensierter Daten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen. Die Präzision dieser medianen Überlebenszeiten wird bei der Darstellung der Ergebnisse mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.
Zur weiteren Analyse wurde die Kohorte in Untergruppen unterteilt und diese miteinander verglichen. So wurden die Überlebenden und die Nicht-Überlebenden gegenübergestellt und etwaige Unterschiede mit weiteren statistischen Methoden evaluiert. Ebenso wurden neben den verschiedenen Therapieansätzen (rein konservatives Therapieregime versus VSD-Verschluss, ebenso Operation versus Intervention) auch die Geschlechter miteinander verglichen. Zur Analyse möglicher Differenzen wurde für stetige Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben zu Hilfe genommen. In Bezug auf qualitative Merkmale wurde die Häufigkeitsverteilung in den beiden jeweiligen Untergruppen mit dem Chi^2-Test nach Pearson verglichen. Einige ausgewählte Laborparameter wurden mittels gepaartem t-Test hinsichtlich eines Trends im zeitlichen Verlauf statistisch untersucht.

Kaplan-Meier-Analysen wurden für folgende Zeitspannen durchgeführt:

1.) Überlebenszeit ab der Diagnose des VSD
2.) Zeitraum zwischen VSD-Diagnose und VSD-Verschluss

Das Ziel war die Identifikation von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit sowie von Variablen, die auf die Wahl des Therapiezeitpunktes einwirken.
Diese Analysen wurden durch die Berechnung der jeweiligen p-Werte unter Zuhilfenahme des Logrank-Tests ergänzt. Wurden im Rahmen dieser Kaplan-Meier-Analysen stetige Merkmale betrachtet, so wurde die Kohorte anhand ihrer Lage zum jeweiligen Median unterteilt.
Hinsichtlich der Überlebenszeit wurde der Endpunkt für die Kaplan-Meier-Analyse bei 30 Tagen angesetzt. Dies führte in lediglich einem Fall zu einer artifiziellen, vorzeitigen Zensierung. Die Definition für „Überleben“ wurde jedoch nicht auf 30 Tage beschränkt. So bedeutet „Überleben“ eine Entlassung oder Verlegung im Anschluss an den stationären Aufenthalt. „Nicht-Überleben“ wurde als ein Versterben im stationären Verlauf am Universitätsklinikum Ulm definiert.

Zur Vereinfachung werden deskriptive Daten bei der Darstellung der Ergebnisse wie folgt angegeben:

Mittelwert: „ Mittelwert ± Standardabweichung “
Median: „ Median (Min. – Max., IQR M – O) “
Häufigkeitsangaben: „ Anzahl n (prozentualer Anteil) “

Bei allen aufgeführten Verfahren wurde eine statistische Signifikanz für p-Werte $< 0{,}05$ angenommen. In Anbetracht der Tatsache, dass laut Statistikern $p < 0{,}1$ einen deutlichen Trend darstellt, wurde eine Assoziation auch für p-Werte $\geq 0{,}05$ als möglich angenommen.

2.3 Definition verwendeter klinischer Begriffe

Beurteilung der kardialen Morbidität

Zur Einschätzung der Herzfunktion und der KHK sowie zur Beurteilung des VSD selbst wird bei der Darstellung der Ergebnisse auf diverse Einteilungen und Klassifikationen zurückgegriffen, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Linksventrikuläre Funktion (LVF)

Die Funktion des linken Ventrikels wurde in der klinischen Routine bei der Herzkatheteruntersuchung bestimmt, sofern in diesem Rahmen eine Laevokardiographie durchgeführt wurde, oder aber echokardiographisch ermittelt. Eine normale Pumpfunktion wird hierbei als eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von mindestens 55% des enddiastolischen Volumens definiert [33]. Liegt eine Reduktion der LVF vor, so erfolgt eine weitere Abstufung in drei Grade. Es wird unterschieden zwischen einer leichtgradigen (< 55%), mittelgradigen (< 45%) und hochgradigen (< 30%) Einschränkung.

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Echokardiographisch kann mit Hilfe der Trikuspidalringexkursion die Funktion des rechten Herzens visuell beurteilt werden. Mittels M-Mode wird hierbei das Ausmaß der Bewegung des Trikuspidalanulus während der Systole gemessen. Der gemessene Wert gibt Auskunft über die longitudinale Pumpfunktion der rechten Herzkammer [52]. Als normwertig gilt ein Wert über 20 mm. Werte im Bereich von 16 bis 19 mm werden als grenzwertig pathologisch eingestuft [7]. Eine Bewegung kleiner 16 mm entspricht einer rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion [52].

TIMI-Klassifikation

Im Rahmen der koronarangiographischen Diagnostik wurde unter Zuhilfenahme der TIMI-Klassifikation der Blutfluss in den betroffenen Koronarsegmenten beurteilt. Gemäß dieser Einteilung kann das Flussverhalten in den Herzkranzgefäßen wie folgt in vier Grade abgestuft werden [8, 22, 63]:

TIMI 0: Distal des Verschlusses ist überhaupt kein Fluss nachzuweisen, entsprechend einer totalen Okklusion.

TIMI I: Das Kontrastmittel überwindet den Verschluss und es stellt sich ein Fluss in der betroffenen Koronararterie dar, wobei sich das Gefäß jedoch lediglich partiell und nicht im kompletten Verlauf kontrastiert.

TIMI II: Ein Fluss ist bis ans distale Ende des Gefäßes nachweisbar. Entsprechend einer Flussverlangsamung tritt diese Kontrastierung der kompletten Koronararterie jedoch erst verspätet ein.

TIMI III: Sofortige Anfärbung des vollständigen Gefäßes mit Kontrastmittel. Das Flussverhalten ist ungehindert mit normalem Ein- und Abstrom.

Diese Beurteilung wurde jeweils vor sowie nach der Durchführung der Revaskularisation vorgenommen. Vorher zur Einschätzung des Schweregrades der Obstruktion, danach um den Erfolg der Revaskularisation zu beurteilen.

SYNTAX-Score

Eine weitere Einteilung, der im Rahmen der Herzkatheterdiagnostik zur Beurteilung der KHK einerseits und andererseits bei der Evaluation des Revaskularisationsverfahrens eine Bedeutung zukommt, ist der SYNTAX-Score.

Der SYNTAX-Score I ermittelt unter Einbeziehung diverser angiographisch erhobener Informationen Komplexität und Schweregrad der zugrundeliegenden KHK. Zusätzlich liefert er erste Hinweise in Bezug auf die Wahl des Therapieverfahrens [30]. Sowohl die Anzahl und die Lokalisation der einzelnen Läsionen wie auch deren Ausprägung werden dabei berücksichtigt [18, 55, 61]. Die berechneten Scores können in die drei Grade niedrig (< 23), intermediär (23 – 32) und hoch (> 32) abgestuft werden [46]. Bei Patienten mit einem niedrigen Score ist die Erfolgsquote nach PCI und Bypass vergleichbar. Ab einem mittleren Schweregrad der KHK profitieren die Patienten jedoch mehr von einem operativen Vorgehen. Diese Tendenz verstärkt sich mit zunehmender Komplexität der KHK [18, 30, 46, 55].

Diese Einteilung wurde durch weitere Variablen ergänzt und zum SYNTAX-Score II weiterentwickelt. Während sich der SYNTAX I auf die Anatomie der Koronarien beschränkt, werden beim SYNTAX II zusätzlich klinische Angaben wie Alter, Geschlecht, LVF, Kreatinin-Clearance und Komorbiditäten (COPD und pAVK) integriert [18, 61]. Ihm kommt hauptsächlich bei der Evaluation des Revaskularisationsverfahrens Bedeutung zu. Je höher der berechnete Wert, desto höher liegt auch die 4-Jahres-Mortalität. Diese Mortalität wird jeweils sowohl für die PCI als auch für die Bypass-Operation bestimmt. Somit hat dieser Score eine gute prognostische Aussagekraft bezüglich der Wahl des Verfahrens [18]. Da gemäß aktueller Leitlinien die PCI die primäre Strategie zur Revaskularisation eines akuten Myokardinfarkts darstellt [16, 26], wurde der SYNTAX II in der vorliegenden Arbeit stets für das Verfahren der PCI bestimmt.

Im Rahmen der Analyse wurden die beiden SYNTAX-Scores I und II für die Patienten der Kohorte mit Hilfe des SYNTAX Score Calculators (aktuelle Version 2.28) berechnet.

Shuntdiagnostik

Im Rahmen der Shuntdiagnostik wurden drei Parameter zur genaueren Beurteilung der Größe sowie der hämodynamischen Relevanz der VSD bestimmt. Zum einen wurde der Diameter vermessen. Im Vergleich zu den beiden nachfolgenden, invasiv erhobenen Parametern stellt der echokardiographisch ermittelte Durchmesser jedoch eine eher unzuverlässige und fehleranfällige Variable dar. Das Shuntvolumen wurde ebenso wie das Qp/Qs-Verhältnis im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung ermittelt. Für das Qp/Qs-Verhältnis, welches den pulmonalen Blutfluss in Relation zum systemischen Blutfluss setzt, gilt, dass sich im Falle eines Links-Rechts-Shunts Werte > 1 ergeben [14].

Laborchemische und hämodynamische Parameter

Bei der Beschreibung der erhobenen laborchemischen Parameter beziehen sich die angegebenen Normwerte auf die aktuellen Referenzen des Labors des Universitätsklinikums Ulm.

Ebenso wurden die hämodynamischen Parameter entsprechend der nachfolgenden gültigen Referenzbereiche beurteilt.

Systolischer Blutdruck:	< 140 mmHg [70]
Diastolischer Blutdruck:	< 90 mmHg [70]
Mittlerer Blutdruck:	65 – 100 mmHg [28]
Herzfrequenz:	60 – 80 /min [54]
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck:	5 – 12 mmHg [24]
Systemischer Gefäßwiderstand:	8,8 – 20 WE [51]
Pulmonaler Gefäßwiderstand:	≤ 3 WE [51]

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der gesamten Kohorte

Patientencharakteristika und Komorbiditäten

Am Universitätsklinikum Ulm wurde in den Jahren 2001 bis 2019 bei 21 Patienten ein erworbener VSD diagnostiziert. Davon waren zwölf Patienten männlich (57,1%) und neun weiblich (42,9%). Das mediane Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des VSD lag bei 72,0 Jahren (45 – 84, IQR 62 – 76).

In der gesamten Kohorte verstarben 66,7% (n=14) bereits während des Krankenhausaufenthaltes, in dessen Verlauf der VSD erstmalig diagnostiziert worden war. Diese 14 Patienten, deren Zustand sich infolge des neuen VSD akut verschlechterte und die somit direkt verstarben, lebten im Median noch 3,5 Tage (0 – 38, IQR 2 – 14), nachdem die Diagnose des VSD erfolgt war. Bei 78,6% der Todesfälle (n=11) lag eine kardiale Ursache in Form eines kardiogenen Schocks zugrunde. Bei 14,3% der verstorbenen Patienten (n=2) war ein pulmonales beziehungsweise ein respiratorisches Versagen todesursächlich, während ein Patient (7,1%) an einem Multiorganversagen infolge einer gastrointestinalen Blutung unter Antikoagulation verstarb.
Sieben Patienten (33,3%) überlebten jedoch die Akutphase. Davon wurden zwei (28,6%) direkt nach Hause zur ambulanten Weiterbetreuung beim Hausarzt entlassen, während die restlichen fünf Patienten (71,4%) in weiterbehandelnde Kliniken oder Rehabilitationszentren zur Anschlussheilbehandlung verlegt wurden. Die Dauer ab der Diagnose des VSD bis zur letzten Nachsorge am Universitätsklinikum Ulm betrug 164,0 Tage (48 – 2308, IQR 62 – 1952).
Für die gesamte Kohorte aller 21 Patienten ergab sich somit eine Überlebenszeit von 164,0 Tagen (95%-KI: 81,9 – 246,1), gerechnet ab dem Diagnosezeitpunkt des VSD.

Bei 95,2% der Kohorte (n=20) wurde im Laufe des Krankenhausaufenthaltes eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In diesem Rahmen wurden diverse hämodynamische Parameter erhoben.

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Median (Minimum – Maximum, Interquartilsabstand (IQR)) (RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, WE = Wood-Einheiten)

RR systolisch:	97 mmHg (70 – 155, IQR 91 – 120)
RR diastolisch:	60 mmHg (44 – 93, IQR 55 – 79)
RR mittel:	74 mmHg (53 – 114, IQR 65 – 87)
HF:	91 /min (60 – 138, IQR 79 – 103)
LVEDP:	24 mmHg (15 – 35, IQR 18 – 27)
SVR:	15,8 WE (7,4 – 36,3, IQR 12,4 – 18,6)
PVR:	0,8 WE (0,1 – 3,4, IQR 0,3 – 1,5)

40,0% der Patienten (n=8) erreichten diese hämodynamischen Werte zum Zeitpunkt des initialen Herzkatheters bei Krankenhausaufnahme unter spontanen Bedingungen, während bei 60,0% (n=12) hierfür bereits eine Kreislaufunterstützung erforderlich war. Davon erhielt wiederum ein Patient (5,0%) unterstützend Katecholamine, elf Patienten (55,0%) hatten zum Zeitpunkt dieser initialen Messungen zusätzlich bereits eine mechanische Kreislaufunterstützung erhalten.

Bei einem Großteil der Patienten (n=15; 71,4%) war die linksventrikuläre Pumpfunktion eingeschränkt. Bei 9,5% (n=2) war diese leichtgradig, bei 28,6% (n=6) mittelgradig und bei 33,3% (n=7) hochgradig reduziert. Lediglich sechs Patienten (28,6%) wiesen eine normale Funktion des linken Ventrikels mit erhaltener Ejektionsfraktion auf.

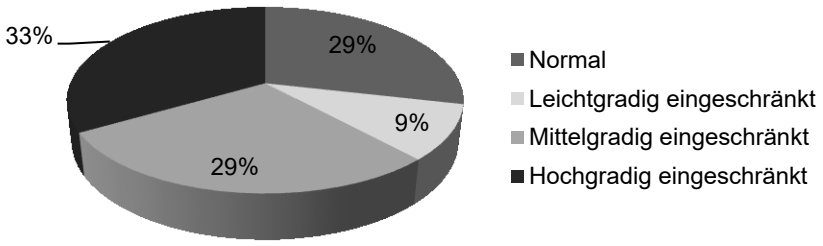

Abbildung 4: Linksventrikuläre Pumpfunktion von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019

In der echokardiographischen Untersuchung wurde der Parameter TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mit 20,0 mm (12 – 28, IQR 15 – 24) bestimmt. Dies entspricht einer normwertigen rechtsventrikulären Funktion.

Aufgrund der eingeschränkten linksventrikulären Funktion waren 13 Patienten (61,9%) im gesamten Verlauf katecholaminpflichtig. Bei insgesamt 71,4% (n=15)

wurde eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig. Der Mehrheit (n=14; 66,6%) wurde eine IABP eingesetzt, während ein Patient (4,8%) zusätzlich eine ECMO erhielt. Andere Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung, wie etwa die koaxiale Impella-Pumpe, kamen bei diesem Kollektiv nicht zum Einsatz.

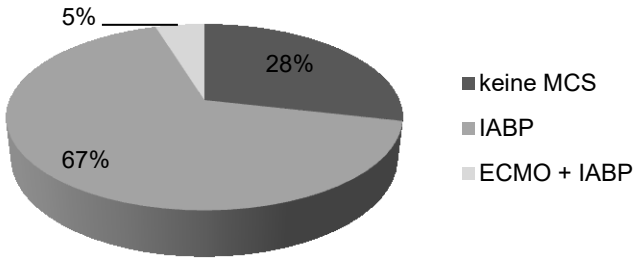

Abbildung 5: Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung)

Bei 61,9% der gesamten Kohorte (n=13) war die Spontanatmung nicht suffizient, sodass eine Beatmung erforderlich wurde. Davon wurden zwölf Patienten (57,1%) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes intubiert. Ein Patient (4,8%) erhielt eine nicht-invasive Ventilation.

Ein Patient (4,8%) zeichnete sich hingegen durch vollständige hämodynamische Stabilität aus. Bei ihm zeigte sich der erworbene VSD als Zufallsbefund in der Echokardiographie. Der Verdacht eines VSD im ventrikulären Septum bei bestehendem, am ehesten postischämischem, Aneurysma bestätigte sich im MRT. Differenzialdiagnostisch konnte ein ACS jedoch ausgeschlossen werden. Dieser Patient wich mit einem Follow-up 6,3 Jahre (2308 Tage) nach der erstmaligen Diagnose des VSD auch deutlich von dem restlichen akuten Kollektiv ab.
Im Gegensatz dazu lag den Defekten aller anderen 20 Patienten der Kohorte (95,2%) eine akute ischämische Genese, also ein ACS, zugrunde. Zwischen Myokardinfarkt und Erstdiagnose des daraus resultierenden VSD vergingen vier Tage (1 – 2.510, IQR 2,5 – 6).

Bei Krankenhausaufnahme und im weiteren Verlauf wurden sowohl die kardialen Ischämiemarker als auch weitere klinisch relevante Laborparameter erhoben, welche in den nachfolgenden Tabellen 2 bis 4 dargestellt werden. Drei Untersuchungszeitpunkte wurden analysiert:
A) Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnose des Herzinfarktes (Tabelle 2)
B) Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des VSD (Tabelle 3)
C) Laborparameter bei Entlassung beziehungsweise vor dem Tod (Tabelle 4)

Tabelle 2: Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose des Myokardinfarkts, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, NT-proBNP = N-terminales Vorläuferpeptid des B-Typ natriuretischen Peptids, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate)

	Mess-einheit	Referenz	Anzahl	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Minimal-wert	Maximal-wert
Troponin T	ng/l	< 14	11	**2632,0**	545,8	5301,0	400,0	6846,0
Troponin I	µg/l	< 0,07	4	**47,4**	14,0	111,3	5,8	150,0
CK	U/l	20 - 200	15	**535,0**	317,0	1533,0	72,0	5000,0
CK-MB (Masse)	µg/l	< 6,22	13	**75,0**	37,0	127,5	1,3	575,6
LDH	U/l	< 250	11	**564,0**	357,0	873,0	214,0	2500,0
NT-proBNP	pg/ml	< 376	4	**11658,0**	6664,0	24417,0	3846,0	35000,0
Hb	g/dl	♂ 14,0 – 17,4 ♀ 12,3 – 15,3	14	**13,5**	12,4	14,6	9,7	17,5
GFR	ml/min		14	**39,4**	30,0	57,0	17,8	89,6
pH		7,37 – 7,45	5	**7,41**	7,35	7,42	7,34	7,46

Tabelle 3: Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose des Ventrikelseptumdefekts, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, NT-proBNP = N-terminales Vorläuferpeptid des B-Typ natriuretischen Peptids, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate)

	Mess-einheit	Referenz	Anzahl	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Minimal-wert	Maximal-wert
Troponin T	ng/l	< 14	12	**2695,5**	1488,0	3889,5	167,0	7160,0
Troponin I	µg/l	< 0,07	8	**15,4**	1,3	92,4	0,0	143,7
CK	U/l	20 – 200	17	**283,0**	148,0	1161,0	56,0	2598,0
CK-MB (Masse)	µg/l	< 6,22	14	**7,0**	5,0	81,0	1,9	369,2
LDH	U/l	< 250	19	**561,0**	396,0	1542,0	253,0	2500,0
NT-proBNP	pg/ml	< 376	6	**14853,0**	12273,0	20608,0	9.482,0	35000,0
Hb	g/dl	♂ 14,0 – 17,4 ♀ 12,3 – 15,3	19	**12,0**	10,5	13,3	9,0	15,6
GFR	ml/min		19	**44,0**	25,0	51,1	9,9	80,5
pH		7,37 – 7,45	14	**7,37**	7,32	7,43	7,09	7,48

Tabelle 4: Laborwerte bei Entlassung oder Verlegung beziehungsweise vor dem Tod, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, NT-proBNP = N-terminales Vorläuferpeptid des B-Typ natriuretischen Peptids, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate)

	Mess-einheit	Referenz	Anzahl	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Minimal-wert	Maximal-wert
Troponin T	ng/l	< 14	4	**3546,0**	1837,5	6782,5	148,0	10000,0
Troponin I	µg/l	< 0,07	3	**89,6**	20,3	120,0	20,3	120,0
CK	U/l	20 – 200	10	**369,0**	96,0	1173,0	48,0	4414,0
CK-MB (Masse)	µg/l	< 6,22	6	**4,7**	4,2	126,2	0,9	299,8
LDH	U/l	< 250	18	**530,5**	434,0	864,0	167,0	2500,0
NT-proBNP	pg/ml	< 376	2	**27804,0**	20608,0	35000,0	20608,0	35000,0
Hb	g/dl	♂ 14,0 - 17,4 ♀ 12,3 - 15,3	19	**9,5**	7,4	10,2	6,5	12,0
GFR	ml/min		20	**33,0**	22,0	46,0	12,0	97,6
pH		7,37 - 7,45	18	**7,32**	7,24	7,47	6,78	7,53

Bei manchen Infarktmarkern (Troponin T, Troponin I, CK) zeigte sich der Trend, dass die Werte im Verlauf vor der Entlassung oder Verlegung beziehungsweise vor dem Tod erneut anstiegen. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass diese spät erhobenen Parameter anfällig sind gegenüber Ausreißern, da die Infarktmarker zu diesen späten Zeitpunkten nur noch bei einem geringen Anteil des Kollektivs überhaupt bestimmt worden waren. Dahingegen sanken die CK-MB- und die LDH-Werte im Verlauf kontinuierlich ab. Gerade die LDH wurde auch zum letzten analysierten Zeitpunkt noch relativ vollständig beim Großteil aller Patienten (n=18) bestimmt, wodurch die Aussagekraft dieses Markers verbessert wird.

Für den Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP war ein kontinuierlicher Anstieg bei zunehmender Volumenüberladung im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz ersichtlich. Ebenso zeigte sich ein absinkender pH-Wert von initial 7,41 auf 7,32 sowie eine Reduktion der GFR auf 33 ml/min im Sinne einer abnehmenden Nierenfunktion. Der Hämoglobinwert fiel von initial 13,5 g/dl auf 9,5 g/dl ab. Zum Teil wurde versucht diesem Zustand durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten entgegenzuwirken. Insgesamt elf Patienten (52,4%) wurden transfundiert.

Eine Unterteilung in überlebende und verstorbene Patienten zur detaillierten Differenzierung der laborchemischen Entwicklungen ist sinnvoll. Diese wird in einem späteren Kapitel (3.2 Einflussfaktoren auf das Outcome) dargestellt.

Echokardiographische und Herzkatheterdiagnostik

Bei allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt (n=20, 95,2%) fand eine Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung statt. Lediglich bei dem einen Patienten (4,8%) mit Zufallsbefund eines erworbenen VSD ohne ein akutes ischämisches Ereignis wurde auf diese Untersuchung verzichtet. Im Rahmen der Katheteruntersuchung wurde, zusätzlich zur Erhebung hämodynamischer Parameter sowie der koronarangiographischen Darstellung der Gefäße, in 65,0% der Fälle (n=13) eine Laevokardiographie zur Beurteilung des linken Ventrikels durchgeführt. Zum Zeitpunkt dieser initialen Diagnostik war bei 14 Patienten (70,0%) bereits der VSD in der Herzkatheteruntersuchung sichtbar.

Die Hälfte der Infarktpatienten (n=10) hatte eine dem Myokardinfarkt zugrundeliegende koronare Dreigefäßerkrankung. Bei sechs Patienten (30,0%) wurde im Rahmen der Katheterdiagnostik eine koronare Zweigefäßerkrankung diagnostiziert und in vier Fällen (20,0%) zeigte sich eine koronare Eingefäßerkrankung.
Bei 60,0% der analysierten Patienten (n=12) war das Infarktgefäß der RIVA. Der Großteil der Patienten erlitt folglich einen Vorderwandinfarkt. Mit 30,0% (n=6) war die RCA das am zweithäufigsten betroffene Gefäß und nur zwei Patienten (10,0%) erlitten einen Infarkt der Seitenwand, dem Versorgungsgebiet des RCX.

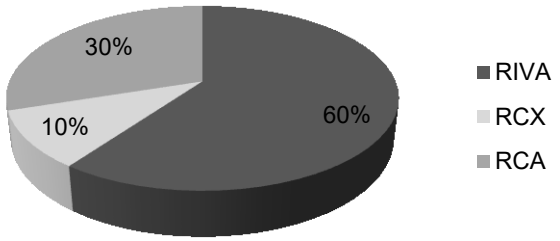

Abbildung 6: Betroffene Gefäße beim Myokardinfarkt, bei n=20 Patienten mit postischämischem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Arteria coronaria dextra)

Die 20 Herzinfarktpatienten können zusätzlich nach der Art der Läsion differenziert werden. Während 14 Patienten (70,0%) einen kompletten Verschluss des jeweiligen Infarktgefäßes aufwiesen, war dieses bei sechs Patienten (30,0%) hochgradig stenosiert. Folglich konnte bei 14 Patienten (70,0%) initial nur ein Fluss 0 gemäß der TIMI-Klassifikation festgestellt werden. Vier Patienten (20,0%) wiesen einen TIMI Fluss Grad I, ein Patient (5,0%) einen Fluss Grad II auf. Ein normaler Blutfluss im betroffenen Gebiet zum Zeitpunkt des Herzkatheters unter Ruhebedin-

gungen, entsprechend einem TIMI Fluss Grad III, war vor Intervention in einem Fall (5,0%) vorhanden.
Vor jeglicher revaskularisierender Therapie lag der SYNTAX-Score I bei 21,0 (IQR 14,5 – 23,5). Für den SYNTAX II ergab sich ein Wert von 43,4 (IQR 40,9 – 48,7).

Während einer (5,0%) der insgesamt 20 Patienten mit Myokardinfarkt eine Bypass-Operation erhielt, wurde bei 14 Patienten (70,0%) eine PCI durchgeführt. Beide Verfahren in Kombination wurden bei einem Patienten (5,0%) angewendet. Vier Patienten (20,0%) erhielten keine der beiden genannten Therapieformen und wurden nicht revaskularisiert.
Von den 15 Patienten, bei denen das Verfahren der PCI angewendet wurde, wurde bei 73,3% (n=11) lediglich die Infarktläsion, die sogenannte culprit lesion, revaskularisiert, während bei 6,7% (n=1) eine inkomplette und bei 20,0% (n=3) eine komplette Revaskularisation aller stenosierten Gefäßabschnitte durchgeführt wurde. 86,7% (n=13) erhielten bei dieser Intervention medikamentenfreisetzende Stents (DES). Dagegen wurden in 13,3% der Fälle (n=2) bare-metal stents (BMS) eingesetzt.
Periinterventionell wurde acht Patienten (53,3%) ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist zur Thrombozytenaggregationshemmung verabreicht. Davon erhielten sechs Patienten (40,0%) Tirofiban (Aggrastat®), zwei (13,3%) Abciximab. Bei drei Patienten (20,0%) wurde im Rahmen der PCI zusätzlich eine Thrombusaspiration durchgeführt.
Nach der Revaskularisationstherapie betrug der SYNTAX-Score I lediglich noch 6,5 (IQR 2,5 – 13,8). Für den SYNTAX II berechnete sich ein Score von 42,1 (IQR 34,9 – 47,8).
Nach erfolgter Revaskularisation zeigte sich ein No-Reflow-Phänomen, entsprechend einem TIMI Fluss Grad 0, bei zwei (13,3%) der insgesamt 15 mittels PCI revaskularisierten Patienten. Bei den übrigen 13 Patienten (86,7%) ließ sich nach interventioneller Revaskularisation ein regelrechter Koronarfluss erzielen. 40,0% (n=6) wiesen einen Fluss Grad II auf und bei 46,7% (n=7) war der Fluss gemäß TIMI Grad III normal. Abbildung 7 illustriert nochmals die Veränderungen in der koronaren Perfusion, die durch das Verfahren der PCI erreicht wurden.

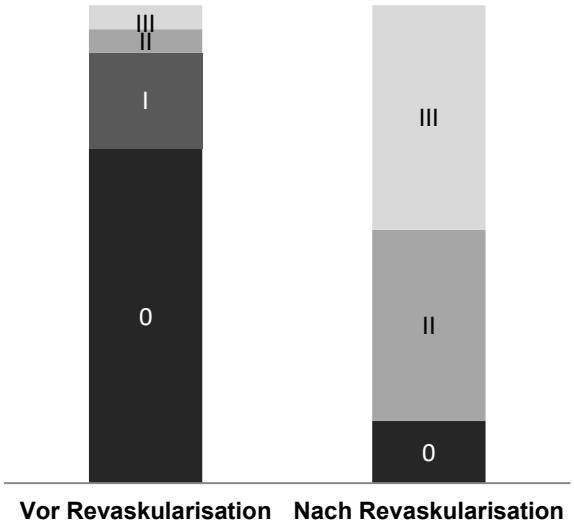

Abbildung 7: Vergleichende Darstellung des initialen Flusses im Infarktgefäß und des Flussverhaltens nach erfolgter Revaskularisation gemäß der TIMI-Klassifikation, vor Revaskularisation bestimmt bei n=20 Patienten mit postischämischem Ventrikelseptumdefekt, nach Revaskularisation bestimmt bei n=15 mittels PCI revaskularisierten Patienten, jeweils am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (TIMI = Klassifikation des koronaren Blutflusses, PCI = perkutane koronare Intervention)

Bei den insgesamt 21 Patienten der Kohorte wurden zwei verschiedene Methoden zur Shuntdiagnostik angewandt. 76,2% der Defekte (n=16) wurden im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung erstdiagnostiziert, beurteilt und vermessen. In fünf Fällen (23,8%) geschah dies mit Hilfe der Echokardiographie.

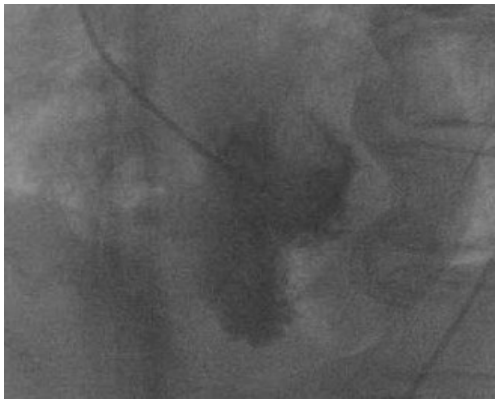

Abbildung 8: Darstellung eines erworbenen Ventrikelseptumdefekts mittels Laevokardiographie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, aufgenommen am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2010

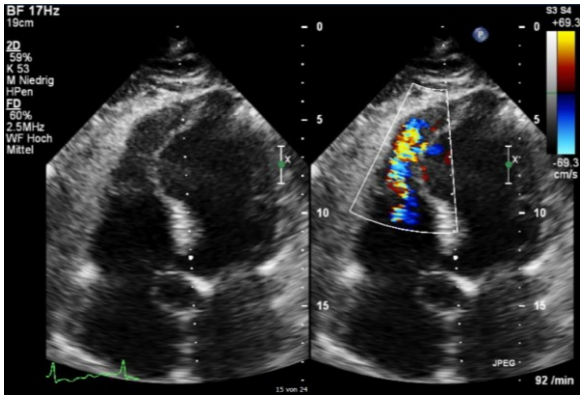

Abbildung 9: Echokardiographische Darstellung eines erworbenen Ventrikelseptumdefekts mittels farbkodierter Dopplersonographie im 4-Kammer-Blick der transthorakalen Echokardiographie, aufgenommen am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2015

Bei allen 21 Patienten des Gesamtkollektivs lag ein Links-Rechts-Shunt vor. Das Qp/Qs-Verhältnis wurde mit 2,5 (1,2 – 4,6, IQR 1,6 – 3,4) ermittelt. Das Shuntvolumen betrug im Median 70,0% des Herzzeitvolumens (35% - 81%, IQR 51% - 72%). Im Rahmen der echokardiographischen Shuntdiagnostik wurde der Durchmesser der VSD mit 13,0 mm (4 – 30, IQR 7,3 – 15) ausgemessen. Ein großer Anteil (n=7, 46,7%) der Patienten entwickelte den VSD im Bereich des apikalen Septums. 26,7% (n=4) der Defekte waren basal lokalisiert und 13,3% (n=2) mitt-

septal. Im anterioren beziehungsweise im posterioren Septum bildete sich jeweils nur bei einem einzigen Patienten (6,7%) der VSD aus.

EKG und Herzrhythmusstörungen

Bei 17 Patienten (85,5%) erfolgte die Diagnose eines STEMI. Drei Patienten (15,0%) präsentierten sich elektrokardiographisch mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt.
Infolge des Myokardinfarkts sowie des daraus resultierenden VSD ergaben sich bei einigen Patienten auch kardiale Komplikationen. So entwickelten 13 Patienten der Kohorte (61,9%) noch während des Krankenhausaufenthaltes, bei dem der VSD erstdiagnostiziert worden war, Herzrhythmusstörungen. Darunter waren sowohl supraventrikuläre (n=6; 28,6%) als auch ventrikuläre Tachykardien (n=2; 9,5%). Ebenfalls kam es zu Bradykardien. So entwickelten 19,0% (n=4) einen AV-Block. Darüber hinaus präsentierte sich ein Patient (4,8%) mit einem Tachykardie-Bradykardie-Syndrom. In insgesamt vier Fällen (19,0%) wurde den Patienten infolge der neu aufgetretenen kardialen Arrhythmie ein Herzschrittmacher eingesetzt.

Medikamentöse Therapie

Bei der Analyse der medikamentösen Therapie wird der Fokus vor allem auf die Veränderung der verabreichten Medikation infolge der Diagnose des VSD gelegt. Somit vergleicht die nachfolgende Tabelle 5 die Medikation bei Krankenhausaufnahme mit der Entlassmedikation beziehungsweise den Medikamenten, die die Patienten vor ihrem Tod erhalten haben.

Tabelle 5: Vergleichende Darstellung der Aufnahme- und Entlassmedikation bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (ASS = Acetylsalicylsäure, $P2Y_{12}$ = thrombozytenspezifischer Adenosindiphosphat-Membranrezeptor, über den die Thrombozytenaggregation reguliert wird, DOAK = Direkte orale Antikoagulantien, ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym, AT_1-Rezeptor = Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1, MRA = Aldosteronantagonist)

	Medikation bei Aufnahme	**Medikation vor Entlassung bzw. vor Versterben**	**Veränderung**
Thrombozytenaggregations-hemmung	85,7% (n=18)	95,0% (n=19)	+ 9,3%
ASS	85,7% (n=18)	90,0% (n=18)	+ 4,3%
$P2Y_{12}$-Antagonist	52,3% (n=11)	65,0% (n=13)	+ 12,7%
- Clopidogrel	33,3% (n=7)	55,0% (n=11)	+ 21,7%
- Prasugrel	4,8% (n=1)	0	- 4,8%
- Ticagrelor	14,3% (n=3)	10,0% (n=2)	- 4,3%
Antikoagulation	57,1% (n=12)	85,0% (n=17)	+ 27,9%
Heparin	52,3% (n=11)	55,0% (n=11)	+ 2,7%
Marcumar	0	10,0% (n=2)	+ 10,0%
DOAK	4,8% (n=1)	10,0% (n=2)	+ 5,2%
Argatroban	0	5,0% (n=1)	+ 5,0%
Fondaparinux	0	5,0% (n=1)	+ 5,0%
Herzinsuffizienzmedikation	66,7% (n=14)	70,0% (n=14)	+ 3,3%
Betablocker	42,9% (n=9)	60,0% (n=12)	+ 17,1%
ACE-Hemmer	42,9% (n=9)	35,0% (n=7)	- 7,9%
AT_1-Rezeptorantagonist	9,5% (n=2)	5,0% (n=1)	- 4,5%
MRA	14,3% (n=3)	10,0% (n=2)	- 4,3%
Katecholamine	33,3% (n=7)	61,9% (n=13)	+ 28,6%
Adrenalin	4,8% (n=1)	4,8% (n=1)	± 0
Noradrenalin	4,8% (n=1)	14,3% (n=3)	+ 9,5%
Dobutamin	9,5% (n=2)	0	- 9,5%
Zweierkombination	9,5% (n=2)	28,6% (n=6)	+ 19,1%
Dreierkombination	4,8% (n=1)	14,3% (n=3)	+ 9,5%

Bei dieser Analyse wurde deutlich, dass ein Großteil der Patienten die betrachteten Medikamente bereits vor dem Krankenhausaufenthalt und somit unabhängig von der Diagnose des VSD eingenommen hat, insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer sowie Herzinsuffizienzmedikamente. Ein deutlicher Anstieg zeigte sich bei der Gabe inotroper Medikamente von initial 33,3% auf 61,9%. Hier wurden im Verlauf bevorzugt mehrere Katecholamine in Kombination verabreicht.

Therapie des Ventrikelseptumdefekts

Differenziert man das Patientenkollektiv anhand der angewandten Therapieform, so lässt sich eine Unterteilung in drei Gruppen vornehmen. Die VSD der Patienten wurden entweder operiert, interventionell verschlossen oder aber rein konservativ behandelt.

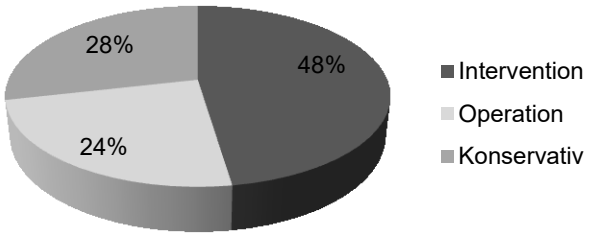

Abbildung 10: VSD-Therapie bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (VSD = Ventrikelseptumdefekt)

Konservative Therapie

Bei sechs Patienten (28,6%) wurde ein konservatives, rein medikamentöses Vorgehen gewählt.

Davon verstarben 83,3% (n=5). Der Tod trat bei diesen Patienten nach bereits zwei Tagen (0 – 6, IQR 2 – 2) ein. Einer der sechs konservativ behandelten Patienten (16,7%) überlebte den Krankenhausaufenthalt. Hierbei handelte es sich um denjenigen Patienten, bei dem der VSD lediglich als Zufallsbefund auffällig geworden war.

Bei den restlichen 15 Patienten (71,4%) wurden die Defekte verschlossen. Dieses Kollektiv kann weiterhin nach der Art der Behandlung unterteilt werden in interventionellen und operativen VSD-Verschluss.

Interventionelle Therapie

52,4% der gesamten Kohorte (n=11) wurden einer interventionellen Therapie zugeführt. Davon konnte in 72,7% der Fälle (n=8) der VSD im Rahmen der Intervention erfolgreich verschlossen werden. Bei drei Patienten (27,3%) war der Verschluss nicht möglich. Davon wurde wiederum ein Patient im Anschluss an die frustran verlaufene Intervention noch operiert. Eine Intervention als endgültige Therapie erhielten demnach 47,6% (n=10) aller analysierten Patienten.

Insgesamt verstarben sechs der interventionell therapierten Patienten (60,0%), während vier (40,0%) überlebten. Der Tod trat 18 Tage (5 – 38, IQR 5 – 25) nach

der Erstdiagnose des VSD ein. Für alle der zehn interventionell therapierten Patienten errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 132,0 Tagen (95%-KI: 18,3 – 245,7).

In der Gruppe derjenigen Patienten, bei denen mittels Intervention ein erfolgreicher Verschluss des VSD erreicht werden konnte, überlebte wiederum nur die Hälfte (n=4). Von den Patienten, bei denen kein Occluder erfolgreich eingesetzt werden konnte und die Intervention vorzeitig abgebrochen werden musste, verstarben alle drei (100%).

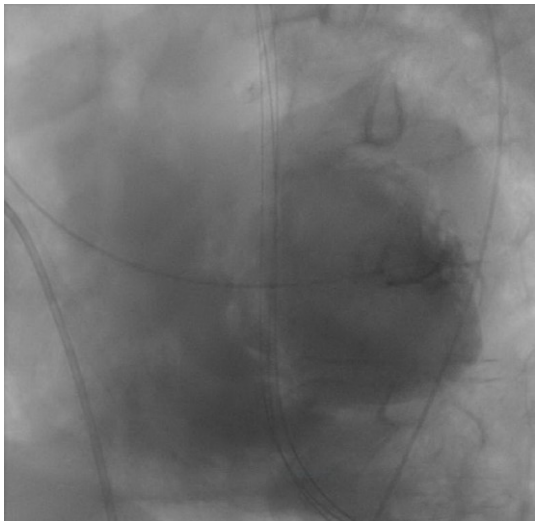

Abbildung 11: Kontrastmittel-Durchtritt durch einen offenen Ventrikelseptumdefekt vom linken Ventrikel in den rechten Ventrikel, aufgenommen bei einer Herzkatheteruntersuchung mit Laevokardiographie am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2015

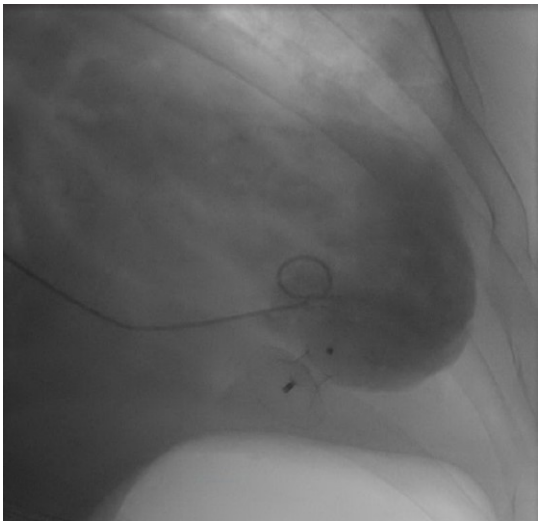

Abbildung 12: Erfolgreicher Verschluss desselben erworbenen VSD mittels Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder, aufgenommen bei einer Herzkatheteruntersuchung mit Laevokardiographie am Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2015 (VSD = Ventrikelseptumdefekt, P.I. = Post-infarct)

Zwischen der Diagnose des VSD und der Durchführung der Intervention vergingen sechs Tage (1 – 90, IQR 3 – 15). Der Großteil der Defekte (n=5, 55,6%) wurde mit einem Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder verschlossen. Bei drei Patienten (33,3%) wurden Amplatzer Muscular VSD Occluder eingesetzt, bei einem Patienten (11,1%) ein Amplatzer ASD Occluder System. In Abhängigkeit von der Größe der VSD wurden jeweils Ausführungen in unterschiedlichen Größen verwendet.

Operative Therapie

Bei insgesamt fünf Patienten der Kohorte (23,8%) wurde ein operatives Vorgehen zum Verschluss des VSD gewählt.

Wie auch beim interventionellen Vorgehen überlebten 40,0% der Operierten (n=2), während 60,0% (n=3) verstarben, darunter auch der Patient, dessen interventioneller Verschluss zunächst frustran verlaufen war und der somit erst sekundär ei-

ner Operation zugeführt wurde. Bei den drei verstorbenen Patienten trat der Tod bereits nach einem Tag (1 – 2, IQR 1 – 2) ein.
Die Dauer, die ab der Diagnose des VSD bis zur Operation abgewartet wurde, betrug lediglich einen Tag (1 – 67, IQR 1 – 14). Bei zwei Patienten (40,0%) wurde ein Dacron-Patch eingesetzt. Der Verschluss der anderen drei Defekte (60,0%) erfolgte durch Direktnaht.

Abbildung 13 veranschaulicht nochmals den Zusammenhang zwischen Therapie und assoziiertem Outcome. Die drei Behandlungsoptionen (konservativ, interventionell, operativ) werden hinsichtlich der Zielgröße Überleben gegenübergestellt.

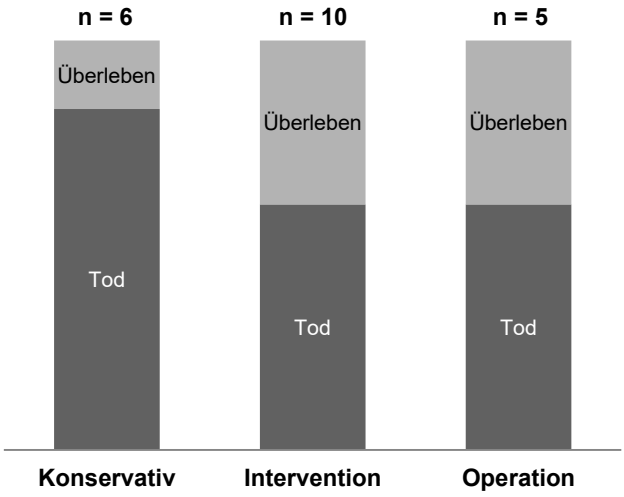

Abbildung 13: Vergleich der drei Ansätze zur VSD-Therapie hinsichtlich des Outcomes, bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (n = Anzahl, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

3.2 Einflussfaktoren auf das Outcome

Zur Identifikation etwaiger Risikofaktoren, die sich prognostisch ungünstig auf den Verlauf auswirken, wird nachfolgend die vergleichende Analyse zwischen den Überlebenden, welche im Anschluss an den Klinikaufenthalt verlegt oder entlassen werden konnten, und denjenigen Patienten, die infolge des VSD bereits im Akutstadium während des stationären Aufenthaltes am Universitätsklinikum Ulm verstorben sind, dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 6: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Patientencharakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (ACS = Akutes Koronarsyndrom, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, NSTE-ACS = Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Erhöhung, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich: Männlich:	1 (14,3) 6 (85,7)	8 (57,1) 6 (42,9)	0,061
Alter [Jahre]		65,0 ± 8,4 (n=7)	70,6 ± 10,1 (n=14)	0,220
Pathogenese	ACS: Zufallsbefund:	6 (85,7) 1 (14,3)	14 (100) 0	0,147
Infarkttyp	STEMI: NSTE-ACS:	4 (66,7) 2 (33,3)	13 (92,9) 1 (7,1)	0,133
Dauer MI bis Diagnose VSD [Tage]		421,7 ± 1023,1 (n=6)	4,7 ± 4,0 (n=14)	0,130

Es zeigte sich, dass die Diagnose eines erworbenen VSD in dieser Kohorte bei einer Letalität von 66,7% mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert war.
Ebenso wurde ersichtlich, dass ein Großteil (85,7%) derjenigen Patienten, die überlebt haben, männlichen Geschlechts war. Hingegen war in der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit einem Anteil von 57,1% der Großteil weiblich.

Labor

Tabelle 7: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Laborparameter von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
INFARKTMARKER				
Troponin T Maximalwert [ng/l]		4062,3 ± 1936,2 (n=3)	4737,1 ± 3014,5 (n=10)	0,726
Troponin I Maximalwert [µg/l]		31,7 ± 37,2 (n=3)	57,5 ± 61,1 (n=7)	0,523
CK Maximalwert [U/l]		898,2 ± 688,0 (n=6)	1702,9 ± 1482,1 (n=14)	0,224
CK-MB Maximalwert [µg/l]		77,3 ± 54,3 (n=5)	99,4 ± 165,7 (n=11)	0,779
LDH Maximalwert [U/l]		731,0 ± 788,5 (n=7)	1388,6 ± 929,7 (n=14)	0,126
KLINISCH RELEVANTE LABORPARAMETER				
Hb [g/dl]	Bei Diagnose MI: Bei Diagnose VSD: Vor Entlassung / Tod:	13,9 ± 3,3 (n=4) 11,5 ± 1,8 (n=5) 9,4 ± 1,4 (n=6)	13,3 ± 1,5 (n=10) 12,1 ± 1,6 (n=14) 9,2 ± 1,9 (n=13)	0,652 0,481 0,783
GFR [ml/min]	Bei Diagnose MI: Bei Diagnose VSD: Vor Entlassung / Tod:	53,5 ± 19,3 (n=4) 56,7 ± 22,3 (n=6) 67,9 ± 32,5 (n=6)	40,3 ± 20,7 (n=10) 33,9 ± 13,8 (n=13) 28,9 ± 11,4 (n=14)	0,294 0,014 0,001
pH	Bei Diagnose MI: Bei Diagnose VSD: Vor Entlassung / Tod:	7,41 ± 0 (n=1) 7,32 ± 0,21 (n=3) 7,46 ± 0,07 (n=5)	7,39 ± 0,06 (n=4) 7,36 ± 0,07 (n=11) 7,23 ± 0,23 (n=13)	0,794 0,576 0,040

Alle Laborwerte, die eine Schädigung der Herzmuskulatur und somit einen Infarkt anzeigen, waren in der Gruppe der Nicht-Überlebenden im Mittel stärker erhöht als bei den Patienten, die überlebt haben. Auch errechneten sich für Patienten mit einem stärkeren Anstieg der laborchemischen Infarktmarker kürzere Überlebenszeiten. Exemplarisch wird dies in den nachfolgenden Abbildungen 14 und 15 am Beispiel der Creatinkinase und analog anhand der Lactatdehydrogenase dargestellt.

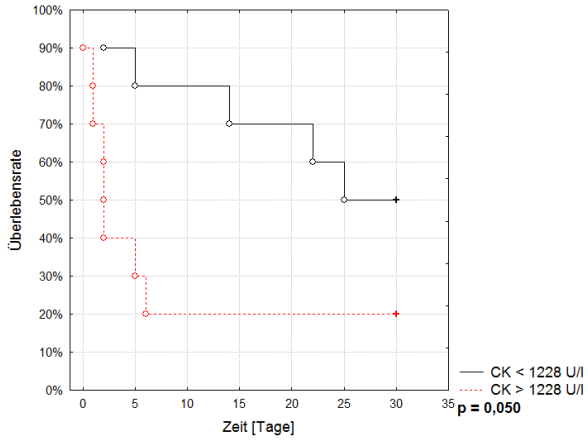

Abbildung 14: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die CK-Spitzenwerte, bei n=20 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (CK = Creatinkinase, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

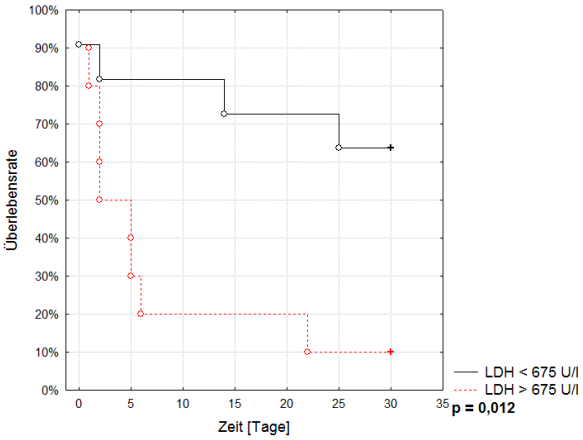

Abbildung 15: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die LDH-Spitzenwerte, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (LDH = Lactatdehydrogenase, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

Ebenso zeigten weitere relevante Laborparameter (Hb, GFR, pH) überwiegend einen klinisch schlechteren Zustand bei den Patienten an, die verstorben sind.

Es ergab sich in Bezug auf das Hämoglobin zu keinem der analysierten Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Während des stationären Aufenthaltes zeigte sich jedoch für beide Gruppen ein Absinken des Werts. Dieser Trend erreichte bei den verstorbenen Patienten eine statistische Signifikanz: Überleben 13,9 g/dl ± 3,3 → 9,5 g/dl ± 1,7, p=0,123 (n=4), beziehungsweise Nicht-Überleben 13,3 g/dl ± 1,5 → 9,0 g/dl ± 2,0, p=0,00004 (n=10).

Die GFR war im Mittel bei den Überlebenden deutlich höher. Der gepaarte t-Test zeigte für die überlebenden Patienten jedoch keinen Anstieg der GFR im zeitlichen Verlauf (53,5 ml/min ± 19,3 → 53,5 ml/min ± 30,4, p=0,999 (n=3)). Hingegen war bei den verstorbenen Patienten ein deutlicher Trend ersichtlich: hier nahm die GFR von initial 40,3 ± 20,7 ml/min im Verlauf kontinuierlich ab bis auf 27,4 ± 12,4 ml/min (p=0,105) (n=9). Übereinstimmend zeigte auch die Überle-

benszeitanalyse, dass Patienten mit einer besseren Nierenfunktion, ersichtlich an einer höheren GFR, signifikant länger überlebten (Abbildung 16).

Weiter ergab sich bei Aufnahme für beide Gruppen ein normwertiger pH, der bei den verstorbenen Patienten im Verlauf in den azidotischen Bereich absank (7,39 ± 0,06 → 7,26 ± 0,27, p=0,408 (n=3)). Ebenso belegte die Kaplan-Meier-Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und der Überlebenszeit (Abbildung 17).

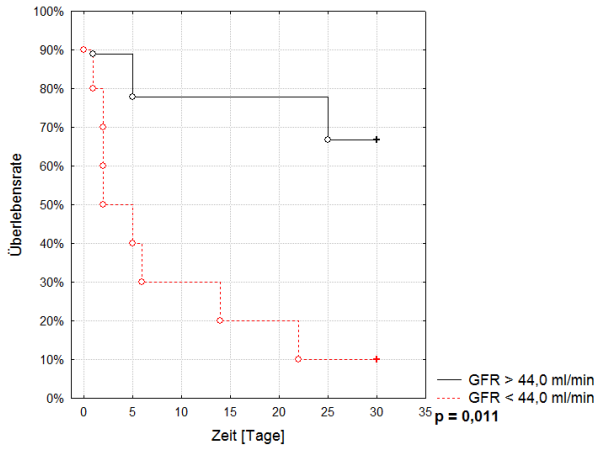

Abbildung 16: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die GFR zum Diagnosezeitpunkt des VSD, bei n=19 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

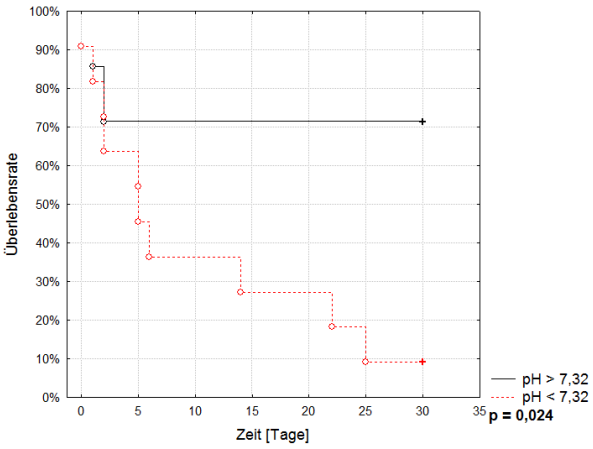

Abbildung 17: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf den pH-Wert vor Entlassung beziehungsweise vor Eintritt des Todes, bei n=18 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

Herzkatheter und Echokardiographie

Tabelle 8: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, WE = Wood-Einheiten, LVF = Linksventrikuläre Funktion, KHK = Koronare Herzkrankheit, GE = Gefäßerkrankung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Arteria coronaria dextra, TIMI = Klassifikation des koronaren Blutflusses, SYNTAX = Score zur Beurteilung einer KHK, PCI = Perkutane koronare Intervention, GP-IIb/IIIa = Fibrinogen-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche zur Vermittlung der Aggregation, TAPSE = Trikuspidalringexkursion)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
HERZKATHETER – DIAGNOSTIK				
LVEDP [mmHg]		25,2 ± 7,2 (n=5)	23,8 ± 5,3 (n=13)	0,649
SVR [WE]		13,5 ± 4,6 (n=4)	19,0 ± 9,2 (n=6)	0,311
PVR [WE]		0,9 ± 1,0 (n=5)	1,2 ± 1,1 (n=8)	0,560
LVF	• Normal: Einschränkung • Leicht: • Mittel: • Hoch:	5 (71,4) 0 0 2 (28,6)	1 (7,1) 2 (14,3) 6 (42,9) 5 (35,7)	0,013
KHK	Keine: 1-GE: 2-GE: 3-GE:	1 (14,3) 1 (14,3) 2 (28,6) 3 (42,9)	0 3 (21,4) 4 (28,6) 7 (50,0)	0,537
Infarktgefäß	RIVA: RCX: RCA:	3 (50,0) 1 (16,7) 2 (33,3)	9 (64,3) 1 (7,1) 4 (28,6)	0,757
Läsionstyp	Verschluss: Stenose:	3 (50,0) 3 (50,0)	11 (78,6) 3 (21,4)	0,201
TIMI Fluss Infarktgefäß	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	3 (50,0) 2 (33,3) 1 (16,7) 0	11 (78,6) 2 (14,3) 0 1 (7,1)	0,260
SYNTAX I		18,8 ± 7,1 (n=6)	19,6 ± 5,6 (n=14)	0,765
SYNTAX II		34,6 ± 7,8 (n=6)	47,1 ± 5,5 (n=14)	0,001
REVASKULARISATIONSTHERAPIE				
Revaskularisation		6 (100)	10 (71,4)	0,143
Revaskularisationsform	PCI: Bypass: PCI & Bypass:	4 (66,7) 1 (16,7) 1 (16,7)	10 (71,4) 0 (0,0) 0 (0,0)	0,573
Ausmaß PCI	Culprit only	4 (80,0)	7 (70,0)	0,680
GP-IIb/IIIa-Antagonist		2 (40,0)	6 (60,0)	0,464
Thrombusaspiration		0	3 (30,0)	0,171
No-Reflow		0	2 (20,0)	0,283
TIMI nach Revaskularisation	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	0 0 2 (40,0) 3 (60,0)	2 (20,0) 0 4 (40,0) 4 (40,0)	0,526
SYNTAX I nach Revaskularisation		10,7 ± 7,9 (n=6)	7,6 ± 7,8 (n=10)	0,460
SYNTAX II nach Revaskularisation		33,8 ± 7,9 (n=6)	45,3 ± 5,6 (n=10)	0,004
ECHOKARDIOGRAPHIE				
TAPSE [mm]		18,8 ± 7,0 (n=4)	20,7 ± 4,9 (n=3)	0,705

Die Analyse zeigte, dass die Pumpfunktion des linken Ventrikels bei denjenigen Patienten, die verstorben sind, signifikant niedriger war. Lediglich 7,1% davon wiesen eine normale linksventrikuläre Funktion auf, während bei 71,4% der überlebenden Patienten eine normwertige Pumpfunktion ermittelt wurde. Dies spiegelt sich auch in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 18) wider.

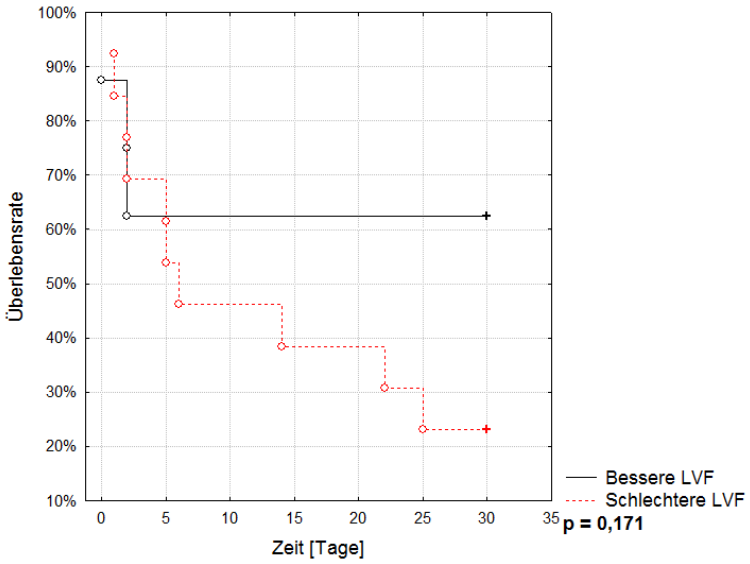

Abbildung 18: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die LVF, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (LVF = Linksventrikuläre Funktion, bessere LVF = normal und leicht eingeschränkt, schlechte LVF = mittel- und hochgradig eingeschränkt, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

Der Schweregrad und die Komplexität der dem Myokardinfarkt zugrundeliegenden KHK, quantifiziert mit Hilfe der SYNTAX-Scores I und II, waren bei den verstorbenen Patienten ausgeprägter. Auch der Infarkt an sich präsentierte sich in dieser Gruppe mit einem TIMI Fluss Grad 0 in 78,6% der Fälle verglichen mit 50,0% bei den Überlebenden deutlich schwerer (p=0,26).

Die mittels SYNTAX II geschätzte 4-Jahres-Mortaliät lag bei den verstorbenen Patienten bereits zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts mit 27,2% signifikant höher als für die überlebenden Patienten mit lediglich 11,6% (p=0,008). Auch die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bestätigte längere Überlebenszeiten für Patienten mit einem niedrigeren initialen, prätherapeutischen SYNTAX-Score II (Logrank p = 0,196). Auch nach Durchführung der Revaskularisation wurde ein signifikant höherer residueller SYNTAX II für die verstorbenen Patienten mit einem durchschnittlichen Score von 45,3 gegenüber 33,8 berechnet (p=0,004). Auch die Überlebenszeiten waren bei diejenigen Patienten mit höherem SYNTAX-Score II signifikant kürzer (Logrank p = 0,05).

Während alle überlebenden Patienten mit postischämischem VSD (100%) entweder im Rahmen einer PCI oder mittels Bypass-Operation revaskularisiert wurden, erhielten lediglich 71,4% der verstorbenen Patienten eine Revaskularisationstherapie zur Akutbehandlung des Myokardinfarkts (p=0,143).
Während in der Gruppe der Überlebenden 60,0% nach der Durchführung der Revaskularisation ein normales Flussverhalten entsprechend einem TIMI Grad III aufwiesen, war dies lediglich bei 40,0% der verstorbenen Patienten der Fall.

Hämodynamik

Tabelle 9: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die hämodynamischen Parameter von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, MCS = mechanische Kreislaufunterstützung)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
RR systolisch [mmHg]		94,6 ± 5,9 (n=5)	106,1 ± 26,3 (n=14)	0,356
RR diastolisch [mmHg]		55,6 ± 7,9 (n=5)	68,5 ± 17,1 (n=14)	0,127
RR mittel [mmHg]		69,2 ± 10,4 (n=5)	80,4 ± 18,3 (n=14)	0,218
HF [/min]		80,5 ± 18,4 (n=4)	98,9 ± 20,4 (n=14)	0,132
RR Bedingung	Spontan: Katecholamine: MCS:	3 (50,0) 1 (16,7) 2 (33,3)	5 (35,7) 0 9 (64,3)	0,194

Shuntdiagnostik

Tabelle 10: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die VSD-Charakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (HZV = Herzzeitvolumen, Qp/Qs = Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

	Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
Shuntvolumen [% des HZV]	55,2% ± 11,9% (n=5)	66,4% ± 14,4% (n=9)	0,165
Qp/Qs	1,9 ± 0,7 (n=6)	3,0 ± 1,0 (n=8)	0,054

Die invasive Diagnostik belegte ein durchschnittlich größeres Shuntvolumen beziehungsweise –Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Kreislaufvolumen in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Somit präsentierten sich diese Patienten mit hämodynamisch und funktionell relevanteren Shunts. Patienten mit geringem Qp/Qs-Verhältnis überlebten häufiger und starben deutlich später, wie die nachfolgende Abbildung 19 verdeutlicht. Konkordante Ergebnisse ergaben sich auch bei den Berechnungen zum Shuntvolumen.

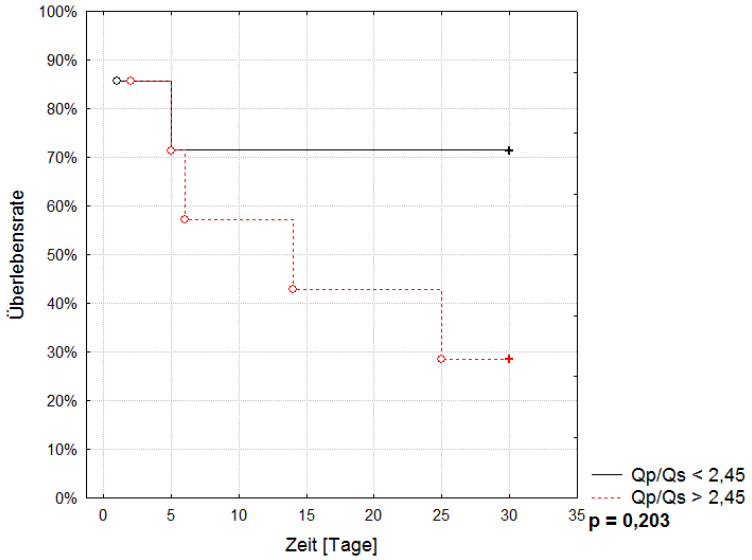

Abbildung 19: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf das Qp/Qs-Verhältnis, bei n=14 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (Qp/Qs = Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

Medikation

Tabelle 11: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die medikamentöse Therapie von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil)

	Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
BEI AUFNAHME			
Thrombozytenaggregationshemmung	6 (85,7)	12 (85,7)	1,0
Antikoagulation	4 (57,1)	8 (57,1)	1,0
Herzinsuffizienzmedikation	4 (57,1)	10 (71,4)	0,513
Katecholamine	1 (14,3)	6 (42,9)	0,190
VOR ENTLASSUNG/ VERLEGUNG BZW. TOD			
Herzinsuffizienzmedikation	6 (85,7)	8 (61,5)	0,260
Katecholamine	1 (14,3)	12 (85,7)	0,001

Von den verstorbenen Patienten waren bei Aufnahme 42,9% bereits katecholaminpflichtig, im Verlauf 85,7%, wohingegen bei den überlebenden Patienten lediglich 14,3% jemals Katecholamine benötigten.

Bei den Überlebenden wurde die Herzinsuffizienzmedikation im Verlauf von 57,1% auf 85,7% gesteigert, während sie bei den verstorbenen Patienten von 71,4% bei Aufnahme auf 61,5% vor dem Tod reduziert wurde.

Unterstützende Maßnahmen

Tabelle 12: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil) (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, NIV = nicht-invasive Beatmung)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
MCS	Keine: IABP: ECMO:	4 (57,1) 2 (28,6) 1 (14,3)	2 (14,3) 12 (85,7) 0	0,026
Beatmungsmodus	Spontan: NIV: Invasiv:	4 (57,1) 0 3 (42,9)	4 (28,6) 1 (7,1) 9 (64,3)	0,391
Herzschrittmacher		2 (28,6)	2 (14,3)	0,432
Transfusionen		4 (57,1)	7 (50,0)	0,757

Es zeigte sich sowohl in Bezug auf den Kreislauf als auch hinsichtlich der Atmung, dass jene Patienten, die infolge ihres VSD verstarben, häufiger invasive Unterstützung benötigten.

Mit 85,7% gegenüber 42,9% waren die verstorbenen Patienten signifikant häufiger auf MCS angewiesen (p=0,026). Wie die Abbildung 20 illustriert, überlebten Patienten, bei denen eine MCS nötig wurde, weniger lange.

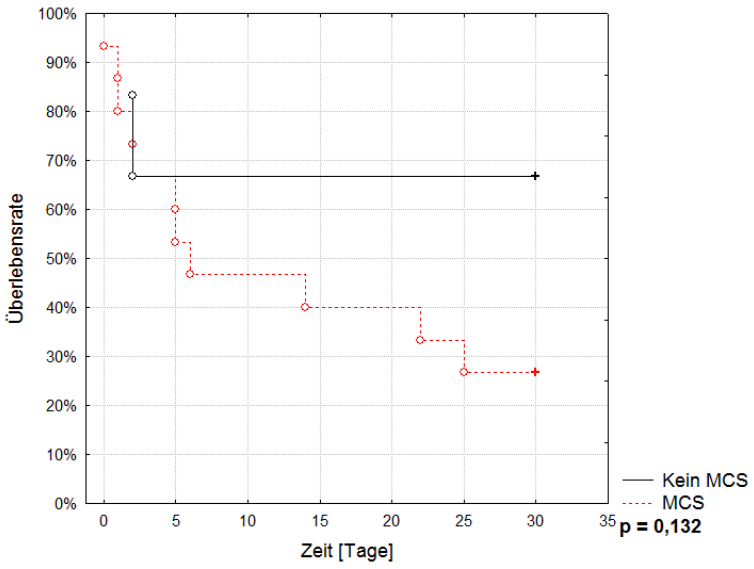

Abbildung 20: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf den Bedarf an MCS, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, ○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

VSD-Therapie

Tabelle 13: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die durchgeführte VSD-Therapie bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Überleben (n=7)	Nicht-Überleben (n=14)	p-Wert
Endgültige Therapie	Operation: Intervention: Konservativ:	2 (28,6) 4 (57,1) 1 (14,3)	3 (21,4) 6 (42,9) 5 (35,7)	0,592
Interventionserfolg		4 (100)	4 (57,1)	0,125
Dauer VSD-Diagnose bis VSD-Verschluss [Tage]		39,3 ± 34,8 (n=6)	4,7 ± 4,6 (n=9)	0,010

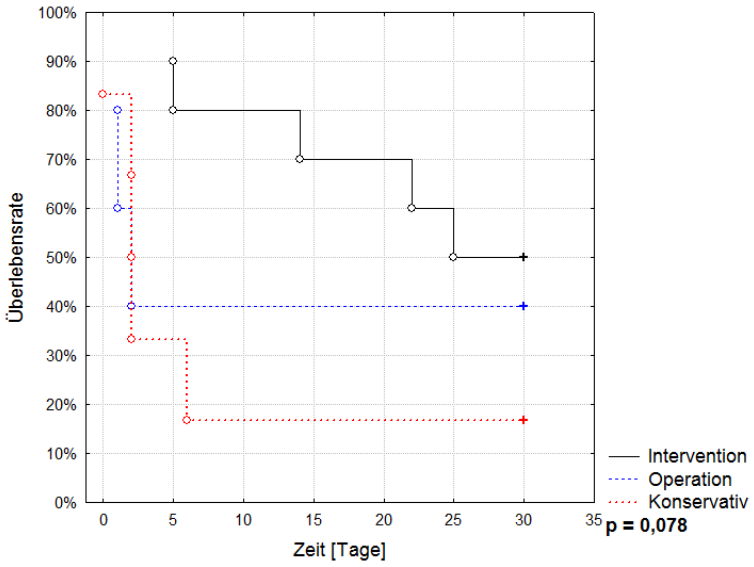

Abbildung 21: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die VSD-Therapie bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

Eindeutig stellte sich heraus, dass ein ungünstiges Outcome mit einer konservativen Behandlung einherging. Diese Patienten verstarben deutlich früher als jene nach Defektverschluss. In der analysierten Kohorte ergab sich gemäß der Kaplan-Meier-Analyse für die interventionell therapierten Patienten die beste Langzeitprognose, assoziiert mit den längsten Überlebenszeiten.

Jedoch stellte sich auch der Erfolg der Intervention als entscheidend dar. Während in der Gruppe der Überlebenden in allen Fällen ein erfolgreicher Verschluss des VSD im Rahmen der Intervention erreicht wurde, waren in der Gruppe der Nicht-Überlebenden 42,9% der Interventionen frustran verlaufen (p=0,125). Die daraus resultierende Vermutung, dass der Erfolg einer Intervention mit dem Outcome korreliert, wurde weiterhin durch die Überlebenszeitanalyse bestätigt. Erfolgreich in-

terventionell therapierte Patienten überlebten signifikant länger als Patienten mit persistierendem Shunt (Logrank p = 0,027).

Während die verstorbenen Patienten im Mittel bereits 4,7 Tage nach der Erstdiagnose des VSD mittels Operation oder Intervention therapiert wurden, wurde bei den überlebenden Patienten durchschnittlich 39,3 Tage und somit signifikant länger bis zur Durchführung des Verschlusses abgewartet (p=0,01). Übereinstimmend wurden mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier signifikant längere Überlebenszeiten bei einer längeren Zeitspanne bis zum VSD-Verschluss ermittelt (Logrank p = 0,044). Ebenso belegte der t-Test eine Letalität von 87,5% (n=7) bei einer kurzen Zeitdauer bis zum VSD-Verschluss (≤ 6 Tage). Bei längerer Latenz bis zum VSD-Verschluss (> 6 Tage) lag die Letalität bei 28,6% (n=2) und somit signifikant niedriger (p=0,02).

3.3 Vergleich der Therapieformen

Um Faktoren und Patientencharakteristika zu identifizieren, welche die Wahl des jeweiligen Therapieprinzips beeinflusst haben könnten, sowie auch um den Einfluss der Therapie selbst auf den Krankheitsverlauf abschätzen zu können, werden die Patienten im Folgenden entsprechend der bei ihnen durchgeführten Behandlung verglichen. Diese vergleichende Betrachtung der Therapieoptionen wird weiter differenziert in:

1.) Konservatives Therapieregime versus VSD-Verschluss mittels Operation oder Intervention

2.) Direkter Vergleich der beiden Therapieoptionen mit dem Ziel des VSD-Verschlusses: Operation versus Intervention

3.3.1 Konservative Therapie im Vergleich zum VSD-Verschluss

Die nachfolgenden Analysen stellen das konservative, rein medikamentöse Vorgehen den beiden Optionen zum VSD-Verschluss, Operation und Intervention, gegenüber.

Patientencharakteristika

Tabelle 14: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Patientencharakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (ACS = Akutes Koronarsyndrom, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, NSTE-ACS = Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Erhöhung, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich: Männlich:	6 (40,0) 9 (60,0)	3 (50,0) 3 (50,0)	0,676
Alter [Jahre]		68,3 ± 10,3 (n=15)	70,0 ± 9,1 (n=6)	0,723
Pathogenese	ACS: Zufallsbefund:	15 (100) 0	5 (83,3) 1 (16,7)	0,105
Infarkttyp	STEMI: NSTE-ACS:	12 (80,0) 3 (20,0)	5 (100) 0	0,278
Dauer MI bis Diagnose VSD [Tage]		170,7 ± 647,1 (n=15)	7,0 ± 5,8 (n=5)	0,585

Bei insgesamt 15 Patienten (71,4%) wurde der VSD operativ oder interventionell verschlossen, während bei sechs Patienten (28,6%) ein konservatives Vorgehen gewählt wurde. Das Durchschnittsalter war in beiden Gruppen vergleichbar.

Labor

Tabelle 15: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Laborparameter von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
INFARKTMARKER				
Troponin T Maximalwert [ng/l]		4424,9 ± 2919,7 (n=10)	5103,0 ± 2505,4 (n=3)	0,725
Troponin I Maximalwert [µg/l]		65,2 ± 59,3 (n=6)	26,6 ± 42,3 (n=4)	0,297
CK Maximalwert [U/l]		1599,9 ± 1531,3 (n=14)	1138,3 ± 672,6 (n=6)	0,492
CK-MB Maximalwert [µg/l]		108,2 ± 155,6 (n=12)	45,5 ± 56,9 (n=4)	0,452
LDH Maximalwert [U/l]		1075,9 ± 898,5 (n=15)	1403,2 ± 1022,1 (n=6)	0,476
KLINISCH RELEVANTE LABORPARAMETER				
Hb [g/dl]	Bei Diagnose MI:	13,7 ± 2,0 (n=11)	12,5 ± 2,2 (n=3)	0,383
	Bei Diagnose VSD:	11,9 ± 1,8 (n=14)	12,0 ± 1,3 (n=5)	0,924
	Vor Entlassung / Tod:	9,0 ± 1,5 (n=15)	10,2 ± 2,4 (n=4)	0,245
GFR [ml/min]	Bei Diagnose MI:	49,9 ± 18,9 (n=11)	22,5 ± 8,0 (n=3)	0,033
	Bei Diagnose VSD:	43,9 ± 15,1 (n=14)	33,3 ± 29,6 (n=5)	0,311
	Vor Entlassung / Tod:	45,7 ± 28,2 (n=15)	25,3 ± 13,1 (n=5)	0,139
pH	Bei Diagnose MI:	7,39 ± 0,05 (n=3)	7,41 ± 0,08 (n=2)	0,823
	Bei Diagnose VSD:	7,34 ± 0,13 (n=8)	7,38 ± 0,06 (n=6)	0,558
	Vor Entlassung / Tod:	7,27 ± 0,25 (n=13)	7,34 ± 0,11 (n=5)	0,582

Laborchemisch zeigte sich in beiden Untergruppen ein Absinken des Hb-Werts im Verlauf. Diese Reduktion war bei den operativ oder interventionell therapierten Patienten jedoch stärker ausgeprägt (13,7 g/dl ± 2,0 → 8,8 g/dl ± 1,6, p=0,0001 (n=11)) als bei den konservativ Behandelten (12,5 g/dl ± 2,2 → 10,2 g/dl ± 2,9, p=0,067 (n=3)). Die Patienten mit VSD-Verschluss präsentierten sich durchgehend mit niedrigeren pH-Werten. Ebenso kam es im Verlauf des stationären Aufenthalts zu einer stärker ausgeprägten Azidose (7,39 ± 0,05 → 7,22 ± 0,29, p=0,434 (n=3)). Der gepaarte t-Test zeigte für die konservativ Behandelten hingegen eine weitestgehende Stabilisierung des pH im Normbereich (7,41 ± 0,08 → 7,43 ± 0,15, p=0,758 (n=2)). Für die konservativ behandelten Patienten ergab sich durchschnittlich eine signifikant niedrigere GFR bei Krankenhausaufnahme mit einer Filtrationsrate von lediglich 22,5 ml/min im Vergleich zu 49,9 ml/min (p=0,033). Auch im zeitlichen Verlauf blieben die Werte anhaltend niedriger.

Herzkatheter und Echokardiographie

Tabelle 16: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, WE = Wood-Einheiten, LVF = Linksventrikuläre Funktion, KHK = Koronare Herzkrankheit, GE = Gefäßerkrankung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Arteria coronaria dextra, TIMI = Klassifikation des koronaren Blutflusses, SYNTAX = Score zur Beurteilung einer KHK, PCI = Perkutane koronare Intervention, GP-IIb/IIIa = Fibrinogen-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche zur Vermittlung der Aggregation, TAPSE = Trikuspidalringexkursion, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
HERZKATHETER – DIAGNOSTIK				
LVEDP [mmHg]		24,6 ± 5,7 (n=13)	23,0 ± 6,3 (n=5)	0,607
SVR [WE]		18,2 ± 9,0 (n=7)	13,4 ± 3,3 (n=3)	0,400
PVR [WE]		1,2 ± 1,1 (n=10)	0,5 ± 0,5 (n=3)	0,315
LVF	• Normal: Einschränkung • Leicht: • Mittel: • Hoch:	4 (26,7) 1 (6,7) 4 (26,7) 6 (40,0)	2 (33,3) 1 (16,7) 2 (33,3) 1 (16,7)	0,733
KHK	Keine: 1-GE: 2-GE: 3-GE:	0 4 (26,7) 4 (26,7) 7 (46,7)	1 (16,7) 0 2 (33,3) 3 (50,0)	0,243
Infarktgefäß	RIVA: RCX: RCA:	9 (60,0) 1 (6,7) 5 (33,3)	3 (60,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	0,641
Läsionstyp	Verschluss: Stenose:	10 (66,7) 5 (33,3)	4 (80,0) 1 (20,0)	0,573
TIMI Fluss Infarktgefäß	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	10 (66,7) 3 (20,0) 1 (6,7) 1 (6,7)	4 (80,0) 1 (20,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0,859
SYNTAX I		19,8 ± 6,4 (n=15)	18,1 ± 4,5 (n=5)	0,589
SYNTAX II		41,7 ± 8,4 (n=15)	48,3 ± 7,0 (n=5)	0,133
REVASKULARISATIONSTHERAPIE				
Revaskularisation		14 (93,4)	2 (40,0)	0,010
Ausmaß PCI	Culprit only	9 (69,2)	2 (100)	0,360
GP-IIb/IIIa-Antagonist		7 (53,9)	1 (50,0)	0,919
TIMI nach Revaskularisation	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	2 (15,4) 0 4 (30,8) 7 (53,9)	0 0 2 (100) 0	0,177
SYNTAX I nach Revaskularisation		8,3 ± 8,2 (n=14)	12,0 ± 1,4 (n=2)	0,543
SYNTAX II nach Revaskularisation		39,8 ± 8,0 (n=14)	49,6 ± 9,4 (n=2)	0,132
ECHOKARDIOGRAPHIE				
TAPSE [mm]		18,8 ± 6,0 (n=6)	24,0 ± 0 (n=1)	0,460

Mit einer Rate von 93,4% wurden die im Verlauf operierten oder interventionell behandelten Patienten signifikant häufiger im Zuge ihres Myokardinfarkts revaskularisiert. Bei den konservativ behandelten Patienten fand eine Revaskularisation lediglich bei 40,0% statt (p=0,01). Ebenso stellte sich im Falle einer interventionel-

len Revaskularisation das Ausmaß der PCI für die konservativ behandelten Patienten geringer dar. In allen Fällen wurde nur das Infarktgefäß selbst revaskularisiert, während dies bei den Patienten mit VSD-Verschluss lediglich bei 69,2% der im Zuge einer PCI revaskularisierten Patienten der Fall war (p=0,36).

Hämodynamik

Tabelle 17: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die hämodynamischen Parameter von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
RR systolisch [mmHg]		102,7 ± 21,5 (n=14)	104,0 ± 30,0 (n=5)	0,919
RR diastolisch [mmHg]		65,2 ± 16,1 (n=14)	64,8 ± 18,0 (n=5)	0,962
RR mittel [mmHg]		77,2 ± 16,3 (n=14)	78,0 ± 21,0 (n=5)	0,932
HF [/min]		87,6 ± 19,8 (n=11)	109,0 ± 16,8 (n=5)	0,055
RR Bedingung	Spontan: Katecholamine: MCS:	6 (40,0) 1 (6,7) 8 (53,3)	2 (40,0) 0 3 (60,0)	0,834

Es zeigte sich einerseits, dass die durchschnittlichen Blutdruckwerte für die verschiedenen Therapieansätze vergleichbar waren und sich die notwendige Unterstützung zwischen den Gruppen kaum unterschied. Auf der anderen Seite ergab sich aber ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz. Mit 109 Schlägen pro Minute präsentierten sich die konservativ behandelten Patienten mit einer stärker ausgeprägten Tachykardie als die Operierten oder interventionell Therapierten mit durchschnittlich 87,6 Schlägen pro Minute (p=0,055).

Shuntdiagnostik

Tabelle 18: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die VSD-Charakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (HZV = Herzzeitvolumen, Qp/Qs = Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

	Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
Shuntvolumen [% des HZV]	57,4% ± 13,6% (n=10)	75,0% ± 5,3% (n=4)	0,030
Qp/Qs	2,4 ± 0,8 (n=11)	3,0 ± 1,7 (n=3)	0,352

Mit Hilfe invasiver Shuntdiagnostik wurde gezeigt, dass sich die VSD in der konservativen Gruppe hämodynamisch wirksamer präsentierten als jene in der Gruppe VSD-Verschluss. Insbesondere das Shuntvolumen wurde für die konservativ

Therapierten mit 75,0% des HZV signifikant höher ermittelt als für die Patienten mit VSD-Verschluss mit einem Shuntvolumen von nur 57,4% des HZV (p=0,03).

Medikation

Tabelle 19: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die medikamentöse Therapie von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil) (VSD = Ventrikelseptumdefekt)

	Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
BEI AUFNAHME			
Thrombozytenaggregationshemmung	14 (93,3)	4 (66,7)	0,115
Antikoagulation	8 (53,3)	4 (66,7)	0,577
Herzinsuffizienzmedikation	12 (80,0)	2 (33,3)	0,040
Katecholamine	6 (40,0)	1 (16,7)	0,306
VOR ENTLASSUNG/ VERLEGUNG BZW. TOD			
Herzinsuffizienzmedikation	12 (85,7)	2 (33,3)	0,019
Katecholamine	9 (60,0)	4 (66,7)	0,776

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhielten in der Gruppe der konservativ Therapierten weniger Patienten Thrombozytenaggregationshemmer (66,7% vs. 93,3%, p=0,115) und mit 33,3% gegenüber 80,0% signifikant weniger Patienten eine Herzinsuffizienzmedikation (p=0,04). Im Verlauf wurde die Herzinsuffizienzmedikation bei den konservativ behandelten Patienten im Vergleich zu den Operierten und interventionell Therapierten nicht weiter gesteigert und blieb konstant bei einem Anteil von 33,3% gegenüber 85,7% (p=0,019). Während 40,0% der Patienten mit VSD-Verschluss bereits bei Aufnahme katecholaminpflichtig waren, benötigten lediglich 16,7% der konservativ Therapierten initial eine Katecholamingabe (p=0,306). Dieser Bedarf an inotropen Medikamenten musste im Verlauf jedoch auf 66,7% ausgeweitet werden und lag zum späteren Zeitpunkt somit höher als in der Verschlussgruppe mit einem Katecholaminbedarf in 60,0% der Fälle (p=0,776).

Unterstützende Maßnahmen

Tabelle 20: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil) (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, NIV = nicht-invasive Beatmung, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
MCS	Keine: IABP: ECMO:	3 (20,0) 11 (73,3) 1 (6,7)	3 (50,0) 3 (50,0) 0	0,350
Beatmungsmodus	Spontan: NIV: Invasiv:	6 (40,0) 1 (6,7) 8 (53,3)	2 (33,3) 0 (0,0) 4 (66,7)	0,747
Herzschrittmacher		4 (26,7)	0	0,160
Transfusionen		11 (73,3)	0	0,002

Durch die Analysen wurde ersichtlich, dass bei 80,0% der Patienten, die einer Operation oder Intervention zugeführt wurden, im Verlauf eine mechanische Kreislaufunterstützung in Form einer IABP oder einer ECMO eingesetzt wurde, während dieser Anteil für die konservativ Therapierten bei 50,0% lag (p=0,35). Ebenso wurde keinem der konservativ behandelten Patienten ein Herzschrittmacher eingesetzt, noch musste ein Patient dieser Gruppe transfundiert werden. Die Transfusionsrate lag mit 73,3% bei den Patienten, bei denen der VSD verschlossen wurde, somit signifikant höher (p=0,002).

Outcome

Tabelle 21: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf das Outcome von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (MOV = Multiorganversagen, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Verschluss (n=15)	Konservativ (n=6)	p-Wert
Tod		9 (60,0)	5 (83,3)	0,306
Todesursache	Kardial: Pulmonal: MOV:	6 (66,7) 2 (22,2) 1 (11,1)	5 (100) 0 0	0,346
Überlebenszeit [Tage]		178,1 ± 494,8 (n=15)	386,7 ± 941,3 (n=6)	0,510

Die Letalität, die in dieser analysierten Kohorte mit einer konservativen Behandlung einherging, betrug 83,3%. Damit war die Prognose bei medikamentöser Behandlung schlechter als bei operativer und interventioneller Therapie mit einer Letalität von jeweils 60,0% (p=0,306). Bei allen konservativ therapierten verstorbenen Patienten wurde eine kardiale Todesursache mit zunehmender hämodynami-

scher Verschlechterung ermittelt, während dies in der Verschlussgruppe bei 66,7% der Fall war. Hier ergaben sich weitere todesursächliche Mechanismen.

3.3.2 Operative im Vergleich zur interventionellen Therapie

Die Patienten, bei denen der VSD verschlossen wurde, können differenziert werden in die Behandlungsformen Operation und katheterbasierte Intervention. Im Rahmen dieser vergleichenden Analyse ergaben sich weitere Unterschiede, sodass der direkte Vergleich im Nachfolgenden dargestellt wird. Durch den Wegfall der konservativ Therapierten reduziert sich die gesamte Patientenzahl auf n = 15.

Patientencharakteristika

Tabelle 22: Operation versus Intervention in Bezug auf die Patientencharakteristika von n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (ACS = Akutes Koronarsyndrom, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, NSTE-ACS = Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Erhöhung, MI = Myokardinfarkt, VSD =Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
Geschlecht	Weiblich: Männlich:	3 (60,0) 2 (40,0)	3 (30,0) 7 (70,0)	0,264
Alter [Jahre]		70,2 ± 6,1 (n=5)	67,3 ± 12,0 (n=10)	0,624
Pathogenese	ACS: Zufallsbefund:	5 (100) 0	10 (100) 0	1
Infarkttyp	STEMI: NSTE-ACS:	4 (80,0) 1 (20,0)	8 (80,0) 2 (20,0)	1
Dauer MI bis Diagnose VSD [Tage]		505,6 ± 1.120,5 (n=5)	3,3 ± 2,1 (n=10)	0,164
Dauer VSD-Diagnose bis VSD-Verschluss [Tage]		16,8 ± 28,6 (n=5)	19,4 ± 28,4 (n=10)	0,870

Weder das Alter noch der Zeitraum, der zwischen Erstdiagnose des VSD und Verschluss des Defekts verging, unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Während die OP im Mittel 16,8 Tage nach der Diagnose durchgeführt wurde, wurde bis zur Intervention durchschnittlich 19,4 Tage abgewartet (p=0,87).

Labor

Tabelle 23: Operation versus Intervention in Bezug auf die Laborparameter von n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
INFARKTMARKER				
Troponin T Maximalwert [ng/l]		2819,5 ± 1399,4 (n=2)	4826,3 ± 3124,1 (n=8)	0,417
Troponin I Maximalwert [µg/l]		54,8 ± 52,1 (n=4)	86,1 ± 90,3 (n=2)	0,601
CK Maximalwert [U/l]		2322,4 ± 1405,9 (n=5)	1198,6 ± 1521,5 (n=9)	0,200
CK-MB Maximalwert [µg/l]		173,3 ± 274,4 (n=4)	75,6 ± 46,1 (n=8)	0,328
LDH Maximalwert [U/l]		629,4 ± 178,3 (n=5)	1299,2 ± 1037,1 (n=10)	0,183
KLINISCH RELEVANTE LABORPARAMETER				
Hb [g/dl]	Bei Diagnose MI:	15,1 ± 2,6 (n=3)	13,2 ± 1,6 (n=8)	0,153
	Bei Diagnose VSD:	12,1 ± 1,7 (n=5)	11,9 ± 2,0 (n=9)	0,855
	Vor Entlassung / Tod:	10,1 ± 0,8 (n=5)	8,4 ± 1,6 (n=10)	0,047
GFR [ml/min]	Bei Diagnose MI:	55,4 ± 15,0 (n=3)	47,9 ± 20,7 (n=8)	0,587
	Bei Diagnose VSD:	45,8 ± 19,8 (n=5)	42,9 ± 13,1 (n=9)	0,745
	Vor Entlassung / Tod:	46,7 ± 29,3 (n=5)	45,2 ± 29,2 (n=10)	0,927
pH	Bei Diagnose MI:	7,34 ± 0 (n=1)	7,42 ± 0,01 (n=2)	0,084
	Bei Diagnose VSD:	7,41 ± 0,08 (n=3)	7,30 ± 0,14 (n=5)	0,267
	Vor Entlassung / Tod:	7,37 ± 0,09 (n=3)	7,24 ± 0,28 (n=10)	0,448

Zu allen analysierten Zeitpunkten wies die Interventionsgruppe kongruent niedrigere Hb-Werte auf. Zuletzt war der Hb mit 8,4 g/dl gegenüber 10,1 g/dl signifikant niedriger als bei den operierten Patienten (p=0,047). Jedoch war in beiden Gruppen ein kontinuierlicher Abfall zu erkennen: Operation 15,1 g/dl ± 2,6 → 9,7 g/dl ± 0,5, p=0,061 (n=3), beziehungsweise Intervention 13,2 g/dl ± 1,6 → 8,5 g/dl ± 1,8, p=0,002 (n=8). Die GFR sowie der pH-Wert unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Therapieformen. Bei den Patienten mit interventionell verschlossenem VSD sank der pH im zeitlichen Verlauf deutlich in den azidotischen Bereich ab (7,42 ± 0,01 → 7,17 ± 0,40, p=0,545 (n=2)). Hingegen zeigte sich ein deutlicherer Abfall der Nierenfunktion für die operierten Patienten (GFR 55,4 ml/min ± 15,0 → 35,8 ml/min ± 13,5, p=0,291 (n=3)).

Herzkatheter und Echokardiographie

Tabelle 24: Operation versus Intervention in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung von n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, WE = Wood-Einheiten, LVF = Linksventrikuläre Funktion, KHK = Koronare Herzkrankheit, GE = Gefäßerkrankung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Arteria coronaria dextra, TIMI = Klassifikation des koronaren Blutflusses, SYNTAX = Score zur Beurteilung einer KHK, PCI = Perkutane koronare Intervention, GP-IIb/IIIa = Fibrinogen-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche zur Vermittlung der Aggregation, TAPSE = Trikuspidalringexkursion, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
HERZKATHETER - DIAGNOSTIK				
LVEDP [mmHg]		28,0 ± 9,6 (n=3)	23,6 ± 4,2 (n=10)	0,259
SVR [WE]		20,4 ± 0 (n=1)	17,9 ± 9,8 (n=6)	0,821
PVR [WE]		1,3 ± 0,7 (n=2)	1,2 ± 1,2 (n=8)	0,966
LVF	• Normal: Einschränkung • Leicht: • Mittel: • Hoch:	2 (40,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	2 (20,0) 0 3 (30,0) 5 (50,0)	0,337
KHK	Keine: 1-GE: 2-GE: 3-GE:	0 2 (40,0) 1 (20,0) 2 (40,0)	0 2 (20,0) 3 (30,0) 5 (50,0)	0,874
Infarktgefäß	RIVA: RCX: RCA:	3 (60,0) 0 2 (40,0)	6 (60,0) 1 (10,0) 3 (30,0)	0,741
Läsionstyp	Verschluss: Stenose:	3 (60,0) 2 (40,0)	7 (70,0) 3 (30,0)	0,699
TIMI Fluss Infarktgefäß	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	3 (60,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 0	7 (70,0) 2 (20,0) 0 1 (10,0)	0,466
SYNTAX I		19,6 ± 8,3 (n=5)	19,9 ± 5,7 (n=10)	0,935
SYNTAX II		40,2 ± 12,9 (n=5)	42,4 ± 5,8 (n=10)	0,642
REVASKULARISATIONSTHERAPIE				
Revaskularisation		4 (80,0)	10 (100)	0,143
Revaskularisationsform	PCI: Bypass: PCI & Bypass:	3 (75,0) 0 1 (25,0)	9 (90,0) 1 (10,0) 0	0,181
Ausmaß PCI	Culprit only	2 (50,0)	7 (77,8)	0,317
GP-IIb/IIIa-Antagonist		2 (50,0)	5 (55,6)	0,853
TIMI nach Revaskularisation	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	0 0 3 (75,0) 1 (25,0)	2 (22,2) 0 1 (11,1) 6 (66,7)	0,065
SYNTAX I nach Revaskularisation		7,3 ± 8,8 (n=4)	8,7 ± 8,3 (n=10)	0,777
SYNTAX II nach Revaskularisation		38,8 ± 11,6 (n=4)	40,2 ± 6,8 (n=10)	0,779
ECHOKARDIOGRAPHIE				
TAPSE [mm]		20,0 ± 0 (n=1)	18,6 ± 6,7 (n=5)	0,857

Die LVF war bei 80,0% der Interventionsgruppe eingeschränkt und somit häufiger reduziert im Vergleich zu den Operierten, von denen 60,0% eine linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen (p=0,337). Ebenso ergab sich eine schwächere rechts-

ventrikuläre Funktion mit einer TAPSE von 18,6 mm gegenüber 20,0 mm. Die KHK manifestierte sich in der Interventionsgruppe gehäuft an mehreren Gefäßen. Dennoch belegten die SYNTAX-Scores I und II, die sich weder vor noch nach der Revaskularisation relevant unterschieden, eine vergleichbare Komplexität und einen ähnlichen Schweregrad der KHK für die beiden Therapieformen.

Hämodynamik

Tabelle 25: Operation versus Intervention in Bezug auf die hämodynamischen Parameter von=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
RR systolisch [mmHg]		96,8 ± 22,0 (n=4)	105,1 ± 22,0 (n=10)	0,534
RR diastolisch [mmHg]		63,5 ± 19,8 (n=4)	65,9 ± 15,5 (n=10)	0,812
RR mittel [mmHg]		78,3 ± 22,1 (n=4)	76,8 ± 14,9 (n=10)	0,887
HF [/min]		77,8 ± 12,5 (n=4)	93,3 ± 21,7 (n=7)	0,227
RR Bedingung	Spontan: Katecholamine: MCS:	4 (80,0) 0 1 (20,0)	2 (20,0) 1 (10,0) 7 (70,0)	0,080

In der Interventionsgruppe wurden diese hämodynamischen Werte mit 20,0% gegenüber 80,0% seltener spontan erreicht. So war bereits initial deutlich häufiger eine Unterstützung in Form von Katecholaminen oder einer MCS nötig (p=0,08).

Shuntdiagnostik

Tabelle 26: Operation versus Intervention in Bezug auf die VSD-Charakteristika von n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (HZV = Herzzeitvolumen, Qp/Qs = Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

	Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
Shuntvolumen [% des HZV]	46,7% ± 3,7% (n=3)	62,0% ± 13,8% (n=7)	0,104
Qp/Qs	1,8 ± 0,4 (n=2)	2,5 ± 0,9 (n=9)	0,250

Für die Patienten, bei denen eine Intervention als Therapie gewählt wurde, ergaben sich in der invasiven Shuntdiagnostik hämodynamisch relevantere Defekte als für die Operierten. So lag das Shuntvolumen im Mittel bei 62,0% des HZV im Vergleich zu 46,7% des HZV (p=0,104), beziehungsweise wurde ein Qp/Qs-Verhältnis von durchschnittlich 2,5 gegenüber 1,8 gemessen (p=0,25). Hingegen führte dies aber nicht dazu, dass die Größe des VSD einen Einfluss auf den Zeitpunkt des

Verschlusses nahm. Mit einem p-Wert von 0,581 zeigte der Logrank-Test im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse der Zeitdauer bis zum VSD-Verschluss keine Korrelation mit dem Qp/Qs-Verhältnis.

Medikation

Während sich im Hinblick auf die medikamentöse Therapie keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen Operation und Intervention ergaben, zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Katecholaminbedarf und dem gewählten Zeitpunkt des VSD-Verschlusses im Rahmen einer interventionellen oder operativen Therapie. Patienten, welche katecholaminpflichtig waren, wurden deutlich früher therapiert als Patienten, welche keine Katecholamine zur Kreislaufunterstützung benötigten.

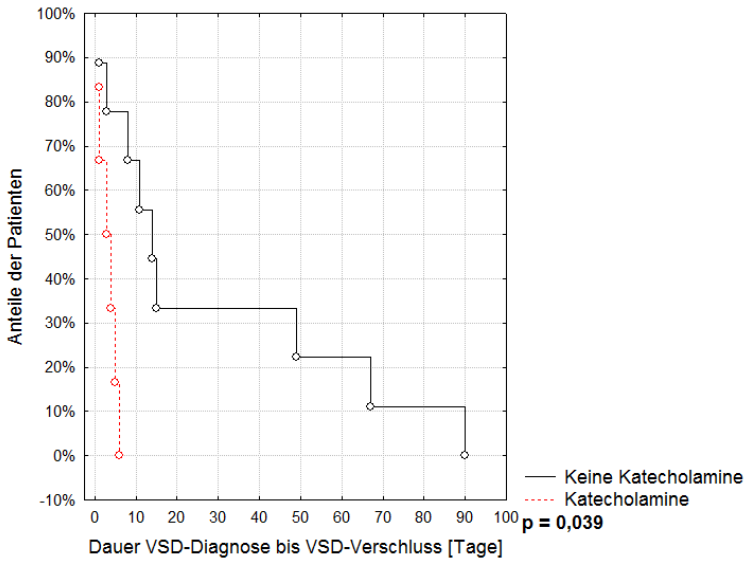

Abbildung 22: Vergleich der Zeitspannen bis zum VSD-Verschluss in Bezug auf den Katecholaminbedarf bei Krankenhausaufnahme, bei n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren Defekte verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (VSD = Ventrikelseptumdefekt)

Unterstützende Maßnahmen

Tabelle 27: Operation versus Intervention in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, bei n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil) (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, NIV = nicht-invasive Beatmung, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
MCS	Keine: IABP: ECMO:	2 (40,0) 3 (60,0) 0	1 (10,0) 8 (80,0) 1 (10,0)	0,336
Beatmungsmodus	Spontan: NIV: Invasiv:	3 (60,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	3 (30,0) 0 7 (70,0)	0,116
Herzschrittmacher		1 (20,0)	3 (30,0)	0,680
Transfusionen		5 (100)	6 (60,0)	0,099

Sowohl bezüglich des Kreislaufs (90,0% vs. 60,0%, p=0,336) als auch hinsichtlich der Atmung (70,0% vs. 40,0%, p=0,116) wurde bei den interventionell therapierten Patienten häufiger eine Unterstützung notwendig. Ebenso wurden invasivere Maßnahmen benötigt. Zur operativen Behandlung gehörten in jedem Fall Bluttransfusionen, während dies bei den im Rahmen einer Intervention therapierten Patienten lediglich bei 60,0% der Fall war (p=0,099).

Die Notwendigkeit einer MCS scheint ferner auch die Dringlichkeit des VSD-Verschlusses in dieser analysierten Kohorte bestimmt zu haben. So wurden Patienten, die hämodynamisch instabil waren und eine mechanische Unterstützung zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs benötigten, tendenziell schon zu einem früheren Zeitpunkt operativ oder interventionell therapiert (Logrank p = 0,095).

Outcome

Tabelle 28: Operation versus Intervention in Bezug auf das Outcome von n=15 Patienten mit erworbenem VSD, deren VSD verschlossen worden waren, am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (MOV = Multiorganversagen, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Operation (n=5)	Intervention (n=10)	p-Wert
Tod		3 (60,0)	6 (60,0)	1
Todesursache	Kardial: Pulmonal: MOV:	3 (100) 0 0	3 (50,0) 2 (33,3) 1 (16,7)	0,325
Überlebenszeit [Tage]		53,2 ± 86,2 (n=5)	240,5 ± 603,8 (n=10)	0,510

Das Outcome war mit einer Letalität von jeweils 60,0% identisch bei den interventionell und operativ therapierten Patienten. Jedoch lebten die Patienten, deren

VSD im Rahmen einer Intervention verschlossen worden waren, mit durchschnittlich 240,5 Tagen länger als die operierten Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von 53,2 Tagen (p=0,510).

3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Da sich bereits bei der vergleichenden Analyse zwischen Überlebenden und Verstorbenen ein deutlicher Hinweis auf ein ungünstigeres Outcome für das weibliche Geschlecht ergab (lediglich 14,3% der Überlebenden waren weiblich (p=0,061)), werden im Folgenden die Frauen und die Männer der Kohorte direkt miteinander verglichen, sodass etwaige Unterschiede näher evaluiert werden können.

Patientencharakteristika

Tabelle 29: Männer versus Frauen in Bezug auf die Patientencharakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (ACS = Akutes Koronarsyndrom, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, NSTE-ACS = Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Erhöhung, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
Alter [Jahre]		68,0 ± 10,5 (n=12)	69,8 ± 9,2 (n=9)	0,690
Infarkttyp	STEMI: NSTE-ACS:	9 (81,8) 2 (18,2)	8 (88,9) 1 (11,1)	0,660
Dauer MI bis Diagnose VSD [Tage]		232,0 ± 755,5 (n=11)	4,9 ± 4,7 (n=9)	0,381

Labor

Tabelle 30: Männer versus Frauen in Bezug auf die Laborparameter von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (CK = Creatinkinase, CK-MB = myokardtypische Creatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, Hb = Hämoglobin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MI = Myokardinfarkt, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
INFARKTMARKER				
Troponin T Maximalwert [ng/l]		3970,9 ± 3239,2 (n=7)	5293,7 ± 2084,6 (n=6)	0,410
Troponin I Maximalwert [µg/l]		57,6 ± 57,5 (n=6)	38,0 ± 55,1 (n=4)	0,607
CK Maximalwert [U/l]		1033,3 ± 1387,2 (n=11)	1984,8 ± 1113,4 (n=9)	0,114
CK-MB Maximalwert [µg/l]		58,1 ± 46,4 (n=9)	136,8 ± 202,6 (n=7)	0,274
LDH Maximalwert [U/l]		969,3 ± 933,6 (n=12)	1436,2 ± 885,6 (n=9)	0,261
KLINISCH RELEVANTE LABORPARAMETER				
Hb [g/dl]	Bei Diagnose MI:	14,2 ± 1,7 (n=7)	12,7 ± 2,2 (n=7)	0,179
	Bei Diagnose VSD:	12,3 ± 1,6 (n=10)	11,6 ± 1,7 (n=9)	0,322
	Vor Entlassung / Tod:	8,7 ± 1,9 (n=10)	9,8 ± 1,4 (n=9)	0,183
GFR [ml/min]	Bei Diagnose MI:	41,1 ± 19,1 (n=7)	47,0 ± 23,0 (n=7)	0,611
	Bei Diagnose VSD:	46,0 ± 21,2 (n=11)	34,4 ± 16,0 (n=8)	0,208
	Vor Entlassung / Tod:	49,9 ± 31,7 (n=11)	29,3 ± 12,5 (n=9)	0,084
pH	Bei Diagnose MI:	7,42 ± 0,01 (n=2)	7,38 ± 0,07 (n=3)	0,537
	Bei Diagnose VSD:	7,33 ± 0,12 (n=8)	7,39 ± 0,07 (n=6)	0,251
	Vor Entlassung / Tod:	7,26 ± 0,24 (n=10)	7,33 ± 0,20 (n=8)	0,481

Mit Ausnahme des Troponin I präsentierten sich die weiblichen VSD-Patienten durchgehend mit höheren Myokardinfarktmarkern, auch wenn diese Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Für die männlichen Patienten war ein stärkerer Abfall des Hb-Werts (14,2 g/dl ± 1,7 → 8,7 g/dl ± 2,3, p=0,001 (n=7) vs. 12,7 g/dl ± 2,2 → 9,6 g/dl ± 1,5, p=0,007 (n=7)) sowie auch des pH (7,42 ± 0,01 → 7,17 ± 0,40, p=0,545 (n=2), vs. 7,38 ± 0,07 → 7,39 ± 0,12, p=0,929 (n=3)) im Verlauf zu erkennen. Während sich die durchschnittliche GFR bei den Männern im zeitlichen Verlauf auf 49,9 ml/min stabilisierte, sank sie bei den Frauen im Zuge einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion auf 29,3 ml/min ab. Der gepaarte t-Test bestätigte diese Entwicklungen: Männer 41,1 ml/min ± 19,1 → 41,4 ml/min ± 26,7, p=0,971 (n=7) versus Frauen 47,0 ml/min ± 23,0 → 28,3 ml/min ± 14,2, p=0,097 (n=7).

Herzkatheter und Echokardiographie

Tabelle 31: Männer versus Frauen in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung
(LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, WE = Wood-Einheiten, LVF = Linksventrikuläre Funktion, KHK = Koronare Herzkrankheit, GE = Gefäßerkrankung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Arteria coronaria dextra, TIMI = Klassifikation des koronaren Blutflusses, SYNTAX = Score zur Beurteilung einer KHK, PCI = Perkutane koronare Intervention, GP-IIb/IIIa = Fibrinogen-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche zur Vermittlung der Aggregation, TAPSE = Trikuspidalringexkursion)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
HERZKATHETER - DIAGNOSTIK				
LVEDP [mmHg]		25,8 ± 6,1 (n=10)	22,1 ± 4,9 (n=8)	0,184
SVR [WE]		17,6 ± 9,8 (n=6)	15,5 ± 4,7 (n=4)	0,703
PVR [WE]		0,5 ± 0,3 (n=7)	1,8 ± 1,2 (n=6)	0,016
LVF	• Normal: Einschränkung • Leicht: • Mittel: • Hoch:	6 (50,0) 0 2 (16,7) 4 (33,3)	0 2 (22,2) 4 (44,4) 3 (33,3)	0,036
KHK	Keine: 1-GE: 2-GE: 3-GE:	1 (8,3) 1 (8,3) 2 (16,7) 8 (66,7)	0 3 (33,3) 4 (44,4) 2 (22,2)	0,114
Infarktgefäß	RIVA: RCX: RCA:	5 (45,5) 2 (18,2) 4 (36,4)	7 (77,8) 0 2 (22,2)	0,243
Läsionstyp	Verschluss: Stenose:	6 (54,6) 5 (45,5)	8 (88,9) 1 (11,1)	0,095
TIMI Fluss Infarktgefäß	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	6 (54,6) 3 (27,3) 1 (9,1) 1 (9,1)	8 (88,9) 1 (11,1) 0 0	0,374
SYNTAX I		18,6 ± 6,0 (n=11)	20,3 ± 5,9 (n=9)	0,549
SYNTAX II		38,9 ± 7,6 (n=11)	48,7 ± 6,0 (n=9)	0,006
REVASKULARISATIONSTHERAPIE				
Revaskularisation		10 (90,9)	6 (66,7)	0,178
Revaskularisationsform	PCI: Bypass: PCI & Bypass:	9 (90,0) 0 1 (10,0)	5 (83,3) 1 (16,7) 0	0,263
Ausmaß PCI	Culprit only	8 (80,0)	3 (60,0)	0,409
GP-IIb/IIIa-Antagonist		5 (50,0)	3 (60,0)	0,714
Thrombusaspiration		0	3 (60,0)	0,006
No-Reflow		2 (20,0)	0	0,283
TIMI nach Revaskularisation	TIMI 0: TIMI I: TIMI II: TIMI III:	2 (20,0) 0 3 (30,0) 5 (50,0)	0 0 3 (60,0) 2 (40,0)	0,402
SYNTAX I nach Revaskularisation		8,9 ± 7,5 (n=10)	8,6 ± 8,8 (n=6)	0,949
SYNTAX II nach Revaskularisation		36,7 ± 7,3 (n=10)	48,1 ± 4,8 (n=6)	0,004
ECHOKARDIOGRAPHIE				
TAPSE [mm]		21,5 ± 5,4 (n=4)	17,0 ± 6,2 (n=3)	0,355

Sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel präsentierten sich anhand der LVF und der TAPSE bei den Frauen stärker eingeschränkt (p=0,036 beziehungsweise p=0,355). Für die LVF zeigte sich dieser Unterschied sogar statistisch signifikant mit einer Einschränkung bei allen Frauen gegenüber lediglich 50,0% der männlichen Patienten. Ein höherer SYNTAX-Score I sowie ein kompletter Verschluss des jeweiligen Infarktgefäßes in 88,9% der Fälle belegten neben einer höhergradigen kardialen Morbidität auch ein schwerwiegenderes Infarktgeschehen bei den weiblichen Patienten. Bereits initial wurde den weiblichen Patienten anhand des SYNTAX II eine signifikant höhere 4-Jahres-Mortalität mit 30,6% im Vergleich zu 15,8% prognostiziert (p=0,006). Während bei 90,9% der Männer zur Akutbehandlung des Myokardinfarkts eine Revaskularisationstherapie durchgeführt wurde, wurde bei 33,3% der Frauen darauf verzichtet (p=0,178). Nach erfolgter Revaskularisation lag die berechnete 4-Jahres-Mortalität für die weiblichen Patienten unverändert signifikant höher (28,7% vs. 13,3%, p=0,003).

Hämodynamik

Tabelle 32: Männer versus Frauen in Bezug auf die hämodynamischen Parameter von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, MCS = mechanische Kreislaufunterstützung)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
RR systolisch [mmHg]		108,7 ± 26,6 (n=10)	96,8 ± 18,0 (n=9)	0,274
RR diastolisch [mmHg]		70,1 ± 16,1 (n=10)	59,6 ± 15,0 (n=9)	0,159
RR mittel [mmHg]		82,0 ± 17,3 (n=10)	72,3 ± 16,2 (n=9)	0,227
HF [/min]		101,6 ± 28,8 (n=7)	88,7 ± 10,9 (n=9)	0,234
RR Bedingung	Spontan: Katecholamine: MCS:	5 (45,5) 1 (9,1) 5 (45,5)	3 (33,3) 0 6 (66,7)	0,495

Shuntdiagnostik

Tabelle 33: Männer versus Frauen in Bezug auf die VSD-Charakteristika von n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung (HZV = Herzzeitvolumen, Qp/Qs = Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss, VSD = Ventrikelseptumdefekt)

	Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
Shuntvolumen [% des HZV]	62,4% ± 13,8% (n=8)	62,5% ± 16,2% (n=6)	0,988
Qp/Qs	2,4 ± 0,9 (n=8)	2,8 ± 1,3 (n=6)	0,493

Bezüglich der Größe und der hämodynamischen Bedeutung der Defekte ergaben sich hinsichtlich des Geschlechts keine relevanten Unterschiede.

Medikation

Tabelle 34: Männer versus Frauen in Bezug auf die medikamentöse Therapie von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil)

	Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
BEI AUFNAHME			
Thrombozytenaggregationshemmung	10 (83,3)	8 (88,9)	0,719
Antikoagulation	5 (41,7)	7 (77,8)	0,098
Herzinsuffizienzmedikation	8 (66,7)	6 (66,7)	1
Katecholamine	5 (41,7)	2 (22,2)	0,350
VOR ENTLASSUNG/ VERLEGUNG BZW. TOD			
Herzinsuffizienzmedikation	9 (81,8)	5 (55,6)	0,202
Katecholamine	6 (50,0)	7 (77,8)	0,195

Während initial lediglich 22,2% der Frauen Katecholamine benötigten, stieg deren Bedarf im Verlauf auf 77,8% an. Hingegen waren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bereits 41,7% der Männer katecholaminpflichtig. Der Bedarf der männlichen Patienten stieg dann auf lediglich 50,0% an, sodass weibliche Patienten insgesamt deutlich häufiger unterstützend Katecholamine erhielten (p=0,195).

Unterstützende Maßnahmen

Tabelle 35: Männer versus Frauen in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil) (MCS = mechanische Kreislaufunterstützung, IABP = intraaortale Ballonpumpe, ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, NIV = nicht-invasive Beatmung)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
MCS	Keine: IABP: ECMO:	5 (41,7) 6 (50,0) 1 (8,3)	1 (11,1) 8 (88,9) 0	0,166
Beatmungsmodus	Spontan: NIV: Invasiv:	5 (41,7) 0 7 (58,3)	3 (33,3) 1 (11,1) 5 (55,6)	0,488
Herzschrittmacher		4 (33,3)	0	0,054
Transfusionen		7 (58,3)	4 (44,4)	0,528

Es zeigte sich, dass bei weiblichen Patienten etwas häufiger eine Unterstützung zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs (88,9% vs. 58,3%, p=0,166) sowie der Atmung (66,7% vs. 58,3%, p=0,488) notwendig war.

VSD-Therapie

Tabelle 36: Männer versus Frauen in Bezug auf die durchgeführte VSD-Therapie bei n=21 Patienten mit erworbenem VSD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (VSD = Ventrikelseptumdefekt)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
Endgültige Therapie	Operation: Intervention: Konservativ:	2 (16,7) 7 (58,3) 3 (25,0)	3 (33,3) 3 (33,3) 3 (33,3)	0,497
Interventionserfolg		6 (85,7)	2 (50,0)	0,201
Dauer VSD-Diagnose bis VSD-Verschluss [Tage]		27,3 ± 32,8 (n=9)	5,3 ± 6,1 (n=6)	0,133

Der VSD wurde bei 75,0% der männlichen Patienten (n=9) verschlossen. Bei den Frauen war dies mit 66,7% (n=6) etwas seltener der Fall (p=0,676). Während die weiblichen Patienten zu gleichen Teilen einer konservativen, interventionellen und operativen Therapie zugeführt wurden, war für die männlichen Patienten der interventionelle VSD-Verschluss mit 58,3% das führende Prinzip. Hingegen wurde lediglich bei 33,3% der Frauen ein interventionelles Vorgehen gewählt (p=0,256). Zudem verlief diese Intervention bei den männlichen Patienten seltener frustran (14,3% vs. 50,0%, p=0,201). Die Frauen wurden im Mittel 5,3 Tage nach Erstdiagnose des VSD und somit deutlich früher therapiert als die Männer, bei denen durchschnittlich 27,3 Tage bis zum VSD-Verschluss abgewartet wurde (p=0,133).

Outcome

Tabelle 37: Männer versus Frauen in Bezug auf das Outcome von n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019; Werte werden wie folgt angegeben: Anzahl n (prozentualer Anteil), Mittelwert ± Standardabweichung (MOV = Multiorganversagen)

		Männer (n=12)	Frauen (n=9)	p-Wert
Tod		6 (50,0)	8 (88,9)	0,061
Todesursache	Kardial: Pulmonal: MOV:	3 (50,0) 2 (33,3) 1 (16,7)	8 (100) 0 0	0,078
Überlebenszeit [Tage]		398,6 ± 814,4 (n=12)	23,1 ± 53,4 (n=9)	0,186

Von den weiblichen Patienten verstarben 88,9% infolge des erworbenen VSD. Die Letalität berechnete sich für die Männer mit 50,0% somit deutlich niedriger (p=0,061). Übereinstimmend hiermit belegte die Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit ein signifikant schlechteres Outcome mit deutlich kürzeren Überlebenszeiten für das weibliche Geschlecht (p=0,03).

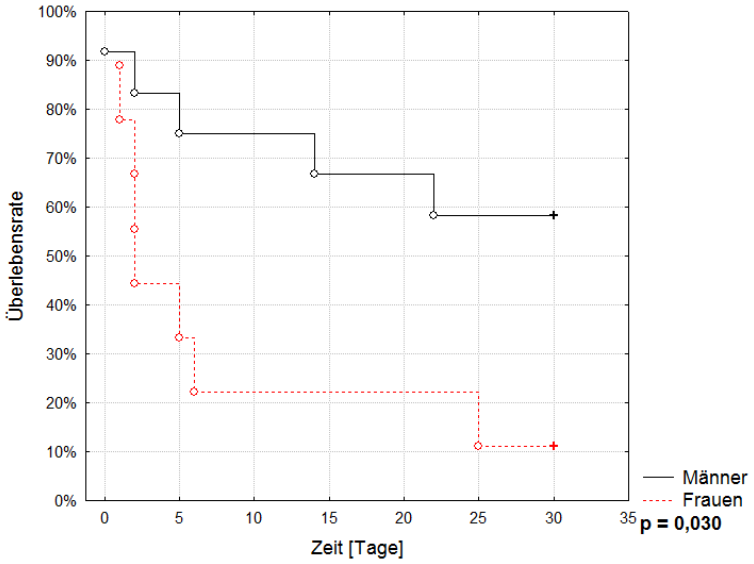

Abbildung 23: Überlebenszeit von männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten, bei n=21 Patienten mit erworbenem Ventrikelseptumdefekt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2001 – 2019 (○ = unzensierte Daten, + = zensierte Daten)

4 Diskussion

4.1 Krankheitsbild des erworbenen VSD

Inzidenz des erworbenen VSD

Unter Annahme einer jährlichen Häufigkeit von ungefähr 500 stationären Aufnahmen am Universitätsklinikum Ulm aufgrund eines akuten Myokardinfarkts [66-69], errechnete sich unter Berücksichtigung des Zeitraums von 2001 bis 2019 eine Inzidenz des postischämischen VSD von 0,21%. Vergleichbare Inzidenzraten finden sich in der aktuellen Literatur mit schwankenden Werten zwischen 0,17% und 0,31% [10, 42]. Vor Etablierung der Revaskularisation zum zeitgemäßen Standard in der Akutbehandlung des ACS lag diese Inzidenz mit 1% bis 2% der akuten Myokardinfarkte deutlich höher [19, 45]. Dementsprechend ist die höhere Prävalenz von erworbenen, postischämischen VSD in Entwicklungsländern am ehesten auf die Nichtverfügbarkeit einer rechtzeitigen Revaskularisation oder Fibrinolyse zurückzuführen [40]. Eine weitere Optimierung der Revaskularisation, insbesondere die breite Verfügbarkeit einer frühzeitigen Therapie, konnte in anderen Studien weiterhin einen leichten Abfall der Inzidenzrate über die letzten Jahre bewirken [20]. Hingegen stellte sich die Rate an erworbenen VSD im analysierten Kollektiv relativ konstant über die betrachtete Zeit dar.

Risikofaktoren für die Entstehung eines erworbenen VSD

Im Hinblick auf die epidemiologischen Daten präsentierte sich ein höheres Lebensalter mit 72 Jahren im Median als ein offensichtlicher Risikofaktor für die Entstehung eines erworbenen VSD. Dies entspricht anderen Studien, welche neben dem weiblichen Geschlecht ebenfalls ein fortgeschrittenes Lebensalter als Risikofaktor identifiziert hatten [12, 20, 45]. In logischer Konsequenz der Tatsache, dass Myokardinfarkte durch zunehmende Gefäßveränderungen infolge einer Akkumulation von Risikofaktoren im Alter deutlich häufiger auftreten [50], erklärt sich auch der Häufigkeitsgipfel postischämischer VSD im höheren Alter.
Im Rahmen der Analyse zeigte sich, dass alle laborchemischen Infarktmarker deutlich erhöht waren. Das Troponin I stellt in dieser Analyse jedoch keinen ver-

lässlichen Parameter dar, da dieser Wert jeweils nur bei einem geringen Anteil der Kohorte bestimmt worden war. Zurückzuführen ist dies auf Veränderungen in der laborchemischen Standarddiagnostik des Myokardinfarkts mit zunehmender Bestimmung des hochsensitiven Troponin T. Den ACC/AHA-Leitlinien (2004) zufolge können die CK ebenso wie die CK-MB zur quantitativen Abschätzung der Größe des Myokardinfarkts herangezogen werden [1]. Demnach lässt die starke Erhöhung dieser beiden Laborparameter einen Einfluss der Myokardinfarktgröße auf die Ausbildung eines VSD vermuten. Übereinstimmend hiermit belegen auch andere Studien eine Assoziation der Entstehung eines postischämischen VSD mit einer ausgedehnten Infarktgröße [20]. Die unterschiedlichen Halbwertszeiten dieser Laborparameter [23] erklären den nur allmählichen Abfall der LDH im zeitlichen Verlauf. Insgesamt ergibt sich die Vermutung, dass insbesondere schwerwiegende und große Infarkte zu einem solchen Defekt führen. Diese Theorie wird weiter unterstützt durch den hohen Anteil an ST-Hebungsinfarkten (85,5%) sowie kompletten Gefäßverschlüssen (70%) und einem stark eingeschränkten Flussverhalten in den Koronarien. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur, welche einen Infarkt des RIVA als eigenständigen Risikofaktor für die VSD-Entstehung identifizierte [45], zeigte sich auch ein Überwiegen der Infarkte in diesem Stromgebiet (60%). Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass diese Patienten in Bezug auf den Infarkt stark betroffen waren, sodass das Risiko einer VSD-Entstehung durch das Ausmaß der Ischämie beeinflusst zu werden scheint.

Neben der Schwere des Infarkts scheint aber auch die Revaskularisation und somit die Behandlung des akuten Myokardinfarkts einen Einfluss zu haben. 20% der Patienten wurden nicht revaskularisiert. Dies zeigt übereinstimmend mit der Inzidenzreduktion des erworbenen VSD im Zuge der Einführung der Revaskularisation, dass eine unzureichende Reperfusion des Myokards eine Septumruptur begünstigt. Der hohe Anteil nicht revaskularisierter Patienten könnte auf ein zu spätes Aufsuchen der Klinik nach bereits länger zurückliegendem Symptombeginn zurückzuführen sein. Obwohl die gültigen Leitlinien der ESC sowie der ACC/AHA (Empfehlungsgrad I (indiziert), Evidenzgrad B (wenige bzw. einzelne Studien)) bei Patienten mit mechanischen Infarktkomplikationen eine Revaskularisation mittels Bypass-Operation zeitgleich mit dem VSD-Verschluss empfehlen [26, 44], wurde dies in keinem der Fälle durchgeführt. Meist waren die Patienten zum Zeitpunkt der VSD-Erstdiagnose bereits im Rahmen einer PCI revaskularisiert worden.

Die regelmäßige periinterventionelle Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors (53,3%) sowie die häufige Durchführung einer Thrombusaspiration (20%) weisen auf ein initial nicht zufriedenstellendes Revaskularisationsergebnis hin. Denn beide Verfahren werden laut aktuellen ESC-Leitlinien lediglich bei ausgewählten Patienten als Rettungsmaßnahme bei großer Thrombuslast, No-Reflow-Phänomen oder weiteren thrombotischen Komplikationen empfohlen [26], während keine Evidenz bezüglich eines Nutzens für den Routineeinsatz besteht. Dies könnte erneut auf eine zu späte Revaskularisation bei bereits subakutem Myokardinfarkt hindeuten. Insgesamt lässt sich vermuten, dass die Ruptur des Ventrikelseptums als Folge einer unzureichenden beziehungsweise späten Reperfusion des Myokards nach Ischämie zu verstehen ist.

Ein Großteil der Patienten wies bereits vor dem Myokardinfarkt eine kardiale Morbidität auf und präsentierte sich initial in reduziertem gesundheitlichem Allgemeinzustand. Dies zeigte sich in einer Einschränkung der LVF in 71,4% der Fälle, erhöhten NT-proBNP-Werten sowie der Notwendigkeit einer Herzinsuffizienzdauermedikation bei 66,7% der Patienten bei Krankenhausaufnahme. Somit kann eine vorbestehende chronische Herzinsuffizienz im Einklang mit weiterer bereits vorhandener Literatur als Risikofaktor für die Entstehung eines VSD bewertet werden [42]. Der kardiogene Schock im Rahmen des ACS zeigte sich in einer Katecholaminpflichtigkeit bei 33,3% der Patienten bei Aufnahme sowie einem initialen Bedarf an MCS von 60%.

Während der SYNTAX-Score I lediglich im niedrigen Bereich lag und im Zuge der Revaskularisation auch adäquat reduziert werden konnte, berechnete der SYNTAX II sowohl vor als auch nach erfolgter Revaskularisation eine ähnlich hohe 4-Jahres-Mortalität (19,6% bzw. 17,7%). Dies kann bei Betrachtung der veränderbaren und beeinflussbaren Variablen, die in die Kalkulation miteinfließen, am ehesten auf einen kritischen Zustand, unter anderem eine Einschränkung der Nieren- und Herzfunktion, sowie eine weitere klinische Verschlechterung im Verlauf zurückzuführen sein. Bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war die Nierenfunktion mit einer mittleren GFR von 39,4 ml/min moderat eingeschränkt. Gemäß aktueller Literatur ist bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung die VSD-Rate erhöht [42]. Es sind zwei Hypothesen denkbar, worin die Ursache hierfür begründet sein könnte. Einerseits konnte gezeigt werden, dass sich diese Patienten häufig ohne klassische Infarktsymptomatik präsentieren, wodurch die Diag-

nose und folglich die Akuttherapie des Myokardinfarkts verzögert werden [42, 58]. Dies führt somit zu einer Reduktion des Reperfusionseffekts. Andererseits ist eine zurückhaltende Revaskularisation unter Einsatz von Kontrastmitteln bei nierenvorgeschädigten Patienten als Erklärung denkbar [42, 72].
Zusammenfassend handelte es sich bei den VSD-Patienten der analysierten Kohorte somit in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur überwiegend um multimorbide Patienten mit schwerwiegender Ischämie. Unter allen Infarktpatienten sind die mit der mechanischen Komplikation eines VSD infolge der Ischämie diejenigen Patienten mit stark ausgeprägtem Risikoprofil und einer bereits initial kritischen klinischen Präsentation im Sinne einer Dekompensation.

Klinische Manifestation des erworbenen VSD

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Myokardinfarktpatienten zu zwei Zeitpunkten besonders stark gefährdet sind einen VSD auszubilden: Einerseits innerhalb der ersten 24 Stunden sowie erneut drei bis fünf Tage nach dem Myokardinfarkt [3, 56]. Dieser zweite Häufigkeitsgipfel wird durch die zunehmende Erweichung des Myokards und der damit einhergehenden Abnahme der Gewebeintegrität erklärt, wodurch eine Ruptur des Septums begünstigt wird [49]. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zeigte sich auch in der analysierten Kohorte. Hier bildeten sich die Defekte im Median vier Tage nach dem Infarkt und somit größtenteils in dieser initialen vulnerablen Phase aus.
Die Parameter VSD-Diameter, Shuntvolumen und Qp/Qs-Verhältnis belegten große sowie hämodynamisch relevante Shunts bei den analysierten Patienten. Weiter unterstützt wird dies durch eine sekundäre Erhöhung des LVEDP bedingt durch den kardiogenen Schock, der sich im Rahmen von sehr großen Myokardinfarkten und infolge sehr großer Links-Rechts-Shunts einstellt [36].
Die Patienten der Kohorte präsentierten sich größtenteils bereits initial in einem instabilen Allgemeinzustand. Im stationären Verlauf kam es im Rahmen der Defektbildung weiterhin zu einer drastischen klinischen Verschlechterung im Sinne einer hämodynamischen Dekompensation mit zunehmender Instabilität. Diese Entwicklung einer akuten Herzinsuffizienz ist als typisches Symptom einer Ruptur des interventrikulären Septums beschrieben [27]. Die Laborparameter zeigten neben einer anämischen Entwicklung eine zunehmende Nierenfunktionseinschrän-

kung sowie eine azidotische Stoffwechselentgleisung. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse, wobei die Niereninsuffizienz und die Azidose unter anderem durch den Einsatz von Kontrastmitteln sowie durch eine systemische Hypotonie erklärt werden [9]. Weiter stieg der Bedarf an Katecholaminen und invasiver Unterstützung mittels MCS im Verlauf an, sodass der Großteil der Patienten zuletzt medikamentöse (61,9%) und zusätzlich mechanische (71,4%) Kreislaufunterstützung benötigte. Auch offizielle Leitlinien (ESC 2017) empfehlen den Einsatz einer IABP bei Infarktpatienten mit postischämischen VSD zur präoperativen Stabilisierung [27]. Als Ausdruck zunehmender hämodynamischer Instabilität wurden Katecholamine vermehrt in Kombination verabreicht. Ebenso war die Spontanatmung nur noch bei einer Minderheit (38,1%) möglich. Dieser hohe Grad an Instabilität lässt sich am ehesten als eine Folge von großen Shunts mit ausgeprägter hämodynamischer Relevanz im Zusammenspiel mit einem geschwächten Allgemeinzustand und somit schlechten Voraussetzungen zur Kompensation erklären.

4.2 Letalität des erworbenen VSD

Während die Inzidenz des erworbenen VSD infolge einer Verbesserung der Versorgung, entsprechend einer rechtzeitigen und effizienten Revaskularisation, gesenkt werden konnte, bleibt die mit dieser Komplikation assoziierte Letalität über die Zeit unverändert hoch. In der analysierten Kohorte zeigte sich für Patienten mit erworbenem VSD eine schlechte Prognose bei einer Letalität von 66,7%. Trotz Fortschritten in der Revaskularisation, der VSD-Reparatur wie auch der postoperativen Versorgung mit der breiten Verfügbarkeit besserer technischer und medikamentöser Hilfsmittel stellt sich die Letalitätsrate über die Zeit weitgehend konstant dar [20, 42]. Hingegen spricht eine andere Studie für einen leichten Rückgang der Sterblichkeit über die Zeit [40]. In Abhängigkeit von der Therapie differieren die Letalitätsraten erheblich. Der aktuellen Literatur zufolge liegt die Letalität bei konservativem Management mit alleinig medikamentöser Therapie bei über 90%. Durch operativen oder interventionellen VSD-Verschluss kann die Sterblichkeit jedoch gesenkt werden [12, 20, 45].

Es zeigt sich, dass die Entwicklung während der ersten Tage nach Septumruptur das Outcome an sich sowie den weiteren Verlauf zu beeinflussen scheint. Obwohl die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit erworbenem VSD sehr hoch ist, zeigt sich für Patienten, welche die initiale Phase bis zur Entlassung beziehungsweise bis zur Verlegung überleben, überwiegend eine gute Langzeitprognose [9, 73]. Hiermit übereinstimmend ergaben die vorliegenden Analysen, dass Patienten, welche die ersten 30 Tage nach der Defektbildung überlebten, später mit Ausnahme eines Patienten auch entlassen werden konnten. So lag die Sterblichkeit während der ersten 30 Tage bereits bei 61,9% und stieg im gesamten Verlauf um lediglich weitere 4,8% an. Demnach kann diese initiale Letalität als prognostischer Marker für die Langzeitsterblichkeit von VSD-Patienten verwendet werden.

Auch wenn sich im analysierten Kollektiv kein statistisch signifikanter Altersunterschied ergab (70,6 vs. 65 Jahre, p=0,22), identifizierten weitere Studien das Alter als unabhängigen Risikofaktor für einen tödlichen Verlauf [2, 9, 10]. Als ein weiterer Prädiktor für die Letalität wird das weibliche Geschlecht beschrieben [2, 9, 20]. Gleiches zeigte sich in der analysierten Kohorte. So stellten Frauen mit lediglich 14,3% eine Minderheit der Überlebenden dar, hingegen machten sie mit 57,1% einen relevanten Anteil der verstorbenen Patienten aus (p=0,061).

In der analysierten Kohorte hatten alle Patienten, die verstarben, ihren VSD infolge eines ACS entwickelt, während der Patient mit unklarer, jedoch nachweislich nichtischämischer Genese überlebte. Dies hebt die schlechte Prognose, die mit postischämischen VSD assoziiert ist, weiter hervor. Für angeborene Vitien dieser Art, exemplarisch am Beispiel des kombiniertes Vitiums einer Pulmonalatresie mit VSD, wird beispielsweise eine deutlich niedrigere Letalität mit Überlebensraten nahe 90% beschrieben [31].

Patienten, welche einen ausgedehnten Myokardinfarkt erlitten hatten, unter anderem ersichtlich an deutlich erhöhten laborchemischen Infarktmarkern sowie häufigeren STEMI, starben häufiger im Verlauf. Nachweislich ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Infarktgröße, quantifiziert mittels CK, und der Überlebenszeit (p=0,05). Zudem wird eine komplette Okklusion der Koronararterie, hinweisend auf einen meist schwerwiegenden STEMI, als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bewertet [42].

In der Gruppe der Überlebenden wurden alle Patienten revaskularisiert im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Überlebenden mit einem Anteil von lediglich 71,4%

(p=0,143). Dieser positive Einfluss der revaskularisierenden Therapie auf das Outcome der VSD-Patienten hat sich ebenfalls in anderen Studien bestätigt [9]. Weiter stellte sich bei den verstorbenen Patienten tendenziell ein schlechteres Ergebnis nach der Revaskularisation ein (20% TIMI 0).

Jedoch wirkt die Ausprägung der zugrundeliegenden KHK neben dem Myokardinfarkt sowie dessen Akuttherapie ebenfalls als Prädiktor für die Letalität [73]. Somit berechneten sich für den SYNTAX-Score II der verstorbenen Patienten bereits initial, aber auch nach erfolgter Revaskularisation, signifikant höhere Werte.

Ein Großteil der Patienten in der Kohorte wies ein hohes Ausmaß an Vorerkrankungen und gleichzeitig einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand auf. Dies traf insbesondere auf die verstorbenen Patienten zu. Dementsprechend konnten Parameter, welche einen kritischen klinischen Zustand anzeigen, als Indikatoren für das Sterberisiko identifiziert werden. So zeigte sich für die verstorbenen Patienten eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion bereits initial bei Krankenhausaufnahme. Diese Differenz verstärkte sich im Verlauf zunehmend. Dieser Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Nierenfunktion und einer erhöhten Letalität wurde auch in weiteren Studien nachgewiesen [2, 9]. Der gleiche Effekt der GFR auf das Outcome wurde auch für STEMI-Patienten im Allgemeinen beschrieben [48]. Bereits initial war der pH bei den verstorbenen Patienten niedrig und sank im zeitlichen Verlauf weiter in den sauren Bereich ab. Hingegen stabilisierte er sich bei den überlebenden Patienten zur Entlassung hin wieder. Dementsprechend kann die Entgleisung des Säure-Base-Haushalts mit Manifestation einer azidotischen Stoffwechsellage eine kritische Entwicklung prognostizieren. Somit scheinen die Ergebnisse diverser Studien aus dem Bereich der Intensivmedizin, welche die Lactatazidose als Zeichen hämodynamischer Instabilität im Sinne eines kardiogenen Schocks [6, 53] und somit als Prognosemarker bewerteten, auch auf das Krankheitsbild des erworbenen VSD übertragbar zu sein.

Bezüglich der linksventrikulären Funktion wiesen signifikant mehr Verstorbene eine Einschränkung auf (92,9% vs. 28,6%, p=0,013), entsprechend einer systolischen Herzinsuffizienz. Dennoch stellten Herzinsuffizienzmedikamente auch bei 57,1% der Überlebenden einen Bestandteil der Hausmedikation dar, sodass diese ebenso vergleichsweise häufig von einer chronischen Herzinsuffizienz betroffen waren. Jedoch kam es vorrangig bei den verstorbenen Patienten zu einer akuten Dekompensation mit Reduktion der LVF in Reaktion auf den akuten Myokardin-

farkt. Eine akute Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt gilt bereits als Indikator für eine erhöhte Sterblichkeit bei Infarktpatienten im Allgemeinen [48]. Ein ähnlicher Einfluss der Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz konnte auch auf die Letalität von VSD-Patienten gezeigt werden [9]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser analysierten Kohorte werden in der Literatur höhere Letalitätsraten für VSD-Patienten mit Komorbiditäten [73] sowie für Patienten in kritischem klinischem Zustand [9] beschrieben.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war ein deutlich größerer Anteil der verstorbenen Patienten katecholamin- sowie MCS-pflichtig. Dies belegt bereits initial eine instabile Hämodynamik. Diese hämodynamische Instabilität der Verstorbenen zeigte sich weiter in einer höheren mittleren Herzfrequenz (98,9/min vs. 80,5/min, p=0,132). Andere Studien werteten die hämodynamische Instabilität bei VSD-Patienten bereits als eigenständigen Prädiktor für die Sterblichkeit [10, 56]. Im weiteren stationären Verlauf präsentierten sich die verstorbenen Patienten zunehmend instabiler verglichen mit den Überlebenden, ersichtlich an einem signifikant höheren Bedarf an medikamentöser sowie mechanischer Kreislaufunterstützung (p=0,001 bzw. p=0,026). Ebenso war bei den Verstorbenen deutlich seltener eine Spontanatmung möglich. Auch in der Literatur finden sich für Patienten mit erworbenem VSD Hinweise auf einen prognostisch ungünstigen Einfluss des Katecholaminbedarfs [9, 53]. Im Gegensatz dazu konnte in weiteren Studien ein positiver Einfluss der MCS auf die hämodynamische Stabilität gezeigt werden [25, 40]. Dementsprechend beschreiben einige Studien einen mit dem Einsatz einer MCS assoziierten Überlebensvorteil für VSD-Patienten [20, 32]. Hingegen zeigen andere Studien die Grenzen der möglichen Kompensation bei sich rapide verschlechterndem hämodynamischem Status auf und beschreiben somit hohe Letalitätsraten bei Patienten mit MCS-Bedarf, übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Analyse [2, 9, 10]. In der analysierten Kohorte konnte das Outcome durch den Einsatz einer MCS somit nicht verbessert werden. Vielmehr stellte sich der Bedarf an sich schon als indirekter Indikator für eine erhöhte Sterberate dar, da dies ein hohes Ausmaß an hämodynamischer Instabilität voraussetzte. Im Umkehrschluss lässt sich jedoch hiermit auch feststellen, dass die Patienten nicht aufgrund einer inkonsequent durchgeführten Therapie verstorben waren. Eine Kausalität lässt sich in dieser retrospektiven Analyse nicht beweisen.

Mit Hilfe der Analysen konnte gezeigt werden, dass neben Vorerkrankungen, dem allgemeinen Gesundheitszustand sowie dem Infarktgeschehen auch der VSD selbst einen relevanten Einfluss auf das Outcome nimmt. Es zeigte sich, dass Patienten, deren Defekte größere Ausmaße sowie eine höhere hämodynamische Relevanz hatten, häufiger und deutlich früher verstarben als Patienten mit kleinen Defekten. Konkordante Ergebnisse wurden in anderen Studien gezeigt [9]. Jedoch ist auch für die anatomische Komplexität der VSD, unabhängig von der Defektgröße, ein Einfluss auf die Letalität bekannt [10]. Weiter bildeten sich die VSD der verstorbenen Patienten früher nach dem Myokardinfarkt aus (p=0,13). Andere Studien identifizierten die Zeitspanne zwischen Myokardinfarkt und VSD-Diagnose als unabhängigen Prädiktor des Sterberisikos [13, 40]. Dieser negative Einfluss auf das Überleben wird dadurch erklärt, dass eine schnelle VSD-Bildung wiederum als Hinweis auf eine schwerwiegende Ischämie zu deuten ist [40]. So war ein früher VSD (< 4 Tage nach Myokardinfarkt) in der analysierten Kohorte mit einer Letalität von 75,0% assoziiert, eine späte Defektbildung (≥ 4 Tage) hingegen mit einer etwas geringeren Letalität von 66,7%.

In der Zusammenschau all dieser Erkenntnisse wäre es denkbar, dass der Tod durch den ausgeprägten und erst spät therapierten Myokardinfarkt auf der Basis ausgeprägter Vorerkrankungen erklärt werden kann. Angesichts dieser hohen Morbidität stellt sich somit die Frage inwieweit das schlechte Outcome letztlich wirklich durch den VSD selbst bedingt ist. Jedoch weisen die Letalitätsraten nach Myokardinfarkt auch im hohen Alter mit vorliegender Multimorbidität keine annähernd vergleichbar hohen Werte auf [50]. Dementsprechend lässt sich die hohe Sterblichkeit am ehesten als eine Kombination mehrerer Faktoren verstehen. Die VSD-Patienten weisen bereits ungünstige Ausgangsbedingungen, einen kritischen Allgemeinzustand und eine hohe Krankheitslast auf, sodass sie kaum Ressourcen haben den entstehenden Septumdefekt zu kompensieren. Das initial bereits hohe Ausmaß an Instabilität aggraviert den Verlauf sicherlich, dennoch wird die Prognose durch den Defekt selbst entscheidend verschlechtert.

Weiter stellen auch die VSD-Therapie ebenso wie die Zeitdauer, die bis zum VSD-Verschluss abgewartet wird, entscheidende Einflussfaktoren hinsichtlich des Outcomes dar [10, 40].

4.3 Evaluation der VSD-Therapie

Die gegenwärtigen Leitlinien der ESC (2017) sowie der ACC/AHA (2013) empfehlen weiterhin einen operativen VSD-Verschluss als primäre Strategie [27, 44]. Jahrelang stellte das operative Vorgehen die Therapie der Wahl bei postischämischen VSD dar [9]. Demnach wurde in der analysierten Kohorte nicht leitliniengerecht gehandelt, denn als führende Therapie wurde in 47,6% der Fälle primär eine Katheterintervention gewählt. Dieser perkutane Defektverschluss wird in den aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2017 bereits als alternative Methode für die Zukunft bewertet [9, 27]. Lediglich 23,8% der Defekte in der analysierten Kohorte wurden wie empfohlen chirurgisch im Rahmen einer Operation verschlossen. Bei 28,6% wurde ein rein konservatives Vorgehen mit lediglich medikamentöser Therapie gewählt. Die konservative Therapie wurde somit deutlich seltener durchgeführt als der VSD-Verschluss.

4.3.1 Therapieverfahren

Wahl des Therapieverfahrens

Konservative Therapie

Auf ein operatives Vorgehen im Sinne eines VSD-Verschlusses soll gemäß der ACC/AHA-Leitlinie aus dem Jahr 2004 lediglich in den Fällen verzichtet werden, in denen weitere unterstützende Maßnahmen als nutzlos erachtet oder vom Patienten abgelehnt werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) [1]. Demnach wird das konservative Management immer dann empfohlen, wenn der Patient durch hochgradige Instabilität gekennzeichnet ist und die unterstützenden Maßnahmen zu keiner Besserung führen.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ergaben sich zwischen den Patienten, bei denen ein VSD-Verschluss angestrebt wurde, und den Patienten, für die ein medikamentöses Vorgehen gewählt wurde, deutliche Differenzen, vorrangig im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand. So zeigte sich für die konservativ Behandelten ein grenzwertig niedriger Hb-Wert, eine signifikant stärker redu-

zierte Nierenfunktion sowie eine deutliche Tachykardie als Zeichen hämodynamischer Dekompensation. Weiter werden die schlechten Ausgangsbedingungen durch einen initialen MCS-Bedarf von 60% belegt.

Bezüglich der KHK zeigte sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl an betroffenen Gefäßen sowie ein ähnlicher SYNTAX-Score I. Der SYNTAX II berechnete unter Berücksichtigung weiterer klinischer Variablen jedoch einen höheren Score entsprechend einer höheren Mortalität für die konservative Gruppe. Dementsprechend konnte für diese konservativ behandelten Patienten ein schlechterer Allgemeinzustand weiter bestätigt werden. In Übereinstimmung mit anderen Studien waren die konservativ behandelten Patienten mit schlechteren Gesundheitsbedingungen etwas älter (70,0 vs. 68,3 Jahre) im Vergleich zu den stabileren Patienten, bei denen ein VSD-Verschluss durchgeführt wurde [45].

Weder hinsichtlich des Myokardinfarkts noch in Bezug auf die kardialen Vorerkrankungen ergaben sich relevante Unterschiede zwischen der konservativen Behandlung und dem VSD-Verschluss. Somit scheinen diese Faktoren nicht zu der Entscheidung für ein medikamentöses Vorgehen beigetragen zu haben.

Hingegen zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Revaskularisation. Im Sinne eines konservativen Prinzips waren die Patienten, deren VSD später nicht verschlossen wurden, auch zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts signifikant seltener revaskularisiert worden (40% vs. 93,4%, p=0,01). Im Falle einer PCI wurde diese stets nur in geringem Ausmaß entsprechend einer culprit only-Revaskularisation durchgeführt. Ebenso war diese bei den konservativ Therapierten häufiger mit einem nicht zufriedenstellenden postinterventionellen Ergebnis im Sinne eines weiterhin eingeschränkten Flussverhaltens verbunden (p=0,177).

Im zeitlichen Verlauf kam es zunehmend zu einer weiteren klinischen Verschlechterung, ersichtlich an fallenden Hb-Werten sowie der häufigeren Notwendigkeit an unterstützenden Maßnahmen. So mussten die inotrop wirksamen Katecholamine im Verlauf deutlich gesteigert werden (von 16,7% auf 66,7%), während der Bedarf für die Patienten mit geplantem VSD-Verschluss lediglich moderat anstieg (von 40% auf 60%).

Neben dieser Allgemeinzustandsreduktion zeigte auch der VSD selbst einen Einfluss auf die Wahl des Therapieprinzips. So präsentierten sich die Defekte der konservativ behandelten Patienten ausgeprägter und hämodynamisch wirksamer.

Trotz ihres insgesamt instabileren Zustands, ersichtlich unter anderem an einem erhöhten Katecholaminbedarf sowie häufig benötigter Beatmung, oder aber gerade aufgrund dieser Instabilität, wurden die Patienten, bei denen eine konservative Behandlung durchgeführt wurde, auch im Hinblick auf den Einsatz einer MCS weniger aggressiv therapiert. Es sind zwei Hypothesen zur Erklärung denkbar. Erstens könnten die Patienten bereits initial zu instabil gewesen sein, sodass diese Eingriffe ein zu hohes Risiko darstellten. Dies entspräche einem leitliniengerechten Vorgehen. Alternativ könnte auch der Tod zu früh eingetreten sein, sodass keine Zeit, weder für den Einsatz einer MCS noch für den VSD-Verschluss, mehr blieb, denn diese Patienten verstarben im Median bereits zwei Tage nach der VSD-Diagnose. Gestützt werden beide Hypothesen weiter durch die fehlende Anpassung der medikamentösen Therapie. So wurde die Herzinsuffizienzmedikation im Verlauf nicht weiter gesteigert, was erneut auf ein zu schnelles Versterben ohne die Möglichkeit einer adäquaten Therapie hindeutet. Weiter ist die Dosissteigerung und damit die Anpassung der Herzinsuffizienzmedikation auch aufgrund der hochgradigen Instabilität unmöglich.
Insgesamt ergaben sich Hinweise dahingehend, dass der konservative Therapieansatz vielmehr als Ausschlussverfahren zu verstehen ist. Als primäres Ziel wird somit der VSD-Verschluss präferiert. Dementsprechend scheint eine Entscheidung zugunsten der alleinig medikamentösen Therapie lediglich in den Fällen getroffen zu werden, in denen die gesundheitlichen Umstände der Patienten einen initialen Verschluss unmöglich machen. Somit bleibt bei diesen hochgradig instabilen Patienten der Versuch einer medikamentösen Stabilisierung mit dem Ziel eines VSD-Verschlusses zu einem späteren Zeitpunkt die einzige Möglichkeit.

VSD-Verschluss

Vergleicht man lediglich die Patienten miteinander, für die ein VSD-Verschluss gewählt wurde, zeigt sich, dass mit 66,7% der Großteil der Defekte interventionell verschlossen wurde. Der geringe Anteil des operativen Vorgehens (33,3%) ist vor dem Hintergrund der amerikanischen und europäischen Leitlinienempfehlungen [27, 44] beachtenswert. Die aktuelle Literatur beschreibt das interventionelle Verfahren bei Patienten mit erworbenem VSD bisher im Wesentlichen als eine seltene Option sowie als eine Einzelfallentscheidung bei ausgewählten Patienten mit dem Ziel einer initialen Stabilisierung und als Überbrückungsmöglichkeit bis zum defini-

tiven operativen Verschluss [9, 20]. In Anbetracht der hohen Rate residueller Shunts nach Intervention sowie limitierter Erfahrungen empfehlen die amerikanischen Leitlinien (2013) dieses Vorgehen ebenfalls nur zur initialen hämodynamischen Stabilisierung [44]. In der analysierten Kohorte hingegen war der interventionelle VSD-Verschluss nur in einem einzigen Fall von einer sekundären Operation gefolgt und wurde somit größtenteils als definitive Therapie angewendet.

Für einen VSD-Verschluss kamen in der analysierten Kohorte vorrangig Patienten in stabilerem Zustand in Betracht verglichen mit den konservativ Behandelten. Zwischen den beiden Verschlussmöglichkeiten Operation und Intervention ergaben sich kaum Differenzen hinsichtlich der Ausgangssituation der Patienten, die die Wahl des Therapieverfahrens beeinflusst haben könnten. Wie auch in anderen Studien waren die interventionell therapierten Patienten im Mittel etwas jünger [45]. Weder bezüglich der KHK noch im Hinblick auf den Myokardinfarkt sowie dessen Akuttherapie ergaben sich eindeutige Unterschiede.

Einzelne Parameter deuteten jedoch einen schlechteren Allgemeinzustand der interventionell therapierten Patienten im Vergleich zu den Operierten an. So zeigten sich für diese Patienten bei Krankenhausaufnahme niedrigere Hb-Werte (p=0,153), eine geringgradig stärker reduzierte GFR (p=0,587) sowie eine häufigere Einschränkung der LVF (p=0,337). Hämodynamisch präsentierten sich die Patienten mit interventionellem VSD-Verschluss mit höheren Herzfrequenzen und bereits initial benötigten sie in 70% der Fälle und somit deutlich häufiger (p=0,08) mechanische Unterstützung zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs. Ebenso waren sie seltener in der Lage eine suffiziente Spontanatmung aufrechtzuerhalten.

Weiter ergaben sich für die Defekte der interventionell behandelten Patienten höhere Shuntvolumina und Qp/Qs-Verhältnisse (p=0,104, bzw. p=0,25). Entgegen dieser Ergebnisse sollen der aktuellen Literatur zufolge große VSD (≥ 15 mm) bevorzugt operativ verschlossen werden, um einen vollständigen Verschluss ohne residuellen Shunt zu gewährleisten [4, 10, 45].

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ergaben sich, trotz insgesamt vergleichbaren Daten zwischen den Gruppen, dezente Hinweise auf eine höhergradige Instabilität, hämodynamisch wirksamere Shunts sowie schlechtere Ausgangsbedingungen bei Patienten, deren VSD interventionell verschlossen wurden. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur können diese Vermutungen weiter gefestigt werden. Ein interventioneller VSD-Verschluss kommt demnach als weniger invasive

Option vor allem für instabile Patienten mit erhöhtem operativem Risiko, wie Schock, IABP-Bedarf und Niereninsuffizienz, als Alternative zur Operation in Betracht [10, 45, 53].
Insgesamt sollte die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen individuell und patientenabhängig sowie unter Berücksichtigung des klinischen Zustands getroffen werden.

Prognostische Relevanz des Therapieverfahrens

Die konservative Therapie war in der analysierten Kohorte bei einer Letalität von 83,3% mit der schlechtesten Prognose assoziiert. Durch einen VSD-Verschluss kann die Letalitätsrate aktueller Literatur zufolge beinahe um die Hälfte reduziert werden [12, 45]. In weiteren Studien wird der Effekt des VSD-Verschlusses auf die Sterblichkeit etwas zurückhaltender beschrieben mit einer geringergradigen Reduktion der Letalität [20], entsprechend den Ergebnissen in dieser Kohorte mit einer Sterblichkeitsrate von jeweils 60% sowohl nach interventionellem als auch nach operativem VSD-Verschluss. Im Rahmen der Analyse zeigten sich für interventionell behandelte Patienten tendenziell die längsten Überlebenszeiten und dementsprechend das beste Outcome.
Demnach bleibt die Prognose auch bei Patienten mit VSD-Verschluss kritisch. Erklärt werden könnte dies durch technische sowie anatomische Herausforderungen bei der Operation und der Intervention [45, 47] sowie einer hohen Rate an residuellen Shunts [20, 45, 56]. Jedoch bleibt selbst ein erfolgreicher, vollständiger Defektverschluss mit einer hohen Letalität assoziiert, denn die Instabilität und der kritische Gesundheitszustand der Patienten wirken unabhängig von der VSD-Therapie einen entscheidenden Einfluss auf die Sterblichkeit aus [9]. Die VSD-Patienten sind aufgrund dieser Konstellation sehr risikobehaftet weitere Infarktkomplikationen und eine schwerwiegende Herzinsuffizienz zu entwickeln sowie Komplikationen der weiterhin erforderlichen Intensivtherapie zu erleiden.

<u>Konservative Therapie</u>

Lediglich einer der alleinig medikamentös behandelten Patienten (16,7%) überlebte den Klinikaufenthalt. Dieses Resultat ist unter Berücksichtigung des Zufallsbe-

funds dieses VSD nicht uneingeschränkt verallgemeinerbar. Der genannte Patient präsentierte sich in einem hämodynamisch sowie laborchemisch stabilen und klinisch uneingeschränkten Zustand bei lediglich kleinem Defekt mit geringer hämodynamischer Relevanz. Insgesamt zeigte sich für die konservative, medikamentöse Behandlung bei erworbenen postischämischen VSD eine infauste Prognose, übereinstimmend mit den Ergebnissen weiterer Studien [9, 12, 45].

Wie bereits beschrieben war der klinische Zustand der konservativ behandelten Patienten deutlich kritisch. Demnach waren die Überlebenschancen dieser Patienten unabhängig von der VSD-Therapie bereits durch die instabilen Ausgangsbedingungen geringer. Auch im Verlauf zeigte sich der allgemeine Zustand der Patienten zunehmend beeinträchtigter. Dementsprechend stellt sich die Frage inwieweit der Tod überhaupt auf den VSD sowie dessen Persistenz zurückzuführen ist. Die prognostische Relevanz des gesundheitlichen Allgemeinzustands wurde durch das günstige Outcome des Patienten mit VSD-Zufallsbefund deutlich. Auf der anderen Seite zeigte sich aber auch, dass interventionell therapierte Patienten, deren Defekte im Rahmen des Eingriffs nicht verschlossen werden konnten, alle verstarben, obwohl sie initial als stabil genug für einen VSD-Verschluss eingestuft worden waren. Dies hebt einen offenen VSD als eigenständigen Indikator für ein erhöhtes Sterberisiko hervor. Vermutlich ist die mit einer konservativen Behandlung einhergehende hohe Letalität am ehesten durch ein Zusammenspiel beider Komponenten zu erklären. Zwar machen die instabilen Patientenbedingungen den VSD-Verschluss erst unmöglich, dennoch stellt sich für die Letalität die Persistenz des Defekts als entscheidend dar.

Dennoch konnte auch ein positiver Einfluss der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie auf das Überleben gezeigt werden. Vereinfacht gesagt führen Herzinsuffizienzmedikamente zu einer Ökonomisierung der Herzleistung. Insbesondere die zugrundeliegende Senkung der Nachlast, also die Senkung des systemischen Gefäßwiderstands, durch die medikamentös bewirkte Vasodilatation führt bei VSD-Patienten zu einer Reduktion des Shuntvolumens beziehungsweise des Qp/Qs-Vehältnisses. Obwohl die LVF der verstorbenen Patienten, als Parameter der systolischen Herzinsuffizienz, verglichen mit den Überlebenden signifikant reduziert war ($p=0,013$), erhielten sie deutlich seltener eine adäquate Herzinsuffizienzmedikation ($p=0,26$). Hingegen wurde die Herzinsuffizienzmedikation bei den Patienten, die überlebt haben, im Verlauf gesteigert. Dies unterstreicht die Wich-

tigkeit und die stabilisierende Wirkung einer adäquaten medikamentösen Einstellung zusätzlich zum VSD-Verschluss.
Demnach scheint die medikamentöse Therapie, obwohl sie sich alleine als nicht ausreichend bewährt hat, eine entscheidende Rolle bei Patienten mit erworbenem VSD zu spielen. Als unterstützende sowie stabilisierende Therapie verbessert sie bei operativ und interventionell therapierten Patienten die Prognose. Die essentielle Voraussetzung, ohne die ein Überleben kaum möglich ist, stellt jedoch der VSD-Verschluss dar. Ein rein konservatives Vorgehen scheint lediglich bei komplett unbeeinträchtigten und stabilen Patienten adäquat und ausreichend zu sein.

VSD-Verschluss

Obwohl sowohl das operative als auch das interventionelle Vorgehen mit einer hohen Sterblichkeit von jeweils 60% assoziiert waren, war durch den VSD-Verschluss dennoch eine deutliche Reduktion der Letalität möglich im Vergleich zum alleinig medikamentösen Ansatz. Eine weitere groß angelegte Studie (n=2876) beschreibt eine gesamte operative Letalität im Bereich von 42,9% [2, 9]. Demnach scheint die Prognose nach VSD-Verschluss insgesamt etwas besser zu sein als anhand der Daten dieser kleinen Kohorte zunächst ersichtlich. Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass der VSD-Verschluss bereits einen besseren Gesundheitszustand voraussetzt. Hochrisikopatienten mit ventrikulärer Dysfunktion sowie hämodynamischer Instabilität versterben in der Regel bereits bevor eine Intervention oder eine Operation möglich werden. Somit gehen diese Patienten mit einer schlechten Prognose unabhängig von der Therapie nicht in die Berechnungen zum VSD-Verschluss mit ein, sondern werden automatisch der konservativen Gruppe zugeordnet. Die Daten könnten somit im Sinne einer Stichprobenverzerrung verfälscht sein [2, 20, 53].
Das interventionelle Verfahren des VSD-Verschlusses war in dieser analysierten Kohorte zwar ebenso wie das operative Vorgehen mit einer Letalität von 60% assoziiert, jedoch reduziert sich diese Sterblichkeitsrate bei alleiniger Betrachtung der erfolgreichen interventionellen Verschlüsse ohne Shunt-Persistenz auf 50%. Für die Teilgruppe derjenigen Patienten, deren Intervention frustran verlaufen war und die somit als ungewollt konservative Patienten zu beurteilen sind, war eine Sterblichkeit von 100% zu verzeichnen. Dadurch wird erneut die Relevanz des Defektverschlusses als einzige Chance für die Patienten deutlich. Zusätzlich ergibt

sich ein Hinweis darauf, dass die Überlebensrate durch eine fortschreitende Verbesserung der Interventionsprozedur weiter verbessert werden könnte.
All dies legt nahe, dass ein erfolgreicher VSD-Verschluss eine unmittelbare Bedingung für das Überleben darstellt. Dennoch bedeutet ein erfolgreicher VSD-Verschluss nicht zwangsläufig eine Garantie fürs Überleben, denn obwohl in 72,7% der Fälle ein Occluder erfolgreich im Rahmen der Intervention eingesetzt werden konnte, überlebten dennoch lediglich 40% der interventionell behandelten Patienten. Dies bekräftigt erneut die Bedeutung der zugrundeliegenden Patientenbedingungen für das Outcome neben dem Einfluss des erfolgreichen Defektverschlusses [9]. Die weitere Notwendigkeit einer Intensivtherapie, auch über den Zeitpunkt des VSD-Verschlusses hinaus, prädestiniert die Patienten für weitere Komplikationen.
Zwar zeigte sich für die interventionelle wie auch für die operative Prozedur therapiebedingt eine Schwächung der Patienten (Hb-Abfall, Transfusionsbedarf, azidotische Stoffwechselentgleisung), dennoch war das assoziierte Outcome besser als nach alleinig konservativer Behandlung. Insgesamt erscheint es somit trotz der vorhandenen Komplikationsrate im Gegensatz zur medikamentösen Therapie, die kaum mit therapiebedingten Komplikationen behaftet ist, sinnvoll dieses Risiko einzugehen.
Während für den VSD-Verschluss bereits ein besseres Outcome verglichen mit dem rein konservativen Vorgehen nachgewiesen werden konnte, zeigten sich für die beiden Therapieoptionen Intervention und Operation zunächst vergleichbare Prognosen. Unter Berücksichtigung der tendenziell schlechteren gesundheitlichen Bedingungen bei Patienten, für die ein interventioneller Ansatz gewählt wurde, stellt sich das Ergebnis nach Intervention, mit gleicher Letalitätsrate wie nach Operation, jedoch vielversprechend dar. Diese ungünstige Stichprobenverzerrung impliziert, dass der prognostisch günstige Einfluss der Intervention tendenziell eher unterschätzt wird [20]. Weiter wurde die Intervention in der analysierten Kohorte erfolgreich als definitive, endgültige Therapie eingesetzt. Dementsprechend sollte die Rolle der Katheterintervention in der VSD-Therapie nochmals überprüft und neu bewertet werden. Ein interventioneller VSD-Verschluss könnte somit zukünftig nicht mehr nur als zeitliche Überbrückung bis zur Operation mit dem Ziel einer initialen hämodynamischen Stabilisierung gesehen werden, sondern vielmehr als eigenständige Therapieoption mit protektivem Einfluss auf das Überleben.

4.3.2 Therapiezeitpunkt

Wahl des Therapiezeitpunkts

Während die derzeitigen Leitlinien der ACC/AHA (2013) bei Patienten mit postischämischem VSD einen dringlichen operativen Defektverschluss zum frühestmöglichen Zeitpunkt empfehlen [44], sind die aktuelleren ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2017 diesbezüglich etwas zurückhaltender. Sie beurteilen das optimale Timing des VSD-Verschlusses uneinheitlich und kontrovers [27].

Insgesamt zeigte sich in der analysierten Kohorte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien die Tendenz, dass der Zeitpunkt der Therapie hauptsächlich vom hämodynamischen Status der Patienten abhängt [10, 45, 47]. So wurden katecholaminpflichtige Patienten deutlich früher therapiert als Patienten, die initial keine Inotropika benötigten (p=0,039). Somit ist die Schlussfolgerung naheliegend, dass bei diesen Patienten, bedingt durch ihren kritischen Zustand, eine Therapie ohne weitere zeitliche Verzögerung dringend nötig wurde. In Übereinstimmung hiermit ergab sich auch in Bezug auf die MCS, dass die Defekte von Patienten mit Bedarf einer Unterstützung tendenziell früher verschlossen wurden (p=0,095). Laut gängiger Literatur sollte eine MCS zur präoperativen beziehungsweise präinterventionellen Stabilisierung bei Patienten mit postischämischen VSD angewandt werden, um somit optimale Bedingungen für die Prozedur zu schaffen und gegebenenfalls sogar eine zeitliche Verzögerung des Verschlusses zu ermöglichen [25, 40]. Jedoch zeigten die Analysen in der vorliegenden Kohorte, dass eine zeitliche Verzögerung des VSD-Verschlusses bei Patienten mit MCS nicht immer möglich war. Vielmehr wurden diese instabilen Patienten vorwiegend zu einem frühen Zeitpunkt therapiert (Logrank p = 0,095).

Zwar konnte ein ungünstiger Einfluss großer Defekte auf den Zustand sowie das Outcome der Patienten gezeigt werden, jedoch scheint die VSD-Größe den Zeitpunkt der Therapie keinesfalls beeinflusst zu haben (p=0,581), sondern vielmehr scheint dieser unabhängig von der Shuntgröße gewählt worden zu sein.

Hinsichtlich der beiden Verfahren zum Verschluss eines VSD, Operation und Intervention, ergaben sich vergleichbare Daten in Bezug auf die Wahl des Therapiezeitpunktes (19,4 vs. 16,8 Tage, p=0,87). Somit konnte kein Zusammenhang zwischen Art und Zeitpunkt der Therapie nachgewiesen werden.

In der Zusammenschau all dieser Erkenntnisse zeigte sich, dass vor allem die Instabilität und die hämodynamische Dekompensation der Patienten die Dringlichkeit des VSD-Verschlusses zu beeinflussen scheint. So kann bei stabilen Patienten mit weniger gesundheitlichen Einschränkungen, die die kritische initiale Phase überleben, unter Umständen ein abwartendes Vorgehen mit zeitlicher Verzögerung des VSD-Verschlusses erwogen werden [45]. Hingegen ist bei Patienten, die sich in kritischem Allgemeinzustand präsentieren, ein abwartendes Vorgehen oftmals nicht möglich, sodass der sofortige VSD-Verschluss die einzige durchführbare Option darstellt [10].
Ziel der bevorzugten zeitlichen Verzögerung entgegen der ACC/AHA-Empfehlungen, sowohl bei interventionellem als auch bei operativem Vorgehen [53], ist neben der hämodynamischen Stabilisierung der Patienten [73] das Erreichen besserer Gewebebedingungen, welche den Defektverschluss erleichtern. So erhöht eine bereits abgeheilte und dadurch gefestigte Infarktnarbe die technischen Erfolgschancen der Prozedur und ermöglicht somit einen besseren langfristigen Verschluss [9, 56].

Prognostische Relevanz des Therapiezeitpunkts

Gemäß der Einteilung von Sabiniewicz et al. (Intervention akut: ≤ 14 Tage, subakut: 15 bis 30 Tage) [53] wurde im analysierten Kollektiv der Großteil der Patienten (73,3%) in der akuten Phase therapiert. Alternativ zu dieser Dichotomisierung wurde zur Analyse der vorliegenden Kohorte eine Einteilung entlang des Medians von sechs Tagen zwischen VSD-Erstdiagnose und VSD-Verschluss als günstig bewertet. Die Konsequenz bleibt unabhängig von der Einteilung jedoch dieselbe, sodass die akute Therapie in beiden Fällen mit einem schlechteren Outcome assoziiert war verglichen mit dem VSD-Verschluss zu einem späteren Zeitpunkt [53]. Dementsprechend war ein frühzeitiger, eventuell sogar notfallmäßiger VSD-Verschluss in der Kohorte nachweislich mit einer höheren Letalität (87,5% vs. 28,6%, p=0,02) sowie signifikant kürzeren Überlebenszeiten (p=0,044) assoziiert. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur hat sich gezeigt, dass ein abwartendes Vorgehen mit vorheriger Stabilisierung der Patienten und elektiver Intervention beziehungsweise Operation mit einem signifikant besseren Outcome verbunden ist. Dies wird vor allem auf die vorherige hämodynamische Stabilisierung

sowie bessere Gewebebedingungen bei bereits eingesetzter Heilung der Infarktnarbe zurückgeführt [9, 40, 45]. Überhaupt kommen für einen späten VSD-Verschluss in einem elektiven Setting nur diejenigen Patienten in Betracht, welche sich in stabilem Zustand präsentieren und die initiale Phase überleben, während eine sofortige Therapie lediglich bei Patienten notwendig ist, welche von vornherein kritische Voraussetzungen und somit ein höheres Letalitätsrisiko aufweisen. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Überlebensraten für einen späten VSD-Verschluss im Sinne einer Überhöhung verzerrt sind [2, 45, 53]. Jedoch ist auch unabhängig davon mit einem besseren technischen Erfolg bei einem Verschluss zu einem späteren Zeitpunkt zu rechnen und daher mit besseren Überlebenschancen [9, 27, 53]. So konnten im Rahmen der Intervention zu einem frühen Zeitpunkt (≤ 6 Tage) lediglich 50% und zu einem späteren Zeitpunkt (> 6 Tage) 100% der Occluder erfolgreich eingesetzt werden.

Zusammenfassend stellt der zeitlich verzögerte VSD-Verschluss nach vorheriger Stabilisierung der Patienten eine erfolgsversprechende Option dar und sollte, wenn möglich, somit der frühen Therapie vorgezogen werden. Dementsprechend können optimale Bedingungen für den Verschluss im Sinne größerer hämodynamischer Stabilität sowie verbesserter technischer Erfolgschancen bei konsolidierter Infarktnarbe erreicht werden. Da ein abwartendes Vorgehen unter Berücksichtigung der Instabilität der Patienten nicht in allen Fällen möglich ist, stellt der frühzeitige Verschluss teilweise die einzige Alternative zur konservativen Therapie dar. Obwohl der frühe VSD-Verschluss in dieser Kohorte mit einer vergleichbar hohen Letalität wie die alleinig medikamentöse Therapie assoziiert war (87,5% vs. 83,3%), zeigen andere Studien einen signifikanten Vorteil des frühen Verschlusses gegenüber der konservativen Therapie [43, 45]. Weiter ist unklar inwiefern das deutlich bessere Outcome bei spätem VSD-Verschluss auf eine Stichprobenverzerrung zurückzuführen ist. Somit empfiehlt die ACC/AHA (2013) weiterhin den sofortigen, notfallmäßigen operativen VSD-Verschluss [44], um einer zunehmenden hämodynamischen Verschlechterung der Patienten sowie einer fortschreitenden Vergrößerung der Defekte vorzubeugen [20, 27, 44, 73]. Die aktuelleren ESC-Leitlinien (2017) empfehlen, dass VSD-Patienten mit schwerwiegender und nicht adäquat behandelbarer Herzinsuffizienz dringlich therapiert werden sollten, während bei Patienten, die gut auf eine aggressive Therapie der Herzinsuffizienz ansprechen, ein elektiver Verschluss zu einem späteren Zeitpunkt vertretbar ist [27].

4.4 Geschlechtsspezifisches Risikoprofil

Geschlechtsabhängige klinische Präsentation und Verlauf

Im Gegensatz zum ACS, dessen Inzidenz in der männlichen Bevölkerung deutlich höher ist [50], tritt ein VSD als mechanische Komplikation eines akuten Myokardinfarkts häufiger bei Frauen auf [12, 20, 45]. Obwohl die Mehrzahl der analysierten Kohorte mit einem Anteil von 57,1% männlich war, belegen weitere Studien, die das Krankheitsbild des erworbenen VSD in größerem Umfang untersucht hatten, dass das weibliche Geschlecht neben vielen anderen Variablen einen wichtigen Prädiktor für das Auftreten eines postischämischen VSD darstellt [12, 20, 45]. Das Geschlechterverhältnis im analysierten Kollektiv konnte diesen Zusammenhang, am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl, jedoch nicht bestätigen.

In Studien zu den Geschlechtsunterschieden beim Myokardinfarkt zeigte sich, dass Frauen vermehrt erst in einem höheren Lebensalter ein ACS erleiden verglichen mit männlichen Infarktpatienten [5, 21, 65]. Aktueller Literatur zufolge scheint diese Erkenntnis auch auf das Krankheitsbild des erworbenen VSD übertragen werden zu können [20]. Der Altersunterschied präsentierte sich in der analysierten Kohorte jedoch vernachlässigbar gering (p=0,69). Somit können die Geschlechtsunterschiede bezüglich des Outcomes, welche in der Kohorte beobachtet wurden, nicht alleine durch das höhere Alter erklärt werden.

Hinsichtlich der kardialen Vorerkrankungen zeigte sich in der Kohorte eine Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht. Dies stimmt mit der gängigen Literatur überein, die eine hohe Rate an Komorbiditäten einschließlich höherer Prävalenzen an Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus aber auch an kardialen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern für das weibliche Geschlecht beschreibt [5, 21, 65, 71]. So hatten deutlich mehr Frauen antikoagulierende Medikamente in ihrer Hausmedikation (77,8% vs. 41,7%, p=0,098), was auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen rückschließen lässt. Trotz gleich häufiger Einnahme einer Herzinsuffizienzmedikation präsentierten sich die weiblichen Patienten initial mit einer signifikant schlechteren LVF (p=0,036). Keine der Frauen verfügte über eine normale Pumpfunktion, gegenüber 50% der Männer. Ebenso war die rechtsventrikuläre Funktion, quantifiziert mittels TAPSE, bei den weiblichen Patienten reduziert, während für die Männer normwertige Daten ermittelt

wurden (p=0,355). Dahingehend stellt sich die Frage ob die chronische Herzinsuffizienz bei den weiblichen Patienten medikamentös nicht adäquat eingestellt war. Ebenso belegt die aktuelle Literatur einen selteneren Gebrauch der Pharmakotherapie bei weiblichen ACS-Patienten [20, 21, 41]. Andererseits könnte die stärkere Einschränkung der LVF bei weiblichen VSD-Patienten auf eine höhere Rate akuter Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt auf dem Boden einer schwerwiegenderen Ischämie zurückzuführen sein.

So waren die Infarktmarker Troponin T, CK, CK-MB und LDH mit tendenziell höheren Werten hinweisend auf einen schwereren Myokardinfarkt und einen größeren myokardialen Schaden bei den Frauen der Kohorte. Diese Vermutung wird weiter bestätigt durch einen kompletten Gefäßverschluss bei 88,9% der Frauen (p=0,095) und folglich deutlich schlechteren Flüssen gemäß der TIMI-Klassifikation (p=0,374). Trotz diesem scheinbar größeren Ausmaß des Myokardinfarkts wurden Frauen deutlich seltener revaskularisiert (66,7% vs. 90,9%, p=0,178). Laut aktueller Literatur ist diese Tendenz der selteneren invasiven Revaskularisation bei weiblichen Infarktpatienten international zu beobachten [20, 21, 41, 71]. Ursächlich hierfür könnte die häufig erst verzögert gestellte Infarktdiagnose sein [21]. Signifikant häufiger wurde bei den weiblichen Infarktpatienten der analysierten Kohorte zusätzlich eine Thrombusaspiration trotz unklarer Datenlage und hohem Risiko durchgeführt [26, 29]. Gleichzeitig belegt dies eine insuffiziente primäre Reperfusion, denn eine solche Thrombusaspiration wird gemäß aktueller Empfehlungen lediglich bei einem großen residuellen Thrombus in Betracht gezogen [26]. Insgesamt konnte bei den Frauen, die eine Akuttherapie ihres Infarkts in Form einer Revaskularisation erhalten hatten, jedoch ein gleichwertiges Ergebnis wie bei den Männern erzielt werden, ersichtlich an analogen postinterventionellen SYNTAX-Scores I sowie vergleichbaren TIMI-Flüssen (p=0,949, beziehungsweise p=0,402).

Initial wurden die SYNTAX-Scores I und II für die weiblichen Patienten höher berechnet. Übereinstimmend mit der höheren kardialen Morbidität präsentierte sich somit auch die KHK, ungeachtet eines geringeren Gefäßbefalls im Sinne einer selteneren koronaren 3-Gefäßerkrankung (p=0,114), mit höherer Komplexität sowie einem höheren Schweregrad. Weiterhin geht das weibliche Geschlecht als eigenständiger Risikofaktor in die Kalkulation des SYNTAX II für die PCI ein [61]. Daraus ergibt sich ein weiterer Hinweis auf die Aggravierung der KHK bei weibli-

chem Geschlecht sowie ein erhöhtes Risiko für das Verfahren der PCI. Die signifikant höheren SYNTAX-Scores II zu beiden erhobenen Zeitpunkten sind neben dem weiblichen Geschlecht sowie dem durchschnittlich höheren Alter durch eine schlechtere klinische Präsentation der weiblichen Patienten zu erklären.

Präsentierten sich die weiblichen Patienten hinsichtlich der laborchemischen Parameter initial noch ähnlich stabil wie die Männer, so kam es im Verlauf jedoch zu einer zunehmenden Dekompensation. Während sich die GFR bei den Männern im stationären Verlauf stabilisierte, sank sie bei den Frauen deutlich ab (p=0,097). Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme waren noch weniger Frauen katecholaminpflichtig im Vergleich zu den männlichen Patienten (p=0,35), jedoch war im Verlauf eine deutliche Steigerung (77,8% vs. 50,0%, p=0,195) infolge einer zunehmenden klinischen Instabilität sowie einer hämodynamischen Dekompensation notwendig. Übereinstimmend hiermit wurde eine MCS ebenso wie eine Beatmung bei den Frauen im stationären Verlauf ebenfalls häufiger angewendet (p=0,166, p=0,488). Erschienen die Frauen trotz ihrem stärkeren Ausmaß an Komorbiditäten initial noch kompensiert, so zeigte sich im Verlauf jedoch eine deutliche klinische Verschlechterung.

Bezüglich der VSD selbst ergaben sich keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Trotz größerer Myokardinfarkte sowie früherer Ausbildung der Defekte bildeten sich im Mittel VSD mit vergleichbarer Größe aus (p=0,988 bzw. p=0,493). Jedoch lässt sich vermuten, dass diese Defekte trotz gleichem Ausmaß schlechter kompensiert werden konnten aufgrund der schlechteren Ausgangsbedingungen im Sinne einer instabilen Hämodynamik sowie Multimorbidität.

Somit können das höhere Alter der weiblichen Infarktpatienten, die höhere Rate an Komorbiditäten und demnach schlechtere gesundheitliche Voraussetzungen, Behandlungsverzögerungen beim Myokardinfarkt sowie seltenere adäquate medikamentöse Therapie und Revaskularisation als mögliche Ursachen der in der Literatur beschriebenen höheren Inzidenz des erworbenen VSD nach Myokardinfarkt herangezogen werden [20, 41]. Ein weiterer Erklärungsansatz ist der geringere Durchmesser des Septums bei Frauen, wodurch eine Ruptur begünstigt wird [20, 35]. Obwohl sich in der analysierten Kohorte keine entsprechende Geschlechterverteilung zeigte, zeichnen sich die möglichen Erklärungsansätze dennoch als Tendenzen ab.

Geschlechtsabhängige Differenzen in der VSD-Therapie

In Abhängigkeit des Geschlechts wurden in der analysierten Kohorte verschiedene Therapiekonzepte gewählt. Während der Großteil der Männer (58,3%) einen interventionellen VSD-Verschluss erhielt, stellte sich bei den Frauen keine bevorzugte Therapie dar. Diese Verteilung deckt sich mit der selteneren interventionellen Revaskularisation mittels PCI bei weiblichen Infarktpatienten trotz gleicher Leitlinienempfehlung [26]. Was sich in diversen Studien zum Myokardinfarkt bestätigte, zeigt sich scheinbar auch für den Verschluss der postischämischen VSD, denn für lediglich 33,3% der Frauen wurde ein interventionelles Verfahren gewählt. Weiter war die Intervention im weiblichen Kollektiv mit einer geringeren technischen Erfolgsrate assoziiert (50% vs. 85,7%, p=0,201). Diese hohe Rate an persistierenden Shunts (50%) deckt sich mit der höheren Komplikationsrate bei interventioneller Revaskularisation eines Myokardinfarkts bei Frauen [21, 38]. Während das konservative Management ohne VSD-Verschluss bei männlichen Patienten mit 25% eine Minderheit darstellte, wurde es bei den weiblichen Patienten mit 33,3% etwas häufiger angewandt, vermutlich auf Grundlage der schlechteren gesundheitlichen Voraussetzungen.
Im Mittel wurden die Defekte bei Frauen deutlich früher nach der Erstdiagnose des VSD verschlossen (p=0,133). Diese offensichtliche Dringlichkeit des VSD-Verschlusses ist mutmaßlich in der hohen Instabilität der weiblichen VSD-Patienten begründet.

Ungünstiges Outcome bei Frauen

Bereits bei der Betrachtung einzelner Variablen, die nachweislich identifiziert worden waren einen ungünstigen Verlauf mit erhöhter Letalität zu prognostizieren, zeigte sich für das weibliche Geschlecht ein ungünstigeres Risikoprofil. Dazu zählen beispielsweise eine häufigere Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, eine klinische Zustandsverschlechterung im stationären Verlauf sowie eine höhere Rate an persistierenden Shunts. Das deutlich schlechtere Outcome bei weiblichen VSD-Patienten könnte unter anderem in der höheren Instabilität auf dem Boden multipler Komorbiditäten begründet sein, wodurch eine Kompensation des Defekts erschwert wird. Ebenso ermöglichen diese Bedingungen nicht in allen Fällen eine

optimale VSD-Therapie. Sowohl das häufigere konservative Management wie auch ein dringlicher VSD-Verschluss wurden bereits als Prädiktoren einer erhöhten Letalität ermittelt.
Dementsprechend lag die Letalität für Frauen mit 88,9% im Gegensatz zu der männlichen Sterberate von 50% deutlich höher (p=0,061). Bestätigend wurden die Überlebenszeiten in der Kaplan-Meier-Analyse für Patienten männlichen Geschlechts signifikant länger berechnet (p=0,03).
Auch bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, wie etwa des Myokardinfarkts, zeigen weibliche Patienten eine schlechtere Prognose mit einer höheren assoziierten Sterblichkeit, was sowohl nationale als auch internationale Daten belegen [21, 50, 64]. Offensichtlich lassen sich diese Erkenntnisse auch auf das Krankheitsbild des erworbenen VSD übertragen. Dieser Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und einer erhöhten Letalität nach erworbenem, postischämischem VSD konnte übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Analyse auch bereits in diversen anderen Studien nachgewiesen werden [9, 20].

4.5 Limitationen, Fazit und Ausblick der vorliegenden Arbeit

Die Gültigkeit der Erkenntnisse und Hypothesen, welche aus den durchgeführten Analysen abgeleitet wurden, ist aus diversen Gründen eingeschränkt. Somit können allgemeingültige Aussagen hieraus nur in sehr beschränktem Ausmaß getroffen werden. Den führenden kritischen Punkt stellt die niedrige Inzidenz des erworbenen VSD und demzufolge der geringe Umfang der betrachteten Kohorte dar. Weiter wird die Aussagekraft durch das monozentrische Studiendesign, die lange Beobachtungszeit über beinahe 20 Jahre sowie den retrospektiven Charakter der Arbeit limitiert. Jedoch sind die Ergebnisse anderer Studien, bedingt durch die geringe Inzidenz des erworbenen VSD nach Myokardinfarkt, ebenso spekulativ und daher kritisch zu betrachten. Weiter könnte die kleine Kohortengröße von lediglich 21 Patienten aufgrund der Fallzahlabhängigkeit von Signifikanzaussagen die Anzahl statistisch signifikanter Variablen limitiert haben. Somit könnten Effekte statistisch nicht signifikanter Variablen tendenziell eher unterschätzt worden sein. Wei-

terhin wäre ein kombinierter Vergleich mehrerer Variablen erstrebenswert. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten stellte diese Analyse jedoch keine mögliche Option dar.
Eine weitere Limitation ergibt sich in Bezug auf die Überlebenszeit. Bei den Patienten, die überlebt haben und aus dem Krankenhaus entlassen oder verlegt werden konnten, lagen lediglich zensierte Daten zur Auswertung vor. Diese Patienten konnten nur bis zur letzten Nachsorge am Universitätsklinikum Ulm berücksichtigt werden, während die wahre Überlebenszeit unklar bleibt. Tendenziell sollte aufgrund dieser Verzerrungen eher von längeren Überlebenszeiten ausgegangen werden.

Trotz dieser Limitationen ergaben sich klare Erkenntnisse hinsichtlich der Fragestellungen, welche größtenteils mit der bereits vorhandenen Literatur übereinstimmen.
So zeigte sich, dass unter allen Infarktpatienten insbesondere diejenigen mit schwerwiegendem Infarktgeschehen und stark ausgeprägter Ischämie sowie mit Vorerkrankungen kardialer ebenso wie nichtkardialer Genese ein erhöhtes Risiko bergen einen VSD zu entwickeln. Ebenso stellte sich bereits die initiale klinische Präsentation als entscheidend heraus. Weiter scheint die Ruptur des Ventrikelseptums durch eine unzureichende Reperfusion begünstigt zu werden.
Die unverändert hohe Letalität bei postischämischen VSD stellte sich auch in der analysierten Kohorte mit einer Sterblichkeit von 66,7% dar. Bezüglich der Vorerkrankungen einschließlich der Herzinsuffizienz, der Ausprägung des Myokardinfarkts sowie dessen Akuttherapie als auch hinsichtlich der hämodynamischen Stabilität wiesen die verstorbenen Patienten unabhängig von dem VSD selbst bereits schlechtere Voraussetzungen auf. In der Zusammenschau der durchgeführten Analysen ergaben sich dennoch starke Hinweise einer rapiden klinischen Verschlechterung infolge der Defektbildung, sodass ein direkter prognostischer Einfluss des VSD selbst, insbesondere dessen Größe, als wahrscheinlich angenommen werden kann.
Obwohl die Prognose in der analysierten Kohorte auch bei invasiver VSD-Therapie mit einer Letalität von 60% schlecht blieb, waren in ausgewählten Fällen mittels VSD-Verschluss jedoch gute Langzeitergebnisse erzielbar. Demensprechend weist der VSD-Verschluss eine entscheidende prognostische Relevanz auf und sollte präferiert werden. Die konservative, alleinig medikamentöse Therapie

bleibt hingegen den instabilen Patienten vorbehalten, deren Zustand einen VSD-Verschluss unmöglich macht. Dennoch scheint eine zusätzlich unterstützende sowie stabilisierende medikamentöse Therapie sinnvoll zu sein. Der interventionelle Ansatz etablierte sich in dieser analysierten Kohorte als erfolgreiche Alternative zur Operation für den langfristigen VSD-Verschluss, wie es die ESC-Leitlinien auch schon für die Zukunft postulieren. Weitere Studien berichten noch kritische Daten bezüglich der Intervention, sodass spezifische Untersuchungen aktueller Daten zur definitiven Festigung dieser Therapieoption erforderlich sind. Während der VSD-Verschluss unumstritten zu präferieren ist, wird der optimale Therapiezeitpunkt jedoch weiterhin kontrovers diskutiert, was sich wiederum auch in den diskrepanten Empfehlungen der ACC/AHA und der ESC niederschlägt. Größere, registerbasierte Studien mit der Fragestellung des Timings des VSD-Verschlusses sind wesentlich. Jedoch konnten im Rahmen dieser Arbeit die bisherigen Erkenntnisse, dass ein früher Verschluss insbesondere durch eine hochgradige Instabilität verlangt wird, in der Folge jedoch auch mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist, weiter bestätigt werden. Die Herausforderung optimale Behandlungsleitlinien zu entwickeln liegt in den geringen Fallzahlen aller bisherigen Studien begründet, sodass weiterhin eine Entscheidung auf individueller Basis getroffen wird.

Neben der Therapieart ebenso wie dem Therapiezeitpunkt präsentierte sich insbesondere auch das weibliche Geschlecht als entscheidender negativer Prognosemarker. Das schlechte Outcome liegt vermutlich unter anderem in einer insuffizienten VSD-Therapie auf der Grundlage kritischer gesundheitlicher Voraussetzungen begründet. Unter Beachtung der wachsenden Evidenz bezüglich einer schlechteren Therapie ebenso wie einem ungünstigen Outcome bei weiblichen Myokardinfarktpatienten sollte dieser Zusammenhang bei Patienten mit erworbenem VSD weiter untersucht werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich in dieser Arbeit ebenso wie in anderen Studien trotz dem geringen Umfang bereits deutliche Hinweise diesbezüglich ergaben.

Der Forschungsbereich dieses seltenen Krankheitsbildes des erworbenen, postischämischen VSD nach Myokardinfarkt befindet sich weiterhin im Anfangsstadium. Bis heute befassen sich lediglich wenige Studien mit geringen Fallzahlen spezifisch mit dieser Erkrankung. Vorrangig sind weitere Studien, die die Assoziationen mit dem weiblichen Geschlecht näher betrachten, unverzichtbar. Aufgrund der geringen Inzidenz empfiehlt es sich registerbasiert zu arbeiten.

5 Zusammenfassung

Erworbene Ventrikelseptumdefekte (VSD) sind mit einer Inzidenz von 0,17% bis 0,31% aller diagnostizierten akuten Myokardinfarkte zwar eine sehr seltene Komplikation, stellen aber nichtsdestotrotz bis heute eine klinische Herausforderung dar und sind mit einer unverändert hohen Letalität assoziiert. Insgesamt stellt diese Pathologie ein noch weitgehend unbekanntes und nur begrenzt verstandenes Forschungsgebiet dar. Dementsprechend gibt es bisher kein einheitliches und führendes therapeutisches Vorgehen. Insbesondere auch der Einfluss des Geschlechts auf Verlauf und Prognose ist trotz erster Hinweise nicht eindeutig geklärt. Somit wurde in der vorliegenden Arbeit neben dem potentiellen geschlechtsabhängigen Einfluss auch das Therapieprinzip (konservative Behandlung, Intervention, Operation) ebenso wie der optimale Therapiezeitpunkt evaluiert. Weiter stellte die Identifikation von Risikofaktoren für die Defektentwicklung sowie von Prognosemarkern ein vorrangiges Ziel der Arbeit dar.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz wurde ein monozentrisches retrospektives Studiendesign gewählt. Die gewonnenen Ergebnisse basieren auf der retrospektiven Analyse der klinischen Daten von 21 Patienten. Diese Kohorte umfasst alle Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis einschließlich 2019 aufgrund eines erworbenen VSD am Universitätsklinikum Ulm stationär behandelt wurden.

Die Analysen zeigten, dass die Infarktpatienten, welche die mechanische Komplikation eines VSD infolge der Ischämie entwickelten, überwiegend von multimorbiden Hochrisikopatienten repräsentiert wurden. Insbesondere eine unzureichende Revaskularisation des Myokards begünstigte die Septumruptur.
Die infauste Prognose wurde durch eine Gesamtletalität von 66,7% (n=14) belegt. Auf der Basis ausgeprägter Komorbiditäten sowie hämodynamischer Instabilität präsentierte sich der VSD selbst, insbesondere dessen Größe, als relevanter Indikator für die Sterblichkeit mit einem direkten prognostischen Einfluss.
Hinsichtlich der Analyse der verschiedenen Behandlungsansätze stellte sich die Intervention mit 47,6% (n=10) als führende Therapie dar. Für eine rein konservative, medikamentöse Behandlung zeigte sich eine negative Auswirkung auf das Überleben mit einer Letalität von 83,3%. Obwohl auch die Operation und die Intervention mit einer hohen Letalität von jeweils 60,0% assoziiert waren, konnte den-

noch eine entscheidende prognostische Relevanz des VSD-Verschlusses gezeigt werden. Dementsprechend ist der Verschluss des Defektes trotz der infausten Prognose, die mit der Diagnose eines erworbenen VSD assoziiert ist, entscheidend, sodass die konservative, alleinig medikamentöse Therapie lediglich den instabilen Patienten, deren kritischer Zustand einen VSD-Verschluss unmöglich macht, vorbehalten bleibt. Der interventionelle Ansatz etablierte sich in dieser analysierten Kohorte als erfolgreiche Alternative zur Operation für den langfristigen VSD-Verschluss.

Ebenso konnte eine signifikante Relevanz des Timings des VSD-Verschlusses gezeigt werden. Die spätere Therapie war mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert als ein früher Verschluss, sodass eine zeitliche Verzögerung mit der Möglichkeit einer initialen hämodynamischen Stabilisierung wenn möglich präferiert werden sollte.

Insbesondere das weibliche Geschlecht präsentierte sich als entscheidender negativer Prognosemarker. Das schlechte Outcome war vermutlich unter anderem in einer insuffizienten VSD-Therapie auf der Grundlage kritischer gesundheitlicher Voraussetzungen begründet. Eine interventionelle Therapie wurde in Analogie zur Revaskularisation beim Myokardinfarkt deutlich seltener als bei männlichen Patienten gewählt (33,3% versus 58,3%, p=0,256). Die weiblichen VSD-Patienten waren im Verlauf durch eine ausgeprägte hämodynamische Instabilität gekennzeichnet. Mit einer Letalitätsrate von 88,9% im Vergleich zu 50,0% bei den Männern ergab sich für das weibliche Geschlecht eine infauste Prognose (p=0,061).

Bedingt durch die geringe Patientenanzahl in dieser vorliegenden Arbeit sind weitere und insbesondere auch größer angelegte Studien zur Verifizierung der gefundenen Ergebnisse erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Antman E M, Anbe D T, Armstrong P W, Bates E R, Green L A, Hand M, Hochman J S, Krumholz H M, Kushner F G, Lamas G A, Mullany C J, Ornato J P, Pearle D L, Sloan M A, Smith S C, Smith S C, Alpert J S, Anderson J L, Faxon D P, Fuster V, Gibbons R J, Gregoratos G, Halperin J L, Hiratzka L F, Hunt S A, Jacobs A K: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology, 44: 671-719 (2004)

2. Arnaoutakis G J, Zhao Y, George T J, Sciortino C M, McCarthy P M, Conte J V: Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial infarction: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. The Annals of Thoracic Surgery, 94: 436-444 (2012)

3. Assenza G E, McElhinney D B, Valente A M, Pearson D D, Volpe M, Martucci G, Landzberg M J, Lock J E: Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. Circulation: Cardiovascular Interventions, 6: 59-67 (2013)

4. Attia R, Blauth C: Which patients might be suitable for a septal occluder device closure of postinfarction ventricular septal rupture rather than immediate surgery? Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 11: 626-629 (2010)

5. Berger J S, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger C B, Armstrong P W, Simes R J, White H D, Van de Werf F, Topol E J: Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. Journal of the American Medical Association, 302: 874-882 (2009)

6. Bloch A, Merz T: Hämodynamische Instabilität. Swiss Medical Forum, 15: 592-599 (2015)

7. Böhmeke T, Schmidt A: Funktionsanalyse. In: Böhmeke T, Schmidt A (Hrsg) Checkliste Echokardiografie, 5., vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 40 (2015)

8. Bonzel T, Erbel R, Hamm C W, Levenson B, Neumann F -, Rupprecht H -, Zahn R: Perkutane Koronarinterventionen (PCI). Clinical Research in Cardiology, 97: 513-547 (2008)

9. Calvert P A, Cockburn J, Wynne D, Ludman P, Rana B S, Northridge D, Mullen M J, Malik I, Turner M, Khogali S: Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect: in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. Circulation, 129: 2395-2402 (2014)

10. Cinq-Mars A, Voisine P, Dagenais F, Charbonneau É, Jacques F, Kalavrouziotis D, Perron J, Mohammadi S, Dubois M, Le Ven F: Risk factors of mortality after surgical correction of ventricular septal defect following myocardial infarction: retrospective analysis and review of the literature. International Journal of Cardiology, 206: 27-36 (2016)

11. Cooley D A, Belmonte B A, Zeis L B, Schnur S: Surgical repair of ruptured interventricular septum following acute myocardial infarction. Surgery, 41: 930-937 (1957)

12. Crenshaw B S, Granger C B, Birnbaum Y, Pieper K S, Morris D C, Kleiman N S, Vahanian A, Califf R M, Topol E J: Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. Circulation, 101: 27-32 (2000)

13. Deja M A, Szostek J, Widenka K, Szafron B, Spyt T J, Hickey M S J, Sosnowski A W: Post infarction ventricular septal defect–can we do better? European journal of cardio-thoracic surgery, 18: 194-201 (2000)

14. Deutsche Gesellschaft fuer Kardiotechnik e.V.: Kardiotechnische Formelsammlung. http://dgfkt.de/formeln/formelsammlung.html (30.08.2019)

15. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: https://www.icd-code.de/ (08.01.2020)

16. DGK: S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring, Therapie“. Last update 28.02.2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013k_S3_Infarktbedingter_kardiogener_Schock_2019-11.pdf (02.01.2020)

17. Durden R E, Turek J W, Reinking B E, Bansal M: Acquired ventricular septal defect due to infective endocarditis. Annals of Pediatric Cardiology, 11: 100-102 (2018)

18. Farooq V, MBChB, van Klaveren D, MSc, Steyerberg E W, Prof, Meliga E, MD, Vergouwe Y, PhD, Chieffo A, MD, Kappetein A P, Prof, Colombo A, MD, Holmes D R, Prof, Mack M, MD, Feldman T, Prof, Morice M, MD, Ståhle E, Prof, Onuma Y, MD, Morel M, BSc, Garcia-Garcia H M, MD, van Es, Gerrit Anne, PhD, Dawkins K D, MD, Mohr F W, Prof, Serruys P W, Prof: Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. The Lancet, 381: 639-650 (2013)

19. French J K, Hellkamp A S, Armstrong P W, Cohen E, Kleiman N S, O'Connor C M, Holmes D R, Hochman J S, Granger C B, Mahaffey K W: Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI). American Journal of Cardiology, 105: 59-63 (2010)

20. Goldsweig A M, Wang Y, Forrest J K, Cleman M W, Minges K E, Mangi A A, Aronow H D, Krumholz H M, Curtis J P: Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: Incidence, treatment, and outcomes among medicare beneficiaries 1999–2014. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 92: 1104-1115 (2018)

21. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula J M, Muka T, Gebhard C: Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. European Heart Journal, 41: 1328-1336 (2020)

22. Hamm C W, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W: Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Clinical Research in Cardiology, 97: 475–512 (2008)

23. Hamm C W, Liebetrau C, Dill T, Brandt R: Teil A Kardiologie - Akutes Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T (Hrsg) Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 89 (2018)

24. Herold G: Kapitel II: Kardiologie. In: Herold G (Hrsg) Innere Medizin 2020, Körperschaft Dr. Gerd Herold, Köln, S. 158 (2019)

25. Hobbs R, Korutla V, Suzuki Y, Acker M, Vallabhajosyula P: Mechanical circulatory support as a bridge to definitive surgical repair after post-myocardial infarct ventricular septal defect. Journal of Cardiac Surgery, 30: 535-540 (2015)

26. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M J, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio A L P, Crea F, Goudevenos J A, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen M J, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 39: 119-177 (2018)

27. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M J, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio A L P, Crea F, Goudevenos J A, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen M J, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation - Web Addenda. European Heart Journal, 00: 1-8 (2018)

28. Jakkula P, Pettilä V, Skrifvars M B, Hästbacka J, Loisa P, Tiainen M, Wilkman E, Toppila J, Koskue T, Bendel S: Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. Intensive Care Medicine, 44: 2091-2101 (2018)

29. Jolly S S, Cairns J A, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart R G, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D: Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. European Heart Journal, 36: 2364-2372 (2015)

30. Kappetein A P, Dawkins K D, Mohr F W, Morice M C, Mack M J, Russell M E, Pomar J, Serruys, Patrick W. J. C: Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease.: Insights from the SYNTAX run-in phase. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 29: 486-491 (2006)

31. Kaskinen A K, Happonen J, Mattila I P, Pitkänen O M: Long-term outcome after treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect: nationwide study of 109 patients born in 1970–2007. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 49: 1411-1418 (2015)

32. Kettner J, Sramko M, Holek M, Pirk J, Kautzner J: Utility of intra-aortic balloon pump support for ventricular septal rupture and acute mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, 112: 1709-1713 (2013)

33. Köster R, Hamm C W: Teil A Kardiologie - Anatomie und Physiologie. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T (Hrsg) Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, S.33 (2018)

34. Köster R, Hamm C W, Dill T, Stern H: Teil A Kardiologie - Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T (Hrsg) Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 195 (2018)

35. Lang R M, Badano L P, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf F A, Foster E, Goldstein S A, Kuznetsova T: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 16: 233-271 (2015)

36. Lapp H, Krakau I: Teil II Katheterdiagnostik spezieller Krankheitsbilder - Angeborene Herzfehler. In: Lapp H, Krakau I (Hrsg) Das Herzkatheterbuch - Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 4., vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 245 (2014)

37. Latham P M: Lectures on subjects connected with clinical medicine, comprising diseases of the heart. Vol. 2. Longman, Brown, Green and Longmans, London, S. 168-176 (1846)

38. Lichtman J H, Wang Y, Jones S B, Leifheit-Limson E C, Shaw L J, Vaccarino V, Rumsfeld J S, Krumholz H M, Curtis J P: Age and sex differences in inhospital

complication rates and mortality after percutaneous coronary intervention procedures: evidence from the NCDR®. American Heart Journal, 167: 376-383 (2014)

39. Lock J E, Block P C, McKay R G, Baim D S, Keane J F: Transcatheter closure of ventricular septal defects. Circulation, 78: 361-368 (1988)

40. Malhotra A, Patel K, Sharma P, Wadhawa V, Madan T, Khandeparkar J, Shah K, Patel S: Techniques, timing & prognosis of post infarct ventricular septal repair: a re-look at old dogmas. Brazilian journal of cardiovascular surgery, 32: 147-155 (2017)

41. Mehta L S, Beckie T M, DeVon H A, Grines C L, Krumholz H M, Johnson M N, Lindley K J, Vaccarino V, Wang T Y, Watson K E: Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 133: 916-947 (2016)

42. Moreyra A E, Huang M S, Wilson A C, Deng Y, Cosgrove N M, Kostis J B, MIDAS Study Group: Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, 106: 1095-1100 (2010)

43. Morillon-Lutun S, Maucort-Boulch D, Mewton N, Farhat F, Bresson D, Girerd N, Desebbe O, Henaine R, Kirkorian G, Bonnefoy-Cudraz E: Therapeutic management changes and mortality rates over 30 years in ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, 112: 1273-1278 (2013)

44. O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, Casey D E, Chung M K, De Lemos J A, Ettinger S M, Fang J C, Fesmire F M, Franklin B A, Granger C B, Krumholz H M, Linderbaum J A, Morrow D A, Newby L K, Ornato J P, Radford M J, Tamis-Holland J E, Tommaso C L, Tracy C M, Woo Y L, Zhao D X: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, 61: e78-e140 (2013)

45. Omar S, Morgan G L, Panchal H B, Thourani V, Rihal C S, Patel R, Kherada N, Egbe A C, Beohar N: Management of post-myocardial infarction ventricular septal defects: A critical assessment. Journal of Interventional Cardiology, 31: 939-948 (2018)

46. Overbeck P: Bypass oder Stent? - Studie liefert Orientierung. Last update 25.03.2013. https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Studie-liefert-Orientierung-269676.html (30.08.2019)

47. Pojar M, Harrer J, Omran N, Turek Z, Striteska J, Vojacek J: Surgical treatment of postinfarction ventricular septal defect: risk factors and outcome analysis. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 26: 41-46 (2018)

48. Popovic B, Girerd N, Rossignol P, Agrinier N, Camenzind E, Fay R, Pitt B, Zannad F: Prognostic value of the thrombolysis in myocardial infarction risk score in ST-elevation myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction (from the EPHESUS Trial). American Journal of Cardiology, 118: 1442-1447 (2016)

49. Rihal C S, Maleszewski J J: New insights into an old problem. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions, 10: 1244-1246 (2017)

50. Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 33: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Last update 2006. https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBEDownloadsT/Herzkrankheit.pdf?__blob=publicationFile (25.03.2020)

51. Rosenkranz S, Preston I R: Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. European Respiratory Review, 24: 642-652 (2015)

52. Rudski L G, Lai W W, Afilalo J, Hua L, Handschumacher M D, Chandrasekaran K, Solomon S D, Louie E K, Schiller N B: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian

Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography, 23: 685-713 (2010)

53. Sabiniewicz R, Huczek Z, Zbroński K, Scisło P, Rymuza B, Kochman J, Marć M, Grygier M, Araszkiewicz A, Dziarmaga M: Percutaneous Closure of Post-Infarction Ventricular Septal Defects—An Over Decade-long Experience. Journal of Interventional Cardiology, 30: 63-71 (2017)

54. Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klussmann A, Weippert M, Böckelmann I: Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. Last update 2014. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf (03.09.2019)

55. Serruys P W, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein A, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T: Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. EuroIntervention, 5: 50-56 (2009)

56. Shabestari M M, Ghaderi F, Hamedanchi A: Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defect: a case report and review of literature. Journal of cardiovascular and thoracic research, 7: 75-77 (2015)

57. Sinisalo J P, Sreeram N, Jokinen E, Qureshi S A: Acquired left ventricular–right atrium shunts. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 39: 500-506 (2011)

58. Sosnov J, Lessard D, Goldberg R J, Yarzebski J, Gore J M: Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. American Journal of Kidney Diseases, 47: 378-384 (2006)

59. Spies C, Cao Q, Hijazi Z M: Transcatheter closure of congenital and acquired septal defects. European heart journal supplements, 12: E24-E34 (2010)

60. St. Jude Medical: Verschlusssystem zur Verbesserung der interventrikulären Kommunikation - AMPLATZER™ Muscular. https://www.medicalexpo.de/prod/st-jude-medical/product-70886-527479.html (30.08.2019)

61. Syntax Score Working Group: SYNTAX Score. http://www.syntaxscore.com/index.php (09.05.2019)

62. Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I, Schoenauer M, Eitel I, Borger M, Schuler G: Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. European Heart Journal, 30: 81-88 (2009)

63. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. The New England Journal of Medicine, 312: 932-936 (1985)

64. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. European Heart Journal, 37: 3232-3245 (2016)

65. Udell J A, Koh M, Qiu F, Austin P C, Wijeysundera H C, Bagai A, Yan A T, Goodman S G, Tu J V, Ko D T: Outcomes of women and men with acute coronary syndrome treated with and without percutaneous coronary revascularization. Journal of the American Heart Association, 6: e004319 (2017)

66. Universitätsklinikum Ulm: Strukturierter Qualitätsbericht 2015. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Qualitaet-Risikomanagement/QRM_Ergebnisse/SQB/GBA-PDF_final.pdf (08.01.2020)

67. Universitätsklinikum Ulm: Strukturierter Qualitätsbericht 2016. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Qualitaet-Risikomanagement/QRM_Ergebnisse/SQB/QBXmlVorschau2016-xml_mit_Deckblatt.pdf (08.01.2020)

68. Universitätsklinikum Ulm: Strukturierter Qualitätsbericht 2017. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Qualitaet-Risikomanagement/QRM_Ergebnisse/SQB/QB_2017_VV_final_mit_allen_QS-Ergebnissen.pdf (08.01.2020)

69. Universitätsklinikum Ulm: Strukturierter Qualitätsbericht 2018. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Qualitaet-Risikomanagement/QRM_Ergebnisse/SQB/QB_2018_V3--.pdf (20.04.2020)

70. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D L, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S E, Kreutz R, Laurent S, Lip G Y H, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R E, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 39: 3021-3104 (2018)

71. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman M A: Gender differences in presentation, coronary intervention, and outcomes of 28,985 acute coronary syndrome patients in Victoria, Australia. Womens Health Issues, 26: 14-20 (2016)

72. Wright R S, Reeder G S, Herzog C A, Albright R C, Williams B A, Dvorak D L, Miller W L, Murphy J G, Kopecky S L, Jaffe A S: Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. Annals of Internal Medicine, 137: 563-570 (2002)

73. Zhang R, Sun Y, Sun M, Zhang H, Hou J, Yu B: In-hospital outcomes and long-term follow-up after percutaneous transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. BioMed research international: 1-8 (2017)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung eines erworbenen, postischämischen Ventrikelseptumdefekts mittels Laevokardiographie 2
Abbildung 2: Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder 4
Abbildung 3: Ein einem erworbenen VSD eingesetzter, entfalteter P.I. Muscular VSD Occluder 4
Abbildung 4: Linksventrikuläre Pumpfunktion 14
Abbildung 5: Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung 15
Abbildung 6: Betroffene Gefäße beim Myokardinfarkt 18
Abbildung 7: Vergleichende Darstellung des initialen Flusses im Infarktgefäß und des Flussverhaltens nach erfolgter Revaskularisation 20
Abbildung 8: Darstellung eines erworbenen Ventrikelseptumdefekts mittels Laevokardiographie 20
Abbildung 9: Echokardiographische Darstellung eines erworbenen Ventrikelseptumdefekts 20
Abbildung 10: VSD-Therapie 23
Abbildung 11: Kontrastmittel-Durchtritt durch einen offenen Ventrikelseptumdefekt 24
Abbildung 12: Erfolgreicher Verschluss desselben erworbenen VSD mittels Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder 24
Abbildung 13: Vergleich der drei Ansätze zur VSD-Therapie hinsichtlich des Outcomes 25
Abbildung 14: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die CK-Spitzenwerte 27
Abbildung 15: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die LDH-Spitzenwerte 27
Abbildung 16: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die GFR zum Diagnosezeitpunkt des VSD 28
Abbildung 17: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf den pH-Wert vor Entlassung beziehungsweise vor Eintritt des Todes 28
Abbildung 18: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die LVF 30
Abbildung 19: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf das Qp/Qs-Verhältnis 32

Abbildung 20: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf den Bedarf an MCS 33
Abbildung 21: Vergleich der Überlebenszeiten in Bezug auf die VSD-Therapie 34
Abbildung 22: Vergleich der Zeitspannen bis zum VSD-Verschluss in Bezug auf den Katecholaminbedarf bei Krankenhausaufnahme 46
Abbildung 23: Überlebenszeit von männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten..... 54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter 14
Tabelle 2: Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose des Myokardinfarkts ... 16
Tabelle 3: Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose des Ventrikelseptumdefekts 16
Tabelle 4: Laborwerte bei Entlassung oder Verlegung beziehungsweise vor dem Tod 17
Tabelle 5: Vergleichende Darstellung der Aufnahme- und Entlassmedikation 22
Tabelle 6: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Patientencharakteristika 26
Tabelle 7: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Laborparameter 26
Tabelle 8: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung 29
Tabelle 9: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die hämodynamischen Parameter 31
Tabelle 10: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die VSD-Charakteristika 31
Tabelle 11: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die medikamentöse Therapie 32
Tabelle 12: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen 33
Tabelle 13: Überleben versus Nicht-Überleben in Bezug auf die durchgeführte VSD-Therapie 34
Tabelle 14: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Patientencharakteristika 36
Tabelle 15: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Laborparameter 37
Tabelle 16: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung 38
Tabelle 17: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die hämodynamischen Parameter 39

Tabelle 18: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die VSD-Charakteristika 39
Tabelle 19: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die medikamentöse Therapie 40
Tabelle 20: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen 41
Tabelle 21: VSD-Verschluss versus konservative Therapie in Bezug auf das Outcome 41
Tabelle 22: Operation versus Intervention in Bezug auf die Patientencharakteristika 42
Tabelle 23: Operation versus Intervention in Bezug auf die Laborparameter 43
Tabelle 24: Operation versus Intervention in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung 44
Tabelle 25: Operation versus Intervention in Bezug auf die hämodynamischen Parameter 45
Tabelle 26: Operation versus Intervention in Bezug auf die VSD-Charakteristika 45
Tabelle 27: Operation versus Intervention in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen 47
Tabelle 28: Operation versus Intervention in Bezug auf das Outcome 47
Tabelle 29: Männer versus Frauen in Bezug auf die Patientencharakteristika 48
Tabelle 30: Männer versus Frauen in Bezug auf die Laborparameter 49
Tabelle 31: Männer versus Frauen in Bezug auf die Herzkatheter- und echokardiographische Untersuchung 50
Tabelle 32: Männer versus Frauen in Bezug auf die hämodynamischen Parameter 51
Tabelle 33: Männer versus Frauen in Bezug auf die VSD-Charakteristika 51
Tabelle 34: Männer versus Frauen in Bezug auf die medikamentöse Therapie 52
Tabelle 35: Männer versus Frauen in Bezug auf die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen 52
Tabelle 36: Männer versus Frauen in Bezug auf die durchgeführte VSD-Therapie 53

Tabelle 37: Männer versus Frauen in Bezug auf das Outcome 53

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.