

11 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ventrikelseptumdefekt

Autoren: S. Dittrich (Erlangen), P. Ewert (Berlin), T.-P. Lê (Hamburg), K. R. Schirmer (Hamburg),
J. Hörer (München)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 15.12.2010

1 Geltungsbereich: Der isolierte Ventrikelseptumdefekt im Kindes- und Jugendalter

2 Definition – Klassifikation – Basisinformationen

Bei einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) besteht eine Kommunikation zwischen linkem und rechtem Ventrikel. Der VSD ist der häufigste isolierte Herzfehler mit einer leichten Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes (m:w = 1:1,3). Die Prävalenz des isolierten VSD beträgt 49% aller angeborenen Herzfehler, was einer Prävalenz von 5,27 auf 1000 Lebendgeborene entspricht; 2/3 davon sind kleine oder muskuläre Defekte (deutsche PAN-Studie 2006-2009 [1]).

Klassifikation: Der VSD kann im bindegewebig/fibrösen Anteil des Ventrikelseptums (perimembranöser VSD) oder im muskulären Anteil (muskulärer VSD) lokalisiert sein. Der VSD kann eine Lagebeziehung zum Einlasseptum (zu den AV-Klappen), zur Aorten- oder zur Pulmonalklappe aufweisen; diese kann aber auch fehlen (non-committed VSD) [2]. Es kann sich um einen singulären oder multiple Defekte handeln. Ein VSD kann auch sekundär (z.B. nach Trauma) entstehen.

Pathophysiologie: Postnatal kommt es nach dem physiologischen Abfall des Lungengefäßwiderstandes in den ersten Wochen zu einem Links-Rechts-Shunt, dessen Größe vom Gesamtdenoturdurchmesser und dem Widerstandsverhältnis von Lungen- zu Systemkreislauf bestimmt wird.

Der Links-Rechts-Shunt führt zu einer vermehrten Durchblutung und Volumenbelastung der Pulmonalarterien, des linken Atriums und des linken Ventrikels. Bei einem großen VSD kommt es zum Druckangleich in den Ventrikeln (nicht-restriktiver VSD). Das Shuntvolumen ist dann allein vom Widerstandsverhältnis des Lungen- zum Systemkreislaufes abhängig. Wird der VSD bei pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) nicht verschlossen, so kommt es zu einem zunächst reversiblen, dann irreversiblen Umbau der Pulmonalarterien mit progredienter Widerstandserhöhung des Lungenkreislaufes und schließlich zur Ausbildung eines Rechts-Links-Shunt (Shuntumkehr, Eisenmenger-Reaktion). Irreversible Schäden können bereits nach den ersten 6 Monaten beginnen [3, 4].

Spontane Verkleinerungen von perimembranösen und muskulären Defekten bis hin zum Spontanverschluss sind in den ersten Lebensjahren häufig und kommen in bis zu 4% auch noch bei Erwachsenen mit perimembranösen Defekten vor [5, 6]. Kleine, restriktive VSD haben in der Regel keine Auswirkung auf Lebenserwartung und Belastbarkeit. Einige aktuelle Langzeituntersuchungen zeigen aber, dass bei einigen Patienten im Erwachsenenalter Probleme auftreten (z.B. eine zunehmende linksventrikuläre Dilatation), die dann eine Indikation zum Verschluss des VSD bedingen [5, 6]. Die Patienten mit unkorrigiertem VSD tragen auch ein gering erhöhtes Endokarditisrisiko ohne dass eine Empfehlung zur Prophylaxe besteht [5, 7, 8].

3 Klinik und Leitsymptome

Bei der Neugeborenenuntersuchung besteht aufgrund des noch hohen pulmonalen Widerstandes oft kein Symptom.

Mit Abfall des pulmonalen Widerstandes in den ersten Lebenstagen entwickelt sich typischerweise ein 2–4/6 Grad lautes Holosystolikum, bei (mittel-) großem Shunt zusätzlich ein apikales Geräusch. Bei zunehmender Widerstandssteigerung im kleinen Kreislauf wird bei nicht restriktivem VSD das

Geräusch leiser und die zweite Komponente des 2. Herztones lauter (Pulmonalklappen-Schluss ton bei PAH). Nach den ersten Lebensjahren kann dann bei Shuntumkehr eine Zyanose auftreten. Bei niedrigem pulmonalem Widerstand und großem Shuntvolumen können bereits junge Säuglinge ausgeprägte Symptome der Herzinsuffizienz (Schwitzen, Dyspnoe, Hepatomegalie, bronchopulmonale Infekte, Gedeihstörung) aufweisen. Mit zunehmender Widerstandserhöhung des kleinen Kreislaufes bildet sich die klinische Symptomatik dann zunächst zurück. Kleine VSD machen ein lautes, frühsystolisches Geräusch, aber keine weiteren Symptome.

VSD-Größe	PA-Mittel-druck	PA-Widerstand	Symptome	Maßnahmen
groß, nicht restriktiv	erhöht ($>25\text{mmHg}$)	normal – mäßig erhöht ($\text{RP:RS}<0,2$)	Systolikum laut, 2. HT laut, u. U. Herz- insuffizienz	<6 LM Verschluss; bei älteren Patienten ggf. Lungenreagibili- tätstestung
		erhöht ($\text{RP:RS}=0,2-0,3$)	Systolikum leise, 2. HT betont, u. U. Zyanose	>6 LM Lungenreagibili- tätstestung, ggf. Verschluss mit erhöhtem Risiko, ggf. anti-PAH-Medikation
		stark erhöht ($\text{RP:RS}>0,3$)		>6 LM Individueller Therapieplan, anti-PAH-Medikation
mittelgroß	normal – gering erhöht	normal – gering erhöht	Systolikum laut, 2. HT regelrecht	>12 LM Verschluss, wenn eine linksventrikuläre Volumenbelastung und keine Verkleine- rungstendenzen bestehen
klein, restriktiv	normal ($<20\text{mmHg}$)	normal	lautes Systolikum	Echokardiographische Kontrolle; bei subaortaler Lokalisation OP, wenn sich eine AI entwickelt
AI-Aorteninsuffizienz; HT-Herzton; LM-Lebensmonat; PA-Pulmonalarterie; PAH-pulmonal-arterielle Hypertension;				

4 Diagnostik

4.1 Zielsetzung

Nachweis und Beschreibung der Lokalisation des Defektes. Abschätzung von hämodynamischen Auswirkungen wie Volumenbelastung des linken Atrium und Ventrikels sowie der Klappenfunktion, insbesondere der Aortenklappe bei Lagebeziehung zum VSD, Abschätzung des rechtsventrikulären/pulmonalarteriellen Druckes. Nachweis bzw. Ausschluss von begleitenden Herz- und Gefäßfehlbildungen. Abschätzung der Prognose und ggf. Planung der Therapie.

4.2 Apparative Diagnostik

Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax, Herzkatheteruntersuchung, Pulsoxymetrie, Kardio-MRT.

4.3 Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren

Echokardiographie: Der Nachweis des VSD, die Beschreibung seiner Lokalisation (in seiner Beziehung zum membranösen und muskulären Septumanteil, zu den AV-Klappen, zur Aorten- und zur Pulmonalklappe), die Abschätzung des rechtsventrikulären/pulmonal-arteriellen Druckes (über den VSD und ggf. die Trikuspidalinsuffizienz), des Ausmaßes der Linksherzvolumenbelastung und der Aortenklappenfunktion gelingt mit der Echokardiographie [9].

EKG: gehört zur Basisdiagnostik. Bei kleinem VSD findet sich ein normales EKG, bei mittelgroßem Shunt eine Linkshypertrophie, bei sehr großem Shunt und Druckausgleich eine biventrikuläre Hypertrophie, bei Eisenmenger-Reaktion eine pathologische Rechtshypertrophie. Ein überdrehter Linkstyp weist auf einen Inlet-VSD hin.

Röntgen Thorax: ist für die Diagnosestellung entbehrlich. Präoperativ ist bei großem Shunt die Darstellung von Herzgröße und Lungengefäßzeichnung für die postoperative Verlaufsbeobachtung von Bedeutung.

Herzkatheteruntersuchung: ist für die Diagnosestellung und in der Regel auch für die Operationsplanung entbehrlich. Sie wird durchgeführt mit interventionellem Ansatz oder zur Bestimmung der Widerstandsverhältnisse im Hinblick auf eine noch mögliche Operabilität bei großem VSD jenseits der ersten 6 Lebensmonate. Bei erhöhten pulmonalen Druckwerten und erhöhten pulmonalen Widerstandsverhältnis ($R_p:R_s > 0,3:1$) soll eine pharmakologische Widerstandstestung durchgeführt werden (Anreicherung der Atemluft mit O₂ oder NO, ggf. Exposition mit inhalativen oder intravenösen Prostanoiden oder Phosphodiesterase-Inhibitoren) um einen Aufschluss über die Reagibilität der Pulmonalgefäße und eine mögliche Reversibilität der pulmonalen Drucksteigerung zu erhalten [10-12].

Pulsoxymetrie: gibt Aufschluss über das Ausmaß des Rechts-Links-Shunts.

Kardio-MRT: kann in Einzelfällen gute Hinweise auf die Größe des Links-Rechts-Shunts geben [13, 14].

4.4 Ausschlussdiagnostik

Zusätzliche strukturelle oder funktionelle Anomalien (z.B. Double chambered right ventricle, Pulmonalstenose, pulmonale Widerstandserhöhung anderer Genese). Beachte: In 22% aller Patienten mit einem kongenitalen VSD gibt es eine bedeutsame begleitende kardiale Fehlbildung [15].

4.5 Primäre Nachweisdiagnostik

Erfolgt durch die Echokardiographie.

4.6 Durchführung der Diagnostik

Durchführung durch eine Kinderärztin/Kinderarzt mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie.

5 Therapie

5.1 Kausale Therapie und Therapieindikationen

Die kausale Therapie besteht im Verschluss des VSD. Eine Indikation hierzu ist gegeben bei großen Defekten mit PAH, eindeutiger echokardiographisch feststellbarer Volumenbelastung des linken Vorhofes und Ventrikels oder bei einem Shuntverhältnis $Q_p:Q_s > 1,5:1$, wenn keine spontane Verkleinerungstendenz zu beobachten ist.

Bei kleinem VSD besteht eine Indikation zum Verschluss bei Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz, die sich komplizierend insbesondere bei einem infundibulären VSD ausbilden kann, wenn eine Aortenklappentasche in den VSD prolapiert [16], oder nach einer Endokarditis. Mittelgroße Defekte sollen jenseits des Säuglingsalters elektiv verschlossen werden, wenn Verkleinerungstendenzen fehlen und eine echokardiographisch feststellbare Volumenbelastung des linken Vorhofes und Ventrikels persistiert.

Große Defekte mit PAH sollen im ersten Lebenshalbjahr verschlossen werden. Bei Herzinsuffizienzzeichen mit Gedeihstörung besteht ebenfalls eine zügige Operationsindikation.

Die Entscheidung zur Operation ist schwierig bei PAH jenseits des 6. Lebensmonats.

Eine Operabilität ist gegeben bei einem Widerstandsverhältnis $R_p:R_s < 0,2$. Bei höherem Widerstandsverhältnis muss eine Testung der Vasoreagibilität im Herzkatheterlabor durchgeführt werden [10, 12, 17-19]. Wird ein Widerstandsverhältnis von 0,2–0,3 erreicht, besteht ein erhöhtes Operationsrisiko [4, 20, 21], bei höheren Werten muss ein individueller Therapieplan erstellt werden, der besondere chirurgische Maßnahmen (z.B. Belassen eines Fensters) oder eine präoperative antipulmonalhypertensive Medikation beinhalten kann [20, 22-24].

5.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Der operative VSD-Verschluss ist die Standardmethode zur Behandlung eines VSD. Bei rechtzeitiger, erfolgreicher und unkomplizierter Therapie kann eine normale Lebenserwartung der Patienten erreicht werden. [3, 4, 21, 25]. Komplikationen im Langzeitverlauf sind beschrieben bei Korrektur des VSD nach lange bestehender PAH und nach dem Auftreten eines passageren postoperativen AV-Blocks [3, 4, 21].

Ein VSD wird in der Regel über eine mediane Sternotomie am totalen kardiopulmonalem Bypass und kardioplegisch stillgestellten Herz über eine Rechtsatriotomie transtrikuspidal verschlossen. Minimalinvasive Zugänge wie die partielle inferiore Sternotomie und die anterolaterale oder mitt-axilläre Thorakotomie sind möglich.

Wenn der kraniale Rand des VSDs unzureichend darzustellen ist, können die partielle Ablösung des septalen Trikuspidalklappensegels und die Wiederanheftung indiziert sein. Bei subaortal gelegenen Defekten mit Aortenklappeninsuffizienz kann die Darstellung über eine Aortotomie hilfreich sein. Über diesen Zugang kann auch der Prolaps einer Aortenklappentasche korrigiert werden. Konotrunkale Defekte können über die Pulmonalklappe verschlossen werden. Apikal gelegene muskuläre Defekte sind nur über eine Ventrikulotomie zu erreichen. Die Linksventrikulotomie ist auf Grund der potenziell konsekutiven Arrhythmie und linksventrikulären Dysfunktion problematisch.

In der Regel wird der Defekt mit einem Flicker (meist Dacron oder PTFE, seltener autologes Perikard) in fortlaufender Nahttechnik oder mit Einzelnähten verschlossen. Gelegentlich kann der VSD-Verschluss auch durch direkte Nähte erfolgen. Eine dem VSD-Verschluss vorangehende palliative Bandingoperation der Arteria pulmonalis bleibt heute nur noch seltenen Ausnahmefällen vorbehalten (z.B. multiple, durch die Trikuspidalklappe operativ schwer zugängliche Defekte mit Chance auf spontane Verkleinerung, erhebliche Risikofaktoren für eine HLM-Operation). Das Mortalitätsrisiko für den VSD-Verschluss ist sehr gering. Spezifische Operationsfolgen (AV-Block, Restshunt, Trikuspidal- oder Aortenklappeninsuffizienz) treten heute nur noch sehr selten auf [26-28]. Bei vorher lange bestehender PAH ist mit einer signifikanten früh- und spätoperativen Letalität zu rechnen [3, 4, 20, 21,25].

Ein sehr großer VSD muss ggf. wie ein univentrikuläres Herz behandelt werden.

5.3 Katheterinterventionelle Therapiemaßnahmen (transfemorale und perventrikulär)

Der interventionelle VSD-Verschluss mit verschiedenen speziellen Schirm- [29] oder Spiralimplantaten [30] ist bei muskulären und perimembranösen VSD in selektionierten Patienten mit einer Erfolgsquote für den Verschluss von ca. 95% prinzipiell möglich. Die meisten behandlungsbedürftigen angeborenen VSD liegen jedoch im perimembranösen Septum und müssen im Säuglingsalter verschlossen werden. Wegen ihrer Nähe zur Aortenklappe und dem Reizleitungssystem ist aber gerade für diese Patientengruppe die Intervention nicht möglich, da die Einführsysteme und die Implantate hierfür zu grob sind. Je größer der Patient und je weiter der Defekt von der Aortenklappe entfernt liegt, umso größer ist die Chance für einen erfolgreichen interventionellen Verschluss.

Unter den Verschlussystemen haben selbstexpandierende Schirme die größte therapeutische Breite, d.h. sie können beim perimembranösen VSD bis dicht an die Aortenklappe implantiert werden, und sie ermöglichen den Verschluss auch größerer Defekte. Es besteht bei ihnen allerdings bei Verwendung in einem perimembranösen VSD die Gefahr eines AV-Blocks [29, 31]. Bei der Verwendung

von VSD-Spiralen besteht dieses Risiko nicht, und auch nicht beim Verschluss von Defekten, die nicht in unmittelbarer Nachbarschaft zum Reizleitungssystem liegen, wie muskuläre Defekte oder Defekte in einem perimembranösen Septumaneurysma.

Ob ein interventioneller VSD-Verschluss indiziert und technisch mit vertretbarem Risiko möglich ist, ist daher im Einzelfall zu entscheiden.

Für große muskuläre VSD im Säuglingsalter kann die Hybridtherapie erwogen werden. Dabei wird ein Occluder am offenen Thorax über eine Implantationsschleuse durch die freie rechtsventrikuläre Wand in den Defekt platziert. Der Eingriff ist gegenüber der reinen Intervention leichter möglich, da auch relativ große Schirme gut platzierbar sind. Gegenüber der klassischen Operation vereinfacht sich der Eingriff, da der Defekt am schlagenden Herzen unter guter echokardiographischer Sicht ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wird [32, 33].

5.4 Medikamentöse Therapie bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)

Wenn aufgrund einer fixierten PAH das Verschlussrisiko für den VSD zu groß ist, besteht die Möglichkeit einer medikamentösen antipulmonalhypertensiven Therapie. Diese kann in Grenzfällen darauf abzielen, doch noch eine Verschlussfähigkeit zu erzielen [22, 23]. Bei Eisenmenger-Patienten im WHO-Stadium III der PAH gibt es einen Evidenznachweis für eine verbesserte Belastbarkeit und eine verbesserte Lebensqualität durch die Medikation [34-36] und Hinweise auf eine Verbesserung der Überlebensprognose [37]. Phosphodiesterase-Inhibitoren können im Kindesalter in Deutschland nur off-label verordnet werden; für den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan gibt es eine Zulassung für Kinder ab 2 Jahren [38].

5.5 Symptomatische Therapie bei Herzinsuffizienz

Sie behandelt nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie. Bei manifester Herzinsuffizienz muss diese durch geeignete Maßnahmen oder Medikamente behandelt werden, ohne die Korrekturoperation zu verzögern (siehe LL Herzinsuffizienz).

6 Nachsorge

Die erfolgreiche Behandlung des VSD normalisiert die kardiopulmonale Belastbarkeit vollständig. Die Nachsorge bezieht sich unter anderem auf einen möglichen Restshunt, eine mögliche Trikuspidaloder Aorteninsuffizienz, die Ventrikelfunktion und das Verhalten des Lungengefäßwiderstandes. Nach dem Auftreten eines passageren AV-Blocks Nach VSD-Verschluss sollen bis zum Abschluss der Wachstumsperiode regelmäßige kinderardiologische Nachkontrollen in großen Abständen erfolgen. Bei restdefektfreiem Befund, Sinusrhythmus mit normaler AV-Überleitung, normaler Herzgröße und -funktion sowie regelrechter Klappenfunktion müssen jenseits des Pubertätsalters keine weiteren regelhaften Nachkontrollen mehr durchgeführt werden. Eine Endokarditisprophylaxe ist in den ersten 6 Monaten nach Verschluss und danach nur noch bei Persistenz eines Restshunts notwendig. Nicht korrigierte kleine restriktive VSD bedürfen einer lebenslangen Überwachung.

7 Prävention

Gibt es nicht.

8 Literatur

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010 Sep; 222(5): 321-326. Epub 2010 Jul 21.
2. Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr; 69(4 Suppl): S25-35.
3. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation.* 1993 Feb; 87(2 Suppl): I38-51.

4. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol*. 1991 Dec 1; 68(15): 1491-1497.
5. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20; 39(6): 1066-1071.
6. Soufflet V, Van de Bruaene A, Troost E, Gewillig M, Moons P, Post MC, Budts W. Behavior of unrepaired perimembranous ventricular septal defect in young adults. *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1; 105(3): 404-407. Epub 2009 Dec 22.
7. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993 Feb; 87(2 Suppl): I121-126.
8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19; 52(8): 676-685.
9. Rahko PS. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular septal defects in adults. *Echocardiography*. 1993 Sep; 10(5): 517-531.
10. Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, Baldassarre J, Wessel DL. Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jul; 31(5): 598-606. Epub 2010 Apr 20.
11. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Jan 1; 73(1): 98-104.
12. Limsuwan A, Khowsathit P. Assessment of pulmonary vasoreactivity in children with pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Oct; 21(5): 594-599.
13. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Heinicke N, Poschenrieder F, Feuerbach S, Riegger G, Luchner A. Quantification of left-to-right shunting in adult congenital heart disease: phase-contrast cine MRI compared with invasive oximetry. *Br J Radiol*. 2009 May; 82(977): 386-391. Epub 2009 Jan 19.
14. Korperich H, Gieseke J, Barth P, Hoogeveen R, Esdorn H, Peterschroder A, Meyer H, Beerbaum P. Flow volume and shunt quantification in pediatric congenital heart disease by real-time magnetic resonance velocity mapping: a validation study. *Circulation*. 2004 Apr 27; 109(16): 1987-1993. Epub 2004 Apr 5.
15. Glen S, Burns J, Bloomfield P. Prevalence and development of additional cardiac abnormalities in 1448 patients with congenital ventricular septal defects. *Heart*. 2004 Nov; 90(11): 1321-1325.
16. Jian-Jun G, Xue-Gong S, Ru-Yuan Z, Min L, Sheng-Lin G, Shi-Bing Z, Qing-Yun G. Ventricular septal defect closure in right coronary cusp prolapse and aortic regurgitation complicating VSD in the outlet septum: which treatment is most appropriate? *Heart Lung Circ*. 2006 Jun; 15(3): 168-171. Epub 2006 May 11.
17. Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR, Puga FJ, Collins-Nakai RL, Williams WG, Mercier LA, Huckell VF, Finley JP, McKay R. [Canadian Consensus Conference on Congenital Heart Defects in the Adult 1996]. *Can J Cardiol*. 1998 Apr; 14(4): 533-597.
18. Fuster V, Steele P, Ritter D, McGoon D. Long-term follow-up of left-to-right shunts complicated by pulmonary vascular obstructive disease. In: *Pediatric Cardiology*, E. Doyle, et al., Editors. 1986, Springer: New York, Heidelberg. p. 1294-1297.

19. Therrien J, Warnes C, Daliento L, Hess J, Hoffmann A, Marelli A, Thilen U, Presbitero P, Perloff J, Somerville J, Webb GD. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J Cardiol*. 2001 Nov; 17(11): 1135-1158.
20. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007 Jun; 93(6): 682-687. Epub 2006 Dec 12.
21. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, Van Domburg R, Van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, Simoons ML. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *Eur Heart J*. 2004 Jun; 25(12): 1057-1062.
22. Khan IU, Ahmed I, Mufti WA, Rashid A, Khan AA, Ahmed SA, Imran M. Ventricular septal defect in infants and children with increased pulmonary vascular resistance and pulmonary hypertension--surgical management: leaving an atrial level communication. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006 Oct-Dec; 18(4): 21-25.
23. Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, Lee Y, Kim YB, Choi HS, Jhang WK, Shin HJ, Park JJ, Seo DM, Ko JK, Park IS. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after longterm sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg*. 2010 May; 89(5): 1629-1630.
24. Novick WM, Sandoval N, Lazorhysynets VV, Castillo V, Baskevitch A, Mo X, Reid RW, Marinovic B, Di Sessa TG. Flap valve double patch closure of ventricular septal defects in children with increased pulmonary vascular resistance. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan; 79(1): 21-28; discussion 21-28.
25. Nygren A, Sunnegardh J, Berggren H. Preoperative evaluation and surgery in isolated ventricular septal defects: a 21 year perspective. *Heart*. 2000 Feb; 83(2): 198-204.
26. Andersen HO, de Leval MR, Tsang VT, Elliott MJ, Anderson RH, Cook AC. Is complete heart block after surgical closure of ventricular septum defects still an issue? *Ann Thorac Surg*. 2006 Sep; 82(3): 948-956.
27. Backer CL, Winters RC, Zales VR, Takami H, Muster AJ, Benson DW Jr, Mavroudis C. Restrictive ventricular septal defect: how small is too small to close? *Ann Thorac Surg*. 1993 Nov; 56(5): 1014-1018; discussion 1018-1019.
28. Scully BB, Morales DL, Zafar F, McKenzie ED, Fraser CD Jr, Heinle JS. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*. 2010 Feb; 89(2): 544-549; discussion 550-551.
29. Carminati M, Butera G, Chessa M, De Giovanni J, Fisher G, Gewillig M, Peuster M, Piechaud JF, Santoro G, Sievert H, Spadoni I, Walsh K, Investigators of the European VSD Registry. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry. *Eur Heart J*. 2007 Oct; 28(19): 2361- 2368. Epub 2007 Aug 7.
30. Kotthoff S, Le TP, Debus V. Late coil displacement after interventional closure of a perimembranous ventricular septal defect: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 Oct; 66(2): 273-276.
31. Predescu D, Chaturvedi RR, Friedberg MK, Benson LN, Ozawa A, Lee KJ. Complete heart block associated with device closure of perimembranous ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Nov; 136(5): 1223-1228. Epub Jun 6.
32. Michel-Behnke I, Ewert P, Koch A, Bertram H, Emmel M, Fischer G, Gitter R, Kozlik-Feldman R, Motz R, Kitzmuller E, Kretschmar O. Device closure of ventricular septal defects by hybrid procedures- a multicenter retrospective study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Feb; 77(2): 242-251.
33. Xing Q, Pan S, An Q, Zhang Z, Li J, Li F, Wu Q, Zhuang Z. Minimally invasive periventricular device closure of perimembranous ventricular septal defect without cardiopulmonary bypass: multicenter experience and mid-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jun; 139(6): 1409-1415. Epub 2010 Apr 3.
34. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators.

- Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006 Jul 4; 114(1): 48-54. Epub 2006 Jun 26.
35. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*, 2008 Jun 23; 127(1): 27-32. Epub 2007 Jul 20.
 36. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, Harries C, Wort SJ, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol*. 2011 Jun 16; 149(3):372-376. Epub 2010 Mar 20.
 37. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010 Jan 5; 121(1): 20-25. Epub 2009 Dec 21.
 38. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*, 2009 Dec; 68(6): 948-955.

Studie [34] ist eine Plazebo kontrollierte randomisierte Studie. Die Studien [10, 13, 14, 35, 38] sind methodisch gut durchgeführte oder vergleichende Studien. Alle übrigen Studien haben einen retrospektiven oder deskriptiven Ansatz.