Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Sicherheit und Machbarkeit der Fluoro-Echo-Fusionsbildgebung bei der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Pia Schulz

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan/in: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Zeus
Zweitgutacher/in: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Fürst

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste strukturelle Herzerkrankung in Europa dar. Neben einem konservativen Therapieansatz hat sich seit einiger Zeit bei älteren, multimorbiden Hochrisikopatienten ein minimalinvasives, interventionelles Alternativverfahren, das katheterbasierte MitraClip® System (Firma Abbott Vascular) etabliert. Für dieses Verfahren werden periprozedurale 2D/3D Echokardiographie Bilder sowie fluoroskopische Bilder benötigt, da keine direkte Einsicht in das Interventionsgebiet möglich ist. Die Fluoroskopie dient insbesondere zur Darstellung der Kathetersysteme, wohingegen die Echokardiographie einen guten anatomischen Überblick der Weichteile ermöglicht. Der parallele Einsatz dieser bildgebenden Verfahren gilt als sicher und zuverlässig. Bisweilen war der Interventionalist intraprozedural mit der Aufgabe konfrontiert, diese beiden Bildmodalitäten selbst mental zu verknüpfen. Durch eine neue Software, dem EchoNavigator® System Release II (EN II, Philips Healthcare, Andover, MA), steht nun eine Fusionsbildgebung zur Verfügung, welche eine synchronisierte Überlagerung beider Bilder in Echtzeit schafft.

Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Effizienz des EN II im Rahmen der MitraClip® Implantation.

In bereits durchgeführten retrospektiven Studien wurde herausgefunden, dass prozedurale Parameter, z.B. die Zeitdauer bis zur transseptalen Punktion (TSP) unter Einsatz des EN II signifikant gesenkt werden konnte.

Es wurde eine retrospektive, monozentrische Studie mit allen Patienten, die in den Jahren 2013 bis 2015 eine MitraClip® Implantation am Universitätsklinikum Düsseldorf erhielten, durchgeführt. Die Patientengruppe, welche unter Einsatz des EN II behandelt worden ist (+ EN II Gruppe) bestand aus 95 Patienten. Die Kontrollgruppe, ohne EN II Einsatz, umfasste 101 Patienten. Als definierte primäre Untersuchungsendpunkte hinsichtlich der Sicherheit galt das Auftreten von Komplikationen angelehnt an die Komplikationskriterien der EVEREST II Studie innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell. Bezüglich der Effizienz wurden die sekundären Endpunkte festgelegt. Diese waren der Prozedurerfolg, sowie prozedurale Parameter (Zeit bis zur TSP, Gesamtprozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Flächen-Dosis Produkt).

Bezüglich der primären Endpunkte zeigte sich ein signifikant erhöhtes Auftreten von Bluttransfusionen ≥ 2 Einheiten in der – EN II Gruppe im Vergleich zur + EN II Gruppe. Bei den sekundären Endpunkten war die Zeit bis zur TSP in der + EN II Gruppe signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (26,09 min ± 12,01 vs. 35,20 min ± 16,87, $p < 0{,}001$). Die weiteren prozeduralen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Diese Ergebnisse wurden weltweit erstmalig für die MitraClip® Prozedur erhoben. Es zeigte sich, dass die Anwendung des EN II während der MitraClip® Implantation sicher und effizient ist. Die Sicherheit wurde durch kein signifikant erhöhtes Auftreten periprozeduraler Komplikationen in der + EN II Gruppe bestätigt. Die Verbesserung der prozeduralen Effizienz wurde durch eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur TSP in der + EN II Gruppe nachgewiesen.

Insgesamt kann durch die durchgeführte Studie der aktuelle Forschungsstand erweitert werden. Besonders hilfreich erscheint die Technologie bei standardisierten Interventionsschritten, wie z.B. der TSP. Weiterentwicklungen der Technologie werden zu einer dreidimensionalen Darstellung von Herzmodellen führen. In der Zukunft kann mit einer Etablierung der Fusionsbildgebung als Standardmethode bei SHD Interventionen gerechnet werden.

Summary

After aortic stenosis mitral regurgitation is the second most common type of valvular heart disease in Europe. Besides a conservative therapy MitraClip® procedure (company Abbott Vascular) has become the main interventional approach for elderly, multi-morbid patients with high surgical risk. The MitraClip® procedure requires visual guidance through echocardiography and fluoroscopy, because of no direct view of operating field. On the one hand, echocardiography images visualise the valve anatomy precisely and fluoroscopy, on the other hand, optimally illustrates the device system and the MitraClip® itself. The parallel use of these image modalities is proofed to be safe and feasible. Until now, the interventionalist was confronted with the task to merge both imaging modalities mentally. The novel imaging software, the EchoNavigator® system Release II (EN II; Philips Healthcare, Andover, MA), offers the fused display of fluoroscopic and echocardiographic images in real-time overlay.

In this study, we aimed to evaluate safety and efficacy of EN II guided MitraClip® implantations.

Former studies showed improvements of procedural efficacy for example in reference to time duration until TSP with use of EN II.

We analysed in a retrospective monocentrically observation study all patients between 2013 and 2015 that underwent a MitraClip® implantation at university hospital Düsseldorf. In September 2014 the EN II was introduced in our clinic, therefore all patients since September 2014, 95 participants, were included in the + EN group. The 99 patients before the installation of EN II were classified in the control group (- EN group). Primary safety endpoints of this study were defined as 30-day major adverse events according to EVEREST II criteria. Secondary efficacy endpoints were defined as procedural success and changes of procedural parameters such as time until transseptal puncture (TSP), dose-area product, total procedure time and fluoroscopy time.

Concerning primary endpoints, transfusion of ≥2 U of blood was significantly reduced in +EN II group as compared to - EN II group. The other primary endpoints showed no significant difference. Time until TSP was significantly reduced in + EN II group as compared to - EN II group (26.09 ± 12.01 min vs. 35.20 ± 16.87 min, p = < 0.001). Though, the other procedural parameters showed no significant differences between both groups.

The study presents worldwide first results concerning MitraClip® procedure. Real-time fusion of echocardiography and fluoroscopy is safe and feasible during MitraClip® procedure. Safety was improved through no significant higher occurence of in-hospital adverse events in + EN II group. Efficacy of the EN II was improved through significant reduction of time until TSP in the + EN II group compared with the – ENII group.

Altogether the study amplifies the current state of research. EN II facilitates guidance concerning complex maneuvers such as transseptal puncture. The use of EN II seems to be especially useful during key steps such as transseptal puncture in complex manoeuvres. Advancement of the technology will lead to 3D heart models. Looking into the future, fusion imaging could have the potential to establish as standard method during structural heart interventions.

Abkürzungsverzeichnis

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
Abb.	Abbildung
ACE	*angiotensin converting enzyme*
ACT	*activated clotting time*
AI	anatomische Intelligenz
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	*angiotensin*
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CW	*continuous wave*
DAPT	duale Thrombozytenaggregationshemmung
DRR	*digitally reconstructed radiograph*
Echo	Echokardiographie
EN	EchoNavigator® System Release
+ EN	Interventionsgruppe (unter EN Einsatz behandelt)
- EN	Kontrollgruppe (ohne EN Einsatz behandelt)
EROA	*effective regurgitant orifice area*
ESC	*European Society of Cardiology*
Fluoro	Fluoroskopie
FU	Follow-up
IAS	interatriales Septum
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linkes Atrium
LAA	*left atrial appendage*
LAO	left anterior oblique
LV	linksventrikulär/ linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
MC	MitraClip®
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minuten
Mitral	Mitralklappe
MKE	minimalinvasiver Mitralklappenersatz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	*New York Heart Association*
OAK	orale Antikoagulation
PCI	*percutaneous coronary intervention*
PM	posteriores Mitralklappensegel
prä	präinterventionell
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RA	rechtes Atrium
RAO	right anterior oblique
SD	Standardabweichung

SHD	strukturelle Herzerkrankungen
TAVI	*transcatheter aortic valve implantation*
TEE	transösophageale Echokardiographie
TSP	transseptale Punktion
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VHF	Vorhofflimmern
VTI	*velocity time integral*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis VII
Tabellenverzeichnis VIII

1 Einleitung 1
1.1 Bildgebung bei interventionellen Verfahren 1
1.2 Konzept der Fusionsbildgebung 2
1.3 Modelle der EchoNavigator® Software 4
1.3.1 Der EchoNavigator® I 4
1.3.2 Der EchoNavigator® II 4
1.4 Der EchoNavigator® II Einsatz während der MitraClip® Implantation 11
1.5 Ziele dieser Arbeit 13
2 Material und Methoden 14
2.1 Studiendesign 14
2.1.1 Patientenkollektiv 14
2.1.2 Dokumentation 15
2.2 MitraClip® Intervention 16
2.2.1 Indikationsstellung 16
2.2.2 Durchführung der MitraClip® Implantation 19
2.2.3 MitraClip®-Strategie 24
2.2.4 Prozedurales Ergebnis 25
2.2.5 Postinterventionelle Begleittherapie 26
2.2.6 Follow-up 26
2.3 Untersuchungsendpunkte 27
2.3.1 Primäre Endpunkte 27
2.3.2 Sekundäre Endpunkte 28
2.4 Statistische Analyse 28
3 Ergebnisse 30
3.1 Patientencharakteristika 30
3.1.1 Basis-Patientencharakteristika 30
3.1.2 Präinterventionelle Befunde 31
3.1.3 Begleiterkrankungen 32
3.1.4 Begleitmedikation 33
3.2 Primäre Endpunkte 35
3.3 Sekundäre Endpunkte 38

3.3.1 Prozedurerfolg 38
3.3.2 Prozedurale Parameter 38
3.4 MitraClip®-Strategie 42
3.5 Lernkurve 44
3.6 Re-Eingriffe 45
3.7 Postinterventionelle Begleittherapie 45
3.8 Follow-up 46
3.8.1 Mortalität 46
3.8.2 Mitralklappeninsuffizienz Graduierung 47
3.8.3 Zusätzliche Follow-up Parameter 48
4 Diskussion 51
4.1 Kernaussagen 51
4.2 Interpretation der Untersuchungsergebnisse 52
4.2.1 Patientenkollektiv 52
4.2.2 Primäre Endpunkte 52
4.2.3 Sekundäre Endpunkte und Subanalysen 53
4.2.4 Vergleich mit der aktuellen Datenlage 53
4.2.5 Vergleich mit weiteren Studien 54
4.2.6 Follow-up 57
4.3 Limitationen 58
4.4 Ausblick 59
5 Schlussfolgerung 61
6 Literatur- und Quellenverzeichnis 62

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prozess der Bildfusion unter Einsatz des EchoNavigator® II 5

Abb. 2: Schritte des Kalibrationsalgorithmus 7

Abb. 3: Registrationsstatus der TEE Sonde 8

Abb. 4: Bildschirmaufteilung in vier Sektionen während der MitraClip® Prozedur 9

Abb. 5: Markierungsfunktion des EN II während der Clip Positionierung im Bereich des größten Regurgitationjets 10

Abb. 6: 3D TEE Darstellung während der Clip Ausrichtung unter EN II Einsatz 11

Abb. 7: Flow Chart 15

Abb. 8: Tenting bzw. transseptale Punktion im bikavalen Blick unter EN II Einsatz 20

Abb. 9: Farbdopplerdarstellung des maximalen Regurgitationjets der Mitralklappeninsuffizienz unter EN II Einsatz 21

Abb. 10: Prozess der MitraClip® Einführung in den linken Ventrikel 22

Abb. 11: Zurückziehen des MC-Systems während der Diastole 23

Abb. 12: Farbdopplerdarstellung des residuellen Mitralklappeninsuffizienzjets und Einsatz eines 2.Clips 24

Abb. 13: Erfolgreicher Einsatz eines 2.Clips parallel zum 1.Clip 25

Abb. 14: Zeit bis zur transseptalen Punktion in Minuten im Gruppenvergleich 39

Abb. 15: Gesamtprozedurdauer in Minuten im Gruppenvergleich 40

Abb. 16: Durchleuchtungszeit in Minuten im Gruppenvergleich 40

Abb. 17: Flächen-Dosis Produkt in cGy*cm² im Gruppenvergleich 41

Abb. 18: Clip Strategie im Gruppenvergleich Anzahl der Patienten im Verhältnis zur Anzahl der jeweils implantierten Clips nach Gruppenzugehörigkeit 42

Abb. 19: Zeitspanne zwischen dem 1. und 2.Clip in Minuten im Gruppenvergleich 43

Abb. 20: Lernkurve 44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrad Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz 17
Tabelle 2: Referenzwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion 18
Tabelle 3: Klassifikation der NYHA Stadien 19
Tabelle 4: Primäre Endpunkte bezüglich der periprozeduralen Sicherheit 27
Tabelle 5: Sekundäre Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz 28
Tabelle 6: Basis-Charakteristika der Patienten im Gruppenvergleich 31
Tabelle 7: Präinterventionelle Befunde der Patienten im Gruppenvergleich 32
Tabelle 8: Begleiterkrankungen der Patienten im Gruppenvergleich 33
Tabelle 9: Begleitmedikation der Patienten im Gruppenvergleich 34
Tabelle 10: Ergebnisse: Primäre Endpunkte bezüglich der periprozeduralen Sicherheit 37
Tabelle 11: Ergebnisse: Sekundäre Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz 38
Tabelle 12: Clip Strategie im Gruppenvergleich 42
Tabelle 13: Zeitspanne zwischen 1. und 2. Clip im Gruppenvergleich 43
Tabelle 14: Anzahl der Re-Eingriffe im Gruppenvergleich 45
Tabelle 15: Postprozedurale Begleittherapie der Patienten im Gruppenvergleich 46
Tabelle 16: Mortalitätsrate im Gruppenvergleich 47
Tabelle 17: Follow-up: Mitralklappeninsuffizienz Graduierung im Gesamtkollektiv 48
Tabelle 18: Follow-up: MS, LV-Funktion und NYHA Graduierung im Gesamtkollektiv 49

1 Einleitung

1.1 Bildgebung bei interventionellen Verfahren

Klinisch relevante strukturelle Herzerkrankungen (SHD) gewinnen aufgrund der altersabhängigen Prävalenz im Zeitalter des demographischen Wandels immer mehr an Bedeutung (1). Bei operationsfähigen Patienten gilt als Goldstandard der Versorgung der chirurgische Eingriff. Jedoch ist für diese Operationen in der Regel der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erforderlich. Sie stellen gerade für ältere, multimorbide Hochrisikopatienten also keine reale Behandlungsoption dar. Deshalb gewinnen minimalinvasive, interventionelle Alternativverfahren im Herzkatheterlabor immer mehr an Bedeutung (2, 3).

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste strukturelle Herzerkrankung in Europa dar. Die Prävalenz wird auf 1-2% geschätzt, bei Menschen über 75 Jahre auf >10% (1, 4). Als Standardtherapieverfahren gilt die chirurgische Rekonstruktion oder, falls diese nicht möglich ist, der operative Mitralklappenersatz. Seit einiger Zeit hat sich ein minimalinvasives, interventionelles Alternativverfahren, das katheterbasierte MitraClip® (MC) System (Firma Abbott Vascular), etabliert (5–7).

Perkutane Interventionsverfahren sind gekennzeichnet durch besondere Herausforderungen: Die Navigation eines Katheters und Implantation der Devices am schlagenden Herzen, lange Prozedurzeiten sowie einer Lernkurve der Interventionalisten (2, 8).

Einer der wichtigsten Faktoren für eine sichere und komplikationslose Durchführung katheterbasierter Verfahren ist eine adäquate periprozedurale Bildgebung. Insbesondere während komplexer Interventionsschritte, z.B. der transseptalen Punktion (TSP) oder dem Einsetzen von Implantationsdevices, ist eine präzise Darstellung der anatomischen Verhältnisse sowie der Kathetersysteme selbst von großer Bedeutung (9).

Historisch wurde in der interventionellen Kardiologie ausschließlich mit der 2-dimensionaler (2D) Fluoroskopie (Fluoro) gearbeitet, welche eine kontinuierliche Betrachtung von Vorgängen im Körper mittels Röntgenstrahlung ermöglicht (2, 10). Mit Hilfe der Fluoroskopie können insbesondere die Kathetersysteme während interventionellen Prozeduren gut dargestellt werden. Bei vielen Verfahren, insbesondere bei koronaren Interventionsverfahren, ist die Durchleuchtung heutzutage immer noch das vorherrschende bildgebende Verfahren der Wahl.

Jedoch kann diese nur eine unzureichende Visualisierung der Weichteilgewebsanatomie des Herzens leisten, aufgrund dessen ein erhöhtes Risiko für Weichteilgewebsläsionen während der komplexen Prozeduren besteht (11).

Für sichere Interventionen, gerade der SHD, ist eine kontinuierliche Darstellung des Weichteilgewebes also unerlässlich und die alleinige Benutzung einer 2D Fluoroskopie nicht ausreichend.

Deshalb wird ein zusätzliches bildgebendes Verfahren während der Intervention eingesetzt, wie zum Beispiel die transösophageale Echokardiographie (TEE) oder die intrakardiale Echokardiographie (Echo). Hiermit wird eine detaillierte Darstellung der Anatomie gewährleistet. Eine neue Dimension der echokardiographischen Bildgebung, stellt die Einführung der Echtzeit 3-dimensionalen (3D) Echokardiographie, im Speziellen der Echtzeit 3D TEE dar. Mit Hilfe dieser konnte ein neues Niveau für das Verständnis anatomischer Beziehungen während eines interventionellen Eingriffes am Herzen geschaffen werden. Gleichwohl die Echtzeit 3D TEE ein hervorragendes Mittel zur Darstellung des Weichteilgewebes repräsentiert, ist sie in der Illustration der Kathetersysteme stark limitiert (8, 12–15).

Somit ist ein paralleler Einsatz der Echokardiographie und der Fluoroskopie notwendig: Beide Bildmodalitäten werden intraprozedural auf separaten Bildschirmen dargestellt. Der Interventionalist steht vor der Aufgabe diese beiden separaten Bilder mental miteinander zu verknüpfen. Der Interventionserfolg hängt somit von der räumlichen Vorstellungskraft des Interventionalisten einerseits, aber auch von einer guten Kommunikation zwischen dem Echokardiographeur und dem Interventionalisten andererseits ab (2, 8).

Modernste Entwicklungen in der bildgebenden Diagnostik stellen einen Versuch dar, diese Herausforderungen zu überwinden. Die Fusionsbildgebung wurde eingeführt (2, 8, 16–21).

1.2 Konzept der Fusionsbildgebung

Durch die Entwicklung minimalinvasiver Therapien, nicht nur kardiologischer Krankheitsbilder, werden an die periprozedurale bildgebende Diagnostik zunehmend neue Anforderungen gestellt. Eine multimodale Visualisierung erfordert Informationen unterschiedlicher Bilddatensätze von zwei oder mehrerer bildgebender Verfahren miteinander zu kombinieren. Hiermit können die komplementären Eigenschaften der jeweiligen Bildmodalitäten simultan genutzt werden um fusionierte Datensätze in einem Bild zu schaffen.

Es gibt verschiedenste Techniken für die Durchführung dieser Bildkorrelation.

Die „einfache“ mentale Integration der Bildmodalitäten durch den Interventionalisten selbst, stellt eine Möglichkeit dar. Diese vergleichende, visuelle Bildbetrachtung („side by side“ Analyse) ist stark von der individuellen Fähigkeit und dem räumlichen Vorstellungsvermögen des Interventionalisten abhängig (22, 23).

Ein weiterer Ansatz beruht auf Software gestützte Techniken, die allgemein als Bildfusion oder Ko-Registrierung beschrieben werden.

Hybrid-Kamerasysteme, welche eine simultane Datenakquisition ermöglichen, stellen ebenfalls eine Variante dar (22–24).

Auch spielt die Art der Bildmodalitäten selbst sowie deren Aufnahmezeitpunkte eine Rolle bei der Bildüberlagerung.

Es existieren viele verschiedene Typen der statischen Fusionsbildgebung. Hierbei werden zwei statische Aufnahmen miteinander korreliert, wie z.B. bei der koronaren Ischämiediagnostik mittels mehrschichtiger Computertomographie (CT) und Single-Photon-Emissions-Computertomografie. Diese Fusionsbildgebung ist aber aufgrund ihres statischen Charakters nicht geeignet für SHD Interventionen am schlagenden Herzen.

Hierfür steht die Fusion dynamischer Bilder zur Verfügung. Es werden prä-prozedural gewonnene CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen mit intra-prozedural gewonnenen Röntgenaufnahmen kombiniert, dies führt zu einer Verbesserung der Navigationsgüte intraprozedural. Jedoch besteht hier die Problematik der Bewegungskompensation des schlagenden Herzens und der Atmung.

Für eine sogenannte Echtzeit, also „live“, Fusionsbildgebung werden keine retrospektiven, offline Rekonstruktionen benötigt. Jedoch stellt eine solche Echtzeit Fusion eine große Herausforderung dar und erfordert eine Ko-Registrierung der verwendeten Bildmodalitäten.

Initial war die Fusion echokardiographischer Bilder mit Röntgenaufnahmen in Echtzeit während einer perkutanen Intervention aufgrund der Komplexität der Echodaten erschwert. Auch waren zusätzliche Trackinghardwaresysteme notwendig, welche meist auf elektromagnetischer Technologie beruhten, die eine hohe Sensitivität gegenüber metallischen Interferenzen aufwiesen und eine Modifizierung der TEE Sonde erforderten (2, 8, 10, 17, 18).

Durch eine neue Software, dem EchoNavigator® System Release II (EN II, Philips Healthcare, Andover, MA), steht nun eine integrative Lösung zur Verfügung um beide Bildmodalitäten

ohne Zeitverzögerung mit Hilfe eines bildbasierten Registrierungsprozesses zu synchronisieren und eine simultane Bildüberlagerung zu schaffen (2, 8, 11).

1.3 Modelle der EchoNavigator® Software

Wo vorher CT, Echokardiographie und MRT einzeln oder mittels offline Bildüberlagerungen verwandt wurden, stellt heutzutage die Innovation des EchoNavigator® (EN) ein Echtzeit echokardiographisch-fluoroskopisches Fusionssystem dar. Die Software durchlief im Laufe der Zeit selbst verschiedene Weiterentwicklungsstadien (18, 25).

1.3.1 Der EchoNavigator® I

Der erste technische Versuch der intraprozeduralen Bildfusion bei Interventionen im Bereich von SHD war der EN I. Diese Software erlaubt eine Echtzeit Integration sowie graphische Markierungen wichtiger anatomischer Landmarken in dem echokardiographischen Bild. Die farbkodierten, statischen Marker kennzeichnen während der Intervention z.B. die präzise Position der TSP oder die Koronararterien. Die Marker werden in Echtzeit auf das Fluoroskopiebild überlagert und können dort, selbst wenn sich der C-Arm bewegt, verfolgt werden. Sie dienen somit zur Orientierung während der Prozedur. Dadurch werden vor Allem komplexe Interventionsschritte wie die TSP oder die Implantation der Devices erleichtert. Der EN I wurde am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) im Jahr 2012 eingeführt (18, 25, 26).

1.3.2 Der EchoNavigator® II

Weiterentwicklungen der Software führten zum EN II, welcher seit September 2014 am UKD zum Einsatz kommt. Neben der Markierungsfunktion wird hier eine simultane Echtzeit Überlagerung der Echokardiographiebilder mit den Fluoroskopiebildern ermöglicht. Somit kann ein kontinuierliches und präzises Tracking der Weichteilanatomie während der Atmungs- und Herzbewegungen auf den Fluoroskopiebildern erfolgen (18, 26).

Die Abbildung 1 demonstriert ein Schaubild zum Prozess der Bildfusion von Echokardiographie- und Fluoroskopiebild unter EN II Einsatz während der MC Implantation.

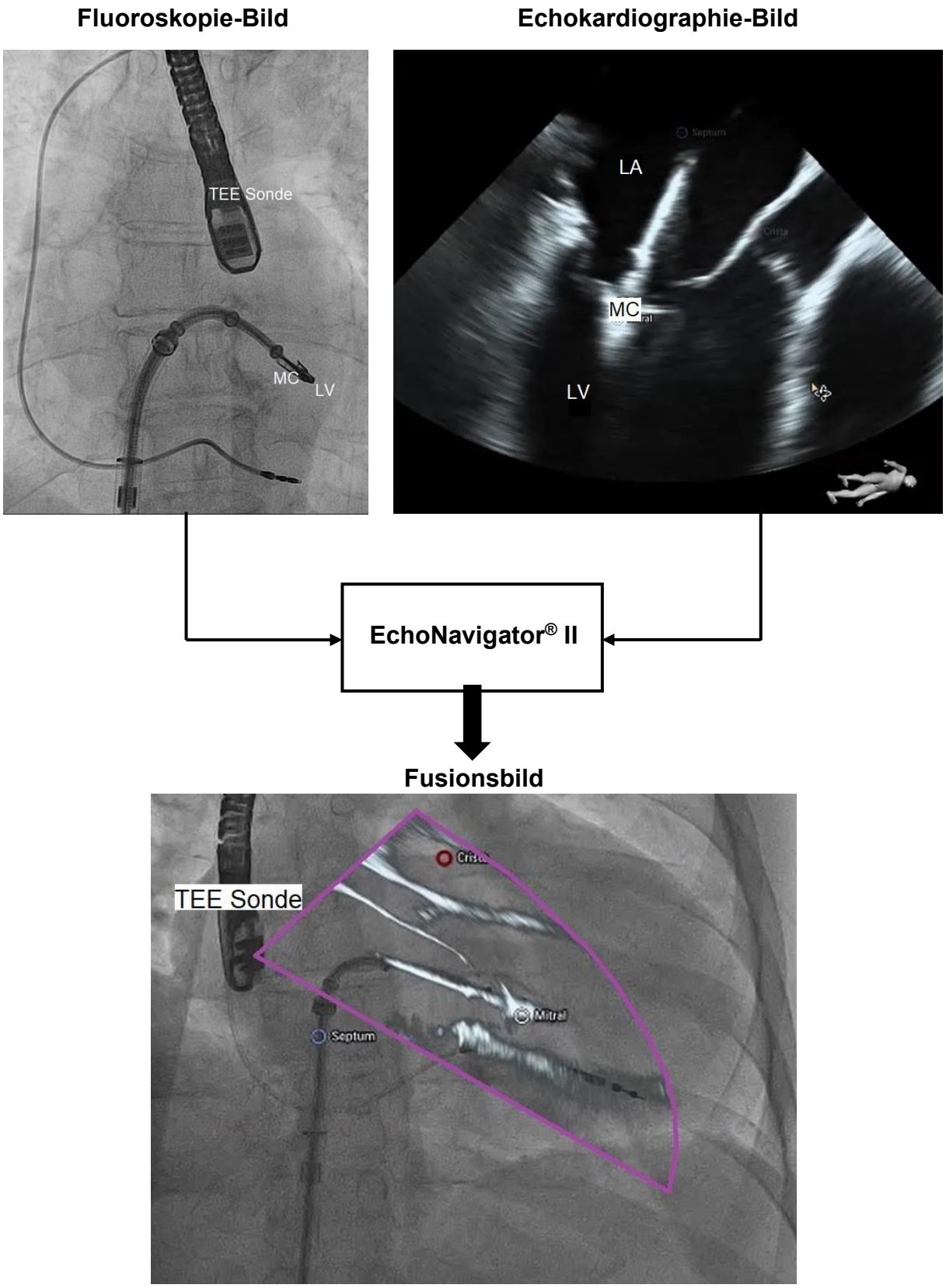

Abb. 1: Prozess der Bildfusion unter Einsatz des EchoNavigator® II

Oben: zeitgleiches Fluoro- und Echobild während der MitraClip® Implantation.
Unten: Fusionsbild unter EN II Einsatz: überlagerte Darstellung des Echo- und des Fluorobildes
Lila Markierung entspricht der Echobildüberlagerung
(TEE Sonde = transösophageale Echosonde, MC = MitraClip®, LV = linker Ventrikel, LA = linkes Atrium, Mitral = Mitralklappe)
(angelehnt an Arujuna et al. (27))

Das Hauptmerkmal des EN II stellt die automatische Lokalisierung der Echokardiographiesonde innerhalb des Fluoroskopiebildes dar, welche eine Echtzeit Ko-Registrierung der beiden Bildmodalitäten bereitstellt (28).

Nach der Einführung der TEE Sonde werden der TEE Schallkopf und der C-Arm aufeinander kalibriert. Dieser Kalibrationsalgorithmus platziert die Bilddatensätze beider bildgebenden Verfahren in dasselbe Koordinatensystem (10).

Die Abbildung 2 veranschaulicht mit Hilfe eines Flussdiagramms die Schritte des Kalibrationsalgorithmus bzw. der Ko-Registrierung. Dieser Vorgang basiert auf zwei Phasen:

In der Detektionsphase wird die Position des TEE Schallkopfes automatisch, also ohne retrospektive, offline Bilddatensätze, innerhalb des Fluoroskopiebildes ermittelt. Der Detektionsalgorithmus scannt das gesamte fluoroskopische Bildfeld um die TEE Sonde zu lokalisieren. Die Lokalisierung der Sonde beruht auf einem 2D/3D bildbasierten Registrierungsprozess. Hierfür wird ein detailliertes 3D Modell der TEE Sonde mittels hochauflösender 3D nano CT Technik angefertigt. Um die Position der TEE Sonde in dem C-Arm Aufnahmebereich bzw. dem Koordinatensystem des Röntgensystems zu ermitteln, wird das nano CT Bild der TEE Sonde mit den Röntgenbildern registriert. Während des Registrierungsprozesses repositioniert der Algorithmus wiederholt das 3D nano CT Bild im Raum und vergleicht seine Projektion *(„digitally reconstructed radiograph*, DRR“) mit einem oder mehreren Röntgenbildern. Ein Fehlerdetektionssystem erfasst unzureichende Bildüberlagerungen und repositioniert die Bilddatensätze bis hin zur optimalen Kompatibilität. (8–10, 27–31).

In der darauffolgenden „*Tracking* Phase“ wird die Position der TEE Sonde kontinuierlich aktualisiert. “*Tracking*” bezeichnet ganz allgemein die kontinuierliche Lokalisierung von Instrumenten, hier der TEE Sonde, im Raum. Veränderungen in der Angulation, der Rotation oder der Position der TEE Sonde werden ab jetzt automatisch im Röntgenbild verfolgt. Das heißt, dass das Fluoroskopiebild sowie das Echobild sich auch bei einer Neupositionierung des C-Bogens synchron bewegen. Somit ist ein schnelles Verständnis der anatomischen Verhältnisse sowie der Beziehungen zwischen kardialen Strukturen und dem Kathetersystem möglich (8).

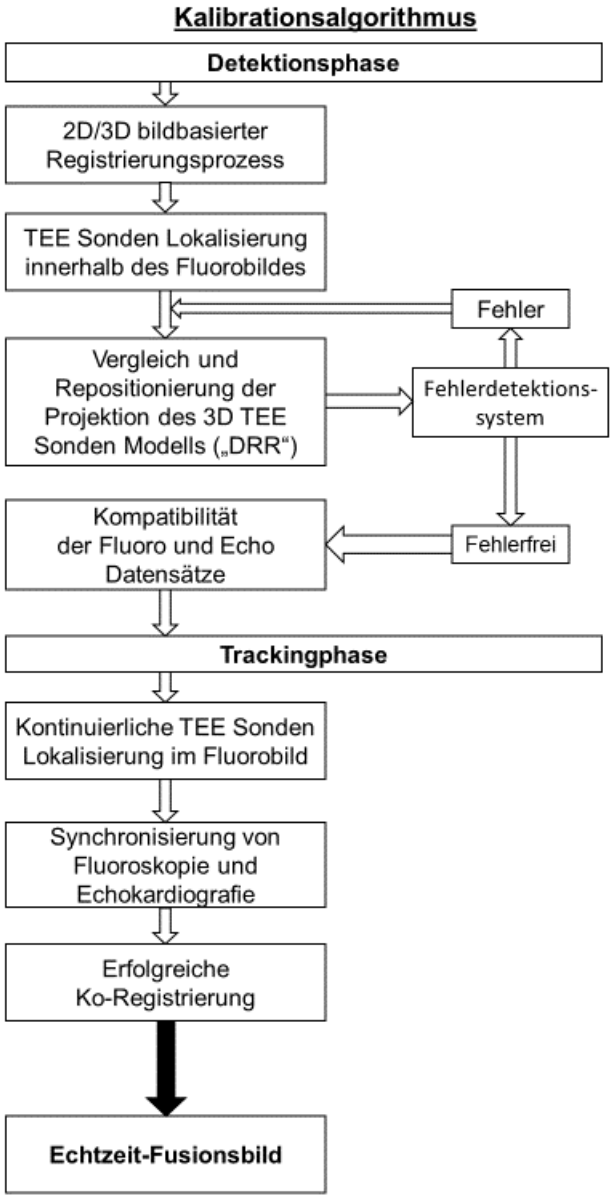

Abb. 2: Schritte des Kalibrationsalgorithmus

Vorgang des Kalibrationsalgorihmus gliedert sich in zwei Phasen: Detektionsphase und Tracking-phase -> Ziel ist die Echtzeit-Bildfusion
(TEE Sonde = transösophageale Echokardiographie, 3D = 3-dimensional, DRR = *digitally reconstructed radiograph)*

(angelehnt an Gao et al. (10))

Die Ergebnisse des Ko-Registrierungsprozesses werden dem Interventionalisten auf einem speziellen Bildschirm visualisiert. Eine erfolgreiche Ko-Registrierung ist durch einen grün markierten TEE Schallkopf erkennbar, eine fehlerhafte Ko-Registrierung wird durch eine Rotfärbung markiert. Ein transparenter Schallkopf demonstriert einen unbekannten Ko-

Registrierungsstatus. Dieser erscheint wenn die Fluoroskopie einige Sekunden nicht aktiv ist. Die Abbildung 3 veranschaulicht den Registrationsstatus der TEE Sonde (28).

Abb. 3: Registrationsstatus der TEE Sonde

grüne Markierung: erfolgreiche Ko-Registrierung, transparente Markierung: unbekannte Ko-Registrierung, rote Markierung: fehlerhafte Ko-Registrierung
(TEE Sonde = transösophageale Echosonde)
(angelehnt an Wiley et al. (17))

Des Weiteren kann der Bildschirm in bis zu vier Sektionen gegliedert werden. Diesen vier Sektionen sind unterschiedliche Aufgaben zugeteilt:

1.Sektion (links oben) "Free"

Diese Sektion repräsentiert das Bearbeitungsfenster des Echokardiographiebildes. Sie dient zur freien Bildwahl und repräsentiert 2D und 3D TEE Bilder, welche vom Interventionalisten selbst manipuliert werden können und dadurch neue, auch eher unkonventionelle Perspektiven geschaffen werden, die zum besseren Verständnis der komplexen Anatomie beitragen. Dafür befindet sich eine steril abgedeckte Computermaus auf dem Katheter Tisch. Dadurch kann der Interventionalist selbstständig in die Bildverarbeitung eingreifen, ohne dass er weitere Echokardiographiebilder durch den Echokardiographeur benötigt

2.Sektion (rechts oben) "Echo“

Hier werden die aktuellen live TEE Bilder dargestellt, welche nur durch den Echokardiographeur selbst manipuliert werden können.

3.Sektion (links unten) "C-arm"

Diese Sektion demonstriert die Echobilddarstellung gemäß der C-Arm Position. In der C-Arm Sichtweise ist das Echokardiographiebild in derselben Ebene wie das Fluoroskopiebild orientiert und wird bei jeder Bewegung des C-Arms aktualisiert.

4.Sektion (rechts unten) "X-ray"

Die 4. Sektion zeigt das Echtzeit-Fusionsbild von Echokardiographie und Fluoroskopie (8, 11, 16).

Die Abbildung 4 veranschaulicht die Aufteilung des Monitors in die vier genannten Sektionen während einer MC Implantation.

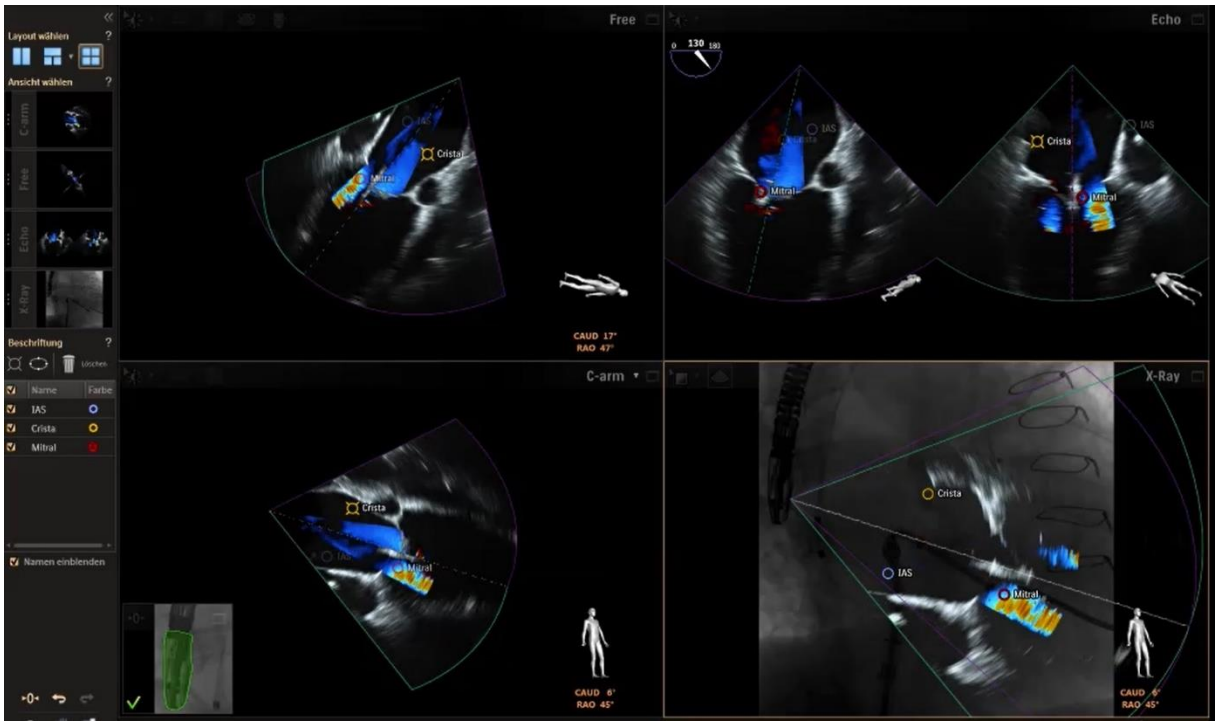

Abb. 4: Bildschirmaufteilung in vier Sektionen während der MitraClip® Prozedur

1.Sektion (links oben) "Free“, 2.Sektion (rechts oben) "Echo“, 3.Sektion (links unten) "C-arm", 4.Sektion (rechts unten) "X-ray", hier zusätzlich Farbdopplerdarstellung der Mitralklappeninsuffizienz (Mitral = Mitralklappe, IAS = interatriales Septum)

Darüber hinaus erlaubt die Markierungsfunktion, Marker an wichtige Orientierungspunkte im Echokardiogramm zu setzen, welche automatisch in dem ko-registrierten Fluoroskopiebild erscheinen und dort statisch verbleiben. Somit können wichtige Zielbereiche, wie z.B. das

interatriale Septum, die Crista und die Mitralklappe selbst gekennzeichnet werden. Die Verbindung dieser drei speziellen Orientierungspunkte bilden ein virtuelles Dreieck. Außerhalb des Dreiecks kann der Kontakt mit dem Katheter bzw. MitraClip® zu Verletzungen des umliegenden Gewebes führen. Somit verhilft die Markerfunktion zu einer sicheren Katheterführung und vermeidung von Komplikationen wie Gefäßperforationen. Die Abbildung 5 veranschaulicht die Markierungsfunktion während der MitraClip® Intervention. (8, 11, 26).

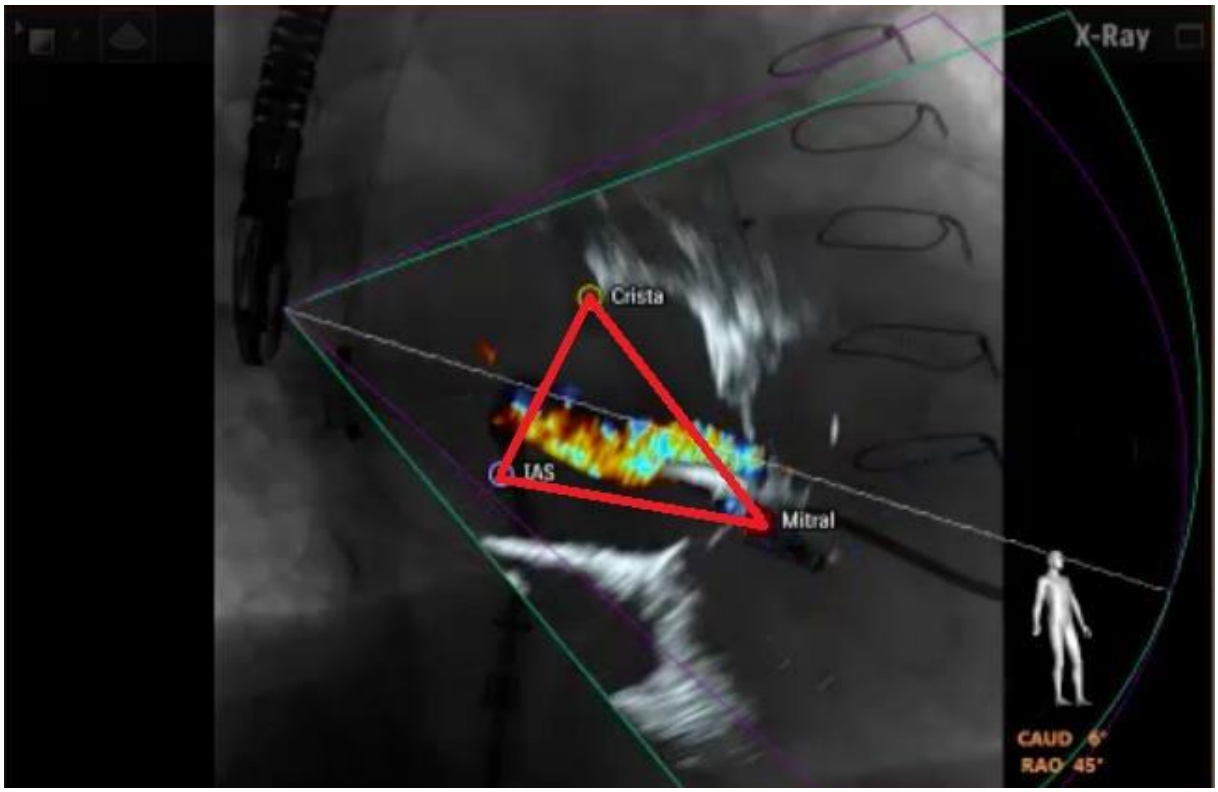

Abb. 5: Markierungsfunktion des EN II während der Clip Positionierung im Bereich des größten Regurgitationjets

„X-ray“ Sektion: Fusionsbild, markierte Strukturen: interarteriales Septum (IAS), Crista und Mitralklappe (Mitral) => Die Verbindung der Marker bildet ein virtuelles Dreieck.
(EN II = EchoNavigator® II)

Außerdem besteht die Möglichkeit zwischen den verschiedenen TEE Modalitäten (2D, 3D, 2D und 3D Farbdoppler) und Sichtverhältnissen (2D, X plane, 3d zoom und 3d volles Volumen.) zu wechseln. Abbildung 6 präsentiert eine 3D TEE Ansicht während der MC Implantation. Da der Interventionalist traditionellerweise eher mit der Fluorosokopie vertraut ist als mit der TEE Orientierung, erfüllt der EN II hiermit also das Bedürfnis, die gewohnte Fluoroskopie Perspektive mit der des Echokardiographiebildes zu verknüpfen (11, 21).

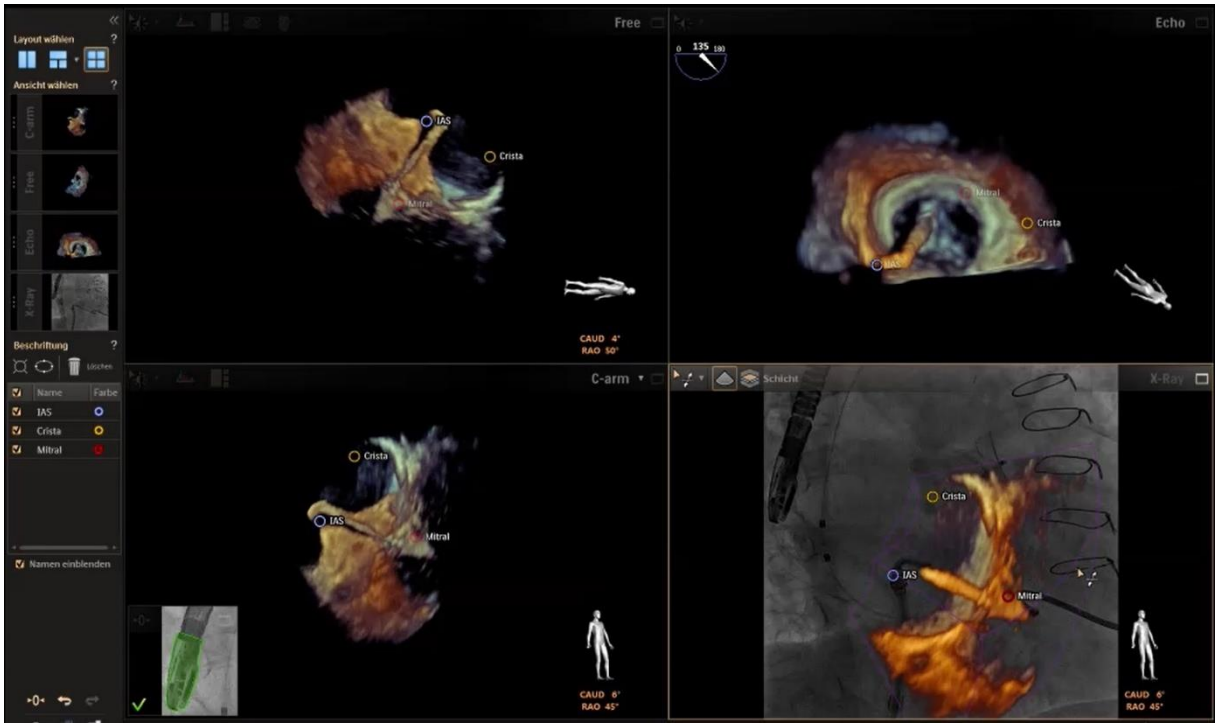

Abb. 6: 3D TEE Darstellung während der Clip Ausrichtung unter EN II Einsatz

Bildschirmaufteilung in vier Sektionen (1.Sektion (links oben) "Free“, 2.Sektion (rechts oben) "Echo“, 3.Sektion (links unten) "C-arm", 4.Sektion (rechts unten) "X-ray")
(EN II = EchoNavigator® II, 3D = dreidimensional, TEE = transösophageale Echokardiographie, IAS = interatriales Septum, Mitral = Mitralklappe)

1.4 Der EchoNavigator® II Einsatz während der MitraClip® Implantation

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde der EN II Einsatz während der MitraClip® Implantation zur Behandlung hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz analysiert.

Bei der MC Implantation handelt es sich um eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion am schlagenden Herzen, welche in einem Herzkatheterlabor üblicherweise unter Vollnarkose durchgeführt wird. Am UKD wird jedoch eine Analogsedierung bevorzugt, welche in der aktuellen Studienlage eine vergleichbar gute Sicherheit und Wirksamkeit zeigt. Diese ist gerade bei den zu behandelnden Hochrisikopatienten von Vorteil, da eine Vollnarkose ein zusätzliches Operationsrisiko darstellen kann(32).

Der MitraClip® ist vorrangig indiziert bei Patienten mit einer hochgradigen sekundären MI und einer gering bis mäßiggradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF >30%), die trotz optimaler Herzinsuffizienz Therapie (kardiale Resynchronisationstherapie eingeschlossen) symptomatisch verbleiben und die echokardiographischen Kriterien für die Durchführbarkeit erfüllen.

Auch für Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion (LVEF <30%), für die eine operative Mitralklappenrekonstruktion oder der Klappenersatz keine Option darstellt, kann die MC Implantation in Betracht gezogen werden.

Bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradig primären MI kann interdisziplinär durch ein Herzteam bei einer Inoperabilität oder Hochrisikokonstellation ebenfalls eine Indikation für die MC Prozedur gestellt werden (5).

Das MC Verfahren gilt als eine effektive und sichere Intervention um den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zu senken sowie den klinische Status der Patienten zu verbessern.

Die aktuelle Studienlage zeigt gute Kurz- und Langzeitergebnisse. Hier wird auf die EVEREST Studien sowie das europaweite ACCESS-EU Register und das deutsche TRAMI Register verwiesen (6, 33).

Bei der MC Prozedur wird ein Katheter über die Femoralvene eingeführt und bis zum Herzen vorgeschoben, bis schließlich eine Punktion des Vorhofseptums erfolgt. Diese transseptale Punktion (TSP) muss sehr präzise in einem zuvor definierten Areal im Bereich der Fossa ovalis vorgenommen werden, um hier eine optimale Arbeitshöhe über der Mitralklappe für das Deliverysystem zu erhalten. Als erfolgreiche TSP gilt eine Punktionsstelle auf Höhe von ca. 4-5 cm oberhalb des Mitralklappenannulus.

Nach der TSP erfolgt der Einsatz des MitraClips an der Stelle der größten Undichtigkeit zwischen dem posterioren und anterioren Segel der Mitralklappe. Somit resultiert eine doppelte Öffnung der Mitralklappe, wodurch die Insuffizienz der Klappe vermindert werden kann. Dieses Verfahren ist an das chirurgische, sogenannte „Alfieri-Stich“ Verfahren adaptiert (34). Bei Bedarf kann der Clip repositioniert oder auch weitere Clips implantiert werden.

Da das MC Verfahren komplexe Interventionsschritte enthält, ist eine gute visuelle Führung von besonderer Bedeutung. Um die exakte TSP und die MitraClip®-Implantation als solches gewährleisten zu können, sind einerseits periprozedurale 2D/3D transösophageale, echokardiographische Bilder sowie fluoroskopische Bilder notwendig.

Unter Einsatz der innovativen EN II Software wird mit Hilfe der Bildüberlagerung eine bessere Visualisierung der komplexen Beziehungen der Mitralklappenanatomie und der Device Systeme zueinander ermöglicht. Das direkte visuelle Feedback sowie die simultane Augen-Hand Koordination stellen eine Hilfe für den Interventionalisten während der Prozedur dar (21).

1.5 Ziele dieser Arbeit

In einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse die Sicherheit und Effizienz des EN II während der MC Prozedur sowie des Vorhofohrverschlusses (LAA Okklusion) untersucht. Dabei war die Zeit von der Punktion des Gefäßzugangs bis zur erfolgreichen transseptalen Punktion Gegenstand der Analyse. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Zeitdauer bis zur TSP unter Einsatz des EN II im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesenkt werden konnte (26).

Daher stellten wir die Hypothese auf, dass der Einsatz von Fusionsbildgebung im Rahmen der MitraClip® Prozedur bezüglich der prozeduralen Effizienz sowie der periprozeduralen Sicherheit von Vorteil sei.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit soll nun die periprozedurale Anwendung von Fusionsbildgebung, hier dem EN II, hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz im Rahmen der MitraClip® Prozedur evaluiert werden.

Hierzu formulierten wir als unseren primären Endpunkt die periprozedurale Sicherheit der Prozedur. Diese wurde als Auftreten von Komplikationen, angelehnt an die Komplikationskriterien der EVEREST II Studie, im Verlauf von 30 Tagen nach Intervention definiert. Die Komplikationen umfassten die Mortalität sowie das Auftreten eines Myokardinfarkts, eines nicht-elektiven, notwendigen operativen herzchirurgischer Eingriff, eines Schlaganfalls, einer Niereninsuffizienz, einer tiefen Wundinfektionen, der Notwendigkeit der Beatmung über 48 Stunden, gastrointestinaler Komplikation mit Operationsnotwendigkeit, eines neuen permanenten Vorhofflimmern, einer Sepsis, einer Bluttransfusion über zwei Einheiten sowie das Auftreten von mehr als einer der genannten Komplikation (35).

Bezüglich der sekundären Endpunkte legten wir die erfolgreiche Durchführung der Prozedur und die prozeduralen Parameter fest, die im Rahmen der Intervention erhoben worden sind. Diese waren die Gesamtprozedurdauer, die Zeit bis zur TSP, die Durchleuchtungszeit und das Flächen-Dosis Produkt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie am UKD in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie durchgeführt. Ziel der durchgeführten Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Effizienz des EN II Einsatzes im Rahmen der MC Implantation. Hierbei wurde ein Vergleich zwischen einer Patientengruppe, welche unter Einsatz des EN II behandelt worden ist (+ EN II Gruppe), und einer Kontrollgruppe (ohne EN II Nutzung: - ENII Gruppe) gezogen werden. Als primärer Untersuchungsendpunkt hinsichtlich der periprozeduralen Sicherheit der MC Intervention galt das Auftreten klinischer Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation. Die sekundären Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz schlossen den Prozedurerfolg sowie weitere prozeduralen Parameter ein.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf gemäß den aktuellen Deklarationen von Helsinki genehmigt (Studiennummer 5231R). Die Studie ist gemäß der U.S. National Institutes of Health registriert (Identifikationsnummer NCT02608008) Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung vor Einschluss in die Studie.

2.1.1 Patientenkollektiv

Gegenstand der Analyse waren 196 Patienten, die sich in einem Zeitraum zwischen Januar 2013 und Dezember 2015 einer MC Implantation (Ein-, Zwei- oder Drei-Clipstrategie) am Herzzentrum Düsseldorf unterzogen haben.

Im September 2014 wurde der EN II im Universitätsklinikum Düsseldorf eingeführt. Aufgrund dessen wurden alle Patienten, die ab September 2014 die MC Implantation erhielten, in der + EN II Gruppe zusammengefasst (n=95). Die Patienten, welche vor der Einführung des EN II behandelt worden waren, repräsentierten die Kontrollgruppe (- EN II Gruppe; n=99). In der + EN II Gruppe wurden aufgrund nicht erurierbarer periprozeduraler Daten zwei Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Ein Patient, der ursprünglich der - ENII Gruppe zugeteilt worden war, wurde aufgrund von außerplanmäßigem EN II Einsatz letztendlich der + EN II Gruppe zugeteilt (Erläuterung siehe Kapitel „Re-Eingriffe“). In die finale Datenanalyse flossen die Datensätze von 194 Patienten ein (siehe Abbildung 7).

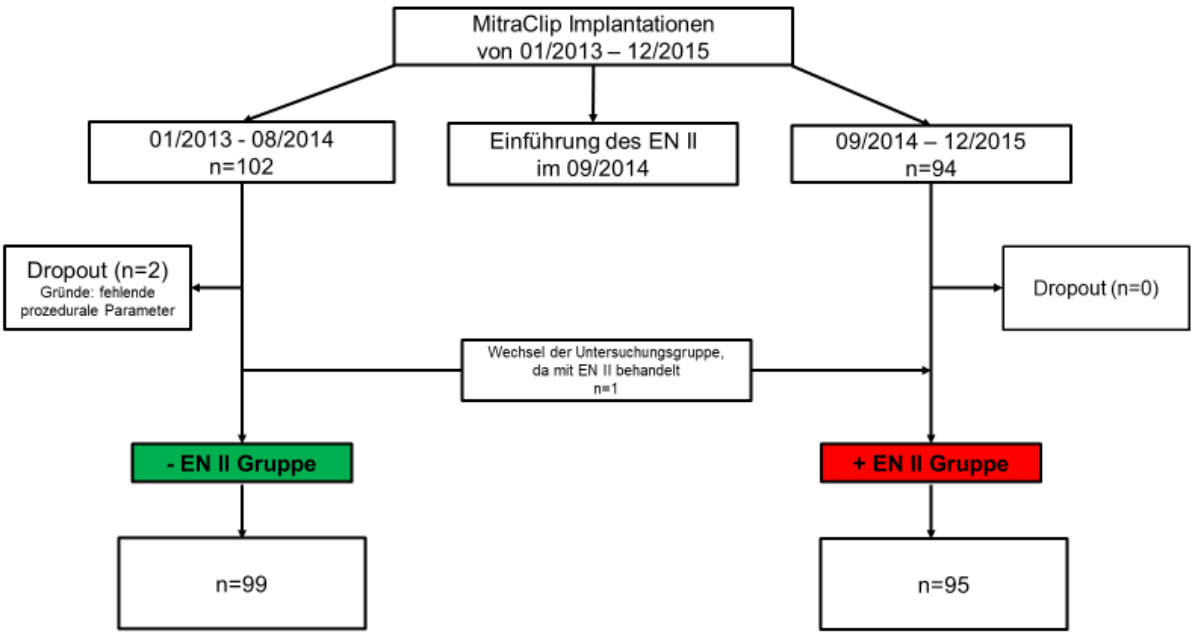

Abb. 7: Flow Chart

Flussdiagramm zur Darstellung des Patienteneinschlusses in die Studie
(EN II = EchoNavigator® II, - EN II Gruppe = Kontrollgruppe (ohne EN II Einsatz behandelt), + EN II Gruppe = Interventionsgruppe (unter EN II Einsatz behandelt))

2.1.2 Dokumentation

Die Datenerhebung der Patientencharakteristika sowie der Interventionsdaten und mögliche periprozedural aufgetretene Komplikationen erfolgte mit Hilfe der elektronischen Patientenakten und der Herzkatheterlaborberichte der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie. Auch die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen im postinterventionellen Verlauf von drei bis zwölf Monaten wurden, wenn möglich, den elektronischen Patientenakten entnommen. Außerdem erfolgte eine telefonische Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienz mit Hilfe der NYHA Klassifikation. Die echokardiographischen Verlaufskontrollen wurden in unserer Institutsambulanz oder bei einem niedergelassenen Kardiologen durchgeführt. Alle Daten wurden pseudonymisiert in einer Datenbank zusammengefasst.

2.2 MitraClip® Intervention

2.2.1 Indikationsstellung

Die Entscheidung zur interventionellen MC Implantation wurde interdisziplinär in einem sogenannten „Herzteam“ aus Kardiologen, Anästhesisten und Herzchirurgen für jeden einzelnen Patienten individuell getroffen (5). Angelehnt an die EVEREST II Einschlusskriterien sowie die aktuellen Behandlungsleitlinien waren folgende Parameter maßgeblich für die Indikationsstellung: Vorliegen einer hochgradigen, symptomatischen MI, einer eingeschränkten LVEF (>25%), eines zentralen Insuffizienzjets (A2-P2 Segment) und einer prinzipiellen Indikation zur Mitralklappenchirurgie. Das operative Mortalitätsrisiko der Patienten wurde mit Hilfe des Logistic EuroSCORE erhoben. Die Mehrzahl der Patienten galt aufgrund ihrer schweren symptomatischen MI und hochgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion sowie ihrer ausgeprägten Komorbiditäten und/oder des Alters als Hochrisikopatienten (5, 35).

Als Grundlage für die Diagnosestellung der MI und die Beurteilung der Durchführbarkeit des Eingriffs lieferte die präinterventionelle echokardiographische Bildgebung. Die transthorakale bzw. transösophageale Echokardiographie dient zur Quantifizierung des Schweregrads der MI, sowie zur Beurteilung der Klappenmorphologie und Funktion. Die Schweregradeinteilung der MI erfolgt anhand der Vorgaben der European Society of Cardiology (ESC). Es erfolgt eine dreistufige Einteilung in leichtgradige (MI Grad I), mittelgradige (MI Grad II) und schwergradige (MI Grad III) Mitralklappeninsuffizienz. Die Tabelle 1 liefert eine zusammengestellte Übersicht der MI Graduierung nach qualitativen, semi-quantitativen und quantitativen Merkmalen (5, 6, 36, 37).

Tabelle 1: Schweregrad Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

(anhand qualitativer, semi-quantitativer und quantitativer Parameter mittels echokardiographischer Quantifizierung)

Parameter	MI Grad I	MI Grad II	MI Grad III
Qualitativ			
Mitralklappen-morphologie	Normal/ abnormal	Normal/ abnormal	„Fail leaflet"/ rupturiertes PM
Farbdoppler MI Jet	Schmal/ zentral	Mittelgradig	Sehr großer zentraler Jet/exzentrischer Jet bis zur posterioren Wand des LA
Flusskonvergenzzone	Keine/ schmal	Mittelgradig	Groß
CW Signal des MI Jets	Schwach/ parabolisch	Dicht/ parabolisch	Dicht/ triangulär
Semi-quantitativ			
Vena contracta Breite (mm)	< 3	Mittelgradig	≥7 (>8 biplan)
Pulmonaler Venenfluss	Systolisch dominant	Systolisch gedämpft	Systolische Flussumkehr
Mitraler Einstrom	A-Wellen dominant	Variabel	E-Wellen dominant (>1,5 m/s)
VTI mitral zu VTI aortal	< 1	Mittelgradig	> 1,4
Quantitativ			
EROA (mm²)	< 20	20–29; 30–39	≥40 (degenrative MI) ≥20 (funktionelle MI)
Regurgationsvolumen (ml)	< 30	30–44; 45–59	≥60 (degenerative MI) ≥30 (funktionelle MI)

PM = posteriores Mitralklappensegel, LA = linker Vorhof, CW = continuous wave, VTI = velocity time integral, EROA = effective regurgitant orifice area, MI = Mitralklappeninsuffizienz

(nach Lancellotti et al. 2010 und Boekstegers et al. 2013 (6, 37))

Neben der Evaluierung des MI Schweregrads spielt auch die Klappenmorphologie eine entscheidende Rolle für die Indikation zur interventionellen Therapie. Als optimale Klappenmorphologie gilt unter anderem eine zentrale Pathologie in Segment 2 sowie eine fehlende Segelverkalkung und eine Mitralklappenöffnungsfläche von >4 cm². Ungeeignet dahingegen gilt ein perforiertes Mitralklappensegel, eine hochgradige Verkalkung in der Greifzone oder eine hämodynamisch wirksame Mitralklappenstenose (MS) (6).

Zur Einschätzung der globalen Pumpfunktion des Herzens dient die LVEF. Sie gilt als Marker für die systolische Pumpfunktion des Herzens. Sie ist definiert als das pro Herzaktion ausgeworfene Blutvolumen. Die Europäische Gesellschaft für Echokardiographie legt folgende Referenzwerte für die Einschätzung der globalen Pumpfunktion mit Hilfe der LVEF fest (siehe Tabelle 2) (38).

Tabelle 2: Referenzwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion

(in Prozent)

LVEF	Beschreibung
≥ 55%	Normale Pumpfunktion
45% – 54%	Leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion
30% – 44%	Mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion
< 30%	Hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

(nach Lang et al. (38))

Zur Entscheidung über eine Indikationsstellung zur MC Implantation galt darüber hinaus als klinischer Parameter die, von der New York Heart Association entwickelte, NYHA-Klassifikation zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten. Das NYHA Stadium wird in Abhängigkeit der körperlichen Aktivität sowie der Symptomatik der Patienten ermittelt. Die NYHA Klassifikation stellt eine subjektive Beurteilung der Herzinsuffizienzsymptomatik durch den Patienten selbst und den befragenden Arzt dar. Die Tabelle 3 fasst die NYHA Stadien zusammen (39).

Tabelle 3: Klassifikation der NYHA Stadien

zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten

Stadium	Beschreibung
NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität verursacht übermäßige Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA II	Geringfügige Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit in Ruhe, jedoch verursacht normale körperliche Aktivität übermäßige Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit in Ruhe, jedoch verursacht bereits geringe körperliche Aktivität übermäßige Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuführen. Symptome können in Ruhe vorhanden sein. Jede körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

NYHA = *nach New York Heart Association*
(nach Ponikowski et al.(39))

2.2.2 Durchführung der MitraClip® Implantation

Im UKD erfolgt der Eingriff in Analgosedierung (siehe Einleitung) im Herzkatheterlabor durch ein Team aus interventionellem Kardiologen, dem Echokardiographeur, einer Fachpflegekraft und einem Springer.

Zuerst wird durch die Punktion der V. femoralis ein transfemoraler Zugang geschaffen. Eine 8-French Transseptalschleuse wird über einen J-Draht in das Gefäß eingeführt und unter Durchleuchtung bis zur V. cava superior vorgeschoben. Eine Transseptalnadel wird über die Transseptalschleuse eingeführt. Die Schleuse mit der eingeführten Punktionsnadel wird in den rechten Vorhof zurückgezogen und vor dem interatrialen Septum platziert. Nachdem die Schleuse zurückgezogen worden ist, wird die Punktionsnadel vorsichtig vorgeschoben bis ein sogenanntes „Tenting“ in den bildgebenden Verfahren erkennbar ist. Es beschreibt das zeltartige Aufspannen der Pars membranacea des interatrialen Septums, welches mit Hilfe der echokardiographischen Bildgebung in der bikavalen Achse (100°) und der Fluoroskopie in unterschiedlichen Ebenen („left anterior oblique“ [LAO] 45°/0° und „right anterior oblique“ [RAO] 30°/0°)

sichtbar wird. Die Position des Tentings wird schließlich im echokardiogaphischen 4-Kammerblick in der 0° Einstellung überprüft. Hierbei wird der Abstand zwischen der maximalen Vorwölbung und der Koaptationsfläche der Mitralklappe gemessen. Als Voraussetzung für die Punktion gilt ein Abstand von 40-50 mm.

Die Abbildung 8 veranschaulicht das „Tenting“ bzw. die transseptale Punktion innerhalb der jeweiligen Sektion.

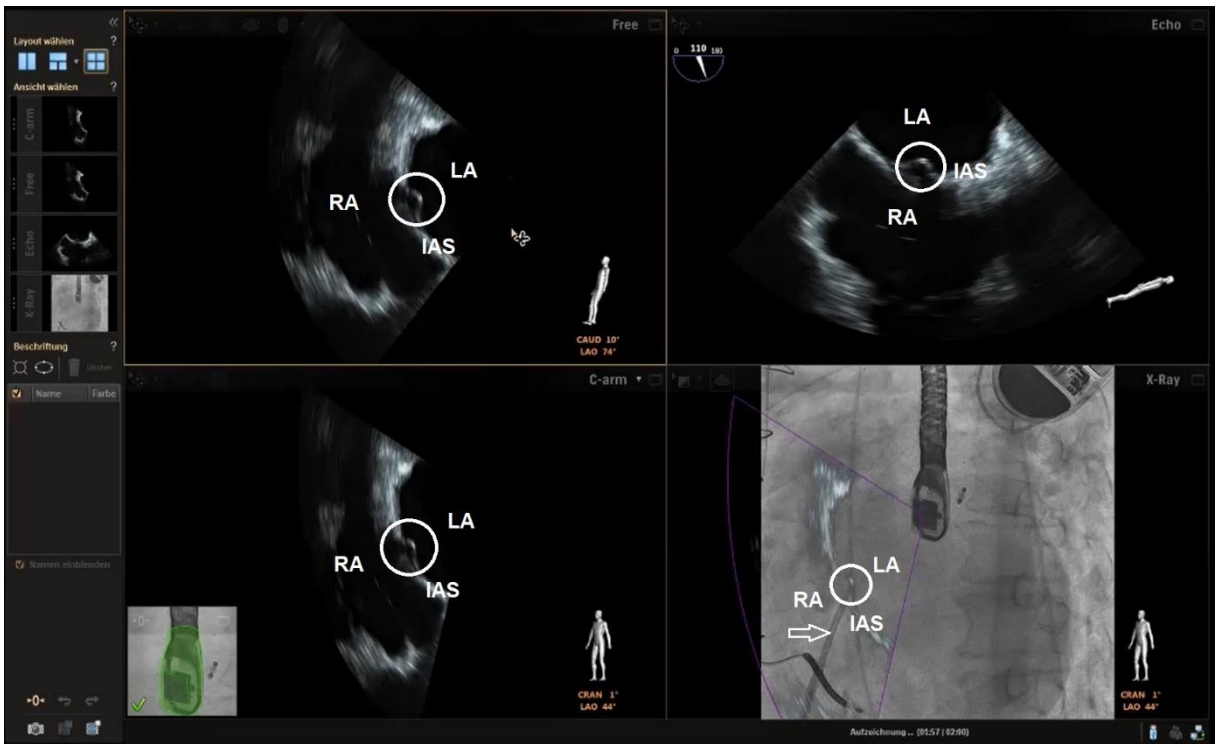

Abb. 8: Tenting bzw. transseptale Punktion im bikavalen Blick unter EN II Einsatz

Bildschirmaufteilung in vier Sektionen: 1.Sektion (links oben) "Free“, 2.Sektion (rechts oben) "Echo“, 3.Sektion (links unten) "C-arm", 4.Sektion (rechts unten) "X-ray")
(Kreis = Tenting, IAS = interateriales Septum, RA = rechtes Atrium, LA = linkes Atrium, Pfeil = Transseptalnadel, EN II = EchoNavigator® II)

Nach der transseptalen Punktion wird die Transseptalschleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Um einer Gerinnung vorzubeugen, wird nach einer erfolgreichen TSP mit einer Antikoagulation mit Heparin begonnen. Hierbei wird regelmäßig die „activated clotting time“ (ACT) kontrolliert und eine Ziel ACT von >2500s angestrebt.

Nachdem die Transseptalschleuse entfernt worden ist, wird über den Führungsdraht mit Hilfe eines Dilatators der Einführkatheter in die V. femoralis bis zum linken Vorhof vorgeschoben. Der Führungsdraht sowie der Dilatator werden im nächsten Schritt entfernt, damit der MitraClip® eingeführt werden kann. Das Clip-Einführungssystem wird in den linken Vorhof

eingebracht. Es erfolgt die Positionierung und Ausrichtung des Clips oberhalb der Mitralklappe unter 3D TEE Kontrollen in der interkommissuralen Achse im 2-Kammerblick (60-90°) und im LVOT bei 120°. Nach einer optimalen Positionierung des Clips über dem maximalen Insuffizienzjet wird dieser in den Ventrikel eingetaucht.

Die Abbildungen 9 und 10 stellen den maximalen Regurgitationjets der Mitralklappeninsuffizienz unter EN II Einsatz sowie das Einbringen eines geöffneten Clips in den linken Ventrikel dar.

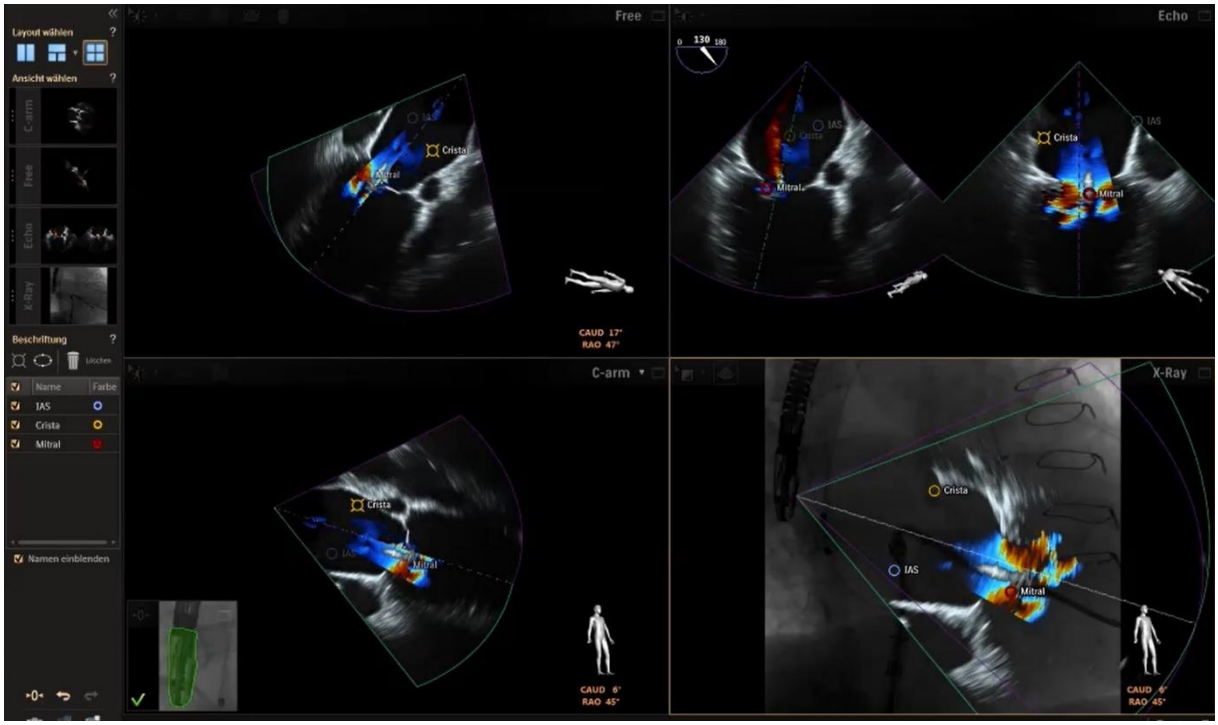

Abb. 9: Farbdopplerdarstellung des maximalen Regurgitationjets der Mitralklappeninsuffizienz unter EN II Einsatz

Bildschirmaufteilung in vier Sektionen: 1.Sektion (links oben) "Free“, 2.Sektion (rechts oben) "Echo“, 3.Sektion (links unten) "C-arm", 4.Sektion (rechts unten) "X-ray")
(EN II = EchoNavigator® II, Mitral = Mitralklappe, IAS = Interatriales Septum)

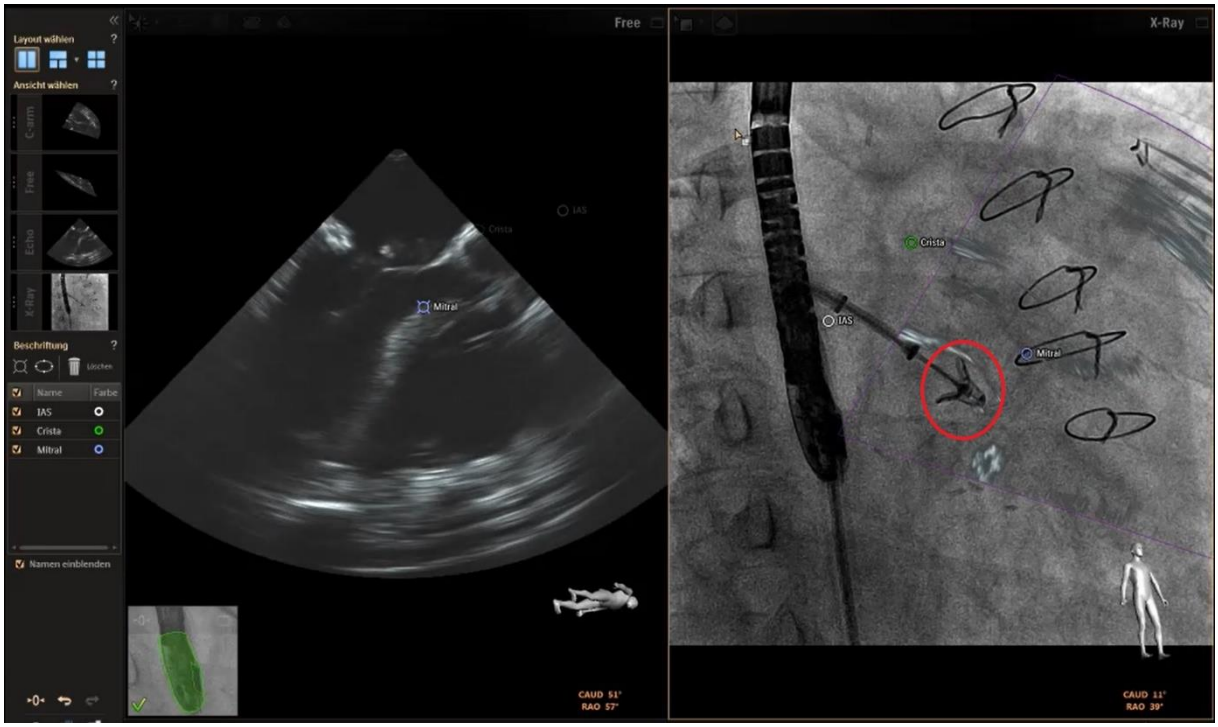

Abb. 10: Prozess der MitraClip® Einführung in den linken Ventrikel

Eintauchen des geöffneten MitraClips in den linken Ventrikel
links: „free“ Sektion, rechts: „X-ray“ Sektion, roter Kreis = geöffneter MitraClip®
(Mitral = Mitralklappe, IAS = interatriales Septum)

Die geöffneten Cliparme laden die anterioren und posterioren Anteile der Mitralklappensegel beim Zurückziehen des Systems während der Diastole auf (siehe Abbildung 11). Es resultiert eine doppelte Öffnung (sog. „double orifice“) der Mitralklappe. Diese Technik ist angelehnt an das chirurgische „Alfieri-Stich“ Verfahren.

Im 3D Bild wird die MI quantifiziert und die Position des Clips kontrolliert. Falls keine ausreichende Reduktion der MI oder der Clip nicht adäquat positioniert werden konnte, erfolgt eine erneute Öffnung der Cliparme und der Clip wird in den linken Vorhof zurückgezogen. Es erfolgt ein neuer Implantationsversuch. Nach der erfolgreichen Implantation und Reduktion der MI, wird überprüft ob sich eine Mitralstenose gebildet hat. Es können auch weitere Clips implantiert werden. Im letzten Schritt wird das Clip-Einführungssystem und der Führungskatheter entfernt sowie die Punktionsstelle mit einer chirurgischen Z-Naht übernäht. Es erfolgt eine Überwachung des Patienten über Nacht auf der Intensivstation (6, 34, 40).

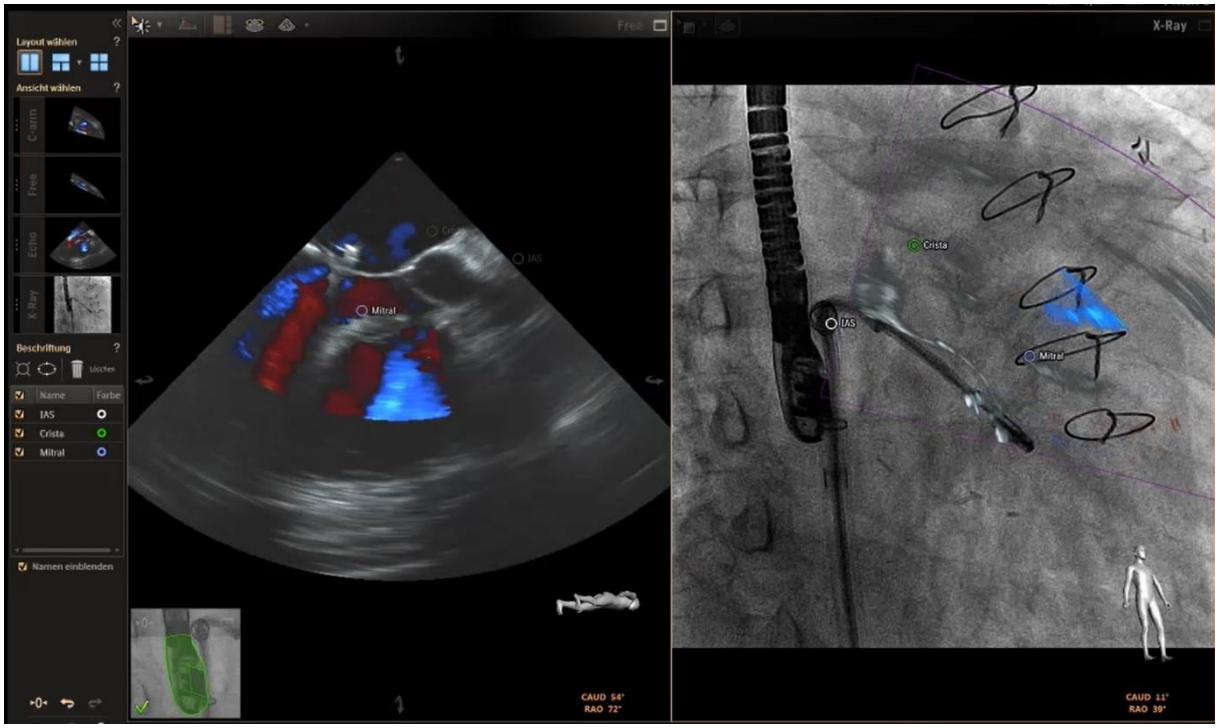

Abb. 11: Zurückziehen des MC-Systems während der Diastole

Die geöffneten Cliparme laden die anterioren und posterioren Anteile der Mitralklappensegel auf und schließen sich
links: „free“ Sektion, rechts: „X-ray“ Sektion
(MC = MitraClip®, Mitral = Mitralklappe, IAS = Interatriales Septum)

2.2.3 MitraClip®-Strategie

Bei den meisten Patienten ist der Einsatz eines MitraClips während der Intervention zur Reduktion der MI ausreichend (sog. „1-Clip Strategie“). In manchen Fällen kann die Klappeninsuffizienz jedoch nicht durch einen einzelnen Clip, trotz korrekter Positionierung, beherrscht werden. Daher wird, wenn es die Klappenmorphologie es zulässt, auf eine sogenannte „Multiclip Implantationstechnik“ zurückgegriffen (41, 42). Es werden also weitere Clips parallel zum ersten implantiert um eine effizientere Reduktion der MI zu erreichen. In der durchgeführten Studie wurden bis zu drei Clips („3-Clip Strategie“) parallel eingesetzt. Da ein Risiko für die Entstehung einer iatrogenen Mitralklappenstenose (MS) besteht, muss nach Einsatz jedes zusätzlichen Clips der aktuelle Stenose- sowie Insuffizienzgrad der Mitralklappe reevaluiert werden (6).

Die Einteilung des MS Schweregrads wird mit Hilfe der Klappenöffnungsfläche (KÖF) bestimmt. Bei einer geringgraden MS (Grad I) ist die KÖF größer als 1,5 cm², die KÖF der mittelgradigen MS (Grad II) liegt zwischen 1,0 bis 1,5 cm² und eine hochgradige MS (Grad III) ist mit einer KÖF kleiner als 1,0 cm² definiert. Darüber hinaus können auch weitere Parameter zur Evaluierung der MS herangezogen werden (43).

Die Abbildungen 12 und 13 veranschaulichen den Einsatz eines zweiten MitaClips parallel zum ersten Clip.

Abb. 12: Farbdopplerdarstellung des residuellen Mitralklappeninsuffizienzjets und Einsatz eines 2.Clips

Links: „Free“ Sektion, rechts: „X-ray“ Sektion, Pfeile markieren die Clips
(MC = MitraClip®, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel, Mitral = Mitralklappe)

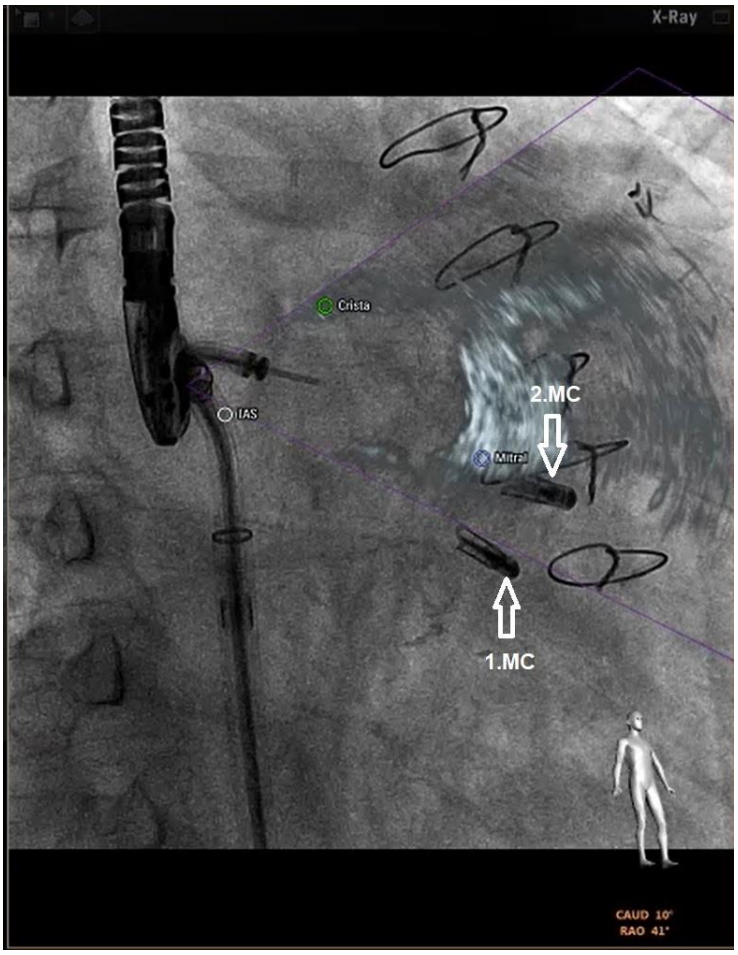

Abb. 13: Erfolgreicher Einsatz eines 2.Clips parallel zum 1.Clip

„X-ray“ Sektion: Echtzeit-Fusionsbild
Pfeile markieren die eingesetzten Clips
(MC = MitraClip®, IAS = interatriales Septum, Mitral = Mitralklappe)

2.2.4 Prozedurales Ergebnis

Das Ziel der MC Implantation ist eine maximal mögliche Reduktion der MI. Aufgrund dessen wurden intraprozedural und postprozedural echokardiographische Kontrollen durchgeführt. Hierbei wurde neben dem Schweregrad der MI und dem Mitralstenoseparameter, das morphologische Ergebnis bestimmt. Es wurde beurteilt, ob die beiden Segel der Mitralklappe adäquat durch den MC gefasst worden sind. Die durch den Clip entstandene Gewebebrücke zwischen den beiden Segeln wurde insbesondere unter Hilfenahme der 3D Echokardiographe beurteilt. Generell stellt die echokardiographische Bildgebung nur Momentaufnahmen dar. Deshalb muss berücksichtigt werden, dass je nach Untersuchungssituation die Evaluation der MI durch unterschiedlichste Einflüsse verfälscht sein kann. Daher ist darauf zu achten die prä- sowie postinterventionellen Untersuchungen bei identischen Bedingungen durchzuführen (6).

2.2.5 Postinterventionelle Begleittherapie

Die postinterventionelle gerinnungshemmende Begleittherapie war angelehnt an die Empfehlungen der EVEREST Studien. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus war die Gabe einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (Aspirin und Clopidogrel) für einen Monat postprozedural und im Anschluss eine Monotherapie mit Aspirin für mindestens sechs Monate, falls keine Indikation zur dauerhaften Einnahme bestand, indiziert. Bei Vorhofflimmern war eine Kombinationstherapie mit einem Vitamin K-Antagonisten (z.B.Marcumar) oder einem neuen oralen Antikoagulanz (NOAK) und Clopidogrel für vier Wochen empfohlen, gefolgt von einer lebenslangen oralen Antikoagulation. Eine Tripletherapie aus Antikoagulanz, Aspirin und Clopidogrel wird bei Patienten mit Indikation für eine Antikoagulation nicht empfohlen.

Darüber hinaus war eine postinterventionelle Endokarditisprophylaxe für mindestens sechs Monate empfohlen (6).

2.2.6 Follow-up

Zur Reevalution der MI und zur Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienz bzw. der Lebensqualität der Patienten erfolgten nach drei, sechs und zwölf Monaten Verlaufsuntersuchungen im Rahmen eines Follow-ups in unserer Institutsambulanz oder in einer ambulanten kardiologischen Praxis. Hierbei wurden der klinische Parameter des NYHA Stadiums erhoben, sowie zur objektiven Reevalution der MI ein TEE oder ein TTE durchgeführt. Bewertet wurden hierbei die Parameter des MI und MS Schweregrades, die LV-Funktion und die Lage des MC im Herzen.

2.3 Untersuchungsendpunkte

Der sichere und effiziente Einsatz der neuen EN II Technologie wurde in der vorliegenden Studie untersucht. Hierzu dienten zur objektiven Beurteilung spezifische, vorher definierte Untersuchungsendpunkte.

2.3.1 Primäre Endpunkte

Als primärer Untersuchungsendpunkt hinsichtlich der periprozeduralen Sicherheit galt die 30-Tage Komplikationsrate angelehnt an die Komplikationskriterien der EVEREST II Studie. Die EVEREST II Studie ist eine multizentrische kontrolliert randomisierte Studie, in der die Sicherheit und Effizienz des MC Verfahrens im Vergleich zur konventionellen Mitralklappenchirurgie untersucht wird. Als primären Endpunkt wurde das Auftreten von Komplikationen im Verlauf von 30 Tagen nach Intervention definiert. Die Komplikationen sind in der Tabelle 4 aufgelistet (35).

Tabelle 4: Primäre Endpunkte bezüglich der periprozeduralen Sicherheit

(Komplikationen innerhalb 30 Tage postinterventionell)

Komplikation
Tod
Myokardinfarkt
nicht-elektiver, notwendiger operativer herzchirurgischer Eingriff
Schlaganfall
Niereninsuffizienz
Tiefe Wundinfektion
Notwendigkeit der Beatmung >48h
gastrointestinale Komplikation mit Operationsnotwendigkeit
Neues permanentes VHF
Sepsis
Bluttransfusion ≥2 Einheiten
Gesamt, >1 Komplikation

VHF = Vorhofflimmern

(Komplikationskriterien angelehnt an die EVEREST II Studie (35))

2.3.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz schlossen den Prozedurerfolg sowie die prozeduralen Parameter wie die Gesamtprozedurdauer, die Zeit bis zur transseptalen Punktion (TSP), die Durchleuchtungszeit und das Flächen-Dosis Produkt ein.

Der Zielparameter Prozedurerfolg definierte ob ein MC erfolgreich implantiert werden konnte oder nicht. Die Gesamtprozedurdauer umfasste das Zeitintervall von der femoralen Punktion bis zum Ende der MC Implantation. Die Zeitspanne bis zur TSP beschreibt das Intervall von der femoralen Punktion bis zur erfolgreichen transseptalen Punktion auf Höhe von ca. 4-5 cm oberhalb des Mitralklappenannulus. Darüber hinaus wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten durchgeführt, welche mehr als einen Clip erhalten haben. Hier wurde das Zeitintervall zwischen dem Einsatz des ersten und des zweiten Clips genauer untersucht. Die Durchleuchtungszeit war definiert als die Durchleuchtungsdauer in Minuten. Das Flächen-Dosis Produkt repräsentierte die Gesamtstrahlendosis in cGy*cm2 während der Prozedur. Die Tabelle 5 stellt die sekundären Endpunkte dar.

Tabelle 5: Sekundäre Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz

Prozeduraler Paramater	Einheit
Prozedurerfolg	-
Zeit bis zur TSP	Minuten
Gesamtprozedurdauer	Minuten
Durchleuchtungszeit	Minuten
Flächen-Dosis Produkt	cGy*cm²

TSP = transseptale Punktion, cGy*cm² = Zenti-Gray · Quadratzentimeter

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte mit Hilfe des SPSS Programmes (IBM SPSS Statistics Version 24) sowie mit Microsoft Excel und Microsoft Power Point.

Die Normalverteilung der Variablen wurde durch die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Test sichergestellt. Falls eine Normalverteilung nachgewiesen wurde, konnten parametrische Tests (wie der T-Test für unabhängige Stichproben) bei der statistischen Analyse verwendet werden. Bei signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung wurden nicht

parametrische Tests, wie der Mann-Whitney U-Test und der Wilcoxon Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat Test wurde zur Analyse der qualitativen Variablen verwendet. Zur Ermittlung der Lernkurve wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Effektstärke wurde hierbei mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson quantifiziert. Die P-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Als Indikatoren für den präinterventionellen Gesundheitszustand der Patienten werden im Folgenden die Basis-Patientencharakteristika sowie die präinterventionellen Untersuchungsbefunde der Patienten, welche in den Jahren 2013 bis 2015 eine MC Implantation am UKD erhalten haben, dargelegt.

3.1.1 Basis-Patientencharakteristika

Die Geschlechterverteilung im untersuchten Patientenkollektiv belief sich auf 39,7% Frauen und 60,3% Männer. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention im Durchschnitt 76,48 Jahre ± 10,11 in der +EN II Gruppe und 75,93 Jahre ± 8,22 in der – EN II Gruppe. Der älteste Patient war 93 Jahre, der jüngste Patient war 44 Jahre. Nach Einteilung anhand des Logistic EuroScore stellten sich die untersuchten Patienten als Hochrisikokollektiv dar. In der + EN II Gruppe belief sich der Logistic EuroScore auf 22,47 ± 10,10%, in der Kontrollgruppe wurde ein Wert von 21,21 ± 8,62% dokumentiert. Bei 174 der insgesamt 194 Patienten wurde eine funktionelle MI diagnostiziert, bei 20 Patienten bestand eine gemischte Genese der MI, mit führend funktioneller Komponente. In der + EN II Gruppe verteilte sich dies auf 84 Patienten (88,4%) mit einer funktionellen MI und 11 Patienten (11,6%) mit einer gemischten MI. In der Kontrollgruppe litten 90 Patienten (90,9%) an einer funktionellen MI und 9 Patienten (9,1%) an einer MI gemischter Genese. Die dargelegten Charakteristika werden in Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6: Basis-Charakteristika der Patienten im Gruppenvergleich

(präinterventionell erhobene Daten)

Basis-Patientencharakteristika	+ EN II Gruppe n = 95	- EN II Gruppe n = 99	p-Wert*
Männliches Geschlecht, n (%)	60 (63,2%)	57 (57,6%)	0,427
Alter, M (Jahren) ± SD	76,48 ± 10,11	75,93 ± 8,22	0,675**
BMI, M (kg/m^2) ± SD	26,5 ± 4,6	25,5 ± 4,8	0,118**
Logistic EuroScore, M (%) ± SD	22,47 ± 10,10	21,21 ± 8,62	0,350**
Ätiologie der MI			
Funktionelle MI, n (%)	84 (88,4%)	90 (90,9)	0,569
MI gemischter Genese, n (%)	11 (11,6)	9 (9,1)	0,569

*Chi-Quadrat Test, **T-Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung)
BMI = *Body Mass Index*, MI = Mitralklappeninsuffizienz

3.1.2 Präinterventionelle Befunde

Um das Outcome der MitraClip® Therapie bezüglich des MI Schweregrades und der Lebensqualität der Patienten beurteilen zu können, wurden präinterventionell verschiedene Parameter als Ausgangswerte bestimmt. Zu den erhobenen echokardiographischen Parametern zählten neben der MI und MS Graduierung und der LV-Funktion Einteilung, auch die klinische Evaluierung des Herzinsuffizienzstadiums nach NYHA-Klassifikation.

Im präinterventionell durchgeführten TEE wurde bei allen Patienten eine MI Grad III oder II festgestellt. In der + EN II Gruppe wurden bei 91 Patienten (95,8%) eine schwergradige MI und bei 4 Patienten (4,2%) eine mittelgradige MI diagnostiziert. Die Kontrollgruppe zeigte vergleichbare Werte. Hier wurden 96 Patienten (97%) mit einer MI Grad III und 3 Patienten (3,0%) mit einer MI Grad II klassifiziert.

Präprozedural wurde bei der Mehrheit der Patienten keine Mitralklappenstenose vordiagnostiziert. Im Gruppenvergleich wurde bei 84,2% (+ EN II Gruppe) bzw. bei 73,7% (- EN II Gruppe) der Patienten keine aktuelle Mitralklappenstenose festgestellt.

In Hinblick auf die Beurteilung der LV- Funktion, zeigte sich diese bei 52,6% (+ EN II Gruppe) bzw. 48,5% (- EN II Gruppe) der Patientenfälle mit einer EF <40% reduziert.

Die präprozedurale klinische Einteilung des Herzinsuffizienzstadiums nach NYHA zeigte im Gruppenvergleich ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. In der + EN II Gruppe lag bei 82,8% der Patienten und in der – EN II Gruppe bei 86,8% der Patienten präprozedural eine NYHA ≥ Klasse III vor.

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Ausgangswerte des Patientenkollektivs.

Tabelle 7: Präinterventionelle Befunde der Patienten im Gruppenvergleich

Echokardiographischer Befund und NYHA Status

Präinterventionelle Befunde	**+ EN II Gruppe n = 95**	**- EN II Gruppe n = 99**	**p-Wert***
Grad der MI			
Grad III, n (%)	91 (95,8%)	96 (97%)	0,659
Grad der MS			
Grad 0, n (%)	80 (84,2%)	73 (73,7%)	0,180
LVEF Grad (EF<40%), n (%)	50 (52,6%)	48 (48,5%)	0,793
NYHA > III, n (%)	77 (82,8 %)	85 (86,8%)	0,065

*Chi-Quadrat Test
MI = Mitralklappeninsuffizienz, MS = Mitralklappenstenose, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EF = Ejektionsfraktion, NYHA = nach *New York Heart Association*

3.1.3 Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen wie die Herzinsuffizienz, das Vorhofflimmern sowie die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung stellten die häufigsten Komorbiditäten im Gesamtkollektiv dar. Die chronische Niereninsuffizienz und die Hypercholesterinämie lagen in circa 50% der Fälle vor. Zu den selteneren Komorbiditäten zählten der Diabetes mellitus sowie die COPD. Die Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die präinterventionell erhobenen Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs.

Im Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens der arteriellen Hypertonie. In der – EN II Gruppe trat diese signifikant vermehrt auf (+ EN II Gruppe vs. - EN II Gruppe: 92,6% vs. 99,0%, p=0,032). Die Häufigkeiten der weiteren Begleiterkrankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 8: Begleiterkrankungen der Patienten im Gruppenvergleich

(präinterventionell erhobene Daten)

Begleiterkrankung	+ EN II Gruppe n = 95	- EN II Gruppe n = 99	p-Wert*
Herzinsuffizienz, n (%)	71 (74,7%)	67 (68,4%)	0,327
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	53 (55,8%)	49 (49,5%)	0,675
Vorhofflimmern, n (%)	70 (73,7%)	62 (62,6%)	0,099
Koronare Herzerkrankung, n (%)	70 (73,7%)	72 (72,7%)	0,880
Myokardinfarkt, n (%)	42 (44,2%)	43 (43,4%)	0,913
Kardiochirurgischer Eingriff, n (%)	35 (36,8%)	31 (31,3%)	0,416
PCI/PTCA, n (%)	42 (44,2%)	54 (54,5%)	0,150
Hypercholesterinämie, n (%)	45 (47,4%)	52 (52,5%)	0,473
Hypertonie, n (%)	88 (92,6%)	98 (99,0%)	0,032
Diabetes mellitus, n (%)	32 (33,7%)	31 (31,3%)	0,724
COPD, n (%)	20 (21,1%)	22 (22,2%)	0,843

*Chi-Quadrat Test
PCI = *percutaneous coronary intervention,* PTCA = perkutane transluminale koronare Angioplastie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.1.4 Begleitmedikation

Die Tabelle 9 veranschaulicht die eingenommene Begleitmedikation des Patientenkollektivs. Bei circa 90% der Patienten konnte ein Gebrauch von Beta Blockern und Diuretika verzeichnet werden. Protonenpumpeninhibitoren, Statine und ACE-Hemmer wurden ebenfalls sehr häufig eingenommen. Weniger häufig wurden Medikamente wie AT1-Antagonisten, sowie Ca-Kanal Hemmer und Digitalis verwandt. Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Begleitmedikation zwischen den beiden Gruppen vor.

Tabelle 9: Begleitmedikation der Patienten im Gruppenvergleich

(präinterventionell erhobene Daten)

Medikament	**+ EN II Gruppe n = 95**	**- EN II Gruppe n = 99**	**p-Wert***
ACE Hemmer, n (%)	49 (51,6)	48 (49,5)	0,772
AT1-Antagonist, n (%)	25 (26,3)	22 (22,7)	0,558
Beta Blocker, n (%)	84 (88,4)	89 (91,8)	0,440
Ca-Kanal Hemmer, n (%)	19 (20,0)	20 (20,6)	0,915
Diuretika, n (%)	88 (92,6)	86 (88,7)	0,345
Aldosteron-Antagonist, n (%)	40 (42,1)	41 (42,3)	0,982
Digitalis, n (%)	23 (24,2)	21 (21,6)	0,673
Protonenpumpeninhibitoren, n (%)	71 (74,7)	76 (78,4)	0,555
Statin, n (%)	62 (65,3)	62 (63,9)	0,845

*Chi-Quadrat Test

ACE = *angiotensin converting enzyme*, AT = *angiotensin*, Ca = Calcium

3.2 Primäre Endpunkte

Die primären Untersuchungsendpunkte hinsichtlich der periprozeduralen Sicherheit waren als Auftreten klinischer Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention definiert. Die Erhebung erfolgte angelehnt an die Komplikationskriterien der EVEREST II Studie (35).

Die Tabelle 10 fasst die periprozeduralen Komplikationen beider Untersuchungsgruppen zusammen. Insgesamt 19, der in die Studie eingeschlossenen 194 Patienten, litten an den beschriebenen Komplikationen. Die Gruppenverteilung belief sich auf vier Patienten (4,2%) in der + EN II Gruppe und 15 Patienten (15,2%) in der – EN Gruppe.

Während der MC Implantation verstarb kein Patient. Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention verstarb ein Patient in der + EN II Gruppe und zwei Patienten in der Kontrollgruppe. In der + EN II Gruppe verstarb der Patient im stationären Verlauf nach einem notfallmäßigen minimalinvasiven Mitralklappenersatz (MKE) elf Tage nach der initialen MC Implantation an einem gemischt septisch-kardiogenen Schock auf der Intensivstation. In der Kontrollgruppe war die Todesursache eines Patienten ein Multiorganversagen mit hämorrhagischen Schock am 3.Tag postinterventionell. Ein weiterer Patient verstarb am 20.Tag postinterventionell an den Folgen einer onkologisch tiefen anterioren Rektumresektion bei hepatisch metastasierten Rektum Carcinom.

Der einzige Untersuchungsparameter, welcher einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen aufzeigte, war die Transfusionsbedürftigkeit (mehr als zwei Einheiten Blut) der Patienten.

In der – EN II Gruppe erhielten die Patienten signifikant mehr Bluttransfusionen (über ≥2 Einheiten Blut) als die Patienten der + EN II Gruppe bei einem Signifikanzniveau von p=0,035. Neun Patienten der Kontrollgruppe (9,1%) mussten transfundiert werden. Im Gegensatz dazu waren es in der + EN II Gruppe zwei Patienten. Fast alle Patienten wurden aufgrund periprozeduraler Leistenblutungen. Ein Patient erhielt die Bluttransfusion aufgrund eines konsekutiven Hb Abfalls bei einer bekannten Eisenmangelanämie.

Die weiteren primären Endpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

In beiden Gruppen wurden nicht elektive, notfallmäßige herzchirurgische Eingriffe durchgeführt. Ein Patient der + EN II Gruppe musste sich aufgrund einer kardialen Dekompensation einem notfallmäßigen MKE unterziehen. In der – EN II Gruppe war dies ebenfalls bei einem Patienten der Fall. Ein weiterer Patient der Kontrollgruppe erhielt einen MKE bei Sepsis und hochgradiger Mitralklappenstenose nach MC Implantation.

Eine Niereninsuffizienz trat jeweils bei einem Patienten in beiden Gruppen innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell auf. Darüber hinaus erlitt ein Patient eine Sepsis, ein weiterer ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern in der – EN II Gruppe.

Tiefe Wundinfektionen spielten bei drei Patienten der Kontrollgruppe postprozedural eine Rolle. Bei zwei Patienten wurden im postinterventionellen Verlauf Leistenabzesse diagnostiziert, welche mittels einer operativen Spaltung saniert werden mussten. Ein weiterer Patient litt an einer arteriovenösen Fistel rechts (Arteria femoralis superficilias auf Vena profunda femoralis) und wurde mit einer Stentimplantation versorgt. In der + EN Gruppe lagen keine tiefen Wundinfektionen vor.

Im Gesamtkollektiv traten innerhalb der ersten 30 Tage postprozedural weder ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, die Notwendigkeit der Beatmung über 48 Stunden oder gastrointestinale Komplikationen mit Operationsbedürftigkeit auf.

Tabelle 10: Ergebnisse: Primäre Endpunkte bezüglich der periprozeduralen Sicherheit

30-Tage Komplikationen im Gruppenvergleich

	+ EN II Gruppe	**- EN II Gruppe**	**p-Wert***
Gesamtanzahl der Patienten	**n = 95**	**n = 99**	
Anzahl der Patienten mit Komplikation	**n = 4 (4,2%)**	**n = 15 (15,2%)**	
Tod, n (%)	1 (1,1%)	2 (2,0%)	0,585
Myokardinfarkt n (%)	0	0	-
nicht-elektiver, notwendiger operativer herzchirurgischer Eingriff, n (%)	1 (1,1%)	2 (2,0%)	0,585
Schlaganfall, n (%)	0	0	-
Niereninsuffizienz, n (%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)	0,977
Tiefe Wundinfektion, n (%)	0	3 (3,0%)	0,087
Notwendigkeit der Beatmung >48h, n (%)	0	0	-
gastrointestinale Komplikation mit Operationsnotwendigkeit, n (%)	0	0	-
Neues permanentes VHF, n (%)	0	1 (1,0%)	0,326
Sepsis, n (%)	0	1 (1,0%)	0,326
Bluttransfusion ≥2 Einheiten, n (%)	2 (2,1%)	9 (9,1%)	**0,035**
Gesamt, >1 Komplikation, n (%)	1 (1,1%)	3 (3,0%)	0,333

*Chi-Quadrat Test
Da manche Patienten mehr als eine Komplikation erlitten stimmt die totale Anzahl der Patienten nicht mit der Summe der Patienten jeder Kategorie überein; VHF = Vorhofflimmern
(Komplikationskriterien angelehnt an die EVEREST II Studie (35))

3.3 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz schlossen den Prozedurerfolg sowie die prozeduralen Parameter wie die Gesamtprozedurdauer, die Zeit bis zur transseptalen Punktion, die Durchleuchtungszeit und das Flächen-Dosis Produkt ein.

3.3.1 Prozedurerfolg

Eine erfolgreiche MC Implantation konnte in der + EN II Gruppe in 98,9% der Fälle erreicht werden. In - EN II Gruppe lag die Erfolgsrate bei 96,0%. Bei einem Patienten in der + ENII Gruppe konnte keine adäquate Clippositionierung erreicht werden, so dass eine hochgradige MI verblieb. Bei vier Patienten in der – ENII Gruppe war keine adäquate Reduktion der MI möglich.

3.3.2 Prozedurale Parameter

Die prozeduralen Zielparameter umfassten die Gesamtprozedurdauer, die Zeit bis zur TSP, die Durchleuchtungszeit sowie das Flächen-Dosis Produkt.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über Ergebnisse der sekundären Untersuchungsendpunkte. Die Zeit bis zur TSP ist der einzige prozedurale Parameter, welcher einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufweist.

Tabelle 11: Ergebnisse: Sekundäre Endpunkte bezüglich der prozeduralen Effizienz

Prozedurale Parameter im Gruppenvergleich

	+ EN II Gruppe n = 95	**- EN II Gruppe n = 99**	**p-Wert***
Prozedurerfolg, n (%)	94 (98,9%)	95 (96,0%)	0,189**
Zeit bis zur TSP, M (min) ± SD	26,09 ± 12,01	35,20 ± 16,87	**<0,001**
Gesamtprozedurdauer, M (min) ± SD	92,45 ± 32,30	95,63 ± 36,17	0,524
Durchleuchtungszeit, M (min) ± SD	27,69 ± 13,05	30,05 ± 16,06	0,269
Flächen-Dosis Produkt, M (cGy*cm²) ± SD	8712,50 ± 13136,61	6351,60 ± 5783,21	0,111

*T-Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung), ** Chi-Quadrat Test

TSP = transseptale Punktion, min = Minuten, cGy*cm² = Zenti-Gray · Quadratzentimeter

3.3.2.1 Zeit bis zur transseptalen Punktion

Die Zeit bis zur TSP ist in der +EN II Gruppe mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 signifikant reduziert im Vergleich zur – EN Gruppe. In der + EN II Gruppe betrug das Zeitintervall bis zur TSP 26,09 min ± 12,01 im Durchschnitt. Im Gegensatz dazu belief sich die Zeit bis zur TSP in der Kontrollgruppe auf durchschnittlich 35,20 min ± 16,87. Die Abbildung 14 veranschaulicht den Gruppenvergleich der Zeit bis zur TSP.

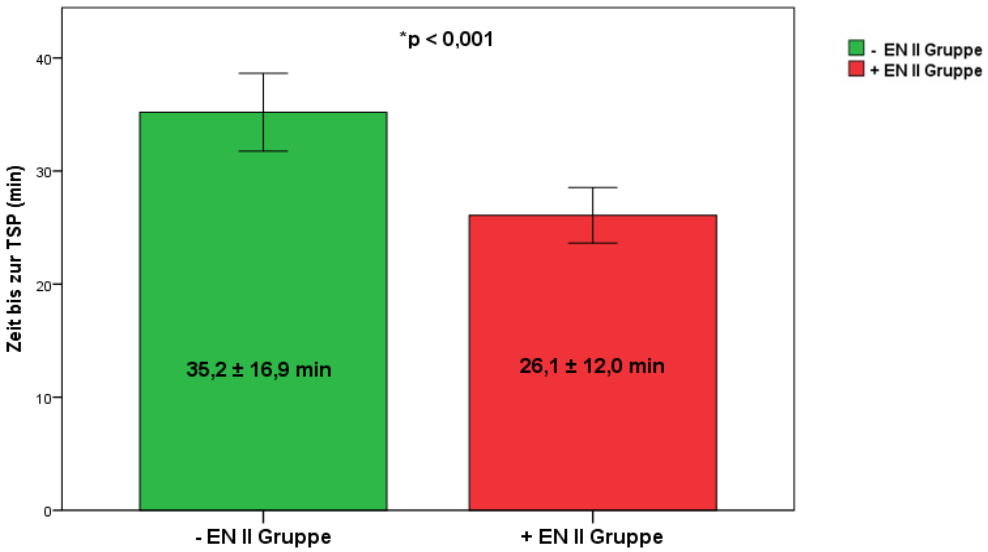

Abb. 14: Zeit bis zur transseptalen Punktion in Minuten im Gruppenvergleich

Signifikant reduzierte Zeit bis zur TSP in der + EN II Gruppe im Vergleich zur – EN II Gruppe
(*p-Wert <0,001)
Mittelwerte ± Standardabweichung auf den Balken dargestellt
(TSP = transseptale Punktion, min = Minuten)

3.3.2.2 Gesamtprozedurdauer

Die Gesamtprozedurdauer betrug in der + EN II im Mittel 92,45min ± 32,30 und in der – EN II Gruppe 95,63min ± 36,17. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (p=0,524) (siehe Abbildung 15).

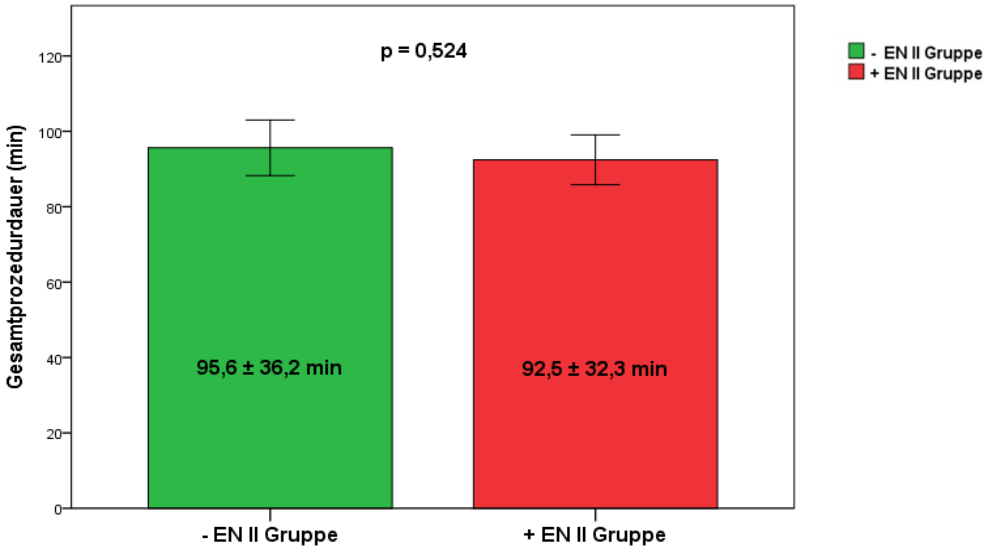

Abb. 15: Gesamtprozedurdauer in Minuten im Gruppenvergleich

Kein signifikanter Unterschied der Gesamtprozedurdauer im Gruppenvergleich (p-Wert=0,524)
Mittelwerte ± Standardabweichung auf den Balken dargestellt
(min = Minuten)

3.3.2.3 Durchleuchtungszeit

Die Durchleuchtungsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar (p=0,269). In der +EN II Gruppe belief sie sich auf 27,69min ± 13,05. In der Kontrollgruppe waren es im Durchschnitt 30,05min ± 16,06 (siehe Abbildung 16).

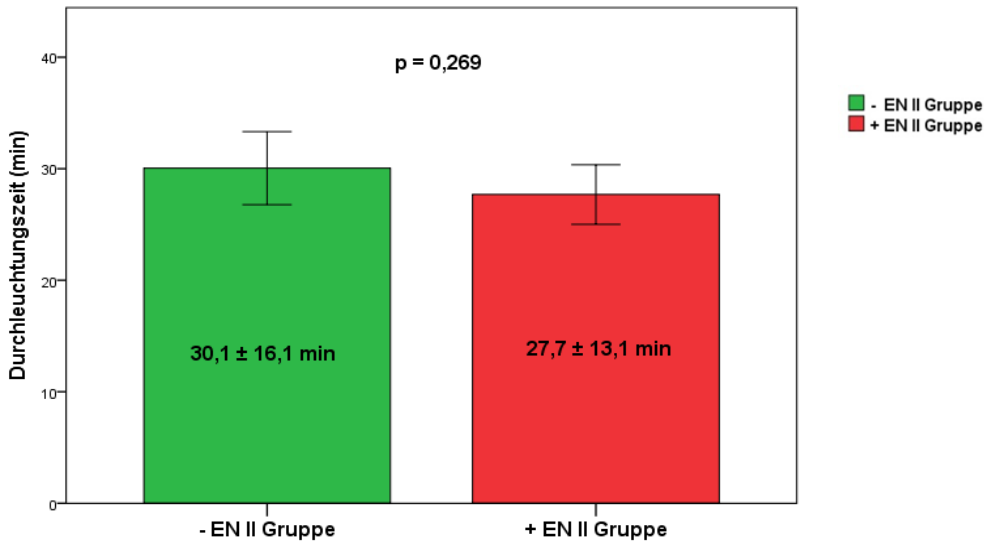

Abb. 16: Durchleuchtungszeit in Minuten im Gruppenvergleich

Kein signifikanter Unterschied der Durchleuchtungszeit im Gruppenvergleich (p-Wert=0,269)
Mittelwerte ± Standardabweichung auf den Balken dargestellt
(min = Minuten)

3.3.2.4 Flächen-Dosis Produkt

Die prozedurale Strahlendosis zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (p=0,111). In der + EN II Gruppe betrug das Flächen-Dosis Produkt durchschnittlich 8712,50cGy*cm2 ± 13136,61. Im Vergleich dazu betrug es in der – EN II Gruppe 6351,60cGy*cm2 ± 5783,21 (siehe Abbildung 17).

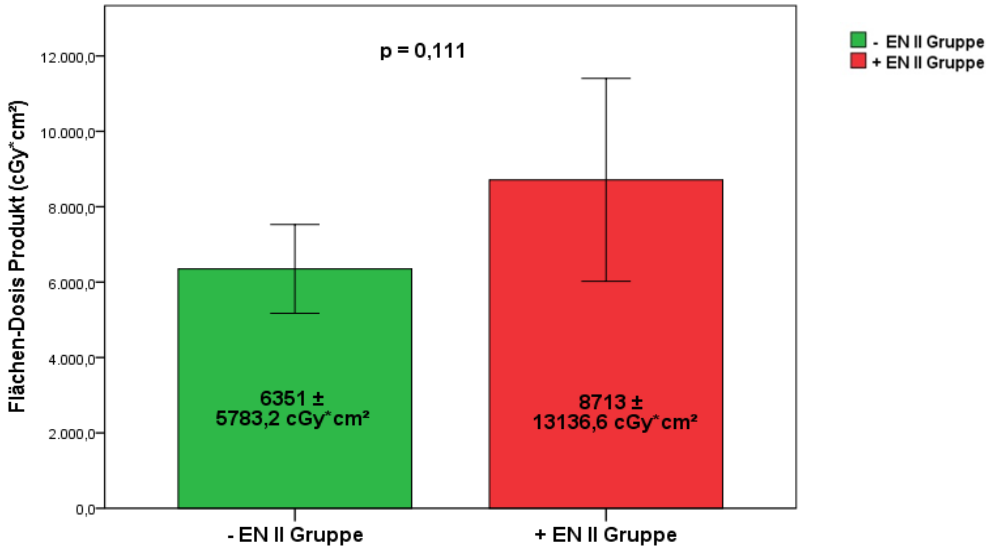

Abb. 17: Flächen-Dosis Produkt in cGy*cm² im Gruppenvergleich

Kein signifikanter Unterschied des Flächen-Dosis Produkts im Gruppenvergleich (p-Wert=0,111)
Mittelwerte ± Standardabweichung auf den Balken dargestellt
(cGy*cm² = Zenti-Gray · Quadratzentimeter)

3.4 MitraClip®-Strategie

Der Mehrheit der Patienten wurde ein MitraClip® während der Intervention implantiert. 73,7% in der + EN II Gruppe und 84,8% in der – EN II Gruppe unterzogen sich einer 1-Clip Strategie. Darüber hinaus wurden insgesamt 35 Patienten mit einer Multiclip-Implantationstechnik (2-Clip und 3-Clip Strategie) versorgt. In der + EN II Gruppe erhielten 23 Patienten zwei Clips und ein weiterer Patient wurde mit 3 Clips behandelt. Im Vergleich dazu unterzogen sich – EN II Gruppe insgesamt 11 Patienten einer 2-Clip Implantationstechnik. Die Tabelle 12 sowie die Abbildung 18 illustrieren die Verteilung der jeweiligen Clipstrategien im Gruppenvergleich. In der + EN II Gruppe zeigt sich eine Tendenz zur Mehr-Clip Strategie im Vergleich zu – ENII Gruppe. Es folgt eine Subanalyse hinsichtlich der 2-Clip Strategie.

Tabelle 12: Clip Strategie im Gruppenvergleich

Clip Strategie	+ EN II Gruppe n = 95	- EN II Gruppe n = 99
1-Clip Strategie, n (%)	70 (73,7%)	84 (84,8%)
2- Clip Strategie, n (%)	23 (24,2%)	11 (11,1%)
3-Clip Strategie, n (%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)

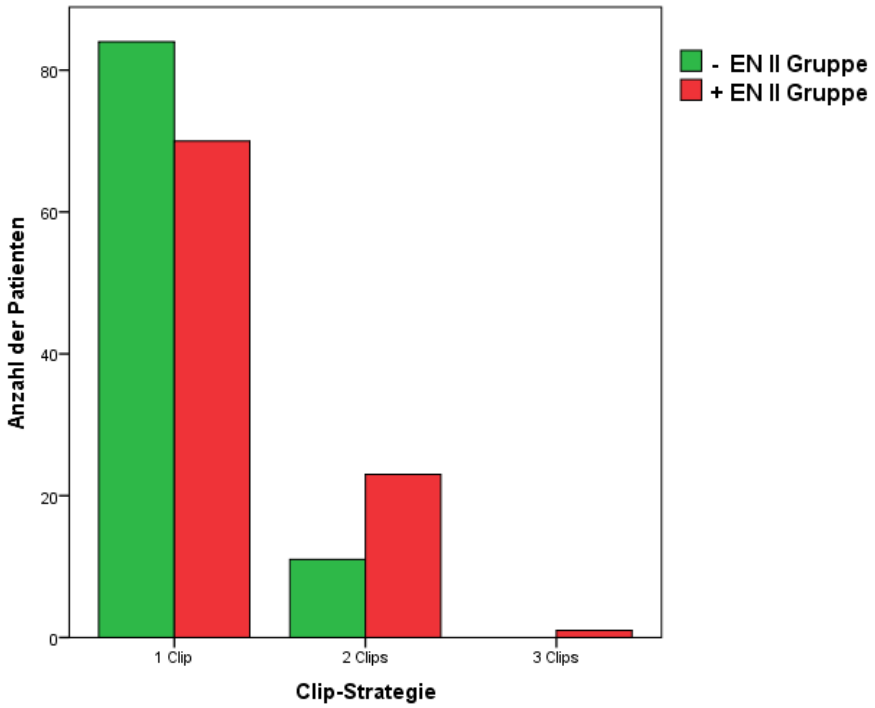

Abb. 18: Clip Strategie im Gruppenvergleich
Anzahl der Patienten im Verhältnis zur Anzahl der jeweils implantierten Clips nach Gruppenzugehörigkeit

In der aktuellen Studienlage wurde eine Tendenz aufgezeigt, dass die Zeitspanne zwischen der Implantation des ersten und des zweiten MitraClips bei Multiclip Implantationsstrategien unter Einsatz der EN Software verkürzt werden kann (28).

Gegenstand der Subanalyse waren alle 35 Patienten, die sich einer Multiclip-Strategie (2-Clip und 3-Clip Strategie) unterzogen haben. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests durchgeführt, da keine Normalverteilung der Daten vorlag. Es erfolgte ein Vergleich der mittleren Ränge, welcher keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich ergab (p-Wert= 0,887). Es zeigte sich hiermit keine signifikante Reduktion der Implantationszeit bis zum finalen Clip in der + EN II Gruppe im Vergleich zu der – EN II Gruppe. Die Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der Mann-Whitney U-Testung dar. Die Abbildung 19 veranschaulicht im Rahmen einer deskriptiven Statistik den Vergleich der Mittelwerte der Zeit zwischen 1. Und 2.Clip zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

Tabelle 13: Zeitspanne zwischen 1. und 2. Clip im Gruppenvergleich

Parameter	+ EN II n = 95	- EN II n = 99	p-Wert*
Zeitspanne zwischen 1. und 2.Clip, Mittlerer Rang*	17,83	18,36	0,887

*Mann-Whitney U-Test

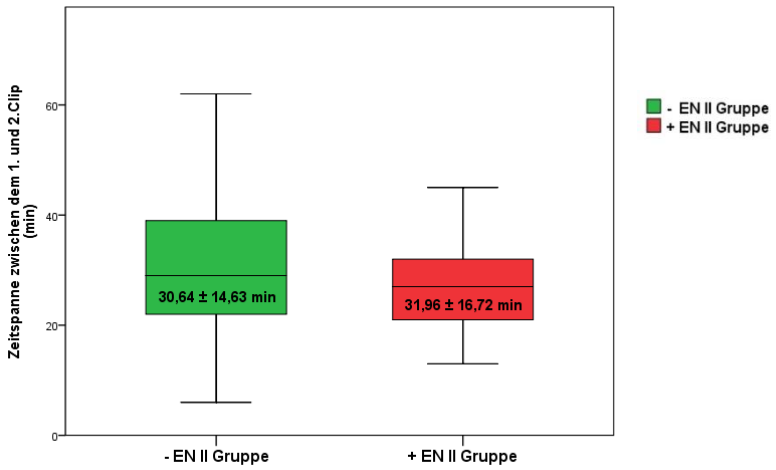

Abb. 19: Zeitspanne zwischen dem 1. und 2.Clip in Minuten im Gruppenvergleich

Kein statistisch signifikanter Unterschied der Zeitspannen
Mittelwerte ± Standardabweichungen auf den Balken dargestellt
(min = Minuten)

3.5 Lernkurve

Besonders bei interventionellen Verfahren liegen geradezu Beginn des neuen Verfahrens steile Lernkurven der Interventionalisten vor. Allgemein stellt eine Lernkurve den Erfolgsgrad eines Trainierenden, in diesem Fall des Interventionalisten, beim Erlernen einer neuen Technik (hier: der Einsatz des EN II) über den zeitlichen Verlauf dar. Es wird also die Beziehung zwischen der Anzahl der Wiederholungen der Prozedur und einem Untersuchungsparameter graphisch dargestellt. In unserem Fall betrachten wir die Zeit bis zur Implantation des ersten MC im Verlauf der Implantationsjahre 2013 bis 2015. Durch kontinuierliches Wiederholen der MC Prozedur geht man davon aus, dass sich der genannte Parameter über den zeitlichen Verlauf verbessern sollte (44). Die Abbildung 20 stellt die Lernkurve in Bezug auf die Zeit bis zur Implantation des ersten MC in Abhängigkeit zum Implantationsdatum dar. Es zeigt sich, dass im Zeitraum der durchgeführten Studie schon das sogenannte Lernplateau erreicht worden ist. Es konnte kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Implantationszeitpunkt und der Zeitspanne bis zur Implantation des ersten Clips nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient nach Pearson r = -0,014).

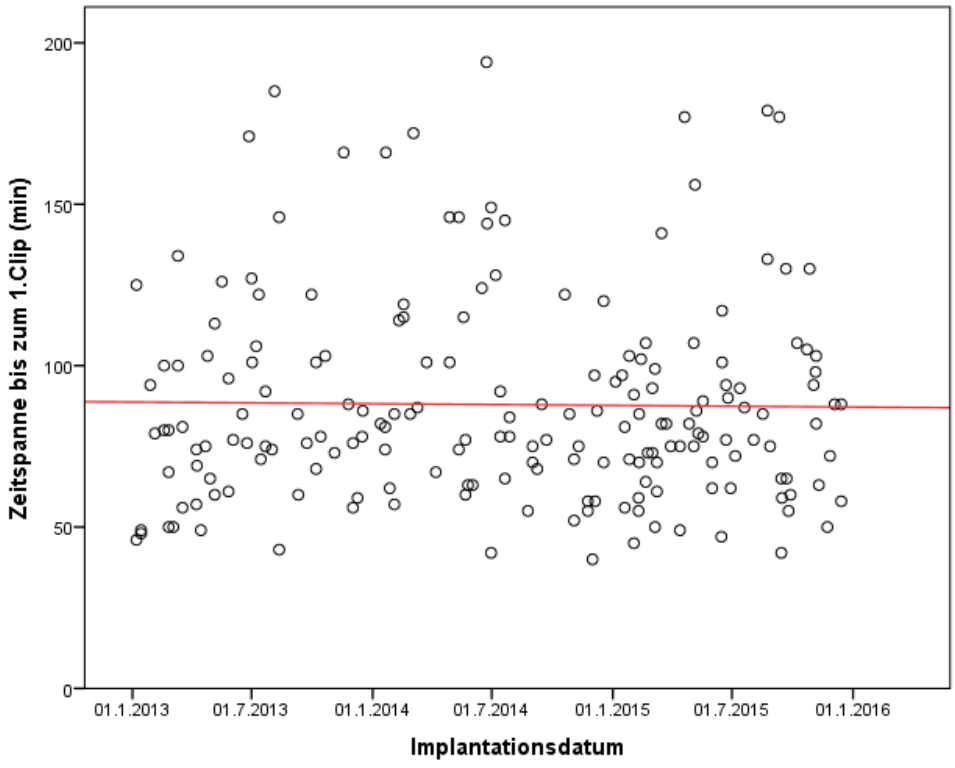

Abb. 20: Lernkurve

Zeitspanne vom ersten Clip in Minuten in Abhängigkeit vom Implantationsdatum

Rote Gerade = „Lernkurve“ bzw. Lernplateau, Kreise = Patientenfälle
(min = Minuten)

3.6 Re-Eingriffe

Für insgesamt neun Patienten stellten die MC Implantationen Re-Eingriffe dar. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte sich in der Vorgeschichte bereits einer MC Implantation unterzogen und bekam nun, bei erneut schwergradiger symptomatischer MI, einen zusätzlichen Clip implantiert. Bei zwei Patienten handelte es sich um Re-Eingriffe bei zuvor frustranen MC Implantationen ohne adäquate Clippositionierung. Einer dieser Patienten wurde erstmalig vor Einführung des EN II behandelt. Es konnte intraprozedural keine erfolgreiche TSP durchgeführt werden, aufgrund dessen die Intervention abgebrochen wurde. Da die offizielle Einführung des EN II aber kurz bevorstand, erfolgte eine Woche später ein erneuter Implantationsversuch, diesmal mit EN II Einsatz. Der Re-Eingriff konnte erfolgreich durchgeführt werden.

Eine Übersicht über die Verteilung der Re-Eingriffe im Gruppenvergleich gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Anzahl der Re-Eingriffe im Gruppenvergleich

Re-Eingriff	+ EN II Gruppe n = 95	- EN II Gruppe n = 99	p-Wert*
Zusätzlicher Clip, n (%)	5 (5,3%)	2 (2,0%)	0,162
Zuvor frustran, n (%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	0,147

*Chi-Quadrat Test

3.7 Postinterventionelle Begleittherapie

In Bezug auf die postinterventionelle gerinnungshemmende Begleittherapie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden. Die Tabelle 15 veranschaulicht die Ergebnisse.

Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Aspirin und Clopidogrel für die ersten vier Wochen postinterventionell erhielten insgesamt 38,1% des Gesamtkollektivs. Im Gruppenvergleich zeigt sich eine Verteilung auf 38,9% in der + EN II Gruppe und 28,1% in der Kontrollgruppe. Eine Kombinationstherapie aus Clopidogrel und einem oralen Antikoagulanz wurde bei 46,3% in der + EN Gruppe und bei 42,3% in der – EN II Gruppe verfolgt. Eine Kombination aus Clopidogrel und einem NOAK war vergleichsweise nur selten vertreten. Auch eine Tripletherapie oder eine Monotherapie mit oraler Antikoagulation zählte zu den selteneren Begleittherapien.

Tabelle 15: Postprozedurale Begleittherapie der Patienten im Gruppenvergleich

Medikament	+ EN II Gruppe n = 95	- EN II Gruppe n = 99	p-Wert*
ASS, n (%)	42 (44,2%)	47 (49,0%)	0,511
Clopidogrel, n (%)	91 (95,8%)	91 (93,8%)	0,538
Marcumar, n (%)	52 (54,7%)	55 (56,7%)	0,784
NOAK, n (%)	5 (5,3%)	2 (2,1%)	0,237
Clexane, n (%)	9 (9,5%)	15 (15,5%)	0,210
DAPT, n (%)	37 (38,9%)	37 (28,1%)	0,909
Triple, n (%)	4 (4,2%)	8 (8,2%)	0,248
Clopidogrel + OAK, n (%)	22 (46,3%)	41 (42,3%)	0,572
Clopidogrel + NOAK, n (%)	5 (5,3%)	2 (2,1%)	0,237
OAK Mono, n (%)	3 (3,2%)	4 (4,1%)	0,721

*Chi-Quadrat Test
ASS = Acetylsalicylsäure, NOAK = neues Antikoagulanz, DAPT = duale Thrombozytenaggre-gations-hemmung, OAK = orales Antikoagulanz

3.8 Follow-up

Jeder der 194 Patienten nahm mindestens einen Verlaufskontrolltermin (innerhalb drei, sechs oder zwölf Monate postinterventionell) im Rahmen des Follow-ups wahr. Somit umfassen die dargestellten Ergebnisse ein zusammengefasstes drei bis zwölf Monats Follow-up des Gesamtkollektivs.

3.8.1 Mortalität

Im Verlauf des zwölf monatigen Follow-ups verstarben insgesamt 16 Patienten. Die Todesfälle verteilten sich auf 8 Patienten (8,5%) in der + EN II Gruppe und ebenfalls 8 Patienten (8,8%) in der Kontrollgruppe. Es lag kein signifikanter Unterschied der Mortalitätsrate zwischen beiden Gruppen vor.

Im Gesamtkollektiv verstarben acht Patienten aufgrund einer kardialen Genese. In der + EN II Gruppe lagen davon fünf Todesfälle vor. Die Todesursachen waren ein Kammerflimmern, eine zerebrale Ischämie unter oraler Antikoagulation, die Folgen eines kardiorenalen Syndroms, eine linksführende kardiale Dekompensation sowie ein therapierefrakträrer kardiogener Schock. In der Kontrollgruppe verstarben die drei Patienten in Folge einer Asystolie bei Linksschenkelblock, eines septischen Schocks bei Mitralklappenendokarditis sowie eines gemischt kardiogen-septischen Schocks. An einer nicht kardialen Genese verstarben insgesamt acht Patienten. In der + EN II Gruppe wurden als Todesursachen eine respiratorische Globalinsuffizienz mit hydroper Kompensation, ein akutes Nierenversagen bei hepatischer Enzephalopathie und die Folgen eines Prostata Karzinomleidens dokumentiert. In der Kontrollgruppe verstarben zwei Patienten infolge eines Multiorganversagens, ein Patient an den Folgen eines Rektum Karzinomleidens, ein weiterer Patient aufgrund eines septischen Krankheitsbildes bei Pneumonie sowie ein Proband infolge bei einem Founierschen Gangrän.

Die Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die erhobene 30-Tage Mortalität im Rahmen der primären Endpunkte sowie über die Todesfälle im Verlauf des Follow-ups.

Tabelle 16: Mortalitätsrate im Gruppenvergleich

30-Tage Mortalitätsrate im Vergleich zur >30 Tage Mortalitätsrate

Mortalität	**+ EN II Gruppe n = 95**	**- EN II Gruppe n = 99**	**p-Wert***
30-Tage Mortalität, n (%)	2 (2,1%)	2 (2,2%)	0,974
>30 Tage Mortalität, n (%)	8 (8,5%)	8 (8,8%)	0,946

* Chi-Quadrat Test

3.8.2 Mitralklappeninsuffizienz Graduierung

Im Rahmen der Follow-up Untersuchungen erfolgten echokardiographische Verlaufskontrollen der MI. Die Verteilung der Häufigkeiten der MI Grade im Gruppenvergleich zeigt, dass präprozedural bei allen Patienten eine MI Grad III bis II diagnostiziert wurde. In der + EN II Gruppe lag bei 95,8% der Patienten eine MI Grad III vor. In der – EN II Gruppe wurde ein vergleichbarer Wert erhoben (97,0%).

Die Follow-up Daten der + EN II Gruppe zeigen, dass 10,2% der Patienten im postinterventionellen Verlauf weiterhin an einer MI Grad III leiden. In der – EN II Gruppe waren es 12,5%

der Probanden. Dahingegen belief sich die Verteilung der MI Grad II auf 45,5% (+ EN II Gruppe) bzw. 41,2% (- EN II Gruppe) der Patienten. Eine leichtgradige MI wurde bei 44,3% der Probanden der + EN II Gruppe und 48,9% der Patienten der Kontrollgruppe festgestellt.

In Hinblick auf die Signifikanzprüfung, also ob nach der Intervention im Verlauf des Follow-ups eine signifikante Verbesserung des MI Grades zu verzeichnen war, wurde eine Wilcoxon Testung durchgeführt. Hierbei wurde das Gesamtkollektiv als solches betrachtet, ohne die Daten in die beiden unterschiedlichen Untersuchungsgruppen einzuteilen. Der Vergleich der zentralen Tendenzen (präinterventioneller Wert vs. Follow-up Wert) präsentierte einen signifikanten Unterschied. Der Grad der MI im Gesamtkollektiv ist nach der MC Intervention im Verlauf des Follow-ups hochsignifikant ($p < 0,01$) niedriger als vor der Intervention. Der Medianwert prä Implantation lag bei einem MI Grad III, der Follow-up Median Wert belief sich auf einen MI Grad II. Da die Effektstärke nach Cohen bei einem Wert von $r=0,84$ lag, kann hier von einem starken Effekt gesprochen werden. Die Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 17: Follow-up: Mitralklappeninsuffizienz Graduierung im Gesamtkollektiv

Vergleich von präinterventionellen und Follow-up Daten

Parameter	Median prä	Median FU	p-Wert*	Effektstärke r
Grad der MI	3,00	2,00	< 0,01	0,84

*Wilcoxon Test

prä = präinterventionell, FU = Follow-up, MI = Mitralklappeninsuffizienz

3.8.3 Zusätzliche Follow-up Parameter

Während der echokardiographischen Verlaufskontrollen wurde neben dem MI Schweregrad auch der MS Schweregrad, die LV-Funktion, das NYHA Stadium sowie die Lage des MitraClip® im Herzen reevaluiert.

Präprozedural wurde in 84,2% (+ EN II Gruppe) bzw. in 73,7% (- EN II Gruppe) der Patientenfälle keine MS diagnostiziert. Ein leichtgradige MS lag bei 14,7% der Probanden in der + EN II Gruppe und zu 23,2% in der Kontrollgruppe vor.

Im postinterventionellen Verlauf entwickelten in der + EN II Gruppe 53,4% und 68,2% in der – EN II Gruppe eine MS Grad I. Eine mittelgradige MS wurde zu 13,6% (+ EN II Gruppe) und zu 11,8% (- EN II Gruppe) diagnostiziert. Darüber hinaus konnte bei einem Patienten der + EN

II Gruppe und zwei Patienten der Kontrollgruppe eine hochgradige MS (Grad III) festgestellt werden.

Die Signifikanzprüfung demonstrierte, dass der Grad der MS im Verlauf des Follow-ups hochsignifikant höher als vor der MC Implantation ($p < 0,01$) war. Der präinterventionelle MS Grad im Median betrug Grad O, der Follow-up Median Wert belief sich auf einen MS Grad I. Es zeigte sich ein starker Effekt (Effektstärke nach Cohen r=0,71).

Darüber hinaus litten präprozedural 52,6% (+ EN II Gruppe) und 48,5% (Kontrollgruppe) der Patienten an einer LV-Funktion unter 40%. In Bezug auf den Grad der LV-Funktion zeigte sich im Rahmen der Wilcoxon Prüfung ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den präinterventionellen und den Follow-up Werten ($p < 0,01$). Der präinterventionelle Median des LV-Funktions Grades lag bei 2, der postinterventionelle Median belief sich auf einen Grad 1. Man kann von einer hochsignifikanten Verbesserung der LV-Funktion ausgehen. Die Effektstärke nach Cohen demonstrierte einen starken Effekt (r=0,40).

Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen wurde auch eine klinische Einteilung des Herzinsuffizienzstadiums nach NYHA vorgenommen. Vor Studienbeginn wurden bei 82,8% der Patienten (+ EN II Gruppe) bzw. 86,8% der Patienten (- EN Gruppe) eine NYHA Klasse III oder IV diagnostiziert. Im Verlauf des Follow-ups sank diese Verteilung auf 38,6% (+ EN II Gruppe) bzw. 45,3% (- EN II Gruppe) ab. Der präprozedurale Medianwert des NYHA Stadiums zeigte einen Wert von NYHA Grad 3, der Follow-up Wert belief sich auf einen NYHA Grad 2. Es zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung des NYHA Stadiums im Gesamtkollektiv ($p < 0,01$). Es präsentierte sich ein starker Effekt (Effektstärke r=0,61).

Die Tabelle 18 repräsentiert die dargelegten Ergebnisse.

Tabelle 18: Follow-up: MS, LV-Funktion und NYHA Graduierung im Gesamtkollektiv

Vergleich von präinterventionellen und Follow-up Daten

Parameter	Median prä	Median FU	p-Wert*	Effektstärke r
MS	0	1,00	< 0,01	0,71
LVEF	2,00	1,00	< 0,01	0,40
NYHA	3,00	2,00	< 0,01	0,61

*Wilcoxon Test
MS = Mitralklappenstenose, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = nach *New York Heart Association*, prä = präinterventionell, FU = Follow-up

Des Weiteren konnte in der + EN II Gruppe innerhalb des Follow-up Zeitraumes eine Dislokation des MitraClips bei drei Patienten festgestellt werden. Bei zwei Patienten wurde die Dislokation im Rahmen des drei Monats Follow-ups diagnostiziert, bei einem weiteren Patienten kam es zur Dislokation innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention. In der – EN II Gruppe kam es zu keiner Dislokation eines Clips.

4 Diskussion

4.1 Kernaussagen

Um Interventionen im Bereich von SHD erfolgreich durchzuführen ist ein multimodaler Ansatz in der Bildgebung unentbehrlich, da oftmals keine direkte Einsicht in das Interventionsgebiet möglich ist. Die Durchleuchtung dient insbesondere zur Darstellung der Kathetersysteme, wohingegen die Echokardiographie einen guten anatomischen Überblick der Weichteile ermöglicht. Der parallele Einsatz dieser bildgebenden Verfahren gilt als sicher und zuverlässig (12, 15, 45). Bisher war der Interventionalist intraprozedural mit der Aufgabe konfrontiert, diese beiden Bildmodalitäten selbst mental zu verknüpfen. Die Einführung des EN II ermöglicht nun eine Echtzeit-Fusionsbildgebung, die versucht diese Herausforderung zu beseitigen (2, 8, 11).

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde der periprozedurale Einsatz der fusionsbildgebenden EN II Software während der MC Implantation hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz untersucht. Hierbei konnten unsere aufgestellten Arbeitshypothesen bestätigt werden.

Folgende Ergebnisse konnten für die durchgeführte Studie formuliert werden:

a. Der Einsatz des EN II im Vergleich zur Kontrollgruppe ist sicher.

b. Die Verbesserung der prozeduralen Effizienz wurde in der + EN II Gruppe durch eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur TSP nachgewiesen.

4.2 Interpretation der Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

Das betrachtete Patientenkollektiv zeichnete sich durch ein hohes Alter, viele Komorbiditäten und einer ausgeprägten Einnahme kardiologischer Begleitmedikation aus. Insgesamt präsentierte sich das Kollektiv mit einem Hochrisikoprofil (EuroScore Werte > 22%). Somit war eine interventionelle Therapie indiziert.

Wie auch in der EVEREST II Studie war die Mehrheit unseres Patientenkollektivs männlich mit einem mittleren Alter von 76 Jahren. Ebenfalls lagen bei unserem Kollektiv fast ausschließlich hochgradige MI Grade vor. Im Unterschied zur EVEREST II Studie jedoch, litten unserer Probanden an funktionellen oder gemischt-führend funktionellen Mitralklappeninsuffizienzen und nicht an degenerativen Mitralklappeninsuffizienzen. Darüber hinaus zeigte unser Patientenkollektiv niedrigere LV-Funktions Grade im Vergleich zur EVEREST II Studie auf. Die Verteilung der NYHA Stadien war vergleichbar (33).

4.2.2 Primäre Endpunkte

In Bezug auf den primären Endpunkt der periprozeduralen Sicherheit konnten wir im Rahmen der MC Prozedur kein signifikant erhöhtes Auftreten von Komplikationen innerhalb der + EN II Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erheben. Das signifikant höhere Auftreten von Bluttransfusionen in der – EN II Gruppe ist durch die früheren Interventionszeitpunkte begründet. Es handelte sich in erster Linie um Transfusionen nach Leistenkomplikationen. Aus dem Grund wurde im Verlauf der Studie der arterielle Zugang von der Arteria femoralis communis auf die Arteria radialis umgestellt. Entsprechend zu den benannten Daten aus der Koronarliteratur, konnten hierdurch Blutungskomplikationen deutlich reduziert werden.

Die Gesamtmortalitätsrate war, mit insgesamt drei verstorbenen Patienten niedrig. Ein Todesfall kann im direkten Zusammenhang zur MC Implantation gesehen werden: In der + EN II Gruppe wurde ein Patient elf Tage nach der initialen MC Implantation auf einen notfallmäßigen minimalinvasiven Mitralklappenersatz (MKE) konvertiert. Dieser verstarb im postoperativen Verlauf an einem septisch-kardiogenen Schock auf der Intensivstation. Die weiteren Todesfälle standen nicht im Zusammenhang mit der Prozedur. Insgesamt zeigten sich die aufgetretenen Komplikationen vergleichbar mit den Ergebnissen der EVEREST II Studie (33).

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse bestätigt einen sicheren Einsatz der EN II Technologie während der MC Implantation.

4.2.3 Sekundäre Endpunkte und Subanalysen

Die Verbesserung der prozeduralen Effizienz wurde durch eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur TSP in der + EN II Gruppe erreicht. Indes waren die Ergebnisse der Gesamtprozedurdauer, sowie der Durchleuchtungszeit und des Flächen-Dosis Produkts in beiden Gruppen miteinander vergleichbar. Nichtsdestotrotz ist herauszustellen, dass der Einsatz des EN II nicht auf Kosten einer erhöhten Prozedurdauer erfolgt ist. Die Erfolgsrate war mit 95-98 % generell hoch. Darüber hinaus konnte in den Subanalysen gezeigt werden, dass in der + EN II Gruppe eine Tendenz zur Mehrclipstrategie bestand. Die Zeit bis zum 2. Clip war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar. Hier sind weiterführende Untersuchungen notwendig, da nur wenige Patienten im Verhältnis zum Gesamtkollektiv mehr als einen Clip implantiert bekamen.

4.2.4 Vergleich mit der aktuellen Datenlage

Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstandes evaluiert.

Sündermann et al. untersuchte die sichere Anwendbarkeit des Prototyps EN I während 21 durchgeführten MC Eingriffen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne EN I Einsatz. Hierbei konnten keine statistischen Signifikanzen der prozeduralen Parameter im Gruppenvergleich detektiert werden. Jedoch wurde ein Trend hin zur Reduktion der Strahlendosis (- 15%) sowie der Durchleuchtungszeit (- 5%) unter EN I Einsatz dokumentiert. Die Gesamtprozedurzeiten waren vergleichbar in beiden Untersuchungsgruppen. Eine Subanalyse der Daten zeigte in der + EN I Gruppe, insbesondere bei multiplen Clipimplantationen, eine verkürzte Implantationszeit bis zum finalen Clip. Je höher die Anzahl der implantierten Clips war, desto kürzer war die Implantationszeit pro Clip selbst. Bei einer Zwei-Clip Strategie konnte die Zeit bis zur Implantation des zweiten Clips um im Durchschnitt sechs Minuten (7%) gesenkt werden. Bei einer Drei-Clip Strategie belief sich die Zeitreduktion sogar auf über eine Stunde (33%). Somit konnte eine sichere Anwendbarkeit des EN I gezeigt werden und Tendenzen hin zu einer Verbesserung der prozeduralen Effizienz (28).

Unsere hiesige Arbeitsgruppe des UKD leistete im Rahmen einer Vorarbeit ebenfalls einen Beitrag zum aktuellen Stand der Forschung. Gegenstand der Analyse war der Einsatz des weiterentwickelten EN II während MC Implantationen sowie Vorhofohrverschlüssen. In einer retrospektiven Analyse wurde in einem relativ kleinen Patientenkollektiv (n=88) die Zeit von der Punktion des Gefäßzugangs bis zur erfolgreichen TSP genauer beleuchtet. Es konnte eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur TSP unter Einsatz des EN II im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Neben dieser Verbesserung der prozeduralen Effizienz, zeigte

sich ebenfalls ein sicherer Einsatz des EN II. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf das Auftreten intraprozeduraler schwerer Komplikationen im Gruppenvergleich beobachtet (26).

Unsere Resultate stehen folglich im Einklang mit den aktuellen Forschungsergebnissen. Unsere durchgeführte Studie präsentiert neuartige, einmalige Ergebnisse auf dem Forschungsgebiet der Fusionsbildgebung während der MC Implantation.

Die prozedurale Effizienz des EN II wurde durch die signifikant verkürzte Zeit bis zur TSP verdeutlicht. Dies legt nahe, dass sich auch die Gesamtprozedurdauer verkürzen könnte. Jedoch konnte keine verkürzte Gesamtprozedurdauer, auch bei multipel implantierten Clips, gemessen werden. Der Einsatz des EN II zeigt also einen Vorteil bis zum Interventionsschritt der TSP. Die danach folgenden Prozedurschritte können jedoch als unabhängig vom EN II Einsatz betrachtet werden. Nach der TSP erfolgt die bildgebende Führung vorwiegend mit Hilfe der Echokardiographie.

4.2.5 Vergleich mit weiteren Studien

Die derzeitige Studienlage in Hinblick auf die Fusionsbildgebung bzw. den Einsatz des EN repräsentiert oftmals nur die beschreibende Anwendung dieser. Studien, welche eine systematische Erhebung und Analyse prozeduraler Parameter unter Einsatz der Fusionsbildgebung, im Speziellen während der MC Implantationen, präsentieren, sind jedoch stark limitiert. Aktuelle Übersichtsarbeiten von Faletra et al. und Ternacle et al. fassen die derzeitige Datenlage zusammen (16, 31). Hier zeigt sich, dass neben klinischen Fallberichten über den Einsatz von Fusionsbildgebung bei MC Implantationen, auch Berichte im Rahmen weiterer SHD Interventionen (z.B. LAA Okklusion, Atriumseptumdefekt (ASD) Verschluss) eine große Rolle spielen. Ebenfalls wird der Einsatz des EN auch bei Transkatheter-Aortenklappen-Implantationen (TAVI) untersucht. Darüber hinaus sind auch Interventionen kongenitaler Herzfehler bei pädiatrischen Patienten Gegenstand der neuesten Forschung.

Die Literaturübersicht von Faletra et al. basiert selbst auf Erfahrungswerten von über 100 durchgeführten Interventionen im Bereich der Mitralklappe (MitraClip® Implantation, Cardioband Einsatz, Behandlung paravalvulärer Lecks) unter Einsatz von Fusionsbildgebung. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei einigen Interventionsschritten die Fusionsbildgeung einer separaten Bildgebung überlegen ist. Besonders bei der Durchführung der TSP stellt die

überlagerte Bilddarstellung eine enorme Hilfe dar. Neueste, unveröffentlichte Daten der Forschungsgruppe spiegeln zwar keine statistischen Signifikanzen im Gruppenvergleich bezüglich prozeduraler Parameter wider, jedoch wird der Fusionsbildgebung das Potenzial zugeschrieben, die Haupt-Bildgebungsmodalität im Bereich von SHD Interventionen werden zu können (31).

Die Forschungsgruppe um Gafoor et al. bestätigte schon im Jahr 2013 in einem der ersten klinischen Fallberichte überhaupt, die nützliche, vorteilhafte Anwendung des EN I bei perkutanen Mitralklappeninterventionen. Insbesondere für die Durchführung der TSP konnte dies gezeigt werden. Weiterhin verbesserte der EN I Einsatz das Verständnis über die Mitralklappenanatomie sowie die Darstellung des MitraClips selbst während der Intervention (46). Ein weiterer klinische Fallbericht konnte die Ergebnisse bestätigen und auf die Anwendung bei der LAA Prozedur ausweiten (25).

Ferner sammelte auch das UKD als eines der ersten klinischen Zentren weltweit Erfahrungen mit der Anwendung der EN Software bei der Behandlung von SHD. Bei Prozeduren wie der MC Implantation, LAA Okklusion, ASD Okklusion, TAVI Prozedur und perkutanen Okklusion von paravalvulären Lecks wurde der Einsatz des EN hinsichtlich der Anwendbarkeit und Sicherheit untersucht. Hierbei konnte eine Anwendbarkeit des EN bestätigt werden. Es wurden ebenfalls keine Komplikationen, welche in Zusammenhang mit dem Einsatz der neuen Technologie stehen, erhoben werden (11). Jungen et al. evaluierten in einer weiteren Studie den EN I Einsatz im Rahmen von LAA Okklusionen. Hier konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Strahlendosis und der Durchleuchtungszeit während der LAA Intervention in der + EN Gruppe im Gruppenvergleich demonstriert werden. Und somit ein positiver Effekt auf die prozedurale Effizienz verzeichnet werden (47). Darüber hinaus konnten in einer retrospektiven Analyse prozeduraler Parameter im Rahmen von ASD und persistierenden Foramen ovale Okklusionen keine signifikant messbaren Unterschiede im Gruppenvergleich festgestellt werden. Jedoch wurde auch hier der vorteilhafte Einsatz des EN II demonstriert (48).

Eine Reihe klinischer Fallberichte erachtete die Notwendigkeit der Fusionsbildgebung im Rahmen unterschiedlichster Interventionen im Herzkatheterlabor ebenfalls als relevant.

Insbesondere kann hier noch einmal auf die unterstützende Anwendung bei der Durchführung der TSP hingewiesen werden. González Gómez et al. stellte heraus, dass mit Hilfe des EN II während der TSP Komplikationen wie eine Herzbeuteltamponade oder die Perforation der Aorta verhindert werden können. Somit kann nicht nur die Intervention an sich erleichtert werden, sondern auch die periprozedurale Sicherheit gesteigert (49).

Des Weiteren wird der Einsatz des EN auch bei TAVI Prozeduren beleuchtet. Hier dient der Einsatz zur Steigerung der Präzision beim Einsatz der Klappe selbst. Darüber hinaus erfordern die Mehrzahl der bisher etablierten Bildmodalitäten im Rahmen der TAVI Interventionen ein ionisierendes Kontrastmittel, welches gerade bei Hochrisikopatienten zu einer renalen Dysfunktion führen kann. Daher kann der Einsatz des EN dazu dienen, diese Risiken in Zukunft zu vermindern (50, 51).

Weitere Fallberichte bestätigen den vorteilhaften Nutzen der Fusionsbildgebung im Rahmen des Einsatzes eines Cardiobandes und des Verschlusses multipler ASD Verschlüsse (52, 53). Auch wird die erfolgreiche Applikation des EN II während der komplexen Prozedur der transapikalen Mitralklappen Implantation einer Bioprothese beschrieben. Hierbei konnte mit Hilfe des EN II die korrekte Position der Prothese eindeutig definiert werden (54).

Überdies können auch Interventionen im Bereich von kongenitalen Herzfehlern von dem Einsatz der Fusionsbildgebung profitieren (55). Jone et al. untersuchte die Anwendung des EN II während Interventionen kongenitaler Herzfehler bei pädiatrischen Patienten. Die intraprozedurale Strahlendosis und die Durchleuchtungszeit waren im Gruppenvergleich in der + EN II Gruppe signifikant reduziert. Die Gesamtprozedurzeit war jedoch vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Somit konnte eine Steigerung der prozeduralen Effizienz unter EN II Einsatz verzeichnet werden (56). Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte ebenfalls den Einsatz des EN während Interventionen im Bereich von kongenitalen Herzfehlern bei Kindern. Die monozentrische Studie evaluierte in den Jahren 2015 bis 2017 im Kinderklinikum Toulouse die Anwendbarkeit der Fusionsbildgebung während unter Anderem ASD und Ventrikelseptumdefekt Verschlüssen. Jedoch herrschte hier eher ein beschreibender Charakter der Anwendbarkeit der Fusionsbildgebung vor, als eine systematische Erhebung und Analyse prozeduraler Daten. Nichtsdestotrotz konnten ebenfalls die Vorteile des EN Einsatzes dokumentiert werden: eine verbesserte Kommunikation zwischen dem Echokardiographeur und Interventionalisten, ein gesteigertes Verständnis der Beziehungen von Anatomie und Lage der Katheter sowie eine vorteilhafte Auge-Hand Koordination und die nützliche Anwendbarkeit der Markerfunktion um Komplikationen zu vermeiden. Insgesamt zeigte sich eine erfolgreiche Etablierung der Bildfusion während der gesamten Prozeduren. Es traten keine Komplikationen in Hinblick auf den EN Einsatz auf. Besonders bei pädiatrischen Patienten spielt der Faktor der Strahlenbelastung bei Interventionen eine große Rolle. Der EN Einsatz könnte hierbei potenziell zu einer verminderten Strahlenbelastung führen und ist somit insbesondere interessant für den pädiatrischen Fachbereich (57).

Die Studien zeigten somit allesamt eine sichere Anwendung der Fusionsbildgebung während der interventionellen Eingriffe am Herzen. Darüber hinaus, konnten teilweise sogar Verbesserungen der prozeduralen Effizienz im Vergleich zu Interventionen ohne EN Einsatz dokumentiert werden.

Insgesamt kann durch unsere durchgeführte Studie der aktuelle Forschungsstand erweitert werden. Insbesondere weil aktuell nur eine sehr begrenzte Anzahl systematischer Analysen prozeduraler Parameter vorliegen. Der EN II ist sicher und effizient in der Anwendung bei MC Implantationen. Besonders hilfreich erscheint die Technologie bei standardisierten Interventionsschritten, wie z.B. der TSP. Die vorliegenden Ergebnisse konnten weltweit erstmalig für die MC Prozedur nachgewiesen werden.

4.2.6 Follow-up

Da jeder der 194 Patienten mindestens einen Follow-up Untersuchungstermin wahrgenommen hat, kann von einer hohen Qualität der Daten gesprochen werden.

Die Auswertung des Follow-ups zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Generell lag eine sehr niedrige Mortalitätsrate mit circa 9% vor. Im Vergleich dazu belief sich diese Rate in der EVEREST II Studie auf 24% im zwölf monatigen Follow-up.

In Hinblick auf die Signifikanzverbesserung des MI Grades, des LVEF Grades und des NYHA Stadiums im Gesamtkollektiv kann von einem erfolgreichen Outcome der MC Implantationen gesprochen werden. Die erhobenen Daten sind vergleichbar mit denen der EVEREST II Studie. Knapp 75-80% der Patienten litten im Verlauf des Follow-ups an einer verbleibenden MI Grad I oder II. NYHA Stadien III und größer konnten bei 38% (+ EN II Gruppe) bzw. 45% (- EN II Gruppe) der Patienten in unserer Studie verzeichnet werden. Hier lag der Wert bei circa 25% in der EVEREST II Studie.

Des Weiteren konnte ein signifikanter Anstieg der Mitralklappenstenosen im Rahmen des Follow-ups verzeichnet werden. Die Dislokation eines Clips als Komplikation im Verlauf des Follow-ups zeigte sich mit insgesamt drei dislozierten Clips als gering.

Insgesamt konnten die Follow-up Ergebnisse ein erfolgreiches Outcome der MC Intervention unterstreichen.

4.3 Limitationen

Obwohl es sich bei dieser Studie um eine umfassende Untersuchung des EN II Einsatzes handelt, erlaubt die Größe des Patientenkollektivs nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinheit. Im Rahmen der Methodenkritik liegt eine weitere Limitation im Design der Studie. Durch den retrospektiven Charakter kann es zu einer falschen Einschätzung der periprozeduralen Sicherheit des EN II Einsatzes kommen. Trotzdem stellen die Ergebnisse eine solide Aussage hinsichtlich der prozeduralen Effizienz und eine erste, vielversprechende Einschätzung der periinterventionellen Sicherheit dar. Es werden große, kontrolliert randomisierte, prospektive Studien benötigt, um diese Resultate zu bestätigen.

Die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Lernkurve der Interventionalisten muss ebenfalls kritisch betrachtet werden. Gerade bei Einführung neuer Technologien liegen steile Lernkurven vor. In unserem Fall haben die erfahrenen Interventionalisten ihr Lernplateau schon erreicht. Seit der Einführung des EN I im Jahre 2012 am UKD waren die Interventionalisten vertraut mit dem Umgang der Fusionsbildgebung. Somit können die erhobenen Studienergebnisse unabhängig von einer Lernkurve gesehen werden.

Auch in Bezug auf die Fusionsbildgebung als solches, können Limitationen beschrieben werden. Gerade für unerfahrene Interventionalisten kann es zu einer Überforderung durch ein Übermaß an Bildmaterial während der Intervention kommen. Die überlagerte Darstellung der Bilddatensätze ist zunächst ungewohnt und erfordert ein hohes Maß an räumlicher Vorstellungskraft. Darüber hinaus kann das Setzen der einzelnen Markierungen im Bild mühsam und zeitkonsumierend sein, was zu Verzögerungen im Interventionsablauf führen kann. Faletra et al. fasst diesen Aspekt passend unter der Frage *„fusion or confusion?“* zusammen (8, 31).

Darüber hinaus stellt die eingeschränkte Rotation des C-Arms eine Limitation dar. Eine angemessene Überlagerung einiger sehr nützlicher 3D TEE Perspektiven mit dem Fluoroskopiebild sind aufgrund dessen erschwert. Ein Beispiel stellt die 3D TEE Sicht auf den linken Vorhof dar, welche die günstigste Sicht bereitstellt, um den MitraClip® Arm so senkrecht wie möglich auf die Koaptationslinie der Segel zu setzen. Diese Perspektive kann nur eingeschränkt mit dem Fluoroskopiebild synchronisiert werden.

Eine weitere Einschränkung des EN II ist die Inkonsistenz der Ko-Registrierung bei einer im Magen platzierten TEE Sonde. Dabei ist das Tracken der Sonde in ihrer Orientierung und

Position begrenzt. Daher können brauchbare Fusionsbilder aus der transgastrischen Sicht nur schwer gewonnen werden. Dies spielt gerade bei dem Clipping einer trikuspiden Klappe eine große Rolle.

Als Hauptlimitation des EN II Einsatzes kann jedoch herausgestellt werden, dass die Fusionsbildgebung nur mit bildgebenden Geräten der Firma Philips kombiniert werden kann. Somit steht der EN II aktuell ausschließlich Kliniken zur Verfügung, welche sowohl das Echokardiografie Gerät als auch das Fluoroskopie Gerät der Firma Philips verwenden. Es würden also Kosten bei einer Umrüstung anfallen. Es bleibt also abzuwarten ob Philips die Monopolstellung behalten wird, oder weitere Hersteller nachziehen und somit die Fusionsbildgebung auch für andere Kliniken leichter zur Verfügung gestellt werden kann (31). Analoge erste Entwicklungen von Siemens und General Electric wurden als Prototypen bereits auf Kongressen präsentiert.

4.4 Ausblick

In Hinblick auf die stets alternde Population werden insbesondere die Therapien der Aorten- und Mitralklappenerkrankungen die führenden Interventionen im Bereich von SHD sein. Bisweilen waren die kathetergestützten Therapieverfahren aufgrund fehlender Langzeitergebnisse den Hochrisikopatienten vorbehalten. Mit der stetigen Weiterentwicklung der Technologien ist mit einem Anstieg des Einsatzes dieser interventionellen Methoden zu rechnen. Der Trend hin zu interventionellen Therapien wird sich womöglich auch auf Niedrigrisikopatienten ausweiten. Gerade deshalb wird die prozedurale Effizienz und Sicherheit der Interventionen immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die Steigerung und Verbesserung dieser kann nur erreicht werden, wenn ein umfassendes Verständnis der dreidimensionalen Strukturen des Herzens sowie der Fusionsbildgebung als solches vorherrschen (2, 58).

Dies lässt auf eine zukünftig wachsende Bedeutung der Fusionsbildgebung schließen. Weiterentwicklungen der Softwares werden zu neuen Funktionen und Anwendertools führen.

Die aktuelle Markierungsfunktion des EN II erlaubt nur statische Marker, welche fixiert auf dem Bildschirm verbleiben. Diese Limitation könnte durch Marker, welche mit der Systole und Diastole und der Atmungsbewegung (sog. „tissue tracking“) folgen, überwunden werden (26, 31).

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Verbesserung wäre eine Überlagerung von statischen (aber bewegungskompensierten), semitranspararenten 3D low dose CT Bildern auf fluoroskopische und echokardiographische Bilder (2).

Überdies wird derzeitig der Einsatz der nächsten Generation des EN Systems in einer aktuellen Studie unserer Forschungsgruppe untersucht. Der „EchoNavigator® R3“ (EN R3) ermöglicht eine Echtzeit-Überlagerung von automatisch generierten, echokardiographischen 3D Herzmodellen auf die fluoroskopischen Bilder. Diese neue Funktion der Bildüberlagerung wird auch als „Anatomische Intelligenz“ (AI) bezeichnet. Die AI stellt eine automatisierte Erkennung sowie Segmentierung und Quantifizierung der linken Herzkammer bereit. Somit ergeben sich kürzere Aufnahmezeiten und eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Derzeit wird der klinische Wert und Nutzen bei SHD Interventionen getestet. Erste klinische Fallberichte über den EN R3 Einsatz bei LAA Verschlüssen wurden bereits veröffentlicht und erscheinen vielversprechend (59 – 62).

5 Schlussfolgerung

Die EN Software repräsentiert das erste multimodale System, welches Echokardiographie und Fluoroskopie Daten in Echtzeit synchronisieren kann und somit zur Verbesserung der Durchführung von Interventionen der SHD beiträgt (8).

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen, dass die Anwendung des EN II während der MC Implantation als sicher und effizient angesehen werden kann. Der prozedurale Parameter „Zeit bis zur TSP“ konnte unter EN II Einsatz im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne EN II Anwendung signifikant gesenkt werden. Insbesondere komplexe Interventionen mit standardisierten Interventionsschritten wie der TSP können von dem Einsatz des EN II profitieren.
Perspektivisch deuten die gewonnenen Erkenntnisse daraufhin, dass in der Zukunft die Bildfusion immer mehr an Popularität bei interventionellen Verfahren von SHD gewinnen wird. Der aktuelle Stand der Forschung spiegelt ein großes Potenzial der neuen Technologien, um den Arbeitsfluss der Prozeduren zu verbessern, wieder. Bildbasierte Planung und prozedurale Bildgebung spielen eine große Rolle für den Erfolg der Intervention. Hier ist mit einer Ausweitung und Weiterentwicklung der Softwares zu rechnen.
Ziel zukünftiger Studien wird die Ausweitung auf Patienten mit mittleren und niedrigen Operationsrisiken sein. Zukünftig kann mit der Etablierung der Bildfusion als Standartmethode bei interventionellen Verfahren gerechnet werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. Can J Cardiol 2014; 30(9):962 – 70. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
2. Biaggi P, Fernandez-Golfín C, Hahn R, Corti R. Hybrid Imaging During Transcatheter Structural Heart Interventions. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2015; 8(9):33. doi: 10.1007/s12410-015-9349-6.
3. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38(36):2739 – 91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
6. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS von, Beucher H, Butter C et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. Kardiologe 2013; 7(2):91 – 104. doi: 10.1007/s12181-013-0492-5.
7. Philip F, Athappan G, Tuzcu EM, Svensson LG, Kapadia SR. MitraClip for severe symptomatic mitral regurgitation in patients at high surgical risk: A comprehensive systematic review. Catheter Cardiovasc Interv 2014; 84(4):581 – 90. doi: 10.1002/ccd.25564.
8. Corti R, Biaggi P, Gaemperli O, Bühler I, Felix C, Bettex D et al. Integrated x-ray and echocardiography imaging for structural heart interventions. EuroIntervention 2013; 9(7):863 – 9. doi: 10.4244/EIJV9I7A140.
9. Housden RJ, Ma Y, Arujuna A, Nijhof N, Cathier P, Gijsbers G et al. Extended-field-of-view three-dimensional transesophageal echocardiography using image-based X-ray probe tracking. Ultrasound Med Biol 2013; 39(6):993 – 1005. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.018.
10. Gao G, Penney G, Ma Y, Gogin N, Cathier P, Arujuna A et al. Registration of 3D transesophageal echocardiography to X-ray fluoroscopy using image-based probe tracking. Med Image Anal 2012; 16(1):38 – 49. doi: 10.1016/j.media.2011.05.003.
11. Balzer J, Zeus T, Hellhammer K, Veulemans V, Eschenhagen S, Kehmeier E et al. Initial clinical experience using the EchoNavigator(®)-system during structural heart disease interventions. World J Cardiol 2015; 7(9):562 – 70. doi: 10.4330/wjc.v7.i9.562.
12. Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, Rohatgi S, Weiss SJ, Stewart WJ et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: Lessons learned from EVEREST I. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20(10):1131 – 40. doi: 10.1016/j.echo.2007.02.003.
13. Altiok E, Becker M, Hamada S, Grabskaya E, Reith S, Marx N et al. Real-Time 3D TEE Allows Optimized Guidance of Percutaneous Edge-to-Edge Repair of the Mitral Valve. JACC: Cardiovascular Imaging 2010; 3(11):1196 – 8. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.07.010.

14. Faletra F, Grimaldi A, Pasotti E, Klimusina J, Evangelista A, Alfieri O et al. Real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography during double percutaneous mitral edge-to-edge procedure. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2(8):1031 – 3. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.06.003.

15. Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, Muzzarelli S, Dequarti MC, Murzilli R et al. 3D TEE during catheter-based interventions. JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7(3):292 – 308. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.012.

16. Ternacle J, Gallet R, Nguyen A, Deux J-F, Fiore A, Teiger E et al. Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in adult structural heart disease. Arch Cardiovasc Dis 2018. doi: 10.1016/j.acvd.2018.02.001.

17. Wiley BM, Eleid MF, Thaden JJ. Fusion Imaging for Procedural Guidance. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2018; 71(5):373 – 81. doi: 10.1016/j.rec.2017.10.029.

18. Balzer J, Zeus T, Veulemans V, Kelm M. Hybrid Imaging in the Catheter Laboratory: Real-time Fusion of Echocardiography and Fluoroscopy During Percutaneous Structural Heart Disease Interventions. Interv Cardiol 2016; 11(1):59 – 64. doi: 10.15420/icr.2016.11.1.59.

19. Hascoët S, Warin-Fresse K, Baruteau A-E, Hadeed K, Karsenty C, Petit J et al. Cardiac imaging of congenital heart diseases during interventional procedures continues to evolve: Pros and cons of the main techniques. Arch Cardiovasc Dis 2016; 109(2):128 – 42. doi: 10.1016/j.acvd.2015.11.011.

20. González-Gómez A, Zamorano *JL. IMAGING DURING TRANSCATHETER INTERVENTIONS FOR VALVULAR HEART DISEASE. EUROPEAN MEDICAL JOURNAL 2014; (2):54 – 60.

21. Quaife RA, Salcedo EE, Carroll JD. Procedural guidance using advance imaging techniques for percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. Curr Cardiol Rep 2014; 16(2):452. doi: 10.1007/s11886-013-0452-5.

22. Maintz JBA, Viergever MA. A survey of medical image registration. Med Image Anal 1998; 2(1):1 – 36. doi: 10.1016/S1361-8415(01)80026-8.

23. Amthauer H. Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik in der Einzel-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) durch Koregistrierung mit anatomischer Schnittbildgebung: Klinische Validierung [Kumulative Habilitationsschrift]. Berlin: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2006.

24. Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, Lau DYH. Image registration: An essential tool for nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(4):559 – 77. doi: 10.1007/s00259-001-0700-6.

25. Gafoor S, Schulz P, Heuer L, Matic P, Franke J, Bertog S et al. Use of EchoNavigator, a novel echocardiography-fluoroscopy overlay system, for transseptal puncture and left atrial appendage occlusion. J Interv Cardiol 2015; 28(2):215 – 7. doi: 10.1111/joic.12170.

26. Afzal S, Veulemans V, Balzer J, Rassaf T, Hellhammer K, Polzin A et al. Safety and efficacy of transseptal puncture guided by real-time fusion of echocardiography and fluoroscopy. Neth Heart J 2017; 25(2):131 – 6. doi: 10.1007/s12471-016-0937-0.

27. Arujuna AV, Housden RJ, Ma Y, Rajani R, Gao G, Nijhof N et al. Novel System for Real-Time Integration of 3-D Echocardiography and Fluoroscopy for Image-Guided Cardiac Interventions: Preclinical Validation and Clinical Feasibility Evaluation. IEEE J Transl Eng Health Med 2014; 2:1900110. doi: 10.1109/JTEHM.2014.2303799.

28. Sündermann SH, Biaggi P, Grünenfelder J, Gessat M, Felix C, Bettex D et al. Safety and feasibility of novel technology fusing echocardiography and fluoroscopy images during MitraClip interventions. EuroIntervention 2014; 9(10):1210 – 6. doi: 10.4244/EIJV9I10A203.

29. Faletra FF, Biasco L, Pedrazzini G, Moccetti M, Pasotti E, Leo LA et al. Echocardiographic-Fluoroscopic Fusion Imaging in Transseptal Puncture: A New Technology for an Old Procedure. J Am Soc Echocardiogr 2017; 30(9):886 – 95. doi: 10.1016/j.echo.2017.05.001.

30. Clegg SD, Chen SJ, Nijhof N, Kim MS, Salcedo EE, Quaife RA et al. Integrated 3D echo-x ray to optimize image guidance for structural heart intervention. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8(3):371 – 4. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.024.

31. Faletra FF, Pozzoli A, Agricola E, Guidotti A, Biasco L, Leo LA et al. Echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging for transcatheter mitral valve repair guidance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018. doi: 10.1093/ehjci/jey067.

32. Horn P, Hellhammer K, Minier M, Stenzel MA, Veulemans V, Rassaf T et al. Deep sedation Vs. general anesthesia in 232 patients undergoing percutaneous mitral valve repair using the MitraClip®system. Catheter Cardiovasc Interv 2017; 90(7):1212 – 9. doi: 10.1002/ccd.26884.

33. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. J Am Coll Cardiol 2012; 59(2):130 – 9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.067.

34. Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122(4):674 – 81. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.

35. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P et al. The EVEREST II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. Am Heart J 2010; 160(1):23 – 9. doi: 10.1016/j.ahj.2010.04.009.

36. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14(7):611 – 44. doi: 10.1093/ehjci/jet105.

37. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010; 11(4):307 – 32. doi: 10.1093/ejechocard/jeq031.

38. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18(12):1440 – 63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European

Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27):2129 – 200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

40. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: Safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009; 54(8):686 – 94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.077.
41. Alegria-Barrero E, Chan PH, Foin N, Syrseloudis D, Tavazzi G, Price S et al. Concept of the central clip: When to use one or two MitraClips®. EuroIntervention 2014; 9(10):1217 – 24. doi: 10.4244/EIJV9I10A204.
42. Kische S, Nienaber C, Ince H. Use of four MitraClip devices in a patient with ischemic cardiomyopathy and mitral regurgitation: "zipping by clipping". Catheter Cardiovasc Interv 2012; 80(6):1007 – 13. doi: 10.1002/ccd.23431.
43. Rahimtoola SH. Current Evaluation and Management of Patients With Mitral Stenosis. Circulation 2002; 106(10):1183 – 8. doi: 10.1161/01.CIR.0000029210.14716.01.
44. Craig R. Ramsay, Adrian M. Grant, Sheila A. Wallace, Paul H. Garthwaite, Andrew F. Monk and Ian T. Russell. Assessment of the learning curve in health technologies: a systematic review. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2000; (16):1095 – 108.
45. Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, Petrova I, Drasutiene A, Dequarti MC et al. Role of real-time three dimensional transoesophageal echocardiography as guidance imaging modality during catheter based edge-to-edge mitral valve repair. Heart 2013; 99(16):1204 – 15. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302527.
46. Gafoor S, Franke J, Bertog SC, Lam SCC, Vaskelyte L, Hofmann I et al. Use Of A Novel Echo-fluoroscopy Overlay System For Percutaneous Mitral Valve Intervention. J Am Coll Cardiol 2013; 62(18):B42. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.862.
47. Jungen C, Zeus T, Balzer J, Eickholt C, Petersen M, Kehmeier E et al. Left Atrial Appendage Closure Guided by Integrated Echocardiography and Fluoroscopy Imaging Reduces Radiation Exposure. PLoS ONE 2015; 10(10):e0140386. doi: 10.1371/journal.pone.0140386.
48. Afzal S, Veulemans V, Kleinebrecht L, Stuewe D, Balzer J, Polzin A et al. Fusion Imaging During the Interventional Closure of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects: Mandatory or Superfluous? JACC: Cardiovascular Imaging 2018. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.007.
49. González Gómez A, Hernández-Antolín R, Zamorano JL. Eco-X Ray Fusion for Transseptal Puncture. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2015; 68(8):714. doi: 10.1016/j.rec.2014.09.024.
50. Kim MS, Bracken J, Nijhof N, Salcedo EE, Quaife RA, Messenger JC et al. Integrated 3D Echo-X-Ray navigation to predict optimal angiographic deployment projections for TAVR. JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7(8):847 – 8. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.01.022.
51. Eskandari M, Dworakowski R, Byrne J, Wendler O, MacCarthy P, Monaghan M. Use of Fluoroscopy-Echocardiography Fusion Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement. Echocardiography 2016; 33(7):1108 – 12. doi: 10.1111/echo.13233.

52. Takaya Y, Akagi T, Nakagawa K, Ito H. Integrated 3D Echo-X-Ray Navigation Guided Transcatheter Closure of Complex Multiple Atrial Septal Defects. JACC Cardiovasc Interv 2016; 9(12):e111-2. doi: 10.1016/j.jcin.2016.03.014.

53. Pozzoli A, Zuber M, Taramasso M, Kuwata S, Maisano F. 3D echo-fluoro fusion imaging to guide Cardioband transcatheter mitral annuloplasty. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018. doi: 10.1093/ehjci/jey062.

54. Balzer J, Zeus T, Blehm A, Westenfeld R, Lichtenberg A, Kelm M et al. Intraprocedural online fusion of echocardiography and fluoroscopy during transapical mitral valve-in-valve implantation. Can J Cardiol 2015; 31(3):364.e9-364.e11. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.011.

55. Fagan TE, Truong UT, Jone P-N, Bracken J, Quaife R, Hazeem AAA et al. Multimodality 3-dimensional image integration for congenital cardiac catheterization. Methodist Debakey Cardiovasc J 2014; 10(2):68 – 76.

56. Jone P-N, Ross MM, Bracken JA, Mulvahill MJ, Di Maria MV, Fagan TE. Feasibility and Safety of Using a Fused Echocardiography/Fluoroscopy Imaging System in Patients with Congenital Heart Disease. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29(6):513 – 21. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.014.

57. Hadeed K, Hascoët S, Karsenty C, Ratsimandresy M, Dulac Y, Chausseray G et al. Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in children with congenital heart disease. Arch Cardiovasc Dis 2018. doi: 10.1016/j.acvd.2018.03.006.

58. Sündermann SH. Verwendung konventioneller bildgebender Verfahren zur patientenspezifischen Therapieplanung und Therapiesimulation bei der Behandlung von Erkrankungen der Mitralklappe und der Aortenklappe [Habilitationsschrift]. Berlin: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2016.

59. Afzal S, Kleinebrecht L, Hellhammer K, Veulemans V. First-in-man: Successful interventional closure of severe paravalvular leakage after surgical rapid deployment aortic valve replacement. Eur Heart J 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy091.

60. Gärtner C, Heinrich C, Hrsg. Fallstudien zur Digitalen Transformation: Case Studies für die Lehre und praktische Anwendung. Wiesbaden: Springer Gabler; 2018. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-658-18745-3.

61. Afzal S, Soetemann D, Nijhof N, Kelm M, Zeus T. First experience with real-time 3D anatomical fusion imaging during left atrial appendage occluder implantation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18(6):719 – 20. doi: 10.1093/ehjci/jex030.

62. Biaggi P, Nijhof N, Corti R. Automated anatomical intelligence: Next-generation fusion imaging during structural heart interventions. Eur Heart J 2017; 38(18):1412. doi: 10.1093/eurheartj/ehw503.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein außerordentlicher Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Tobias Zeus für die Ermöglichung dieser Arbeit und der Überlassung des Themas, sowie der angenehmen Zusammenarbeit und Herrn Prof. Dr. Ostendorf für die Mitbetreuung.

Mein besonderer Dank geht an Dr. Shazia Afzal, die mich von Beginn der Arbeit an begleitet hat und sich unentwegt Zeit für eine intensive Betreuung nahm.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe der Sektion „Strukturelle Herzerkrankung “, die mich herzlich aufnahm und unterstützte.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung, sowie meinem Bruder und meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.