

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-
Heine-Universität Düsseldorf

Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Sicherheit und Wirksamkeit der
intraprozeduralen Echtzeit-
Fusionsbildgebung aus Echokardiographie
und Fluoroskopie mittels EchoNavigator
Release II Software während der LAA
Occluder Implantation**

Dissertation

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

vorgelegt von
Dominique Stüwe

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

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Meinen Eltern

Zusammenfassung (deutsch)

Zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen weltweit gehört heutzutage das Vorhofflimmern (VHF). Aufgrund individueller Risikofaktoren stellt die herkömmliche Standardtherapie mittels oraler Antikoagulantien nicht für jeden Patienten die optimale Therapieoption dar. Eine zunehmend genutzte Alternative zur Schlaganfall-Prophylaxe für Patienten mit VHF stellt der minimal-invasive, interventionelle Verschluss des linken Herzohres (LAA) dar. Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko unter oralen Antikoagulantien aufweisen profitieren von diesem interventionellen Eingriff. Der LAA-Verschluss mittels Occluder- Implantation erfordert dabei aufgrund der Komplexität des Eingriffes und der notwendigen Präzision bei der Durchführung sowohl die 2D/3D Echokardiographie als auch die Fluoroskopie. Um die Implantation des Vorhofohrverschlusses erfolgreich durchzuführen bedarf es daher einer multimodalen Bildgebung. Die Fusionsbildgebung mittels der EchoNavigator Release II (ENII) Software (Firma Philips, Niederlande) erlaubt die Überlagerung des transösophagealen Echobildes auf das Röntgenbild in Echtzeit und erleichtert somit die Prozedur für den Interventionalisten. Anhand dessen kann der Untersuchende einen Einblick in die wichtigen anatomischen Strukturen gewinnen. Die Fusion von Echokardiographie und Fluoroskopie erleichtert daher den Eingriff und unterstützt den Interventionalisten während der entscheidenden prozeduralen Schritte.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit des EN II während der LAA Occluder-Implantation zu untersuchen. In dieser klinischen Studie wurden eine Kontrollgruppe (EN-) und eine EchoNav-Gruppe (EN+) gegenübergestellt und miteinander verglichen. Betrachtet wurde dabei als primärer Endpunkt die Sicherheit der EN II- Nutzung anhand des Auftretens von Komplikationen während des stationären Aufenthaltes. Als Betrachtungspunkte wurden hier zum Einen der Prozedurerfolg, als auch das Auftreten von Perikardergüssen, Blutungskomplikationen, Gefäßkomplikationen, ischämischen/hämorrhagischen Schlaganfällen, Herzrhythmusstörungen, Dislokationen der Occluder als auch die Todesfälle untersucht. Sekundäre Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Software waren Parameter, die im direkten Zusammenhang mit der Intervention stehen. Dazu zählten die Gesamtprozedurdauer (GPD), die Zeit bis zur transseptalen Punktion (TSP), die Kontrastmittelmenge, das Flächendosisprodukt sowie die Durchleuchtungszeit. Untersucht wurden dabei Patienten im Zeitraum von 2014 bis 2016, die von einem Team aus erfahrenen Interventionalisten und geübten Echokardiographie-Nutzern behandelt wurden. In dieser Studie wurden insgesamt 34 Patienten aus der Kontrollgruppe (EN-) und 121 Patienten aus der EchoNav- Gruppe (EN+) rekrutiert.

Bezüglich der Sicherheit zeigten sich im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen. Bei der Analyse der sekundären Endpunkte zeigten sich in der EN + Gruppe signifikante Unterschiede bei der TSP als auch in der GPD und der Menge an genutztem Kontrastmittel. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Durchleuchtungszeit und dem Flächendosisprodukt festgestellt werden. Darüber hinaus wurden beide Gruppen nach 3 und 6 Monaten im Rahmen eines Follow-Ups untersucht. Betrachtet wurden hierbei die Lage des Occluders, sowie mögliche Restshunts oder Thromben im linken Vorhofohr. Es konnten hier in keiner der beiden untersuchten Gruppen Interventions- oder Implantats-bezogene Komplikationen aufgezeichnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Echtzeit- Fusionsbildgebung mittels EN II eine sichere und wirksame Anwendung während der LAA Occluder-Implantation darstellt.

Zusammenfassung (englisch)

One of the most common heart arrhythmia in today's population is the atrial fibrillation (AF). Due to individual risk factors, the conventional therapy with new oral anticoagulants is not the most suitable treatment for every patient. An increasingly used alternative to the stroke prophylaxis for patients with AF is the minimally invasive interventional closure of the left atrial appendage. Patients who suffer from an increased bleeding risk among oral anticoagulants benefit from this interventional procedure. The implantation of the occluder device requires both 2D/3D echocardiography and fluoroscopy as the procedure is a very complex intervention which needs to be done very precisely.

To successfully perform the left atrial appendage closure a multimodal imaging technique is required. Fusion imaging using the EchoNavigator Release II (ENII) software (Philips, Netherlands) allows a real-time fusion of transesophageal echocardiography and fluoroscopy, thus facilitating the procedure for the interventionalist. Based on this, the examiner can gain insight into the anatomically important structures, which are automatically projected onto the X-ray image. The fusion of echocardiography and fluoroscopy facilitates the procedure and assists the interventionalist during the crucial procedural steps, e.g. the transseptal puncture (TSP).

The aim of this retrospective study was to investigate the safety and efficacy of EN II during LAA occluder implantation. In this clinical study a control group (EN-) and an EchoNav group (EN+) were compared. The primary endpoint in this study is represented by the safety of EN II use based on the occurrence of complications during inpatient treatment.

The most important aspects of this scientific issue were the success of the procedure as itself as well as the occurrence of pericardial effusion, bleeding complications, vascular complications, ischemic/haemorrhagic strokes, heart arrhythmias, dislocations of the occluders as well as intervention related deaths. In addition to the previous aspects the secondary endpoints assess the effectiveness of this software analyzing different parameters of the intervention. These endpoints include the total procedure time, the time to transseptal puncture, the amount of contrast agent, the radiation exposure and the fluoroscopy time. Patients were examined in the period from 2014 to 2016 treated by a team of experienced interventionalists and echocardiography users. In this study 34 patients from the control group (EN-) and 121 patients from the EchoNav group (EN+) were recruited.

In terms of safety there were no significant differences concerning complications between the two groups. In the analysis of secondary endpoints, the EN+ group showed significant differences in TSP as well as in the total procedure time and the amount of contrast agent. There were no significant differences in fluoroscopy time and radiation exposure. As part of a follow-up both groups were examined 3 and 6 months after the intervention. The position of the occluder as well as possible remaining shunts or thrombi in the left atrial appendage were evaluated. No intervention or implant-related complications could be recorded in either group. In summary real-time fusion imaging using EN II provides safe and effective utilisation during LAA occluder implantation.

Abkürzungsverzeichnis

AV	Atrioventrikulär
ASD	Atrium-Septum-Defekt
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DL	Durchleuchtung
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EN	EchoNavigator
FDP	Flächendosisprodukt
GPD	Gesamtprozedurdauer
INR	International Normalized Ratio
KM	Kontrastmittel
LAA	linkes Vorhofohr (left atrial appendage)
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
PCI	perkutane Koronarintervention
PFO	Perforiertes Foramen Ovale
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TSP	Transseptale Punktion
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CHA2DS2-VASc-Score	3
Abb. 2: Darstellung der 3D Echokardiographie	9
Abb. 3: Patientenkonsortium	15
Abb. 4: Darstellung der kurzen Achse (short axis view)	17
Abb. 5: Bikavale Ansicht	18
Abb. 6: Visualisierung der Kathetersysteme und des Occluder.....	19
Abb. 7: Darstellung der Echtzeit-Fusionsbildgebung.....	20
Abb. 8: Fusionsbildgebende Darstellung mittels EchoNavigator Release II.....	20
Abb. 9: Darstellung des Katheters während der LAA Occluder Implantation	22
Abb. 10: Lagekontrolle zur optimalen Positionierung des Occluders im Vorhofsohr	22
Abb. 11: Patientencharakteristika	30
Abb. 12: Darstellung der Komplikationen.....	34
Abb. 13: Darstellung der Prozedurdauer	37
Abb. 14: Darstellung der Zeit bis zur Transseptalen Punktion	37
Abb. 15: Darstellung der Kontrastmittelmenge	38
Abb. 16: Darstellung der Durchleuchtungsdauer	38
Abb. 17: Darstellung des Flächendosisproduktes.....	39
Abb. 18: Lernkurve unter Anwendung des EchoNavigator Release II.....	40
Abb. 19: Errechnung des Korrelationskoeffizienten	40
Abb. 20: Anatomical Intelligence	51

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorhofflimmern: Inzidenz und Definitionen	1
1.2	Therapie.....	4
1.2.1	medikamentöse Therapie	4
1.2.2	interventionelle Therapie	5
1.2.3	Schlaganfallprophylaxe	5
1.3	Scores zur Risikoabschätzung.....	8
1.4	periinterventionelle Bildgebung.....	8
1.5	Ziele der Arbeit	13
2	Material & Methoden	13
2.1	Studiendesign	13
2.2	Patientenkollektiv.....	14
2.3	EchoNavigator Release II Software	15
2.3.1	Funktionsweise	15
2.3.2	Technische Erläuterungen.....	19
2.4	Methoden & Ablauf	21
2.4.1	LAA Occluder-Implantation.....	21
2.4.2	Ermittlung der Endpunkte.....	23
2.4.3	Patientencharakteristika	24
2.4.4	Statistische Auswertung.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Beobachtungsschwerpunkte.....	27
3.2	Patientencharakteristika	28
3.3	Primäre Endpunkte.....	30
3.4	Sekundäre Endpunkte.....	34
4	Diskussion	40
5	Schlussfolgerung	53
6	Literaturverzeichnis	54
7	Danksagung	1

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern: Inzidenz und Definitionen

Durch den demographischen Wandel der vergangenen Jahre muss sich jedes menschliche Individuum mit zunehmendem Alter mit mehr Erkrankungen und Einschränkungen im Alltag auseinandersetzen. Ein Großteil dieser Erkrankungen stammt dabei aus dem Bereich der Kardiologie und begleitet die Betroffenen oft über Jahre hinweg. Zu diesen kardiologischen Krankheitsbildern gehört auch das Vorhofflimmern (VHF). Als die weltweit am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung (ca. 1-2 % der Weltbevölkerung) nimmt das Vorhofflimmern auch in Deutschland einen großen Stellenwert mit etwa 300.000 Betroffenen ein (1).

Das Vorhofflimmern bezeichnet eine Herzrhythmusstörung, die durch eine Dysregulation der Vorhofaktion verursacht wird. Dieses äußert sich in einer unregelmäßig ablaufenden Vorhoferregung, die durch Triggerung verschiedener elektrisch aktiver Zentren zu kreisenden Erregungen führt. Diese unkoordinierte Vorhofaktivierung verhindert eine regelmäßige Vorhofkontraktion. Bei normaler Leitfähigkeit des AV-Knotens, einer Leitungsbahn zwischen dem Vorhof und der Herzkammer, werden diese unkoordinierten Vorhofaktionen tachykard auf die Kammern übertragen. Durch dieses immer wiederkehrende Re-Entry-Phänomen wird dafür gesorgt, dass sich das VHF selbstständig aufrechterhält und einen pro-arrhythmogenen „Circulus vitiosus“ einleitet (2). Es wird somit zum Einen eine Tachykardie als auch ein unregelmäßig generierter Herzrhythmus übertragen, eine sogenannte Arrhythmie. Daher spricht man bei einem Vorhofflimmern definitionsgemäß von einer Tachyarrhythmia absoluta.

Zu den gefährlichen Komplikationen, die als Folge eines Vorhofflimmerns auftreten können seien die Herzinsuffizienz und insbesondere das erhöhte Schlaganfallrisiko genannt.

VHF wird in 4 Kategorien unterteilt: Zum Einen sprechen wir vom erstmaligen Auftreten des VHF, wenn dieses erstmals im EKG detektiert wurde und zuvor nicht bekannt war. Dauert das VHF länger an, terminiert sich aber innerhalb von 7 Tagen selbstständig, so

bezeichnet man dies als paroxysmales Vorhofflimmern. Lässt sich bei den Patienten eine dauerhafte Dysregulation der Vorhofaktion feststellen, welche nicht selbstständig limitiert wird, aber medikamentös konvertiert werden kann, spricht man von persistierendem Vorhofflimmern. Als Maximalvariante wird das permanente VHF beschrieben, welches sich nicht durch Kardioversion jeglicher Art konvertieren lässt (3). Das klinische Erscheinungsbild des Vorhofflimmerns kann sich in allen vier Kategorien manifestieren. Häufig beklagen Patienten Herzklopfen, Schwindel sowie Synkopen. Weist der Patient darüber hinaus noch ein vermindertes Herzminutenvolumen auf, so lässt sich hier häufig zusätzliche Dyspnoe feststellen. Diese kommt durch eine geringere Pumpleistung des Herzens pro Minute und daraus resultierender verminderter Sauerstoffversorgung des Körpers zustande (4). In Bezug auf diesen Symptomkomplex wird deutlich, dass diese Erkrankung zu einer leichten bis beträchtlichen Einschränkung im alltäglichen Leben führen kann.

Ein bedeutsames Problem des Vorhofflimmerns ist die Bildung von Thromben im linken Vorhof, welche dazu führt, dass ein hohes Risiko von arteriellen Embolien im Herzkreislauf-System gegeben ist. Betrachtet man die Statistiken zu dem Auftreten von Schlaganfällen, so fällt auf, dass rund 20% aller Schlaganfälle durch Vorhofflimmern ausgelöst werden (5).

Das Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalles hängt dabei mit dem jeweiligen Ausprägungsgrad der Herzrhythmusstörung zusammen: Patienten, die an idiopathischem paroxysmalen VHF erkrankt sind haben ein geringeres Embolierisiko, sofern sich ihr Herzrhythmus innerhalb von 48 Stunden wieder normalisiert. Ist der Patient jedoch von persistierendem oder permanenten VHF betroffen, so lässt sich hier ein immens hohes Embolierisiko feststellen (5).

Bei der Betrachtung der Komplikationen gibt es Faktoren, die das Risiko einer Embolie erhöhen. Zu diesen zählen ein Alter über 75 Jahre, ein früherer Herzinfarkt oder eine Transistorische ischämische Attacke, eine stattgehabte Thromboembolie, eine Herzinsuffizienz, ein Herzklappenersatz, eine Mitralklappenstenose, ein arterieller Hypertonus und ein Diabetes mellitus (2). Sofern bei dem Patienten eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt wurde, gibt es hier ebenfalls Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Apoplex. Relevante Befunde sind ein

vergrößerter Vorhof, sichtbare Thromben im Vorhof, spontaner Echokontrast, sowie eine verminderte Flussgeschwindigkeit (< 20 cm /s) im Vorhofrohr (6).

Um eine verbesserte prognostische Einschätzung für den Patienten treffen zu können haben sich einige Risikoklassifikationen etabliert, welche hinweisgebend für ein erhöhtes Apoplex- Risiko sind. Die wichtigste Klassifikation ist die sogenannte CHA2DS2-VASc-Score Klassifikation des Euro Heart Survey on AF (7). Ziel dieser Klassifikation ist eine Risikoabschätzung für einen möglichen Schlaganfall anhand von sieben zu beurteilenden Charakteristika treffen zu können. Hierzu zählen die in der unten abgebildeten Abb.1 aufgeführten Punkte. Jeder Risikofaktor ergibt hierbei einen Punkt mit Ausnahme des Alters über 75 Jahre und einem stattgehabten Schlaganfall in der Anamnese, welche jeweils mit zwei Punkten in die Analyse eingehen (7).

CHA2DS2-VASc- Risikokomponente	Punktwert	Score	Schlaganfallrisiko auf den Score bezogen (%)
Congestive heart failure=			
Herzinsuffizienz, verminderte Auswurf fraktion	1	0	0
Hypertension= Bluthochdruck	1	1	1,3
Age >75= Alter >75	2	2	2,2
Diabetes= Diabetes	1	3	3,2
Stroke= Schlaganfall, TIA	2	4	4
Vacular Disease= Gefäßerkrankungen	1	5	6,7
Age 65-74= Alter 65-74	1	6	9,8
Sexual category, female= weibliches Geschlecht	1	7	9,6
		8	6,7
		9	15,2

Abb. 1: CHA2DS2-VASc-Score: Risikofaktoren und Punkteverteilung, European Society of Cardiology (7)

Unter Berücksichtigung des CHA2DS2-Vasc- Score wird dabei ab einem Wert von 2 bei den männlichen Patienten und bei weiblichen Patientinnen ab einem Wert von 3 eine blutverdünnende Therapie zur Behandlung des Vorhofflimmerns empfohlen (7). Ein Punktwert von 2 bei Männern beziehungsweise 1 bei Frauen stellt hierbei eine Grenzsituation dar. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten von einer antithrombotischen Therapie mittels oraler Antikoagulantien profitieren würden. Hier gilt es jedoch das individuelle Nutzen- Risiko- Profil des Patienten sowie dessen Blutungsrisiko mit in die Therapieentscheidung zu integrieren (7).

Abschließend ist festzuhalten, dass es sich bei dem Vorhofflimmern um ein komplexes kardiologisches Krankheitsbild handelt, welches unter Umständen zu starken Einschränkungen und lebensbedrohlichen Komplikationen für den Betroffenen führen kann. Daher ist eine frühzeitige Therapie bei diesem Krankheitsbild wichtig.

1.2 Therapie

1.2.1 medikamentöse Therapie

Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahre 2016 lässt sich die Behandlung dieser Herzrhythmusstörung in zwei Strategien unterteilen: Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle. Je nach Ausprägungsgrad der Erkrankung kann diese medikamentös oder interventionell behandelt werden (7). Der folgende Abschnitt beschäftigt sich zunächst mit den pharmakologischen Therapieansätzen.

Ausschlaggebender Faktor für die Wahl der Therapieoption ist dabei die Symptomatik des Patienten. Zur Beurteilung der Beschwerdesymptomatik hat sich der EHRA- Score der European Heart Rhythm Association (EHRA) etabliert (7). Festgelegt wurde hier eine Klassifikation von EHRA 1 = keine Symptomatik und keine Einschränkungen, EHRA 2 = milde Symptome ohne Beeinträchtigungen, EHRA 3 = schwere Beschwerden und EHRA 4 = massivste Beschwerden mit starken Einschränkungen. Je stärker die Manifestation des Beschwerdebildes, desto umfassender erstreckt sich daher das therapeutische Konzept.

Beide Therapieansätze verfolgen das Ziel, die Symptomatik des Betroffenen zu lindern und somit seine eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern (7). Beim erstmaligen Auftreten dieser Herzrhythmusstörung hat die Wiederherstellung des Sinusrhythmus oberste Priorität. Zu den hier verwendeten Therapeutika zählen Betablocker, Kalziumantagonisten, Digitalispräparate oder Klasse I Antiarrhythmika (7).

Der zweite Pfeiler beschäftigt sich mit der Wiederherstellung des korrekten physiologischen Rhythmus des Patienten. Für dieses Therapieziel kann sowohl eine medikamentöse als auch elektrische Kardioversion in Betracht gezogen werden. Bei der medikamentösen Kardioversion finden dabei vor allem Vernakalant und Amiodaron in intravenös applizierter Form ihre Anwendung (8).

1.2.2 interventionelle Therapie

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns haben sich neben der medikamentösen Therapie auch interventionelle Ansätze etabliert, die in erster Linie das Ziel der Rhythmuskontrolle verfolgen. Um der Übertragung unregelmäßiger Erregungen entgegenzuwirken kann man mittels eines Spezialelektrokatheters die reizleitende Struktur veröden (9). Diese Vorhofflimmern-induzierende Struktur befindet sich meistens am Übergang von den Lungenvenen in den linken Vorhof. Bei dieser sogenannten Pulmonalvenen-Isolation wird die Muskulatur, die vorhofnah gelegen ist, beispielsweise durch eine Hochfrequenz- Katheterablation verödet. Somit wird die Manifestation dieser unregelmäßigen Übertragung unterbrochen und das Vorhofflimmern gehemmt.

1.2.3 Schlaganfallprophylaxe

Die weiteren therapeutischen Verfahren zur Behandlung des VHF beschäftigen sich mit der Schlaganfallprophylaxe. Diese kann sowohl medikamentös mittels Antikoagulantien, als auch interventionell im Rahmen eines LAA Verschlusses bzw. einer LAA Resektion erfolgen.

Da es nach neuen Erkenntnissen etwa alle 10 Sekunden zu einem Schlaganfall infolge der Manifestation eines Vorhofflimmerns kommt, ist die frühzeitige Diagnosestellung und die daraus resultierende Therapieeinleitung von großer Bedeutung, um der Entstehung eines Schlaganfalles entgegen zu wirken (10). Insgesamt sind in Deutschland etwa 1,8 Millionen Menschen von dieser Herzrhythmusstörung betroffen. Daraus ergeben sich im Schnitt 40.000-52.000 Patienten jährlich, die einen Schlaganfall erleiden (10). In Abhängigkeit der zuvor beschriebenen Risikofaktoren ergibt sich daraus eine hohe Anzahl an potentiellen Schlaganfallpatienten. Dieses Risiko wird zusehends größer, wenn das VHF nicht therapiert wird und keine Schlaganfallprophylaxe initiiert wird (10). Bei unbehandelter Erkrankung steigt das Risiko auf bis zu 8 % pro Jahr. Demnach erleiden 8 von 100 Betroffenen mit VHF pro Jahr einen Schlaganfall (11). Dennoch erhalten etwa 40% der Patienten keine orale Antikoagulation, wodurch wie zuvor dargelegt das Risiko eines Schlaganfalls fortbestehend erhöht ist. Reddy et al. stellten dies in ihrer 2014 erschienen Arbeit zum Thema „Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern“ fest: „Indeed, approximately 40% of eligible patients do not receive anticoagulation, leaving them at substantial risk for stroke.“ (12).

Medikamentöse Prophylaxe

Die medikamentöse Schlaganfallprophylaxe kann unter Nutzung oraler Antikoagulantien die meisten ischämischen Schlaganfälle bei betroffenen Patienten verhindern. Laut Trappe führe eine Therapie mittels oraler Antikoagulantien zu einer Risikoreduktion von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF von bis zu 64% (12). In Abhängigkeit ihres klinischen Risikos gemessen an dem CHADSVASC-Score erfolgt die Therapieentscheidung (7). Patienten ohne Risikofaktoren benötigen keine antithrombotische Therapie mittels Antikoagulantien. Diejenigen, die jedoch einen Wert ≥ 2 aufweisen, profitieren von der Einleitung einer medikamentösen Schlaganfallprophylaxe (7). Für männliche Patienten mit einem Wert ≥ 2 wird mit dem Empfehlungsgrad IA eine Thromboembolie-Prophylaxe empfohlen. Weibliche Patientinnen profitieren bei gleichem Empfehlungsgrad ab einen Wert von ≥ 3 . Bei Patienten mit einem Wert von 1 ist es wichtig den individuellen Nutzen im Vergleich zum möglichen Blutungsrisiko unter antithrombotischer Therapie abzuwägen (7).

Wird sich bei einem Patienten für eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe entschieden, so können hier neue orale Antikoagulantien (NOAK) wie Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban als auch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon verwendet werden. Therapie der Wahl ist heutzutage die Medikation mittels NOAK basierend auf einem Evidenzgrad IA (3).

Routinemäßige Blutabnahmen zur Gerinnungskontrollen und Dosisanpassungen sind bei der Nutzung von NOAKs nicht mehr erforderlich, wodurch sie besser steuerbar für den behandelnden Arzt werden. Both und Kojoda stellten bereits 2017 heraus, dass „die neuen Antikoagulantien [...] thromboembolische Ereignisse infolge Vorhofflimmerns im Mittel klinisch relevant besser verhindern als die Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten.“ (13).

Neben den bisher genannten Pharmaka finden die Thrombozytenaggregationshemmer selten ihren Einsatz, da sie den Antikoagulantien unterlegen sind und aufgrund ihrer Neben- und Wechselwirkungen nicht standardmäßig verwendet werden sollten (Empfehlungsgrad IIIB) (7).

Interventionelle Schlaganfallprophylaxe

Bei Patienten, bei denen aufgrund von Vorerkrankungen oder anderen Kontraindikationen eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe nicht möglich ist, stellt der Verschluss des linken Herzohres (LAA) eine Alternative dar (14).

Hauptansatzpunkt dieses neueren, interventionellen Verfahrens stellt der Verschluss eines bestimmten Areals im Bereich des Herzens dar : Es handelt sich hierbei um eine Muskeltasche, die mit dem linken Vorhof verbunden ist. Bei herzkranken Patienten, die an Vorhofflimmern erkrankt sind, kann hier die Hauptquelle für die Entstehung von Blutgerinnseln lokalisiert werden wie bereits Chanda et al. in ihrer Veröffentlichung beschrieben haben: „The left atrial appendage (LAA) appears to be the source of thrombus formation in the vast majority of these patients.“ (15). Auch Reddy et al. stellten dies in ihrer Arbeit heraus: „Echocardiographic and autopsy studies suggested that the left atrial appendage (LAA) is the major source of thromboembolism in patients with AF, leading to development of mechanical approaches to close the LAA“ (12).

Um der Gefahr eines Blutgerinnsels und dessen Folgeerscheinungen vorzubeugen, kann der interventionelle LAA Verschluss bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien zur Anwendung kommen. Ein Geflecht aus Nitinol und Goretex, der sogenannte Occluder, verschließt dabei das linke Herzohr und verhindert somit die Thrombenbildung (16).

Es wird ein minimalinvasiver venöser Zugang an der Leiste gewählt und dem Patienten über das venöse System nach Überwindung des interatrialen Septums der Occluder implantiert. Auf das genaue Vorgehen wird in Kapitel 2.2.2 eingegangen.

Dass diese Art von Intervention eine echte Alternative zur bisherigen medikamentösen Schlaganfallprophylaxe darstellt, stellten bereits Chanda et al. heraus. In ihrer 2017 erschienenen Veröffentlichung „Left atrial appendage closure for stroke prevention“ (15) wird herausgearbeitet, dass die Notwendigkeit zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF dringend indiziert ist, da deren Risiko für die Ausprägung von Folgeerkrankungen wesentlich erhöht ist. Da die medikamentöse Therapie mit Nebenwirkungen und Limitationen behaftet ist, wird nach Chanda et al. der LAA Verschluss in Zukunft wesentlich mehr Anwendung finden: NOAKs „...have their own issues with renal failure, age and body weight. In the future, percutaneous exclusion of the LAA will be safer and more readily available.“ (15). Auch Chow et al. unterstützen

diese Hypothese und proklamierten in ihrer 2017 erschienen Arbeit: „percutaneous LAA closure is an increasingly used treatment strategy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation.“ (17).

Für Patienten mit Kontraindikationen für eine Langzeit- Einnahme von NOAKs gäbe es demnach eine IIB Empfehlung zur Durchführung des LAA Verschlusses basierend auf den Empfehlungen der ESC. In der prospektiven 4 Jahres- Studie von PROTECT AF wurde herausgefunden, dass Patienten mit LAA Verschluss weniger hämorrhagische Schlaganfälle entwickelt haben und die Gesamtmortalität bei besagten Patienten im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten niedriger war (18).

1.3 Scores zur Risikoabschätzung

Um im weiteren Verlauf das Risiko für schwere Blutungen unter oraler Antikoagulation abschätzen zu können, eignet sich der sogenannte HAS-Bled Score. Folgende Charakteristika werden hier inkludiert: Hypertonie (= H), Abnormale Nieren/Leberfunktion (=A), Schlaganfall in der Anamnese (=S), Blutung in der Anamnese (=B), Labile INR- Einstellung (=L) , Alter > 65 Jahre (=E(elderly)) und Medikamente/Alkohol (=D(drugs)). Da jeder Aspekt mit einem Punkt bewertet werden kann, ergibt sich somit eine maximale Punktzahl von 9 Punkten. Bei einer Punktzahl von mehr als 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation auszugehen (19). Diese Klassifikationen stellen somit eine Entscheidungshilfe bei der Festlegung der geeigneten Therapie für den individuellen Patienten dar.

1.4 periinterventionelle Bildgebung

Die erfolgreiche und sichere Durchführung von Interventionen im Bereich von strukturellen Herzerkrankungen benötigt eine multimodale Bildgebung. Hierbei handelt es sich häufig um eine Kombination aus Fluoroskopie und Echokardiographie, die dem Interventionalisten eine kontrollierte Führung von Katheterequipment und Devices erlaubt. Die zwei- und dreidimensionale Echokardiographie gewinnt hierbei immer mehr an Bedeutung, da sie zur optimalen Darstellung anatomischer Strukturen und Gewebe gut geeignet ist (20). Die Fluoroskopie hingegen ist zur Visualisierung der Materialien erforderlich.

Eine solche kombinierte, bildliche Darstellung der wichtigsten Interessenschwerpunkte wird insbesondere bei der Therapie von atrialen Septumdefekten (ASD), offenem Foramen Ovale (PFO) sowie dem Verschluss des linken Herzohres (LAA) benötigt. Vergleicht man die herkömmliche Vorgehensweise mittels Fluoroskopie bei den Koronareingriffen am Herzen mit dem Vorgehen bei strukturellen Herzerkrankungen fällt folgendes auf: Während die Priorität bei Koronareingriffen ganz klar auf der Visualisierung von Kathetern und den Gefäßen liegt, benötigt man bei Interventionen, welche die strukturellen Herzerkrankungen betreffen, zusätzliche Informationen über die Anatomie des Herzens. Aufgrund der Komplexität der Krankheitsbilder ist man neben der Darstellung von Materialien und kontrastmittelgefüllten Gefäßen auch unbedingt auf die dauerhafte Visualisierung von anatomischen Gegebenheiten angewiesen, welche durch die Echokardiographie gewährleistet werden kann. Eine solche dreidimensionale Darstellung mittels TEE am Beispiel des EchoNavigator Release II ist in Abb. 2 dargestellt. Dem Interventionalisten kann so ein möglichst realitätsgetreuer Einblick über das zu behandelnde Gebiet geliefert werden.



Abb. 2: Darstellung der 3D Echokardiographie (unter Nutzung der EchoNavigator Release II Software), UKD

Diese technischen Anforderungen führten bisher letztendlich dazu, dass der Interventionalist beide Bildmodalitäten auf zwei separaten Bildschirmen sieht, die er mental fusionieren muss um einen gesamten Überblick über die Gegebenheiten zu erlangen. Diese mentale Rekonstruktion, die sehr viel Konzentration und Wissen verlangt, kann nun mit dem EchoNavigator I/II automatisch und in Echtzeit als Fusion beider Bilder generiert werden (21).

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Fusionsbildgebung aus transösophagealer, dreidimensionaler Echokardiographie und Fluoroskopie beim interventionellen Vorhofohrverschluss durch eine spezielle Software, den sogenannten EchoNavigator II. Basierend auf den Erfahrungen und Untersuchungen mit dieser neuen Software und ihrem Vorläufermodell wurden dazu erste Daten von Qarife et al. 2014 veröffentlicht. In dieser Studie wurde herausgefunden, dass das einfache Konzept aus direkter Visualisierung von zwei Bildmodalitäten ein sicheres und effizientes Arbeiten, sowie eine verbesserte Koordination für den Interventionalisten zulässt (22). In der im Januar 2014 erschienen Veröffentlichungen wird zunächst erklärt, inwiefern diese neue Technik dem Interventionalisten zu Nutzen kommt: Die Kombination von fluoroskopischen und echokardiographischen Bildern machte zuvor zwei separate Bildschirme und die kognitive Leistung einer mentalen Fusion beider Bilder erforderlich. Eine Fusion beider Bildmodalitäten in Einem ermöglicht nun die Darstellung von Rotationen im dreidimensionalen Raum sowie die Orientierung in diesem. Dass diese Art des technischen Fortschrittes nun immer mehr Anwendung findet und sich für die Behandlung struktureller Herzerkrankungen eignet zeigten auch Clegg et al.: „Registration of RT 3D TEE and fluoroscopy provides real-time simultaneous interactive imaging in 2 modalities that are specifically used for the guidance of SHD interventions“ (23). Dadurch wird eine genauere Definition der einzelnen anatomischen Landmarken sowie die Durchführung von Interventionen bei strukturellen Herzerkrankungen erst möglich. Das einfache Konzept aus direktem visuellen Feedback und erleichterter Augen-Hand-Koordination ermöglicht die sichere und effiziente Durchführung bestimmter Interventionen, wie zum Beispiel der MitraClip oder LAA Occluder-Implantation. Aus diesen technischen Fortschritten entstand letztlich die EchoNavigator Software (Philips Medical Imaging Andover, MA).

Erste Einflüsse des Vorgängermodells EchoNavigator Software I bei der Mitra Clip Implantation und die daraus resultierenden positiven Ergebnisse konnten auch bereits von

Sündermann et al. 2014 dokumentiert werden (24). Es ließ sich dieser Arbeit zufolge eine Reduktion der Strahlendosis und der Gesamtprozedurdauer unter Anwendung dieser Fusionsbildgebenden Software festhalten. Als Kernaussagen lässt sich zusammenfassen, dass der Vorteil der Fusionsbildgebung sich vor allem abzeichnet je komplexer und herausfordernder die Situation für den Interventionalisten ist. Mithilfe der zusätzlichen Informationen, die durch die Software generiert werden, kann die gesamte Prozedur verbessert werden und mehr Sicherheit gewährleistet werden. Weiterhin erwies sich die Software als sehr verlässlich, wenn es um die Punktion des interatrialen Septums und die Darstellung der Implantate ging. Sündermann et al. stellten noch einmal die technischen Besonderheiten dieser fusionsbildenden Software heraus: Alle Änderungen, welche die verschiedenen Winkelmaße, die Rotation oder die Position der Echosonde betreffen, werden direkt und in Echtzeit registriert und dementsprechend auf dem fluoroskopischen Bild abgebildet (24).

Wie auch schon bei Balzer et al. hervorgeht ist dies nur eine erste Beschreibung der klinischen Erfahrung im Umgang mit dem EchoNavigator (21). Es konnte jedoch bereits festgehalten werden, dass die stetige Entwicklung der Fusionsbildung ein entscheidender Schritt für zukünftige Eingriffe darstellt und bereits eine sichere Anwendung findet: „The EchoNavigator®-system is a feasible and safe tool for guidance of interventional procedures in structural heart disease. This innovative technology may improve confidence of interventional cardiologists in targeting and positioning interventional devices in order to increase safety, accuracy, and efficacy of percutaneous interventions in the catheter laboratory.“ (21), Bezogen auf die LAA Occluder-Implantation wurden bei Balzer et al. ebenfalls schon einige Erkenntnisse gewonnen: Die EchoNavigator Software hat sich als nützliches Hilfsmittel bei der Durchführung der transseptalen Punktion erwiesen, einem wesentlichen Bestandteil der LAA Occluder-Implantation. Ferner erlaubt dieses System die exakte Darstellung der sogenannten Landezone für das zu implantierende Schirmchen. Dadurch wird die Häufigkeit von falschen Devices oder Dislokationen derselbigen laut Balzer et al. rückläufig.

Bezogen auf die Anwendung dieser Software im Zusammenhang mit dem LAA Verschluss konnten ebenfalls bereits Erkenntnisse in der Arbeit von Jungen et al. aus dem Jahre 2015 gewonnen werden: Die Echtzeit Fusionsbildgebung mittels EchoNavigator I kann schnell und einfach in den Arbeitsablauf während des LAA Verschlusses integriert

werden ohne dass dadurch die gesamte Prozedurdauer verlängert wird. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass eine relevante Reduktion der Strahlendosis durch die Anwendung dieser Software erreicht werden konnte (25).

Als Weiterentwicklung dieser Software wurde die EchoNavigator II Software entwickelt. In direktem Vergleich beider Softwaremodalitäten lassen sich folgende Unterschiede feststellen: Die EchoNavigator I Software ermöglicht es, spezielle Markierungen in der Fusionsbildgebung darzustellen (26). Als Weiterentwicklung dessen ist es der EchoNavigator II Software möglich echokardiographische Bilder mit fluoroskopischen Bildern in Echtzeit miteinander zu fusionieren.

Afzal et al. untersuchten bereits 2016 die Effizienz und Sicherheit unter Nutzung der EN II Software während der transseptalen Punktion bei MitraClip Implantationen und LAA Verschlüssen (27). Hier wurde erstmals die Nutzung einer Fusionsbildgebung, generiert aus Fluoroskopie und Echokardiographie via EchoNavigator II, in Hinblick auf die transseptale Punktion untersucht. Primärer Endpunkte dieser Studie war das Auftreten von Komplikationen während der TSP. Es zeigte sich eine präzise Durchführung der TSP unter Nutzung der Software ohne jegliches Auftreten von Komplikationen. Daneben konnte gezeigt werden, dass sich die Zeit bis zur TSP unter Anwendung des EN II signifikant reduziert hatte (27).

Um die Sicherheit und Effektivität bei der Nutzung der weiterentwickelten EchoNavigator II Software bei LAA Verschlüssen beurteilen zu können, wird der Einfluss dieser auf die Komplikationsrate und die einzelnen Prozedurparameter in dieser Studie ausführlich untersucht und analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden im Folgenden noch detailliert besprochen, ausgewertet und diskutiert. Im Zentrum der Betrachtung stehen hier zum Einen die möglichen, periinterventionellen Komplikationen. Zu diesen zählen das Vorkommen von vaskulären und blutungsbedingten Komplikationen, hämorrhagische oder ischämische Schlaganfälle, Perikardergüsse, Device- Dislokationen und Herzrhythmusstörungen. Darüber hinaus gilt das Interesse dieser Arbeit dem Unterschied einzelner Prozedurparameter im Vergleich der Vorgehensweisen zwischen dem konventionellen LAA Verschluss und dem Verschluss unter Anwendung des EN II. Zu diesen zählen: die Prozedurdauer, die Kontrastmittelmenge, die Durchleuchtungszeit, die Strahlendosis, die Zeit zur TSP sowie die erfolgreiche Implantation des speziellen Devices.

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Effizienz dieser intraprozeduralen Echtzeit-Fusionsbildgebung aus Echokardiographie und Fluoroskopie während des LAA Verschlusses zu untersuchen und zu überprüfen, ob diese Software Vorteile gegenüber dem konventionellen LAA Verschluss mit sich bringt.

Hypothese:

Durch den Einsatz einer Echtzeit-Fusionsbildgebung kann die Sicherheit und Effektivität der Prozedur verbessert werden: Die Nutzung des EchoNavigator II während der LAA-Occluder- Implantation birgt keine zusätzlichen Gefahren bei der Intervention. Darüber hinaus führt sie zur Verbesserung einzelner Prozedurparameter.

Endpunkte:

Der kombinierte, primäre Endpunkt setzt sich aus folgenden Sicherheitsparametern zusammen: Das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes gemessen an dem Auftreten von Perikardergüssen, leichten und schweren Blutungen, leichten und schweren Gefäßkomplikationen, hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen, Device-Dislokationen, Herzrhythmusstörungen und Todesfällen.

Als sekundäre Endpunkte wurden der Prozedurerfolg und spezifische Prozedurparameter definiert. Zu den Prozedurparametern zählen die Dokumentation eines erfolgreich platzierten Occluders, die Gesamtprozedurdauer, die Zeit bis zur TSP, die Durchleuchtungsdauer, die benötigte Kontrastmittelmenge sowie die notwendige Strahlendosis.

2 Material & Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf als positiv bewertet (Studennummer 5231R.). Vor dem Eingriff wurden alle Patienten standardmäßig über die Methoden, Risiken und die Fragestellung dieser Studie für die Studienteilnahme aufgeklärt.

Durchgeführt wurde eine monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie. Deren primären Endpunkte waren sowohl die Beurteilung der Sicherheit als auch der Effektivität der EchoNavigator Release II Software während der LAA Occluder-Implantation unter Analyse der interventionsbezogenen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes. Sekundäre Endpunkte, die Gegenstand dieser Arbeit waren, wurden durch die Prozedurparameter (GPD, TSP-Zeit, KM-Menge, DL- Dauer, FDP) repräsentiert.

2.2 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Analyse wurden insgesamt 164 Patienten aufgenommen, von denen sich 34 in der Kontrollgruppe (EchoNav-) und 130 in der Untersuchungsgruppe (EchoNav+) befanden. Die eingeschlossenen Patienten sind an Vorhofflimmern jeglichen Ausprägungsgrades erkrankt und weisen Kontraindikationen gegen die herkömmliche Therapie mittels Antikoagulantien auf. Diese Kontraindikationen umfassen vor allem ein erhöhtes Blutungsrisiko der Patienten sowie stattgehabte massive Blutungen jeglicher Art in der Anamnese. Beispielhaft sind hier gastrointestinale oder zerebrale Blutungen zu nennen.

Um die Vergleichbarkeit beider Gruppen möglich zu machen wurden nur Patienten in die Studie integriert, die einen Amulet LAA Occluder (Abbott, St. Paul, Minnesota 55117, USA) erhalten hatten. Diejenigen, die anderen Implantate erhalten hatten, wie zum Beispiel den Watchman Occluder (Boston Scientific) oder den Amplatzer Occluder (St. Jude Medical, Minnesota), wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

Darüber hinaus mussten Betroffene ausgeschlossen werden, die anatomisch-strukturelle Kontraindikationen aufwiesen. Beispielhaft ist hier das Vorhandensein eines Thrombus im linken Herzohr anzuführen, der eine Implantation eines Occluders unmöglich macht. Unter Berücksichtigung dieser Informationen und den festgelegten Einschränkungen mussten folglich 9 Patienten aus der Untersuchungsgruppe ausgeschlossen werden (Abb.3). 6 der Patienten wiesen hierbei ein anderes Occluder- Fabrikat auf. Zudem konnten drei weitere Patienten, die während ihres Eingriffes zusätzlich eine Rechtsherz-Katheterisierung erhalten hatten, nicht eingeschlossen werden, da die hier angegebenen Werte zur Prozedurdauer, Kontrastmittelverbrauch und Strahlendosis nicht präzise ausgewertet werden konnten. Aufgrund dessen würde es zu einer Verzerrung einzelner

Parameter kommen und folglich wäre die Vergleichbarkeit nicht mehr repräsentativ, sodass die Patienten aus der Studie genommen werden mussten.

In Anbetracht der zuvor beschriebenen Indikationen und Limitationen wurden insgesamt 34 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen. In dieser Kohorte sind alle Patienten aufgeführt, die einen LAA Verschluss ohne Verwendung der EchoNavigator II Software erhalten haben und einen Zeitraum von Januar 2014 bis September 2014 erfassen. Die zu untersuchende EchoNav+ Gruppe wurde aus dem Zeitraum von September 2014 bis Dezember 2016 rekrutiert, da die Software im September 2014 etabliert wurde. Unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten Einschränkungen konnten insgesamt 121 Patienten in die Gruppe eingeschlossen werden.

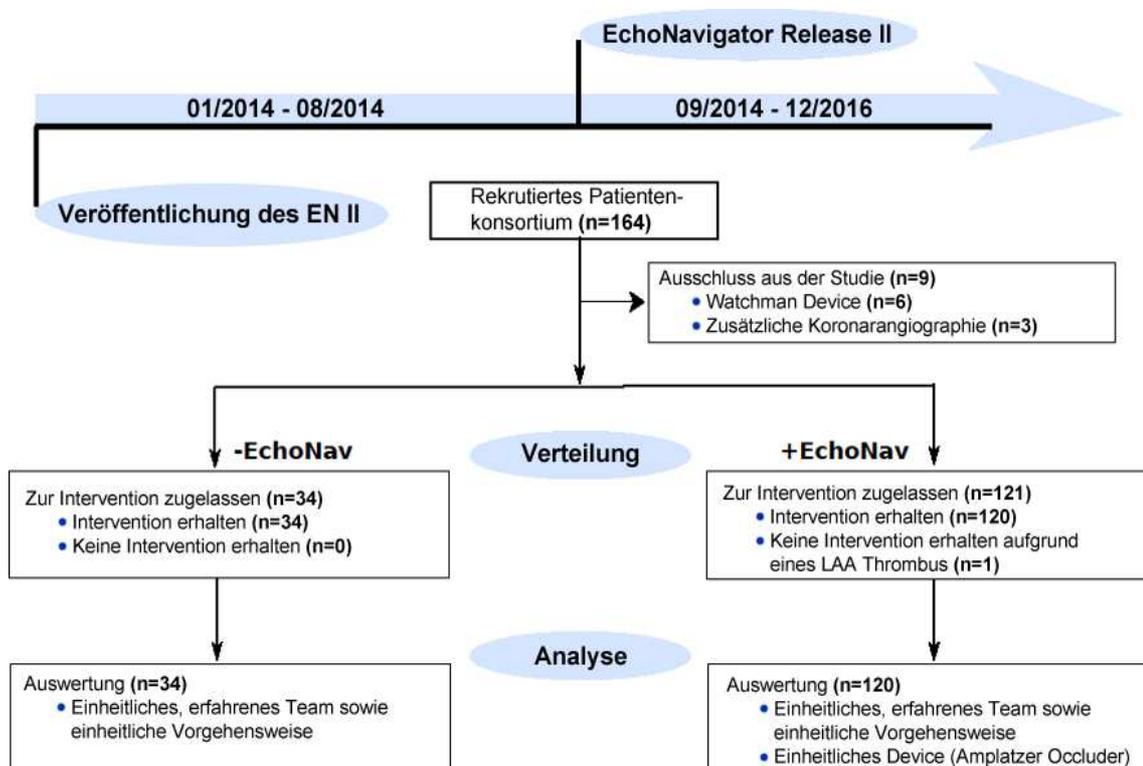


Abb. 3: Patientenkonsortium, Zeitraum 2014-2016, n =164

2.3 EchoNavigator Release II Software

2.3.1 Funktionsweise

Die EchoNavigator Release II Software ist eine computergestützte Methode, welche Interventionen im Rahmen von strukturellen Herzerkrankungen erleichtern soll, indem sie durch eine Fusion zweier Bildmodalitäten zu einer verbesserten Visualisierung der Anatomie für den Interventionalisten führt (28). Der Vorgänger EchoNavigator I war die

erste Software, die eine solche Verknüpfung der Modalitäten überhaupt ermöglicht hatte (19). Bei dem konventionellen Vorgehen ohne die Nutzung jeglicher unterstützenden Software, erhält der Interventionalist zum Einen ein echokardiographisches Bild mittels TEE und zum Anderen auf einem separaten Bildschirm ein Fluoroskopie-Bild. Nun ist es eine intellektuelle Herausforderung diese beiden Bilder mental zu fusionieren, um sich optimal orientieren und präzise arbeiten zu können. Der Einsatz des EchoNavigator II erlaubt eine Fusion beider Bilder, sodass der Untersucher beide Modalitäten in Überlagerung auf einem Monitor sehen und damit arbeiten kann. Vor der Fusion muss die Sonde des transösophagealen Echos zunächst in verschiedenen Blickwinkeln projiziert werden und einem Kalibrierungs-Algorithmus unterlaufen. Die Sonde der transösophagealen Echokardiographie kann dann automatisch im fluoroskopischen Bild detektiert werden. Sobald diese Ko-Registrierung erfolgreich war, kann die Echtzeit-Fusionsbildgebung entsprechend der C-Arm Angulation durchgeführt werden (19). Nach Abschluss dieser Ko-Registrierungssequenz werden dem Interventionalisten nun die Ergebnisse auf einem großen Display projiziert, welcher in vier verschiedene Abschnitte unterschiedlicher Funktionen und Blickwinkel unterteilt werden kann. Dabei können folgende Modalitäten unterschieden werden: 1) Der Blick des TEE's, bei welchem die Bilder aus der Echokardiographie dargestellt und vom Echokardiographen verändert werden können. 2) Hier kommt es zu einer genauen Wiedergabe des fluoroskopischen Bildes in Abhängigkeit vom jeweiligen Winkel. 3) C-Arm: Jegliche Veränderung bezüglich des Winkels, der Rotation und der Position der Sonde werden sofort registriert und auf das fluoroskopische Bild übertragen. 4) Die Bilder können wiederum durch eine unter dem Kathetertisch befindliche Maus manipuliert werden. Zusätzlich zu den vier vorgestellten Ansichten besteht noch die Möglichkeit spezifische Punkte zu markieren, sowie verschiedene Bildmodalitäten und – Settings auszuwählen (19).

Die Nutzung der EchoNavigator Release II Software wurde hinsichtlich ihrer sicheren Verwendbarkeit und Effektivität bereits durch Afzal et. al 2016 untersucht (24). Mittelpunkt dieser Arbeit war die Durchführung einer transseptalen Punktion bei kardiologischen Interventionen unter Anwendung der bildgebenden Software. Die Studie von Afzal et. al kann hier als Vorläufer einer Vielzahl von daraus resultierenden Forschungen angesehen werden: "this observational study, we report data regarding the safety and efficacy of performing TSP with the guidance of realtime fused

echocardiographic and fluoroscopic images for the first time.“ (24).

Die transeptale Punktion lässt sich während des LAA Verschlusses mittels TEE im Vierkammerblick darstellen. Da diese Ebene allein nicht ausreicht und der Interventionalist mehr Informationen zur korrekten Durchführung dieses Eingriffes benötigt, kann dieser Vierkammerblick, welcher die Anatomie des Herzens darstellt, mit Hilfe der Software der Firma Philipps problemlos auf die Fluoroskopie übertragen werden (29).

Bevor die adäquate Nutzung dieses Programmes gewährleistet werden kann, muss wie oben erläutert ein Kalibrierungsprozess stattfinden. Zunächst wird der Blick auf die beiden Herzkammern mittels TEE eingestellt (a). In Abb. 4 ist das echokardiographische Bild mit Zweikammerblick genauer dargestellt. Zu sehen sind der linke und rechte Vorhof (LA,RA) sowie das intraatriale Septum (IAS) (a).

Im Anschluss daran erfolgt die Synchronisation dieser Einstellung in Bezug auf den C-Bogen, dem Röntgeninstrument, welches für die fluoroskopischen Bilder sorgt. Sobald die korrekte Ausrichtung gelungen ist, können beide Modalitäten in Echtzeit aufeinandergelegt und übertragen werden. Eine Überlagerung der beiden bildgebenden Verfahren auf einem Monitor ist beispielhaft in Abb. 4 Abschnitt b zu sehen. Somit wird dem Interventionalisten die Arbeitsumgebung erleichtert, da keine mentale Fusion beider Modalitäten mehr notwendig ist. Eine ähnliche Darstellung mit unterschiedlichen Positionen und Winkeln sowie die Echtzeit-Fusion sind in Abb. 5 veranschaulicht.

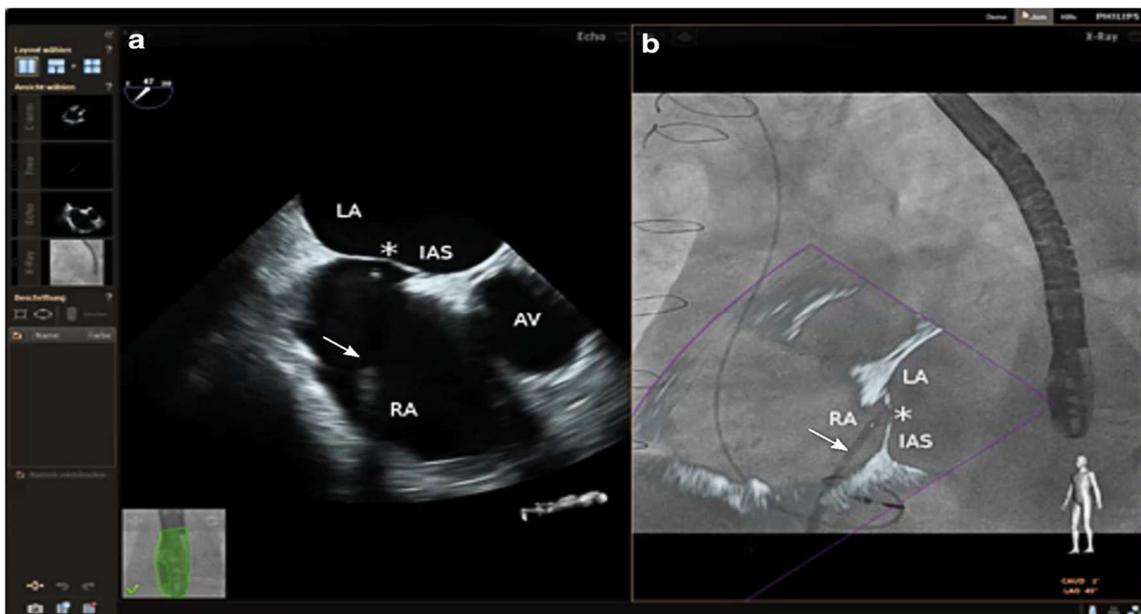


Abb. 4: Darstellung der kurzen Achse (short axis view): Darstellung des linken (LA) und rechten (RA) Vorhofes, sowie des intraatrialen Septums während der Positionierung der TSP-Schleuse (a) Darstellung des echokardiographischen Bildes in Projektion auf die Fluoroskopie (b), UKD



Abb. 5: Bikavale Ansicht: Das Transösophageales Echodiagramm (TEE) zeigt in der bikavalen Ansicht das tenting (*) des interatrialen septums (A). (B) zeigt die Kalibrierung mit dem TEE-Schallkopf und ein 2D TEE Bild in der selben anatomischen Richtung wie der C-Arm. (C) demonstriert die Echtzeit-Fusionierung von echokardiographischen und fluoroskopischen Bildern (B). (30)

AV=Aortenklappe; IAS= interatriale septum; LA= Linkes Atrium; RA= Rechtes Atrium; SVC = vena cava superior,

Spezifische Marker können im Rahmen der Programmnutzung eine zusätzliche Orientierungshilfe darstellen. Dabei ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Marker mit der automatischen Gewebserkennung kombinierbar und anwendbar sind. Die vom Interventionalisten gesetzten Marker müssen bei Positionswechsel erneut manuell gesetzt werden und können sich nicht in Echtzeit dem abgebildeten Abschnitt anpassen. Die Nutzung der Echtzeit- Fusionsbildgebung hingegen passt sich den verschiedenen anatomischen Gegebenheiten und sorgt somit für eine präzise Darstellung des Gewebes unter Berücksichtigung des Atmung Patienten sowie der individuellen Herzbewegung (27).

In „Safety and efficacy of transseptal puncture guided by real-time fusion of echocardiography and fluoroscopy konnte abschließend konstatiert werden, dass die Nutzung des EchoNavigator Release II als sicher und effektiv angesehen werden konnte und einige Prozedurparameter signifikant verbessert werden konnten: Guidance of TSP with real-time fusion during the MitraClip procedure and LAA closure proved to be safe and efficient in terms of reduction of time until TSP.“ (27).

2.3.2 Technische Erläuterungen

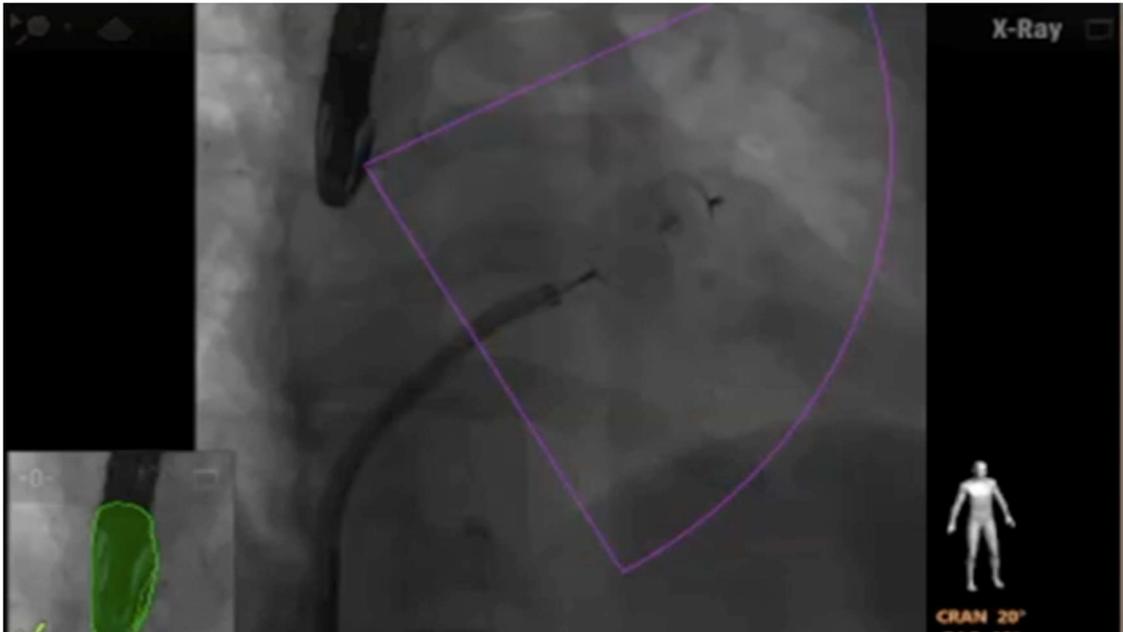


Abb. 6: Visualisierung der Kathetersysteme und des Occluder: Darstellung mittels Fluoroskopie im Rahmen der Positionierung und Implantation des LAA Occluders, UKD

Zum einen benötigt man die Fluoroskopie zur Darstellung der Devices und der Katheter während der Intervention. Ein solches Beispiel ist in Abb. 6 gegeben, welches während des Eingriffes bei einer LAA- Occluder- Implantation erstellt wurde. Zu sehen ist einerseits der Katheter, sowie die Darstellung des bereits platzierten Occluders. Mit Hilfe der Fluoroskopie wird es dem Interventionalisten folglich anhand von simplen technischen Gegebenheiten ermöglicht, sich optimal orientieren zu können. Somit wird dem Untersucher sicheres und präzises Arbeiten ermöglicht.

Neben der Fluoroskopie spielt auch die Echokardiographie eine entscheidende Rolle während der Intervention struktureller Herzerkrankungen. Mit Hilfe dieser Bildgebung können anatomische Strukturen für den Untersucher präzise abgebildet und interpretiert werden. Wichtige Strukturen, auf dessen Abbildung das Augenmerk liegt, sind hierbei die Herzkammern, das intra-atriale Septum, die Vorhöfe als auch die Herzklappen.

Interventionen zur Behandlung struktureller Herzerkrankungen konnten durch die multimodale Bildgebung zunehmend modernisiert werden: Mithilfe von EN II gelingt die Echtzeit-Fusion aus zwei bildgebenden Verfahren. Die Echokardiographie, die Fluoroskopie, als auch deren Fusion lassen sich auf einem auf einem Monitor mit drei separaten Abschnitten anzeigen lassen, wie in Abb. 7 erkennbar ist.



Abb. 7: Darstellung der Echtzeit-Fusionsbildgebung : abgebildet sind die Live-Echokardiographie (oben), Fluoroskopie (links), sowie die Fusion beider Modalitäten (rechts), UKD

Eine Reduktion der abgebildeten Monitore ist durch Änderungen der Einstellungen ebenfalls möglich. Eine Fusion der Modalitäten während der LAA Occluder Implantation wird in Abb. 8 dargestellt. Es wird veranschaulicht, dass nun beide Modalitäten miteinander vereint dargestellt werden und so dem Untersucher die wichtigen Informationen auf einen Blick geliefert werden.

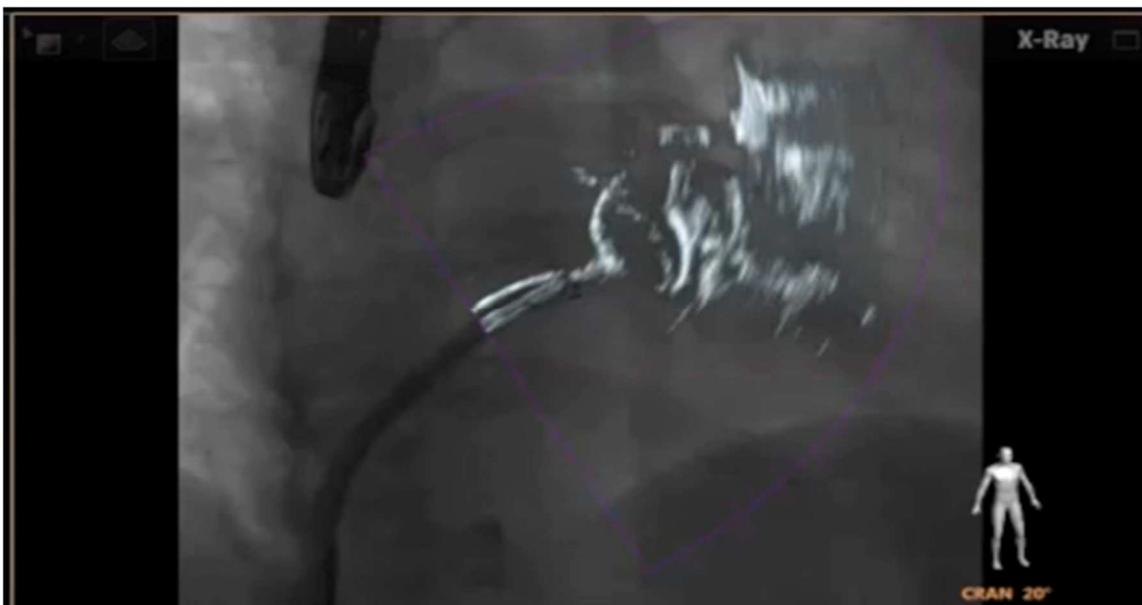


Abb. 8: Fusionsbildgebende Darstellung mittels EchoNavigator Release II, UKD

2.4 Methoden & Ablauf

2.4.1 LAA Occluder-Implantation

Die Vorhofohr-Occluder-Implantation erfolgte gemäß der Herstellerempfehlung und international etabliertem best-practice-Vorgehen.

Im Rahmen eines standardisierten Protokolls der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde das Vorgehen zur Implantation eines LAA Occluders festgelegt. Es handelt sich wie zuvor beschrieben um einen minimal-invasives, interventionelles Vorgehen bei welchem unter Lokalanästhesie eine 9-french Schleuse in die Vena femoralis gelegt wird. Unter fluoroskopischer Durchleuchtung erfolgt das Vorschieben eines röntgendichten Katheters über die Vena cava inferior bis hin zum rechten Vorhof wie es in Abb. 9 zu sehen ist. (31). Nach Erreichen des intraatrialen Septums wird dieses unter TEE- und Fluoroskopiekontrolle punktiert. Die TEE- Sonde dient dabei zusätzlich dem Ausschluss eines möglichen LAA-Thrombus, welche eine Implantation eines Occluders unmöglich machen würde. Ein initialer Bolus von unfraktioniertem Heparin wird gewichtsadaptiert (800-100 IU/ Kg Körpergewicht) simultan während der transseptalen Punktion mittels einer speziellen Nadel (Brockenbrough Technique) und TEE- Kontrolle verabreicht. Die Dosis wird während des Eingriffes angepasst, um bei jedem Patienten eine Gerinnungszeit von > 300 sec zu erreichen. Des Weiteren wird der Durchmesser des linken Herzohres als auch die Landezone unter zu Hilfenahme der 2D -TEE und der Angiographie vermessen. Dabei wird bei der Messung mittels TEE der Durchmesser aus Sicht des Ösophagus in 0°, 45°, 90 ° und 135 ° vermessen, um eine optimale Vorbereitung auf die Platzierung des Occluders zu erreichen. Im Rahmen der Angiographie wird folgende Einstellung verwendet: „right anterior oblique 30/25 caudal and right anterior oblique 30/15 caudal“ (25). Ein speziell normierter Mantel wird während der LAA Angiographie und der Occluder- Positionierung verwendet. Nach den zuvor beschriebenen Messungen wird ein Devices verwendet, welches etwa 10-20% größer als der maximale Durchmesser ist. Das Device wird etwa 1 mm vor dem LAA Eingang in Längsachse parallel zur LAA Wand positioniert. Mit Hilfe des sogenannten Rütteltest wird der sichere Sitz des Occluders überprüft. Dieser ist in Abb. 10 dargestellt. Im Anschluss daran wird das Device freigegeben und der Katheter zurückgezogen. Eine Wartezeit von 10 Minuten muss eingehalten werden, um die stabile Position des Implantats zu gewährleisten. Im

Anschluss daran wird der Katheter vollständig zurückgezogen und entfernt - die Punktionsstelle verschlossen (25).

Das gesamte Vorgehen wird in der Universitätsklinik Düsseldorf im Rahmen eines standardisierten Protokolls mit den wesentlichen Arbeitsschritten wie Schleusenanlage, transseptale Punktion und LAA Occluder Implantation etc. dokumentiert.

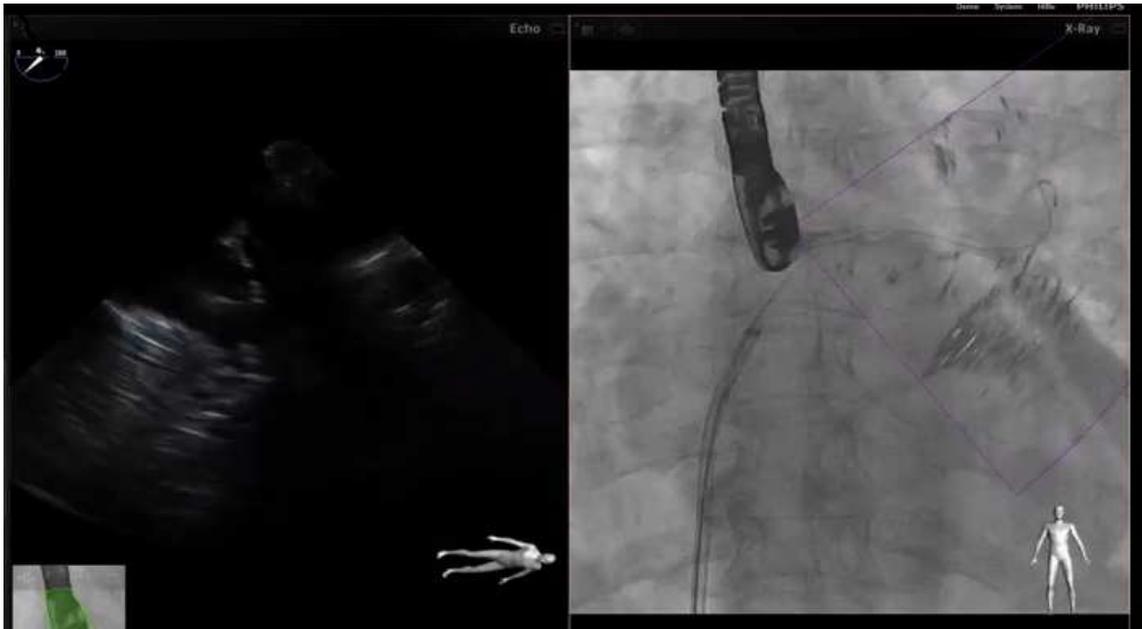


Abb. 9: Darstellung des Katheters während der LAA Occluder Implantation, UKD



Abb. 10: Lagekontrolle zur optimalen Positionierung des Occluders im Vorhofsohr (Rütteltest),UKD

2.4.2 Ermittlung der Endpunkte

Primäre Endpunkte

Periprozedurale Komplikationen wurden in Anlehnung an die protect af Studie im Rahmen von elektronischen Patientenakten, Arztbriefen und Operationsberichten erhoben.

Registriert wurde hierbei zunächst der Prozedurerfolg. Ob eine Intervention erfolgreich war oder intraprozedurale Komplikationen auftraten, konnte anhand der Operationsberichte analysiert werden. Der korrekte Sitz des Implantates wurde mittels intra- und postoperativen TEEs verifiziert. Darüber hinaus wurden Blutungs- und Gefäßkomplikationen untersucht. Informationen über Blutungen mit daraus resultierendem Transfusionsbedarf ließen sich über die Transfusionsprotokolle generieren. Ob interventionsbedürftige Komplikationen auf Gefäßebene vorlagen, konnte anhand von Operationsberichten und den Arztbriefen überprüft werden.

Weitere primäre Endpunkte wie periinterventionelle Herzrhythmusstörungen, Device-Dislokationen, sowie Todesfälle konnten ebenfalls anhand der sorgfältig dokumentierten elektronischen Unterlagen erarbeitet werden.

Um auch darüber hinaus Komplikationen und den korrekten Sitz des Implantates detektieren und dokumentieren zu können, führten wir nach 3 und 6 Monaten echokardiographische Kontrollen durch. Hier sollten die Lage des Occluders, mögliche Thromben im linken Vorhof und Restshunts mittels TEE beurteilt werden. Die Informationen darüber erhielten wir entweder im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf oder durch telefonische Interviews, sofern die Patienten die Untersuchungen ex domo durchführen ließen. Darüber hinaus wurde jeder Patient hinsichtlich seines Befindens und möglicher Komplikationen nach dem stationären Aufenthalt befragt.

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte erhoben wir die wesentlichen Prozedurparameter während der LAA Occluder Implantation. Als Grundlage zur Erhebung der Gesamtprozedurdauer, der Zeit bis zur transseptalen Punktion, der Kontrastmittelmenge, des Flächendosisproduktes und der Durchleuchtungsdauer wurden die Operationsberichte

herangezogen. Die Gesamtprozedurdauer und die Zeit bis zur TSP wurden nochmal gesondert anhand der Operationsprotokolle für jeden Patienten einzeln bestimmt. Dabei wurde der Start der Intervention mit der dokumentierten Schleusenanlage definiert und der Abschluss der Implantation mit Entfernung des Kathetermaterials. Die Zeit bis zur TSP wurde ebenfalls anhand des Protokolls entnommen. In einigen Fällen fehlte hier jedoch die Dokumentation der, sodass die Zeit bis zur TSP anhand der Fluoroskopie-Bilder manuell analysiert werden musste.

2.4.3 Patientencharakteristika

Die Stammdaten der eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv charakterisiert und anonymisiert in einer Excel- Datenbank eingepflegt. Diese umfassten das Geburtsdatum des Patienten, das Implantationsdatum des Occluders, das Alter des Patienten bei der Intervention, das Geschlecht, sowie die Unterteilung in die Untersuchungs- oder Kontrollgruppe. Angaben über Patientencharakteristika, Grund- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Risikofaktoren und Informationen über die Indikation zum Verschluss sowie die Herzkatheterberichte der Interventionen wurden den elektronischen Patientenakten der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie entnommen. Angaben zu potentiell aufgetretenen Komplikationen in den sechs Monaten nach dem Eingriff und Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen nach drei und sechs Monaten wurden ebenfalls den elektronischen Patientenakten entnommen. Dabei wurden alle Patienten, die eine Intervention mit EchoNavigator erhalten haben mit einer 1 (= EchoNav+) markiert und diejenigen, die ohne EchoNavigator behandelt wurden mit 0 (=EchoNav-). Weitere Parameter, die zu den Merkmalen der Patienten gehören sind die Körpergröße in cm und das Körpergewicht in kg, aus welchem ein BMI generiert wurde.

So wurde bei jedem Patienten die Indikation in der Tabelle mithilfe eines numerischen Systems aufgeführt. Auf einer Skala von 1 bis 6 wurden folgende Indikationen festgelegt: 1 = vorausgegangener Schlaganfall in der Anamnese, 2 = statt gehabte zerebrale Blutung(en), 3 = gastrointestinale Blutung jeglicher Art (sowohl obere, als auch untere), 4 = Patienten, die unter einer labilen INR Einstellung leiden, 5 = andere Blutungen, 6 = generalisiertes erhöhtes Blutungsrisiko beziehungsweise Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien.

Weitere wesentliche Betrachtungspunkte waren die individuellen Daten wie Medikation, Vorerkrankungen, Pumpfunktion des Herzens sowie Klassifikationen zur Beurteilung der Belastbarkeit der Patienten. Bei der Anamnese der Medikamente wurde wie bereits im Voraus schon die gleiche Kennzeichnung mit 0 = trifft nicht zu / kein Medikament und 1 = trifft zu / Medikamenteneinnahme genutzt. Die medikamentösen Therapeutika, die dabei betrachtet wurden waren die ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker, Calciumkanalhemmer, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Digitalispräparate, Protonenpumpeninhibitoren und Statine. Bei jedem Patienten wurde aufgelistet, ob er Aspirin, Clopidogrel, Marcumar, Clexane, neue orale Antikoagulantien, eine duale oder dreifache Plättchenhemmung erhalten hat.

Folgende Komorbiditäten wurden erfasst: chronische Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung (KHK), vorausgegangene Myokardinfarkte, vorausgegangene Operationen am Herzen (Bypass, Klappenersatz), vorausgegangene perkutane Koronarintervention (PCI), Hypercholesterinämie, Hypertonie, COPD, Nikotinabusus und Diabetes. Letzteres wurde dann nochmal bezüglich der Behandlung numerisch gegliedert in 0 = kein Diabetes, 1= orale Antidiabetika, 2= Insulintherapie, 3 = Diät, 4 = orale Antidiabetika in Kombination mit Insulin. Im Weiteren wurde die Belastungsfähigkeit eines Patienten anhand der NYHA (New York Heart Association) Klassifikation zur Beurteilung von Herzinsuffizienz und der CCS (Canadian Cardiovascular Society) Klassifikation zur Beurteilung einer möglichen Angina pectoris bewertet.

Bei der Feststellung des NYHA – Grades wurde dabei folgende Nummerierung vorgenommen: 0 = keine diagnostizierte Herzerkrankung, 1 = keinerlei Einschränkung der Belastbarkeit ohne jegliche Symptomatik bei diagnostizierter Herzerkrankung (NYHA I), 2 = leichte Einschränkungen der Belastbarkeit bei starker Anstrengung (NYHA II), 3 = starke Einschränkung der Belastbarkeit schon bei leichter Belastung (NYHA III) , 4 = dauerhafte Einschränkung auch in Ruhe. Für die Einteilung der möglichen Angina pectoris Symptomatik nach CCS gilt entsprechend der offiziellen Klassifikation folgendes: 0 = Myokardischämie ohne jegliche Symptomatik, 1 = Symptomatik nur bei starker körperlicher Belastung, 2 = Symptomatik bereits bei moderater Bewegung/ leichte Einschränkung der Alltagstauglichkeit, 3 = Beschwerden bei leichter Belastung/ starke Einschränkungen im Alltag und 4 = Beschwerden in Ruhe.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde wie folgt definiert; 0 = eine normale / leicht eingeschränkte Pumpfunktion, 1 = mittelgradig eingeschränkte und 2 = hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion.

Neben den bereits ausführlich besprochenen Vorerkrankungen und Charakteristika der Patienten wurden auch Laborwerte mit aufgenommen. Betrachtet wurden dabei die partielle Thromboplastinzeit in Sekunden (Norm: 20-40 sec) und der International Normalized Ratio (Norm: 1, therapeutisch 2-3,5). Darüber hinaus wurden die Werte für das Hämoglobin, Fibrinogen, Kreatinin (Norm: 0,8 – 1,2 mg /dl), die glomeruläre Filtrationsrate, Leukozyten (Norm: 4,4 – 11,3 mg/dl) und das C-reaktive Protein (Norm: <0,5 mg/d) ermittelt. Die Informationen aus den Eingriffen wurden dabei aus den Protokollen entnommen und umfassten Daten zum Device inklusive der Größe, der Durchleuchtungsdauer, dem Flächendosisprodukt, der Zeit bis zur transseptalen Punktion, der gesamten Prozedurdauer, der Kontrastmittelmenge und dem Erfolg der Prozedur. Eine Untersuchung dieser Prozedurparameter in Abhängigkeit von der Kontrollgruppe und der EN II- Gruppe stellt das Interesse der sekundären Endpunkte dar. Die aufgezeichneten Komplikationen, sogenannte *adverse events*, umfassten das Auftreten von interventionsbedürftigen Perikardergüssen, leichten und transfusionsbedürftigen Blutungen, leichten und hämodynamisch relevanten Gefäßkomplikationen, hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfälle, Dislokationen der Devices sowie das Auftreten von Todesfällen. Diese periinterventionellen Komplikationen wurde in dieser Studie als primäre Endpunkte definiert.

Um eine gute Übersicht und Transparenz für diese Studie zu erhalten ist die Kontrolle der Patienten im Rahmen eines 3 und 6-monatigen Follow-Ups erfolgt. Hier wurden die Lage des Occluders, ein möglicher Restshunt und mögliche Thromben mit Hilfe einer transösophagealen Echokardiographie bewertet. Die benötigten Informationen wurden entweder aus den Arztbriefen und Befunden gefiltert oder durch persönliche telefonische Gespräche in Erfahrung gebracht.

2.4.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit SPSS Statistics ausgewertet (Version 24). Bei den stetigen Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft, ob die Stichproben einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammen. Normalverteilte Variablen wurden

nachfolgend mit dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Ansonsten wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test bzw. der Mediantest zum Gruppenvergleich angewendet.

Die nominalen Merkmale der Patientencharakteristika und Komplikationen konnten mit dem Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Yates-Test auf stochastische Unabhängigkeit geprüft werden. Zur Ermittlung der Lernkurve wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Effektstärke wurde hierbei mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson quantifiziert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgesetzt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, der Median und der Interquartilabstand bestimmt. Ferner wurden die nominalen Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten quantifiziert.

3 Ergebnisse

Um eine Analyse der Funktionalität und die Effektivität der Echo Navigator II Software zu erhalten, wurden anhand dieser klinischen Studie wesentliche Punkte der LAA Occluder Implantation untersucht und verglichen. Die Daten dieser retrospektiv angelegten Studie, welche einen Zeitraum von 2014 bis 2016 umfassen, sollen nun im folgenden Abschnitt dargestellt und erläutert werden.

3.1 Beobachtungsschwerpunkte

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich prinzipiell in zwei große Säulen unterteilen. Zum Einen der primäre Endpunkt, welcher sich mit der Sicherheit der Echo Navigator II Nutzung auseinandersetzt, indem die während des Krankenhausaufenthaltes und der Kontrolluntersuchungen aufgetretenen Komplikationen analysiert werden. Sekundäre Endpunkte sind diejenigen, die sich mit der Durchführung der Intervention und den dazugehörigen Parametern auseinandersetzen. Betrachtet wurden hier wesentliche technische Eckpunkte bei der Durchführung einer LAA- Occluder- Implantation. Dazu gehörten im Einzelnen der Prozedurerfolg, die gesamte Prozedurdauer, die Zeit bis zur transseptalen Punktion, die Kontrastmittelmenge, die Fluoroskopiezeit und das Flächendosisprodukt.

3.2 Patientencharakteristika

Wie sich die Charakteristika der Patienten aus der Kontroll- und Untersuchungsgruppe verteilen wird in Abb. 11 veranschaulicht. Es konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Die Patienten der EchoNav + Gruppe waren im Durchschnitt 76,76 Jahre ($\pm 7,44$) alt mit einer annähernd gleichen Geschlechterverteilung (*male gender* = 51,6%). Die Patienten waren im Schnitt 169,37 cm ($\pm 9,38$) groß und hatten ein Gewicht von 77,92 Kg ($\pm 15,24$). Alle inkludierten Patienten wiesen einen *HasBled Score* > 3 (MW= 3,86) und einen *CHAD2VA2Sc- Score* von > 4 (MW= 4,27) auf und erfüllten somit die zuvor definierten Kriterien für Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall aufweisen. Alle Patienten beider Gruppen wiesen ein Vorhofflimmern mit Kontraindikationen für Antikoagulantien auf, weshalb sie für unsere Studie rekrutiert wurden. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer haben alle postinterventionell eine duale Plättchenhemmung mittels ASS 100mg/d und Clopidogrel 75 mg/d erhalten.

Im Weiteren ist feststellbar, dass 12,4 % der Patienten eine chronische Herzinsuffizienz in ihren Vorerkrankungen aufwiesen. Eine andere chronische Erkrankung, die ebenfalls einen großen prozentualen Anteil in den Vorerkrankungen der Studienteilnehmer einnimmt, ist die chronische Niereninsuffizienz mit 48 von 121 Patienten. Dieses entspricht einem prozentualen Anteil von 38,7 %. Auch die koronare Herzerkrankung ist als Vorerkrankung der Patienten mit 69,4 % häufig vertreten. Der primäre Myokardinfarkt, welcher ebenfalls ein ernst zu nehmendes und kardial einschränkendes Krankheitsbild darstellt, konnte bei 25,8 % der EchoNav + Gruppe diagnostiziert werden. Die am weitesten verbreitete Krankheit in dieser Kohorte ist der arterielle Hypertonus, von dem 112 von 121 Patienten betroffen sind, was einen prozentualen Anteil von 90,3 % ausmacht. Darüber hinaus zu erwähnen sind der Diabetes mellitus mit 37,9 %, die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit 17,7 % sowie der Nikotinabusus mit 13,7% und die Hypercholesterinämie mit 8,3%.

In der Kontrollgruppe konnte ein ähnliches Verteilungsmuster dokumentiert werden. Die Patienten waren hier im Mittel 76,72 ($\pm 7,57$) Jahre alt und wiesen eine Körpergröße von 170,82 cm ($\pm 8,87$) bei einem durchschnittlichen Gewicht von 78,43 kg ($\pm 12,76$) auf. In diesem Patientenkonsortium zeigte sich ebenfalls die arterielle Hypertonie als am häufigsten vorkommende Vorerkrankung (88,2%), gefolgt von der koronaren

Herzerkrankung mit 70,6 % und der chronischen Niereninsuffizienz mit einem prozentualen Anteil von 44,1 %. Des Weiteren zeigt sich auch bei den restlichen betrachteten Vorerkrankungen eine vergleichbare Verteilung. Die chronische Herzinsuffizienz ließ sich bei 32,5 % der Patienten der Kontrollgruppe diagnostizieren. Zudem haben bereits 29,4% dieser Kohorte einen Myokardinfarkt erlitten. Auch die chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (32,4 %), COPD (11,8 %), Hypercholesterinämie (17,9%) und der Nikotinabusus mit 14,7 % waren in der Kontrollgruppe vertreten.

Der einzig relevante Unterschied in beiden Gruppen ist das Vorkommen einer chronischen Herzinsuffizienz, welches sich signifikant mit $p=0,006$ unterscheidet. In der EchoNav+ Gruppe wiesen 12,4 % der Patienten eine chronische Herzinsuffizienz auf, während in der EchoNav- Gruppe 32,4% der Patienten betroffen waren. Diese wurde anhand der linksventrikulären Pumpfunktion und der NYHA Klassifikation diagnostiziert: Bei hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion und einem NYHA Grad >2 wurde dem Patienten die Diagnose einer Herzinsuffizienz zugeschrieben, sofern sie nicht schon zuvor in den Patientenunterlagen beschrieben wurde. Sowohl in den Arztbriefen der Patienten, als auch in den echokardiographischen Befunden gab es zur Evaluation der kardialen Belastbarkeit genaue Befunde zu der kardialen Funktion und deren Einschränkung.

Betrachtungspunkte	EchoNav+ n=120	EchoNav- n=34	p-Wert *
männliches Geschlecht	64 (51,6%)	20 (58,8%)	0,455
Alter (Jahren) ± SD	76,76 ± 7,44	76,72 ± 7,57	0,999**
Größe (cm) ± SD	169,37 ± 9,38	170,82 ± 8,87	0,554**
Gewicht (kg) ± SD	77,92 ± 15,24	78,43 ± 12,76	0,498**
chronische Herzinsuffizienz, n (%)	15 (12,4%)	11 (32,4%)	0,006
chronische Niereninsuffizienz, n (%)	48 (38,7%)	15 (44,1%)	0,568
Vorhofflimmern, n (%)	121 (100%)	34 (100%)	1
Koronare Herzerkrankung, n (%)	86 (69,4%)	24 (70,6%)	0,89
Myokardinfarkt, n (%)	32 (25,8%)	10 (29,4%)	0,673
Nikotinabusus, n (%)	17 (13,7%)	5 (14,7%)	0,882
Hypercholesterinämie, n (%)	5 (8,3%)	5 (17,9%)	0,36
Arterieller Hypertonus, n(%)	112 (90,3%)	30 (88,2%)	0,721
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	47 (37,9%)	11 (32,4%)	0,552
COPD, n (%)	22 (17,7%)	4 (11,8%)	0,405
Duale Plättchenhemmung, n (%)	121 (100%)	34 (100%)	1
CHA2DVA2SC- Score	4,27	4,03	0,367
HAS-Bled- Score	3,86	3,47	0,6

Abb. 11: *Patientencharakteristika der +EchoNav und –EchoNav- Gruppen im Vergleich, umfassender Zeitraum 2014-2016, p < 0,05 = signifikant*

COPD= chronic obstructive pulmonary disease, DAPT= dual antiplatelet therapy

CHA2DS2-VASc score = Score zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalles bei VHF

Has Bled- Score = Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation bei VHF

**Chi-Quadrat-Test*

***student's t-test*

3.3 Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt bezieht sich auf die Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes. Diese sollen als Indikator für die Sicherheit dieser Anwendung dienen. Eine Gegenüberstellung der Komplikationen beider Gruppen ist in Abb. 12 zu sehen.

EchoNav- Gruppe

Betrachten wir zunächst die Kontrollgruppe (EchoNav-). Ein interventionsbedürftiges Auftreten eines Perikardergusses konnte hier nicht dokumentiert werden. Bei den *major bleedings* hingegen, den interventionsbedürftigen Blutungen, konnten zwei Blutungen

registriert werden. Einer der Patienten hatte postinterventionell eine transfusionsbedürftige Leistenblutung entwickelt, aufgrund welcher er insgesamt 4 Erythrozytenkonzentrate erhalten hatte. Der zweite Patient entwickelte eine Blutung im Hals-Nasen-Ohren- Bereich, infolge derer er 2 Erythrozytenkonzentrate bekam. Die 4 Patienten mit weniger stark ausgeprägten Blutungen wiesen allesamt ein Leistenhämatom auf, von denen eines mit einer Transfusion von einem Blutprodukt therapiert werden musste.

Neben den Blutungskomplikationen wurden *major* und *minor vascular complications* evaluiert. *Major vascular complications*, also interventionsbedürftige Gefäßkomplikationen, konnten hier nicht dokumentiert werden. *Minor vascular complications* sind hingegen bei zwei Patienten aufgetreten: Beide Patienten entwickelten postinterventionell ein Aneurysma spurium, welches jedoch keinen Handlungsbedarf mit sich zog. Als Besonderheit in dieser Gruppe ist hier noch anzubringen, dass eine Dislokation eines *Devices* dokumentiert werden konnte. Dies hatte zur Folge, dass die betroffene Patientin notfallmäßig operativ versorgt und der dislozierte Occluder geborgen werden musste.

EchoNav+ Gruppe

Im Vergleich zu der EchoNav – Gruppe wurden hier zwei interventionsbedürftige Perikardergüsse festgestellt. Eine Patientin entwickelte einen Perikarderguss mit beginnender Perikardtamponade und einer Flüssigkeitsansammlung von etwa 600 ml. Aufgrund der hämodynamischen Auswirkungen dieses Ergusses auf die Patientin musste dieser notfallmäßig punktiert werden. Der andere Patient erhielt aufgrund seines Ergusses eine Perikarddrainage zur Entlastung, aus welcher sich spontan 300 ml entleerten.

Betrachtet man die handlungsbedürftigen Blutungen, sogenannte *major bleedings*, so ist festzustellen, dass hier insgesamt 6 Patienten verzeichnet worden sind. Patientin 1 entwickelte ein Leistenhämatom, durch das der Hämoglobinwert relevant abfiel und zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden mussten. Patient 2 benötigte ebenfalls 2 Erythrozytenkonzentrate aufgrund eines unklaren Hb-Abfalles. Der 3. Patient entwickelte postinterventionell ein Leistenhämatom mit relevantem Hb-Abfall, sodass ebenfalls transfundiert werden musste. Zusätzlich hat selbiger Patient noch eine Superinfektion dieses Hämatoms entwickelt, welches chirurgisch mittels Abszessspaltung saniert werden

musste. Auch die 4. Patientin entwickelte eine Blutung aus der Punktionsstelle und musste mit drei Erythrozytenkonzentraten therapiert werden. Patientin 5 hatte selbiges Problem und musste zur hämodynamischen Stabilisierung 4 Erythrozytenkonzentrate erhalten. Der 6. Patient bekam periinterventionell eine Epistaxis, was ebenfalls die Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten notwendig machte.

Die *minor bleedings* umfassen eine Kohorte von 7 Patienten. Davon hatten 4 Patienten ein Leistenhämatom, welches durch manuelle Kompressionstherapie kontrolliert werden konnte und keiner Transfusion bedurfte. Ein weiterer Patient bekam eine Nachblutung aus der Z-Naht, die durch Kompression kontrolliert werden konnte. Auch eine nicht transfusionsbedürftige Epistaxis konnte bei dem 6. Patienten dokumentiert werden. Der 7. Patient blutete prolongiert aus der A. radialis nach. Diese Komplikationen konnte durch manuelle Kompression unter Kontrolle gebracht werden.

Eine andere wichtige Gruppe bezogen auf die Komplikationen umfasst alle Patienten, die nach ihrem Eingriff ein Problem auf Gefäßebene entwickelt haben. Hierbei wurden 4 Patienten in der *minor vascular complications* Gruppe registriert. Eine der Patientin wies dabei ein teilthrombosiertes Aneurysma spurium an der Aortenbifurkation, sowie eine arterio-venöse Fistel ohne hämodynamische Relevanz auf. Bei zwei weiteren Patienten konnte postoperativ ebenfalls eine AV- Fistel festgestellt werden. Diese hatten jedoch ebenfalls keinen Einfluss auf die hämodynamische Stabilität der Patienten. Hinzu kam ein Patient, welcher nach der Intervention einen Verschluss seiner Arteria radialis erlitten hat.

Dem gegenüber stehen die *major vascular complications*, welche sich auf das Empfinden des Patienten auswirken und eine Instabilität seiner Hämodynamik hervorrufen können. Auch hier wurden 2 Patienten registriert. Der erste Patient wies eine AV- Fistel mit hämodynamischer Relevanz und einem Shuntvolumen von 1300 ml auf. Bei dem anderen Patienten dieser Subgruppe konnte in der klinischen Verlaufskontrolle ein Aneurysma spurium der Arteria femoralis communis entdeckt werden.

Darüber hinaus wurden drei Patienten mit Herzrhythmusstörungen registriert. Zwei von den Patienten wiesen postinterventionell eine Tachyarrhythmia absoluta auf. Der 3. Patient bekam nach dem Eingriff einen AV-Block III. Grades und benötigte zur Überbrückung

einen passageren Schrittmacher. Die weiteren genannten Komplikationen konnten in der EchoNav + Gruppe nicht dokumentiert werden.

In Zusammenschau beider Gruppen lässt sich festhalten, dass es keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der beschriebenen Komplikationen gab. In beiden Gruppierungen ist erkennbar, dass die *minor bleedings* die am häufigsten vorkommende Komplikation darstellt. Bei der EchoNav+ Gruppe machen diese einen prozentualen Anteil von 6,0 % aus, bei der EchoNav- Gruppe von 8,8 %. Diese gleichmäßige Verteilung entspricht einem p-Wert von 0,505 und ist somit nicht signifikant.

Bei den *major bleedings* ist eine ähnliche Konstellation auszumachen: 4,2 % der Patienten der EchoNav+ Gruppe erlitten eine Blutung dieser Form, während 5,8 % der EchoNav- Gruppe eine transfusionsbedürftige Blutung aufzeigten. Diese Verteilung entspricht einem p-Wert von 0,647 und ist folglich nicht statistisch signifikant. Bei den *minor vascular complications* weist die EchoNav Gruppe einen prozentualen Anteil von 0,8 % auf, die EchoNav- Gruppe 2,6 %, entsprechend einem p-Wert von 0,388. Darüber hinaus lässt sich bei dem Auftreten von Perikardergüssen ein prozentualer Anteil in der EchoNav+ Gruppe von 1,7 % dokumentiert werden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe ergibt sich hier ein p-Wert von 0,455. Das Auftreten von hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfällen konnte nicht verzeichnet werden.

Bezüglich der peri- und postinterventionellen Todesfälle ist zu erwähnen, dass insgesamt 3 Patienten in der EchoNav+ Gruppe während ihres stationären Aufenthaltes verstorben sind. Patient 1 hatte einen *Exitus letalis* bei elektromechanischer Entkopplung und initialer Asystolie nach LAA Occluder Implantation erlitten. Der zweite Patient hat einen postinterventionellen hämorrhagischen Schock aufgrund einer Blutung aus der arteriellen Schleuse sowie einen septischen Schock entwickelt und ist an den Folgen derer verstorben. Der dritte Patient hatte auf dem Boden einer Pneumonie eine Sepsis entwickelt.

Darüber hinaus konnte eine elektromechanische Entkopplung mit anschließender kardiopulmonaler Reanimation bei dem Betroffenen dokumentiert werden. In Zusammenschau dieser Befunde ist der Patient dann ebenfalls an den Folgen seiner Erkrankungen während des stationären Aufenthaltes verstorben.

Komplikation	EchoNav +	EchoNav -	p-Wert *
	n=120	n=34	
Prozedurerfolg	121 (100%)	34 (100%)	
interventionsbedürftiger Perikarderguss	2 (1,7%)	0	0,455
major bleeding	5 (4,2%)	2 (5,8%)	0,647
minor bleeding	7 (6,0%)	3 (8,8%)	0,505
minor vascular complications	6 (5,0%)	2 (5,8%)	0,388
Hämorrhagischer Schlaganfall	0	0	
Interventionsbezogener ischämischer Schlaganfall	0	0	
Device Dislokation	0	1 (2,9%)	0,218
Arrythmie	0	0	
andere prozedurale Komplikationen	0	0	
30 Tages- Mortalitäts-Rate	2 (1,6%)	0	0,596

Abb. 12: Darstellung der Komplikationen, in Anlehnung an die PROTECT AF Studie im Vergleich der + EchoNav und - EchoNav Gruppe, $p > 0,05$ = signifikant.

*Chi-Quadrat-Test

3.4 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte beschäftigen sich mit der Ausprägung der einzelnen Prozedurparameter des LAA Verschlusses im Vergleich beider Gruppen. Betrachtet wurden dabei der Prozedurerfolg, die Prozedurdauer, die Zeit bis zur Transseptalen Punktion, die benötigte Kontrastmittelmenge, die Durchleuchtungsdauer sowie das Flächendosisprodukt.

In 100 % aller Fälle konnte in beiden Gruppierungen eine erfolgreiche Durchführung der LAA Occluder Implantation dokumentiert werden.

Gesamtprozedurdauer im Vergleich beider Gruppen

In Abb. 13 wird zunächst die Prozedurdauer dargestellt. Als Prozedurdauer wurde die Zeit definiert von Beginn der Schleusenanlage bis hin zur Entfernung des Kathetermaterials betrachtet. In der EchoNav – Gruppe hat dies im Schnitt 61 ± 21 Minuten in Anspruch genommen. Bei der Betrachtung dieser Abbildung fallen zwei Ausreißer auf, welche sich durch einen Occluder-Wechsel und eine schwierige Platzierung erklären lassen.

Demgegenüber konnte in der EchoNav+ Gruppe eine durchschnittliche Prozedurdauer von 53 ± 17 Minuten dokumentiert werden. Auch hier fällt auf, dass es 5 Ausreißer gegeben hat. Bei Patient 1 gab Schwierigkeiten in der Positionierung des Occluders. Beim zweiten Patienten war es notwendig das Device in seiner Lage zu repositionieren. Bei dem 3. Patienten bedurfte es mehrere Versuche bis ein Verschluss des LAA mit einem korrekt sitzendem Occluder gelang. Auch bei den beiden letzten Patienten waren Occluder-Wechsel und mehrfache Reposition aufgrund schwieriger anatomischer Gegebenheiten von Nöten. Im statistischen Vergleich beider Gruppen konnte hier ein p-Wert von 0,023 errechnet werden, sodass hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen vorliegt.

Zeit bis zur Transseptale Punktion im Vergleich beider Gruppen

Als weiterer sekundärer Endpunkt ist die Zeit bis zur transseptalen Punktion zu nennen. Anhand von Prozedurprotokollen und der Visualisierung der Prozedur in fluoroskopischen Bildern wurde hier die Zeit bis zur TSP festgelegt. Diese umfasste den Zeitraum von Schleusenanlage bis zur Punktion des interatrialen Septums zwischen rechtem und linken Vorhof. In Abb. 14 finden wir dazu die entsprechende Darstellung. In der EchoNav- Gruppe hat dieser Zeitraum im Schnitt $22 \pm 8,33$ Minuten umfasst. Im direkten Vergleich dazu hat die TSP in der EchoNav+ Gruppe durchschnittlich $17 \pm 6,35$ Minuten gedauert. In Anbetracht des Diagrammes ist erkennbar, dass hier eine Abweichung registriert werden konnte, welche sich durch schwierige anatomische Verhältnisse bei der Punktion erklären lässt. Nach statistischer Auswertung beider Gruppen miteinander konnte ein p-Wert von $p = 0,002$ errechnet werden. Demnach ist die Zeit bis zur Transseptalen Punktion statistisch signifikant unterschiedlich.

Benötigte Kontrastmittelmenge im Vergleich beider Gruppen

Ein weiterer Parameter, auf welchem während dieser Studie ein Augenmerk lag, ist die Kontrastmittelmenge während der Intervention. Diese wurde als Teil des Durchführungsprotokolls direkt aufgezeichnet. Eine Darstellung dessen lässt sich in Abb. 15 finden. In der EchoNav – Gruppe wurden im Mittel 168 ± 96 ml verwendet. Auch hier wurden zwei Abweichungen registriert. In der EchoNav + Gruppe wurden im Durchschnitt $78 \pm 37,6$ ml während des LAA Verschlusses verwendet. Mit einem p- Wert

von $< 0,001$ konnte auch bei diesem Parameter ein signifikanter Unterschied dokumentiert werden.

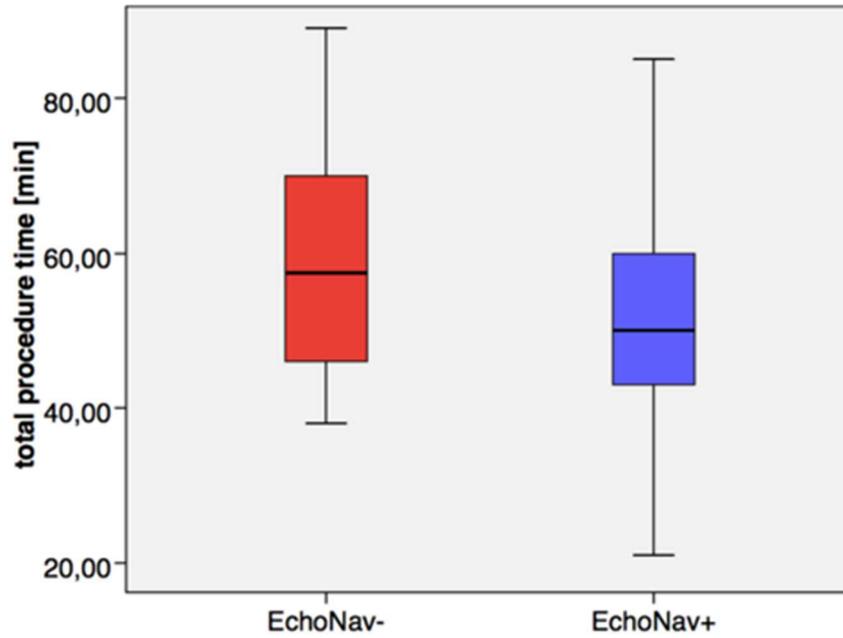
Durchleuchtungsdauer im Vergleich beider Gruppen

Neben den bisher erwähnten Parametern wurde ebenfalls die Durchleuchtungsdauer, also die Zeit, in der die Fluoroskopie während der Intervention benutzt wurde, untersucht. Eine statistische Veranschaulichung dieses Parameters in beiden Gruppen ist in Abb. 16 gegeben. Bei einem Patienten konnte eine abweichende Dauer registriert werden. Ursache dessen war die erschwerte Reposition und die Notwendigkeit eines Implantatwechsels, weshalb mehr Durchleuchtung aufgewendet werden musste, um die Intervention zu Ende bringen zu können. Hier konnten ebenfalls 5 abweichende Werte dokumentiert werden. Diese ließen sich ebenfalls durch mehrfache Platzierungsversuche, Occluder-Wechsel und schwierige anatomische Gegebenheiten erklären. Mit einem p-Wert von 0,734 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

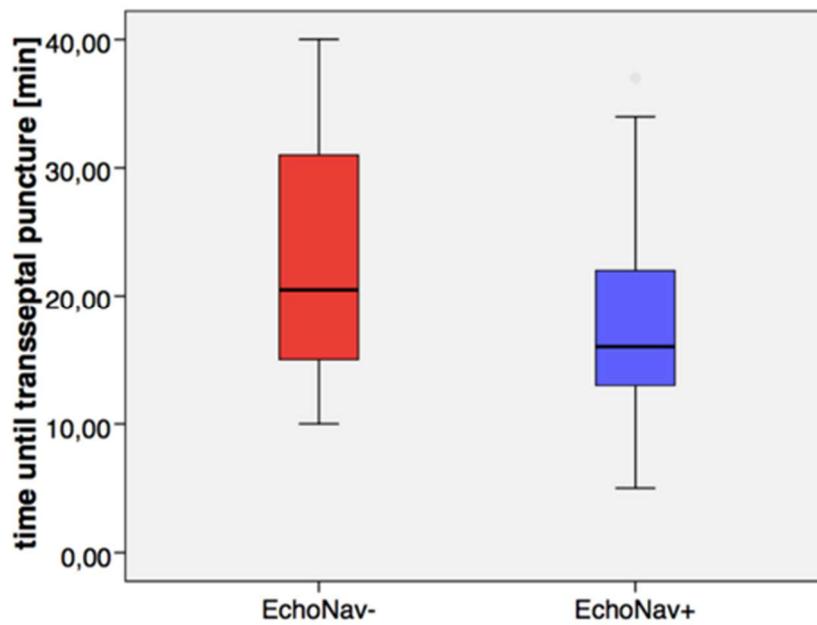
Flächendosisprodukt im Vergleich beider Gruppen

Der letzte Parameter, der in dieser Studie als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde, ist das Flächendosisprodukt. Dieses beschreibt die erbrachte Strahlendosis während des Eingriffes und wird ebenfalls in einem interventionsbezogenen Protokoll erfasst. 3 Ausreißer, die aufgrund von mehrfacher Reposition und Wechsel der Implantate ein erhöhtes FDP aufwiesen, konnten hier vermerkt werden. In der EchoNav+ Gruppe konnten aufgrund der zuvor genannten Schwierigkeiten während des LAA Verschlusses auch in dieser Kategorie einige Abweichungen festgestellt werden. Im statistischen Vergleich liegt mit einem p-Wert von $p = 0,08$ kein signifikanter Unterschied vor. Eine Gegenüberstellung beider Gruppen ist in Abb. 17 gegeben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl bei der Prozedurdauer, als auch bei der Zeit bis zur TSP und Kontrastmittelmenge ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Dies gilt nicht für die Durchleuchtungsdauer und das Flächendosisprodukt.



*Abb. 13: Darstellung der Prozedurdauer (min) während der LAA Occluder Implantation im Gruppenvergleich EchoNav und EchoNav +, $p < 0,05$ = signifikant, p (Prozedurdauer) = 0.023, * Mann-Whitney U-Test*



*Abb. 14: Darstellung der Zeit bis zur Transseptalen Punktion (min) während der LAA Occluder Implantation im Gruppenvergleich EchoNav- und EchoNav+, $p < 0,05$, p (TSP)= 0,002, * Mann-Whitney U-Test*

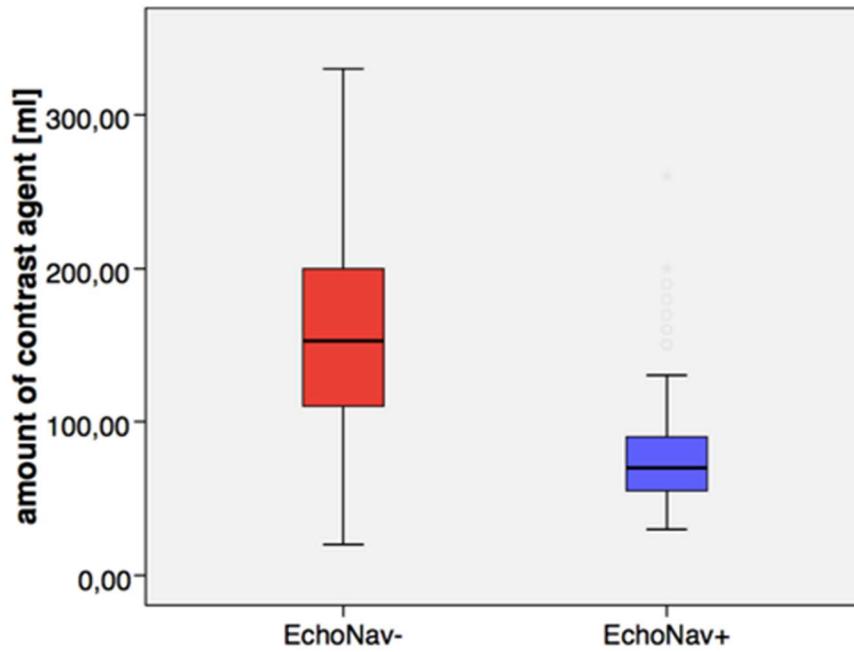


Abb. 15: Darstellung der Kontrastmittelmenge (ml) während der LAA Occluder Implantation im Gruppenvergleich EchoNav- und EchoNav+, $p < 0,05$, $p(KM) < 0,001$, * Mann-Whitney U-Test

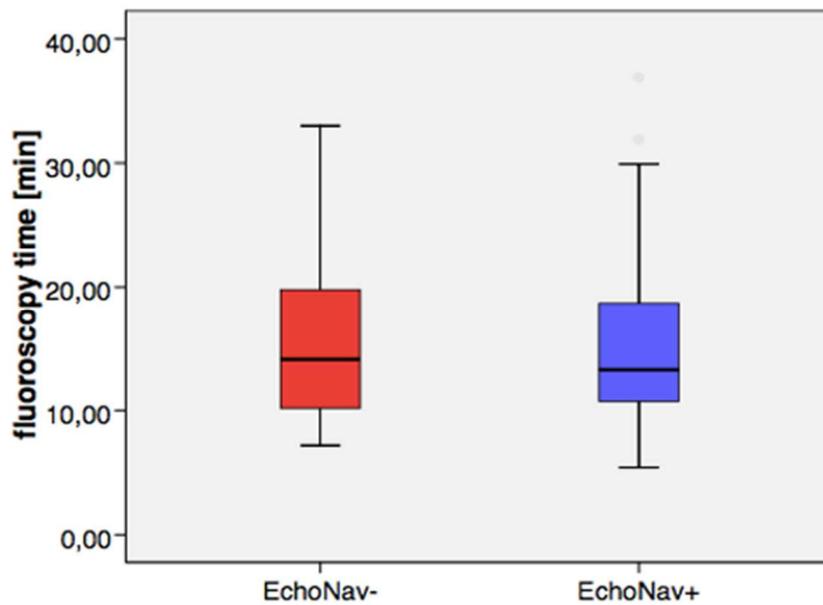
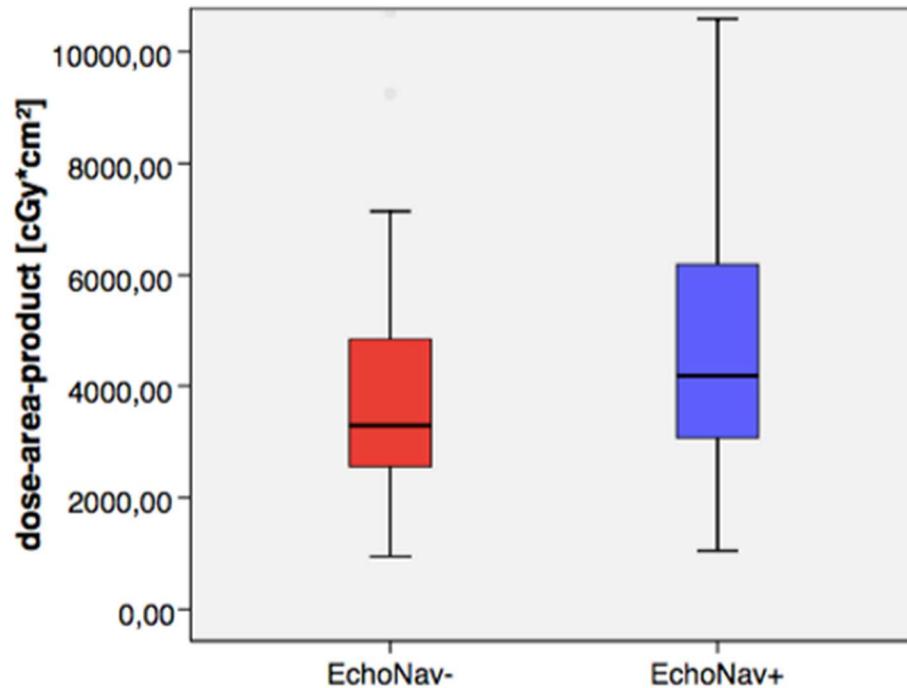


Abb. 16: Darstellung der Durchleuchtungsdauer (min) während der LAA Occluder Implantation im Gruppenvergleich EchoNav- und EchoNav+, $p < 0,05$, $p(\text{Durchleuchtungsdauer}) = 0,734$, * Mann-Whitney U



*Abb. 17: Darstellung des Flächendosisproduktes ($cGy \cdot cm^2$) während der LAA Occluder Implantation im Gruppenvergleich EchoNav- und EchoNav+, $p < 0,05$, $p(FDP) = 0,08$, * Mann-Whitney U-Test*

Lernkurve durch die Anwendung der EchoNavigator Release II Software

Zur Beurteilung der Auswirkungen der EchoNavigator Release II Software Nutzung auf den Lerneffekt eines jeden Interventionalisten im Anhängigkeit des Implantationsdatums wurde in Abb.18 eine Lernkurve zur Veranschaulichung des Lerneffektes generiert.

Anhand der in Abb. 19 soll die Effektstärke ausgedrückt als Korrelationskoeffizient dargestellt werden. Nimmt dieser den Wert von 0 an, so ist von keinem Zusammenhang zwischen den beiden Variablen auszugehen. Bei einem Wert von 1 liegt hingegen ein starker Zusammenhang vor. Den hier zugrunde liegenden Rechnungen zufolge beträgt der Korrelationskoeffizient 0,19, sodass davon auszugehen, dass kein Zusammenhang zwischen der Zeit, also dem Implantationsdatum, und der Anwendung des EchoNavigators besteht.

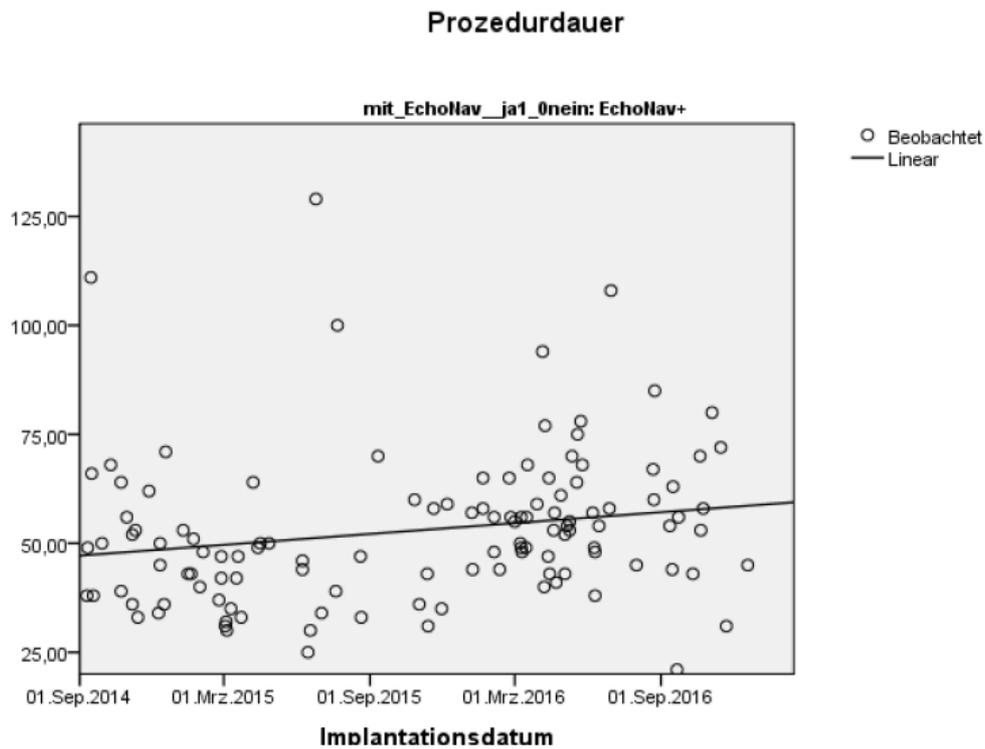


Abb. 18: Lernkurve unter Anwendung des EchoNavigator Release II in Abhängigkeit des Implantationsdatums

Modellzusammenfassung und Parameterschätzer^a

Abhängige Variable: Prozedurdauer

Gleichung	Modellzusammenfassung					Parameterschätzer	
	R-Quadrat	F	Freiheitsgrade 1	Freiheitsgrade 2	Sig.	Konstante	b1
Linear	,038	4,705	1	118	,032	-2102,046	1,577E-7

Die unabhängige Variable ist Implantationsdatum.

a. mit_EchoNav__ja1_0nein = EchoNav+

Abb. 19: Errechnung des Korrelationskoeffizienten

4 Diskussion

Unter Betrachtung der zuvor dargelegten Ergebnisse zeigen sich die wichtigsten Beobachtungen dieser Arbeit: (1) Die Anwendung der EchoNavigator Release II Software stellt eine sichere und (2) effektive Möglichkeit der Fusionsbildgebung bei LAA Occluder Implantation dar. Inwiefern diese Anwendung Einfluss auf die Sicherheit und Effektivität während der Intervention nimmt wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

Sicherheit der EchoNavigator II Anwendung

Die Anwendung der EchoNavigator Release II Software zeigt im Vergleich zur momentan noch etablierten, herkömmlichen Vorgehensweise wie oben beschrieben keine signifikanten Unterschiede im Bereich des primären Endpunktes. Dieser wird dabei durch die Sicherheit während der Nutzung der EN II Software unter Betrachtung der periprozeduralen Komplikationen repräsentiert. Bei fehlenden signifikanten Unterschieden ist somit davon auszugehen, dass die Nutzung der EN II Software genauso so sicher ist wie die Durchführung der Intervention im herkömmlichen Sinne. Ob die EN II Software dem üblichen Vorgehen und dem Vorgänger EN I zukünftig sogar überlegen sein wird muss diskutiert werden.

Welche Vorteile die Nutzung dieser erwiesenermaßen sicheren Software dem einzelnen Anwender aber auch den Patienten bringt wird im Folgenden thematisiert.

Mit der stetigen Weiterentwicklung der heutigen zeitgemäßen Technik rückt die moderne Bildgebung bei Interventionen jeder Art immer weiter in den Fokus. Einige Studien zu diesem Thema konnten bereits belegen, dass die einfache und schnelle Fusion zweier Bildmodalitäten viele Vorteile für den Interventionalisten bringt: Schnellere und präzisere Darstellung der Interessenschwerpunkte unter vereinfachter Handhabung. Jedoch fehlten bislang hinreichende Daten zur Anwendung des EchoNavigators II im Gebiet der LAA Occluder Implantation. Daten zur Effektivität und Sicherheit dieser Software bei der LAA Occluder Implantation waren bis dato beschränkt. Afzal et al untersuchten jedoch 2018 erstmals den Unterschied zwischen Fusionsbildgebung und dem Standard- TEE bei PFO/ASD Verschlüssen. In der Arbeit konnte bereits festgestellt werden, dass die Fusionsbildgebung eine sichere und gut anwendbare Methode bei PFO/ ASD Verschluss darstellt (32).

Eines unserer Ziele ist es daher ebenfalls Informationen über die Sicherheit dieser Software in Bezug auf die LAA Occluder Implantation in Erfahrung zu bringen. Es zeigte sich bereits in dem Ergebnissteil, dass keine relevanten Unterschiede bei den Komplikationen, die als primärer Endpunkt gesetzt wurden, vernommen werden konnten. Es zeichnete sich jedoch ab, dass die Häufigkeit der Komplikationen in beiden Gruppen prozentual gesehen unterschiedlich stark ausgeprägt war. So ergaben sich nach der Auswertung der Ergebnisse eine Komplikationsrate von 18,3 % bei der Interventionsgruppe (22/120 Patienten) und 23,5 % bei der Kontrollgruppe (8/43

Patienten).

Davon ausgehend lässt sich argumentieren, dass die Nutzung von EN II auf unsere Studienpopulation bezogen tendenziell zu weniger Komplikationen führt und somit hier gegebenenfalls ein Vorteil aus der Nutzung gezogen werden kann. Zur weiteren Untersuchung dieser Theorie wäre eine größere Anzahl an Studienteilnehmern mit einer gleichmäßigeren Verteilung in beiden Untersuchungsgruppen von Nöten.

Darüber hinaus wurde durch die Betrachtung dieser Software- Modalität bewiesen, dass eine Fusionsbildgebung eine sichere Methode darstellt, um Bildgebung bei Interventionen zur Behandlung der strukturellen Herzerkrankungen durchzuführen. Auch Hascoet et. al stellten bereits 2016 fest, dass die Bildgebung bei der Intervention zur Behandlung struktureller Herzerkrankungen immer mehr Anwendung findet und zukünftig einen hohen Stellenwert einnehmen wird: „Cardiac imaging has greatly contributed to advances in the catheterization of CHD“ (33).

Wie bereits Balzer et. al bezüglich des Vorgängers EN I proklamiert, erlaubt die Fusion beider Bildmodalitäten dem Interventionalisten ein simultanes und vereinfachtes Arbeiten. Im Hinblick auf bereits publizierte Arbeiten ist noch einmal zu erwähnen, dass durch die Einführung dieser Technik wesentliche Fortschritte in dem Gebiet der kardiologischen Interventionen erreicht werden konnte. Vor der Einführung der Fusionsbildgebung war der Interventionalist bei jedem Eingriff gezwungen anhand der transösophagealem Echokardiographie die für ihn wichtigen Information mental zu filtern und in Einklang mit den fluorskopischen Bildern zu bringen. Aufgrund dessen war zum Einen der Interventionalist in seiner Tätigkeit eingeschränkt und musste höchst konzentriert die richtigen Informationen mental generieren (21).

Zum Anderen musste für diese Vorgehensweise wesentlich mehr Zeit aufgewendet werden als es bei dem EN I und EN II der Fall ist: Bei der Fusionsbildgebung erhält der Untersucher in kürzester Zeit alle relevanten Informationen auf einem Blick ohne dass er zwischen mehreren Bildschirmen wechseln und sich zeitgleich orientieren muss. Als Weiterentwicklung zum Vorgängermodell können bei dem EN II zudem nicht nur spezifische Marker zur Orientierung gesetzt werden, sondern auch eine Echtzeit-Darstellung der vorliegenden Strukturen und Materialien geboten werden. Der EN II erleichtert demnach die Arbeit während der Intervention und sorgt dafür, dass der geplante Eingriff schneller bei gleichbleibender Sicherheit durchgeführt werden kann. Dies ließ sich auch in dieser Studie bestätigen, da durch die Anwendung der Software eine signifikante Reduktion der Gesamtprozedurdauer sowie der Zeit bis zur TSP erreicht

werden konnte.

Je aufwendiger und komplizierter die geplante Intervention, desto mehr zeigt sich auch der Benefit dieser Fusionsbildgebung :“ The more complex the intervention becomes during the procedure, the more beneficial is the gain of the additional information given by the supporting software“ (21).

Auch in der 2015 erschienen Arbeit von Zeus et al wird nochmal auf den Benefit einer Fusionsbildgebung und die Limitationen einzelner bildgebender Verfahren eingegangen: Während die Echokardiographie optimal zur Darstellung von anatomischen Gegebenheiten und Strukturen genutzt werden kann, so ergeben sich hier jedoch eingeschränkte Möglichkeiten Kathetermaterialien darzustellen. Diese Fähigkeit wird jedoch durch die Fluoroskopie am besten verkörpert, welche wiederum jedoch keine Weichteile abbilden kann. Macht man sich die Vorteile beider Bildmodalitäten zur Nutze und vereint beide Verfahren in Echtzeit miteinander, so erreicht man die Abbildung beider wichtigen Informationen in einem Bild: „Integrated imaging provides in real-time several information for device deployment and stability in variable, patient-specific LAA anatomies in one image“ (21).

Die Feinheiten, die diese Software klinisch so bedeutsam machen, zeigen sich bei den einzelnen Arbeitsschritten. Mit Hilfe der integrierten Marker ist es möglich die Zielstrukturen sehr präzise auf dem Bildschirm darzustellen, sodass einzelne Handlungsabläufe dadurch sehr zielgenau und präzise durchgeführt werden können. Durch die einzelnen Einstellungen dieser Software wird daher ein genaues Arbeiten ermöglicht und das Auftreten von periprozeduralen Komplikationen nicht erhöht. Aufgrund dessen lässt sich festhalten, dass der EchoNavigator II eine genaue und präzise Möglichkeit der Fusionsbildgebung darstellt ohne Einfluss auf die Patientengesundheit zu nehmen. In dieser Studie zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe im Bereich der Komplikationen gibt, wodurch diese Hypothese bestärkt wird.

Somit wurde die Grundlage dieser Studie untermauert, dass eine Zusammenschau mehrerer Bildmodalitäten eine sinnvolle und sichere Möglichkeit ist den Untersucher in seiner Arbeit zu unterstützen ohne, dass der Patient dabei zu Schaden kommt. Bestätigt

wird dies ebenfalls durch Fagan et al. in der 2014 publizierte Arbeit zum Thema multimodale dreidimensionale Bildgebung:“ Compared to standard fluoroscopy, these new imaging technologies are rapidly being reported as having greater diagnostic utility and improved procedural guidance.“ (34).

In der 2016 veröffentlichten Arbeit von Afzal et al. wird ebenfalls auf die Anwendung des EN II hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zu EN I eingegangen. Grundlage dieser Arbeit waren lediglich case reports ohne größere Patientendatensätze. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden dass die Anwendung der EN II Software nicht nur bei LAA Occluder Implantationen sondern auch bei weiteren Eingriffen, wie der MitraClip Implantation und dem ASD Verschluss, erfolgreich ist. Es konnte hier sogar eine verringerte Strahlendosis und Durchleuchtungsdauer unter gleichbleibender Gesamtprozedurdauer erreicht werden :

„Furthermore, the use of EchoNav II has been described as feasible and safe in paediatric patients with congenital heart diseases such as atrial septal defect. Hereby, the use of fusion imaging reduced radiation dose and fluoroscopy time whereas the overall procedural time remained the same“ (27). Davon ausgehend konnte auch hier schon in einzelnen Untersuchungen die Sicherheit und Effektivität des EN II festgestellt werden. Mit dem Datensatz der hier vorliegenden Studie kann diese Feststellung nun untermauert werden, wenngleich der Einfluss auf die Prozedurparameter hier ein anderer ist.

Auch die in dieser Studie untersuchte Sicherheit der Anwendung, wurde bereits in der vorherigen Studie durch Afzal et. al untersucht. Bei der retrospektiven Analyse von 88 Patienten konnten auch hier keine größeren Komplikationen bei 100 % Prozedurerfolg registriert werden (27). Daher lässt sich konstatieren, dass die vorliegende Studie die bereits zuvor gewonnen Erkenntnisse von Afzal et. bestärkt und mit weiteren Patientenzahlen belegen kann.

Komplikationen bei der Anwendung der Fusionsbildgebenden- Software

Die häufigsten Komplikationen, die während der LAA Occluder Implantation auftreten, umfassen den Bereich der Blutungskomplikationen: In der Kontrollgruppe (EN-) wiesen 3 Patienten eine sogenannte minor bleeding auf, was einem prozentualen Anteil von 8,8% entspricht und somit die häufigsten Komplikationen dieser Kohorte darstellt. In der

Interventionsgruppe(EN+) wiesen 7 Patienten eine leichtere Blutung auf, entsprechend einem prozentualen Anteil von 6 %. Gefolgt davon ist das Auftreten von minor vascular complications mit 5,8 % (2/34 Patienten) in der EN- Gruppe und 5,0 % (6/121 Patienten) in der EN+ Gruppe. In Anbetracht dieser Verteilung ist erkennbar, dass die beiden häufigsten Komplikationen in beiden Untersuchungsgruppen etwa gleichmäßig verteilt sind mit ($p = 0,505$ minor bleeding, $p = 0,388$ minor vascular complications) und zu dem Gebiet der Blutungs- und Gefäßkomplikationen gehören.

Es zeigt sich, dass es zwar in beiden Untersuchungsgruppen zu Komplikationen kommen kann, diese jedoch aufgrund ihrer geringeren klinischen Relevanz keine vitale Bedrohung für den Patienten darstellen und keiner komplexen Nachbehandlung bedürfen. Komplikationen, die zur gegebenenfalls Folgeeingriffen oder dauerhaften Einschränkungen im Leben des Patienten führen können, wurden hier nicht nachgewiesen: Keiner der Studienteilnehmer erlitt periprozedural einen ischämischen/hämorrhagischen Schlaganfall oder eine Herzrhythmusstörung. Hierbei handelt es sich um Krankheitsbilder, die akut bis dauerhaft das Leben des Patienten beeinträchtigen können: Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern/fluttern oder eine Tacharrhythmia absoluta sind lebensgefährlich können bis zur Reanimation des Betroffenen führen. Ein Schlaganfall hingegen kann neben den akut vitalen Bedrohungen auch zur dauerhaften körperlichen und kognitiven Einschränkungen des Patienten führen. Da diese schwerwiegenden Folgen in Zusammenhang mit der Intervention bisher nicht beobachtet werden konnten, sondern in den meisten Fällen lediglich leichtere Komplikationen nachweisbar waren, ist von einer prinzipiellen Sicherheit dieser Vorgehensweise auszugehen.

Jedoch ist auch festzuhalten, dass insgesamt zwei Patienten im Zeitraum von 30 Tagen postinterventionell aufgrund von folgerichtigen Komplikationen verstorben sind. Hier zeigt sich ein potentieller Angriffspunkt, an dem möglicherweise Verbesserungspotential in den Nachbehandlungsschemas der Interventionen zu sehen ist. Es stellt sich die Frage auf Grund welcher Ursache es intermittierend zu Blutungskomplikationen kommt. Wie bereits erwähnt führen diese jedoch meistens nicht zu weitreichenden Folgen. In Abhängigkeit der Schwere der Blutung und in Zusammenschau mit den Ko- Morbiditäten der einzelnen Individuen kann dies allerdings tatsächlich vital lebensbedrohlich für den Patienten enden. Es würde sich also zur Verbesserung der Patientensicherheit und aus wissenschaftlich- technischem Interesse lohnen nach möglichen Fehlerquellen bei der Handhabung dieser Intervention und schnellerem Handlungsmöglichkeiten bei Auftreten

von Komplikationen zu suchen. Insgesamt gesehen ist dies jedoch prozentual gesehen eine seltenere Problematik, die nur in wenigen Einzelfällen zu Problemen führen kann. Grundsätzlich belegen die oben genannten Zahlen und die Abb. 12 dass die Etablierung einer solchen neuen Technik sich als sichere und wenig komplikationsträchtige Alternative zur herkömmlichen Vorgehensweise darstellt.

EN II stellt eine technische Verbesserung hinsichtlich der Prozedurparameter dar

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse der sekundären Endpunkte ist davon auszugehen, dass die Anwendung des EN II im Vergleich zum Vorgänger wesentlich besser ist, da effizientere und schnellere Ergebnisse bei gleicher Sicherheitsstufe erzielt werden konnten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Nutzung des EchoNavigator II aufgrund der schnellen und einfachen Anwendbarkeit und der Entlastung des Interventionalisten bei gleicher Sicherheit zur Verbesserung des gesamten Handlungsablaufes führt. Der Untersucher kann durch ein paar wenige technische Einstellungen die gewünschte Information auswählen und anzeigen lassen. Dadurch kann noch vor Beginn der eigentlichen Intervention Zeit für die Vorbereitung des Eingriffes eingespart werden. Nach optimaler Darstellung der wesentlichen Strukturen von Interesse kann die Intervention wie gehabt stattfinden. Durch die parallele Darstellung von Kathetermaterialien und anatomischen Strukturen gelingt es die transseptale Punktion, einem Kernpunkt dieses Eingriffes, schneller durchzuführen. Unter Nutzung der Software zeigt sich, dass die transseptale Punktion in $17 \pm 6,35$ min erreicht werden kann, wohingegen bei der Kontrollgruppe für den gleichen Vorgang $22 \pm 8,33$ min benötigt werden. Dieser Unterschied ist wie oben bereits gezeigt wurde, statistisch signifikant. Somit lässt sich festhalten, dass unter Anwendung von Fusionsbildgebung mithilfe des EN II eine Verbesserung im Zeitmanagement zu erreichen ist und wesentliche Arbeitsschritte schneller durchgeführt werden können. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion bis zur TSP wurden ebenfalls bei Afzal et. al festgestellt : Guidance of TSP with real-time fusion during the MitraClip procedure and LAA closure proved to be safe and efficient in terms of reduction of time until TSP.“ (27).

Ein schnellerer Teilarbeitsschritt wie die TSP wirkt sich auch auf die Gesamtprozedurdauer einer Intervention aus. Durch zeiteffektives Arbeiten, Nutzung von

neuer Software und adäquate Ressourcennutzung kann die Gesamtdauer einer Behandlung ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden. EchoNavigator II bringt somit nicht nur Vorteile in einzelnen Arbeitsschritten sondern verbessert auch im Vergleich zum herkömmlichen Vorgehen den gesamten Arbeitsprozess. Unter Betrachtung der analysierten Zahlen wird diese These ebenfalls bekräftigt: Während in der EN- Gruppe die Implantation eines LAA Occluders im Durchschnitt etwa 61 ± 21 Minuten dauert, kann der gleiche Prozess in der EN + Gruppe innerhalb von 53 ± 17 Minuten problemlos durchgeführt werden.

Weitere sekundäre Endpunkte, auf deren Analyse in dieser Arbeit eingegangen wurde, sind die Kontrastmittelmenge, die Durchleuchtungsdauer als auch das Flächendosisprodukt.

Trotz Reduktion der Gesamtprozedurdauer und einzelner Arbeitsschritte fällt auf, dass zwar die Durchleuchtungsdauer reduziert werden konnte, dies aber nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied führte. In Anbetracht dessen ergibt sich die Frage, weshalb zwar die Dauer der Intervention wesentlich verkürzt werden konnte, der Interventionalist aber dennoch viel Zeit zur Durchleuchtung des Patienten benötigt. Betrachtet man dahingehend die Forschungen zum EchoNavigator I fällt nämlich auf, dass hier eine Reduktion der Strahlendosis erzielt werden konnte während dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte, sodass sich die Frage nach der Ursache für diese Beobachtung stellt (21).

Möglicherweise lässt sich diese Beobachtung dadurch erklären, dass durch bestimmte benötigte Projektion gegebenenfalls mehr Strahlung und Durchleuchtungsdauer benötigt wird. Eventuell besteht überdies ein Zusammenhang mit dem Gewicht der Patienten, die teilweise vielleicht übergewichtig waren und daher mehr Zeit benötigt wurde, um sich optimal orientieren zu können. Eventuell ist mit Blick auf die Zukunft davon auszugehen, dass durch vermehrte Verwendung des EN II die Dauer der Durchleuchtung ebenfalls reduziert werden kann.

Eine ähnliche Beobachtung zeigt sich in dem Flächendosisprodukt, also der Menge an Strahlen, die ein Patient ausgeliefert ist. Auch diese nimmt durch die Fusionsbildgebung nicht ab- tatsächlich zeigt sich eher eine aufsteigende Tendenz und eine erhöhte Strahlendosis bei den Patienten, die sich nach September 2014 einer solchen Intervention unterzogen haben. Warum es einerseits möglich ist die Dauer des Eingriffes um einen Großteil zu reduzieren und dennoch ähnlich anmutende Werte im Bereich anderer Prozedurparameter zu erreichen, muss Gegenstand weiterer Forschungen sein.

Möglicherweise lässt sich zukünftig durch weitere technische Feinheiten eine Verbesserung im Bereich aller sekundären Endpunkte erreichen.

Konträr dazu zeigte sich aber auch eine signifikante Reduktion der Kontrastmittelmenge. Obwohl man also die Durchleuchtungsdauer und die Strahlendosis nicht reduzieren konnte, gelang es aber die Menge an notwendigen Kontrastmittel zu verringern. So ergab sich in der EN+ Kohorte eine genutzte Kontrastmittelmenge von $78 \pm 37,6$ ml, wohingegen die EN- Gruppe 168 ± 96 ml benötigte. Diese Beobachtung ist von großer klinischer Relevanz: Mit steigendem Alter weisen die Patienten neben ihrem Vorhofflimmern auch weitere Ko-Morbiditäten wie z.B. der chronischen Niereninsuffizienz auf. Allein in dieser prospektiven Beobachtungsstudie zeigt sich der hohe Stellenwert der Niereninsuffizienz.

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe konnte festgestellt werden, dass circa 44% (EN-) bzw. 39% (EN+) der Patienten von einer chronischen Niereninsuffizienz betroffen sind. Diese Patienten wiesen alle laborchemische Beeinträchtigungen ihrer Niere auf: So wiesen fast alle Betroffenen erhöhte Kreatinin-Werte > 1 mg/dl sowie eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate < 100 ml/min auf. Diese Erkrankung führt zur einer verminderten Funktionsfähigkeit der Nierentätigkeit mit teils verheerenden Folgen für die Betroffenen: Sobald die Niere nicht mehr ihrer gewohnten Funktionalität nachgehen kann, kommt es zu einer verminderten Filtration von Abbauprodukten des Körperstoffwechsels. Werden diese Stoffe, wie z.B. Kreatinin oder Harnstoff nicht adäquat aus dem Blutsystem gefiltert, können sie toxische Wirkungen auf den Körper des Betroffenen haben. Darüber hinaus führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Störung des Elektrolythaushaltes mit teilweise lebensbedrohlichen Elektrolytentgleisungen. Darüber hinaus entwickelt sich bei einigen Patienten eine Beeinflussung des Blutdruck-regulierenden Systems, sodass es als Folgeerkrankungen häufig zu arteriellen Hypertonie kommen kann (35).

Problematisch wird diese eingeschränkte Nierenfunktion bei dem Abbau bestimmter Medikamente oder Substanzen wie z.B. dem Kontrastmittel. Die Verabreichung von Kontrastmittel führt zur einer vorübergehenden verminderten Funktionseinschränkung der Niere. Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz erleiden teilweise durch die Applikation von Kontrastmittel ein sogenannten Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen (36). Hierbei handelt es sich um ein zusätzlich bestehendes akutes Nierenversagen, welches mit einer Inzidenz von 0,6- 2,3 % , bei Hochrisikopopulationen bis zu 70 % eine hohen klinischen Stellenwert einnimmt (37).

Durch die Reduzierung der Kontrastmittelmenge kann prospektiv gesehen die Gesundheit der teilweise sowieso schon gesundheitlich eingeschränkten Patienten geschont werden. Da dies kein Einzelfall ist, lässt sich perspektivisch die Situation dieser Patienten ggf. verbessern. Zur genaueren Evaluation dieser These sind weitere laborchemische Analysen notwendig, die die kritischen Nierenretentionsparameter vor und nach Durchführung der Intervention überprüfen.

Limitationen der Arbeit

Die EchoNavigator Release II Software ist eine sichere, einfache und effektive Methode mehrere Bildmodalitäten fusioniert in Echtzeit darzustellen und somit dem Interventionalisten Arbeitsabläufe zu vereinfachen. Es konnte retrospektiv gezeigt werden, dass EN II zu keinen schwerwiegenden Komplikationen geführt hat und somit eine sichere Alternative zur herkömmlichen Vorgehensweise für den Patienten darstellt. Nichtsdestotrotz sorgt eine Stichprobengröße von 155 Patienten dafür, dass die hier generierten Ergebnisse sich nicht ohne Weiteres auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.

Zudem sind die Gruppen in dieser Studie ungleichmäßig verteilt, was die Vergleichbarkeit der Daten gerade in Hinblick auf die Komplikationsraten erschwert beziehungsweise bedingt aussagekräftig macht. Die Ursache für diese ungleichmäßige Verteilung der Patienten liegt in den zuvor durchgeführten Studien zu EN I. Patienten, die bereits unter Anwendung von EN I einen LAA Occluder implantiert bekommen haben, wurden automatisch aus der Studie zum Nachfolgermodell ausgeschlossen, sodass nur kleinere Fallzahlen der Untersuchungsgruppe erreicht werden konnten.

In Anbetracht dessen wären weitere, prospektive Forschungen mit höheren Fallzahlen und gleichstarken Gruppen notwendig, um weitere aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Ausblick auf weitere Forschung

Im Hinblick auf die heutige Modernisierung in vielen Bereichen der medizinischen Technik lohnt es sich dem stetigen Fortschritt zu folgen und mögliche Verbesserungspunkte zu analysieren. Wie bereits erwähnt wurde, stellt die Anwendung

eine sichere und effektive Maßnahme dar Interventionen zur Behandlung struktureller Herzerkrankungen durchzuführen.

Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet sollten jedoch folgen, um zu erforschen, inwiefern gegebenenfalls eine Reduktion einiger Prozedurparameter wie der Durchleuchtungsdauer und der Strahlendosis zu erreichen ist. Darüber hinaus wäre es für weitere Interventionen und Software-Entwicklungen von Interesse sich mit weiteren bisher unerforschten Prozedurparametern zu beschäftigen. So könnte man die Zeit von der TSP bis hin zur LAA Occluder Implantation oder die Zeit für die LAA Occluder Implantation an sich erforschen. Des Weiteren ist die Nutzung des EN II eine gute Trainings-Möglichkeit für junge Kardiologen sich auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie weiterzuentwickeln, da die Kommunikation zwischen Interventionalisten und Imager durch EN II verbessert werden kann. Gegebenenfalls ließen sich auch hier Forschungen bezogen auf den Lernerfolg unter Verwendung der Software durchführen.

Ein weiter wichtiger Forschungsaspekt für die zukünftigen Studien zum Thema EchoNavigator II könnten weitere Patientencharakteristika und Ko - Morbiditäten sein, auf die durch die Anwendung der Software Einfluss genommen wird. So wird bereits durch Hascoet et. al in der 2018 erschienenen Arbeit die Fusionsbildgebung bei Herzerkrankten Kindern untersucht : „The EchoNavigator[®] system is feasible and safe in the guidance of interventional catheterization in children with congenital heart disease; it enables better appreciation of anatomical relationships and improves the confidence of the interventionist.“ (38). Ausgehend davon ließ sich gegebenenfalls in weiteren Forschungen der Fokus auch auf die pädiatrischen Patienten und deren Krankheitsbilder setzen.

Darüber hinaus wäre ein Vergleich der EN II Kohorte mit dem weiterführenden Modell EN III ein interessanter Forschungs-Schwerpunkt. Wie Afzal et.al bereits 2017 beschrieben handelt es sich hierbei um ein Modell, welches es ermöglicht ein automatisch generiertes 3D Modell der anatomischen Strukturen auf die fluoroskopischen Bilder in Echtzeit zu übertragen (39). Erste Erfahrungen mit dieser weiterentwickelten Software wurde durch Afzal et. al anhand eines case reports dargestellt: Bei der Intervention handelte sich es sich um einen 81-jährigen Patienten, der aufgrund von Vorerkrankungen Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien aufwies und aufgrund dessen eine LAA

Occluder Implantation benötigte. Während der Intervention konnte mit Hilfe von EN III ein dreidimensionales, automatisch generiertes anatomisches Modell des Herzens zur verbesserten Orientierung für den Untersucher erstellt werden (39). Ein solches Modell ist in Abb. 20 dargestellt. In Abschnitt a-b sind der linke Vorhof sowie das linke Vorhofohr (lila), der rechte Vorhof (gelb), die linke Herzkammer (pink) und die Aorta (rot) zu sehen.

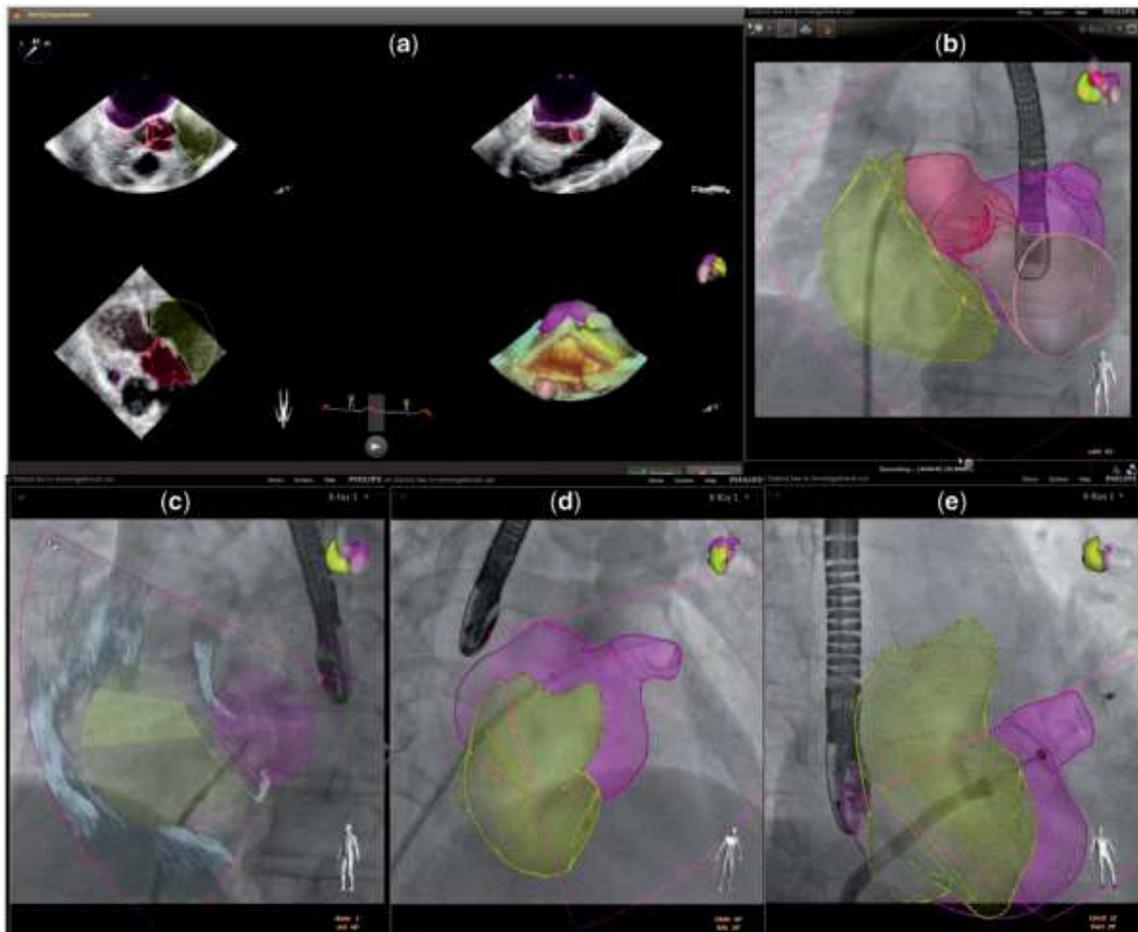


Abb. 20: *Anatomical Intelligence*, 2017 (38)

In Abschnitt c wird die zweidimensionale Echokardiographie während der transseptalen Punktion dargestellt. Abschnitt d-e zeigen das dreidimensional generierte Herzmodell bezogen in Projektion auf die Fluoroskopie (39). Darüber hinaus ist in Abschnitt d das Kathetersystem ersichtlich und in Abschnitt e ist die Platzierung des Occluders ersichtlich.

Darüber hinaus setzten sich auch Biaggi et al. 2016 bereits mit dem Themengebiet der sogenannten *anatomical intelligence* auseinander und konnten bereits erste Ergebnisse dahingehend publizieren. So wurde hier gezeigt das mit einer Weiterentwicklung der

Technik die automatische Generierung eines Herz- Modelles möglich war. Unter Nutzung dieses Modells konnte die separierte farbkodierte Darstellung einzelner Herzabschnitte erzielt werden. Durch die ständige Weiterentwicklung der technischen Details, erlangt der Interventionalist immer mehr an Informationen und erhält eine verbesserte Orientierung. Biaggi et al. beschreiben 2016 „the overlay of the heart model (PanelC1) and the auto-generated anatomical landmarks such as [...] the orifice of left atrial appendage [...] ensure precise and safe catheter passage through the delicate left atrium.“ (40).

Für weitere Forschungen wäre es daher interessant weitere Untersuchungen und Analysen zum Thema ENIII und *anatomical intelligence* durchzuführen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse mit dem Vorgängermodell EN II zu vergleichen. Darüber hinaus müssen weitere Studien durchgeführt werden, um herauszuarbeiten, ob die moderne Fusionsbildgebung nur in einigen kleinen Themenbereichen der Interventionen eingesetzt werden können oder ob es sich hierbei um eine technische Revolution in der heutigen Medizin handelt. Diese Ansicht teilten auch Faletra et al., die viele Vorteile in der Anwendung der Fusionsbildgebung sahen jedoch auch zu bedenken gaben: „Echocardiography–x-ray imaging can help guide percutaneous procedures. However, it is still unclear whether this technique should have a “niche” application in a few complex procedures or whether it might be useful in all procedures.“ (41).

5 Schlussfolgerung

Abschließend ist festzuhalten, dass es sich bei dem Vorhofflimmern um eine Erkrankung handelt, die einen Großteil der heutigen und vor allem zukünftigen Bevölkerung darstellt. Mit zunehmenden Alter und steigender Morbidität entwickeln dabei die meisten der Betroffenen eine komplexe Krankheitsgeschichte, aufgrund derer die Therapieoptionen zum Teil limitiert sind. Es hat sich herausgestellt, dass für Patienten mit Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien der Verschluss des linken Herzohres eine sichere und etablierte Alternative darstellt.

Um diese Intervention in ihrem technischen Ablauf unterstützen und verbessern zu können, wird daher stetig die Fusionsbildgebung erweitert und untersucht.

In dieser Studie konnte dargestellt werden, dass die Fusionsbildgebung aus Echokardiographie und Fluoroskopie eine sichere und wirksame Methode zur Unterstützung bei Interventionen struktureller Herzerkrankungen ist. Der Fokus wurde hierbei auf die Nutzung einer Fusions-bildgebenden Software, dem EchoNavigator Release II, während der LAA Occluder Implantation gestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Nutzung dieser Software keine negativen Einflüsse auf den Handlungsablauf hat und die Sicherheit der Patienten nicht zusätzlich gefährdet. Komplikationen konnten in beiden Untersuchungsgruppen (+/- ENII) registriert werden, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Darüber hinaus konnte im Bereich einiger Prozedurparameter (TSP, KM-Menge, GPD) ein signifikantes Ergebnis unter Nutzung des EN II erzielt werden. Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Nutzung dieser Software eine sichere und wirksame Methode zur Durchführung einer LAA Occluder Implantation repräsentiert.

Weitere randomisierte Studien sind nötig, um mögliche weitere Einflüsse auf die einzelnen Prozedurparameter zu erforschen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E., Incidence, prevalence and antithrombotic management of atria fibrillation in elderly Germans, *Europace*. 2013 Oct;15(10):1436-44
- 2 Goette A, Oeff M: Pathophysiologie des Vorhofflimmerns: Therapie der Grundkrankheit; *Med Welt* 2005; 56: 366-9
- 3 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern, 2010: 6-8
- 4 Schmidt, R., Lang F, Heckmann M, *Physiologie des Menschen*, 31. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2010, Kapitel 28
- 5 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D., Impact of atrial fibrillation on the risk oft death: the Framingham study, *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52
- 6 Lambertz H, Lethen H et al., *Transösophageale Echokardiografie*, Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, 2012, Kapitel 12 Kardiale Emboliequellen, Seite 256 ff.
- 7 European Society of Cardiology, ESC Guidelines Management von Vorhofflimmern, Bruckmeier Verlag GmbH, 2016, Seite 15
- 8 Lewalter T, Lickfett L, Schwab J, Yang A, Lüderitz B. Notfall Herzrhythmusstörungen. *Deutsche Ärzteblatt*. 2017. Jg. 104, Heft 17: 1172- 1180
- 9 Haegeli LM, Calkins H et al., *European Heart Journal* , Catheter ablation of atrial fibrillation: an update, *Europoan Heart Journal* 2014 Sep 21;35(36):2454-9
- 10 Kip M, Schönfelder T, Bleß HH, Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, Georg Thieme Verlag, 2015, Seite 41 ff.
- 11 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62
- 12 Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):1988-98
- 13 Both C, Kojda G, Vorhofflimmern, *Pharmazie Zeitung*, 2017, Ausgabe 15

- 14** Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators, Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial, *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42
- 15** Chanda A, Reilly JP et. al, *Progress in Cardiovascular Diseases* , Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention, *European Heart Journal*, 2017, 59(6): 626-35
- 16** Akin I, Nienaber CA, Left atrial appendage closure: A better alternative to anticoagulation, *World Journal of Cardiology*. 2017 Feb 26; 9(2): 139–146.
- 17** Chow DH, Bieliauskas G, Sawaya FJ, Millan-Iturbe O, Kofoed KF, Søndergaard L, De Backer O., A comparative study of different imaging modalities for successful percutaneous left atrial appendage closure, *Open Heart*. 2017 Jun 30;4(2):e00062
- 18** Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators, Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial., *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):720-9
- 19** Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY., A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To ASSESS 1- Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation, *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100
- 20** Arujuna AV, Housden RJ, Ma Y, Rajani R, Gao G, Nijhof N, Cathier P, Bullens R, Gijsbers G, Parish V, Kapetanakis S, Hancock J, Rinaldi CA, Cooklin M, Gill J, Thomas M, O'Neill MD, Razavi R, Rhode KS., Novel System For Real Time Integration of 3-D Echocardiography and Fluoroscopy for Image-Guided Cardiac Interventions: Preclinical Validation and Clinical Feasibility Evaluation, *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 2014 Jan 30;2:190011
- 21** Balzer J, Zeus T, Hellhammer K, Veulemans V, Eschenhagen S, Kehmeier E, Meyer C, Rassaf T, Kelm M, Initial clinical experience using the EchoNavigator-system during structural heart disease interventions, *World Journal of Cardiology*. 2015 Sep 26;7(9):562-70
- 22** Quaife RA, Salcedo EE, Carroll JD, Procedural Guidance Using Advance Imaging Techniques for Percutaneous Edge-to-Edge- Mitral Valve Repair, *Current Cardiology Reports* [01 Feb 2014, 16(2):452
- 23** Clegg SD, Chen SJ, Nijhof N, Kim MS, Salcedo EE, Quaife RA, Messenger JC, Bracken J, Carroll JD, Integrated 3D echo-x ray to optimize image guidance for structural heart intervention. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;8(3):371-4

- 24** Sündermann SH, Biaggi P, Grünenfelder J, Gessat M, Felix C, Bettex D, Falk V, Corti R., Safety and feasibility of novel technology fusing echocardiography and fluoroscopy images during MitralClip Interventions, *EuroIntervention*. 2014 Feb;9(10):1210-6
- 25** Jungen C, Zeus T, Balzer J, Eickholt C, Petersen M, Kehmeier E, Veulemans V, Kelm M, Willems S, Meyer C., Left Atrial Appendage Closure Guided by Integrated Echocardiography and Fluoroscopy Imaging Reduces Radiation Exposure, *PLOS One*, PLoS One. 2015 Oct 14;10(10):e0140386
- 26** Gafoor S, Schulz P, Heuer L, Matic P, Franke J, Bertog S, Reinartz M, Vaskelyte L, Hofmann I, Sievert H., Use of EchoNavigator, a Novel Echocardiography-Fluoroscopy Overlay System, for Transseptal Puncture and Left Atrial Appendage Occlusion, *J Interv Cardiol*. 2015 Apr;28(2):215-7
- 27** Afzal S, Veulemans V, Balzer J, Rassaf T, Hellhammer K, Polzin A, Kelm M, Zeus T, Safety and efficacy of transseptal puncture guided by real-time fusion of echocardiography and fluoroscopy, *Neth Heart Journal*. 2017 Feb; 25(2): 131–13
- 28** Ternacle J, Gallet R, Nyguen A, Deux JF, Fiore A, Teiger E, Dubois-Randé JL, Riant E, Lim , Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in adult structural heart disease, *Cardiovascular Diseases*, 2018, 111 (6-7):441-448
- 29** Biaggi P, Fernandez-Golfín C, Hahn R, Corti R, Hybrid Imaging During Transcatheter Structural Heart Interventions, *Curr Cardiovascular Imaging*, 2015, 8 (9): 33
- 30** Afzal. Fusionierung von echokardiographischen Bildern in Echtzeit. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Presstext DGK:08/2016),2016.
- 31** Bergmann et. al, Vorhofohrverschluss zur Schlaganfallprophylaxe, *CardioNews*, 2014
- 32** Afzal S, Veulemans V, Kleinebrecht L, Stuewe D, Balzer J, Polzin A, Nijhof N, Kelm M, Zeus T, Hellhammer K. Fusion Imaging During the Interventional Closure of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects Mandatory or Superfluous?, *JACC Cardiovascular Imaging* 2018;
- 33** Hascoët S, Warin-Fresse K, Baruteau AE, Hadeed K, Karsenty C, Petit J, Guérin P, Fraisse A, Acar P. Cardiac imaging of congenital heart diseases during interventional procedures continues to evolve: Pros and cons of the main techniques. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Feb;109(2):128-42
- 34** Fagan TE, Truong UT, Jone PN, Bracken J, Quaife R, Hazeem AA, Salcedo EE, Multimodality 3dimensional image integration for congenital cardiac catheterization. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014 Apr-Jun;10(2):68-76

- 35** Bienholz A, Kribben A, KDIGO Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologie* 2013, 8:247–251
- 36** Weisbord SD, Palevsky PM, Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010, 19(6):539-549
- 37** Manker W, Kontrastmittelinduzierte Nephropathie und optimierte Prophylaxe. *Austrian Journal of Cardiology* 2006; 13 (11-12), 344-350
- 38** Hadeed K, Hascoët S, Karsenty C, Ratsimandresy M, Dulac Y, Chausseray G, Alacoque X, Fraisse A, Acar P. Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in children with congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Jun - Jul;111(6-7):399-410
- 39** Afzal S, Soetemann D, Nijhof N, Kelm M¹, Zeus T¹. First experience with real-time 3D anatomical fusion imaging during left atrial appendage occluder implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Jun 1;18(6):719-720
- 40** Biaggi P, Nijhof N, Corti R. Automated anatomical intelligence: next-generation fusion imaging during structural heart interventions. *Eur Heart J.* 2017 May 7;38(18):1412
- 41** Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, Murzilli R, Leo LA, Moccetti T. Echocardiography-X-Ray Image Fusion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Sep;9(9):1114-1117

7 Danksagung

An gegebener Stelle möchte ich den Personen danken, die mich bei der Arbeit an dieser Studie und beim Schreiben der Dissertation unterstützt haben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Tobias Zeus bedanken, der mir von Beginn dieser Arbeit an zur Seite gestanden hat und sich stets Zeit für mich nahm. PD Dr. med. Tobias Zeus hat durch seine fachliche Expertise, seine kritische Auseinandersetzung und seine konstruktiven Ideen wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Mein persönlicher Dank gilt Frau Dr. med. Shazia Afzal, die mich von Beginn der Arbeit an stetig begleitet und unterstützt hat. Durch Ihre freundliche und verständnisvolle Art hat sie mich stets motiviert und mich unterstützt. Ohne ihr Verständnis, ihre Ratschläge und die kritische Auseinandersetzung mit dem Thema wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich der Arbeitsgruppe „Strukturelle Herzerkrankungen“ unter der Leitung von PD Dr. med. Tobias Zeus für den stetigen Rückhalt, die Unterstützung und wertschätzende Zusammenarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Freunden, die mich stets motiviert, unterstützt und gefördert haben und maßgeblich an der Entwicklung und Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.