

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinik der Universität München

Vorstand/Direktor: Prof. Dr. Nikolaus Haas

**Entwicklung und Validierung einer Methode zur
präprozeduralen nichtinvasiven Dimensionierung von
Vorhofohr-Okkludern**

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

vorgelegt von

Corinna Brenner

aus Bruchsal
2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Julinda Mehilli
PD Dr. Moritz Sinner
Prof. Dr. Wolfgang Leber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorhofflimmern - Volkskrankheit des Alters	1
1.2	Die Vorhofohren des menschlichen Herzens	3
1.3	Klassifikation des Vorhofflimmerns	10
1.4	Behandlungsmethoden bei Vorhofflimmern	11
1.5	Embolieprävention bei Vorhofflimmern	13
1.5.1	Orale Antikoagulation	14
1.5.2	Interventionelle Verfahren	15
1.5.3	Chirurgische Verfahren	16
1.6	Verlauf der Implantation von Vorhofohr-Okkludern	18
1.6.1	Verfügbare Vorhofohr-Okkluder-Systeme	21
1.6.2	Einsatz der intraprozeduralen transösophagealen Echokardiographie	24
1.6.3	Einsatz der intraprozeduralen Angiokardiographie	25
1.6.4	Einsatz der präprozeduralen Computertomographie	26
1.6.5	Okkluder im postprozeduralen Verlauf	27
2	Zielstellungen	28
3	Methodik	29
3.1	Konventionelle intraprozedurale invasive Okkluder-Dimensionierung	29
3.2	Präprozedurale nichtinvasive Okkluderdimensionierung	32
3.3	Validierung der präprozeduralen nichtinvasiven Okkluder-Dimensionierung	36
3.4	Design und Empfehlungen für die untersuchten Okkluder-Fabrikate	38
3.5	Erfassung und Analyse der mehrdimensionalen Messdaten	44
3.5.1	Software zur Bildschirmvermessung	44
3.5.2	Auswertung der Messungen zur Okkluderdimensionierung	45
3.5.3	Prüfung der Kompressionshypothese	46
3.6	Statistische Analyse	51

4 Ergebnisse und Diskussion	52
4.1 Demographie der Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ Gruppe	52
4.2 Gruppenvergleich zu Implantatgröße, Repositionierung und Implantatwechsel ..	56
4.3 Ergebnisse der Landezonenvermessung und Auswahl der Okkludergröße	59
4.3.1 Validierung der präprozeduralen Dimensionierung für Watchman™	59
4.3.1.1 Ergebnisse der Vermessung der Landezone	59
4.3.1.2 Ergebnisse der Okkluder-Dimensionierung	62
4.3.2 Validierung der präprozeduralen Dimensionierung für Amplatzer™ Amulet™	67
4.3.2.1 Ergebnisse der Vermessung der Landezone	67
4.3.2.2 Ergebnisse der Okkluder-Dimensionierung	69
4.4 Ergebnisse der Prüfung der Kompressionshypothese	74
4.4.1 Kompressionsanalyse für Watchman™ Okkluder	74
4.4.1.1 Kompressionsverlauf nach Okkludergrößen	75
4.4.1.2 Kompressionsverlauf aller implantierter Watchman™ Okkluder	76
4.4.2 Kompressionsanalyse für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder	78
4.4.2.1 Kompressionsverlauf nach Okkludergrößen	78
4.4.2.2 Kompressionsverlauf aller implantierter Amplatzer™ Amulet™ Okkluder	80
5 Fazit und Ausblick	83
6 Zusammenfassung	84
7 Referenzen	88
Abkürzungen	92
Curriculum vitae	93
Eidesstattliche Versicherung	95
Danksagungen	96

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern - Volkskrankheit des Alters

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Es tritt bei etwa 1 – 2 % der Bevölkerung auf. Rund 3 – 5 % der Menschen über 65 Jahre sind in Deutschland von Vorhofflimmern betroffen, in Europa über 6 Millionen (Abb. 1) [1].

Die Symptome des Vorhofflimmerns sind durch die mit ihm einhergehende Arrhythmia absoluta bedingt. Dies äußert sich als Herzstolpern mit bradykarder, tachykarder oder normaler mittlerer Herzfrequenz. Bei einer Bradyarrhythmia absoluta werden Symptome wie Schwindel und Luftnot sowie, bei längeren Herzschlagpausen, Bewusstlosigkeit angegeben. Bei einer Tachyarrhythmia absoluta äußert sich die erhöhte unregelmäßige Herzfrequenz in Palpitationen und Herzrasen.

Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird nach vorliegenden Daten mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in den nächsten 50 Jahren um mindestens den Faktor 2,5 ansteigen [2, 3, 4, 5].

Das Krankheitsbild Vorhofflimmern führt durch unkoordinierte hochfrequente Erregungen zu fehlenden Kontraktionen der Vorhöfe. Daraus resultiert ein verminderter Blutstrom und eine erniedrigte Blutflussgeschwindigkeit mit der Folge einer verminderten Herzleistung. Gegenüber Herzgesunden steigt damit die Gefahr von Thromboembolien verbunden mit einem 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko [6, 7].

Während eine kurative Therapie mit geringer Rezidivrate nur bei bestimmten Formen des Vorhofflimmerns und hohem Leidensdruck möglich und sinnvoll ist, ist die Schlaganfallprophylaxe in jedem Einzelfall Pflicht. Medikamentös wird dazu der Bildung von Thromben durch blutverdünnende Medikamente entgegengewirkt.

Da bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern circa 90 % der Thromben im linken Vorhofohr gebildet werden, ist dieses im Rahmen chirurgischer Eingriffe entfernbar oder kann mittels Implantat, sogenannter Okkluder, verschlossen werden [8, 9]. Zweites Verfahren basierend auf der minimal-invasiven Herzkatheterisierung erfordert derzeit intraprozedural eine Vermessung des Herzohrs zur individuellen Auswahl der Implantatgröße.

Der damit verbundene zeitliche und apparative Aufwand sowie das Vorhalten verschiedener Implantatgrößen und ein ggf. intraprozedural notwendiger Implantatwechsel sind nicht unerheblich. Dies macht den Wunsch zur Suche nach Methoden für eine präprozedurale Okkluder-Dimensionierung unter Nutzung vorhandener Ressourcen verständlich.

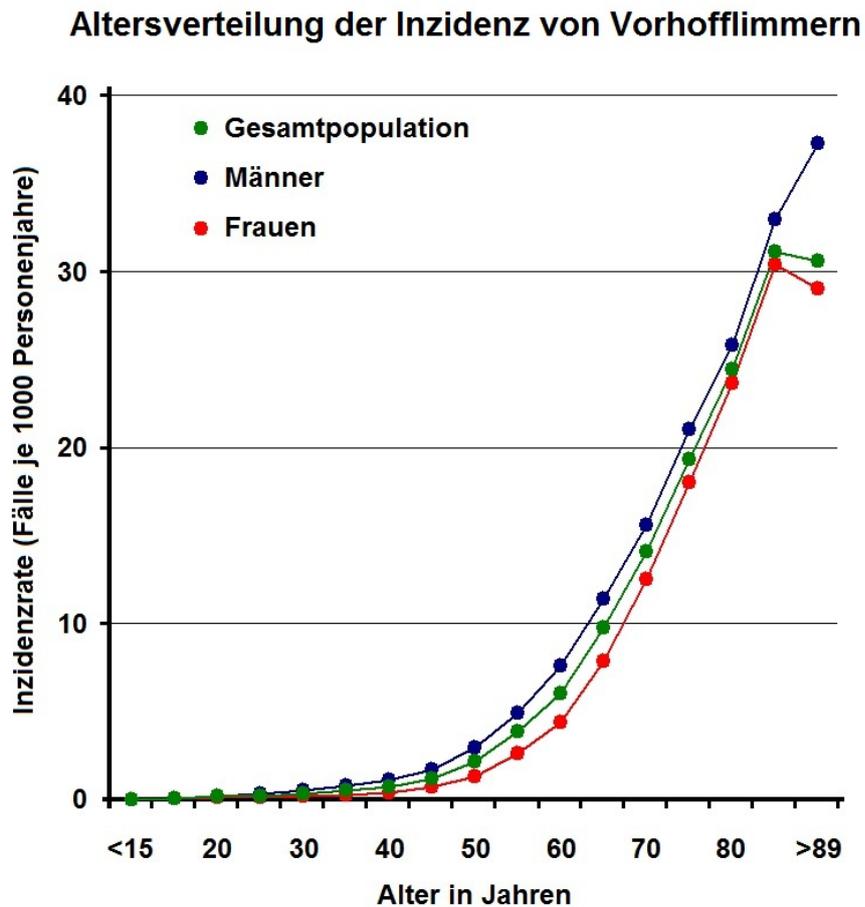


Abbildung 1: Demonstration der Inzidenz für das Auftreten von Vorhofflimmern gruppiert nach Gesamtpopulation, Alter und Geschlecht (Deutschland, 2008).

1.2 Die Vorhöfohren des menschlichen Herzens

Die Vorhöfohren sind Bestandteile der Anatomie des menschlichen Herzens. Sie bilden sich aus der rechten bzw. linken Wand des primären Atriums, welches sich während der vierten Woche der embryonischen Entwicklung formt und haben Eigenschaften, die sich vom eigentlichen Atrium unterscheiden. Die Herzohren stellen eine lange röhrenförmige gekrümmte Struktur dar, die gewöhnlich zinnenartig ist und einen schmalen Verbindungspunkt mit dem venösen Bestandteil des Atriums hat [10].

Das linke Vorhöfohr ist ein Anhang (LAA: left atrial appendage) in Form einer Ausstülpung des linken Atriums und findet sich topographisch neben dem Stamm der Lungenarterie. Seine klinische Bedeutung besteht darin, dass es bei Patienten mit Vorhofflimmern die Hauptquelle für die Bildung von Thromben ist, welche systemische Embolien auslösen können.

Das rechte Herzohr ist eine Ausstülpung des rechten Atriums und findet sich topographisch neben der aufsteigenden Aorta. Seine klinische Bedeutung besteht vor allem darin, dass dies der Ort der klassischen atrialen Elektrodenposition für implantierbare vorhofbeteiligte Herzschrittmacher und Defibrillatoren ist. Für das rechte Vorhöfohr hat die oben genannte Problematik vom Vorhöfohr ausgehender Thromboembolien im Gegensatz zum linken nur geringe klinische Relevanz. Auf seine weitere Beschreibung wird darum verzichtet.

Das linke Vorhöfohr

Das linke Vorhöfohr liegt topographisch linksatrial innerhalb der festgelegten, relativ unbeweglichen Grenzen des Herzbeutels (Perikardium) in naher Beziehung zur freien Wand der linken Herzkammer (Abb. 2). Damit kann seine Entleerung und Füllung signifikant durch die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigt werden [11]. Weiterhin umfasst seine Position den vorderen Bereich des atrioventrikulären Sulcus nahe zur linken Zirkumflexarterie, dem linken Zwerchfellnerv und den linken Pulmonalvenen [10].

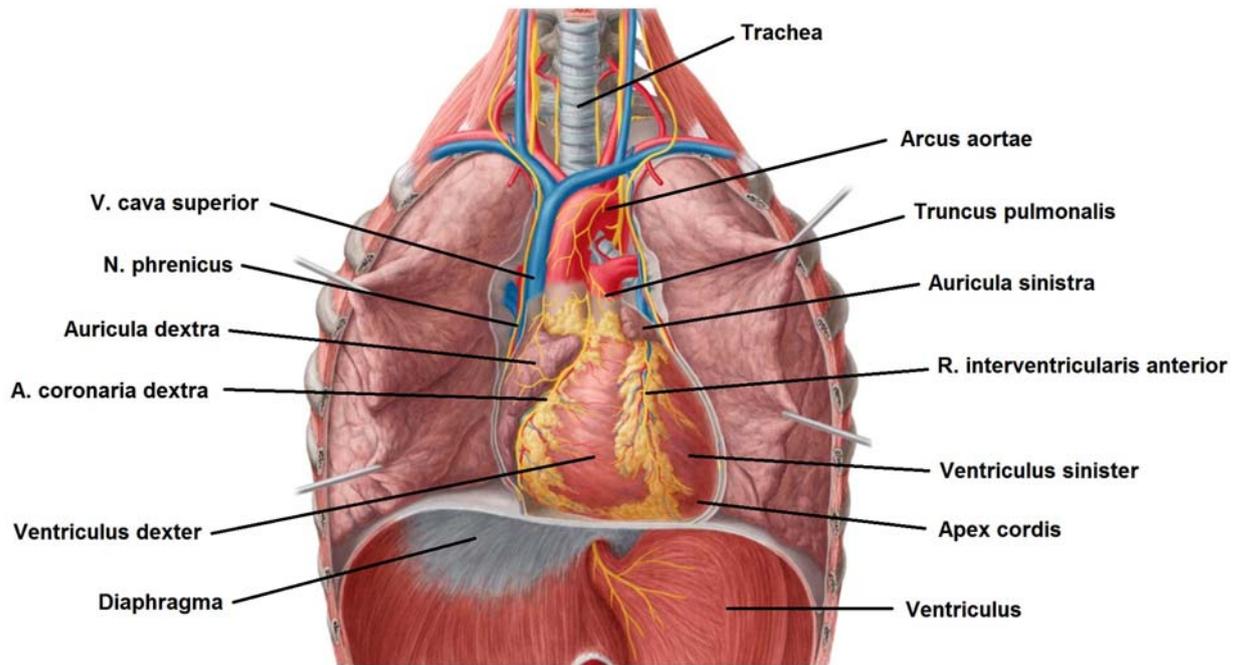


Abbildung 2: Demonstration der Lage der Herzohren (Auricula) in ventraler Ansicht des geöffneten Thorax.

Das linke Vorhofohr zeigt anatomisch eine hohe Heterogenität seiner Morphologie. Unterschiede bestehen unter anderem im Durchmesser und in der Form des Ostiums, der Länge, dem Volumen, der Anzahl der vorhandenen Lappen (Lobi), dem Abstand zur ersten Biegung und dem resultierenden Winkel oder auch der Ausrichtung zur linken oberen Pulmonalvene.

Die Abbildungen 3 – 6 zeigen die nach der allgemeinen Klassifikation vier häufigsten LAA-Morphologien. Links oben das unter Nutzung einer computertomographischen Aufnahme erstellte CARTO 3D Volumenbild (CT-CARTO 3D, siehe Kapitel 3.2) und links unten das aus der CT-Aufnahme rekonstruierte digitale 3D-Modell eines linken Vorhofs mit Vorhofohr. Rechts oben das mittels 3D-Druck aus Silikon angefertigte Modell eines linken Vorhofohrs [10, 12, 13, 14].

Chicken Wing Morphologie

Diese "Hühnerflügel" Morphologie zeigt eine scharfe, offensichtliche Biegung des proximalen Teils des dominanten Lappens, oder ein Zurückfallen der LAA-Anatomie auf sich selbst in einiger Entfernung von dem wahrgenommenen LAA-Ostium. Es können zusätzliche Nebenkeulen oder Zweige existieren (Abb. 3).

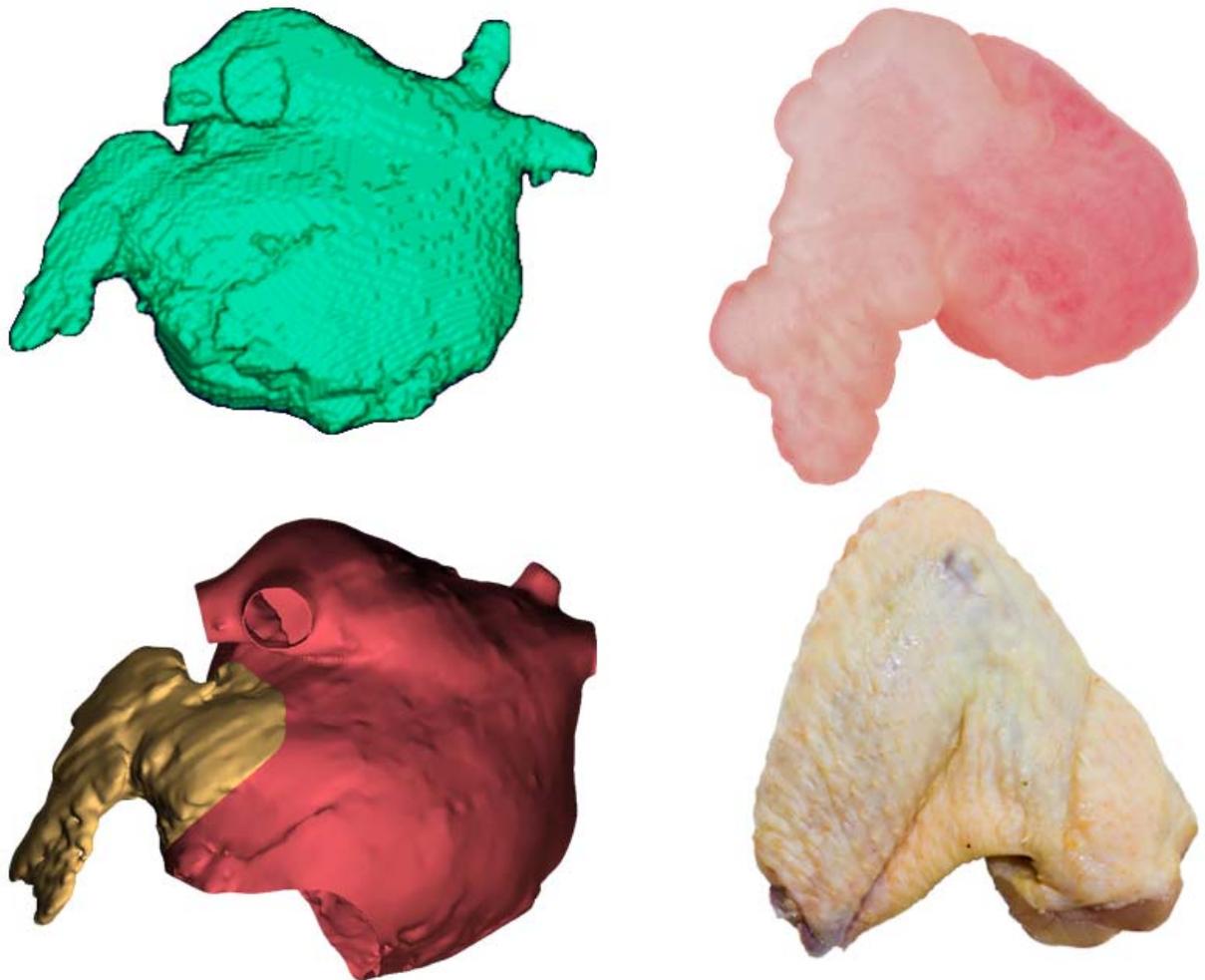


Abbildung 3: Chicken Wing Morphologie am Beispiel der unter Nutzung von CT-Aufnahmen erstellte CARTO 3D Volumenbild (links oben) und rekonstruiertes 3D-Modell (links unten) eines linken Vorhofs mit Vorhofohr; rechts oben 3D-Druck eines linken Vorhofohrs.

Cactus Morphologie

Bei der „Kaktus“ Morphologie setzt sich das linke Vorhofrohr aus einer beherrschenden Zentralkeule mit mehreren Nebenkeulen zusammen. Diese verlängern sich in superiorer und inferiorer Richtung. Das linke Vorhofrohr kann sich wie eine Gabel mit einem dominanten und zwei bis drei sekundären Lappen an der Spitze präsentieren (Abb. 4).

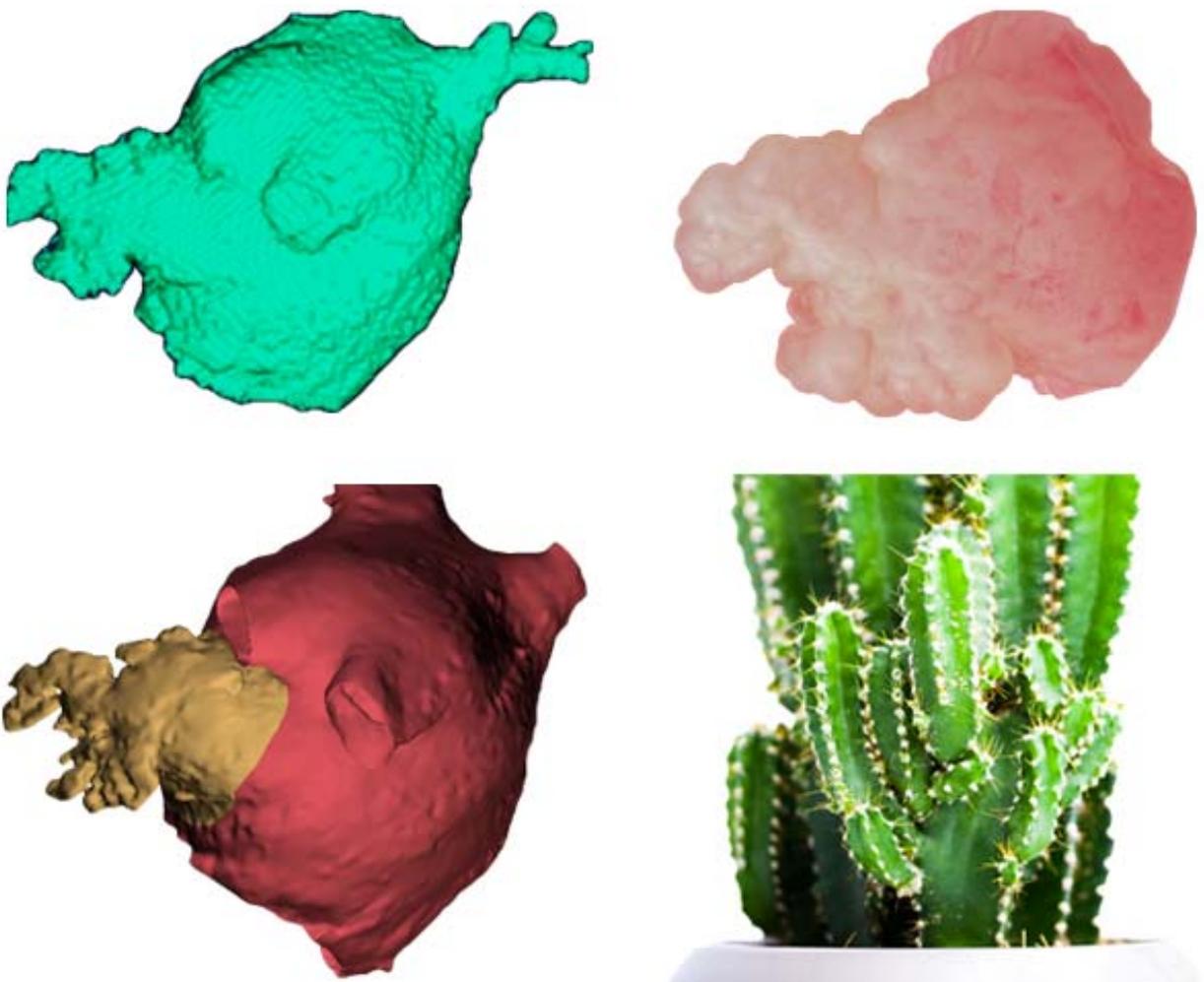


Abbildung 4: Cactus Morphologie am Beispiel der unter Nutzung von CT-Aufnahmen erstellte CARTO 3D Volumenbild (links oben) und rekonstruiertes 3D-Modell (links unten) eines linken Vorhofs mit Vorhofrohr; rechts oben 3D-Druck eines linken Vorhofohrs.

Windsock Morphologie

Die „Windsock“ Morphologie hat eine dominante Keule als Primärstruktur, welche sich an ihrem distalen Ende verjüngt. Es kann auch eine scharfe Biegung geben, welche jedoch deutlich am distalen Abschnitt lokalisiert ist. Variationen dieser LAA-Morphologie entstehen mit der Lage und Anzahl der sekundären oder tertiären Lappen aus dem dominanten Lappen (Abb. 5).

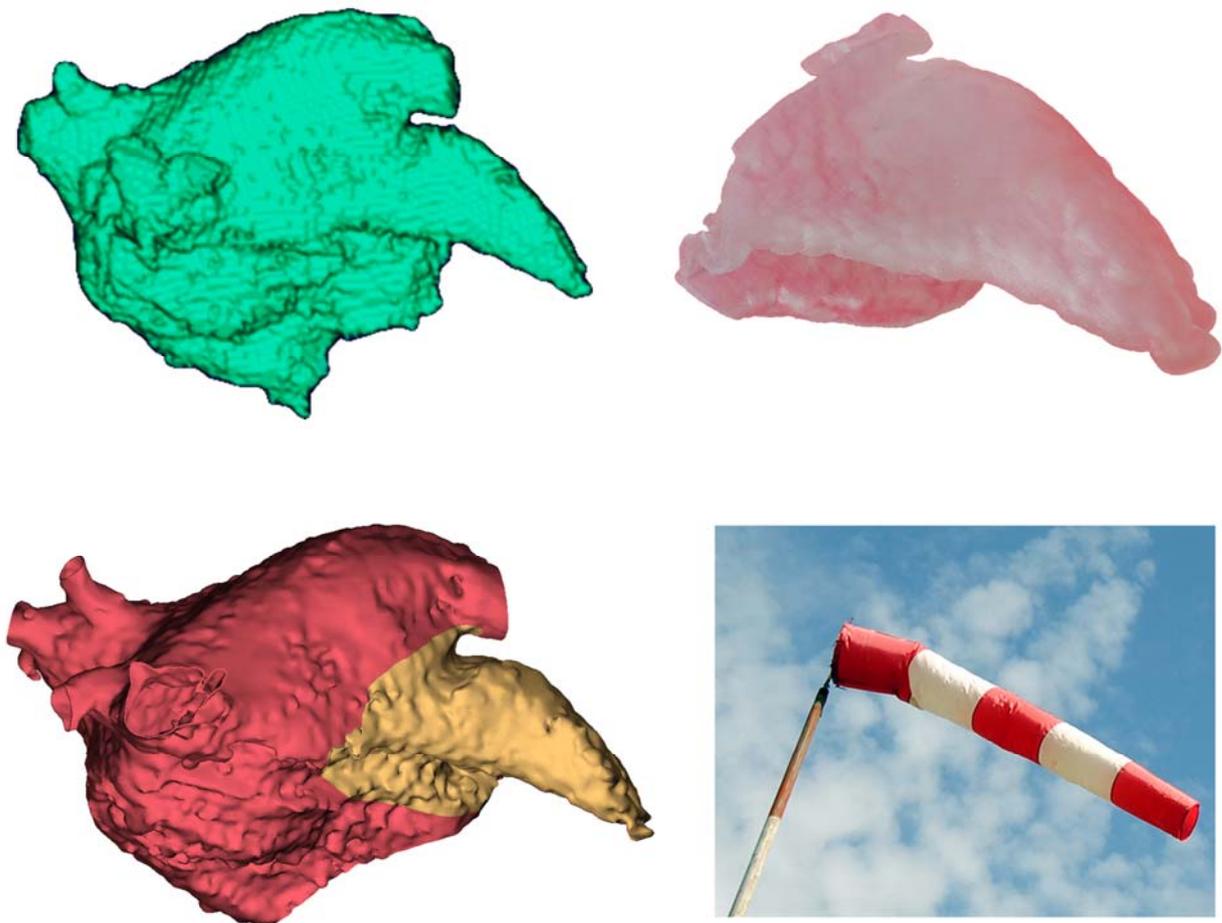


Abbildung 5: *Windsock Morphologie am Beispiel der unter Nutzung von CT-Aufnahmen erstellte CARTO 3D Volumenbild (links oben) und rekonstruiertes 3D-Modell (links unten) eines linken Vorhofs mit Vorhofohr; rechts oben 3D-Druck eines linken Vorhofohrs. (Windsock: table/photocase.de)*

Cauliflower Morphologie

Die „Blumenkohl“ Morphologie zeigt eine Hauptkeule, welche nicht länger ist als der distale Teil des Fortsatzes, und viele kleine Verzweigungen mit einer komplexen inneren Struktur. Dieser LAA-Typ hat eine unregelmäßige Form des LAA-Ostiums (oval oder rund) und eine variable Anzahl von Lappen ohne dominanten Lappen (Abb. 6).

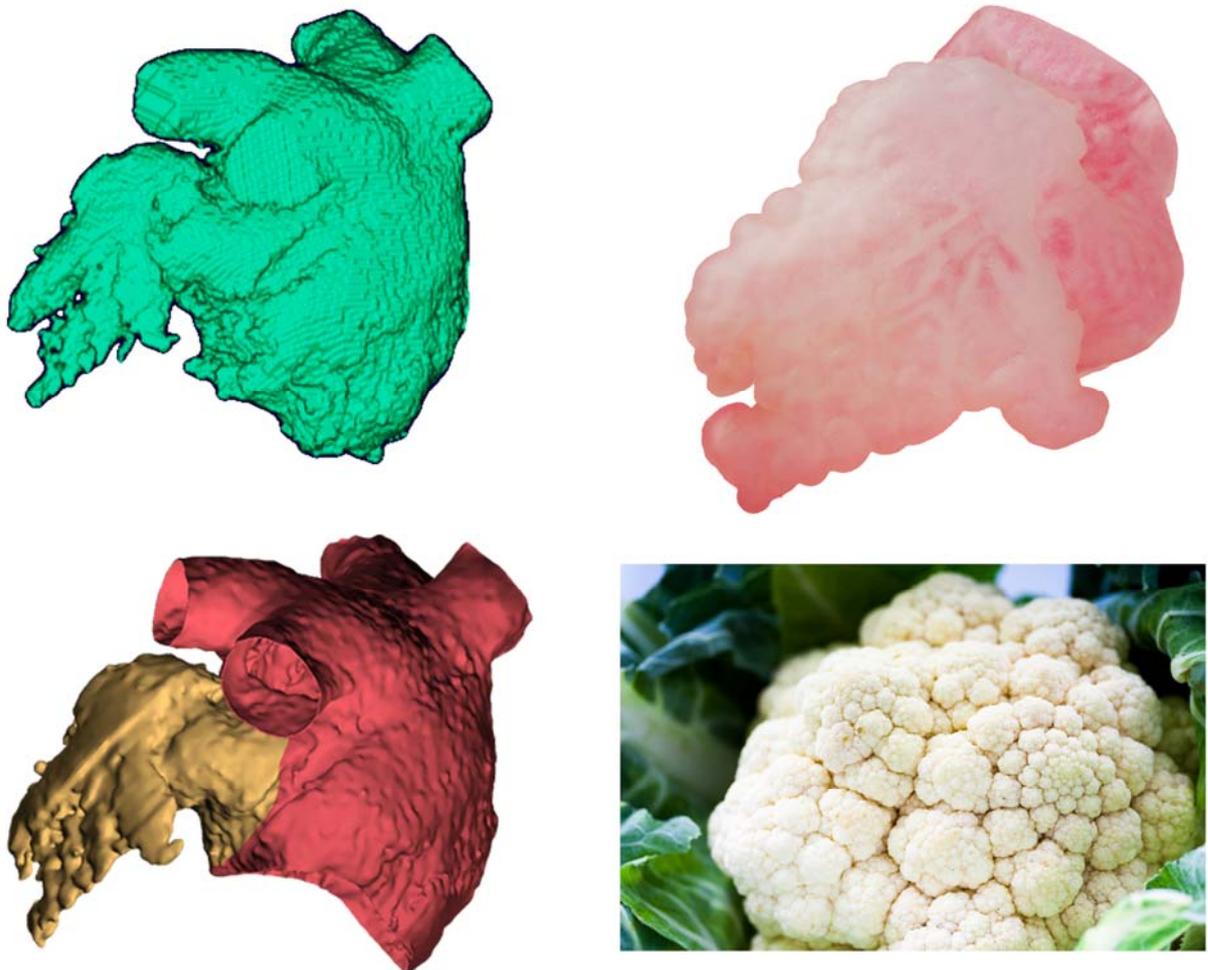


Abbildung 6: Cauliflower Morphologie am Beispiel der unter Nutzung von CT-Aufnahmen erstellte CARTO 3D Volumenbild (links oben) und rekonstruiertes 3D-Modell (links unten) eines linken Vorhofs mit Vorhofohr; rechts oben 3D-Druck eines linken Vorhofohrs.

Die zahlreichen interindividuellen Varianten von LAA-Morphologien stellen eine große Herausforderung bei der Entwicklung von Okkluder-Systemen zum Verschluss des linken Vorhofohrs dar. Auch die spätere Auswahl und die zugehörigen Messungen für die Größendimensionierung müssen darum akkurat und gewissenhaft vorgenommen werden, um Komplikationen zu vermeiden. Einige Mindestanforderungen müssen dabei beachtet werden. So ist die vorhandene Tiefe des LAA bedeutsam zur Vermeidung einer Perforation. Der Ostium-Durchmesser legt die zu verwendende Verschlussgröße fest. Die Okkludergröße darf diesen nicht wesentlich unter- oder überschreiten, um einen sicheren Sitz zu gewährleisten. Essenziell für die Größendimensionierung ist zudem die Form des Ostiums, welche sich als Oval abzeichnet, wodurch Undichtigkeiten (sog. Leaks bzw. Gaps) am Implantatrand auftreten können. Gleichzeitig muss der Abstand vom Ostium zur ersten Biegung des dominanten Lappen groß genug sein, um dem Verschlussystem eine ausreichende Auflagefläche zu bieten.

1.3 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns in verschiedene klinische Subtypen wird genutzt, um Behandlungsziele zu definieren [4, 15, S.233]:

Paroxysmales Vorhofflimmern

Paroxysmales Vorhofflimmern terminiert innerhalb von 48 Stunden. Obwohl Paroxysmen von Vorhofflimmern bis zu sieben Tage oder länger anhalten können, ist die Zeitdauer von 48 Stunden als klinisch bedeutsam definiert. Danach ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Kardioversion gering und eine Antikoagulation sollte erwogen werden.

Persistierendes Vorhofflimmern

Persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine Vorhofflimmer-Episode länger als sieben Tage andauert oder wenn es durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet wird.

Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern

Als lang anhaltend persistierend wird ein Vorhofflimmern bezeichnet, welches ein Jahr oder länger angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Behandlung getroffen wird.

Permanentes Vorhofflimmern

Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn Vorhofflimmern durch den Patienten und den Arzt akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden somit rhythmuserhaltende Maßnahmen bei diesen Patienten nicht mehr durchgeführt.

1.4 Behandlungsmethoden bei Vorhofflimmern

Verschiedene Grunderkrankungen wie bspw. Bluthochdruck, Schilddrüsen- oder Herzklappenerkrankungen können Vorhofflimmern verursachen. Zumeist ist eine ursächliche Behandlung nicht möglich. Um die Beschwerden zu mindern werden zwei unterschiedliche Therapieoptionen verwendet. Diese sind die Rhythmuskontrolle und die Frequenzkontrolle.

Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle verfolgt das Ziel der Beendigung des Vorhofflimmerns und Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Dies kann durch eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion mit anschließender medikamentöser Rückfallprophylaxe erreicht werden. In Abhängigkeit von der Klassifizierung des Vorhofflimmerns erfolgt bei beiden Varianten zusätzlich eine antithrombotische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien (OAK) [16, 17, 18].

Ebenso kann im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung mit einer Katheterablation die Ausschaltung von Vorhofflimmern-triggernden Foci oder arrhythmogenem Substrat erfolgen. Mit Spezialkathetern werden diese im Bereich um den Eingang der Pulmonalvenen aufgesucht und durch Abgabe oder Entzug von Energie verödet. Bei der Hochfrequenz-Katheterablation wird mittels elektrischem Strom Energie abgegeben, bei der Kryoablation mittels Energieentzug (Kälte) eine Vielzahl einzelner, sich überlappender Läsionspunkte als Narbenlinie um die Pulmonalvenen gesetzt. Die Laser-Ablation brennt durch das Anlegen des Katheters an das Gewebe eine Narbenlinie ein.

Für die Pulmonalvenenisolation (PVI) haben sich eine Reihe von Ablationsstrategien etabliert. Sie unterscheiden sich durch die Geometrie der Ablationslinien um die Pulmonalveneneingänge und im linken Vorhof. Die Katheterablation ist als kuratives Verfahren den antiarrhythmischen Medikamenten in Bezug auf die Verhinderung eines Wiederauftretens des Vorhofflimmerns und der Verbesserung der Lebensqualität sogar überlegen, wie beispielsweise die CABANA-Studie nachweist [19, 20, 21].

Frequenzkontrolle

Bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung und resultierender hoher Kammerfrequenz, werden zur Frequenzkontrolle Medikamente eingesetzt, die Einfluss auf die Refraktärperiode bzw. die sogenannte Leitungskapazität des AV-Knotens haben. Hierzu zählen beispielsweise β -Blocker, Digitalis, Kalziumantagonisten und Amiodaron. Kontraindikationen bei vorliegendem WPW-Syndrom müssen beachtet werden [15, S.242, 16, 22, S.39-40, 23].

Bei medikamentös therapierefraktärem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern, kann die Unterbrechung der AV-Knotenleitung durch eine Ablation notwendig werden. Die dadurch erforderliche Schrittmacherimplantation führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Symptomatik und Hospitalisationsrate [24].

Unter der typischen Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern liegt in der Regel eine Leitungsverzögerung im AV-Knoten vor. Dadurch treten intermittierend oder permanent niedrige Kammerfrequenzen von unter 40 Schlägen pro min oft im Verbund mit längeren Pausen (> 3 s) auf. Besteht ein eindeutiger Zusammenhang mit Symptomen einer zerebralen Minderdurchblutung oder Herzinsuffizienz ist nach internationalen Fachgesellschaften die Indikation für einen ventrikulären frequenzadaptativen Demand-Schrittmacher (VVIR-System) gegeben [25, S.166 ff, 26, 27].

1.5 Embolieprävention bei Vorhofflimmern

Als bedeutendste und potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Vorhofflimmern ist im besonderen Maße das Thromboembolierisiko mit primärem Ursprungsort der Thromben im linken Vorhof anzusehen.

Um das thromboembolische Risiko besser abschätzen zu können, wird der CHA₂DS₂VASc-Score verwendet (Tbl. 1). Dieser beinhaltet relevante Risikofaktoren für einen VHF-assoziierten Schlaganfall (apoplektischer Insult) und ist daher geeignet, Niedrigrisikopatienten zu identifizieren, die keine Indikation für orale Antikoagulation (OAK) haben. Bei einem Score ≥ 2 bestehen keine Zweifel am positiven Nettoeffekt einer oralen Antikoagulation, so dass diese mit einer Empfehlung: Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A versehen ist. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 sollte die orale Antikoagulation nach Abschätzung des Blutungsrisikos und anderer patienten-individueller Faktoren erwogen werden (Empfehlungsgrad II a, Evidenzgrad A) [4, 28].

In den ESC Guidelines 2016 (European Society of Cardiology) wurde der unabhängige Risikofaktor "weibliches Geschlecht" abgewertet und könnte entfernt werden. Die Risikofaktoren sind zudem nicht gleichwertig anzusehen, sondern unterschiedlich zu gewichten [16, S.2914 ff, 29].

Score	Parameter	Punkte
C	Herzinsuffizienz / LVEF ≤ 40 %	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall / TIA / Embolie	2
V	Herzinfarkt, paVK	1
A	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1:

Definitionen und Punkteverteilung des CHA₂DS₂-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos (modifiziert nach den ESC-Leitlinien); LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TIA – transitorische ischämische Attacke, paVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Zudem ermöglicht der HAS-BLED-Score dem klinisch tätigen Arzt eine fundierte Bewertung des Blutungsrisikos unter Antikoagulantien vorzunehmen und sensibilisiert ihn zudem für die korrigierbaren Risikofaktoren für eine mögliche Blutung (Tbl. 2). Bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score ≥ 3 werden Vorsicht und regelmäßige Neubewertung der Situation empfohlen, ebenso Bemühungen mögliche reversible Faktoren für das Blutungsrisiko zu korrigieren [28].

Score	Parameter	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Leber- / Nieren-Dysfunktion	1 – 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Schwankende INR-Werte	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Medikamenteneinnahme / Alkoholkonsum	1 – 2

Tabelle 2: Definitionen und Punkteverteilung des HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos (modifiziert nach den ESC-Leitlinien); INR – International Normalized Ratio.

1.5.1 Orale Antikoagulation

Der derzeitige therapeutische Gold-Standard der antithrombotischen Therapie besteht in der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten (Kumarin-Derivate). Vitamin-K ist Bestandteil zur Bildung der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine S und C. Durch den Einsatz von OAK werden in der Leber nur noch deren Vorstufen gebildet. Typische Vertreter sind Marcumar, Falithrom und Warfarin.

Ein Problem dieser Therapie ist die geringe therapeutische Breite der Kumarin-Derivate. Das Ziel beim Patienten ist ein INR (International Normalized Ratio) von 2,5 (Bereich 2,0 – 3,0). Abweichende Werte führen zu Komplikationen wie Thrombenbildung oder Blutungen (bspw. intrazerebrale Blutungen). Regelmäßige INR-Kontrollen

in Form von Blutuntersuchungen sind daher zwingend erforderlich. Diese können durch venöse Blutentnahmen in einer Arztpraxis oder bei guter Compliance des Patienten nach der Schulung mit einem Gerinnungsmonitor (bspw. CoaguChek® der Firma Roche) erfolgen. Dabei wird im Selbstmanagement kapillares Blut aus der Fingerbeere für eine zeitnahe INR-Bestimmung verwendet. Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln können auftreten und müssen beachtet werden.

Kontraindikationen bestehen zudem bei ca. 14 – 44 % der Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko. Hierzu zählen die Blutungsneigung (akutes Magengeschwür, zerebrale Aneurysmen usw.), Patienten mit Demenz oder erhöhter Sturzgefahr, die Überempfindlichkeiten gegen das Medikament usw. [3, 17].

1.5.2 Interventionelle Verfahren

Das Prinzip des interventionellen Verschlusses beruht in der Ausschaltung des linken Vorhofohres von der systemischen Zirkulation mittels eines mechanischen Verschlusssystems. Sogenannte Vorhofohr-Okkluder werden von verschiedenen Herstellern in unterschiedlichen Ausführungen auf dem Markt angeboten (siehe Kapitel 1.6.1). Mittels perkutaner, minimal-invasiver Kathetertechnik wird das Vorhofohr dabei mit dem Verschlusssystem wie beim Verkorken einer Flasche durch vorheriges Zusammendrücken und anschließendem Ausdehnen im Vorhofhals verschlossen. Die Blutzirkulation des linken Vorhofs ist vom Vorhofohr getrennt und das Ausschwemmen von thrombotischem Material aus diesem verhindert (Abb. 7).

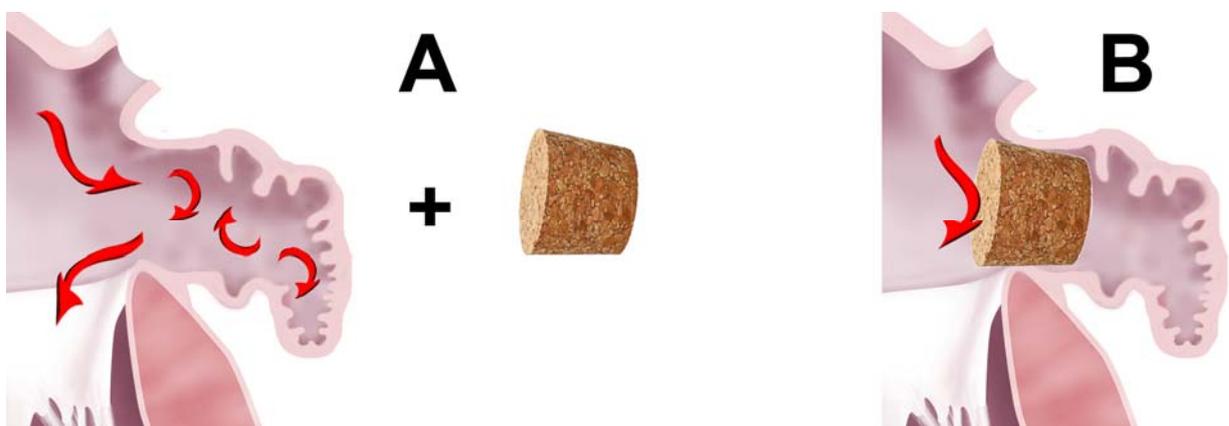


Abbildung 7: Schematische Darstellung des "Verkorkens" des linken Vorhofohrs bei der interventionellen Therapie.

Die PROTECT AF und PREVAIL Studien belegen, dass diese Intervention der oralen Antikoagulation in ihrer Wirksamkeit nicht unterlegen ist. Bei Patienten mit Kontraindikationen auf orale Antikoagulantien kann daher ein Vorhofohr-Verschluss das Schlaganfallrisiko senken [30, 31, 32, 33].

Das Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2016 hat den perkutanen Vorhofohr-Verschluss mit einem Evidenzlevel von „B“ als Klasse-IIb-Empfehlung berücksichtigt und kann demnach für Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen auf eine dauerhafte orale Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Die Leitlinie weist jedoch darauf hin, dass LAA-Okkluder bei Patienten mit Blutungsrisiko bisher nicht mit der NOAC-Therapie (Non-Vitamin K Antagonist oder Noval oral Anticoagulants) verglichen wurden. Die Notwendigkeit weiterer aussagekräftiger, kontrollierten Studien ist daher gegeben [16].

Das 2-Jahres-Follow-up der EWOLUTION-Studie von 2019 (Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology) zeigt, dass Watchman™-Okkluder eine wirksame und sichere Alternative zu oralen Antikoagulantien bei einer Patientenpopulation von nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko ist [34].

1.5.3 Chirurgische Verfahren

Es gibt verschiedene offene oder thorakoskopische chirurgische Verfahren, welche im Rahmen von z.B. Herzklappen- oder Bypassoperationen durchgeführt werden, um das Risiko einer Thrombenbildung im linken Vorhofohr zu reduzieren. Dabei wird eine komplette Resektion bzw. Amputation des LAAs vorgenommen, oder es wird mittels Gefäßnaht, Stapler, AtriClip® oder TigerPaw® verschlossen (Abb. 8). Auch kann mittels intraoperativer Ablation die Cox-Maze IV Prozedur durchgeführt werden, bei der mit Hochfrequenzenergie transmurale Linien (Läsionskonzept von Cox) im linken Vorhof gesetzt und zudem das Vorhofohr entfernt wird (Abb. 9) [35, 36].



Abbildung 8: Klemmen-Systeme aus der Herzchirurgie zum Verschluss des Herzohrs (von links: Stapler, AtriClip[®] und TigerPaw[®] II).

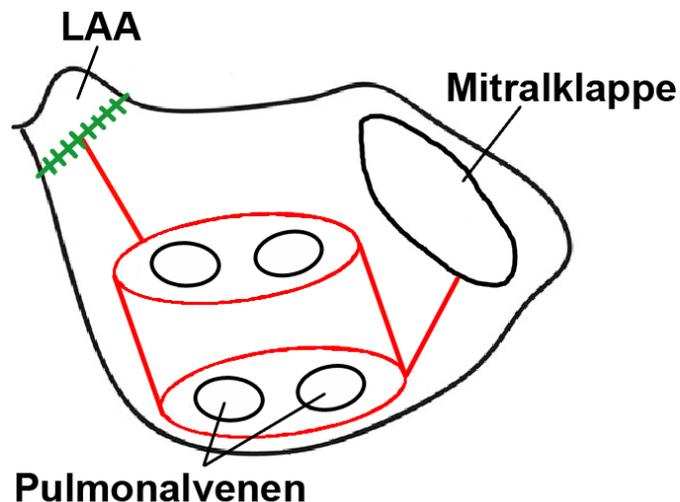


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Läsionslinien im linken Herzvorhof bei der intraoperativen Ablation nach Cox-Maze IV (rot = Ablation, grün= Resektion).

Eine weitere Möglichkeit stellt der perkutane endo-epikardiale Weichgewebsverschluss mit dem LARIAT[®]-System dar. Dies ist ein kombiniertes Verfahren mit perkutanem Positionierungskatheter und endo-epikardialem Abgabeinstrument. Das Vorhofohr wird alleine mit Nahtmaterial verschlossen, also ohne Metall, Clip oder Implantat [23].

1.6 Verlauf der Implantation von Vorhofohr-Okkludern

Die Implantation eines Okkluder-Systems zum Verschluss des linken Herzohrs erfolgt im Katheterlabor in der Regel unter tiefer Sedierung des Patienten. Die Katheterisierung wird über einen perkutanen venösen Zugang meist der rechten Femoralvene in Seldinger-Technik durchgeführt. Dabei wird die Vene mit einer Punktionskanüle punktiert und ein Führungsdraht in das Gefäß eingebracht. In vielen Fällen geschieht dies unter Röntgen-Durchleuchtung, um die Lage des Drahtes verfolgen zu können. Im Anschluss wird die Punktionskanüle entfernt und eine Schleuse über den liegenden Führungsdraht eingeführt (Abb. 10: 1 – 3). Eine vorherige Erweiterung der Einstichstelle mit dem Skalpell und Drehbewegungen der Schleuse kann die Passage erleichtern. Durch die Verwendung der im Verhältnis zur Schleuse (vom Durchmesser 12 – 14 French) wesentlich dünneren Punktionskanüle (~ 5 French) wird eine geringere Traumatisierung des Gewebes und somit eine komplikationsarme Technik ermöglicht [37, 38]. Durch diese Schleuse können verschieden geformte Katheter über die untere Hohlvene bis zum rechten Herzen vorgeschoben werden (Abb. 10: 4, 11 links). Wird die spezifische herstellerseitige Einführschleuse verwendet, entfällt ein späterer Wechsel.

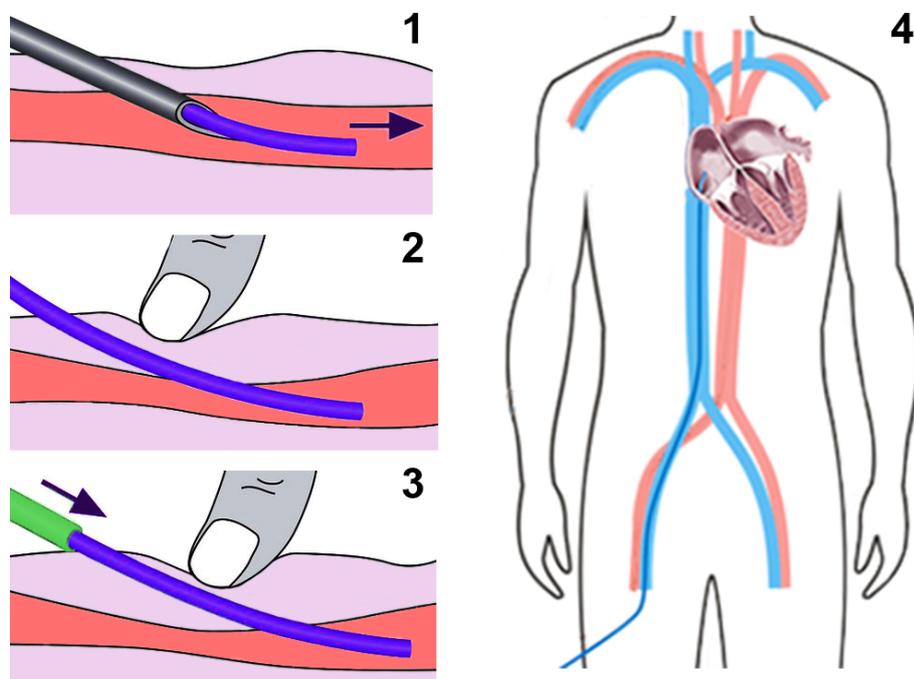


Abbildung 10: 1 – 3: Schematische Darstellung der Katheterisierung einer Vene in Seldinger-Technik (grau – Punktionskanüle, lila – Führungsdraht, grün – Schleuse)
4: Katheterverlauf von der Punktionsstelle über die untere Hohlvene zum rechten Herzen.

Um den Zugang zum linken Vorhof zu erreichen, wird unter simultaner TEE-, Angiokardiographie- und Druckkurvenkontrolle eine transseptale Punktionsnadel eingeführt, die Lage der Fossa ovalis aufgesucht und das interatriale Septum penetriert. Ein deutlicher atrialer Druckanstieg von 5 – 10 mmHg (rechtes Atrium) auf 10 bis 15 mmHg (linkes Atrium) deutet auf eine korrekte Position der Punktionsnadel hin [39, S.7 ff]. Das linke Vorhofrohr ist nun für die Einführung der speziellen Kathetersysteme von Okkluder-Systemen zugänglich (Abb. 11 Mitte).

Für die angiokardiographische Darstellung und Vermessung des Vorhofohrs sowie die spätere Freisetzung des Okkludersystems wird die Einführschleuse in den linken Vorhof (LA) vorgeschoben und vor dem Eingang des LAA, dem sogenannten LAA-Ostium positioniert. Um das Risiko einer LAA-Perforation durch die Schleuse zu minimieren, wird über einen Führungsdraht ein sogenannter Pigtail-Katheter eingeführt. Nach Entfernen des Drahtes rollt sich das Ende dieses Katheters schweineschwanzartig ein und schützt durch seine Flexibilität das umliegende Gewebe (Abb. 11, rechts). Die Einführschleuse kann dadurch tiefer in das linke Vorhofrohr vorgeschoben und die Position der Abgabehülle des Okkluder-Systems festgelegt werden.

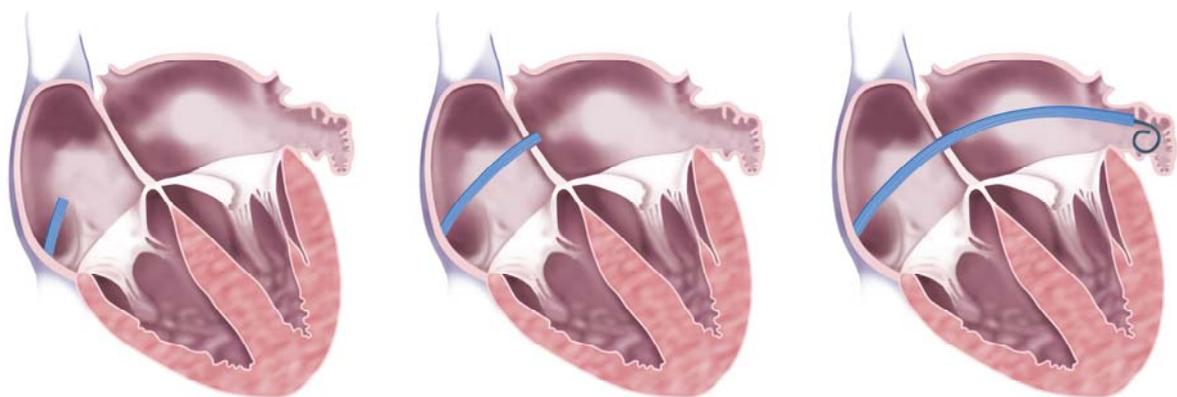


Abbildung 11: Demonstration der Katheterführung für die Applikation eines LAA-Okkluders. Über den rechten Herzvorhof wird mittels einer transseptalen Punktion der Pigtail-Katheter im linken Vorhofrohr positioniert (von links nach rechts).

Nach dem langsamen vorsichtigen Entfernen des Pigtail-Katheters aus der Einführschleuse wird in diese das präparierte, mit Kochsalzlösung geflutete Okkluder-Applikationssystem eingeführt und der Okkluder nach Herstellerangaben positioniert. Nach erfolgreicher Positions-, Sitz- und Dichtheits-Kontrolle mittels Transösophagealer Echokardiographie und Angiokardiographie kann der Okkluder freigesetzt werden.

Während des gesamten Implantationsverlaufs ist der Einsatz bildgebender Verfahren (Abb. 12) für einen erfolgreichen Verschluss des linken Herzohrs unumgänglich (siehe Kapitel 1.6.2 bis 1.6.4).

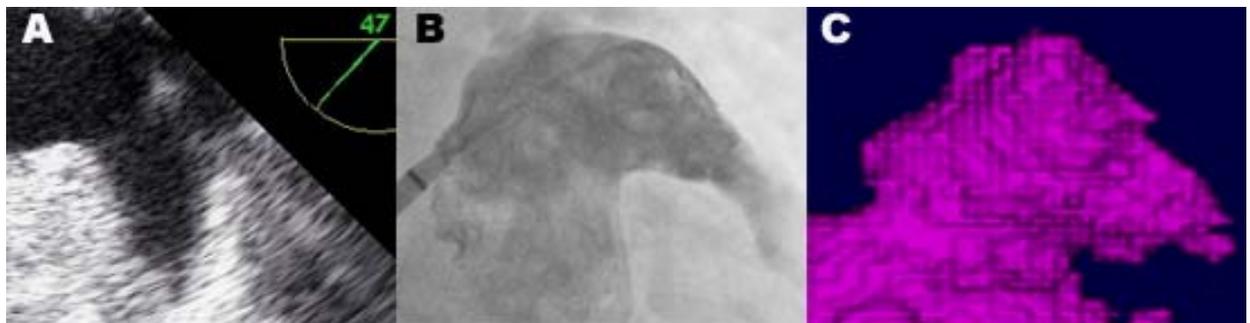


Abbildung 12: Darstellung des linken Herzvorhofes mittels der bildgebenden Verfahren Transösophageale Echokardiographie (A), Angiokardiographie (B) und CT-CARTO Volumenbild (C) am Fall 39.

1.6.1 Verfügbare Vorhofohr-Okkluder-Systeme

Derzeit gibt es auf dem Europäischen Markt fünf CE-zertifizierte Okkluder-Systeme für den perkutanen Vorhofohr-Verschluss. Diese sind der Watchman™- (seit 2005, Boston Scientific), der Amplatzer™ (seit 2008, Abbott ehm. St. Jude Medical), der WaveCrest™- (seit 2013, Biosense Webster ehm. Coherex Medical), der LAmbré™- (seit 2016, Lifetech) und der Occlutech® LAA- (seit 2016, Occlutech) Okkluder [17, 18, 40].

Watchman™ Okkluder

Der Watchman™ Okkluder ist bisher der einzige LAA-Okkluder, welcher eine FDA-Zulassung (Food and Drug Administration) in den USA hat und kommerziell vertrieben wird (Abb. 13: A). Bezüglich der Implantatbeschreibung und Spezifikationen wird auf Kapitel 3.4 verwiesen.

Als neue Generation wurde der Watchman™ FLX im Jahr 2015 CE-zertifiziert. Er kann intraprozedural nach Freisetzung wieder aufgenommen und repositioniert werden. Aufgrund berichteter Embolisationen wurde er 2016 vom Markt genommen. Seit dem Jahr 2019 ist er wieder begrenzt in Europa verfügbar. Eine europäische post-market Registrierungsstudie ist geplant.

Amplatzer™ Okkluder

Nach dem Amplatzer™ Cardiac Plug im Jahr 2008 konnte 2013 der Amplatzer™ Amulet™ Okkluder (Abb. 13: B) CE-zertifiziert werden. In den USA ist dieser nur für Forschungszwecke zugelassen. Bezüglich Implantatbeschreibung und Spezifikationen wird auf Kapitel 3.4 verwiesen.

Im Januar 2020 wurde von der FDA die "CATALYST-Studie" (NCT04226547) genehmigt. Es handelt sich hierbei um eine globale, multizentrische Studie, welche die Wirksamkeit des Amplatzer™ Amulet™ Okkluders mit NOACs (Non-Vitamin K Antagonist oder Noval oral Anticoagulants) als alternative Behandlungsoption von Vorhofflimmer-Patienten vergleicht.

WaveCrest® Okkluder

Der WaveCrest® Okkluder besteht aus einem selbstexpandierendem Nitinolrahmen mit 20 ausfahrbaren Verankerungspunkten. Er ist mit einem ePTFE-Gewebe (Polytetrafluorethylen) überspannt und für eine bessere Abdichtung an der LAA-Wand mit einen schaumstoffähnlichen Saum versehen. Auf dem Markt sind drei verschiedene Größen (22, 27 und 32 mm) verfügbar (Abb. 13: D) [41, 42].

Im Jahr 2017 wurde eine randomisierte multizentrische Studie "WAVECREST2" (NCT03302494) des WaveCrest® vs. Watchman™ Okkluder gestartet, welche zum Nachweis der Effektivität und Sicherheit evaluieren sowie die Nichtunterlegenheit zum Watchman™-Device zeigen soll. Die Studie soll eine Laufzeit von ca. 8 Jahren mit einem Populationsumfang von 1250 Patienten haben.

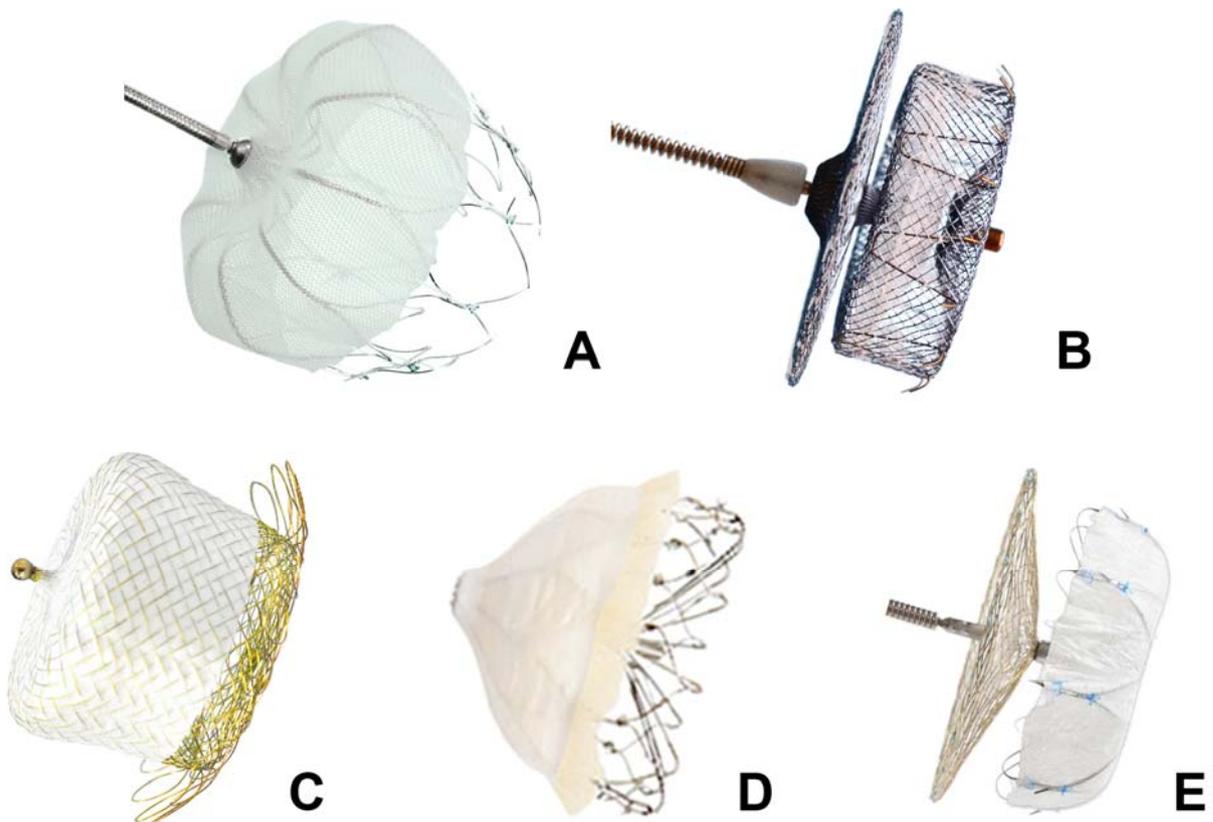


Abbildung 13: Ansichten der Vorhof-Okkluder Watchman™ (A), Amplatzer™ Amulet™ (B), Occlutech® LAA (C), WaveCrest® (D) und LAMBRE™ (E) mit Ausrichtung im Vorhof (von links nach rechts).

LAmbre™ Okkluder

Der LAmBre™ Okkluder ist der erste in China entwickelte Okkluder mit CE-Zertifizierung. Er ist aus einem Nitinolnetz mit Polyestermembran gefertigt und setzt sich aus einem Schirm und einem Deckel zusammen, welche über eine kurze, zentrale Taille verbunden sind. Sein sogenanntes Doppelstabilisierungsdesign besteht aus 8 distalen Haken, welche in die LAA-Wand sowie 8 u-förmigen Enden, die in die LAA-Trabekulationen greifen (Abb. 13: E) [43]. Auf dem Markt sind 17 verschiedene Größen verfügbar (Schirm von 16 bis 26 mm, Deckeldurchmesser von 22 bis 38 mm). Intraprozedural kann auch dieser Okkluder nach Freisetzung wieder aufgenommen und repositioniert werden. Im Vergleich zu anderen Implantat-Systemen ist seine Einführschleuse mit 8 bis 10 French schmal [44, 45, 46].

Im Jahr 2018 wurde eine multizentrische post-market clinical Follow-up (PMCF) Studie (NCT03666780) gestartet, welche die Wirksamkeit des LAmBre™ LAA-Verschlusssystem bestätigen soll. Die Studie soll eine Laufzeit von ca. 4 Jahren mit einem Populationsumfang von 500 Patienten haben.

Occlutech® LAA Okkluder

Der Occlutech® LAA Okkluder besteht aus einem flexiblen Nitinoldrahtgeflecht, welches mit einer Polyurethanabdeckung überzogen ist. Eine optimale Anpassung an die LAA-Morphologie soll damit unterstützt werden. Abgerundete Schlaufen sollen zudem für eine sichere Verankerung im linken Vorhofohr sorgen (Abb. 13: C) [47]. Der Hersteller stellt 8 Größen (18 bis 33 mm) zur Verfügung und empfiehlt für die Auswahl eine Überdimensionierung gegenüber der Landezonenmessung von 1 bis 4 mm. Als einziges System verfügt es über eine steuerbare Schleuse, welche das Verfahren vereinfachen und damit die Implantationszeit verkürzen soll [41].

Vier Monate nach Zertifizierung musste der Okkluder, aufgrund von peri- und postprozeduralen Dislokationen, in allen Chargen und Größen zurückgerufen und vom Markt genommen werden. Eine Neuzulassung mit modifiziertem Design ist geplant.

1.6.2 Einsatz der intraprozeduralen transösophagealen Echokardiographie

Vor der Implantation wird das Vorhofrohr mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) auf das Vorhandensein von Thromben untersucht. Dabei kann bereits seine Breite und Tiefe in verschiedenen Projektionen vermessen werden (Abb. 14, [48, 49]). Dies liefert erste Anhaltspunkte für die individuelle Größendimensionierung des Okkluder-Systems.

Während der Implantationsprozedur wird die TEE zur Darstellung und Kontrolle verschiedener Abläufe und für Messungen verwendet. Dazu zählen unter anderem:

- die Positionierung der Punktionsnadel bei der transeptalen Punktion
- die Positionierung der verschiedenen Kathetersysteme im li. Vorhof und Vorhofrohr
- die Größenbestimmung des Vorhofohrs
- die Lage und Stabilität des implantierten Okkluder-Systems
- die Prüfung auf mögliche Komplikationen wie bspw. einen Perikarderguss

Die postprozeduralen Verlaufskontrollen des implantierten Okkluder-Systems werden ebenfalls mittels TEE-Untersuchung durchgeführt.

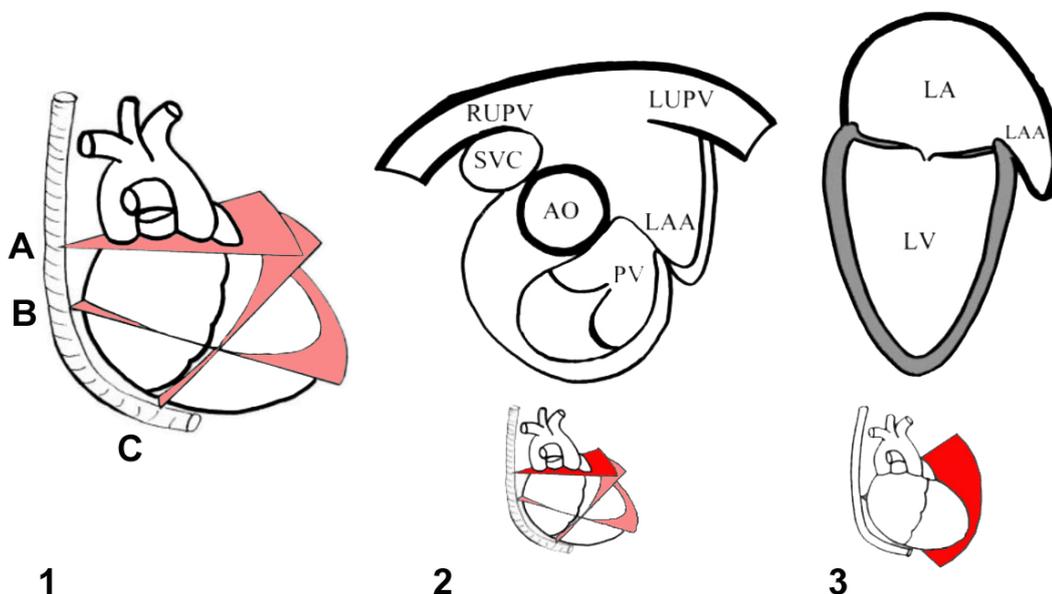


Abbildung 14: Schematische Darstellungen der Schnittebenen der transösophagealen Echokardiographie in Bezug zur Anatomie des Herzens: 1) A: Basale kurze Achse; B: 4-Kammerblick/mittlerer Ösophagus; C: Transgastrale kurze Achse; 2) Querschnitt der basalen Achse (L(R)UPV – linke (rechte) obere Pulmonalvene; SVC – obere Hohlvene; AO – Aortenklappe, PV – Pulmonalklappe; 3) Längsschnitte des mittleren Ösophagus.

1.6.3 Einsatz der intraprozeduralen Angiokardiographie

Zur Sicherheit des Patienten wird das Einbringen aller Kathetersysteme, Schleusen und Führungsdrähte unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die Systeme besitzen hierfür röntgendichte Markierungen, um ihre genaue Position im Kreislaufsystem bestimmen und verfolgen zu können.

Die angiokardiographische Darstellung des linken Vorhofohrs wird mit im LAA-Ostium positionierter Einführschleuse und eingeführtem Pigtailkatheter vorgenommen (Abb. 15: A). In dieser Position kann durch die Abgabe von Kontrastmittel in das linke Vorhofohr seine Kontur scharf abgrenzbar dargestellt werden (Abb. 15: B, C). Die Vermessung des LAA-Diameters wird in dieser Ansicht durchgeführt und mit den Werten der TEE-Vermessung verglichen. Maßgebend bei der späteren Größenauswahl ist der größte gemessene LAA-Diameter unabhängig davon, welches der beiden bildgebenden Verfahren verwendet wurde.

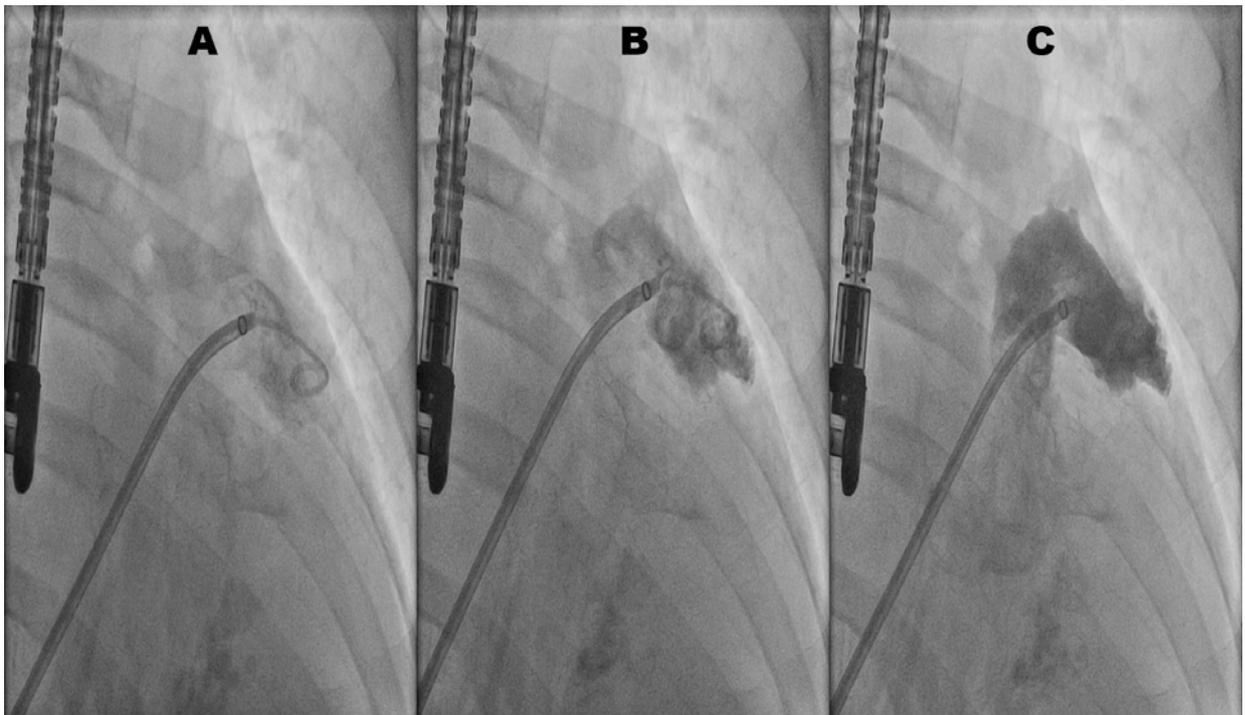


Abbildung 15: Angiokardiographische Aufnahme eines Pigtail-Katheters im linken Vorhofohr. Pigtailkatheter in Zielposition (A); Injektion von Kontrastmittel (B); Darstellung des linken Vorhofohrs mit Kontrastmittel (C). Jeweils links die TEE-Sonde.

1.6.4 Einsatz der präprozeduralen Computertomographie

Vor der Implantation sollte für jeden Patienten eine kardiale CT-Aufnahme vorliegen. Diese wird routinemäßig vom Radiologen bzw. Kardiologen für die Auswertung auf das Vorhandensein von Thromben im Vorhofohr verwendet (Abb. 16). Falls keine Kontraindikationen bestehen, wie zum Beispiel bei Nierenfunktionsstörungen oder Kontrastmittelallergien, wird die Aufnahme am Vortag der Implantation angefertigt. Liegt bereits eine Aufnahme nicht älter als 12 Monate vor, wird die TEE-Untersuchung als hinreichend angesehen. Dies erfolgt sowohl aus ökonomischen Gesichtspunkten als auch zur Reduktion der Strahlenbelastung für die Patienten.

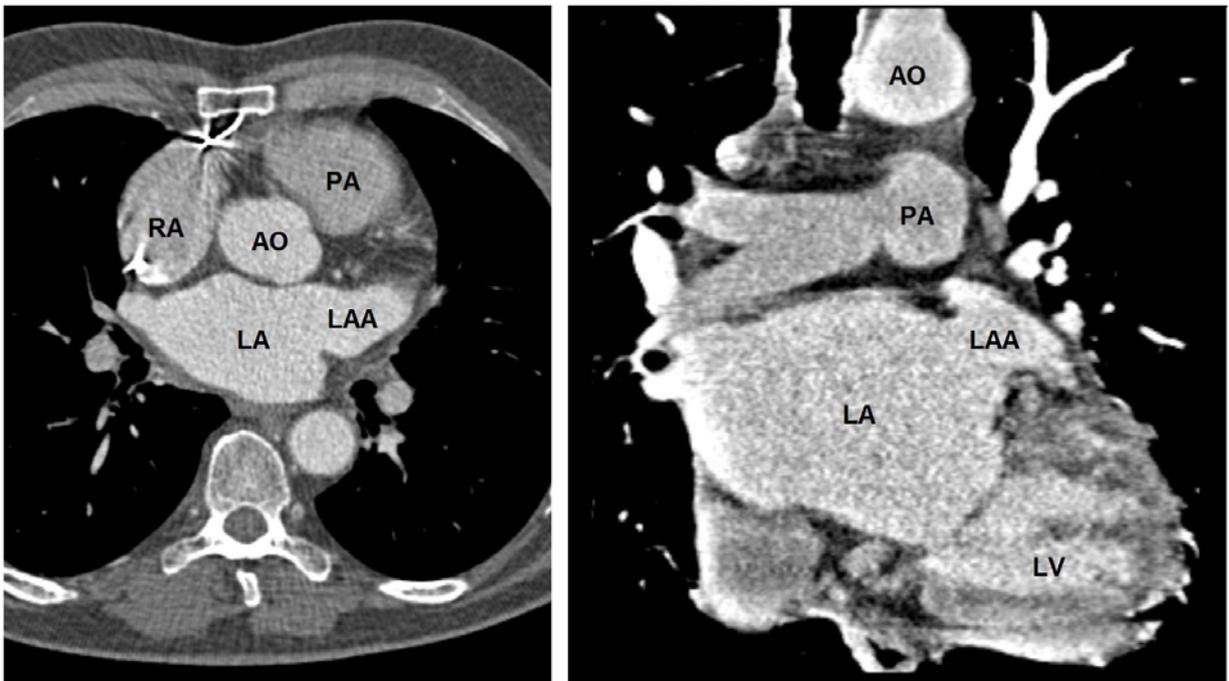


Abbildung 16: Computertomographische Aufnahme des Herzens mit Darstellung des linken Vorhofohrs am Beispiel von Fall 26 links in der Transversal- bzw. Horizontalebene und rechts in der Sagittalebene.
(LA – linkes Atrium, RA – rechtes Atrium, AO – Aorta, PA – Pulmonalarterie, LV – linker Ventrikel)

1.6.5 Okkluder im postprozeduralen Verlauf

Vorhofohr-Okkluder sind überwiegend aus der Legierung Nitinol gefertigt, welche aufgrund ihrer biomechanischen Eigenschaften und Biokompatibilität in der Medizin häufig verwendet wird. Das ihr eigene Formgedächtnis ermöglicht dem Okkluder auch nach einer extremen Verformung wieder seine ursprüngliche Form einzunehmen. Dieser Effekt führt dazu, dass sich der Okkluder durch Zusammendrücken, sogenanntes Komprimieren, und anschließendes Ausdehnen an die Wand des Vorhofohrs anlegt und es somit verschließt.

Nach der erfolgten Positionierung und Freisetzung des Okkluders und der damit verbundenen Abtrennung des linken Vorhofohrs von der systemischen Blutzirkulation bilden sich hinter dem Okkluder durch Hämostase Koagula. Die im Okkluder integrierte Polyestermembran erleichtert dessen Epithelisierung, welche zur vollständigen Isolation des Vorhofohrs führt und so eine Antikoagulation entbehrlich machen kann [50, 51, 52, 53, 54, 55].

Im Zeitverlauf kommt es zunächst durch die Wechselwirkung des elastischen Vorhofohrgewebes mit dem Streben des Okkluders, zurück in seine ursprüngliche Form zu finden, zur Formänderung des Okkluders. Letztere lässt sich als Parameteränderung der anfänglichen Kompression beschreiben. Die spätere Stagnation der Veränderung führt zu einer Stabilisierung in Bezug auf die Okkluderposition und seine Geometrie.

Die Änderung geometrischer Okkluderparameter im postprozeduralen Verlauf wird im Folgenden unter dem Begriff der Kompressionshypothese beschrieben.

2 Zielstellungen

Wie in Kapitel 1.6 aufgezeigt, werden für die Planung und Durchführung der Herzkatheteruntersuchung zum interventionellen Vorhofohr-Verschluss sowie zur prä- und intraprozeduralen Beurteilung des linken Vorhofohrs verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt. Um die bestmögliche individuelle Dimensionierung des Okkluder-Systems zu erreichen, spielt die Vermessung zur Größenbestimmung des Vorhofohrs eine entscheidende Rolle. Dies erfolgt derzeit intraprozedural mittels invasiver Verfahren.

Gegenstand dieser Arbeit ist darum die Eigenentwicklung eines Verfahrens, welches eine präprozedurale nichtinvasive individuelle Größenbestimmung von LAA-Okkludern ermöglicht. Sie nutzt das in vielen Herzzentren vorhandene CARTO[®]-System.

Die Ergebnisse dieser neuen Methode waren in der klinischen Routine mit denen aktueller Bildgebungsverfahren, welche bei der Größendimensionierung der Okkluder Einsatz finden, zu validieren.

Darüber hinaus waren die sich im Follow-up einstellenden Veränderungen des Okkluder-Durchmessers aus digital vorliegenden TEE-Aufnahmen zu vermessen. Mit den Ergebnissen sollte die Kompressionshypothese geprüft werden. Sie postuliert, dass die mit der Einheilung der Okkluder einhergehende Stagnation der Formänderung zu einer Stabilisierung der Okkluderdurchmesser führt. Zudem war zu klären, ob aufgrund ihrer klinischen Relevanz die Angabe der Kompression auch in den Datenblättern anderer Okkluder-Fabrikate als Watchman[™] hilfreich wäre.

3 Methodik

3.1 Konventionelle intraprozedurale invasive Okkluder-Dimensionierung

Für den Verschluss des Vorhofohrs sind Messungen zur Größenbestimmung des linken Vorhofohres und die daran ausgerichtete Dimensionierung des Okkluder-Systems zwingend erforderlich. In der klinischen Routine wird die Vermessung intraprozedural meist mittels zwei verschiedenen bildgebenden Verfahren, Angiokardiographie und/oder Transösophagealer Echokardiographie, vorgenommen.

Die Größenauswahl des Implantats orientiert sich sowohl am größten gemessenen LAA-Diameter als auch an der patientenspezifischen Ausgangssituation wie Flüssigkeitsstatus und intrakardiale Druckverhältnisse. Die Berücksichtigung letzterer verlangt die Expertise und Erfahrung des Implanteurs.

Zudem ist die herstellerseitige Zuordnung der Implantatsgrößen zum tatsächlichen LAA-Diameter um einige mm überdimensioniert, sodass der Okkluder durch seine geometrische Ausdehnung und dem damit verbundenen Festklemmen im linken Vorhofohr einen stabilen Sitz erhält.

3.1.1 LAA-Vermessung mittels transösophagealer Echokardiographie

Zumeist bereits vor Beginn der Katheterintervention werden mittels Transösophagealer Echokardiographie der LAA-Diameter der jeweiligen Landezone des Okkluders in den Projektionen 0°, 45°, 90° und 135° sowie seine Tiefe vermessen. Beides liefert erste Anhaltspunkte für die Größenauswahl des Okkluders.

Um einen optimalen Sitz zu gewährleisten muss in Abhängigkeit vom Okkluder-System die Landezone nach unterschiedlichen Herstellervorschriften vermessen werden.

Für einen Watchman™ Okkluder erfolgt die Messung vom unteren Teil des LAA-Ostiums in Höhe der Circumflex-Coronararterie bis zu einem Punkt 10 – 20 mm distal zum Limbus der linken oberen Pulmonalvene. Die Tiefe wird hierzu senkrecht gemessen (Abb. 17: A).

Für den Amplatzer™ Amulet™ wird die Landezone dagegen ausgehend von der Ostiumebene nach distal cirka 10 mm in den Lappen hinein, die Tiefe in der erwarteten Achse des Okkluders gemessen (Abb. 17: B) [56, 57].

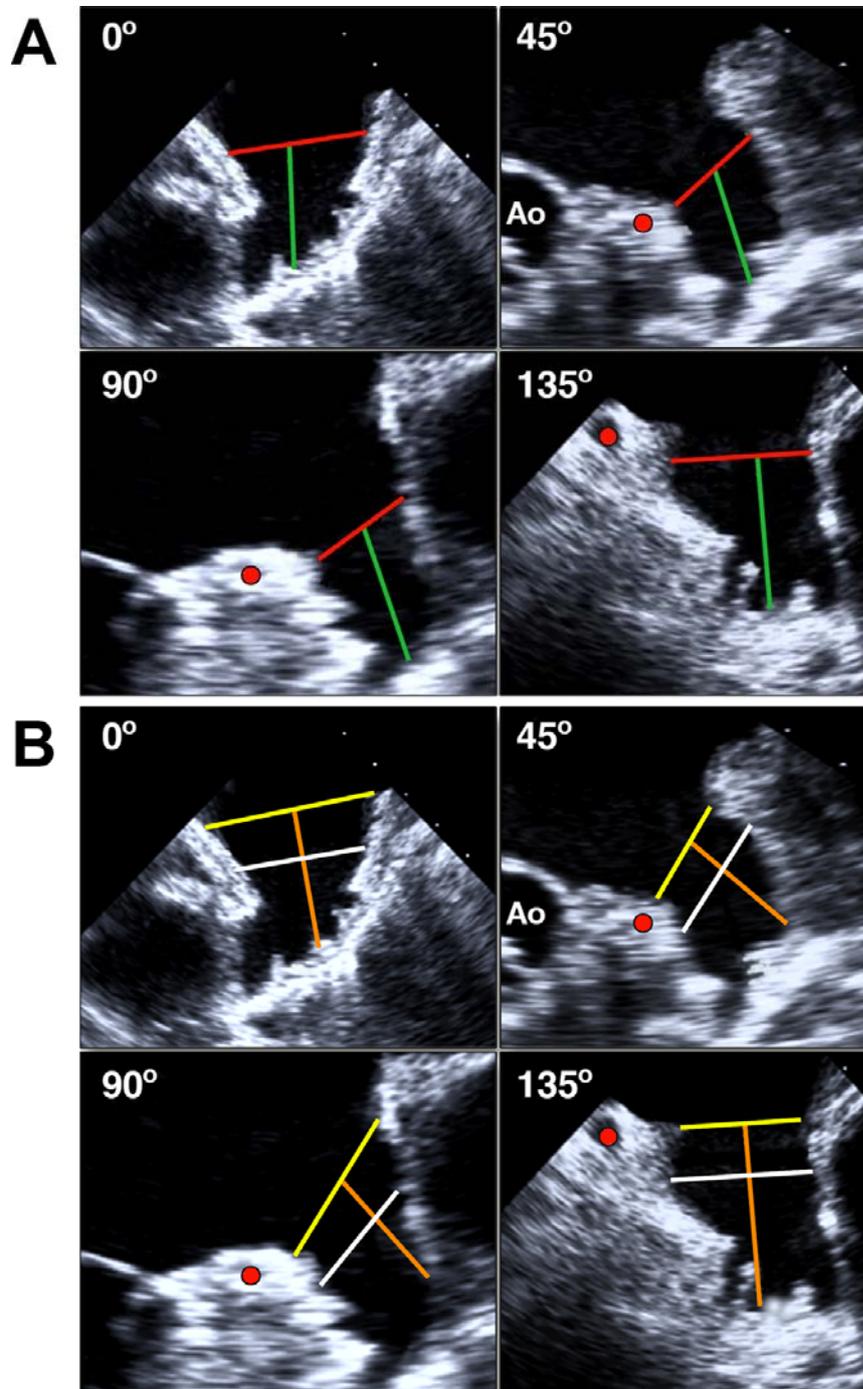


Abbildung 17: Projektionen in der Transösophagealen Echokardiographie mit Darstellung der Circumflex-Coronararterie als roter Punkt und den verschieden farbigen Vermessungslinien:

(A) Watchman™: Landezone – rot, Tiefe – grün

(B) Amplatzer™ Amulet™: Ostiumebene – gelb, Landezone – weiß, Tiefe – orange.

3.1.2 LAA-Vermessung mittels Angiokardiographie

Für die angiokardiographische Vermessung wird das linke Vorhofohr mit Kontrastmittel geflutet und eine Aufnahmeserie angefertigt, welche den schrittweisen Verlauf des Füllvorgangs dokumentiert.

Als Grundlage müssen zwei Aufnahmen derselben Aufnahmeserie herangezogen werden. Die erste Aufnahme, auf welcher der verwendete Pigtail-Katheter mit bekanntem Durchmesser erfasst wird, dient der Kalibrierung. Die folgende Aufnahme stellt die Strukturen des mit Kontrastmittel gefüllten Vorhofohrs dar. Die Abbildung 18 demonstriert die in ihr vom Implantateur mittels Kaliper erhobenen Messwerte. Je nach individueller Vorhofohrstruktur erfolgt die Vermessung an einer cranialen und/oder caudalen Aufnahmeserie (vgl. Abb. 15).

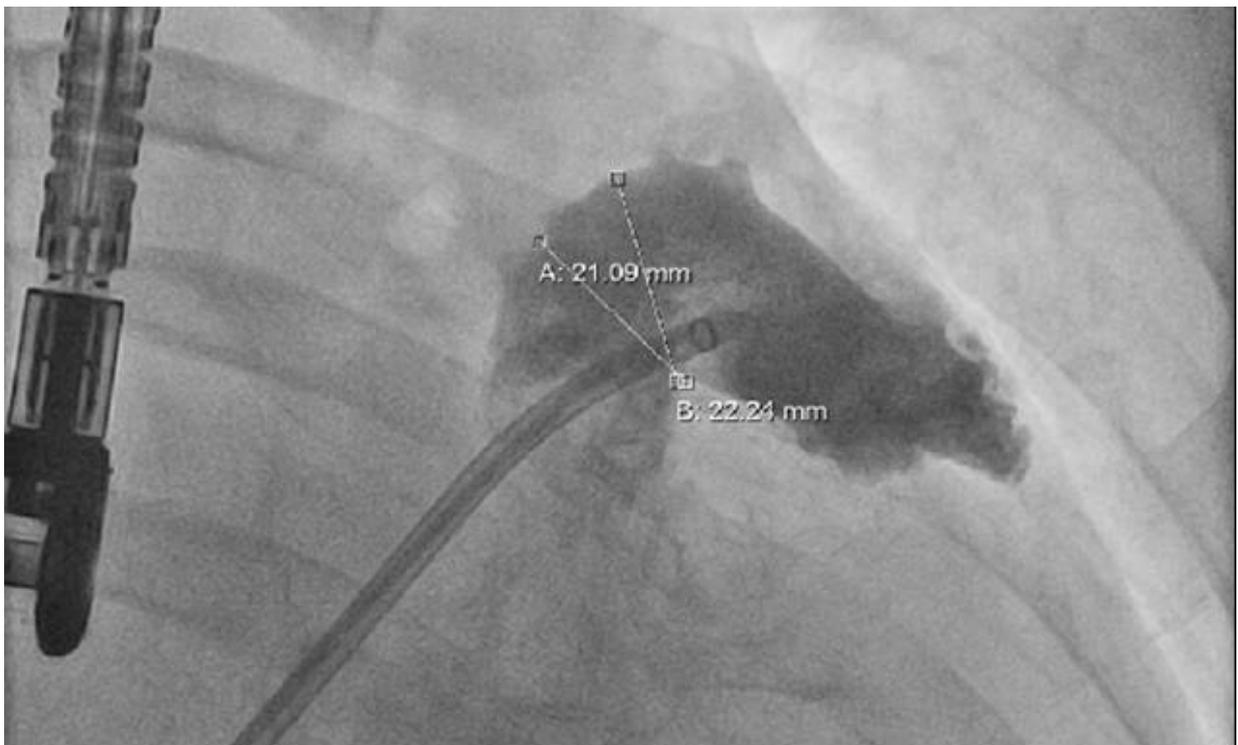


Abbildung 18: Demonstration der Vermessung des Diameters des linken Vorhofohrs in der angiokardiographischen Darstellung nach dessen Sichtbarmachung mit Hilfe eines Kontrastmittels.

3.2 Präprozedurale nichtinvasive Okkluderdimensionierung

Als innovatives Verfahren zur Größendimensionierung von Okkluder-Systemen wurde im Rahmen dieser Arbeit die präprozedurale nichtinvasive Parameterbestimmung und Größendimensionierung unter Nutzung computertomographischer Aufnahmen und des elektroanatomischen Mapping Systems CARTO® entwickelt.

Computertomographische Aufnahmen sind mittels Röntgenstrahlung erzeugte und digital generierte Schnittbilder, welche Gewebestrukturen überlagerungsfrei abbilden. Sie werden in der Humanmedizin zur Darstellung von Organen, Diagnosestellung von Krankheiten und der Planung operativer Eingriffe verwendet. Durch die venöse Gabe von Kontrastmittel lassen sich in der CT-Aufnahme Gefäßstrukturen wie bspw. die Herzkranzgefäße aber auch pathologische Strukturen wie Thromben hervorheben [58, S.13 ff, 59, S.41 ff].

Das CARTO®-System wird in der klinischen Elektrophysiologie im Rahmen von Ablationsprozeduren zur Behebung verschiedener tachykarder Herzrhythmusstörungen wie atriale und ventrikuläre Tachykardien sowie von Vorhofflimmern verwendet. Es ermöglicht eine 3-dimensionale röntgenfreie Darstellung und erleichtert die Führung, Positionierung und Orientierung eines Ablationskatheters in der interessierenden Herzkammer [15, S.81 ff].

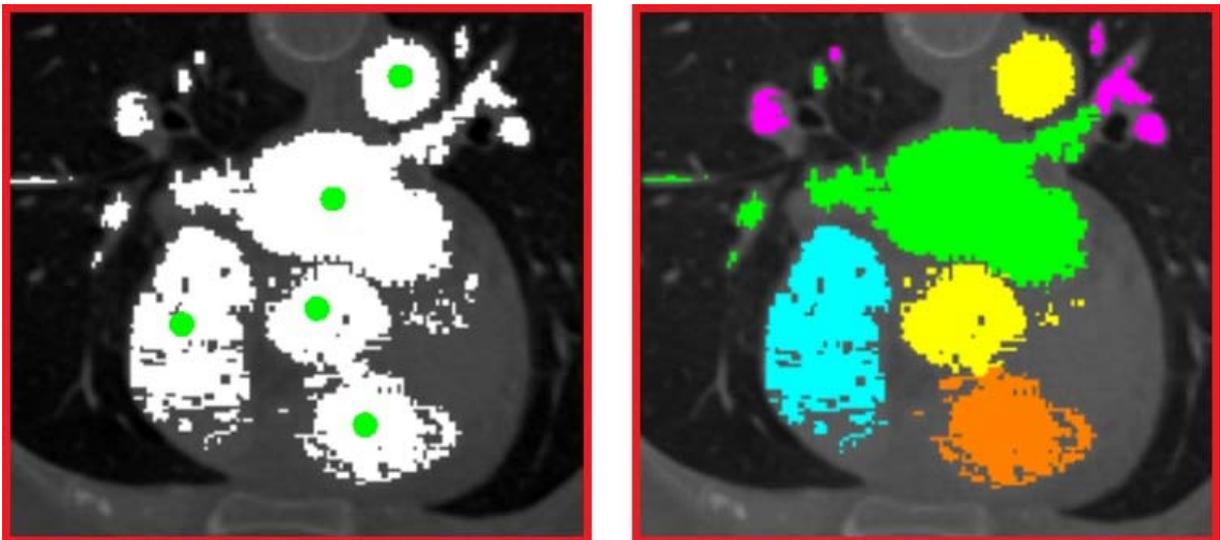
3.2.1 LAA-Vermessung mittels CARTOMERGE™

Die kardialen CT-Aufnahmen können in das CARTO®-System eingelesen, mit der integrierten Bildbearbeitungssoftware CARTOMERGE™ bearbeitet und das Vorhofrohr kann 2- und 3-dimensional herauspräpariert werden. Dem Implantateur stehen dadurch bereits vor der Implantation bspw. Informationen zur Morphologie, Anzahl der Lobi, Dimensionierung des linken Vorhofohrs für seine Implantationsplanung zur Verfügung.

Das integrierte Bildbearbeitungstool „CARTOMERGE™“ ermöglicht das Importieren von Rohdaten aus kardialen CT- oder MRT-Untersuchungen zum Rendern, Segmentieren und Bearbeiten.

Nach dem Import der Rohdaten erstellt das System eine 3-dimensionale Volumendarstellung aus übereinander gelagerten 2-dimensionalen Schichten. Die Graustufen im Scan visualisieren dabei die verschiedenen Gewebeschichten. Mit den jeweils passend gewählten Grauwerteinstellungen können die Aufnahmen so in ihrem Kontrast verändert werden, dass das interessierende Volumen (Volume of Interest, VOI) optisch verdeutlicht wird. Dieses ist Grundlage für die folgende Segmentierung.

Durch das Setzen sogenannter Seeds in Bereiche des Volumens wird dieses in die einzelnen interessierenden Strukturen (Structure of Interest, SOI) segmentiert und farblich unterschieden. Die detaillierte Schichtbilddarstellung eignet sich für die Positionierung der Seeds meist besser. Dabei ist darauf zu achten, dass ein Schichtbild gewählt wird bei dem die Regionen möglichst eindeutig voneinander getrennt sind (Abb. 19) [60].



*Abbildung 19: Beispiel für eine Segmentierung in der Schichtbilddarstellung
Links: Mittig positionierte Seeds (grün) in der Schichtbildaufnahme des interessierenden Volumens.
Rechts: farblich unterschiedene interessierende Strukturen (grün – LA, blau – RA, gelb – Aorta, orange – RV, pink – Pulmonalarterien).*

Je nach Qualität der CT-Rohdaten müssen die einzelnen SOIs durch mehrere kleine Segmentierungen nachbearbeitet werden. Ein integriertes Schneidewerkzeug zum Entfernen von Artefakten oder unerwünschten Strukturen ermöglicht Feinkorrekturen.

Die CT-Daten sind nun für die präprozedurale Parameterbestimmung des linken Vorhofohrs vorbereitet.

Zur Übersichtlichkeit werden die das linke Atrium umgebenden Strukturen ausgeblendet. Im verbleibenden Volumenbild ist das Vorhofohr meist deutlich erkennbar und seine Morphologie kann bestimmt werden (Abb. 20: A).

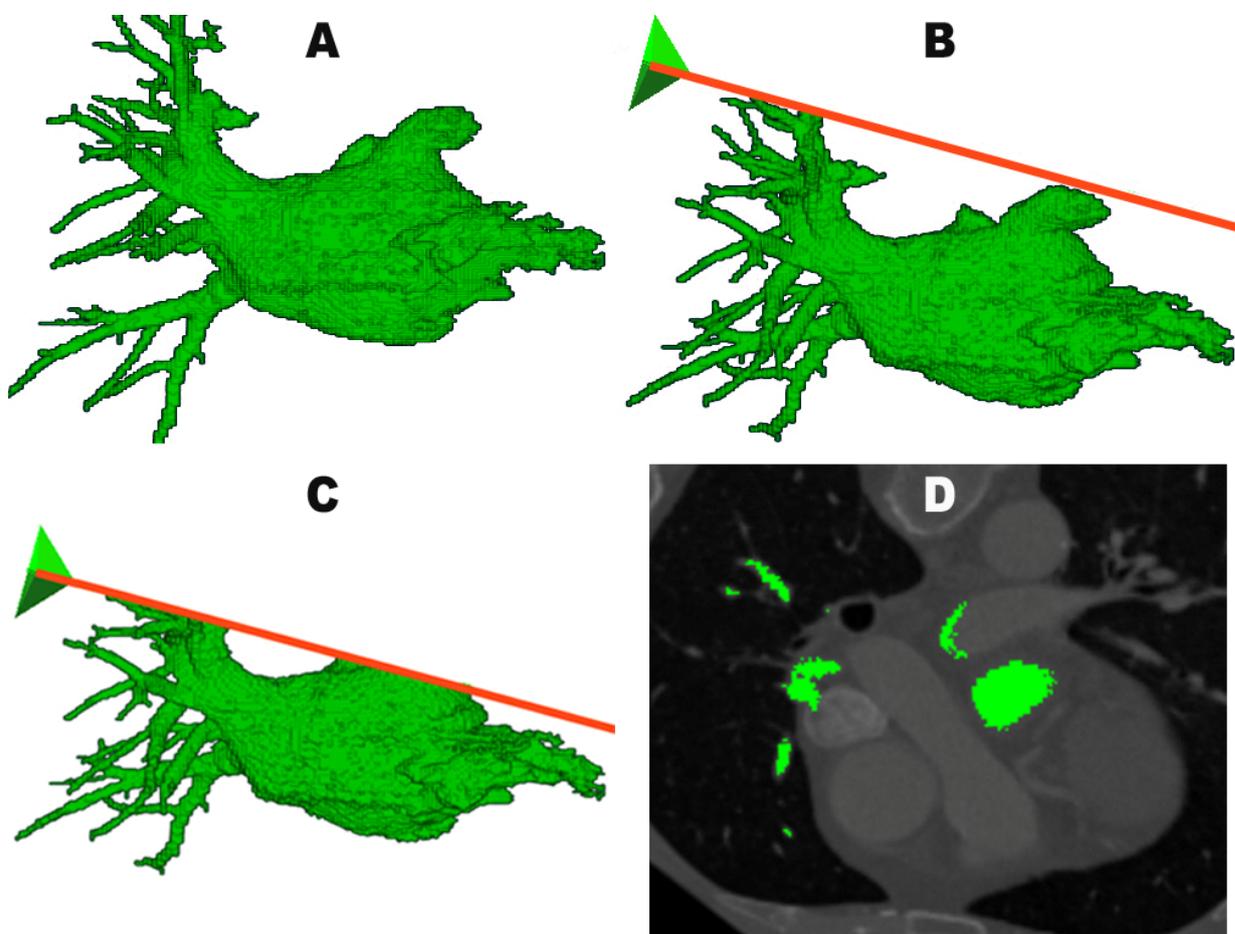


Abbildung 20: Beispiele für ein Volumenbild des segmentierten linken Atrium (LA) mit Anpassung der 3-dimensionalen Orientierung der Schnittebene, Positionierung nach Herstellerempfehlung (hier: Watchman™) und Rotation des Volumenbildes zur Vermessung des Schichtbildes (A bis D).

Eine im CARTOMERGE™ integrierte Schnittebene wird nun so in ihrer 3-dimensionalen Orientierung angepasst, dass sie zunächst planparallel zur jeweiligen Landezone nach Herstellerempfehlung ausgerichtet ist. Diese wird im Anschluss schrittweise so verschoben, dass eine iterative Annäherung an die Zielposition erreicht werden kann (Abb. 20: B, C). Durch Rotation des Volumenbildes wird die Position in den Hauptansichten überprüft.

Die Parametererhebung im Volumenbild erfolgt durch die Vermessung der Landezone entlang der Schnittebene. Das zugehörige 2-dimensionale Schichtbild wird durch eine Drehung von 90° zum Betrachter hin erreicht und der maximale Durchmesser der LAA-Landezone vermessen (Abb. 20: D). Dabei muss der auf jeder Aufnahme eingebettete Referenzmaßstab berücksichtigt werden.

3.3 Validierung der präprozeduralen nichtinvasiven Okkluder-Dimensionierung

Zur Validierung der präprozeduralen nichtinvasiven Dimensionierung der individuellen Okkludergröße wurden die Messdaten von 62 Patienten, welche zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden im Zeitraum von November 2015 bis Juni 2018 einen Vorhofohr-Okkluder erhielten, herangezogen. Für diese lag eine präprozedural angefertigte kardiale Computertomographie-Aufnahme vor.

Die Patientenpopulation umfasste 40 (64,5 %) Männer und 22 (35,5 %) Frauen im durchschnittlichen Alter von $69,8 \pm 8,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 49 Jahre, der älteste 85 Jahre alt. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei $68,8 \pm 8,1$ Jahren, bei den Frauen bei $71,7 \pm 8,7$ Jahren.

Das thromboembolische Risiko lag bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc Score von $3,7 \pm 1,9$ und war bei 62,9 % (39) der Patienten mit ≥ 3 bewertet worden. Das Blutungsrisiko lag bei einem mittleren HAS-BLED-Score von $3,6 \pm 1,3$ und war bei 77,4 % (48) der Patienten mit ≥ 3 bewertet worden.

Bei den Patienten wurde in 41,9 % (26) der Fälle paroxysmales, bei 45,2 % (28) persistierendes und bei 12,9 % (8) permanentes Vorhofflimmern diagnostiziert. Als intraprozeduraler Rhythmus war in 37,1 % (23) der Fälle Vorhofflimmern dokumentiert.

Die Patienten unterschieden sind hinsichtlich der Indikation zur Okkluderimplantation. Unter den 31 Patienten mit unter oralen Antikoagulantien aufgetretenen Blutungen waren 21,0 % (13) mit gastrointestinalen, 11,3 % (7) mit zerebralen und 17,7 % (11) mit sonstigen Blutungen. Bei dieser Patientengruppe war zudem bei 3 Patienten ein Schlaganfall und bei jeweils einem Patienten eine Thrombenbildung, eine Unverträglichkeit oder die Ablehnung der OAK-Therapie verzeichnet.

Unter oraler Antikoagulation aufgetretene Schlaganfälle waren bei 3,2 % (2) und Thrombenbildung bei 12,9 % (8) der Fälle als Indikation dokumentiert. Eine Unverträglichkeit von oralen Antikoagulantien trat bei 17,7 % (11), eine Ablehnung der OAK-Therapie bei 8,1 % (5) der Patienten auf. Sonstige Gründe wie bspw.

Unverträglichkeiten gegen Antiarrhythmika oder schwere Vorhofflimmersymptomatik mit starker Dyspnoe und Herzrasen lagen bei 11,3 % (7) der Fälle vor.

Zum Ausschluss einer gegenseitigen subjektiven Beeinflussung der Okkluderauswahl waren uns die Ergebnisse der konventionellen intraprozeduralen Vermessung und die tatsächlich implantierte Okkludergröße vor der Vermessung mit dem von uns entwickelten CT-CARTO Verfahren nicht bekannt. Auch wurden die Ergebnisse der CT-CARTO Methode und die erstellten Visualisierungen grundsätzlich erst nach der erfolgten Implantation bekanntgemacht.

Erst nach einer erfolgreich abgeschlossenen Validierung sollten in der späteren klinischen Anwendung der von uns entwickelten Methode zur Unterstützung des Implanteurs bei der Implantationsplanung, zur präprozeduralen Visualisierung sowie zur Dokumentation verschiedene CARTO-Aufnahmen in unterschiedlichen Ansichten als Farbausdrucke zur Verfügung gestellt werden.

Im Weiteren wurden die in der Transösophagealen Echokardiographie und der Angiokardiographie ermittelten Messwerte mit denen der präprozeduralen Parameterbestimmung verglichen.

Die Anonymisierung der Patientendaten erfolgte seitens des behandelnden Herzzentrums durch die Verwendung von Fallnummern.

Von den 62 mit Vorhofohr-Okkluder versorgten Patienten erhielten 34 einen Watchman™ Okkluder und 28 einen Amplatzer™ Amulet™ Okkluder. Die Unterschiede beider in Bezug auf ihr Design und die Empfehlungen ihrer Hersteller für die Implantation sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

3.4 Design und Empfehlungen für die untersuchten Okkluder-Fabrikate

Am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden werden die Okkluder vom Typ „Watchman™“ der Firma Boston Scientific und „Amplatzer™ Amulet™“ der Firma Abbott aus klinikinternen, rein organisatorischen Gründen, alternierend und im Beisein eines Mitarbeiters der jeweiligen Medizinproduktfirma implantiert und die Patienten ohne das Treffen einer Vorauswahl zu den Implantationsterminen einbestellt. Die Implantationen werden routinemäßig von einem Mitarbeiter der Medizinproduktfirma begleitet. Dieser bietet dem Implantateur den intraprozeduralen Support für die Vermessung der LAA-Dimensionen, für die Auswahl des Implantats und bei produktspezifischen Besonderheiten. Zudem übernimmt er firmeninterne Dokumentationen.

Die intraprozedurale Parameterbestimmung berücksichtigt die Messwerte der TEE-Untersuchung des assistierenden Internisten, bei der angiokardiographischen Vermessung die des Implanteurs und Medizintechnikers. In beiden Fällen wird nur der größte gemessene LAA-Diameter zur Größenbestimmung des zu implantierenden Okkluders berücksichtigt.

Zudem werden von den Herstellern implantatspezifische Indikationen zur optimalen Positionierung und Kriterien für die Freigabe vorgegeben, welche mittels Transösophagealer Echokardiographie und Angiokardiographie zu prüfen sind.

3.4.1 Watchman™ Okkluder

Der Watchman™ Okkluder besteht aus einem Nitinolrahmen in Form eines Schirms, welcher mit einer 160 µm feinen Polyethylenterephthalat (PET) Membran bespannt ist. 10 aktive Fixierungsanker sorgen für die Bindung an das Gewebe und Stabilität (Abb. 21). Die verwendete Okkludergröße sollte nach Herstellerempfehlung mindestens 10 – 20 % größer als der gemessene LAA-Diameter sein. Eine Repositionierung oder Explantation ist vor der Freisetzung des Okkluders möglich [41, 61, 62].



Abbildung 21: Nahaufnahme eines Watchman™ Okkluders (links) und schematische Darstellung seiner Position im linken Vorhof (rechts).

Der Hersteller deckt Ostium-Durchmesser von 17 mm bis 31 mm ab. Dieser Bereich wird gleichmäßig in 3 mm große Intervalle geteilt, woraus insgesamt fünf verschiedene Okkludergrößen resultieren. Tabelle 3 zeigt die Richtlinie zur Größendimensionierung des Okkluder. Die Auswahl basiert stets auf dem maximal gemessenen LAA-Ostium-Durchmesser.

Max. LAA-Ostium (mm)	Durchmesser des Okkluders (mm)
17 – 19	21
20 – 22	24
23 – 25	27
26 – 28	30
29 – 31	33

Tabelle 3: Auswahlkriterium für die Bestimmung der erforderlichen Verschlussgröße beim Watchman™ Okkluder.

Bei der Implantation des Watchman™-Systems erfolgt vor der Freisetzung des Okkluders mittels Transösophagealer Echokardiographie eine zusätzliche Messung des maximalen Okkluder-Durchmessers, bei der die Einhaltung der Kompressionsvorgabe des Herstellers geprüft wird. Diese fordert, dass der Durchmesser im freigesetzten Zustand zwischen 80 % und 92 % des Originaldurchmessers aufweist und der Okkluder damit ausreichend im linken Vorhofrohr festgeklemmt und verankert ist. (Tbl. 4).

Originaldurchmesser (mm)	Durchmesser im freigesetzten Zustand (80-92% des Originaldurchmessers) (mm)
21	16,8 – 19,3
24	19,2 – 22,1
27	21,6 – 24,8
30	24,0 – 27,6
33	26,4 – 30,4

Tabelle 4: Watchman™-Kompressionsvorgabe des maximalen Okkluder-Durchmessers im freigesetzten Zustand.

Im Detail gibt der Hersteller für Watchman™ Okkluder die folgenden, intraprozedural zu realisierende Empfehlungen:

- **Position:** die Ebene des maximalen Durchmessers befindet sich am oder unmittelbar distal des LAA-Ostiums
- **Häkchen:** vorsichtiges Zurückziehen und Loslassen des Okkluders zur Visualisierung der Beweglichkeit von Okkluder und LAA („Tug-Test“)
- **Kompression:** Messung der Ebene des maximalen Okkluder-Durchmessers (Tbl. 4)
- **Abdichtung:** alle Lobi befinden sich distal zum Okkluder und sind versiegelt

3.4.2 Amplatzer™ Amulet™ Okkluder

Der Amplatzer™ Amulet™ Okkluder setzt sich aus zwei Teilen zusammen, einer Abschlusscheibe und dem Okkluderkörper (Corpus) mit Widerhaken (Abb. 22). Beide bestehen aus einem Nitinoldrahtgeflecht, in welches Polyestergewebe zur Okklusion durch eine erleichterte Epithelisierung eingenäht ist. Die elastische Gelenkverbindung dazwischen ermöglicht der Abschlusscheibe sich an der Herzwand auszurichten. Für die Größendimensionierung sollte der verwendete Okkluder nach Herstellerempfehlung mindestens 2 mm größer als der gemessene LAA-Diameter gewählt werden. Eine Repositionierung oder Explantation ist vor der Freisetzung des Okkluders möglich [61, 63].

Der Hersteller deckt LAA-Durchmesser von 11 mm bis 31 mm mit insgesamt acht verschiedenen Okkludergrößen ab. Dabei werden die Okkludergrößen nach der vorhandenen Tiefe des linken Vorhofohrs unterteilt. Der Bereich von 11 mm bis 19 mm wird gleichmäßig in 3 mm Intervalle geteilt, der Bereich von 19 mm bis 31 mm in 4 mm große Intervalle, woraus jeweils vier Okkludergrößen resultieren.

In Tabelle 5 wird die entsprechende Größendimensionierung dargestellt. „LAA-Ostium + 10-12 mm“ bezeichnet dabei die Position des Okkluderkörpers im linken Vorhofohr, welche circa 10 mm bis 12 mm distal vom eigentlichen Ostium entfernt liegt. Die Auswahl basiert immer auf dem größten gemessenen Wert.

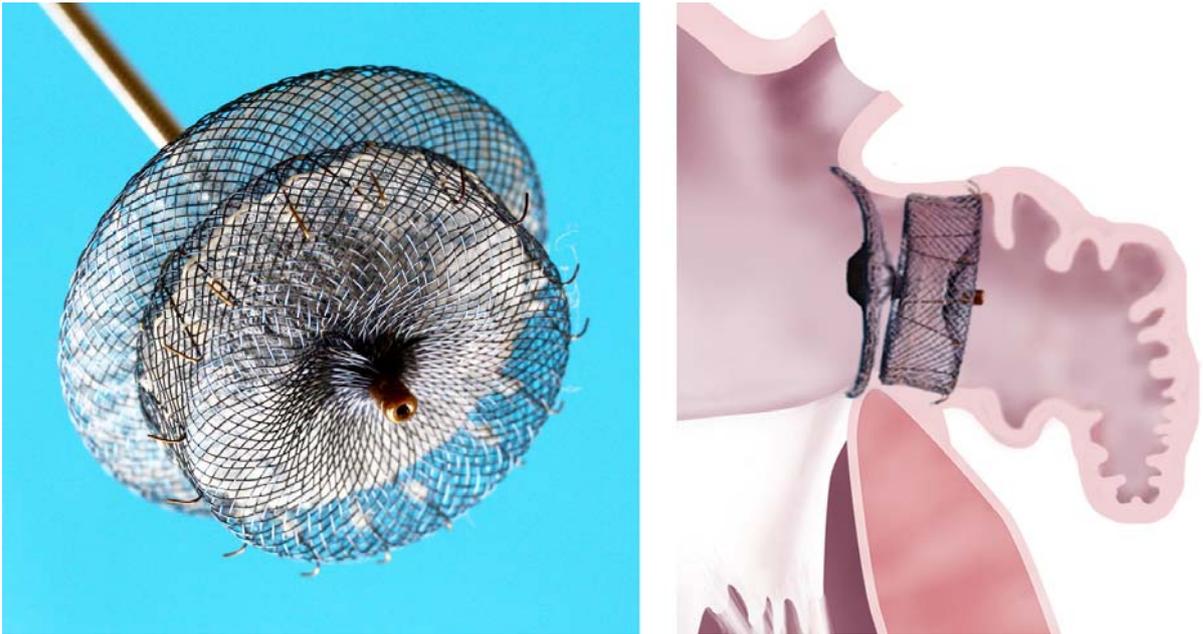


Abbildung 22: Nahaufnahme eines Amplatzer™ Amulet™ Okkluders (links) und schematische Darstellung seiner Position im linken Vorhof (rechts).

LAA-Ostium + 10-12 mm	LAA-Tiefe (mm)	Durchmesser des Okkluders (mm)
11.0 – 13.0	≥ 10	16
13.0 – 15.0	≥ 10	18
15.0 – 17.0	≥ 10	20
17.0 – 19.0	≥ 10	22
19.0 – 22.0	≥ 12	25
22.0 – 25.0	≥ 12	28
25.0 – 28.0	≥ 12	31
28.0 – 31.0	≥ 12	34

Tabelle 5: Auswahlkriterien für die Bestimmung der erforderlichen Verschlussgröße beim Amplatzer™ Amulet™ Okkluder.

Im Detail gibt der Hersteller für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder die folgenden, intraprozedural zu realisierende Empfehlungen:

- **Position:** die Orientierung des Implantatkörpers sollte gleichbleibend zur Achse des vorgesehenen Zielbereichs im LAA und davon mindestens 2/3 distal zur Circumflex-Coronararterie liegen
- **Corpus:** leicht zusammengedrückt, mit einer guten Anhaftung zur Wand des linken Vorhofsohrs
- **Scheibe:** muss eine zum LAA hin konkave Form aufweisen und vom Körper getrennt sein

Eine Undichtigkeit am Implantatrand, auch als Leckage oder Leak bezeichnet, wird bei beiden Herstellern bis zu einem Grenzwert von < 5 mm als komplikationslos betrachtet und zugelassen.

3.5 Erfassung und Analyse der mehrdimensionalen Messdaten

Für den Vergleich der Ergebnisse der konventionellen intraprozeduralen mit der von uns entwickelten präprozeduralen Okkluderdimensionierung wurden alle mittels den vorher benannten bildgebenden Verfahren prä-, intra- und postprozedural resultierenden Messwerten aus den Patientenakten entnommen bzw. im Falle der zuletzt genannten Methode am eigens vorhandenen CARTO[®]-System selbst gemessen.

Hierzu zählen der prä- und intraprozedural erfasste LAA-Durchmesser und die daraus ermittelte Okkludergröße, sowie die intra- und postprozedural bestimmten Abmessungen des implantierten Okkluders zur Bestimmung der Kompression.

3.5.1 Software zur Bildschirmvermessung

Für die Extraktion manuell erfasster Messdaten aus vorhandenen Bilddatensätzen wurde das Softwaretool "Screen Calipers" verwendet (Abb. 23). Dieses erforderte vor jeder Messung die Kalibrierung anhand einer im Bild enthaltenen Referenz bekannter Größe. Dazu wird die Länge der Referenz in Pixeln ermittelt. Der resultierenden Anzahl an Pixeln wird die bekannte Länge zugeordnet. Bei den TEE-Aufnahmen verläuft der Referenzmaßstab beispielsweise in der Bildansicht links, diagonal zur Aufnahme. Bei der Angiokardiographie muss als Referenz auf den bekannten Durchmesser der verwendeten Einführschleuse zurückgegriffen werden.

Die Bildschirmvermessung erfolgte manuell mit dem graphischen Messschieber. Die Ausdehnung der Struktur wurde zwischen den beiden Messschenkeln erfasst. Diese rechtwinklig angeordneten Hilfslinien fungieren als optische Führung und erleichtern die korrekte Anlage.

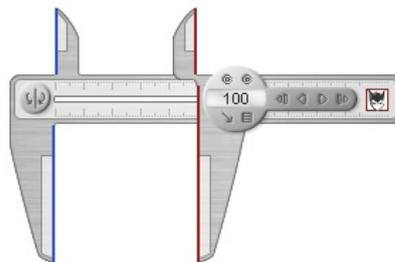


Abbildung 23: Demonstration des Softwaretools Screen Calipers mit der graphischen Oberfläche des Messschiebers.

3.5.2 Auswertung der Messungen zur Okkluderdimensionierung

Es wurden alle für die Dimensionierung der Implantate herangezogenen Daten erfasst. Dazu zählen der maximale Ostium-Durchmesser oder die maximale Landezone cirka 10 mm distal in den Lappen hinein sowie die Tiefe des Vorhofohres. Diese Messwerte wurden aus intraprozedural gefertigten Angiokardiographie- und TEE-Aufnahmen gewonnen. Für die CT-CARTO-Methode wurden sie präprozedural über die Volumen- und Schichtbilder (CT-CARTO 3D und CT-CARTO 2D) ermittelt. Die zugehörige Größendimensionierung erfolgte nach den jeweiligen Herstellerangaben.

Für die Auswertung wurden die beiden verwendeten Okkluder-Systeme Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ zunächst getrennt analysiert, die Parameter einer statistischen Analyse unterzogen und abschließend deren Ergebnisse gegenübergestellt.

Die Bestimmung der maximalen Landezone lieferte beim Watchman™ Okkluder für die vier verwendeten bildgebenden Verfahren (CT-CARTO 3D, CT-CARTO 2D, Angiokardiographie und TEE) insgesamt sechs, beim Amplatzer™ Amulet™ Okkluder durch den Wegfall der TEE drei Vergleichskombinationen.

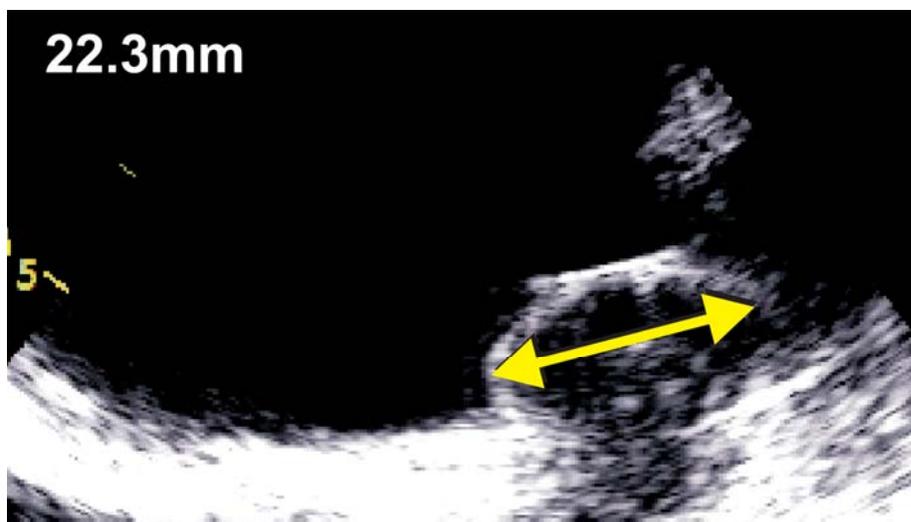
Bezüglich der Dimensionierung der Okkluder wurden zusätzlich alle über die bildgebenden Verfahren ermittelten Größen mit den tatsächlich implantierten Okkludergrößen verglichen. Somit ergaben sich für Watchman™ Okkluder zehn, für Amplatzer™ Amulet™ sechs Gegenüberstellungen.

3.5.3 Prüfung der Kompressionshypothese

Ein LAA-Okkluder verschließt das linke Vorhofohr indem sich seine Widerhaken und Rahmen in das umliegende Gewebe mittels Anpressdruck verankern. Um den Anpressdruck zu quantifizieren, wird bislang nur beim Hersteller der Watchman™ Okkluder der Parameter "Kompression" verwendet. Er dient als Indikator für den korrekten Sitz des Okkluders. Die Kompression ist als prozentuales Verhältnis zwischen dem originalen Implantatsdurchmesser (Werksdurchmesser) vor dem Einsetzen und dem Durchmesser nach der Implantation definiert. Vom Hersteller der Watchman™ Okkluder wird eine Kompression von 8 – 20 % empfohlen. Für andere Okkluder-Systeme wie bspw. den Amplatzer™ Amulet™ Okkluder gibt es diese Kompressions-Vorgabe und Zielbereich nicht.

Als Kompressionshypothese wird im Folgenden die Hypothese bezeichnet, nach welcher die mit ihrem Einwachsen einhergehende Stagnation der Formänderung der Okkluder im zeitlichen Verlauf des Follow-up zu einer Stabilisierung ihres Durchmessers, somit zu einem konstanten Wert der Kompression und einem festen stabilen Sitz im linken Vorhofohr führt.

Aufgrund der unterschiedlichen Bauart und da nur für Watchman™ Okkluder eine Kompressionsvorgabe existiert, wurde die Kompressionsanalyse für die Okkluder Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ getrennt durchgeführt. Die Parametererhebung erfolgte beim Watchman™ Okkluder durch die Messung der Ebene des maximalen Okkluder-Durchmessers, beim Amplatzer™ Amulet™ Okkluder wurde dies auf seinen Corpus übertragen (Abb. 24).



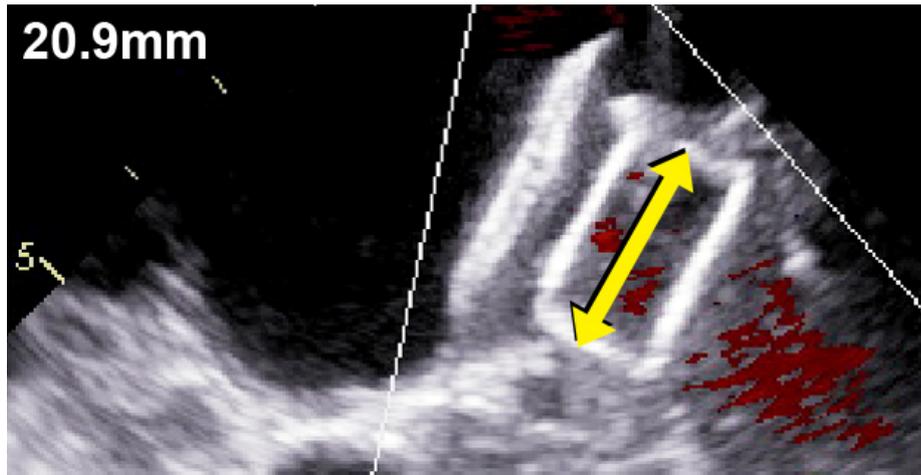


Abbildung 24: Veranschaulichung der Vermessung (gelber Pfeil) in der TEE-Aufnahme bei einem Watchman™ Okkluder (oben) und des Corpus eines Amplatzer™ Amulet™ Okkluders (unten). Der Referenzmaßstab verläuft in der Bildansicht links, diagonal zur Aufnahme.

Intraprozedural wurde die Messung zur Kompressionsbestimmung im TEE vom hierfür verantwortlichen Arzt durchgeführt. Zur Analyse wurden die Messwerte aus den gespeicherten Aufnahmen entnommen und gegebenenfalls durch weitere Messungen ergänzt. Die Ermittlung weiterer TEE-Messwerte traf im besonderen Maß bei den Implantationen des Amplatzer™ Amulet™ Okkluders zu, da die TEE-Vermessung von Seiten der Produktspezialisten eine untergeordnete Rolle spielt.

Für die Betrachtung der implantierten Okkluder im postprozeduralen Verlauf, besonders im Hinblick auf Veränderungen der Kompression, konnten bis zu drei Follow-up Untersuchungen herangezogen werden. Dabei wurden ausschließlich aus Transösophagealen oder Transthorakalen Echokardiographie-Aufnahmen Messparameter erfasst, da auf diesen ein Referenzmaßstab enthalten ist, welcher für die Kalibrierung der Software Screen Calipers benötigt wird. Berücksichtigung fanden alle postprozedural angefertigten Aufnahmen, dazu zählen reguläre LAA-Nachkontrollen sowie für andere medizinische Eingriffe.

Bei der Vermessung wurde darauf geachtet eine ausreichend große Anzahl an Messwerten bei unterschiedlichen Projektionen zu erfassen. Diese war von der Anzahl an Aufnahmeserien, deren Qualität und Projektionen abhängig.

Die erhobenen Messwerte wurden unabhängig von den Projektionen gemittelt und die Kompression, durch das Bilden des Verhältnisses zum jeweiligen Ursprungsdurchmesser des Okkluders bzw. seines Corpus, bestimmt. Diese relative Betrachtung ermöglicht eine Vergleichbarkeit auch bei Verwendung unterschiedlicher Okkludergrößen. Die Beobachtung der ermittelten Kompression im zeitlichen Verlauf erfolgte durch Vergleich zwischen den Ergebnissen der Follow-up Kompressionsmessung mit denen der entsprechenden intraprozeduralen Messung.

Eine Gegenüberstellung zwischen den einzelnen Patienten über alle implantierten Okkludergrößen hinweg gelingt zusätzlich durch Normierung auf den individuellen Wert der intraprozeduralen Kompression. Gleichzeitig wurden die zeitlich nicht einheitlich dokumentierten Messwerte durch lineare Regression auf definierte Follow-up Intervalle approximiert. Die Intervalldauer wurde auf 45 Tage festgelegt, beginnend mit Tag 1 (intraprozedural) bis maximal 225 Tage im Follow-up.

Die Kompressionsbestimmung und –analyse veranschaulicht Abbildung 25 am Beispiel des Falles 67 anhand eines Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder der Größe 25 mm. Die Vermessung des Corpus ergab durch die Mittelung von 10 Messungen (2 intraprozedural, 8 zusätzlich) in bis zu 4 Projektionen einen Wert von 20,1 mm. Der Corpus ist folglich auf 80,5 % des Originaldurchmessers komprimiert. Dieses prozentuale Verhältnis entspricht einer absoluten Kompression von 4,9 mm. Insgesamt konnten zwei Kontroll-Untersuchungen dokumentiert werden, die erste nach 78 Tagen (22,8 mm), die zweite nach 183 Tagen (22,7 mm). Durch Approximation über die dokumentierten Messwerte konnten bei diesem Patienten 4 Follow-up-Intervalle erstellt und beurteilt werden (Tbl. 6, Abb. 26).

Original-Okkluder	Intraprozedural	45 d	90 d	135 d	180 d
100 %	80,5 %	86,6 %	91,2 %	91,1 %	91,0 %
25,0 mm	20,1 mm	21,7 mm	22,8 mm	22,8 mm	22,7 mm

Tabelle 6: Messwerte der Okkluder-Kompression zum Zeitpunkt der Implantation bis zum 180 Tage (d) Follow-up.

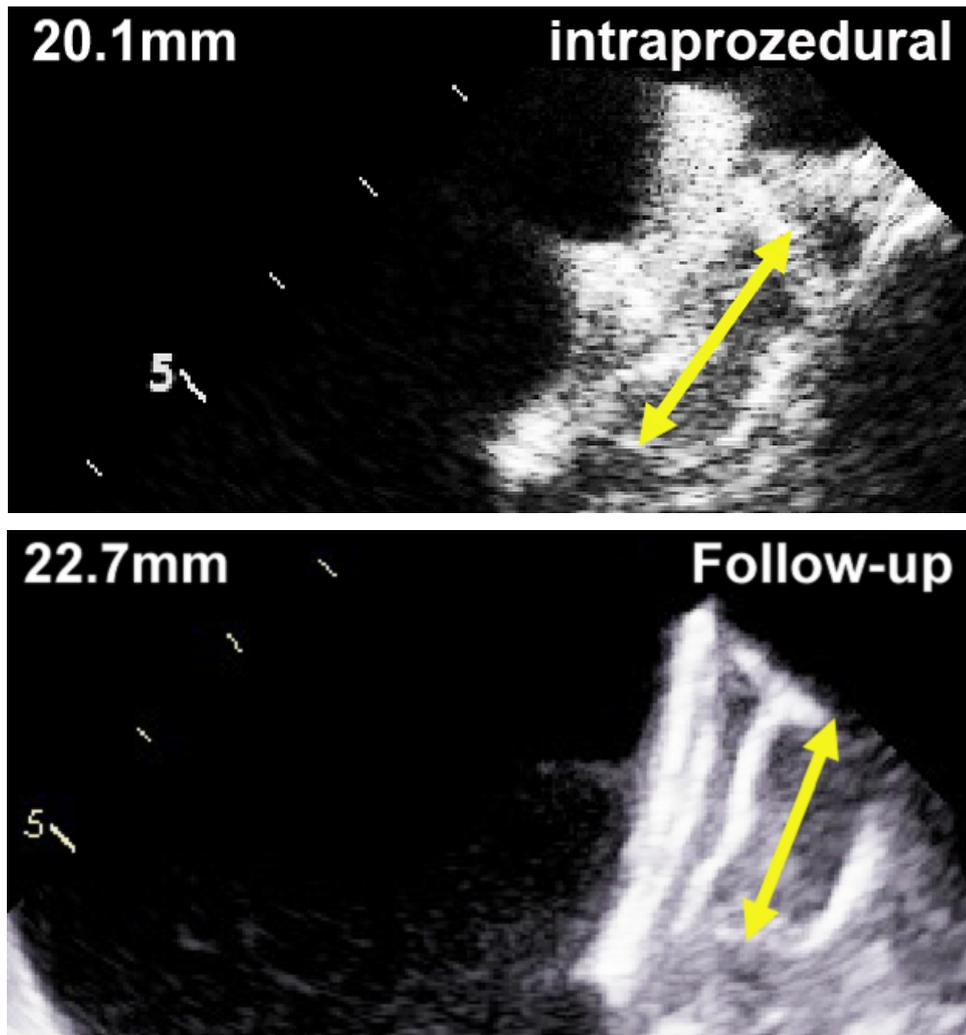


Abbildung 25: Veranschaulichung der Vermessung des Corpus eines Amplatzer™ Amulet™ Okkluders in der intraprozeduralen TEE-Aufnahme (oben) und im 180 Tage-Follow-up (unten), veranschaulicht durch einen gelben Maßpfeil. Links oben ist jeweils der gemittelte Messwert angegeben.

Abbildung 26 verdeutlicht im graphischen Verlauf die Veränderung des Corpus-Durchmessers im Follow-up. Vom Originalzustand wird er bei Implantation um fast 20 % seines Durchmessers komprimiert. Innerhalb des 90 Tage Follow-up-Intervalls nimmt die Kompression um cirka 10 % ab und pendelt sich bei 91 % des Originaldurchmessers ein.

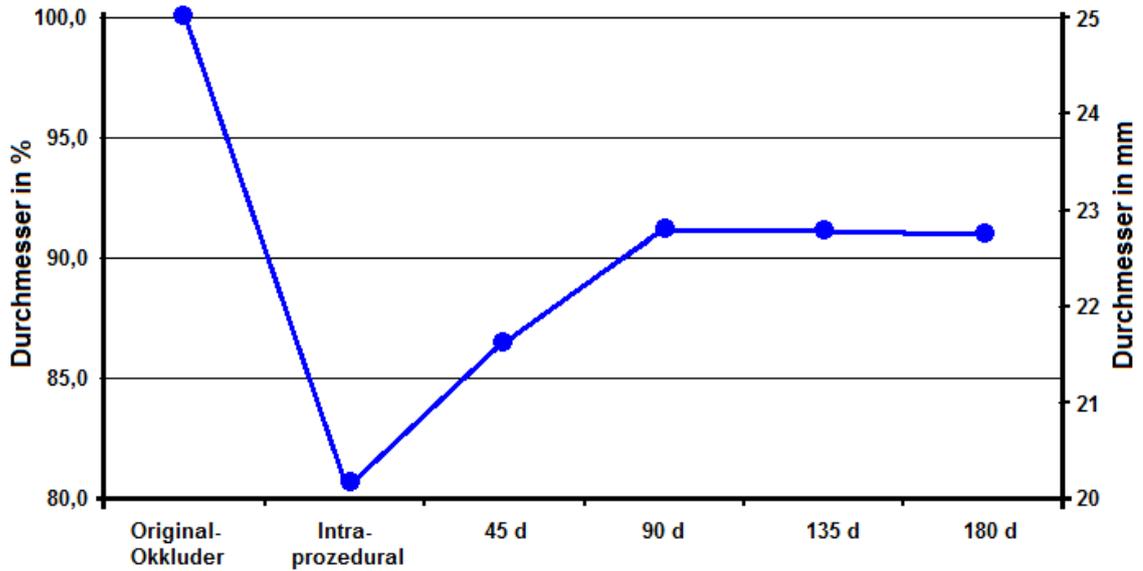


Abbildung 26: Beispiel des zeitlichen Verlauf der Veränderung des Corpus-Durchmessers von Fall 67 vom Originalzustand bis zum 180 Tage Follow-up.

Um eine Vergleichbarkeit des Kompressionsverlaufs über alle unterschiedlichen Okkludergrößen hinweg zu erreichen wurde auf den Wert der intraprozeduralen Kompression (20,1 mm) normiert. Hiermit ergibt die Kompressions-Analyse einen maximalen Kompressionsverlust von 13,4 % bzw. eine Durchmesser-Zunahme von 2,7 mm innerhalb des 90 Tage Follow-up-Intervalls (Abb. 27).

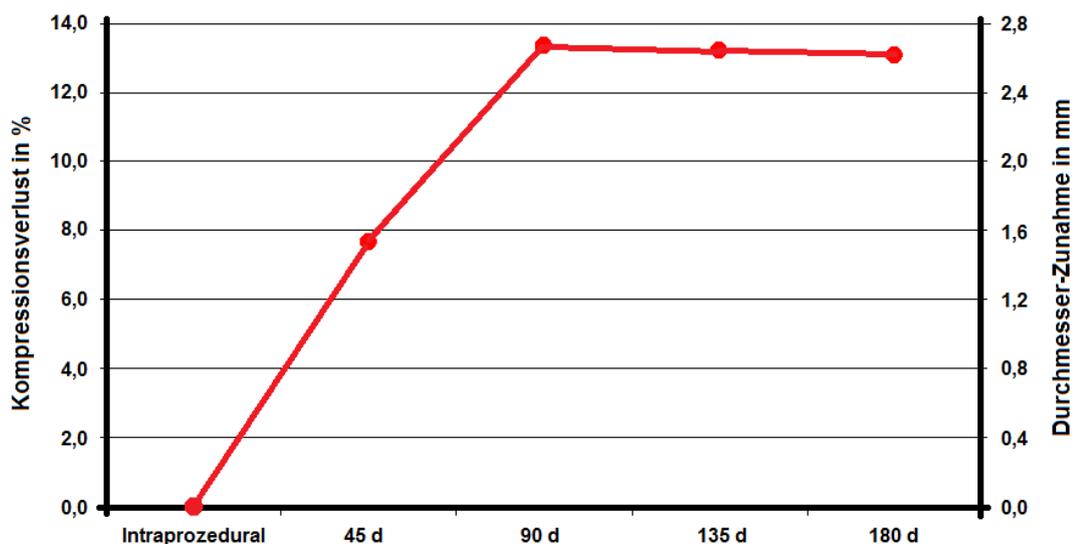


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der Veränderung des Corpus-Durchmessers nach der Normierung auf den Wert der intraoperativen Kompression.

3.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der erhobenen Parameter wurde die Tabellenkalkulations-Software Microsoft Excel verwendet. Diese ermöglicht umfangreiche Berechnungen mittels Mathematik-, Statistik- und Logik-Funktionen sowie die graphische Darstellungen in verschiedenen Anzeigeformen.

In dieser Arbeit werden metrisch skalierte Parameter als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Häufigkeiten als absolute und prozentuale Werte dargestellt. Die Überprüfung auf Normalverteilung für unabhängige Stichproben wurde mit dem Anderson-Darling-Test ($n \geq 8$) oder mit dem Shapiro-Wilk-Test ($n \geq 3$) durchgeführt.

Die Bestimmung der Unabhängigkeit erfolgte bei zwei verbundenen Stichproben für metrisch skalierte Parameter mit dem gepaarten t-Test, für ordinal skalierte Parameter mit dem Wilcoxon-Test. Bei zwei unverbundenen Stichproben wurde sie über die Analyse von Häufigkeiten mit dem Chi²-Test (Häufigkeiten ≥ 5) oder Fishers Exakter Test (Häufigkeiten < 5) bestimmt. Das Signifikanzniveau (α) wurde jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ festgelegt. Unterschiede mit $p \leq 0,01$ wurden als sehr signifikant, solche mit $p \leq 0,001$ als hoch signifikant bezeichnet.

Die Variabilität der Ostium-Durchmesser gemessen mit den unterschiedlichen Bildgebungsverfahren und die Kompressionsmessungen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson bewertet, die zugewiesenen Okkludergrößen mit dem Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman [64, 65, 66].

4 Ergebnisse und Diskussion

Die in Kapitel 3.3 beschriebene Patientenpopulation von 62 Patienten unterteilt sich in 34 Patienten welche einen Watchman™ und 28 Patienten die einen Amplatzer™ Amulet™ Okkluder erhielten. Die folgenden Abschnitte beschreiben und diskutieren die in beiden Gruppen erzielten Ergebnisse.

4.1 Demographie der Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ Gruppe

Die Gruppe der Patienten mit Watchman™ Okkluder umfasste 24 (70,6 %) Männer und 10 (29,4 %) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug $69,5 \pm 9,0$ Jahre, der jüngste Patient war 49 Jahre, der älteste 85 Jahre alt. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei $69,5 \pm 8,9$ Jahren, bei den Frauen bei $68,8 \pm 9,6$ Jahren. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $29,3 \pm 5,3$. Das thromboembolische Risiko lag bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc Score von $3,8 \pm 2,0$ und war bei 64,7 % (22) der Patienten mit ≥ 3 bewertet worden. Das Blutungsrisiko lag bei einem mittleren HAS-BLED-Score von $3,6 \pm 1,4$ und war bei 73,5 % (25) der Patienten mit ≥ 3 bewertet worden. Bei den Patienten wurde in 35,3 % (12) der Fälle paroxysmales, bei 50,0 % (17) persistierendes und bei 14,7 % (5) permanentes Vorhofflimmern diagnostiziert. In 52,9 % der Fälle (18) wurde bereits vor dem Vorhofrohr-Verschluss eine Ablation der Pulmonalvenen zur Behandlung der Vorhofflimmersymptomatik durchgeführt, bei 61,8 % der Patienten (21) ist im Anschluss eine Pulmonalvenenisolation zur elektrischen Dekonnektierung des LAA-Ostiums kombiniert mit dem Setzen einer Mitrallinie geplant. 52,9 % der Patienten (18) wurden mit einer Kardioversion behandelt. Als intraprozeduraler Rhythmus war in 44,1 % (15) der Fälle Vorhofflimmern dokumentiert. Die Klassifikation der Patienten in die vier häufigsten LAA-Morphologien (siehe Kapitel 1.2) ergab in 32,4 % der Fälle (11) eine Chicken Wing, in 11,8 % (4) eine Cactus, in 20,6 % (7) eine Windsock und in 35,3 % der Fälle (12) eine Cauliflower Morphologie.

Die Gruppe der Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder umfasste 16 (57,1 %) Männer und 12 (42,9 %) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug $70,3 \pm 7,7$ Jahre, der jüngste Patient war 53 Jahre, der älteste 85 Jahre alt. Bei den Männern lag das

Durchschnittsalter bei $67,6 \pm 6,8$ Jahren, bei den Frauen bei $74,0 \pm 7,6$ Jahren. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $29,1 \pm 5,2$. Das thromboembolische Risiko lag bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc Score von $3,6 \pm 1,8$ und war bei 60,7 % (17) der Patienten mit ≥ 3 bewertet worden. Das Blutungsrisiko lag bei einem mittleren HAS-BLED-Score von $3,3 \pm 1,6$ und war bei 82,1 % (23) der Patienten ≥ 3 bewertet worden. Bei den Patienten wurde in 53,6 % (15) der Fälle paroxysmales, bei 35,7 % (10) persistierendes und bei 10,7 % (3) permanentes Vorhofflimmern diagnostiziert. In 42,9 % der Fälle (12) wurde bereits vor dem Vorhofohrverschluss eine Ablation der Pulmonalvenen durchgeführt, bei 32,1 % der Patienten (9) ist im Anschluss eine Pulmonalvenenisolation zur elektrischen Dekonnektierung des LAA-Ostiums kombiniert mit dem Setzen einer Mitrallinie geplant. 39,3 % der Patienten (11) wurden mit einer Kardioversion behandelt. Als intraprozeduraler Rhythmus war in 28,6 % (8) der Fälle Vorhofflimmern dokumentiert. Die Klassifikation der Patienten in die vier häufigsten LAA-Morphologien (siehe Kapitel 1.2) ergab in 46,4 % der Fälle (13) eine Chicken Wing, in 3,6 % (1) eine Cactus, in 17,9 % (5) eine Windsock und in 32,1 % der Fälle (9) eine Cauliflower Morphologie.

Zwischen beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das mittlere Alter, Geschlecht und den Body-Mass-Index feststellbar. Dies gilt ebenso in Bezug auf die klinischen Subtypen des Vorhofflimmerns, die CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED Score sowie den Rhythmus bei Implantation. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine Unterschiede bei den Klassifikationen in Bezug auf die Morphologie (Tbl. 7, Abb. 28).

Demographie		Gesamt n = 62	Watchman™ n = 34	Amplatzer™ Amulet™ n = 28	p-Wert
Mittleres Alter	(± SD)	69,8 ± 8,4	69,5 ± 9,0	70,3 ± 7,7	0,64
Mittlere Größe	(± SD)	171,3 ± 8,4	172,5 ± 7,2	169,9 ± 9,5	0,24
Mittleres Gewicht	(± SD)	85,6 ± 16,4	86,8 ± 13,9	84,2 ± 19,1	0,54
Geschlecht	m / w	40 / 22	24 / 10	16 / 12	0,27
Body-Mass-Index	(± SD)	29,2 ± 5,2	29,3 ± 5,3	29,1 ± 5,2	0,88

Vorhofflimmern					
Paroxysmal	n	26 (41,9 %)	12 (35,3 %)	15 (53,6 %)	0,15
Persistierend	n	28 (45,2 %)	17 (50,0 %)	10 (35,7 %)	0,26
Permanent	n	8 (12,9 %)	5 (14,7 %)	3 (10,7 %)	0,94
CHA₂DS₂-VASc Score					
Mittlerer CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	(± SD)	3,7 ± 1,9	3,8 ± 2,0	3,6 ± 1,8	
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score < 3	n	23 (37,1 %)	12 (35,3 %)	11 (39,3 %)	0,75
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≥ 3	n	39 (62,9 %)	22 (64,7 %)	17 (60,7 %)	0,75
HAS-BLED Score					
Mittlerer HAS-BLED Score	(± SD)	3,6 ± 1,3	3,6 ± 1,4	3,3 ± 1,6	
HAS-BLED-Score < 3	n	14 (22,6 %)	9 (26,5 %)	5 (17,9 %)	0,42
HAS-BLED-Score ≥ 3	n	48 (77,4 %)	25 (73,5 %)	23 (82,1 %)	0,42
Rhythmus bei Implantation					
Sinusrhythmus	n	39 (62,9 %)	19 (55,9 %)	20 (71,4 %)	0,21
Vorhofflimmern	n	23 (37,1 %)	15 (44,1 %)	8 (28,6 %)	0,21
Morphologie des linken Vorhofohrs					
Chicken Wing	n	24 (38,7 %)	11 (32,4 %)	13 (46,4 %)	0,26
Cactus	n	5 (8,1 %)	4 (11,8 %)	1 (3,6 %)	0,49
Windsock	n	12 (19,4 %)	7 (20,6 %)	5 (17,9 %)	0,79
Cauliflower	n	21 (33,9 %)	12 (35,3 %)	9 (32,1 %)	0,79

Tabelle 7: Charakteristik der untersuchten Gesamtpopulation mit statistischem Vergleich der beiden Patientengruppen mit WatchmanTM Okkluder bzw. mit AmplatzerTM AmuletTM Okkluder.

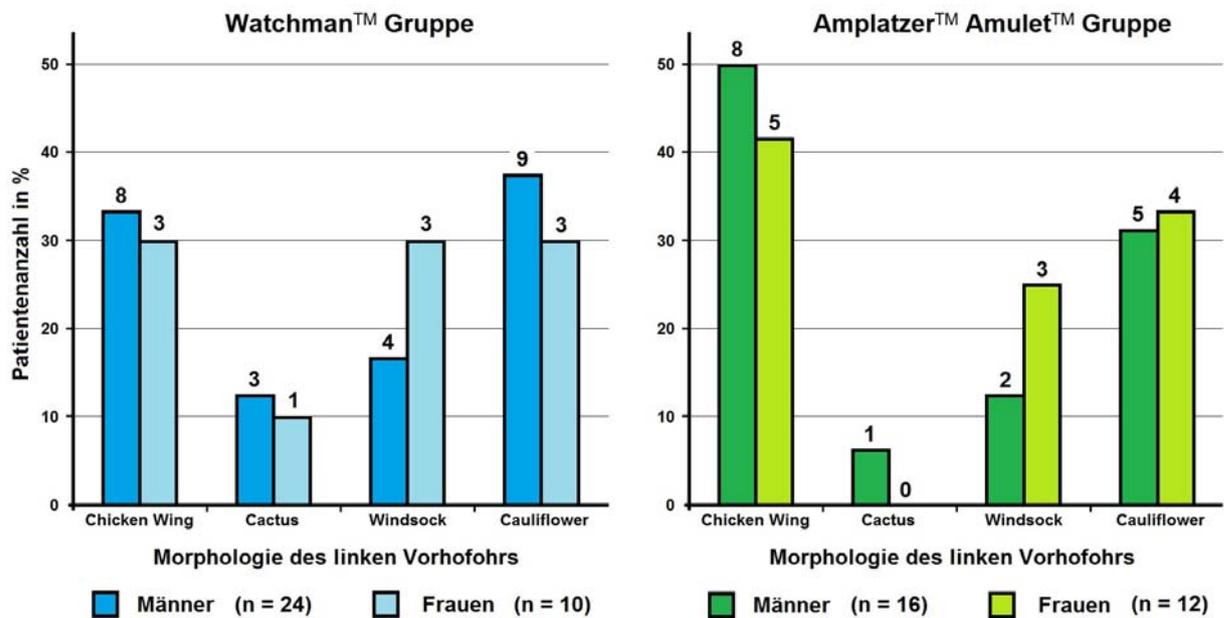


Abbildung 28: Demonstration der geschlechterspezifischen Verteilung der Vorhofer-Morphologien auf die Patienten der Watchman™ (n = 33; blau) bzw. der Amplatzer™ Amulet™ (n = 28; grün) Gruppe.

4.2 Gruppenvergleich zu Implantatgröße, Repositionierung und Implantatwechsel

Bezüglich der Dauer der Implantation der beiden Okkluder-Systeme Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ fanden sich mit $49,8 \pm 17,7$ min gegenüber $43,5 \pm 14,6$ min keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,12$).

Im Rahmen der Okkluderimplantation wurden bei den 62 Patienten 27 (43,6 %) Repositionierungen des Implantats dokumentiert. Ein Implantatswechsel, d. h. der Austausch durch ein Implantat anderer Größe als zunächst vorgesehen, war in 7 (11,3 %) der Fälle notwendig. Bei einer Patientin konnte kein Okkluder implantiert werden.

Um einen Vergleich zwischen den Größen der betrachteten Okkluder-Fabrikate Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ zu ermöglichen, wurden sie willkürlich in die Größen ≤ 24 mm und > 24 mm unterteilt. Aus dieser Unterteilung ergab sich, dass in 19 Fällen (31,2 %) ein Implantat mit einem Durchmesser ≤ 24 mm und in 42 der 61 Fälle (68,9 %) ein Implantat mit einem Durchmesser > 24 mm zum Einsatz kam.

Bei Patienten mit Watchman™ Okkluder (34) betrug die Häufigkeit der intraprozeduralen Repositionierungen 11 (32,4 %). Ein intraprozeduraler Implantatwechsel erfolgte in 2 Fällen (6,3 %). In 11 Fällen (33,3 %) Fällen wurde ein Implantat ≤ 24 mm, in 22 (66,7 %) > 24 mm eingesetzt.

Bei Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder (28) betrug die Häufigkeit der intraprozeduralen Repositionierungen 16 (57,1 %). Ein Implantatwechsel erfolgte in 5 Fällen (17,9 %). In 8 Fällen (28,6 %) wurde ein Implantat ≤ 24 mm, in 20 (71,4 %) > 24 mm eingesetzt.

Hinsichtlich intraprozeduraler Implantatswechsel ergab sich ein sehr signifikanter Unterschied ($p < 0,0048$) zwischen Patienten mit Watchman™ und mit Amplatzer™ Amulet™ Okkludern zugunsten derer mit Watchman™ Okkluder.

Unterschiede zeigten sich auch bei den Häufigkeiten der Repositionierungen. Diese betragen für Watchman™ Okkluder 32,4 % im Gegensatz zu Amplatzer™ Amulet™ Okkludern mit 57,1 % ($p < 0,0621$). In Bezug auf die willkürliche Unterteilung in die Implantatgrößen ≤ 24 mm und > 24 mm fanden sich keine Unterschiede (Tbl. 8).

Abbildung 29 zeigt die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der implantierten Okkludergrößen vom Typ Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™.

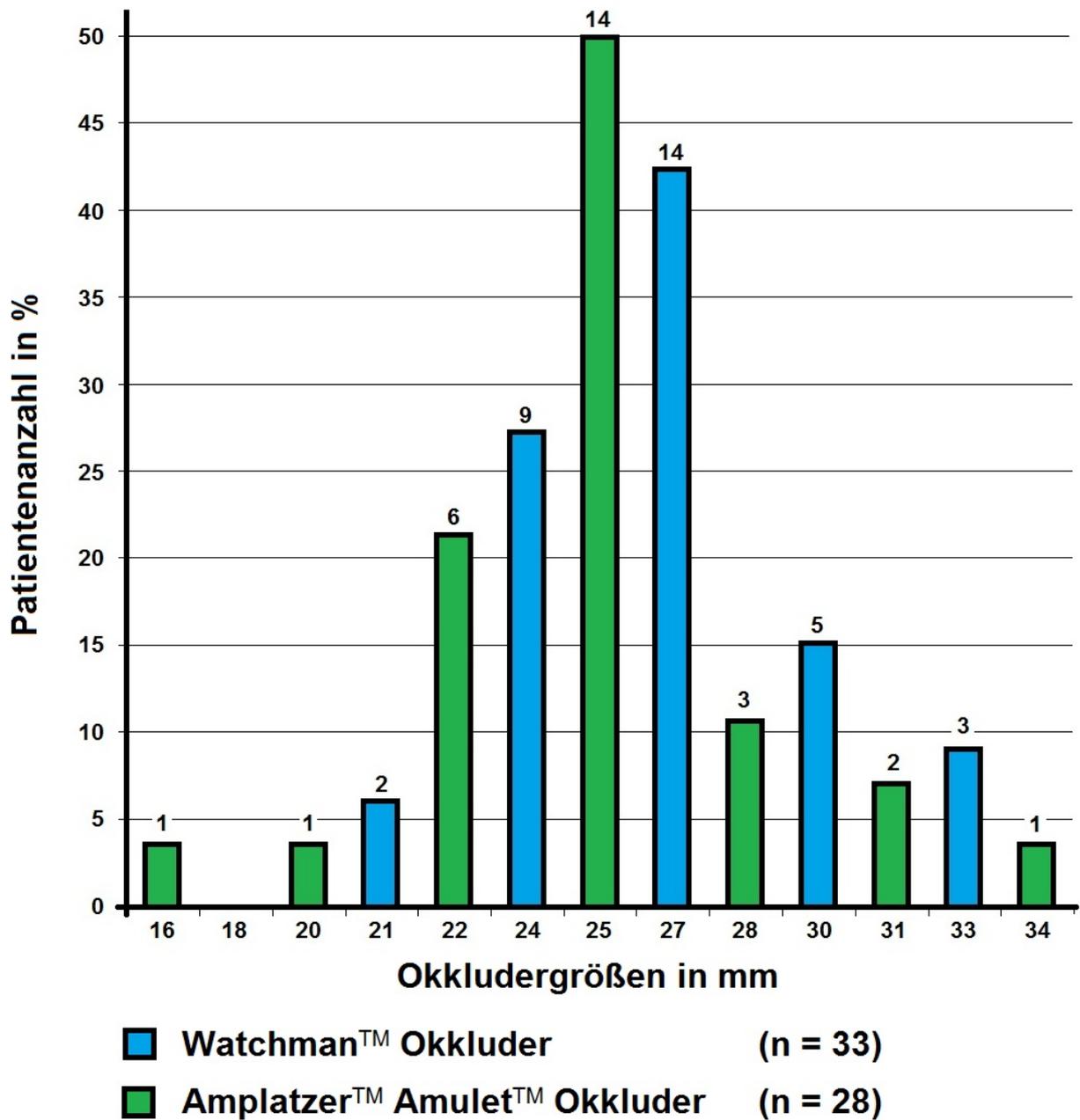


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der implantierten Okkludergrößen vom Typ Watchman™ (n = 33; blau) und vom Typ Amplatzer™ Amulet™ (n = 28; grün).

		Gesamt n = 62	Watchman™ n = 34	Amplatzer™ Amulet™ n = 28	p-Wert
Repositionierungen					
Häufigkeit	n	27 (43,6 %)	11 (32,4 %)	16 (57,1 %)	0,0621
Implantatwechsel					
Häufigkeit	n	7 (11,3 %)	2 (6,3 %)	5 (17,9 %)	0,0048
Implantatgröße		61/62	33/34	28/28	
≤ 24 mm	n	19 (31,2 %)	11 (33,3 %)	8 (28,6 %)	0,69
> 24 mm	n	42 (68,9 %)	22 (66,7 %)	20 (71,4 %)	0,69

Tabelle 8: Charakteristik der untersuchten Gesamtpopulation mit statistischem Vergleich der beiden Patientengruppen mit Watchman™ Okkluder bzw. mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder hinsichtlich Repositionierungen, Implantatwechsel und Implantatgrößen.

4.3 Ergebnisse der Landezonenvermessung und Auswahl der Okkludergröße

Die Messreihen zur Bestimmung der Landezone für die Okkluder Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ mit den bildgebenden Verfahren CT-CARTO 3D, CT-CARTO 2D, Angiokardiographie und Transösophagealen Echokardiographie zeigten eine Normalverteilung der Messwerte.

Sie sind mit der aus ihnen getroffenen Auswahl der Okkludergröße und den daraus erhobenen statistischen Parameter wie Korrelation, t-Test und Wilcoxon-Test für die beiden Okkludertypen in Tabelle 10 und Tabelle 12 zusammengestellt.

4.3.1 Validierung der präprozeduralen Dimensionierung für Watchman™

Da das CARTO®-System die Vermessung der Landezone sowohl im 3-dimensionalen Volumenbild CT-CARTO 3D als auch im 2-dimensionalen Schichtbild CT-CARTO 2D ermöglichte, wurden diese Ergebnisse untereinander sowie mit den Ergebnissen der beiden konventionellen bildgebenden Verfahren Angiokardiographie und transösophageale Echokardiographie verglichen.

4.3.1.1 Ergebnisse der Vermessung der Landezone

Die Gegenüberstellungen der Ergebnisse der Vermessung der Landezone für Watchman™ Okkluder mit der CT-CARTO 3D Methode mit denen der CT-CARTO 2D Methode ($r = 0,838$) zeigten einen starken linearen Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten (r) im Bereich (per definitionem) $0,7 < r < 1$.

Auch der Vergleich der Ergebnisse der CT-CARTO 2D Methode mit denen der Angiokardiographie korrelierte mit $r = 0,805$ stark (Abb. 30).

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der Ergebnisse der TEE-Methode gegenüber denen der CT-CARTO 3D ($r = 0,477$), denen der CT-CARTO 2D ($r = 0,588$) sowie gegenüber denen der Angiokardiographie Methode

($r = 0,557$). Die Ergebnisse der CT-CARTO 3D Methode im Vergleich mit denen der Angiokardiographie korrelierten ebenfalls mittelstark ($r = 0,646$).

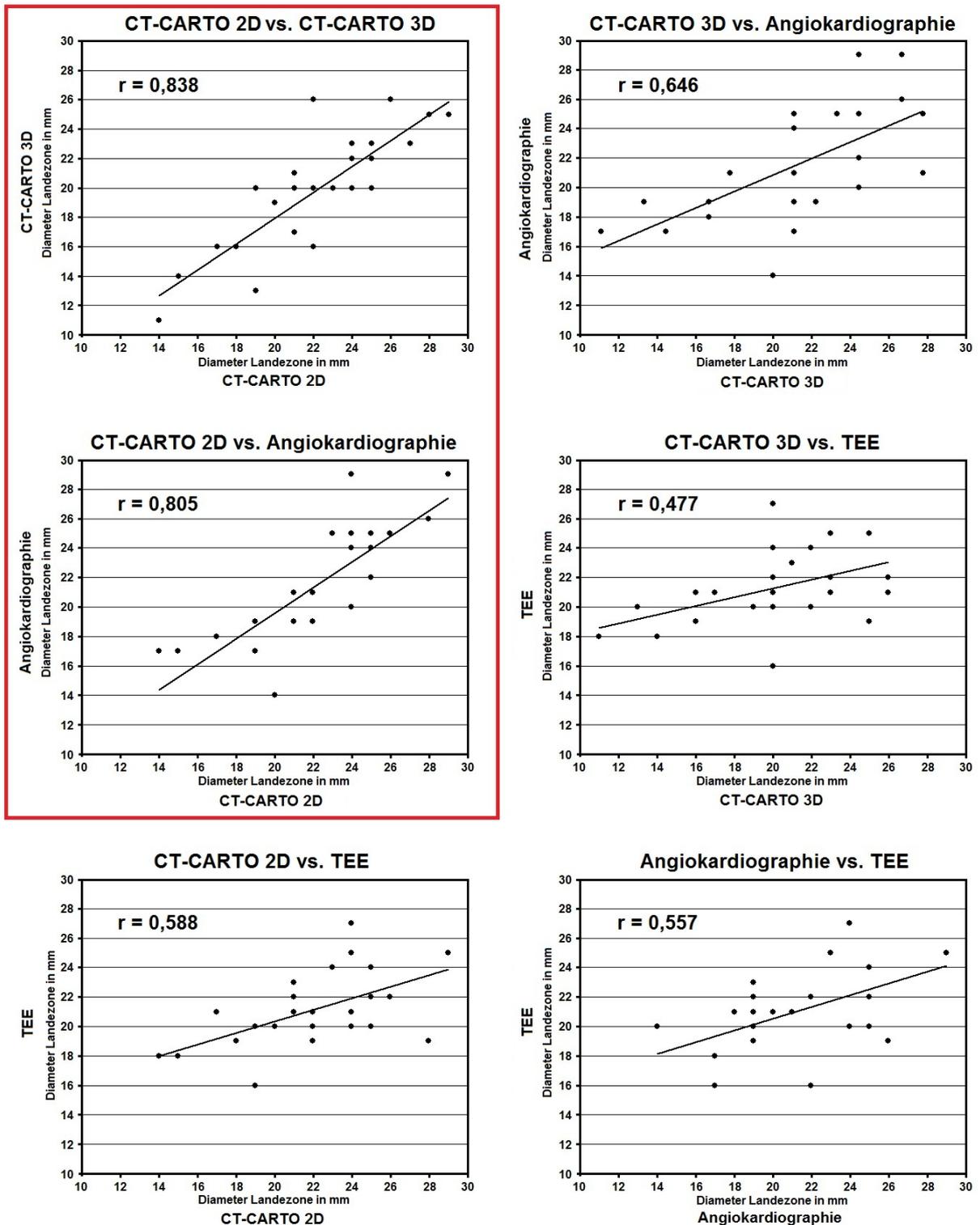


Abbildung 30: Vergleich unserer Ergebnisse der präprozeduralen nichtinvasiven Vermessung der Landezone mit denen der konventionellen invasiven Methoden für die Watchman™ Gruppe mittels Regressionsgerade und Korrelationskoeffizient (r). Rot umrahmt: Methode mit starkem linearen Zusammenhang.

Die Ergebnisse der Bestimmung der maximalen Landezone bei Patienten, für die ein Watchman™ Okkludern vorgesehen war, mittels der präprozeduralen nichtinvasiven bildgebenden Verfahren CT-CARTO 3D gegenüber denen aus CT-CARTO 2D stellten sich als hoch signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$) heraus.

Ebenfalls signifikant, mit $p = 0,0407$, war der Unterschied der mittels CT-CARTO 3D vermessenen maximalen Landezone für Watchman™ Okkluder gegenüber den Ergebnissen aus der Angiokardiographie. Keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,0825$) lieferte CT-CARTO 3D gegenüber den Ergebnissen der TEE.

Diese Ergebnisse zeigten, dass die CT-CARTO 3D Methode bei der Vermessung der Landezone nur mit dem konventionellen Verfahren der TEE vergleichbar ist und somit als präprozedurales nutzbares Verfahren nicht infrage kommt.

Im Gegensatz dazu lieferten die Gegenüberstellungen der Ergebnisse der Vermessung mittels CT-CARTO 2D sowohl mit denen der Angiokardiographie ($p = 0,1594$) und mit denen der TEE mit $p = 0,0733$ keinen signifikanten Unterschied.

Als eine der Kernaussagen dieser Arbeit ergibt sich daraus, dass die Ergebnisse der Vermessung der Landezone für Watchman™ Okkluder mit der von uns entwickelten präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 2D Methode denen der beiden konventionellen intraprozeduralen invasiven Methoden ebenbürtig sind. Somit ist unter den in dieser Arbeit betrachteten Umgebungsbedingungen, d.h. den Erfahrungswerten des OP-Teams in diesem Zentrum, die CT-CARTO 2D Methode als präprozedurale Alternative zu den intraprozeduralen Verfahren nutzbar.

Auch die Ergebnisse der beiden konventionellen Verfahren waren mit $p = 0,3242$ vergleichbar und können gegeneinander ausgetauscht werden. Dies erklärt weshalb die Angiokardiographie und die Transösophageale Echokardiographie sich im Rahmen der Okkludertherapie zur intraprozeduralen Vermessung der Landezone in der klinischen Routine etabliert haben.

4.3.1.2 Ergebnisse der Okkluder-Dimensionierung

Bei der Gegenüberstellung der sich messtechnisch ergebenden Okkludergrößen zeigte sich ein starker linearer Zusammenhang im Bereich (per definitionem) $0,7 < r < 1$ der Ergebnisse bei CT-CARTO 2D und denen der Angiokardiographie ($r = 0,877$).

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der Ergebnisse bei der CT-CARTO 3D Methode gegenüber denen der CT-CARTO 2D ($r = 0,593$) und denen der Angiokardiographie ($r = 0,360$).

Auch der Vergleich der Ergebnisse der TEE Methode mit denen der CT-CARTO 2D Methode ($r = 0,420$) sowie denen der Angiokardiographie ($r = 0,466$) korrelierte mittelstark.

Einen schwachen Zusammenhang ($r = 0,085$) lieferte dagegen der Vergleich der Ergebnisse der Okkluderdimensionierung mit CT-CARTO 3D und denen der TEE.

Die Gegenüberstellung der sich messtechnisch ergebenden Okkludergrößen zur tatsächlich implantierten Okkludergröße zeigte einen starken linearen Zusammenhang im Bereich (per definitionem) von $0,7 < r < 1$ der Ergebnisse der Angiokardiographie Methode zwischen denen der tatsächlich implantierten Größe ($r = 0,723$).

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der tatsächlich implantierten Okkludergröße gegenüber den Ergebnissen der CT-CARTO 3D Methode ($r = 0,420$), denen der CARTO 2D Methode ($r = 0,574$) sowie denen der TEE Methode ($r = 0,548$).

Als weitere Kernaussagen dieser Arbeit ergab sich daraus, dass der endgültigen Okkluderdimensionierung für Watchman™ Okkluder in der klinischen Routine am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden bevorzugt die aus der angiokardiographischen Vermessung der Landezone ergebende Okkludergröße zugrunde liegt.

Abbildung 31 und Tabelle 9 zeigen die Gegenüberstellung der verwendeten Verfahren hinsichtlich der Übereinstimmung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße bei Watchman™ Okkludern.

Eine exakte Übereinstimmung der Okkludergröße ergab sich bei der präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 3D Methode in 38,1 % der Fälle, bei der CT-CARTO 2D

Methode in 42,3 %. Bei den konventionellen invasiven Methoden stimmten bei der Angiokardiographie 29,6 % und bei der TEE 40,0 % der Fälle exakt überein.

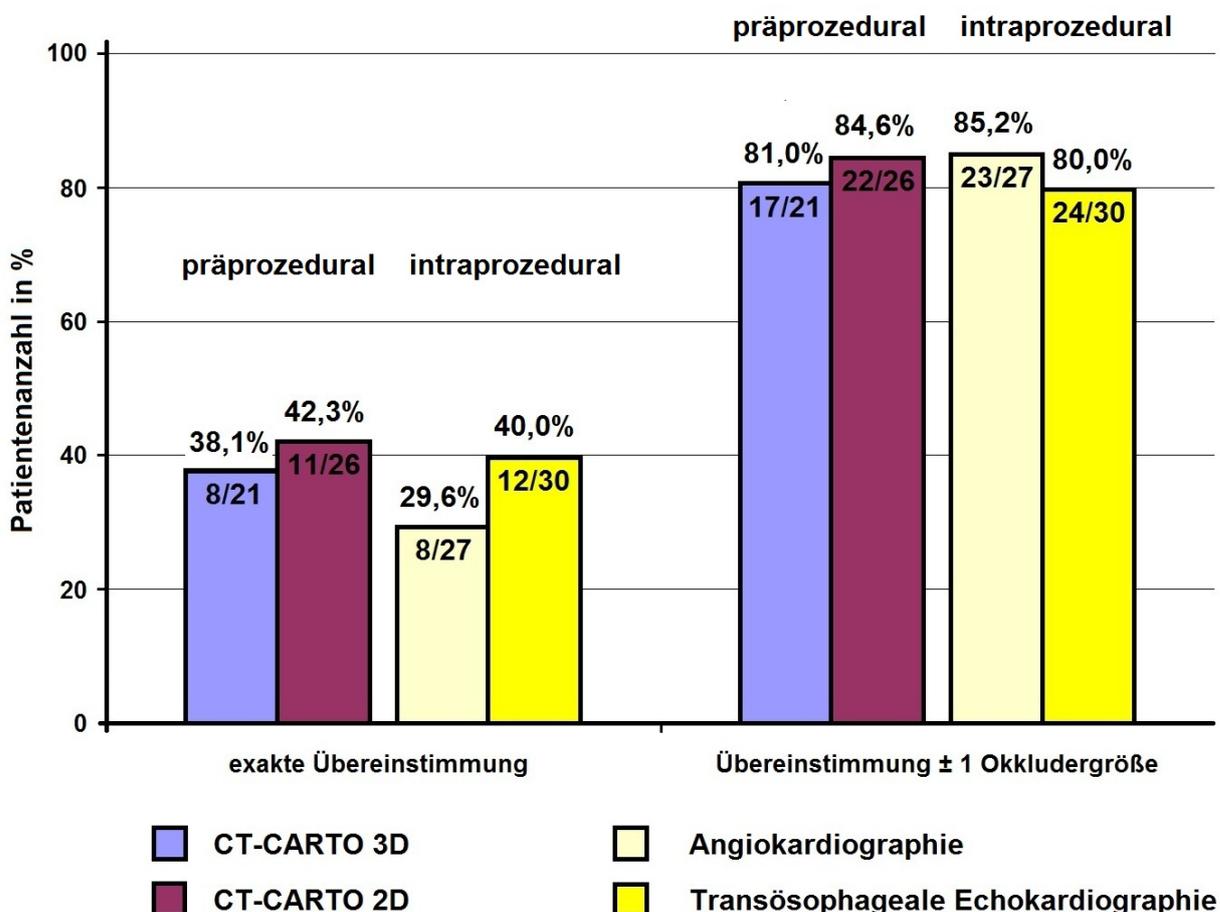


Abbildung 31: Gegenüberstellung der verwendeten Verfahren hinsichtlich der exakten Übereinstimmung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße von Watchman™ Implantaten (links) und bei Zulassen einer Abweichung von plus/minus einer Okkludergröße (rechts).

Abweichend von der sich nach Herstellerempfehlung messtechnisch ergebenden Größe wird in der klinischen Routine aus patientenspezifischen sicherheits-bezogenen Aspekten vielfach die Auswahl der tendenziell nächst größeren Okkludergröße beobachtet.

Diesen Sachverhalt berücksichtigend, entspricht bei Zulassen einer Abweichung von ± einer Größe der Watchman™ Okkluder die betrachtete Übereinstimmung der Okkludergrößen bei der CT-CARTO 3D Methode 81,0 % und bei der CT-CARTO 2D

84,6 % der Fälle. In diesem Fall stimmten die konventionellen invasiven Methoden der Angiokardiographie in 85,2 %, der TEE in 80,0 % der Fälle überein.

Watchman™		CT-		Angiokardiographie	TEE
		CARTO 3D	CARTO 2D		
Abweichung zum Implantat		21/33	26/33	27/33	30/33
Übereinstimmung	n	8 (38,1 %)	11 (42,3 %)	8 (29,6 %)	12 (40,0 %)
Übereinstimmung ± 1 Implantatsgröße	n	17 (81,0 %)	22 (84,6 %)	23 (85,2 %)	24 (80,0 %)
± 1 Implantatsgröße	n	9 (42,9 %)	11 (42,3 %)	15 (55,6 %)	12 (40,0 %)
± 2 Implantatsgröße	n	2 (9,5 %)	3 (11,5 %)	4 (14,8 %)	5 (16,7 %)
± 3 Implantatsgröße	n	2 (9,5 %)	1 (3,9 %)	0	1 (3,3 %)

Tabelle 9: Gegenüberstellung der verwendeten bildgebenden Verfahren hinsichtlich der Übereinstimmung und Abweichung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße bei Patienten mit Watchman™ Okkludern.

Ein hoch signifikanter Unterschied war bei den Ergebnissen der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße der Angiokardiographie ($p < 0,001$) und mit denen der TEE ($p < 0,0001$) auffällig. Sehr signifikant zeigte sich der Unterschied zwischen der tatsächlich implantierten Größe und den Ergebnissen der CT-CARTO 3D Methode ($p = 0,01$), ein signifikanter mit denen der CT-CARTO 2D Methode ($p < 0,04$).

Die Ergebnisse der Validierung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße zeigten große Unterschiede auf. Die von uns entwickelte präprozedurale nichtinvasive CT-CARTO 3D und CT-CARTO 2D Methode zeigten dabei wesentlich geringere Abweichungen zur implantierten Okkludergröße als die beiden konventionellen intraprozeduralen Methoden Angiokardiographie und Transösophageale Echokardiographie.

Als Ergebnis dieser Arbeit ergab sich somit, dass für die Größendimensionierung der Watchman™ Okkluder die von uns entwickelte präprozedurale nichtinvasive

CT-CARTO 2D Methode der konventionellen invasiven Angiokardiographie Methode nicht unterlegen ist.

Eine Reduzierung der Implantatwechsel für den Fall einer Größendimensionierung für Watchman™ Okkluder mit den präprozeduralen nichtinvasiven Methoden konnte für diese Patientenpopulation nicht nachgewiesen werden.

Fall-Nummer Watchman™ Okkluder Implantationen	CT-				Angiokardiographie		TEE		Verwendetes Implantat
	CARTO 3D		CARTO 2D		Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe	
	Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe					
6	23	27	24	27	20	24	21	24	30
8	20	24	22	24	n. a.	n. a.	20	24	24
9	20	24	19	21	17	21	16	n. a.	21
12	22	24	25	27	n. a.	n. a.	24	27	27
13	25	27	28	30	26	30	19	21	27
16	16	n. a.	18	21	n. a.	n. a.	19	21	30
19	23	27	25	27	25	27	22	24	27
20	25	27	29	33	n. a.	n. a.	25	27	30
21	23	27	25	27	22	24	22	24	27
26	23	27	27	30	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	27
27	17	21	21	24	21	24	21	24	27
28	20	24	22	24	21	24	21	24	27
31	13	n. a.	19	21	19	21	20	24	24
32	16	n. a.	22	24	19	21	19	21	24
34	19	21	20	24	14	n. a.	20	24	24
35	26	30	22	24	21	24	21	24	27
40	20	24	25	27	24	27	20	24	24
41	16	n. a.	17	21	18	21	21	24	24
42	11	n. a.	14	n. a.	17	21	18	21	24
43	20	24	23	27	25	27	24	27	33
46	26	30	26	30	25	27	22	24	30
47	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	25	27	24	27	30
48	23	27	24	27	29	33	25	27	33
49	21	24	21	24	19	21	23	27	27
50	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	25	27	24	27	27
51	20	24	24	27	24	27	27	30	33
54	22	24	24	27	25	27	20	24	27
56	14	n. a.	15	n. a.	17	21	18	21	21
57	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	22	24	16	n. a.	27
60	20	24	21	24	19	21	22	24	24
61	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	24	27	20	24	27
62	16	n. a.	22	24	19	21	21	24	24
64	25	27	29	33	29	33	25	27	n. i.
66	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	23	27	25	27	27

(n. a. - nicht auswertbar, n. i. - nicht implantiert)

Watchman™ Okkluder Implantationen	CT-				Angiokardiographie		TEE		Verwendetes Implantat
	CARTO 3D		CARTO 2D		Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe	
	Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe					
Anzahl (n)	29	22	29	27	29	28	33	31	33
Mittelwert	20,2		22,5		21,9		21,4		
Standardabweichung	± 4,0		± 3,8		± 3,7		± 2,7		
Median	20	24	22	27	22	24	21	24	27
Modalwert	20	24	22	27	25	27	21	24	27
Minimum	11	21	14	21	14	21	16	21	21
Maximum	26	30	29	33	29	33	27	30	33
Normalverteilung									
Shapiro-Wilk Test	+		+		+		+		
Anderson Darling	+		+		+		+		
Korrelation – Pearson									
CT-CARTO 3D vs.			r = 0,838		r = 0,646		r = 0,477		
CT-CARTO 2D vs.					r = 0,805		r = 0,588		
Angiokardiographie vs.							r = 0,557		
t – Test									
CT-CARTO 3D vs.			p < 0,0001		p = 0,0407		p = 0,0825		
CT-CARTO 2D vs.					p = 0,1594		p = 0,0733		
Angiokardiographie vs.							p = 0,3242		
Korrelation – Spearman									
CT-CARTO 3D vs.			r = 0,593		r = 0,360		r = 0		r = 0,420
CT-CARTO 2D vs.					r = 0,877		r = 0,396		r = 0,574
Angiokardiographie vs.							r = 0,466		r = 0,723
TEE vs.									r = 0,548
Wilcoxon – Test									
CT-CARTO 3D vs.			p = 0,051		p = 0,747		p = 0,663		p = 0,011
CT-CARTO 2D vs.					p = 0,234		p = 0,052		p = 0,037
Angiokardiographie vs.							p = 0,440		p = 0,0005
TEE vs.									p < 0,0001

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Messreihen zur Bestimmung der Landezone, der aus ihnen getroffenen Auswahl der Okkludergröße und den daraus erhobenen statistischen Parameter für die Patienten mit Watchman™ Okkludern.

4.3.2 Validierung der präprozeduralen Dimensionierung für Amplatzer™ Amulet™

Da das CARTO®-System die Vermessung der Landezone sowohl im 3-dimensionalen Volumenbild CT-CARTO 3D als auch im 2-dimensionalen Schichtbild CT-CARTO 2D ermöglichte, wurden diese Ergebnisse untereinander sowie mit den Ergebnissen des konventionellen bildgebenden Verfahren der Angiokardiographie verglichen.

4.3.2.1 Ergebnisse der Vermessung der Landezone

Die Gegenüberstellungen der Ergebnisse der Vermessung der Landezone für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder mit der CT-CARTO 3D Methode mit denen der CT-CARTO 2D Methode ($r = 0,825$) zeigten einen starken linearen Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten (r) im Bereich (per definitionem) $0,7 < r < 1$.

Auch der Vergleich der Ergebnisse der CT-CARTO 2D Methode mit denen der Angiokardiographie korrelierte mit $r = 0,726$ stark (Abb. 32).

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der Ergebnisse bei der CT-CARTO 3D Methode gegenüber denen der Angiokardiographie ($r = 0,622$).

Die Ergebnisse der Bestimmung der maximalen Landezone bei Patienten, für die ein Amplatzer™ Amulet™ Okkluder vorgesehen war, mittels der präprozeduralen nichtinvasiven bildgebenden Verfahren CT-CARTO 3D gegenüber denen aus CT-CARTO 2D stellten sich als sehr signifikant unterschiedlich ($p = 0,0042$) heraus.

Ebenfalls sehr signifikant, mit $p = 0,0099$, war der Unterschied der mittels CT-CARTO 3D vermessenen maximalen Landezone für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder gegenüber den Ergebnissen aus der Angiokardiographie.

Keinen relevanten Unterschied ($p = 0,4673$) lieferte CT-CARTO 2D gegenüber den Ergebnissen der Angiokardiographie.

Als relevante Aussage dieser Arbeit ergab sich daraus, dass die Ergebnisse der Vermessung der Landezone für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder mit der von uns entwickelten präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 2D Methode denen der

konventionellen intraprozeduralen invasiven Angiokardiographie Methode gleichwertig ist. Sie ist folglich unter den von uns betrachteten Umgebungsbedingungen als präprozedurale Alternative zu dem intraprozeduralen Verfahren Angiokardiographie nutzbar.

Dagegen kommt die CT-CARTO 3D Methode als präprozedurales nutzbares Verfahren für die Vermessung der Landezone nicht infrage.

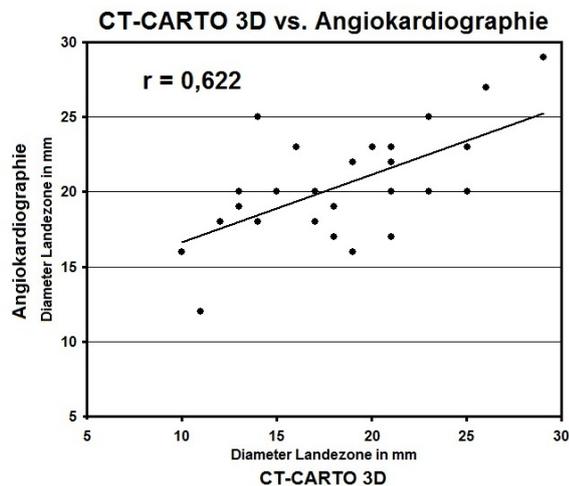
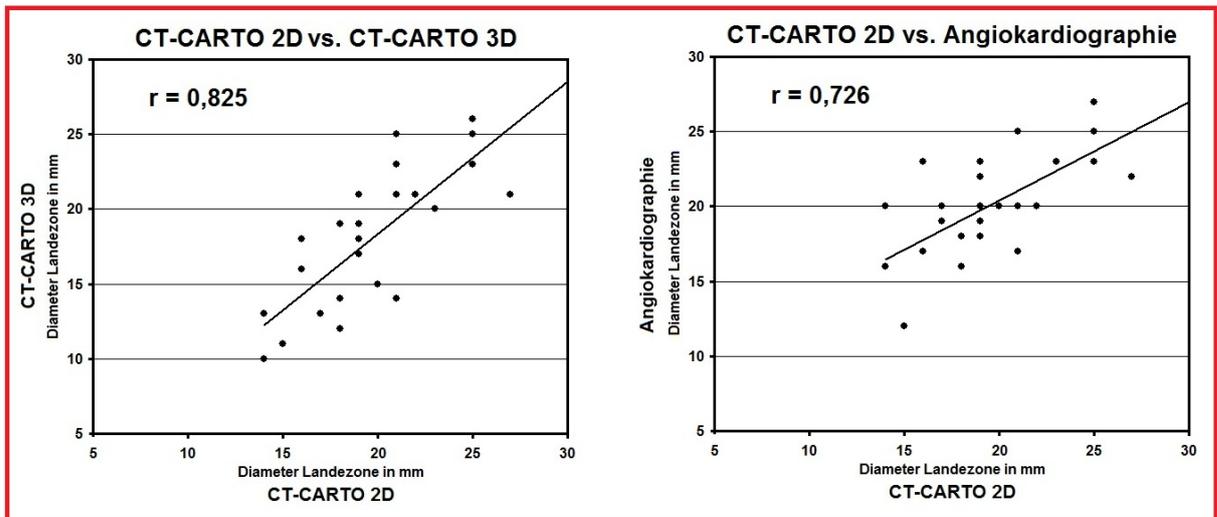


Abbildung 32: Vergleich unserer Ergebnisse der präprozeduralen nichtinvasiven Vermessung der Landezone mit denen der konventionellen invasiven Methoden für die Amplatzer™ Amulet™ Gruppe mittels Regressionsgerade und Korrelationskoeffizient (r). Rot umrahmt: Methoden mit starkem linearen Zusammenhang.

4.3.2.2 Ergebnisse der Okkluder-Dimensionierung

Bei der Gegenüberstellung der sich bei Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Implantaten messtechnisch ergebenden Okkludergrößen zeigte sich ein starker linearer Zusammenhang im Bereich (per definitionem) $0,7 < r < 1$ der Ergebnisse bei der CT-CARTO 2D Methode gegenüber denen der CT-CARTO 3D ($r = 0,759$) und denen der Angiokardiographie ($r = 0,763$).

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der Ergebnisse bei der CT-CARTO 3D und der Angiokardiographie ($r = 0,487$).

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der tatsächlich implantierten Okkludergröße mit denen der CT-CARTO 2D Methode ($r = 0,829$) sowie mit denen der Angiokardiographie ($r = 0,891$) zeigte einen starken linearen Zusammenhang im Bereich (per definitionem) $0,7 < r < 1$.

Eine mittelstarke Korrelation mit $0,3 < r \leq 0,7$ zeigte der Vergleich der tatsächlich implantierten Okkludergröße gegenüber den Ergebnissen der CT-CARTO 3D Methode ($r = 0,546$).

Somit zeigt diese Arbeit, dass die endgültige Okkluderdimensionierung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder mit der von uns entwickelten präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 2D Methode der in der klinischen Routine verwendeten konventionellen invasiven Angiokardiographie Methode nicht unterlegen ist.

Abbildung 33 und Tabelle 11 zeigen die Gegenüberstellung der verwendeten Verfahren hinsichtlich der Übereinstimmung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße bei Amplatzer™ Amulet™ Okkludern.

Eine exakte Übereinstimmung der Okkludergröße ergab sich bei der präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 3D Methode in 37,0 % der Fälle, bei der CT-CARTO 2D Methode in 57,1 %. Die konventionelle invasive Methode der Angiokardiographie stimmte bei 71,4 % der Fälle exakt überein.

Bei Zulassen einer Abweichung von \pm einer Größe der Amplatzer™ Amulet™ Okkluder entspricht die betrachtete Übereinstimmung der Okkludergrößen bei der CT-CARTO 3D Methode 66,7 % und bei der CT-CARTO 2D 85,7 % der Fälle, die konventionelle invasive Methode der Angiokardiographie in 100 % der Fälle.

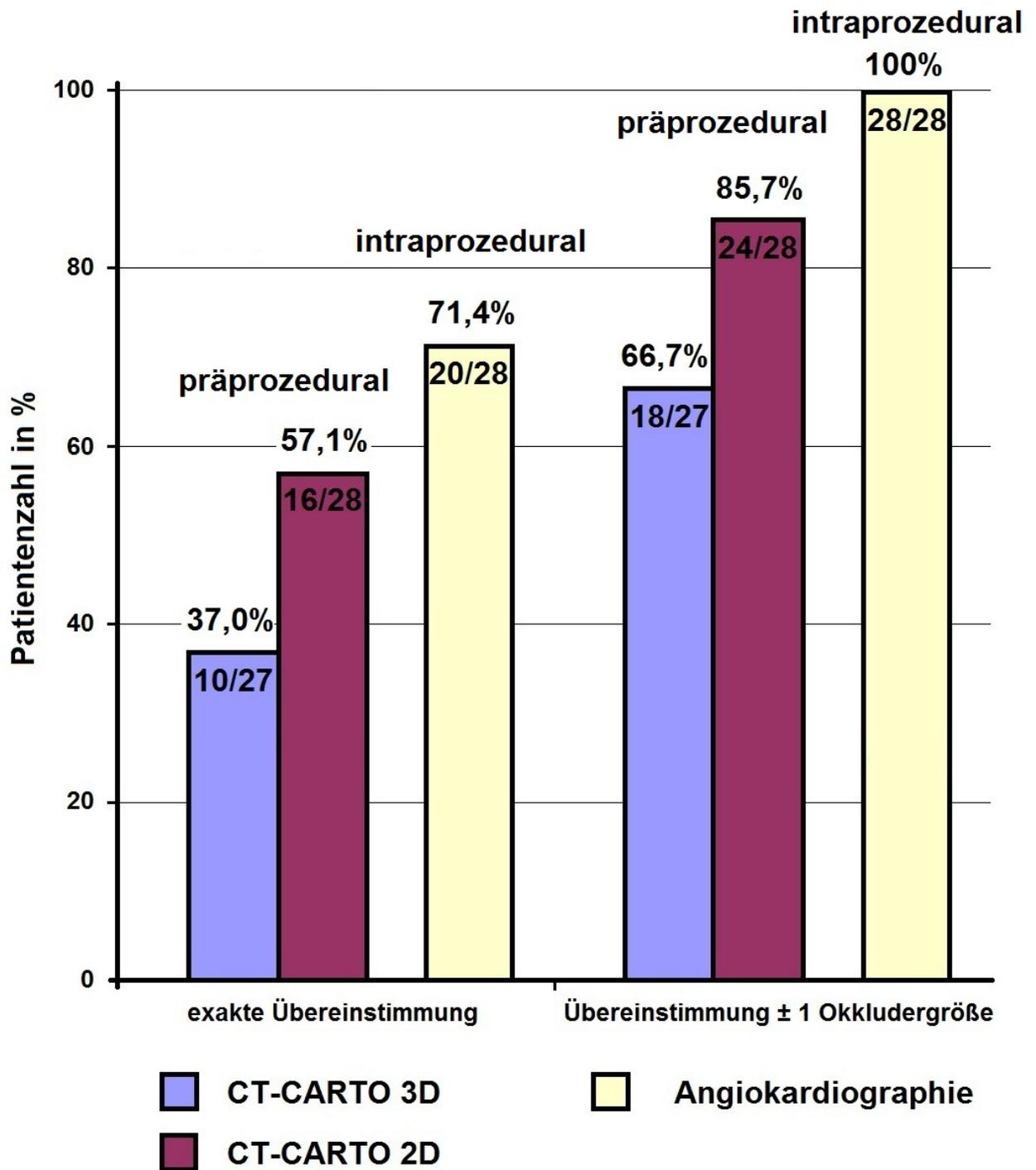


Abbildung 33: Gegenüberstellung der verwendeten Verfahren hinsichtlich der exakten Übereinstimmung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergröße von AmplatzerTM AmuletTM Implantaten (links) und bei Zulassen einer Abweichung von plus/minus einer Okkludergröße (rechts).

Amplatzer™ Amulet™		CT-		Angiokardiographie
		CARTO 3D	CARTO 2D	
Abweichung zum Implantat		27/28	28/28	28/28
Übereinstimmung	n	10 (37,0 %)	16 (57,1 %)	20 (71,4 %)
Übereinstimmung ± 1 Implantatsgröße	n	18 (66,7 %)	24 (85,7 %)	28 (100,0 %)
± 1 Implantatsgröße	n	8 (29,6 %)	8 (28,6 %)	8 (28,6 %)
± 2 Implantatsgröße	n	6 (22,2 %)	4 (14,3 %)	0
± 3 Implantatsgröße	n	2 (7,4 %)	0	0

Tabelle 11: Gegenüberstellung der verwendeten bildgebenden Verfahren hinsichtlich der Übereinstimmung und Abweichung der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergöße bei Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkludern.

Ein signifikanter Unterschied war bei den Ergebnissen der sich messtechnisch ergebenden zur tatsächlich implantierten Okkludergöße der CT-CARTO 3D Methode ($p < 0,029$) auffällig. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen der tatsächlich implantierten Größe und den Ergebnissen der Angiokardiographie ($p = 0,125$). Keine relevanten Unterschiede zeigte der Vergleich der CT-CARTO 2D Methode mit der tatsächlich implantierten Größe ($p = 0,798$).

Als Ergebnis dieser Arbeit ergab sich somit, dass die präprozedurale nichtinvasive CT-CARTO 2D Methode für die Größendimensionierung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder der konventionellen invasiven Angiokardiographie Methode nicht unterlegen ist.

Die CT-CARTO 3D Methode mit ihren signifikant unterschiedlichen Ergebnissen gegenüber der tatsächlich implantierten Okkludergöße kommt dagegen als präprozedural nutzbare Alternative zur Größendimensionierung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder nicht infrage.

Für den Fall einer Anwendung der präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 3D oder der CT-CARTO 2D Methode zur Größendimensionierung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder wäre für die beschriebene Patientenpopulation eine Reduzierung der Implantatwechsel um 40,0 % erreicht worden.

Fall-Nummer Amplatzer™ Amulet™ Okkluder Implantationen	CT-				Angiokardiographie		Verwendetes Implantat
	CARTO 3D		CARTO 2D		Ostium [mm]	Okkluder Größe	
	Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe			
11	18	22	19	25	19	25	25
14	21	25	21	25	17	22	22
15	14	18	18	22	18	22	22
17	21	25	19	25	23	28	25
18	21	25	22	28	20	25	25
22	19	25	18	22	16	20	22
23	10	n. a.	14	18	16	20	20
24	23	28	25	31	25	31	28
25	18	22	16	20	17	22	22
29	26	31	25	31	27	31	31
30	11	16	15	20	12	16	16
33	12	16	18	22	18	22	22
36	25	31	25	31	23	28	28
37	25	31	21	25	20	25	25
38	29	34	31	34	29	34	34
39	14	18	21	25	25	31	31
44	13	18	14	18	20	25	22
45	13	18	17	22	20	25	25
52	20	25	23	28	23	28	28
53	21	25	27	31	22	28	25
55	13	18	17	22	19	25	25
58	15	20	20	25	20	25	25
59	19	25	19	25	22	28	25
63	21	25	21	25	20	25	25
65	23	28	21	25	20	25	25
67	17	22	19	25	20	25	25
68	17	22	19	25	18	22	25
69	16	20	16	25	23	28	25

(n. a. - nicht auswertbar)

Amplatzer™ Amulet™ Okkluder Implantationen	CT-				Angiokardiographie		Verwendetes Implantat
	CARTO 3D		CARTO 2D		Ostium [mm]	Okkluder Größe	
	Ostium [mm]	Okkluder Größe	Ostium [mm]	Okkluder Größe			
Anzahl (n)	28	27	28	28	28	28	28
Mittelwert	18,4		20,0		20,4		
Standardabweichung	± 4,9		± 4,0		± 3,6		
Median	18,5	25	19	25	20	25	25
Modalwert	21	25	19	25	20	25	25
Minimum	10	16	14	18	12	16	16
Maximum	29	34	31	34	29	34	34
Normalverteilung							
Shapiro-Wilk Test	+		+		+		
Anderson Darling	+		+		+		
Korrelation – Pearson							
CARTO 3D vs.			r = 0,825		r = 0,622		
CARTO 2D vs.					r = 0,726		
t – Test							
CARTO 3D vs.			p = 0,0042		p = 0,0099		
CARTO 2D vs.					p = 0,4673		
Korrelation – Spearman							
CARTO 3D vs.			r = 0,759		r = 0,487		r = 0,546
CARTO 2D vs.					r = 0,763		r = 0,829
Angiokardiographie vs.							r = 0,891
Wilcoxon – Test							
CARTO 3D vs.			p < 0,01		p = 0,017		p = 0,029
CARTO 2D vs.					p = 0,634		p = 0,798
Angiokardiographie vs.							p = 0,125

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Messreihen zur Bestimmung der Landezone, der aus ihnen getroffenen Auswahl der Okkludergröße und den daraus erhobenen statistischen Parameter für die Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkludern.

4.4 Ergebnisse der Prüfung der Kompressionshypothese

Da lediglich geometrische Parameter verfügbar waren, können zum zeitlichen Verlauf der Epithelisierung keinerlei Aussagen getroffen werden. Es lässt sich bei einem Nachweis der Stabilisierung der Okkluder-Durchmesser mit ansteigender Follow-up-Dauer nicht sicher davon ausgehen, dass dies allein auf der Stagnation der Formänderung des Okkluders beruht und ob und in welchem Maße andere Effekte wie bspw. individuelle anatomische Eigenschaften des Vorhofohrs einen Einfluss haben.

Unserer Untersuchung zur Kompressionshypothese der implantierten Okkluder liegt das digitale Bildmaterial der in Follow-up Dokumentationen der in Kapitel 3.3 beschriebenen Patientenpopulation zugrunde. Es betrifft 27 von 33 mit einem Watchman™ und 25 von 28 mit einem Amplatzer™ Amulet™ Okkluder versorgten Patienten. 9 Patienten, welche nicht zum Follow-up erschienen oder bei denen die Qualität der digitalen Aufnahmen für die notwendigen Vermessungen ungeeignet war, schieden aus diesen Untersuchungen aus.

Im postprozeduralen Beobachtungszeitraum von maximal 17 Monaten konnten bis zu drei Follow-up Untersuchungen für die Auswertung herangezogen werden.

4.4.1 Kompressionsanalyse für Watchman™ Okkluder

Bei den 27 Patienten mit Watchman™ Okkluder erfolgte das erste Follow-up nach $3,0 \pm 1,3$ Monaten, das zweite nach $4,8 \pm 1,4$ Monaten bei 10 Patienten und das dritte nach $7,6 \pm 3,4$ Monaten bei 3 Patienten.

Die Bestimmung der Kompression erfolgte durch Vermessung des maximalen Okkluder-Durchmessers. Dazu wurden aus den vorhandenen intraprozeduralen TEE-Aufnahmen und den postprozeduralen Transösophagealen bzw. Transthorakalen Echokardiographie-Aufnahmen der Follow-up Untersuchungen im Mittel $7,7 \pm 4,2$ Messwerte aus $2,9 \pm 1,1$ verschiedenen Projektionen erfasst.

4.4.1.1 Kompressionsverlauf nach Okkludergrößen

Die Einteilung der Patientenpopulation nach der implantierten Okkludergröße ergab in 7,4 % der Fälle (2) die Größe 21 mm, bei 29,6 % (8) die Größe 24 mm, bei 40,7 % (11) die Größe 27 mm, bei 11,1 % (3) die Größe 30 mm und bei 11,1 % der Fälle (3) die Größe 33 mm.

Abbildung 34 zeigt den zeitlichen Verlauf der mittleren Veränderung des maximalen Implantatdurchmessers der nach Größe sortierten Watchman™ Okkluder vom Originalzustand bis zum 225 Tage Follow-up.

Bei allen Okkludergrößen wird bei der Implantation eine deutliche Komprimierung auf 76,7 % bis 82,7 % des Okkluderdurchmessers erreicht. Nach der Implantation zeigt sich die Änderung des Implantatdurchmessers in einer Durchmesser-Zunahme.

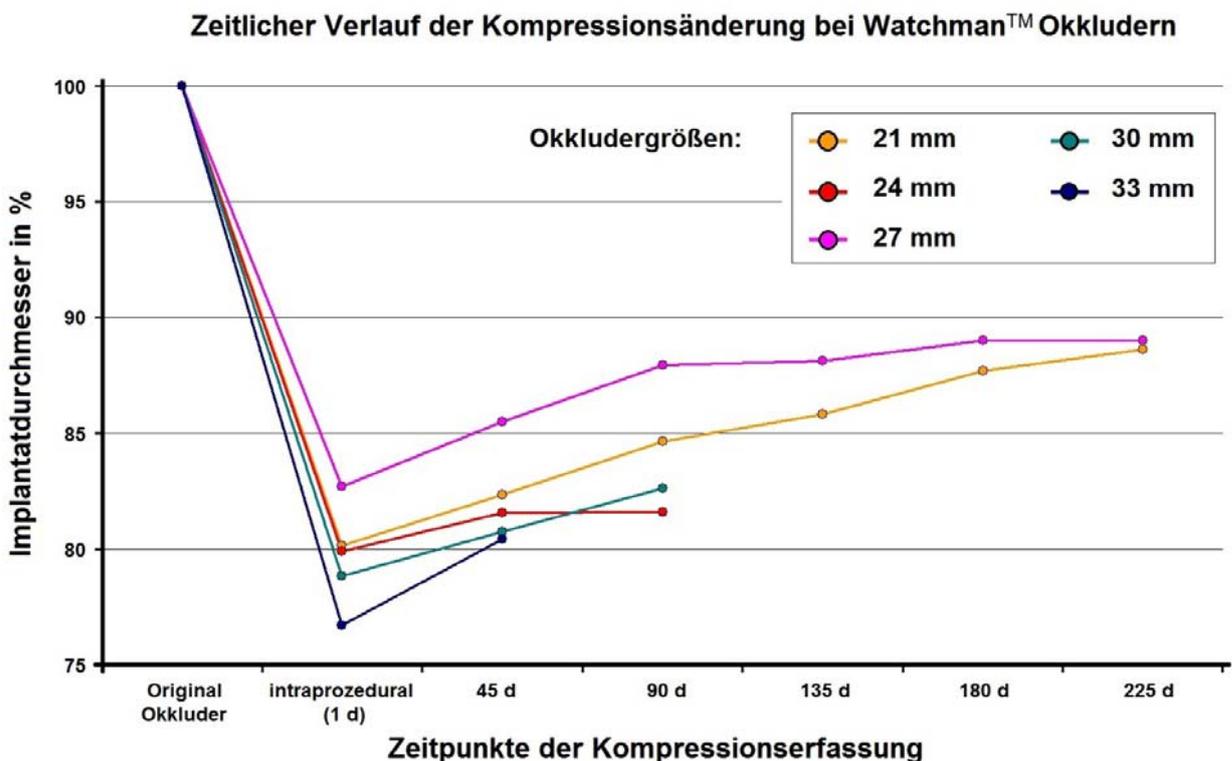


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung des maximalen Implantatdurchmessers der implantierten Watchman™ Okkludern vom Originalzustand bis zum 225 Tage Follow-up.

4.4.1.2 Kompressionsverlauf aller implantierter Watchman™ Okkluder

Da die Patienten mit unterschiedlich großen Okkludern des Typ Watchman™ versorgt wurden, waren die Absolutwerte der Follow-up Messungen nicht vergleichbar. Aus diesem Grund erfolgte ihre Normierung auf den individuellen intraprozeduralen Wert.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der normierten intraprozeduralen Kompression zu denen nach 45 Tagen zeigte eine durchschnittliche Kompressionsänderung um $3,1 \pm 3,7$ % bei 27 Patienten und mit $p \leq 0,001$ einen hoch signifikanten Unterschied. Dies entspricht einer mittleren Zunahme des Okkluderdurchmessers von 0,7 bis 1,0 mm übertragen auf das gesamte Sortiment der Watchman™ Okkluder von den Größen 21 bis 33 mm.

Der Vergleich der Ergebnisse der normierten intraprozeduralen Kompression zu der nach 90 Tagen zeigte eine mittlere Kompressionsänderung von $3,9 \pm 3,6$ % bei 23 Patienten und mit $p \leq 0,0001$ ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied. Dies entspricht einer Zunahme des Okkluderdurchmessers von 0,8 bis zu 1,3 mm übertragen auf das gesamte Sortiment an Okkludergrößen.

Die Ergebnisse der Kompressionsänderung für Watchman™ Okkluder zeigten, dass sich innerhalb des 135 Tage Follow-up-Intervalls ein maximaler Kompressionsverlust von $6,5 \pm 4,1$ % bzw. eine Durchmesserzunahme von 1,4 bis zu 2,1 mm ergab.

Der Vergleich der Ergebnisse der Kompressionsänderung innerhalb des 180 Tage Zeitintervalls zeigte bei den 4 Patienten, dass sich die Kompression gegenüber der normierten intraprozeduralen Kompression um $9,5 \pm 3,7$ % ändert. Dies entspricht einer Zunahme des Okkluderdurchmessers von 2,0 bis zu 3,1 mm übertragen auf das gesamte Sortiment an Okkludergrößen.

Die Betrachtung der Ergebnisse nach dem Zeitintervall von 180 Tagen zeigte bei den 3 Patienten, dass sich die Kompression gegenüber der normierten intraprozeduralen Kompression um $9,3 \pm 3,9$ % ändert. Dies entspricht einem Unterschied von -0,2 % gegenüber dem 180 Tage Follow-up-Intervall und ist mit $p = 0,1111$ damit nicht signifikant (Abb. 35, Tbl. 13).

Mit den Beschränkungen hinsichtlich der geringen Patientenzahl und der Gesamtdauer des Follow-up-Intervall ergab sich als Aussage dieser Arbeit, dass am maximalen

Durchmesser der Watchman™ Okkluder 180 Tage nach der Implantation keine als relevant angesehenen Änderungen mehr auftreten. Dies wird als Zeichen eines stabilen Sitzes im linken Vorhof interpretiert und bestätigt somit die Vorhersage der Kompressionshypothese.

Da bei allen 27 Patienten mit Watchman™ Okkluder Änderungen der Kompression beobachtet wurden, sollten diese bereits während der Implantation für die individuelle Okkludergrößendimensionierung berücksichtigt werden. Detaillierte Empfehlungen hierzu könnten weitere multizentrische Studien mit höheren Fallzahlen und längeren Follow-up-Intervallen liefern.

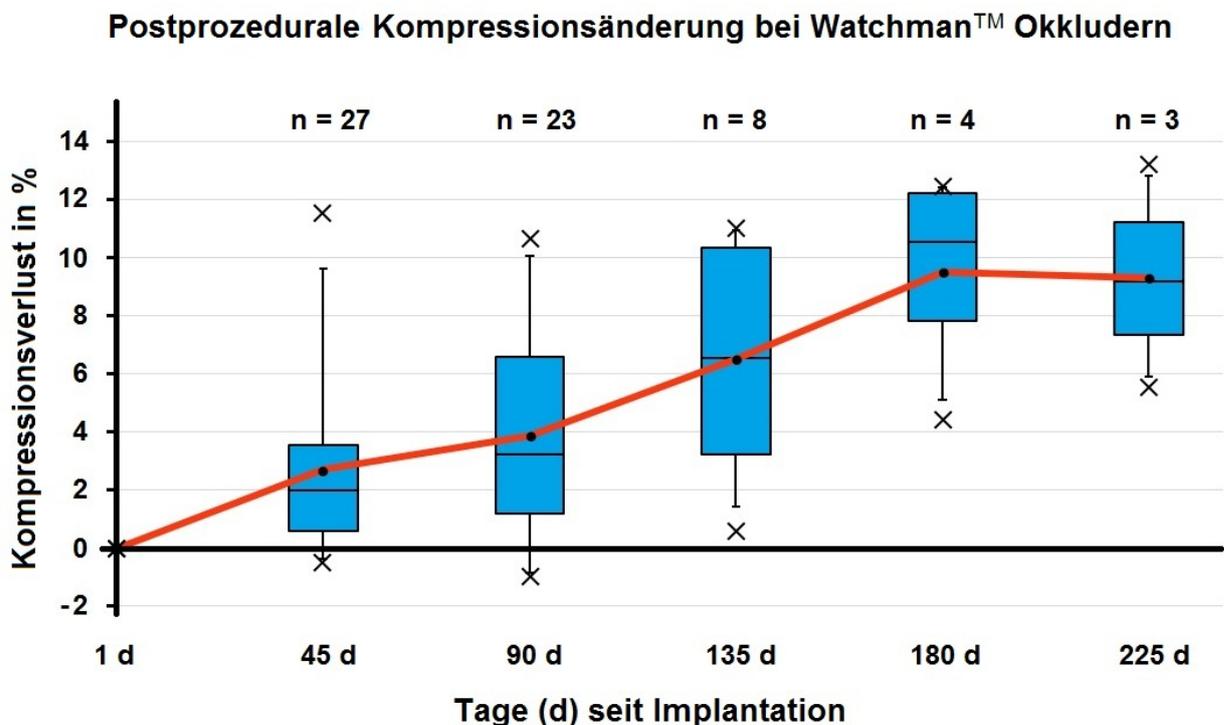


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf der Veränderung des maximalen Implantatdurchmessers der implantierten Watchman™ Okkluder normiert auf den individuellen intraprozeduralen Wert.

Tage seit Implantation	d	45 d	90 d	135 d	180 d	225 d
Patientenanzahl	n	27	23	8	4	3
Kompressionsänderung	%	3,1 ± 3,7	3,9 ± 3,6	6,5 ± 4,1	9,5 ± 3,7	9,3 ± 3,9
Änderung bez. auf Okkludergrößen 21 – 33 mm	mm	0,7 – 1,0	0,8 – 1,3	1,4 – 2,1	2,0 – 3,1	2,0 – 3,1

Tabelle 13: Darstellung der durchschnittlichen Variabilität der Okkluder-Kompression im zeitlichen Verlauf von der Implantation bis 225 Tage (d) im Follow-up.

4.4.2 Kompressionsanalyse für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder

Bei den 25 Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder erfolgte das erste Follow-up nach $2,8 \pm 1,0$ Monaten, das zweite nach $5,8 \pm 4,5$ Monaten bei 9 Patienten und das dritte nach $6,7 \pm 2,4$ Monaten bei 4 Patienten.

Die Bestimmung der Kompression erfolgte durch Vermessung des Corpus-Durchmessers des Okkluders. Dazu wurden aus den vorhandenen intraprozeduralen TEE-Aufnahmen und den postprozeduralen Transösophagealen bzw. Transthorakalen Echokardiographie-Aufnahmen der Follow-up Untersuchungen im Mittel $6,2 \pm 3,6$ Messwerte aus $2,2 \pm 1,1$ verschiedenen Projektionen erfasst.

4.4.2.1 Kompressionsverlauf nach Okkludergrößen

Die Einteilung der Patientenpopulation nach der implantierten Okkludergröße ergab jeweils in 4,0 % der Fälle (1) die Größe 16 mm, 18 mm, 31 mm und 34 mm. Bei 24,0 % (6) die Größe 22 mm, bei 52,0 % (13) die Größe 25 mm und bei 8,0 % der Fälle (2) die Größe 28 mm.

Abbildung 36 zeigt den zeitlichen Verlauf der mittleren Veränderung des maximalen Implantatdurchmessers der nach Größe sortierten Amplatzer™ Amulet™ Okkluder vom Originalzustand in der Schachtel bis zum 225 Tage Follow-up.

Bei allen Okkludergrößen wird bei der Implantation eine deutliche Komprimierung auf 79,4 % bis 88,9 % des Okkluderdurchmessers erreicht. Nach der Implantation zeigt sich die Änderung des Implantatdurchmessers in einer Durchmesser-Zunahme.

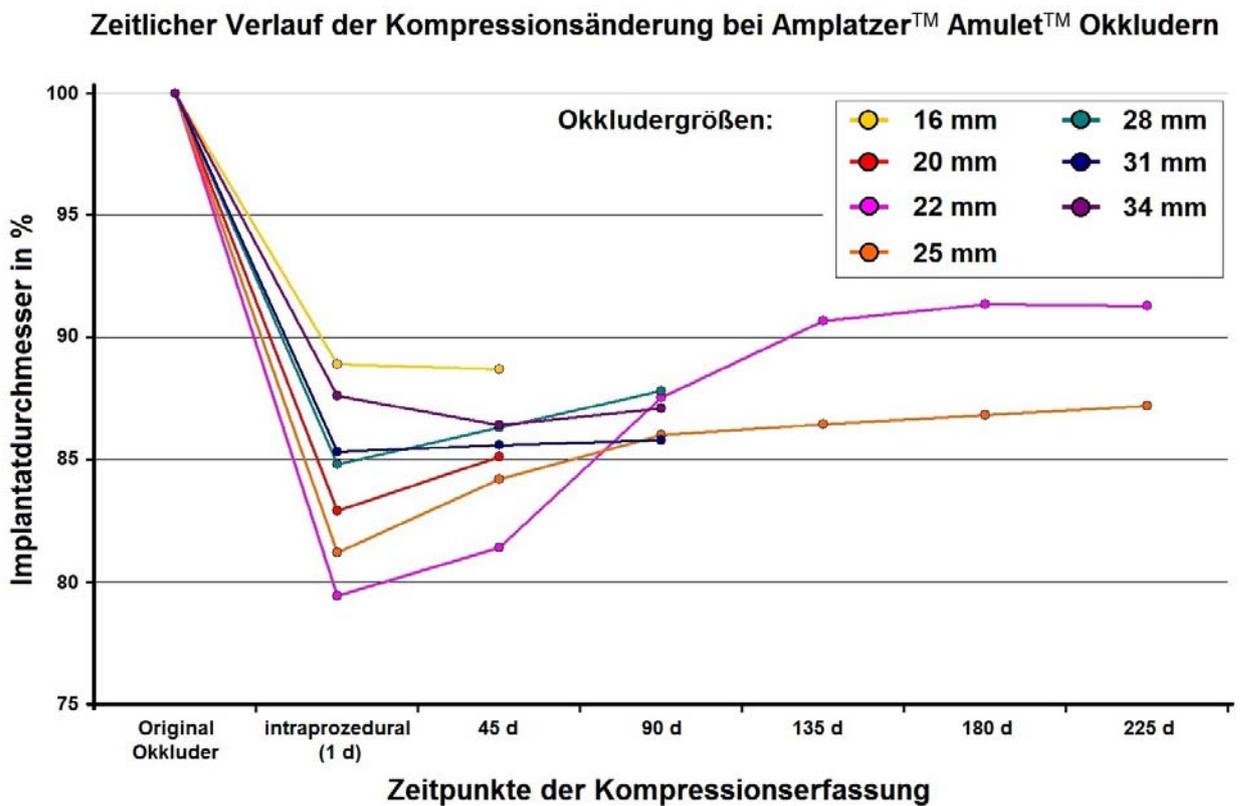


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf der Veränderung des maximalen Corpus-Durchmessers der implantierten Amplatzer™ Amulet™ Okkluder vom Originalzustand bis zum 225 Tage Follow-up.

4.4.2.2 Kompressionsverlauf aller implantierter Amplatzer™ Amulet™ Okkluder

Auch bei den Patienten mit unterschiedlich großen Okkludern des Typ Amplatzer™ Amulet™ erfolgte für die Vergleichbarkeit ihre Normierung auf den individuellen intraprozeduralen Wert.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der normierten intraprozeduralen Kompression zu denen nach 45 Tagen zeigte eine durchschnittliche Kompressionsänderung um $2,8 \pm 2,9$ % bei 25 Patienten und mit $p \leq 0,0001$ einen hoch signifikanten Unterschied. Dies entspricht einer mittleren Zunahme des Okkluderdurchmessers von 0,5 bis 1,0 mm übertragen auf das gesamte Sortiment der Amplatzer™ Amulet™ Okkluder von den Größen 16 bis 34 mm.

Der Vergleich der Ergebnisse der normierten intraprozeduralen Kompression zu der nach 90 Tagen zeigte eine mittlere Kompressionsänderung von $6,5 \pm 5,5$ % bei 17 Patienten und mit $p \leq 0,001$ ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied. Dies entspricht einer Zunahme des Okkluderdurchmessers von 1,0 bis zu 2,2 mm übertragen auf das gesamte Sortiment an Okkludergrößen.

Die Ergebnisse der Kompressionsänderung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder zeigten, dass sich innerhalb des 135 Tage Follow-up-Intervalls ein maximaler Kompressionsverlust von $10,3 \pm 5,2$ % bzw. eine Durchmesserzunahme von 1,7 bis zu 3,5 mm ergab.

Die Betrachtung der Ergebnisse nach dem Zeitintervall von 135 Tagen zeigte bei den 6 Patienten, dass sich die Kompression gegenüber der normierten intraprozeduralen Kompression um $11,2 \pm 5,3$ % ändert. Dies entspricht einem Unterschied von 0,8 % gegenüber dem 135 Tage Follow-up-Intervall (Abb. 37, Tbl. 14).

Mit den Beschränkungen hinsichtlich der geringen Patientenzahl und der Gesamtdauer des Follow-up-Intervall ergab sich als Aussage dieser Arbeit, dass am Corpus-Durchmesser der Amplatzer™ Amulet™ Okkluder 135 Tage nach der Implantation keine als relevant angesehenen Änderungen mehr auftreten. Dies wird als Zeichen eines stabilen Sitzes im linken Vorhofohr interpretiert und bestätigt somit die Vorhersage der Kompressionshypothese.

Da bei allen 25 Patienten mit Amplatzer™ Amulet™ Okkluder Änderungen der Kompression beobachtet wurden, sollten diese bereits während der Implantation für die individuelle Okkludergrößendimensionierung berücksichtigt werden. Detaillierte Empfehlungen hierzu könnten weitere multizentrische Studien mit höheren Fallzahlen und längeren Follow-up-Intervallen liefern.

Postprozedurale Kompressionsänderung bei Amplatzer™ Amulet™ Okkludern

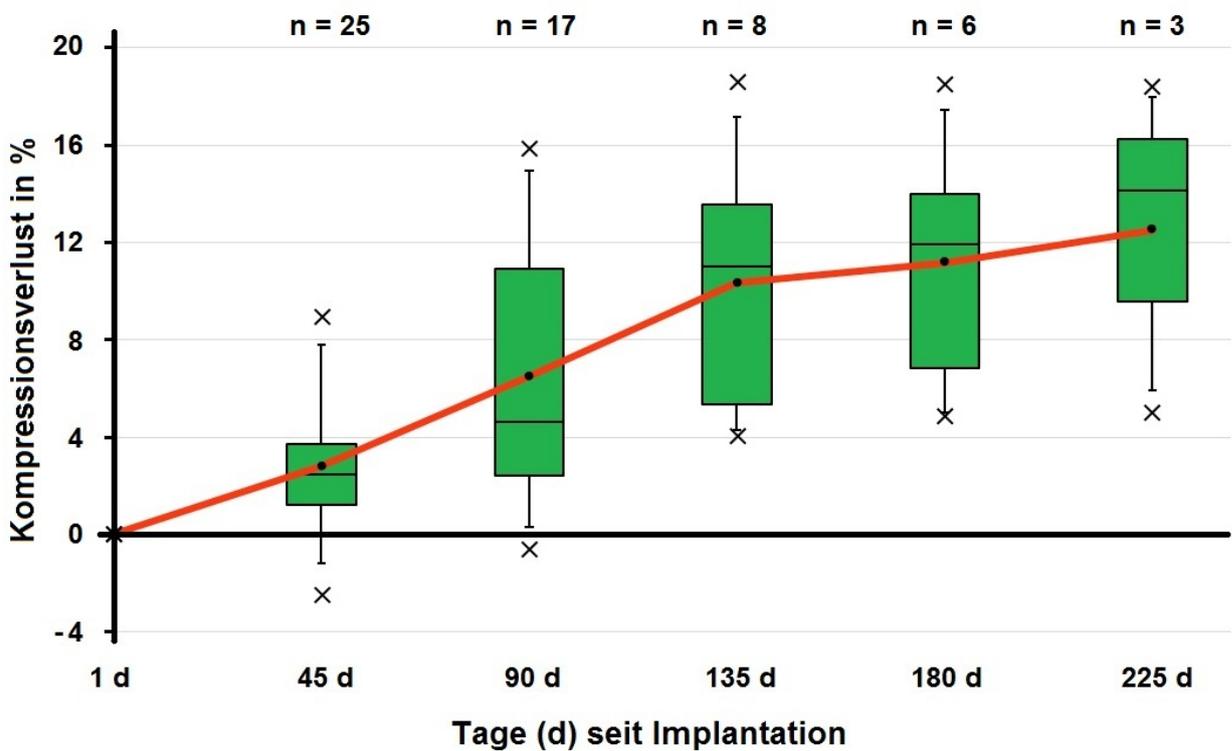


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf der Veränderung des maximalen Corpus-Durchmessers der implantierten Amplatzer™ Amulet™ Okkluder normiert auf den individuellen intraprozeduralen Wert.

Tage seit Implantation	d	45 d	90 d	135 d	180 d	225 d
Patientenanzahl	n	25	17	8	6	2
Kompressionsänderung	%	2,8 ± 2,9	6,5 ± 5,5	10,3 ± 5,2	11,2 ± 5,3	12,5 ± 6,8
Änderung bez. auf Okkludergrößen 16 – 34 mm	mm	0,5 – 1,0	1,0 – 2,2	1,7 – 3,5	1,8 – 3,8	2,0 – 4,3

Tabelle 14: Darstellung der durchschnittlichen Variabilität der Okkluder-Kompression im zeitlichen Verlauf von der Implantation bis 225 Tage (d) im Follow-up.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen verdeutlichen, dass die Kompression der Vorhofohr-Okkluder sowohl intraprozedural als auch im Follow-up der Patienten durchaus von klinischer Relevanz ist. Insofern sollte ihre Angabe in den Datenblättern der Hersteller nicht fehlen. Die Beobachtung ihres zeitlichen Verlaufs kann dem Arzt ergänzende Hinweise darüber bieten, ob der Einheilungsprozess bereits abgeschlossen ist und könnte somit im Einzelfall die Entscheidung erleichtern, ob eine weitere Gabe von Antikoagulantien notwendig ist.

5 Fazit und Ausblick

Bei den von uns entwickelten präprozeduralen nichtinvasiven Methoden CT-CARTO 3D und CT-CARTO 2D zeigte sich die CT-CARTO 2D Methode als gut geeignet für die präprozedurale Landezonenvermessung und Größendimensionierung der Vorhofohr-Okkluder WatchmanTM und AmplatzerTM AmuletTM und den konventionellen intraprozeduralen invasiven Methoden nicht unterlegen. Zusätzlich kann durch diese präprozedurale Methode der Größendimensionierung das bisherige Vorhalten aller Okkludergrößen auf 3 Größen reduziert werden, was die dahingehenden Kosten senkt.

Im Falle der AmplatzerTM AmuletTM Gruppe wären bei präprozeduraler Größenbestimmung 40 % der Implantatswechsel vermieden worden. Durch die Verwendung des in vielen Herzzentren vorhandenen CARTO[®]-Systems könnten mit den Vorteilen der präprozeduralen 3-dimensionalen Visualisierung der individuellen LAA-Geometrie und Auswahl der Okkludergröße sowohl die Planung als auch der Interventionsprozess erleichtert werden.

Eine Änderung der Okkluder-Kompression im zeitlichen Verlauf von der Implantation bis 225 Tage im Follow-up konnte bei allen Patienten beobachtet werden. Die Kompressionshypothese wurde hinsichtlich dieser Patientenpopulation bestätigt, da nach 135 bzw. 180 Tagen keine als relevant angesehenen Änderungen mehr auftraten, was als Zeichen eines stabilen Sitzes des Okkluders im linken Vorhofohr und somit abgeschlossenen Einheilungsprozess interpretiert werden kann. Sie sollte bereits während der Implantation bei der individuellen Okkludergrößen-Dimensionierung und auch mit ihrer Angabe in den Datenblättern der Okkluder-Hersteller Berücksichtigung finden. Detaillierte Empfehlungen könnten multizentrische Studien mit höheren Fallzahlen und längeren Follow-up-Intervallen liefern.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist als Volkskrankheit die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. In Deutschland sind von ihr etwa 3 – 5% der Menschen über 65 Jahren, in Europa über 6 Millionen betroffen.

Vorhofflimmern wird begleitet von einer Arrhythmia absoluta die sich je nach der aus ihr resultierenden mittleren Herzfrequenz in Symptomen wie Palpitationen, Schwindel, Luftnot, Herzrasen und Pausen bis hin zu Synkopen äußern kann.

Gegenüber Herzgesunden steigt unter Vorhofflimmern aufgrund einer durch die Bildung von Thromben im linken Vorhofohr möglichen Thromboembolie das Schlaganfallrisiko auf das 5-fache.

Während sich die Möglichkeiten einer kurativen Therapie auf bestimmte Formen und Patienten mit hohem Leidensdruck beschränken, ist die Schlaganfallprophylaxe in jedem Einzelfall Pflicht. Sie erfolgt in erster Linie medikamentös mit Antikoagulantien. Deren Dosierung ist so zu gestalten, dass bei einem bestmöglichen Schlaganfallschutz zerebrale, gastrointestinale und andere medikamentenbedingte Blutungen vermieden werden. Gelingt dies nicht oder treten Unverträglichkeiten auf, besteht im Rahmen einer aus anderen Gründen notwendigen Herz-Operation die Möglichkeit das Vorhofohr zu entfernen. Als unter weniger Beschränkungen mögliche Alternative dazu hat sich der katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofohrs mit einem als Okkluder bezeichneten Implantat etabliert.

Für den perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres stehen auf dem Europäischen Markt fünf Vorhofohr-Okkluder-Systeme unterschiedlicher Bauart und unterschiedlicher Größenabstufung von verschiedenen Firmen bereit. Ihre Implantation ist häufig eine Teamarbeit von Ärzten mit einem Produktspezialisten der betreffenden Firma, der in der Regel ein Medizintechniker ist.

Die Auswahl des zu implantierenden Okkluders erfolgt stets individuell. Die Größendimensionierung wird anhand einer intraprozeduralen invasiven Vermessung des linken Vorhofohrs mittels Angiokardiographie und/oder Transösophagealer Echokardiographie vorgenommen. Der verbundene intraprozedurale personelle, zeitliche und apparative Aufwand sowie das Vorhalten verschiedener Implantatgrößen

sind nicht unerheblich und binden Ressourcen. Diese Situation erklärt den Wunsch zur Suche nach Methoden für eine präprozedurale Okkluder-Dimensionierung unter Nutzung vorhandener Gerätetechnik.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Eigenentwicklung eines Verfahrens für eine präprozedurale nichtinvasive individuelle Größenbestimmung und Dimensionierung von LAA-Okkludern.

Hierzu wurden die computertomographischen Aufnahmen von Patienten mit Vorhoffohr-Okkluder-Indikation genutzt und unter Verwendung des in vielen Herzzentren für elektrophysiologische Prozeduren eingesetzten elektroanatomischen CARTO[®]-Systems vermessen.

Die Validierung dieser neuen präprozeduralen nichtinvasiven Okkluder-Dimensionierung mit den konventionellen intraprozeduralen invasiven Methoden erfolgte am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden anhand der dortigen Protokolle der Messwerte und Auswahlentscheidungen an 62 konsekutiven Patienten. Von ihnen wurden im betrachteten Zeitraum von November 2015 bis Juni 2018 insgesamt 33 mit einem Okkluder vom Typ Watchman[™] und 28 mit einem Okkluder vom Typ Amplatzer[™] Amulet[™] versorgt.

Beide Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich mittleren Alters, Geschlecht und Art des Vorhofflimmerns nicht signifikant.

Die Zuordnung der beiden Okkluder-Typen erfolgte aus klinikinternen, rein organisatorischen Gründen, alternierend.

Im Ergebnis unserer Untersuchungen bestätigte die Auswertung der Messdaten zur Bestimmung der Diameter der Landezone für Watchman[™] Okkluder mittels Angiokardiographie und Transösophagealer Echokardiographie deren mittelstarke Übereinstimmung. Dies erklärt die Etablierung beider Methoden in der klinischen Routine.

Die Ergebnisse der Validierung der Messungen der Landezonen-Diameter mit der CT-CARTO 3D Methode ergaben, dass sie bei Watchman[™] Okkludern nur mit der Transösophagealen Echokardiographie, bei Amplatzer[™] Amulet[™] Okkludern mit keinem Verfahren vergleichbar ist.

Als Teilergebnis dieser Arbeit ergab sich daraus, dass die Messungen der Landezone mit der CT-CARTO 3D Methode für die Okkluder Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ als präprozedural nutzbares Verfahren nicht infrage kommt.

Als Kernaussage belegte der Vergleich der von uns entwickelten CT-CARTO 2D Methode, dass die Messwerte denen der konventionellen intraprozeduralen invasiven Methoden Angiokardiographie und/oder Transösophageale Echokardiographie für die Okkluder Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ gleichwertig sind.

Beschränkt auf die in dieser Arbeit betrachteten Umgebungsbedingungen wäre die CT-CARTO 2D Methode somit in der klinischen Routine als präprozedural und nichtinvasiv anwendbare Alternative zur konventionellen intraprozeduralen invasiven Vermessung der Landezone für Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ Okkluder nutzbar.

Die Ergebnisse der Validierung der sich messtechnisch ergebenden Okkluder-Dimensionierung zur tatsächlich implantierten Okkludergröße zeigten große Unterschiede.

Die CT-CARTO 3D Methode mit ihren signifikant unterschiedlichen Ergebnissen gegenüber der tatsächlich implantierten Okkludergröße kommt als präprozedural nutzbares Verfahren zur Größendimensionierung für beide Okkluder-Fabrikate nicht infrage.

Als weitere wichtige Aussage ergab sich, dass die präprozedurale nichtinvasive CT-CARTO 2D Methode der konventionellen invasiven Angiokardiographie Methode zur Größendimensionierung für die Okkluder Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ nicht unterlegen ist.

Für den Fall einer klinischen Anwendung der von uns entwickelten präprozeduralen nichtinvasiven CT-CARTO 3D oder der CT-CARTO 2D Methode zur Größendimensionierung für Amplatzer™ Amulet™ Okkluder wäre für die betrachtete Patientenpopulation eine deutliche Reduzierung der intraprozeduralen Implantatwechsel erreicht worden.

Über den Vergleich der entwickelten mit der konventionellen Methode hinaus wurden die Patientendaten im Rahmen der Wissenschaftskooperation genutzt, den zeitlichen

Verlauf der Kompression beider Okkluder-Fabrikate zu untersuchen. Ziel war dabei, die Kompressionshypothese zu prüfen, nach der die mit der Einheilung der Okkluder einhergehende Stagnation der Formänderung zu einer Stabilisierung der Okkluder-durchmesser führt.

Diese Untersuchung erfolgte in beiden Gruppen, an 27 der 33 mit einem Watchman™ und 25 der 28 mit einem Amplatzer™ Amulet™ Okkluder versorgten Patienten.

Bei allen Patienten wurden bis zu drei Follow-up-Intervalle in maximal 17 Monaten nach Implantation betrachtet.

Aufgrund der unterschiedlichen Okkludergrößen erfolgte die Analyse der vermessenen Okkluderdiameter normiert auf den individuellen, intraprozedural gemessenen Wert.

Bei allen Patienten traten am Ende der Behandlung keine als relevant anzusehenden Änderungen der Kompression mehr auf, was die Kompressionshypothese erhärtet. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass die Kompression der Vorhofohr-Okkluder klinische Bedeutung hat. Ihre Veröffentlichung sollte darum in den Datenblättern der Hersteller nicht fehlen.

Die Beobachtung des zeitlichen Kompressionsverlaufs könnte dem Arzt zusätzliche Hinweise über den Abschluss der Einheilung liefern, sodass im Einzelfall die Entscheidung über eine weitere Gabe von Antikoagulantien erleichtert wird.

Unsere Validierung der präprozeduralen nichtinvasiven Okkluder-Dimensionierung an 62 konsekutiven Patienten des MediClin Herzzentrums Lahr/Baden zeigen, dass sich die CT-CARTO 2D Methode dort alternativ zu den konventionellen intraprozeduralen invasiven Verfahren nutzen ließe. Die Beschränkung der Validierung auf ein einziges Zentrum mit der sich aus dem Beobachtungszeitraum ergebenden Fallzahl erfordert für eine breite Anwendung weitere multizentrische Studien.

Sollten letztere auch für andere Okkluder-Typen zu vergleichbaren Ergebnissen führen, könnte die Implementierung teilautomatisierter Vermessungstools in CARTO® oder vergleichbare Systeme die Routine der behandelnden Ärzte weiter erleichtern.

7 Referenzen

1. Wilke T et al. (2013) *Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients*. *Europace* 15 (4): p. 486-493.
2. Camm AJ et al. (2012) *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. *Europace Heart Journal* 14 (10): p. 1385-1413.
3. Baumgürtel R (2014) *Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres bei Patienten mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation: Erfahrungen an der Universität Rostock*.
4. Darius H et al. (2013) *ESC Pocket Guidelines: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. Update 2012*. Journal.
5. Go AS et al. (2001) *Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *JAMA* 285 (18): p. 2370-2375.
6. Fuster V et al. (2011) *2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *J Am Coll Cardiol* 57 (11): p. e101-198.
7. Roger VL et al. (2012) *Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation* 125 (1): p. e2-e220.
8. Gloekler S et al. (2010) *Der perkutane Vorhofohrverschluss Eine Alternative zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern*. Vol. 24. 999-1004.
9. Hara H et al. (2009) *Is the left atrial appendage more than a simple appendage?* *Catheter Cardiovasc Interv* 74 (2): p. 234-242.
10. Di Biase L et al. (2012) *Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation?: Results From a Multicenter Study*. *Journal of the American College of Cardiology* 60 (6): p. 531-538.
11. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ (1999) *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. *Heart* 82 (5): p. 547-554.
12. Romero J et al. (2014) *Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis*. *Nat Rev Cardiol* 11 (8): p. 470-480.
13. Fastner C et al. (2018) *Impact of left atrial appendage morphology on indication and procedural outcome after interventional occlusion: results from the prospective multicentre German LAARGE registry*. *EuroIntervention* 14 (2): p. 151-157.
14. WANG Y et al. (2010) *Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device Placement*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 21 (9): p. 973-982.
15. Lüderitz L (2010) *Herzrhythmusstörungen Diagnose und Therapie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

16. Kirchhof P et al. (2016) *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. European Heart Journal 37 (38): p. 2893-2962.
17. Reinsperger I, Piso B (2015) *Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern (2. Update 2015)*. Wien.
18. Semlitsch T, Krenn C (2018) *(Perkutaner) Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. 3. Update 2018*. Wien.
19. Cheniti G et al. (2018) *Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation*. Front Physiol 9: p. 1458.
20. Mark DB et al. (2019) *Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial*. JAMA.
21. Jais P et al. (2008) *Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study*. Circulation 118 (24): p. 2498-2505.
22. Sesto F (1988) *Arrhythmie-Kompendium IV*. Heidelberg: Springer-Verlag. 101.
23. Kanmanthareddy A et al., *LARIAT: The Endo-Epicardial Technique for Left Atrial Appendage Exclusion*, in *Left Atrial Appendage Closure: Mechanical Approaches to Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*, Saw J, et al., Editors. 2016, Springer International Publishing: Cham. p. 205-223.
24. Williamson BD et al. (1994) *Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation*. N Engl J Med 331 (14): p. 910-917.
25. Haverkamp W, Breithardt G (2003) *Moderne Herzrhythmustherapie*. Journal.
26. Schuchert A, Meinertz T (1998) *Schrittmachertherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern*. Herz 23 (4): p. 260-268.
27. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005) *Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie*. Zeitschrift für Kardiologie 94 (10): p. 704-720.
28. Trappe HJ (2012) *Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment*. Dtsch Arztebl Int 109 (1-2): p. 1-7.
29. Eckardt L et al. (2016) *ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern. Version 2016*. Journal.
30. Reddy VY et al. (2014) *Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial*. JAMA 312 (19): p. 1988-1998.
31. Holmes DR, Jr. et al. (2015) *Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis*. J Am Coll Cardiol 65 (24): p. 2614-2623.
32. Reddy VY et al. (2017) *5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials*. Journal of the American College of Cardiology 70 (24): p. 2964-2975.
33. Bergmann MW (2018) *European registry data on LAA closure: advancing the field of interventional stroke prevention*. EuroIntervention 14 (2): p. 135-138.
34. Boersma LV et al. (2019) *Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage*. Circ Arrhythm Electrophysiol 12 (4): p. e006841.

35. Doll N et al. (2007) *Experimentelle Evaluierung verschiedener Energiequellen und Applikationsverfahren zur chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns*. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 18 (2): p. 83-91.
36. Shi J et al. (2016) *A modified Cox maze IV procedure: a simpler technique for the surgical treatment of atrial fibrillation*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 23 (6): p. 856-860.
37. Hahn JM, ed. *Checkliste Innere Medizin*. Vol. 8. 2018, Georg Thieme Verlag. 861. p. Pages.
38. Flake F, ed. *Leitfaden Rettungsdienst*. Vol. 4. 2006, Elsevier Urban & Fischer. 801. p. Pages.
39. Hombach V (2001) *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie*. Vol. 1. Ulm: Prof. Dr. med. Vinzenz Hombach. 806.
40. Sick P, Lewalter T (2017) *[Available transvenous occluder designs and implantation techniques]*. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 28 (4): p. 355-359.
41. Syed FF et al. (2015) *Left Atrial Appendage Ligation And Exclusion Technology In The Incubator*. *J Atr Fibrillation* 8 (2): p. 1160.
42. Vainrib AF et al. (2018) *Echocardiographic Guidance of the Novel WaveCrest Left Atrial Appendage Occlusion Device*. *CASE (Phila)* 2 (6): p. 297-300.
43. Chen S et al. (2018) *Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAmbré occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 29 (2): p. 291-297.
44. Lam YY (2013) *A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbré Device) for stroke prevention in atrial fibrillation*. *Cardiovasc Revasc Med* 14 (3): p. 134-136.
45. Chen S et al. (2019) *Left atrial appendage occlusion using LAmbré Amulet and Watchman in atrial fibrillation*. *J Cardiol* 73 (4): p. 299-306.
46. Feng XF et al. (2019) *Feasibility and Safety of Left Atrial Appendage Closure Using the LAmbré Device in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation with or Without Prior Catheter Ablation*. *Int Heart J* 60 (1): p. 63-70.
47. Whisenant B, Weiss P (2014) *Left Atrial Appendage Closure with Transcatheter-Delivered Devices*. *Interv Cardiol Clin* 3 (2): p. 209-218.
48. Margreiter J, Hörmann C, Mair P (2000) *Einsatzmöglichkeiten der transösophagealen Echokardiographie in der perioperativen Überwachung*. *Der Anaesthetist* 49 (1): p. 74-92.
49. Michels G, *Intensivmedizinische Arbeitstechniken*, in *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*, Michels G, Kochanek M, Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 3-54.
50. Holmes DR et al. (2009) *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* 374 (9689): p. 534-542.
51. Husain Z et al. (2017) *Anesthetic Management of Patients Undergoing Percutaneous Endocardial and Epicardial Left Atrial Appendage Occlusion*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 21 (4): p. 291-301.
52. Litwinowicz R et al. (2019) *Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: Long-term results*. *J Diabetes* 11 (1): p. 75-82.

53. Burysz M et al. (2019) *Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion*. *Kardiol Pol* 77 (11): p. 1047-1054.
54. Bergmann MW et al. (2017) *Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry*. *EuroIntervention* 13 (7): p. 877-884.
55. Gorczyca-Michta I, Wozakowska-Kaplon B (2017) *Percutaneous left atrial appendage occlusion: New perspectives for the method*. *Cardiol J* 24 (5): p. 554-562.
56. Yu CM et al. (2013) *Mechanical antithrombotic intervention by LAA occlusion in atrial fibrillation*. *Nat Rev Cardiol* 10 (12): p. 707-722.
57. Wunderlich NC et al. (2015) *Percutaneous Interventions for Left Atrial Appendage Exclusion: Options, Assessment, and Imaging Using 2D and 3D Echocardiography*. *JACC: Cardiovascular Imaging* 8 (4): p. 472-488.
58. Schulthess Gv (2017) *Röntgen, Computertomografie & Co.* 1 ed: Springer. 138.
59. Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2017) *Basiswissen Radiologie - Nuklearmedizin und Strahlentherapie*, ed. Kahl-Scholz M: Springer. 376.
60. Biosense-Webster (2005) *Arbeiten mit dem CARTO XP EP Navigationssystem*. Journal.
61. Yan BP et al. (2009) *Left atrial appendage-occluding devices for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation*. *Expert Rev Med Devices* 6 (6): p. 611-620.
62. Sick PB et al. (2007) *Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 49 (13): p. 1490-1495.
63. Landmesser U et al. (2017) *Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study*. *EuroIntervention* 13 (7): p. 867-876.
64. Weiß C (2013) *Basiswissen medizinische Statistik*. 6 ed: Springer. 336.
65. Hilgers R-D, Bauer PW, Scheiber V (2007) *Einführung in die Medizinische Statistik*. 2 ed, ed. Dette H, Härdle W: Springer.
66. Duller C (2019) *Einführung in die Statistik mit Excel und SPSS*. 4 ed: Springer Gabler. 322.

Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AF	atrial fibrillation
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
CARTOMERGE	CT/MRT-Bildintegrationssoftware des CARTO [®] -Systems
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ePTFE	expandiertes Polytetrafluorethylen
FDA	Food and Drug Administration
Fr	French (medizinische Maßeinheit, entspricht 1/3 mm)
INR	International Normalized Ratio (Verhältnis der Prothrombinzeit des Patienten zur Prothrombinzeit eines standardisierten Kontroll-Serums)
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage / linkes Herzvorhofohr
LVET	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
OAK	orale Antikoagulation / orale Antikoagulantien
NOAK	Non-Vitamin K Antagonist / Noval oral Anticoagulants
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Polyethylenterephthalat
SOI	Structure of Interest / interessierende Struktur
SR	Sinusrhythmus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
VOI	Volume of Interest / interessierendes Volumen
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Curriculum vitae

Name: Corinna Susanne Brenner
Geburtsdatum: 20. Februar 1984
Geburtsort: Karlsruhe
Familienstand: ledig

Ausbildung

Seit 2016 Doktorandin an der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

2014 – 2015 Master-Studium der Medizintechnik,
University of Applied Sciences Offenburg, Abschluss: M.Sc.

2010 – 2014 Bachelor-Studium der Medizintechnik,
University of Applied Sciences Offenburg, Abschluss: B.Sc.

2008 – 2009 Ausbildung zur Rettungsassistentin,
Franz-Anton-Mai-Schule, Mannheim und DRK Karlsruhe

2004 – 2007 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin,
Enzkreis-Kliniken in Mühlacker

2003 Allgemeine Hochschulreife
Bertha-von-Suttner-Schule, Ettlingen

Berufserfahrung

Seit 2015 Akademische Mitarbeiterin am Peter Osypka Institute for Pacing
and Ablation, University of Applied Sciences Offenburg

Lehraufgaben: Betreuung medizinischer Praktika

Forschungsgebiete: Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem
Herzzentrum Lahr und der LMU auf dem Gebiet der Kardiologie,
Elektrophysiologie und Okkludertechnologie

2007 – 2016 Gesundheits- und Krankenpflegerin in der Klinik und in der
ambulanten Intensivpflege

Publikationen seit 2015

- 1) Brenner C, Haber T, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2020) Feasibility of preoperative LAA occluder sizing. (Abstract accepted, Congress cancelled)
- 2) Brenner C, Jones W, Haber T, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2020) Long term changes of a Watchman LAA occluder parameter. (Abstr.) J Interv Card Electrophysiol (2020), <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00665-1>, p.22
- 3) Brenner C, Jones W, Haber T, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2019) Postoperative compression changes in Amplatzer Amulet occluders. (Abstr.) Proceedings of the CSI-Focus LAA 2019 – How to close the Left Atrial Appendage, Nov 15-16, Wiesbaden
- 4) Brenner C, Jones W, Haber T, Härtig J, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2018) Results of the preoperative Watchman sizing study. (Abstr.) Proceedings of the CSI-Focus LAA 2018 – How to close the Left Atrial Appendage, Nov 16-17, Frankfurt
- 5) Brenner C, Jones W, Härtig J, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2018) Compression of Watchman LAA occluders in 3 months follow-up. (Abstr.) Proceedings of the CSI-Focus LAA 2018 – How to close the Left Atrial Appendage, Nov 16-17, Frankfurt
- 6) Brenner C, Haber T, Härtig J, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2018) Preoperative Watchman and Amplatzer Amulet occluder sizing by CARTO XP (Abstr.) JSHD Vol. 4, Is. 2, <https://doi.org/10.12945/j.jshd.2018.049.17>, ISSN 2325-4637, p.58
- 7) Brenner C, Haber T, Härtig J, Melichercik J, Ismer B, Haas NA (2018) Sizing of cardiac closure systems using CARTO XP (Abstr.). BCPT Vol. 122, Is. S1, <https://doi.org/10.1111/bcpt.12952>, p.7
- 8) Brenner C, Haber T, Jones W, Härtig J, Melichercik J, Ismer B, Haas N (2017) Preoperative Watchman occluder sizing using CARTO XP. Proceedings of the CSI-UCSF – Catheter Interventions in Structural, Valvular and Congenital Heart Disease, Atrial Fibrillation and Heart Failure, Sep 08-09, San Francisco
- 9) Brenner C, Brudsche M, Haber T, Jones W, Hodenberg E, Ismer B, Haas N (2016) Biomedical techniques in the treatment of cardiac atrial septal defects. Proceedings of the 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering, Dec 08-10, Bangkok
- 10) Brenner C, Härtig J, Melichercik J, Ismer B (2015) Percutaneous left atrial appendage occluder devices. Proceedings of the 4th International Conference on Biotechnology and Bioengineering, Dec 11-13, Singapore: 23
- 11) Brenner C, Hrsg. Ismer B (2015) Okkluder-Systeme für linkes Vorhofohr und Atriumseptumdefekte. Hochschule Offenburg, Schriften aus dem Peter Osypka Institute for Pacing and Ablation, ISBN 978-3-943301-18-2

Eidesstattliche Versicherung

Brenner, Corinna

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Entwicklung und Validierung einer Methode zur präprozeduralen nichtinvasiven
Dimensionierung von Vorhofohr-Okkludern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Teile dieser Arbeit sind bereits unter meinem Namen als Kongressbeiträge veröffentlicht worden.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bruchsal, 08. Oktober 2020

Corinna Brenner

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Haas für die angenehme Betreuung, umfangreiche Beratung und konstruktiven Gespräche zu dieser Arbeit und die daraus entstandenen Publikationen. Seine stets wohlwollende Unterstützung und Expertise war mir ein großer Ansporn.

Für die Motivation zur Auseinandersetzung mit der Thematik, mannigfaltige Ideengebung und tatkräftige Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer. Die zahlreichen Dialoge auf fachlicher Ebene, der persönliche Rat sowie der stetige Ansporn getreu seinem Leitspruch 'liebvolle Härte' werden für mich immer wegweisend sein.

Herrn Prof. Dr. med. Juraj Melichercik vom MediClin Herzzentrum Lahr/Baden danke ich für die Bereitstellung des unentbehrlichen Zugangs zu allen klinischen Bereichen, die wirksame Unterstützung in den medizinischen Prozessen, das entgegengebrachte Vertrauen und seine wertvollen klinischen Hinweise.

Außerordentlich danken möchte ich Tobias Haber für seine tägliche Unterstützung, kritische Betrachtungen, sein großes Vertrauen und Geduld. Danke für alles was wir gemeinsam erlebt, aber auch nicht erlebt haben.

Bruchsal, 08. Oktober 2020

Corinna Brenner