

**Vorhofohrverschluss: Einflussfaktoren auf
Peridevice-Leckagen bei Dual-Occluder-Systemen**
Eine retrospektive Studie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jörg Kamlah

aus Celle

2025

Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heyder Omran

2. Gutachterin: Prof. Dr. Maria Wittmann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2025

Aus der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie der GFO Kliniken Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	6
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	11
1.5	Zusammenfassung	16
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	17
2.	Veröffentlichung	24
3.	Erklärung zum Eigenanteil	25
4.	Danksagung	26

Abkürzungsverzeichnis

(3D-) TEE = (Three dimensional-) transesophageal echocardiography =

Dreidimensionale transösophageale Echokardiografie

BMI = Body Mass Index (kg/m^2)

CHA₂DS₂Vasc-Score = Score zur Berechnung des Apoplexrisikos unter Vorhofflimmern

DRT = Device Related Thrombus = Thrombus am LAA-Verschlussssystem

HAS BLEED-Score = Score zur Berechnung des individuellen Blutungsrisikos

IQR = Interquartile Range

LAA = Left Atrial Appendage = linkes Vorhofohr

LAAO = Left Atrial Appendage Occlusion = Verschlussystem des linken Vorhofohrs

LZ = Landing Zone = Landungszone

MAE = Major Adverse Event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

n = Anzahl p = Signifikanzwert

PACS = Picture Archiving and Communication System

PDL = Peridevice Leak = Inkompletter Verschluss des LAA durch das Verschlussystem

RCX =Ramus circumflexus der linken Coronararterie

VHF = Vorhofflimmern

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Nicht nur der alltägliche klinische Eindruck, sondern auch die globale Statistik suggeriert, dass Vorhofflimmern zu den häufigsten Arrhythmien überhaupt gehört. Seine Prävalenz liegt bei den 45 bis 64-jährigen Männern etwa bei 0,65 % (Stewart et al., 2001) und wächst mit zunehmendem Alter kontinuierlich (betrachtet man Männer über dem 70. Lebensjahr spricht man von 6 %) (Willems et al. 2022; Lloyd-Jones et al., 2004; Stewart et al., 2001). Hochgerechnet liegt die globale Prävalenz bei 59 Millionen Menschen (Linz et al., 2024), in Deutschland bei 800.000.

Die Befürchtung beim Vorhofflimmern ist die im LAA potenziell vorherrschende funktionelle Stase ($\leq 20\text{cm/s}$ im Pulswave-Doppler), die zur Thrombusformation führen kann, wie Pepi et al. (2010) es bereits beobachteten. Nicht selten kommt es dann zu einem Abstrom der Thromben in das cerebral-vaskuläre System mit konsekutiv thromboembolischem, ischämischen Apoplex (Wolf et al., 1991). Umgekehrt stellt das LAA in über 90% das Ursprungsgebiet thromboembolischer Apoplexes dar (Zhang et al., 2022).

Therapeutisch erfolgt die Antikoagulation mittels Vitamin K – Antagonisten, die zunehmend durch orale Anti-Faktor Xa-Antagonisten abgelöst worden sind. Bei einem HAS BLED – Score ≥ 3 , also einem erhöhten Blutungsrisiko, ist dieser Therapieansatz in Frage zu stellen, insbesondere wenn eine klare Indikation zur Antikoagulation bei einem CHA₂DS₂VASc – Score ≥ 2 bei Männern, bzw. ≥ 3 bei Frauen besteht.

In den großen, relevanten PROTECT AF - (Reddy et al., 2014), PREVAIL - (Holmes et al., 2014) und Prague-17 - (Osmancik et al., 2020) Multicenterstudien haben sich der Verschluss des LAA mit einem Verschlusssystem bewährt und nicht als unterlegen gezeigt. In PREVAIL und PROTECT-AF ließ sich in einer Subgruppenanalyse sogar eine Reduktion hämorrhagischer Insulte nachweisen.

Unter verschiedenen Herstellern dominieren die Occluder von Boston Scientific und Abbott den Markt. In unserer monozentrischen Studie untersuchten wir ausschließlich Patienten, die den Amplatzer Amulet (Abbott, Boston) erhalten hatten. Hierbei handelt es

sich um ein doppeltes Verschlussystem. Es besteht aus einem selbst-expandierenden Nitinol-Rahmen (Lobus) mit Haken zur Fixierung im LAA, das zusätzlich über eine Taille (waist) mit einer Verschlusscheibe (disc) verbunden ist.

Der Verschluss des LAA bleibt nicht gänzlich ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Patpara et al. (2024) sind insbesondere die Perikardtamponade (bei 0,3% - 4,3% der Implantationen), eine arterielle Embolisation durch das Verschlussystem bei ungenügender Verankerung (bei bis zu 0,01% der Implantationen mit Watchman FLX), die PDL und die DRT zu erwähnen.

Im Vordergrund unserer Studie steht die Möglichkeit der Entwicklung einer PDL. PDL wiederum kann die Entstehung von DRT fördern (Afzal et al., 2022). Lösen sich diese am Implantat haftenden Thromben, kann es zu systemischen Embolien und hier im Besonderen zum postprozeduralen ischämischen Apoplex kommen (Lempereur et al., 2017). Durch Al-Kassou et al. (2017), Tiroke et al. (2024) und Tzikas et al. (2017) wurden bereits Risikofaktoren für PDL erforscht. Dabei handelte es sich um die Anatomie, die Morphologie und die damit verbundene Größenwahl des Verschlussystems, den Volumenstatus der Patienten und die Positionierung des Systems. Durch in unserer Amplatzer Amulet – Occluder betreffenden Studie haben wir diese Risikofaktoren für die Entstehung von PDL unter die Lupe genommen, um in Zukunft durch optimale Planung und Durchführung den Erfolg der Methode zu verbessern.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign

Im Schwerpunktzentrum der GFO Kliniken Bonn wurden 217 Patienten retrospektiv nach LAAO (Amplatzer Amulet) hinsichtlich der Identifikation von Risikofaktoren für PDL evaluiert. Zu den Patientendaten gehörten deskriptive Merkmale wie Geschlecht, Alter und BMI. Daneben wurden die gängigen Scores im Rahmen nicht-valvulären Vorhofflimmerns erhoben (CHA₂DS₂VASc und HASBLED). Darüber hinaus wurde die Hämodynamik und Hämostase betreffende Medikation erfasst. Ferner wurden Vorerkrankungen wie Nieren- und Lebererkrankung, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus festgehalten. Nicht zu vernachlässigen war die Information über ein ischämisches Ereignis, insbesondere

Apoplex bei bekanntem Vorhofflimmern. Besondere Beachtung fand die Indikationsstellung für den LAAO, die zwischen September 2015 und Januar 2023 dem Prozedere zu Grunde gelegt wurde.

Nicht unbeachtet blieben auch Ausgangslaborwerte wie Hämoglobinkonzentration, Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate, sowie der Gerinnungsstatus, erfasst durch Quick bzw. INR und PTT.

Unsere Fragestellung betreffend wurden MAEs, sowie die anatomischen Gegebenheiten des LAA erfasst (Tzikas et al., 2017). Im Rahmen der Nachkontrolle erfolgte etwa zwischen ein und drei Monaten später eine 3D-TEE (Glikson et al., 2020).

1.2.2 Kenngrößen zur Datengewinnung

Bevor ein LAAO durchgeführt werden kann, muss eine transösophageale Echokardiographie, vorzugsweise mit optionalem 3D-Mode zum Ausschluss von LAATHromben durchgeführt werden. Dabei gilt das 3D-TEE als derzeitiger Goldstandard. Unter intravenöser (Analgo-)Sedierung wurden prä- und periprozedural Bilddatensätze gewonnen. Die Prozedur wurde im Herzkatheterlabor durchgeführt. Die AngiographieAnlage dokumentierte automatisch mittels DAVID-Software (metek Medizintechnik Komponenten GmbH, Roettgen) neben der hämodynamischen Überwachung der Patienten auch die Fluoroskopiezeit (min), sowie die Strahlendosis ($\text{cGy} \cdot \text{cm}^2$) und das Kontrastmittelvolumen (ml). Die Visualisierung zur intraprozeduralen Führung wurde mittels 3D-TEE (GE Vivid E9 BT12) unterstützt.

1.2.3 TEE-Analyse

Die 3D-TEE erfolgte mittels GE Vivid E9 BT12. Der hinterlegte 12-Kanal-Multislice-Modus ermöglichte die Bilddokumentation in Einklang mit den Vorgaben des EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update (Glikson et al., 2020), in dem die Messgrößen LZ, LAA-Öffnungsfläche und LAA-Tiefe festgelegt wurde.

Die LZ wurde dabei auf Höhe des RCX diagonal auf die andere Seite bis etwa 1 cm unterhalb der Gewebebrücke zur linken oberen Pulmonalvene bei 135° gemessen. So wurde gewährleistet, dass der größte Durchmesser erfasst werden konnte.

Intraprozedural wurde das LAA bei 0°, 45° und 90° dargestellt. Die Messungen wurden zur retrospektiven Analyse in der GE EchoPAC BT12-Software durchgeführt. Softwareseitig konnte aus dem 12-Kanal-Multislice-Datensatz eine 3D-Rekonstruktion durchgeführt werden (Glikson et al., 2020).

Um die richtige Occludergröße auswählen zu können, wurde der mittlere Durchmesser (D average) gesucht. Dieser errechnete sich aus dem Umfang des LAA (Dper) folgendermaßen: $D_{per} = P / \pi$. Die LAA-Tiefe leitete sich aus dem Abstand zwischen der festgelegten LZ und dem LAA-Dach ab (Tzikas et al., 2017).

Waren gespeicherte Bildsequenzen von zu schlechter Qualität oder unvollständig, fielen sie aus der Betrachtung, da sich eine ausreichende Aussage zur Fragestellung verbot. Bei der 3D-TEE-Nachkontrolle bis zu drei Monate später wurden Farbdopplerstudien in ähnlichen Winkeln dokumentiert. Hier lag der Fokus auf möglichen PDL. Entsprechend der Breite der Farbdopplerturbulenz entlang des LAAO wurde der Schweregrad der PDL festgelegt. Wir definierten mild mit „< 3 mm“, moderat mit „3-4,9 mm“ und schwer mit „≥ 5 mm“ Jetbreite. Die Farbdopplerstudie wurde ebenfalls zum Auffinden interatrialer Septumshunts genutzt.

Ferner war in unserer Studie die Kompression des LAAO von hohem Stellenwert. Hier wurde der Durchmesser der maximalen Entfaltung des Occluders im LAA ins Verhältnis des vom Hersteller angegebenen Durchmessers in Prozent angegeben.

Ein Verkippen des LAAO wurde als „Off-Axis-Positionierung“ bezeichnet, wenn die Verschlusscheibe und die Taille des Occluders keinen 90°-Winkel bildeten.

Wies der LAAO eine echogene Struktur anheftend auf, interpretierten wir dies als Thrombus und damit als DRT.

1.2.4 Statistische Analyse

Alle erhobenen Werte und Berechnungen wurden in SPSS Version 29 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) abgelegt bzw. durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für

Werte, die nicht der Gaußverteilung unterlagen, angewendet. Der t-Test wurde für Normalverteilungswerte herangezogen. Der Chi-Quadrat-Test wurde für absolute Werte aller qualitativen Variablen genutzt. Verhältnisvariablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung deklariert. Wir legten die statistische Signifikanz für einen p-Wert unter 0,05 fest.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Patientenmerkmale

Die Kohorte bestand aus 217 Patienten. Diese erhielten einen Amplatzter Amulet Occluder. Die Geschlechtergruppen waren annähernd gleich stark. Es handelte sich um 110 Männer und 107 Frauen überwiegend älteren Patientenkollektivs über 75 Jahre. Diese machten 69% aller betrachteten Patienten aus. Das Durchschnittsalter betrug $77,41 \pm 7,19$ Jahre. 54% litten an einem paroxysmalen, 35% an einem permanenten und 11% an einem persistenten Vorhofflimmern. Keine Vorhofflimmerentität hatte signifikanten Einfluss auf PDL.

Der CHA₂DS₂VASc-Score betrug $4,55 \pm 1,52$ ohne Signifikanzunterschied in der Gruppe Leckagen vs. keine Leckagen. Der HAS BLED-Score betrug im Mittel $3,80 \pm 1,09$. Hier ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied für beide Gruppen erkennen.

Etwa ein Drittel (91 Patienten, 42 %) wiesen mindestens eine geringfügige Leckage (< 3 mm) auf.

An Vorerkrankungen kam der Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf PDL dem Signifikanzniveau am nächsten (21% bei Leckagen vs. 32% bei keinen Leckagen; $p = 0,18$). Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion stellte in dieser Studie kein Risikomerkmale dar (33% bei Leckagen vs. 30% bei keinen Leckagen; $p = 0,66$).

Die dokumentierte Hausmedikation nahm ebenfalls keinen Einfluss auf das Risiko. Grenzwertig signifikant stachen allein die Vitamin K – Antagonisten heraus (4% bei Leckagen vs. 10% bei keinen Leckagen; $p = 0,15$). Antikoagulation weiter investigierend waren die direkten oralen Antikoagulantien gar nicht einflussnehmend (51% bei Leckagen vs. 49% bei keinen Leckagen).

Die ausgewerteten Laborwerte (Hämoglobinkonzentration, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate, INR und PTT) stellten jeder für sich keinen Risikofaktor für PDL dar.

Der Hauptgrund für die Durchführung eines LAAO waren vorangegangene Blutungsereignisse, wobei die Mehrheit davon als schwere Blutungen klassifiziert wurde (52 %). In Bezug auf das Auftreten von Leckagen zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied.

1.3.2 Verfahrensdaten

Die Fluoroskopiezeit lag bei $11,82 \pm 33,20$ Minuten. Der Einsatz von Kontrastmittel belief sich auf $80,30 \pm 39,96$ ml. Die durchschnittliche Dauer des Eingriffs erstreckte sich über $70,36 \pm 30,87$ Minuten. Die Strahlendosis betrug $1692,15 \pm 1689,60$ cGy*cm². Hinsichtlich dieser Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Leckagen.

Die Verweildauer im Krankenhaus betrug im Durchschnitt $6,27 \pm 3,95$ Tage.

Die Größe des implantierten Occluders spielte die entscheidende Rolle für das Auftreten von Leckagen. In der Gruppe mit Leckagen war der Occluder im Durchmesser signifikant größer ($23,51 \pm 3,81$ mm bei Leckagen vs. $22,25 \pm 3,90$ mm bei keinen Leckagen; $p = 0,02$). Occluder mit einem Durchmesser von mehr als 25 mm waren signifikant häufiger mit Leckagen vergesellschaftet (51 % bei Leckagen vs. 37 % bei keinen Leckagen; $p = 0,04$).

1.3.3 Periprozedurale Komplikationen

MAEs zeigten sich nur sehr selten. In je zwei Fällen traten Herzbeuteltamponaden und größere Blutungen auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten so nicht festgestellt werden. Die häufigsten leichten Komplikationen waren Gefäßverletzungen (6%), gefolgt von Perikardergüssen (5%). Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „bei Leckagen vs. bei keinen Leckagen“.

1.3.4 TEE-Auswertungen

Im 3D-TEE wurden die verschiedenen Aspekte der Anatomie des LAA beleuchtet. Hierzu gehörten die Morphologie, die LZ, die Tiefe und die Öffnungsfläche. Keine dieser Merkmale hatte Einfluss auf PDL.

Mit zeitlichem Abstand in der Nachuntersuchung offenbarten sich andere Ergebnisse in der 3D-TEE. Schwere PDL wurden bei 2%, moderate bei 6% und leichte Leckagen bei 34% gesehen.

Signifikante Risikofaktoren waren Leckagen bei Off-Axis-Positionierung des LAAO (32 % bei Leckagen vs. 12 % bei keinen Leckagen; $p < 0,01$) sowie eine unzureichende Kompression des LAAO ($12,98 \pm 6,68$ % bei Leckagen vs. $16,24 \pm 8,17$ % bei keinen Leckagen; $p < 0,01$). Eine Kompression von weniger als 12 % zeigte deutlich signifikante Unterschiede (48 % bei Leckagen vs. 30 % bei keinen Leckagen; $p < 0,01$). Bei einer Kompression unter 15 % war dieser Unterschied hingegen grenzwertig signifikant (59 % bei Leckagen vs. 46 % bei keinen Leckagen; $p = 0,05$). Eine Kombination aus einem Occluder von ≥ 25 mm und einer Kompression unter 15 % war deutlich mit einem erhöhten Leckagerisiko assoziiert (27 % bei Leckagen vs. 12 % bei keinen Leckagen; $p < 0,01$).

In 30% der Fälle fielen Shunts des interatrialen Septums auf, wobei zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. DRT trat überraschenderweise in der Gruppe ohne Leckagen häufiger auf ($n = 1$ (1 %) bei Leckagen vs. $n = 4$ (3 %) bei keinen Leckagen; $p = 0,32$). Dieser Unterschied war statistisch aber nicht signifikant.

1.4 Diskussion

In dieser retrospektiven Untersuchung analysierten wir eine Patientenkohorte, die mit dem Amplatzer Amulet Occluder behandelt wurde, mit dem Ziel, Risikofaktoren für die Entstehung von PDL zu detektieren.

Die klinische Bedeutung von PDL konnte durch Dukkupati et al. (2022) und Price et al. (2022) verdeutlicht werden. Selbst kleinste Leckagen waren mit einem höheren Risiko für ischämische Ereignisse vergesellschaftet.

Insgesamt sind folgende Aspekte zur Risikoevaluation zu beleuchten: Die Größe des LAA-Ostiums, die Kompression des Occluders, die Anatomie des LAA, Volumenstatus der Patienten, die Ausrichtung des Occluders im LAA, und demographische und klinische Faktoren.

Bezüglich der Größe des LAA-Ostiums ließ sich in dieser Studie festhalten, dass große Ostia, die mit großen Occludern < 25 mm verschlossen werden, häufiger im Ergebnis PDL

aufweisen (51% bei Leckagen vs. 37% bei keinen Leckagen; $p = 0,04$). Zu kongruentem Ergebnis kam auch die Gruppe um Hamadanchi et al. (2022), die zeigen konnte, dass ein großes LAA-Antrum und eine große Öffnungsfläche mit erhöhter Rate an PDL einhergeht. Sie teilten dazu drei verschiedene Antrumgrößen ein (type A: 25.9 ± 3.6 mm, type B: 25.8 ± 3.4 mm, type C 29.8 ± 3.0 mm). Die gewählten Occludergrößen wurden passend groß gewählt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Type C die meisten Raten an PDL (type A: 24%, type B: 31%, type C 100%, $p < 0.001$) nach 45 Tagen Nachbeobachtungszeit aufwiesen.

Auch in der Amulet IDE-Studie spielte die LAA-Ostiumgröße bei der Identifikation schwerer PDL eine signifikante Rolle (bei Leckagen $20,5 \pm 5,1$ mm vs. $18,1 \pm 3,1$ mm bei keinen Leckagen; $p = 0,040$). Hier war lediglich ein geeigneterer Verschluss des LAA durch den Amplatzer Amulet – Occluder als vorteilhafter zu werten (98.9% Amplatzer Amulet versus 96.8% Watchman), wenn auch nicht signifikant. Das spiegelt sich auch in unseren Beobachtungen wider ($24,34 \pm 4,01$ mm bei Leckagen vs. $23,51 \pm 4,72$ mm bei keinen Leckagen; $p = 0,18$). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine große, klassischerweise ovale Öffnung nur insuffizient von einem runden Lobus abgedichtet werden kann.

Cochet et al. (2018) konnten größere Landungszonen als Risikofaktor für PDL identifizieren. Die PDL befand sich dabei insbesondere inferior-posterior des LAAOstiums. Diese Beobachtung konnten Pracon et al. (2018) erweitern, die darüber hinaus bei großen Occludern (30.0 mm [IQR, 27.0-33.0] versus 25.0 mm [IQR, 24.0-28.0]; $p < 0.01$) eine Häufung an DRT verzeichneten.

Unwillkürlich leiten die Größe des Occluders und die Größe des gewählten Verschlusssystems zur Kompression als Risikofaktor für PDL über.

In dieser Studie ließ sich als kombinierter Endpunkt feststellen, dass ein Occluder > 25 mm mit einer Kompression $< 12\%$ zu signifikant höheren Raten an PDL führte (22% bei Leckagen vs. 8% bei keinen Leckagen; $p < 0,01$). Selbst, wenn die Kompressionsrate bis zu 15% betrug, bestand weiterhin eine statistische Signifikanz zu Gunsten einer PDL (27% bei Leckagen vs. 12% bei keinen Leckagen; $< 0,01$).

Die Kompression, unabhängig von der Ostiumgröße, sollte gemäß Herstellervorgaben

≥15% betragen, was sich in dieser Studie widerspiegelte. Wir sehen ebenfalls bei einer Kompression unter 15 % vermehrt Leckagen. Hier kann die Gruppe um Nguyen et al. (2019) beitragen, die eine Kompression unter 10% als Risikofaktor einer PDL identifiziert. Im Amulet Trial durch Lakkireddy et al. (2023) wurden sowohl Watchman als auch Amulet Occluder hinsichtlich des Einflusses der Kompression auf die Entwicklung von PDL untersucht. Hierbei zeigten sich innerhalb der Klassifikationen von mild bis schwer keine Unterschiede.

Die Überlegung, dass auch die anatomische Morphologie des LAA Einfluss auf die vollständige Abdichtung haben könnte, ließ sich statistisch nicht belegen. Hier zeigte sich eine Analogie zu den Studien von Nguyen et al. (2019) und Lakkireddy et al. (2023), die die „Chicken-wing“-Anatomie des LAA genauer untersucht hatten. Hier gilt jedoch die interobserver Variabilität zu beachten. Auffallend bei der Literaturrecherche waren die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf die vier verschiedenen, „klassischen“ Morphologien des LAA (chickenwing, windsock, cactus und cauliflower). Während in dieser Studie mit 63% die „windsock“-Form dominierte, so wie es auch die Gruppe um Pongratz et al. (2025) beschreibt, erachtete hingegen die Gruppe um Simon et al. (2024) „cauliflower“ als die häufigste Form. Unabhängig davon ließ sich weder in dieser Studie noch in der Literaturrecherche eine signifikant nachteilige LAA-Morphologie herausarbeiten.

Lediglich Hamadanchi et al. (2021) postulierten, dass die „Eistütenform“ im Farbdoppler als prognostisch ungünstig für die Entstehung einer PDL angesehen werden muss. Hierbei handelt es sich jedoch um eine orthogonale 3D-TEE-Ansicht des Occluders mit über 50% echofreiem Raum. Diese erweckt den Eindruck einer Eistüte und beschreibt nicht die Morphologie des LAA.

In dieser Studie nicht untersucht, aber als wichtiger Einflussfaktor zu hinterfragen, ist der prä- und intraprozedurale Volumenstatus der Patienten. Möglicherweise sind die im 3DTEE erfassten Dimensionen unterschätzt, da im Alltag wieder ein euvolämer Zustand erreicht wird. In den Studien von Zhang et al. (2019) und Al-Kassou et al. (2017) konnten im Rahmen der 3D-TEE gezeigt werden, dass der Volumenstatus der Patienten signifikante Auswirkungen auf die LAA-Morphologie haben kann.

Abgesehen von der Anatomie des LAA und den Größenverhältnissen der LAA-Öffnungsfläche und LZ spielt der Implantationswinkel des Verschlusssystems im LAA in dieser Studie eine entscheidende Rolle (32% bei Leckagen vs. 12% bei keinen Leckagen; $<0,01$). Dass dieses Ergebnis unabhängig vom implantierten LAAO – Amplatzer Amulet oder Watchman – ist, stellten bereits Agudelo et al. (2021), Alkhouli et al. (2019) und Lakkireddy et al. (2023) fest.

Es zeigt sich, dass eine bestmögliche Planung durch Visualisierung der Zielstruktur von entscheidender Bedeutung ist. Neben der Analyse in der 3D-TEE ist grundsätzlich, auch wenn in dieser Studie nicht eingehend betrachtet, die Computertomographie des Herzens eine additive, jedoch nicht alleinstehende, gängige Untersuchungsmethode, um den Erfolg und das Absehen von Komplikationen wie PDL und DRT zu diagnostizieren (Hajhosseiny et al., 2024). Diese Studiengruppe konnte zeigen, dass die Planung eines LAAO mittels kardialer Computertomographie in Bezug auf Anatomiebefundung des LAA, das Vorhandensein von LAA-Thromben also auch die Befundung des interatrialen Septums mit Planung seiner Punktionsstelle und dem Bahnverlauf des Kathetersystems signifikant einer reinen 3D-TEE-Diagnostik überlegen ist.

In dieser Studie konnten demografische Einflussfaktoren als nicht signifikant identifiziert werden. Der Signifikanzgrenze am nächsten kommend war lediglich ein höherer BMI ($26,33 \pm 4,09$ bei Leckagen vs. $27,57 \pm 5,11$ bei keinen Leckagen; $p = 0,13$). Eine klärende Studie liegt nicht vor. Auch eine Studie von Cohoon et al. (2016), die postulierten, dass adipöse Patienten eher zu LAA-Thrombosen im Rahmen nicht-valvulären

Vorhofflimmerns neigen, konnte dies nicht bestätigen.

Der Einfluss des Geschlechts spielte in dieser Studie keine Rolle. Mansour et al. (2022) zeigten hingegen in einer kleineren Studie, dass das männliche Geschlecht einen relevanten Einfluss haben könnte. Das konnten auch Helal et al. (2024) in einer sehr groß angelegten systematischen Übersichtsarbeit ($n = 30.133$ Patienten) feststellen. Darüber hinaus konnten in dieser Studiengruppe in Bezug auf die Vorerkrankungen reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion und der Zustand nach Radiofrequenzablation zur Therapie des Vorhofflimmerns als Risiko zur Entstehung von PDL herausgearbeitet werden. Herzinsuffizienz war in unsrer Arbeit kein signifikanter Risikofaktor.

Radiofrequenzablation wurde in dieser Arbeit nicht thematisiert.

Price et al. (2022) berichteten in der Amulet IDE-Studie, dass ein erhöhter CHA₂DS₂VAScScore und nicht-paroxysmales Vorhofflimmern als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von PDL identifiziert wurden, jedoch ausschließlich bei der Verwendung von Watchman-Occludern. Dies ließ sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Kein präprozeduraler Score zeigte Einfluss auf die Entstehung von PDL.

MAEs traten selten auf. Ischämische Apoplexies traten in dieser Studie nicht auf. Je 1% erlitten entweder eine Perikardtamponade oder eine andere schwerwiegende Blutung, Perikardverletzungen traten in 5% der Fälle auf. Geringere Blutung und vaskuläre Komplikationen traten zu je 6% auf. Diese Raten an MAE ähneln den Angaben aus der erst kürzlich zum Amplatzer Amulet publizierten EMERGE-LAA-Studie (Alkhouli et al., 2024). Hier wurden schwerwiegende Blutungen mit 2,9% und Perikardverletzungen mit 5,7% beziffert.

Eine Risikominimierung lässt sich aus unserer Sicht lediglich durch eine optimierte Planung erreichen. Einige zukunftsweisende Ansätze und Hilfestellungen befinden sich derzeit in der Erprobung.

Abgesehen von den gängigen Visualisierungen mittels 3D-TEE und CT hat die virtuelle Realität in die moderne interventionelle Kardiologie Einzug gehalten. Tejman-Yarden et al. (2023) konnten zeigen, dass sich die präprozedurale LAAO-Planung durch „virtualreality“ präzisieren lässt. Ferner konnten Lin et al. (2021) 3D-Druck dazu nutzen, individuelle und damit vollständig das LAA ausfüllende Occluder zu designen.

Tanaka et al. (2024) schlugen vor Verschlusssysteme zu nutzen, die eine Coronarstentähnliche (Fluoropolymer) Beschichtung tragen, um eine Epithelialisierung zu beschleunigen und damit DRT vorzubeugen.

Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur sowie aus unseren Beobachtungen festhalten, dass die präprozedurale Planung sowie die periinterventionellen Messungen des LAA von entscheidender Bedeutung sind, um PDL und somit Folgeerscheinungen dieser zu vermeiden.

1.5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern gehört zu den häufigsten Arrhythmien des Herzens. Meist macht dies eine orale Antikoagulation erforderlich. Sollten für diese Kontraindikationen bestehen, so stellt der Verschluss des linken Vorhofohres eine bewährte Alternative dar.

Bei den gängigen Verschlusssystemen werden doppelte von einfachen Verschlusssystemen unterschieden. In einer retrospektiven Studie wurden monozentrisch 217 Patienten untersucht, die einen Amplatzer Amulet Occluder erhalten hatten. Es galt Faktoren zu identifizieren, die eine Leckagenentstehung um das Verschlusssystem herum nachteilig fördern könnten. Mittels 3D-TEE wurde nicht nur präprozedural die Implantation geplant, sondern auch Leckagen und gegebenenfalls auch damit assoziierte Thrombogenese des Verschlusssystems ein bis drei Monate postprozedural identifiziert. Als signifikante Hauptfaktoren für die Entstehung von PDL konnten in dieser Kohorte erstens ein groß gewähltes Verschlusssystem über 25mm zweitens eine zu geringe Kompression des Verschlusssystems im Vorhofohr ($12,98 \pm 6,68\%$ bei Leckagen vs. $16,24 \pm 8,17\%$ bei keinen Leckagen; $p < 0,01$) und drittens eine Achsfehlstellung des Verschlusssystems im Vorhofohr (32% bei Leckagen vs. 12% bei keinen Leckagen; $p < 0,01$) identifiziert werden.

Widererwarten repräsentierte die anatomische Morphologie des Vorhofohres keinen signifikanten Risikofaktor.

Es ließ sich zusammenfassend feststellen, dass eine präzise präprozedurale Planung der Implantation, auch respektive dem Volumenstatus der Patienten, mit Hinblick auf die Größenwahl, den Implantationswinkel und letztlich die Kompression entscheidend zum vollständigen Verschluss des Vorhofohres beitragen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Correction to: 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2024; 149: e1413

Afzal MR, Gabriels JK, Jackson GG, Chen L, Buck B, Campbell S, Sabin DF, Goldner B, Ismail H, Liu CF, Patel A, Beldner S, Daoud EG, Hummel JD, Ellis CR. Temporal changes and clinical implications of delayed peridevice leak following left atrial appendage closure. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 15-25

Agudelo VH, Millan X, Li CH, Moustafa AH, Asmarats L, Serra A, Arzamendi D. Prevalence, mechanisms and impact of residual patency and device-related thrombosis following left atrial appendage occlusion: A computed tomography analysis. *EuroIntervention* 2021; 17: e944-e952

Al-Kassou B, Tzikas A, Stock F, Neikes F, Volz A, Omran H. A comparison of twodimensional and real-time 3D transoesophageal echocardiography and angiography for assessing the left atrial appendage anatomy for sizing a left atrial appendage occlusion system: Impact of volume loading. *EuroIntervention* 2017; 12: 2083-2091

Alkhouli M, Chaker Z, Clemetson E, Alqahtani F, Al Hajji M, Lobban J, Sengupta PP, Raybuck B. Incidence, characteristics and management of persistent peri-device flow after percutaneous left atrial appendage occlusion. *Structural Heart* 2019; 3: 491-498

Alkhouli M, De Backer O, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, Sievert H, Natale A, Lakkireddy D, Holmes DR. Peridevice leak after left atrial appendage occlusion: Incidence, mechanisms, clinical impact, and management. *JACC Cardiovasc Interv* 2023; 16: 627-642

Alkhouli M, Ellis CR, Daniels M, Coylewright M, Nielsen-Kudsk JE, Holmes DR. Left atrial appendage occlusion: Current advances and remaining challenges. *JACC Adv* 2022; 1: 100136

Alkhouli M, Freeman JV, Ellis CR, Shah AP, Gada H, Coylewright M, Lo M, Makkar A, Agarwal H and Lakkireddy D. First experience with amulet in the united states: Early

insights from Emerge LAA Postapproval Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2024; 15: 21392142

Cochet H, Iriart X, Sridi S, Camaioni C, Corneloup O, Montaudon M, Laurent F, Selmi W, Renou P, Jalal Z, Thambo JB. Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: A computed tomography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1351-1361

Cohoon KP, Mcbane RD, Ammash N, Slusser JP, Grill DE, Wysokinski WE. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 613-618

Dukkipati SR, Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Singh SM, Gibson D, Price MJ, Natale A, Mansour M, Sievert H, Houle VM, Allocco DJ, Reddy VY. Impact of peridevice leak on 5year outcomes after left atrial appendage closure. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 469-483

Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, Fauchier L, Betts TR, Lewalter T, Saw J, Tzikas A, Sternik L, Nietlispach F, Berti S, Sievert H, Bertog S, Meier B. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention* 2020; 15: 1133-1180

Hajhosseiny R, Ariff B, Cole G, Koa-Wing M, Pabari P, Sutaria N, Qureshi N, Kanagaratnam P, Rana B. Advancements in 3d transoesophageal echocardiography (toe) and computed tomography (ct) for stroke prevention in left atrial appendage occlusion interventions. *J Clin Med* 2024; 13: 39598043

Hamadanchi A, Ijuin S, Haertel F, Bekfani T, Westphal J, Franz M, Moebius-Winkler S, Schulze PC. A novel echocardiographic-based classification for the prediction of peridevice leakage following left atrial appendage occluder implantation. *J Clin Med* 2022; 11: 35207334

Helal B, Khan J, Aljayar D, Khan MS, Alabdajabar MS, Asad ZUA, Desimone CV, Deshmukh A. Risk factors, clinical implications, and management of peridevice leak

following left atrial appendage closure: A systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2024; 67: 865-885

Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term Warfarin therapy: The prevail trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1-12

Lakkireddy D, Nielsen-Kudsk JE, Windecker S, Thaler D, Price MJ, Gambhir A, Gupta N, Koulogiannis K, Marcoff L, Mediratta A, Anderson JA, Gage R, Ellis CR. Mechanisms, predictors, and evolution of severe peri-device leaks with two different left atrial appendage occluders. *Europace* 2023; 25: 37584233

Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, Gold MR, Hermiller J, Diener HC, Schmidt B, Macdonald L, Mansour M, Maini B, O'Brien L, Windecker S. Amplatzer amulet left atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): A randomized, controlled trial. *Circulation* 2021; 144: 1543-1552

Lee YS, Oh YS, Choi EK, Chern AKC, Jiampo P, Chutinet A, Hanafy DA, Trivedi P, Zhai D. Patient perception and treatment convenience of dabigatran versus vitamin k antagonist when used for stroke prophylaxis in atrial fibrillation: Real-world evaluation of long-term anticoagulant treatment experience (RE-LATE) study. *Open Heart* 2021; 8: 34857666

Lempereur M, Aminian A, Freixa X, Gafoor S, Kefer J, Tzikas A, Legrand V, Saw J. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: E111-E121

Lin C, Liu L, Liu Y, Leng J. 4D printing of bioinspired absorbable left atrial appendage occluders: A proof-of-concept study. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13: 12668-12678

Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, Guo Y, Johnsen S. Atrial fibrillation: Epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 37: 100786

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046

Mansour MJ, Harnay E, Al Ayouby A, Mansourati V, Jobic Y, Gilard M, Le Ven F, Mansourati J. One year outcome and analysis of peri-device leak of left atrial appendage occlusion devices. *J Interv Card Electrophysiol* 2022; 64: 27-34

Nguyen A, Gallet R, Riant E, Deux JF, Boukantar M, Mouillet G, Dubois-Rande JL, Lellouche N, Teiger E, Lim P, Ternacle J. Peridevice leak after left atrial appendage closure: Incidence, risk factors, and clinical impact. *Can J Cardiol* 2019; 35: 405-412

Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, Poloczek M, Stasek J, Haman L, Branny M, Chovancik J, Cervinka P, Holy J, Kovarnik T, Zemanek D, Havranek S, Vancura V, Opatrny J, Peichl P, Tousek P, Lekesova V, Jarkovsky J, Novackova M, Benesova K, Widimsky P, Reddy VY. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 31223135

Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N (2024). Warfarin. *Statpearls*. Treasure Island (FL). Pongratz J, Riess L, Hartl S, Brueck B, Tesche C, Olbrich D, Wankerl M, Dorwarth U, Hoffmann E, Straube F. Comparative analysis of left atrial size and appendage morphology in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *J Arrhythm* 2025; 41: e13224

Potpara T, Grygier M, Haeusler KG, Nielsen-Kudsk JE, Berti S, Genovesi S, Marijon E, Boveda S, Tzikas A, Boriani G, Boersma LVA, Tondo C, Potter T, Lip GYH, Schnabel RB, Bauersachs R, Senzolo M, Basile C, Bianchi S, Osmancik P, Schmidt B, Landmesser U, Doehner W, Hindricks G, Kovac J, Camm AJ. An international consensus practical guide

on left atrial appendage closure for the non-implanting physician: Executive summary. *Thromb Haemost* 2024; 39657795

Pracon R, Bangalore S, Dzielinska Z, Konka M, Kepka C, Kruk M, Kaczmarska-Dyrda E, Petryka-Mazurkiewicz J, Bujak S, Solecki M, Pskit A, Dabrowska A, Sieradzki B, Plonski A, Ruzyllo W, Witkowski A, Demkow M. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005997

Price MJ, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, Thaler D, Gupta N, Koulogiannis K, Anderson JA, Gage R, Lakkireddy D. Peridevice leak after transcatheter left atrial appendage occlusion: An analysis of the amulet ide trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 2127-2138

Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, Committee PaS and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988-1998

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962

Saw J, Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Nielsen-Kudsk JE, Kefer J, Aminian A, Berti S, Santoro G, Nietlispach F, Moschovitis A, Cruz-Gonzalez I, Stammen F, Tichelbacker T, Freixa X, Ibrahim R, Schillinger W, Meier B, Sievert H, Gloekler S. Incidence and clinical impact of device-associated thrombus and peri-device leak following left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 391-399

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the renfrew/paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521

Tanaka T, Kawai K, Ellis CR, Srivastava M, Kawakami R, Konishi T, Shiraki T, Sekimoto T, Virmani R, Finn AV. Challenges and advances in device-related thrombus in left atrial appendage occlusion. *Future Cardiol* 2024; 20: 343-358

Tejman-Yarden S, Freidin D, Nagar N, Parmet Y, Abed M, Vazhgovsky O, Yogev D, Ganchrow D, Mazor-Drey E, Chatterji S, Beinart R, Barbash I, Guetta V, Goitein O. Virtual reality utilization for left atrial appendage occluder device size prediction. *Heliyon* 2023; 9: e14790

Tiroke LH, Kramer A, Poulsen MW, Jensen CD, Jensen JM, Norgaard BL, Korsholm K, Nielsen-Kudsk JE. Long-term cardiac computed tomography follow-up after left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2024; 20: e718-e727

Tzikas A, Holmes DR, Jr., Gafoor S, Ruiz CE, Blomstrom-Lundqvist C, Diener HC, Cappato R, Kar S, Lee RJ, Byrne RA, Ibrahim R, Lakkireddy D, Soliman OI, Nabauer M, Schneider S, Brachmann J, Saver JL, Tiemann K, Sievert H, Camm AJ, Lewalter T. Percutaneous left atrial appendage occlusion: The Munich Consensus Document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace* 2017; 19: 4-15

Van Der Endt VHW, Milders J, Penning De Vries BBL, Trines SA, Groenwold RHH, Dekkers OM, Trevisan M, Carrero JJ, Van Diepen M, Dekker FW, De Jong Y. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: A systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Europace* 2022; 24: 17391753

Van Doorn S, Rutten FH, O'flynn CM, Oudega R, Hoes AW, Moons KGM, Geersing GJ. Effectiveness of CHA₂DS₂-VASc based decision support on stroke prevention in atrial fibrillation: A cluster randomised trial in general practice. *Int J Cardiol* 2018; 273: 123-129

Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Lochen ML, Lumbers RT, Maesen B, Molgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwaliski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D, Group ESCSD. 2024 ESC guidelines for the

management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024; 45: 3314-3414

Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Vanwagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council On Epidemiology, Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139-e596

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988

Zhang L, Cong T, Liu A. Percutaneous closure of the left atrial appendage: The value of real time 3D transesophageal echocardiography and the intraoperative change in the size of the left atrial appendage. *Echocardiography* 2019; 36: 537-545

Zhang X, Hou S, Liu W, Chen W, Chen F, Ma W, Wang J, Fan Y, Wang Y, Chang D, Fu H, Cai H, Zhang Y, Hou CR, Xu Y, Zhou D, Ge J. Percutaneous left atrial appendage closure with a novel LAA occluder for stroke prevention in atrial fibrillation. *JACC Asia* 2022; 2: 547-556

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Heinrich J, Kamlah J, Omran H. Left Atrial Appendage Occlusion: Analyzing Factors for Peridevice Leak with Dual-Occlusive Devices. J Clinical Cardiology and Cardiovascular Interventions (2024); 7:

<https://doi.org/10.31579/2641-0419/429>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Daten für diese Arbeit wurden im GFO Klinikum St. Marien Hospital Bonn-Venusberg, in der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Heyder Omran erhoben. Die Betreuung wurde durch Dr. med. Jaroslaw Heinrich verkörpert. Die Idee zur Studienfragestellung hatte Prof. Dr. med. H. Omran. Die konzeptionelle Ausarbeitung erfolgte überwiegend durch den Promovierenden mit Unterstützung durch seinen Betreuer. Daten wurden allein durch den Promovierenden erfasst, genauso wie deren statistische Auswertung.

Die Interpretation der gewonnen Ergebnisse erfolgte vorwiegend durch den Promovierenden mit Hilfe und Beratung durch Doktorvater und Betreuer.

Die Textproduktion fand allein durch den Promovierenden statt.

Der Promovierende versichert, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst und keine weiteren als die von ihm angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Diese Promotionsarbeit wäre ohne die Unterstützung und Ermutigung eng vertrauter Menschen nicht möglich gewesen, denen ich an dieser Stelle meinen tiefsten Dank aussprechen möchte.

Zunächst möchte ich meinem Betreuer, Dr. med. J. Heinrich, danken, der mich mit seinem umfassenden Fachwissen, seiner unerschütterlichen Geduld und seiner unermüdlichen Unterstützung durch den gesamten Promotionsprozess begleitet hat.

Meiner Familie, insbesondere meiner Lebensgefährtin Claudia, gilt mein tiefster Dank für ihre bedingungslose Unterstützung und ihr Verständnis während der intensiven Arbeitsphasen. Ihre Ermutigung hat mir stets den Rücken gestärkt und mir die Kraft gegeben, mein Ziel zu verfolgen. Auch danke ich meinen Eltern Mechthild und Claus, die mir den Wert der Bildung vermittelt und mich immer bestärkt haben.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank auch meinem Doktorvater Prof. Dr. med. H. Omran, der mir die Möglichkeit zur Promotion erst eingeräumt hat.