

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik St. Georg / Hamburg

Leiter: Prof. Dr. med. Stephan Willems

Abteilung für Kardiologie

Langzeitergebnisse nach großflächiger Isolation des linken Vorhofohres zur Therapie von atrialen Arrhythmien: Analyse von Prädiktoren für Arrhythmie rezidive und Thrombenbildung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Christopher Heinrich Schütte
aus Braunschweig

Hamburg 2022

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 27.03.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

PD Dr. Christoph Sinning

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Andreas Metzner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	VIII
2. EINLEITUNG.....	1
2.1 Vorhofflimmern.....	1
2.1.1 Definition.....	1
2.1.2 Klassifikation.....	3
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	3
2.1.4 Diagnostik.....	9
2.1.5 Therapie.....	10
2.1.5.1 Ablation.....	12
2.1.5.1.1 Das linke Vorhofohr als mögliches Ablationsziel	15
3. MATERIAL UND METHODIK.....	24
3.1 Einschlusskriterien.....	24
3.2 Endpunkte.....	24
3.3 Elektrische Isolation und Verschluss des linken Vorhofohres.....	25
4. STATISTISCHE ANALYSE DER PATIENTENGRUPPE	28
5. ERGEBNISSE.....	29
5.1 Patientencharakteristika	29
5.2 Arrhythmie-freies Überleben nach elektrischer Isolation des linken Vorhofohres.....	32
5.3 Thrombusbildung nach elektrischer Isolation des linken Vorhofohres.....	34
5.4 Verschluss des linken Vorhofohres.....	35

5.5	Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Isolation und Verschluss des linken Vorhofohres.....	36
5.6	Risikofaktoranalyse für Thromboembolismus und LAA- Thrombenbildung	41
6.	DISKUSSION.....	43
6.1	Stellenwert der elektrischen Isolation des linken Vorhofohres in der Behandlung therapierefraktärer Arrhythmien.....	43
6.2	Auftreten von Thromben, Schlaganfall und transienter ischämischer Attacke nach elektrischer Isolation des linken Vorhofohres	46
6.3	Stellenwert des linken Vorhofohrverschlusses zur Verhinderung von Thromben im linken Vorhofohr und der Behandlung therapierefraktärer Arrhythmien.....	48
6.4	Prädiktorenanalyse	51
7.	LIMITATIONEN	53
8.	ZUSAMMENFASSUNG.....	54
9.	LITERATURVERZEICHNIS	55
10.	PUBLIKATIONEN	74
11.	DANKSAGUNG	75
12.	LEBENS LAUF.....	76
13.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	77

Abkürzungsverzeichnis

ASS:	Acetylsalicylsäure
AT:	Atriale Tachykardie
CB:	Cryoballon
CFAE:	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
DOAK:	Direkte orale Antikoagulantien
EHRA:	European Heart Rhythm Association
EKG:	Elektrokardiogramm
ESC:	European Society of Cardiology
INR:	International Normalized Ratio
LA:	Linkes Atrium/Vorhof
LAA:	Linkes Vorhofohr (linksatrialer Appendix)
LAAC:	Verschluss des linken Vorhofohres
LAAEI:	Elektrische Isolation des linken Vorhofohres
LZ-EKG:	Langzeit EKG
n:	Anzahl
OAK:	Orale Antikoagulantien
PV:	Pulmonalvene(n)
PVI:	Pulmonalvenenisolation
RF:	Radiohochfrequenzstrom
SR:	Sinusrhythmus
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TIA:	Transitorische ischämische Attacke
VHF:	Vorhofflimmern
VKA:	Vitamin K-Antagonisten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte EHRA- Klassifikation	2
Tabelle 2: Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	6
Tabelle 3: Schlaganfall- Risikobewertung	7
Tabelle 4: Blutungsrisiko- Bewertung.....	8
Tabelle 5: Komplikationen in Zusammenhang einer Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	14
Tabelle 6: Patientencharakteristika.....	31
Tabelle 7: Risikofaktoren für Thrombus im linken Vorhofohr, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.....	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern.....	4
Abbildung 2: Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm	10
Abbildung 3: Verfahren der elektrischen Isolierung des linken Vorhofohres.....	17
Abbildung 4: Die „wide- area“ elektrische Isolation des linken Vorhofohres	18
Abbildung 5: Verschlusssysteme des linken Vorhofohres	22
Abbildung 6: Klinisches Follow-up I	32
Abbildung 7: Inzidenz von Thromben im linken Vorhofohr	34
Abbildung 8: Klinisches Follow-up II.....	37
Abbildung 9: Inzidenz Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke in Bezug auf den Zeitpunkt des Verschlusses vom linken Vorhofohr	38
Abbildung 10: Zeitpunkt eines Schlaganfalls oder transitorisch ischämischer Attacke	39
Abbildung 11: Kaplan Meier-Überlebenskurve	40
Abbildung 12: Vorkommen von Thrombus im linken Vorhofohr, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.....	42

1. Zielsetzung der Arbeit

Die kathetergestützte elektrische Isolation des linken Vorhofohres (LAA) gilt als eine Therapiestrategie zur Behandlung von atrialen Arrhythmien wie Vorhofflimmern (VHF) oder atrialer Tachykardien (AT). Eine mögliche Technik der elektrischen Isolation des LAA (LAAEI) ist die sogenannte "wide area"-Isolation, die durch eine Kombination aus Pulmonalvenen (PV) -Isolation (PVI) und der Anlage linksatrialer linearer Läsionen (anteriore Linie, Mitralisthmuslinie, in Einzelfällen auch eine linksatriale Dachlinie) erfolgt. In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass durch die LAAEI eine akzeptable Rezidivfreiheit bei Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven nach PVI und zum Teil darüber hinaus gehenden Ablationsstrategien erreicht werden kann. Es wurde jedoch bei einem signifikanten Anteil der Patienten eine Thrombenbildung im LAA nach LAAEI beobachtet. Aufgrund dieser Beobachtung wird derzeit ein interventioneller LAA-Verschluss (LAAC) nach erfolgter LAAEI empfohlen.

In dieser Arbeit soll an einem Patientenkollektiv aus 270 konsekutiven Patienten, bei denen die LAAEI durch Radiofrequenz (RF) "wide area"-Isolation, Kältetherapie (mit dem Cryoballon (CB)) oder einer Kombination aus RF und CB in der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck behandelt wurden, eine retrospektive Datenanalyse erfolgen.

Ziel des vorliegenden Promotionsprojekts ist die Analyse von Patienten, welche sich einer Katheterablation mit LAAEI zur Behandlung therapieresistenter Arrhythmien unterzogen haben. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- 1) Die Beschreibung des Patientenkollektiv
- 2) Die Erfassung des Arrhythmie-freien Überlebens der behandelten Patienten
- 3) Die Häufigkeit des Auftretens von LAA-Thromben und thromboembolischen Ereignissen nach LAAEI
- 4) Eine Analyse von Patientencharakteristika mittels statistischer Methoden zur Evaluation von unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von LAA-Thromben und thromboembolischen Ereignissen

2. Einleitung

2.1 Vorhofflimmern

2.1.1 Definition

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung und zählt zu den supraventrikulären Tachykardien (Koektuerk, Yorgun et al. 2016, Heeger, Kuck et al. 2017, Hindricks, Potpara et al. 2021). Hierbei kommt es durch unkoordinierte elektrische Aktivität des Vorhofs zur ineffektiven Vorhofkontraktion (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter und ist eine wichtige Ursache für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Lloyd-Jones, Wang et al. 2004, Koektuerk, Yorgun et al. 2016, Hindricks, Potpara et al. 2021). Die Framingham-Studie zeigte, dass bei VHF die Mortalität bei Männern 1,5-fach und bei Frauen 1,9-fach erhöht ist (Benjamin, Wolf et al. 1998). Zudem ist VHF mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate verbunden (Steinberg, Kim et al. 2014). Das Lebenszeitrisiko für VHF betrug im Indexalter von 55 Jahren 37,0 % (Staerk, Wang et al. 2018). In Deutschland leiden etwa 1,8 Millionen Menschen an VHF (Herzstiftung 2018, Zimmermann and Landmesser 2020). Die derzeit geschätzte Prävalenz von VHF bei Erwachsenen liegt zwischen 2 % und 4 % (Benjamin, Muntner et al. 2019, Hindricks, Potpara et al. 2021), mit deutlich zunehmender Tendenz (Colilla, Crow et al. 2013, Krijthe, Kunst et al. 2013, Chugh, Havmoeller et al. 2014, Hindricks, Potpara et al. 2021). Es wird davon ausgegangen, dass in der Europäischen Union bis zum Jahr 2055 mehr als 14 Millionen Menschen über 65 Jahren an VHF leiden werden (Hindricks, Potpara et al. 2021). Aus der Framingham-Studie ging hervor, dass Männer eine 1,5-mal höhere Wahrscheinlichkeit haben an VHF zu erkranken (Benjamin, Levy et al. 1994). In vielen Studien zeigte sich eine schlechtere Lebensqualität bei VHF-Patienten im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinpopulation (Lane and Lip 2009). Mehr als 60 % der Patienten mit VHF haben eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität (Hindricks, Potpara et al. 2021). Bei Patienten mit VHF zeigen sich verschiedene Symptome, hierzu zählen unter anderem Palpitationen, Atemnot, Müdigkeit, Brustschmerz/-Engegefühl, geringe Belastungstoleranz, Schwindel, Synkope, Schlafstörungen, wobei anfangs 50-87% der Patienten asymptomatisch sind (Hindricks, Potpara et al. 2021). Asymptomatisches VHF

Einleitung

ist eher mit dem männlichen Geschlecht verbunden, wohingegen Frauen häufiger symptomatisch sind (Xiong, Proietti et al. 2015).

Die Symptomlast von VHF wird nach der sogenannten European Heart Rhythm Association (EHRA)-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt (EHRA I-IV) (Hindricks, Potpara et al. 2021). Die genaue Einteilung ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	VHF ohne Beschwerden
IIa	leicht	Die normale Alltagstätigkeit wird durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt
IIb	mittelschwer	Die normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber die Patienten sind beunruhigt
III	schwer	Die normale Alltagstätigkeit wird durch VHF-bezogene Symptome erschwert
IV	behindernd	Die normale Alltagstätigkeit ist durch das VHF nicht mehr möglich

Tabelle 1: Modifizierte EHRA- Klassifikation (modifiziert nach ESC Leitlinien 2020 (Hindricks, Potpara et al. 2021))

2.1.2 Klassifikation

Die Einteilung des VHF erfolgt in paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes und permanentes VHF.

- 1) Erstmalig diagnostiziertes VHF: bisher noch nicht diagnostiziert; unabhängig von der Dauer oder Vorliegen/Schwere der Symptome
- 2) Paroxysmales VHF: tritt anfallsartig auf und hört innerhalb von 7 Tagen spontan auf (meistens weniger als 48 Stunden anhaltend); spontane Rückkehr in Sinusrhythmus (SR))
- 3) Persistierendes VHF: länger als 7 Tage bestehend; elektrische oder pharmakologische Kardioversion möglich
- 4) Lang-anhaltend persistierendes VHF: ununterbrochenes VHF; länger als 1 Jahr bestehend, Rhythmisierung wird angestrebt
- 5) Permanentes VHF: anhaltendes VHF; nicht durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion in SR überführbar bzw. es wurde der Entschluss zur Frequenzkontrolle getroffen (Hindricks, Potpara et al. 2021)

Dennoch hat diese Klassifizierung erhebliche Einschränkungen und sollte nicht als Basis für die Therapieempfehlungen dienen, sodass die VHF- Leitlinien von 2020 der European Society of Cardiology (ESC) das 4S-Schema zur Charakterisierung von VHF einführen. Hierbei werden sowohl das Schlaganfallrisiko als auch Symptom-Schweregrad, Schweregrad der VHF-Last und Schwere des Substrats mitberücksichtigt (Hindricks, Potpara et al. 2021).

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

VHF tritt häufig im Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Krankheiten auf, zu denen insbesondere die arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen zählen (Hindricks, Potpara et al. 2021). Hypertonus ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor für das Auftreten von VHF (Manolis, Rosei et al. 2012). In Abbildung 1 (Hindricks, Potpara et al. 2021) sind weitere Risikofaktoren für das Auftreten von VHF dargestellt.

Einleitung

Die primäre Form, bei der keine eindeutige Ursache für die Entstehung von VHF fassbar ist, wird als „idiopathisches Vorhofflimmern“ bezeichnet (Schotten, Dobrev et al. 2006). Hier wird von einer genetischen Prädisposition ausgegangen (Schotten, Dobrev et al. 2006, Olesen, Nielsen et al. 2014).

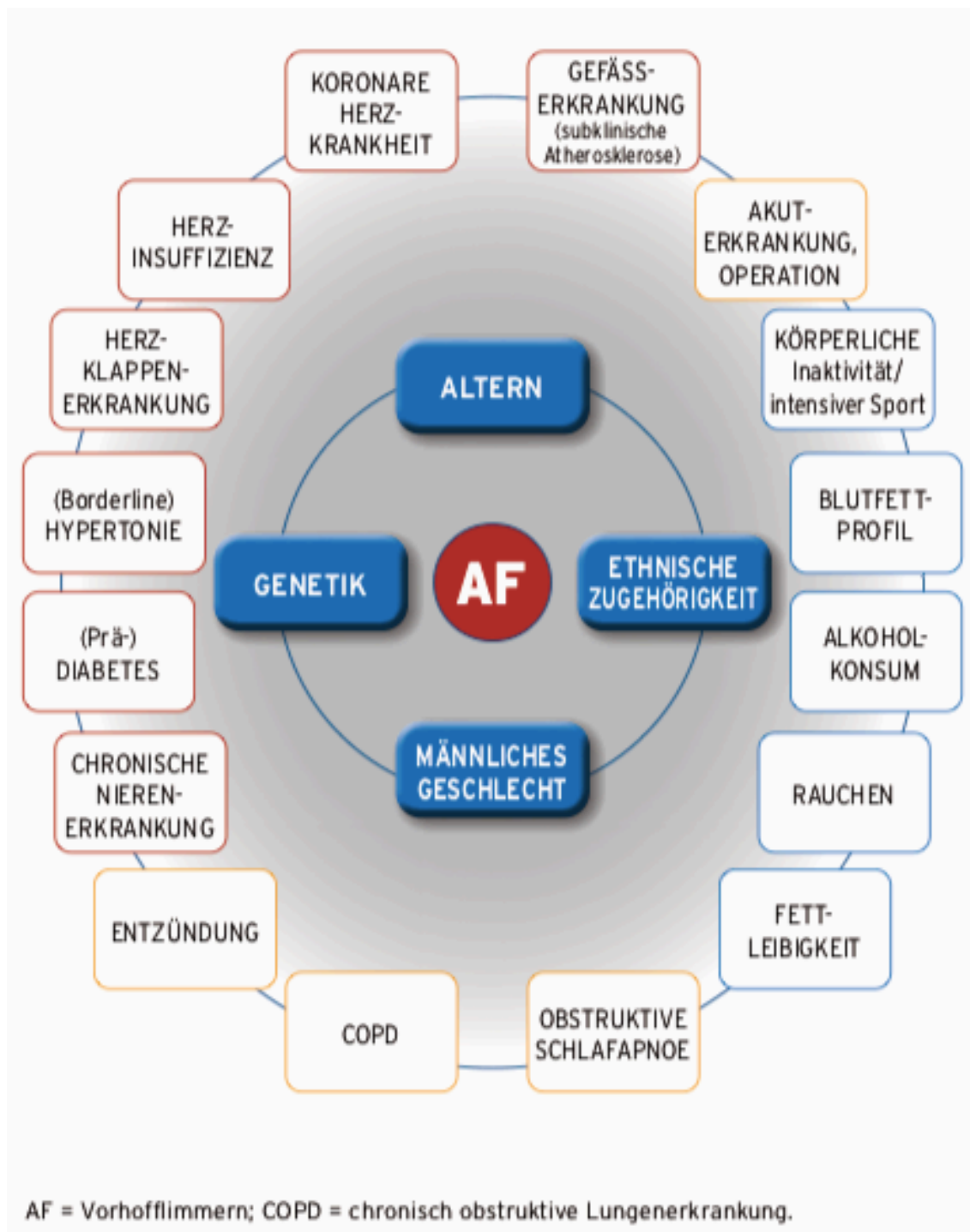


Abbildung 1: Zusammenfassung der Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern

Quelle: ESC Leitlinien 2020 (Hindricks, Potpara et al. 2021)

Einleitung

Die Mechanismen von VHF sind noch nicht vollständig verstanden (Hindricks, Potpara et al. 2021). Zu der Pathogenese des VHF gibt es mehrere pathophysiologische Konzepte. Bei einem Konzept spielen zwei Hauptfaktoren eine Rolle: Zum einen die Trigger, die das VHF induzieren und zum anderen das atriale Myokard, das in Form eines Substrats zur Aufrechterhaltung und Persistenz beiträgt (Mewis, Riessen et al. 2006). Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass VHF häufig mit anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert ist (Benjamin, Levy et al. 1994, Benjamin, D'Agostino et al. 1995), weil diese zur Substratentstehung für VHF beitragen (Schotten, Dobrev et al. 2006). Das VHF kann sich auch selbst durch elektrophysiologische Veränderungen im Vorhofmyokard aufrechterhalten (Goette and Oeff 2005, Schotten, Dobrev et al. 2006), denn fokale oder diffuse Verletzungen des atrialen Myokards können VHF induzieren (Chimenti, Russo et al. 2010). Somit können sowohl das VHF selbst als auch die zugrunde liegende Herzerkrankung für die Entstehung des arrhythmogenen Substrats verantwortlich sein (Allessie, Ausma et al. 2002).

Ein anerkanntes Konzept basiert auf dem Vorhandensein von Reentry-Kreisen, durch die das VHF aufrechterhalten wird (Goette and Oeff 2005). Haïssaguerre et al. (Haïssaguerre, Jaïs et al. 1998) zeigten in ihrer Studie, dass die PV als wichtigste Quelle für die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF gelten. Es werden jedoch noch weitere PV-unabhängige atriale Strukturen beschrieben, die sowohl bei der Initiierung als auch bei der Aufrechterhaltung von VHF eine Rolle spielen (Tsai, Tai et al. 2000, Katritsis, Ioannidis et al. 2001, Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Yorgun, Canpolat et al. 2017). Hierzu zählen unter anderem die obere Hohlvene, das Marshall-Band, die posteriore Wand des linken Vorhofs (LA), der Sinus coronarius oder die Crista terminalis (Di Biase, Santangeli et al. 2013). Zudem wurde in der von Di Biase et al. (Di Biase, Burkhardt et al. 2010) veröffentlichten Studie das LAA als ein möglicher Ort der VHF- Initiierung beschrieben. Das LAA kann somit das VHF triggern und aufrechterhalten. Diese Beobachtung zeigte sich auch in der Publikation von Zhao et al., bei der extrapulmonale Trigger häufig sind und diese insbesondere bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer (LV) Funktion bei über 50% aus dem LAA nachweisbar sind (Zhao, Di Biase et al. 2016, Bellmann, Tilz et al. 2017).

Bei Patienten mit VHF besteht ein erhöhtes Sterberisiko, eine hohe Morbidität und verminderte Lebensqualität (Hindricks, Potpara et al. 2021). In der folgenden Tabelle sind die mit VHF verbundenen klinischen Ereignisse dargestellt.

Einleitung

Ereignis	Häufigkeit
Tod	Erhöhte Mortalität (1,5 bis 3,5-fach erhöht)
Schlaganfall	20–30% aller ischämischen Schlaganfälle sind durch VHF hervorgerufen
Krankenhausaufenthalte	Jährlich 10–40% der VHF-Patienten
Lebensqualität	> 60 % der Patienten beeinträchtigt
Linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz	Bei 20–30% wird eine linksventrikuläre Dysfunktion beobachtet
Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz	Hazard Ratio 1,4/1,6

Tabelle 2: Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (modifiziert nach ESC Leitlinien 2020 (Hindricks, Potpara et al. 2021))

Ein weiterer wichtiger Punkt beim VHF ist das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen. Die Thrombusentstehung im LAA ist durch die Virchow-Trias zu erklären (Watson, Shantsila et al. 2009). Bei VHF-Patienten ist die reduzierte Flußgeschwindigkeit im LAA und die daraus resultierende Stase ein essenzieller Faktor bei der Entstehung von Thromben im LAA (Goldman, Pearce et al. 1999).

Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall steigt mit dem Alter (Hindricks, Potpara et al. 2021). Das Schlaganfallrisiko ist bei VHF um das Fünffache erhöht (Hindricks, Potpara et al. 2021) und liegt bei VHF-Patienten bei etwa 5% pro Jahr (N.a. 1994, Mattle 2003, Mattle, Schwerzmann et al. 2003, Rillig, Heeger et al. 2015). Ca. 20–30% ischämischer Schlaganfälle sind durch VHF hervorgerufen (Perera, Vanassche et al. 2016, Hindricks, Potpara et al. 2021). Oft gehen Schlaganfälle bei VHF-Patienten mit einem schwereren Verlauf einher und zeigen eine hohe Morbidität und Mortalität (Lin, Wolf et al. 1996, Rillig, Heeger et al. 2015). Patienten mit VHF haben ein 3,5-fach erhöhtes Sterberisiko (Magnussen, Niiranen et al. 2017). Aufgrund dessen nimmt die

Einleitung

Schlaganfallprophylaxe eine entscheidende Rolle in der Therapie von VHF ein. Die Abschätzung des Schlaganfall-Risikos erfolgt hierbei anhand des CHA2DS2-VASc-Risikoscores (Hindricks, Potpara et al. 2021). Dieser Score besteht aus klinischen Parametern und beinhaltet entsprechend der Buchstaben folgende Parameter und Punkteverteilung:

Score	Parameter	Punkte
C	Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A2	Alter \geq 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S2	Schlaganfall/ TIA (transitorische ischämische Attacke)	2 Punkte
V	Gefäßerkrankung (früherer Herzinfarkt/ pAVK)	1 Punkt
A	Alter 65-74 Jahre	1 Punkt
Sc	Weibliches Geschlecht	1 Punkt

Tabelle 3: Schlaganfall- Risikobewertung (modifiziert nach den ESC Leitlinien 2020 (Hindricks, Potpara et al. 2021))

Ist der CHA2DS2VASc-Score bei Männern = 0 oder Frauen = 0 oder 1, liegt ein niedriges Schlaganfallrisiko vor und es ist keine Antikoagulation notwendig (Hindricks, Potpara et al. 2021). Nach den aktuellen Leitlinien sollte bei diesen Patienten die erste Risiko-Neubewertung nach vier bis sechs Monaten erfolgen (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Bei einem Score \geq 2 für Männer und \geq 3 für Frauen besteht ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, weshalb eine orale Antikoagulation (OAK) empfohlen ist und wovon eindeutig profitiert wird (Hindricks, Potpara et al. 2021). Wenn bei Patienten nur 1

Einleitung

Risikofaktor vorliegt (CHA2DS2VASc-Score Männer = 1 und Frauen = 2), sollte ebenfalls, unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und je nach Wunsch des Patienten, eine OAK erfolgen (Hindricks, Potpara et al. 2021). Bereits 1990 konnte die hohe Wirksamkeit der OAK bei der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-rheumatischem VHF gezeigt werden (Singer, Hughes et al. 1990). Nach den aktuellen Leitlinien werden zur Schlaganfallprävention direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) gegenüber Vitamin K-Antagonisten (VKA) empfohlen (Hindricks, Potpara et al. 2021). DOAK weisen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu OAK auf (Ruff, Giugliano et al. 2014).

Jedoch beinhaltet der CHA2DS2VASc-Score lediglich das Risiko für einen Schlaganfall. Es gibt jedoch eine erhebliche Anzahl von Patienten, bei denen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos eine dauerhafte OAK kontraindiziert sein kann (Zimmermann and Landmesser 2020). Um das Blutungsrisiko ebenfalls abschätzen zu können gibt es den HAS-BLED-Score (Hindricks, Potpara et al. 2021). Dieser berücksichtigt sieben Parameter und soll eine Entscheidungshilfe zur adäquaten Antikoagulation darstellen.

Score	Parameter	Punkte
H	Hypertonie (systolisch > 160 mmHg)	1 Punkt
A	Abnormale Nieren- und/ oder Leberfunktion	1 Punkt für jede
S	Schlaganfall	1 Punkt
B	Blutungsgeschichte/veranlagung	1 Punkt
L	Schwankende/labile INR (International Normalized Ratio) - Werte	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	Medikamenteneinnahme oder Alkohol	1 Punkt für jede

Tabelle 4: Blutungsrisiko- Bewertung (modifiziert nach den ESC Leitlinien 2020 (Hindricks, Potpara et al. 2021))

Einleitung

Die maximal erreichbare Punktzahl in diesem Score beträgt 9 Punkte. Ab einem Score ≥ 3 liegt für den Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko vor (Hindricks, Potpara et al. 2021). Jedoch ist ein zu hoher HAS-BLED-Score selten ein Grund, eine Behandlung mit einem OAK abzulehnen bzw. abzuberechnen (Hindricks, Potpara et al. 2021). Er dient vielmehr als eine Hilfe, um ein geeignetes Antikoagulans zu wählen und die Sorgfalt während der Überwachung der Behandlung zu gewährleisten (Darius, Bosch et al. 2013).

2.1.4 Diagnostik

Das wichtigste Werkzeug zur Erkennung eines VHF ist das Elektrokardiogramm (EKG). Hier zeigen sich irreguläre RR-Intervalle ohne eindeutig abgrenzbare und erkennbar sich wiederholende P-Wellen (Hindricks, Potpara et al. 2021). Da es wie oben beschrieben auch oft zu asymptomatischen VHF-Episoden kommen kann, sollte zur weiteren Diagnostik ein Langzeit- EKG (LZ-EKG) erfolgen. Dieses scheint auch bei einem ischämischen Schlaganfall ohne bereits vorliegende VHF-Diagnose und bei älteren Patienten sinnvoll (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Um die Diagnose des VHF zu stellen, müssen die oben genannten Kriterien in einem standardmäßigen 12-Kanal-EKG oder im 1-Kanal-EKG von ≥ 30 Sekunden dokumentiert sein (Hindricks, Potpara et al. 2021). Anhand der folgenden Abbildung sind das unregelmäßige R-R- Intervall und die damit einhergehende absolute Arrhythmie erkennbar.

Einleitung

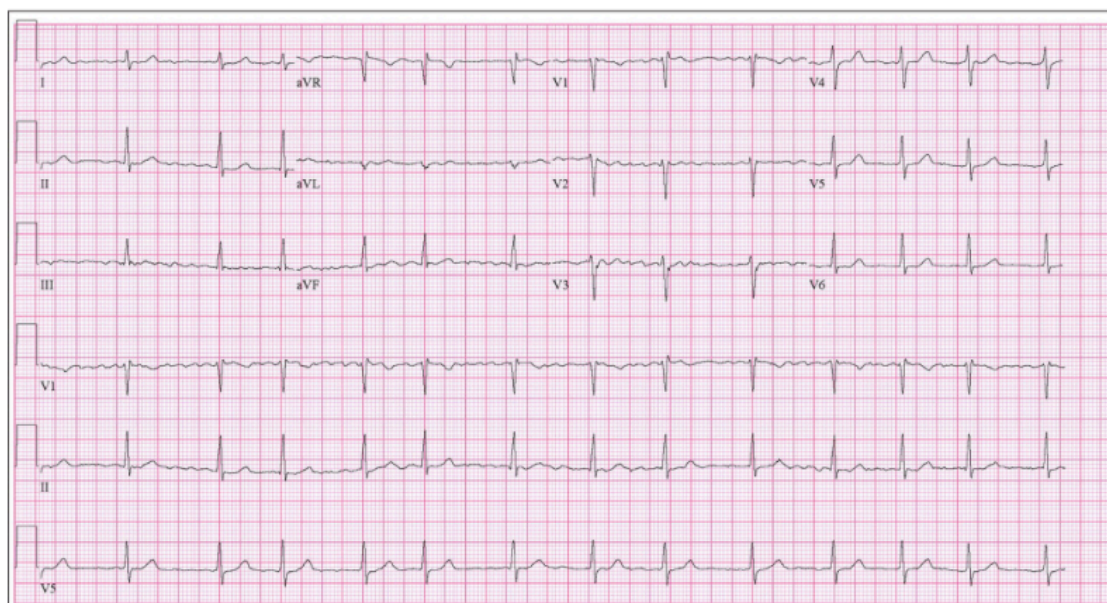


Abbildung 2: Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm

Quelle: Gutierrez, C. and D. G. Blanchard (2016). "Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation." *Am Fam Physician* 94(6): 442-452. (Gutierrez and Blanchard 2016)

2.1.5 Therapie

Nach den neuen Leitlinien (Hindricks, Potpara et al. 2021) sollte eine ganzheitliche Behandlung von Patienten mit VHF erfolgen. Hierzu dient der ABC- Pfad, um eine optimale Behandlung zu gewährleisten und das Therapieergebnis zu verbessern (Hindricks, Potpara et al. 2021).

ABC steht dabei für:

- A: Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe
- B: bessere Symptombehandlung
- C: Kardiovaskuläre und Komorbiditätsoptimierung (Hindricks, Potpara et al. 2021)

Bei der Symptomkontrolle des VHF kann zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle unterschieden werden (Hindricks, Potpara et al. 2021). Bei der Rhythmuskontrolle besteht das Ziel darin den SR wiederherzustellen und ein VHF-Rezidiv zu verhindern. Bei der Frequenzkontrolle wird auf eine angemessene Frequenz während des VHF geachtet (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Einleitung

Für welche der beiden Optionen man sich entscheidet, muss individuell abgewogen werden. Frühere Studien zeigten keinen Überlebensvorteil der Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle (Wyse, Waldo et al. 2002). Hingegen zeigte die neuere multizentrische randomisierte Studie EAST-AFNET 4 (Kirchhof, Camm et al. 2020), dass eine frühzeitige Therapie zur Rhythmuskontrolle mit einem vermindertem kardiovaskulären Folgerisiko verbunden ist.

Die medikamentöse frequenzregulierende Therapie kann durch verschiedene Medikamente erfolgen und richtet sich hierbei auch nach den Komorbiditäten der Patienten (Hindricks, Potpara et al. 2021). Hierzu zählen bei Erstlinientherapie Betablocker oder Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonist (Hindricks, Potpara et al. 2021). Eine optimale Zielherzfrequenz ist noch nicht klar definiert, jedoch sollte eine Ruhe-Herzfrequenz $< 110/\text{min}$ als initiale Ziel-Herzfrequenz zur frequenzregulierenden Therapie angestrebt werden (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Sollte trotz medikamentöser Therapie kein Erfolg erreicht werden, kann die Ablation des AV-Knotens mit nachfolgender Schrittmacherimplantation zur Symptomlinderung erwogen werden, wodurch eine effektive Regulierung der Herzfrequenz erreicht wird (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Auf Grundlage der neusten Leitlinien (Hindricks, Potpara et al. 2021) eignet sich zur Rhythmustherapie bei VHF unter anderem die medikamentöse Kardioversion, die elektrische Kardioversion oder die interventionelle Katheterablation. Eine medikamentöse Kardioversion erfolgt mittels Klasse IC- oder Klasse III-Antiarrhythmika (zum Beispiel Amiodaron) (Hindricks, Potpara et al. 2021). Die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion kann durch antiarrhythmische Vormedikation erleichtert werden (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Einleitung

2.1.5.1 Ablation

Wenn die medikamentöse Therapie keinen Erfolg verspricht, gibt es eine Mehrzahl an Ablationsstrategien, um eine Rezidivfreiheit von VHF zu erzielen. Dabei zielt jede eingesetzte chirurgische Therapie auf eine Zerstörung/Verödung des Muskelgewebes, wodurch es durch Narbenentstehung zu einer Unterbrechung der elektrischen Impulsausbreitung kommt (Hanke and Sievers 2011).

Die Katheterablation ist eine etablierte therapeutische Option, insbesondere bei Patienten mit Medikamenten-refraktärem VHF (Natale, Raviele et al. 2007, January, Wann et al. 2014, Yorgun, Canpolat et al. 2017, Wazni, Dandamudi et al. 2021). Der Eckpfeiler in der ablativen Therapie von VHF ist die PVI (Calkins, Kuck et al. 2012, January, Wann et al. 2014, Kuck, Brugada et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017, Hindricks, Potpara et al. 2021). Sie hat sich als effektive Behandlungsmethode von symptomatischem, therapierefraktärem paroxysmalem VHF etabliert (Linhart, Bellmann et al. 2009, Ouyang, Tilz et al. 2010, Rottner, Bellmann et al. 2020) und bietet eine sichere und überlegene Alternative zur medikamentösen Therapie (Di Biase, Mohanty et al. 2016, Bordignon, Chen et al. 2019, Rottner, Bellmann et al. 2020, Andrade, Wells et al. 2021, Hindricks, Potpara et al. 2021, Kuniss, Pavlovic et al. 2021, Packer, Piccini et al. 2021, Pavlovic, Chierchia et al. 2021, Wazni, Dandamudi et al. 2021), weshalb sie als Erstlinientherapie zur Rhythmuserhaltung erwogen werden sollte (Hindricks, Potpara et al. 2021). Zudem zeigte sich in der CABANA Studie, dass durch die Katheterablation eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird. (Mark, Anstrom et al. 2019)

Das Prinzip der kathetergestützten PVI besteht darin, die PV antral vom LA aufzusuchen und elektrisch zu isolieren, damit die leitfähigen Myokardextensionen zwischen PV und LA unterbrochen werden (Haïssaguerre, Jaïs et al. 1998, Ouyang, Bänsch et al. 2004, Heeger, Kuck et al. 2017). Die PV beherbergen proximal zum Herzen myokardiale Fasern mit abnormer Aktivität, die das VHF triggern und aufrechterhalten können. Hierbei erfolgt die PVI in der Regel mit RF oder CB (Kuck, Brugada et al. 2016, Hindricks, Potpara et al. 2021). Die CB-Ablation ist sicher und liefert vergleichbare Ergebnisse wie die RF-Ablation (Metzner, Reissmann et al. 2014). Dies konnte in der „FIRE AND ICE“-Studie bestätigt werden (Kuck, Brugada et al. 2016).

Einleitung

Obwohl die langfristige Erfolgsrate der PVI, sowohl mit RF als auch mit CB, bei Patienten mit paroxysmalen VHF gut ist (Bhargava, Di Biase et al. 2009, Metzner, Reissmann et al. 2014, Gökođlan, Mohanty et al. 2016), waren die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit persistierenden VHF eher vermindert (Tilz, Rillig et al. 2012, Boveda, Metzner et al. 2018, Clarnette, Brooks et al. 2018). Eine Verbesserung der Ergebnisse kann durch die ergänzende antiarrhythmische Therapie erreicht werden (Clarnette, Brooks et al. 2018). Dennoch wurden zusätzlich zur PVI umfangreichere Ablationsstrategien evaluiert, zu denen zum Beispiel die Erzeugung linearer Läsionen oder die Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAEs) zählen (Nademanee, McKenzie et al. 2004, Verma, Mantovan et al. 2010, Verma 2011).

Mögliche Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer Katheterablation stehen, sind in der folgenden Tabelle beschrieben.

Einleitung

Schwere der Komplikationen	Art der Komplikationen	Häufigkeit
Lebensbedrohliche Komplikationen	• Periprozeduraler Tod	<0,2 %
	• Ösophagus-Verletzung (Perforation/Fistel)	<0,5 %
	• Periprozeduraler Schlaganfall (einschließlich TIA/ Luftembolie)	<1 %
	• Herztamponade	1-2 %
Schwere Komplikationen	• Pulmonalvenenstenose	<1 %
	• Anhaltende Phrenikusparese	1-2 %
	• Gefäßkomplikationen	2-4 %
	• Andere schwerwiegende Komplikationen	~ 1%
Andere mittel- oder mittelschwere Komplikationen		1-2 %
Unklare Bedeutung	• Asymptomatische zerebrale Embolie (stiller Schlaganfall)	5-20 %
	• Strahlenbelastung	

Tabelle 5: Komplikationen in Zusammenhang einer Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern (modifiziert nach ESC Leitlinien 2016 (Kirchhof, Benussi et al. 2016))

Wichtig hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass mehrere Risikofaktoren die Ergebnisse einer VHF- Katheterablation beeinflussen können und zu einer höheren Rezidivrate prädisponieren, weshalb eine aggressive Kontrolle der modifizierbaren Risikofaktoren

Einleitung

wichtig sein kann, um die Rezidivrate zu senken und zu einer Optimierung des Erfolges der VHF- Katheterablation beizutragen (Hindricks, Potpara et al. 2021). Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Adipositas, Alkohol- und Nikotinkonsum (Hindricks, Potpara et al. 2021). Ein aggressives Management der Risikofaktoren verbessert den langfristigen Erfolg der Ablation (Pathak, Middeldorp et al. 2014).

Daher wird vor einer optionalen VHF- Katheterablation empfohlen, die oben genannten Komplikationsrisiken und die wichtigsten Risikofaktoren eines VHF-Rezidivs zu berücksichtigen (Hindricks, Potpara et al. 2021).

2.1.5.1.1 Das linke Vorhofohr als mögliches Ablationsziel

Das LAA ist eine Ausstülpung aus dem LA. Das LAA liegt anterior im atrioventrikulären Sulcus in unmittelbarer Nähe der linken Zirkumflexarterie, des linken N. phrenicus und der linken PV (Moore and Persaud 1998, Douglas, Jongbloed et al. 2006, Wang, Di Biase et al. 2010, Di Biase, Santangeli et al. 2012). Embryologisch ist das LAA ein Überrest des ursprünglichen LA (Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Zimmermann and Landmesser 2020). Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass das LAA anatomische und physiologische Abweichungen zum LA darstellt. Es ist eine komplexe Struktur mit unterschiedlichen anatomischen, physiologischen und elektrischen Eigenschaften (Nishimura, Lupercio-Lopez et al. 2019).

Die Form des LAA zeigt eine große Variabilität. In der von Di Biase et. al (Di Biase, Santangeli et al. 2012) erfolgten Studie wurde das LAA mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie in 4 verschiedene morphologische Typen eingeteilt:

- Chicken wing (48 %)
- Cactus (30 %)
- Windsock (19%) und
- Cauliflower (3%)

Einleitung

Auf der Grundlage von Echokardiographie- und Autopsiestudien wurde gezeigt, dass das LAA bei mehr als 90% der Patienten mit nicht-valvulärem VHF die Quelle von Thromben darstellt (Aberg 1969, Stoddard, Dawkins et al. 1995, Blackshear and Odell 1996, Holmes, Reddy et al. 2009). Das LAA gilt jedoch nicht nur als Ursprungsort für die Entstehung intrakardiale Thromben, sondern auch als möglicher Trigger für atriale Tachyarrhythmien bzw. VHF (Di Biase, Burkhardt et al. 2010). Der embryologische Ursprung legt nahe, dass das LAA, ähnlich wie die PVs, VHF initiieren kann (Moore and Persaud 1998, Di Biase, Burkhardt et al. 2010).

Daher könnte die LAAEI eine Behandlungsoption bei PVI- Nonrespondern darstellen (Fink, Schlüter et al. 2018), denn ein stabiler SR kann bei einer Mehrzahl von Patienten mit persistierendem oder lang-anhaltend persistierendem VHF nicht alleine durch eine PVI erreicht werden (Tilz, Rillig et al. 2012, Rillig, Tilz et al. 2016). Somit ist das LAA ein vielversprechendes zusätzliches Ziel für weitere Ablationsstrategien (Brooks, Stiles et al. 2010, Reissmann, Rillig et al. 2017).

Zur LAAEI sind verschiedene Verfahren beschrieben. Hierzu zählen unter anderem eine segmentale und kreisförmige Isolierung des LAA (Di Biase, Burkhardt et al. 2010). Gleichzeitig bietet die „wide-area“ LAAEI, mit dem Ziel einer bidirektionalen Blockierung einer sog. anterioren Linie und einer Mitralisthmuslinie zusätzlich zur PVI, eine alternative Strategie (Reissmann, Rillig et al. 2017).

In der folgenden Abbildung sind die verschiedenen Möglichkeiten zur LAAEI dargestellt.

Einleitung

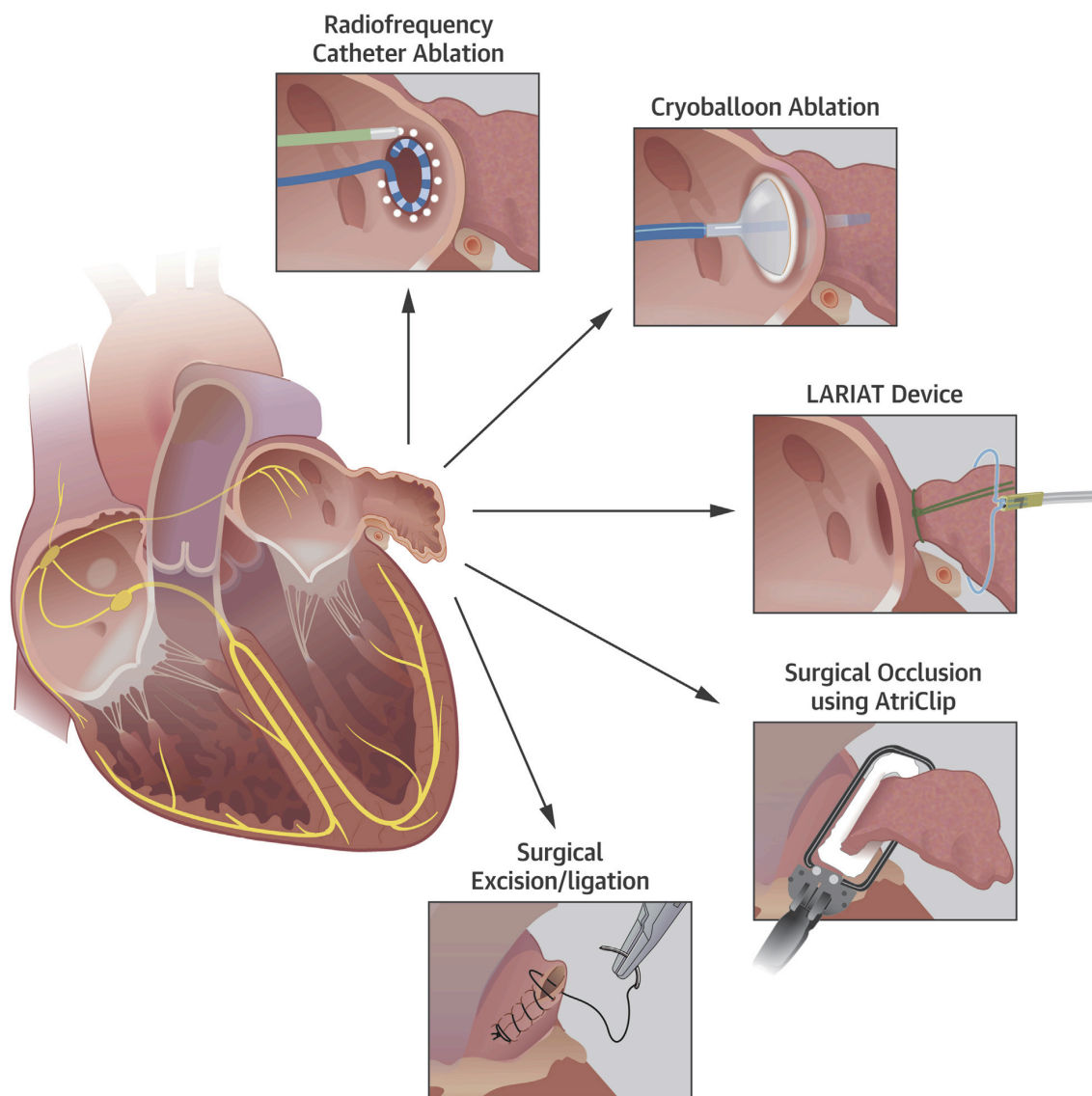


Abbildung 3: Verfahren der elektrischen Isolierung des linken Vorhofes

Quelle: Nishimura, M., F. Lupercio-Lopez and J. C. Hsu (2019). "Left Atrial Appendage Electrical Isolation as a Target in Atrial Fibrillation." *JACC Clin Electrophysiol* 5(4): 407-416. (Nishimura, Lupercio-Lopez et al. 2019)

In Abbildung 4 wird eine dreidimensionale Darstellung einer „wide-area“ LA AEI mittels RF dargestellt (Reissmann, Rillig et al. 2017). Hierbei erfolgt zusätzlich zur PVI die Anlage linksatrialer linearer Läsionen, zu denen die „anteriore Linie“ (verbindet den Mitralannulus und die rechte obere PV) die „Mitralisthmuslinie“ (zwischen Mitralannulus und den linken PVs) und in Einzelfällen auch eine linksatriale Dachlinie (zwischen linker und rechter oberer PV) zählen. Zusätzlich kann die LA AEI durch die Ablation von CFAEs erreicht werden (Rillig, Tilz et al. 2016).

Einleitung

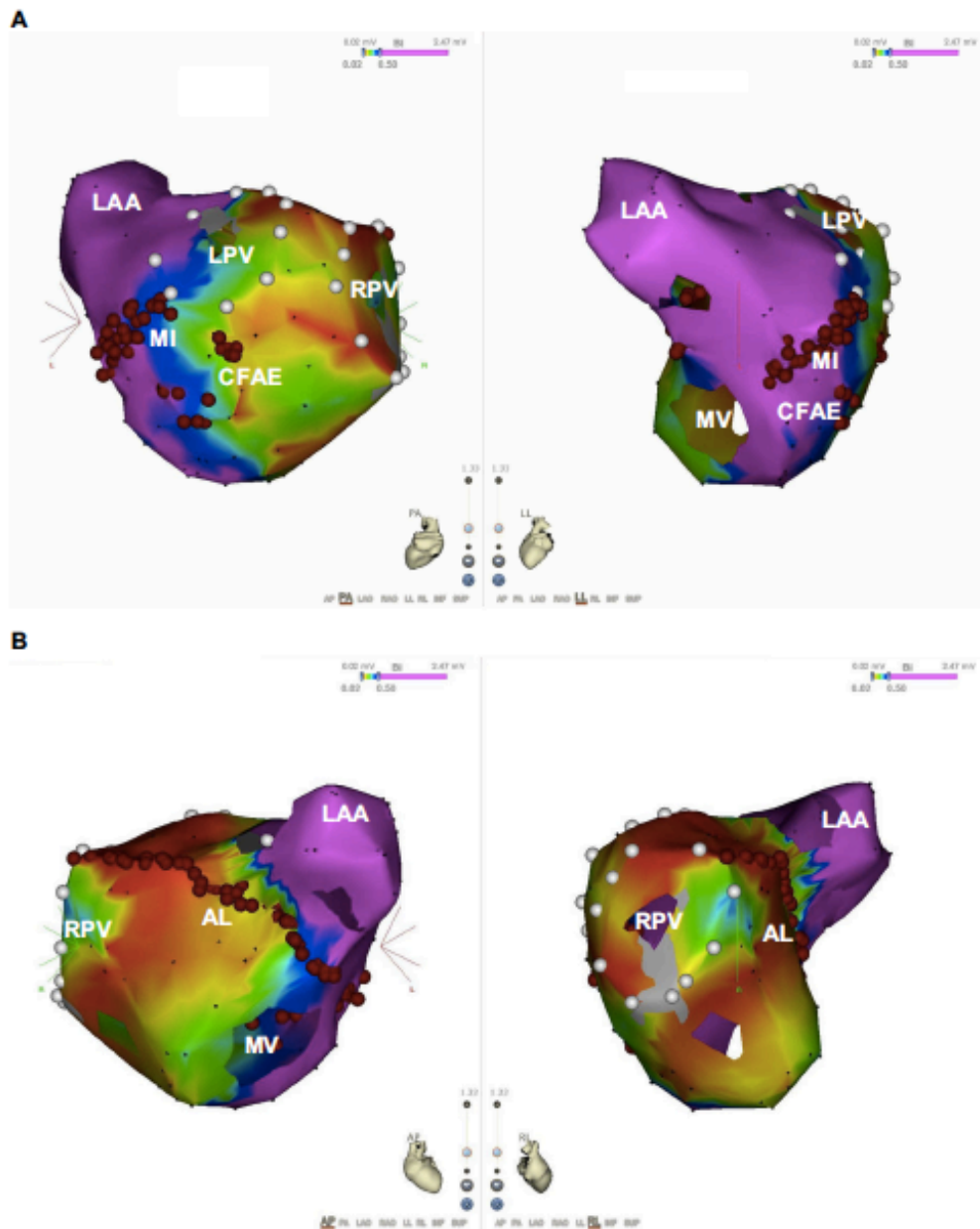


Abbildung 4: Die „wide- area“ elektrische Isolation des linken Vorhofes

Dreidimensionale Darstellung vom linken Vorhof in A) posteroanterior (links) und left lateral (rechts) Ansicht und B) anteroposterior (links) und right lateraler (rechts) Ansicht;

A: Die weißen Punkte stellen die zuvor isolierten septalen und lateralen PVs dar. Zwischen der unteren PV und dem Mitralanulus wurde eine Mitralthmus-Linie (rote Punkte) erzeugt. Die Ablation von CFAEs (markiert mit roten Punkten) wurde während des VHF unterhalb der linken unteren Lungenvene durchgeführt.

B: Zusätzlich wurde eine vordere Linie erzeugt, die den Mitralanulus und die rechte obere PV verbindet.

AL: vordere Linie; CFAE: komplex fraktionierter Atrialektrogramme; LAA: linkes Vorhofohr; LPV: linke PV; MI: Mitralthmus; RPV: rechte PV; MV: Mitralklappe

Quelle: Reissmann, B., A. Rillig, E. et al. (2017). "Durability of wide-area left atrial appendage isolation: Results from extensive catheter ablation for treatment of persistent atrial fibrillation." Heart Rhythm 14(3): 314-319.(Reissmann, Rillig et al. 2017)

Einleitung

Die LA AEI kann auch mittels Kältetherapie erfolgen. Hierbei erfolgt die LA AEI mittels CB. Der CB (hierbei kann der CB unterschiedlicher Generationen benutzt werden) wird zum LAA-Antrum geführt und anschließend gekühlt. Dabei kann die LAA-Gefrierzeit variieren und je nach Ermessen des Untersuchers unterschiedlich angewendet werden.

Es besteht jedoch nach LA AEI ein erhöhtes Risiko zur Thrombusentstehung im LAA (Rillig, Tilz et al. 2016). Die LA AEI kann zu einer elektromechanischen Dissoziation führen, welche die Thrombusbildung weiter fördern und so zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos führen kann (Rillig, Tilz et al. 2016, Nishimura, Lupercio-Lopez et al. 2019). Die Bildung eines LAA-Thrombus wurde bereits innerhalb von 24 Stunden nach LA AEI beschrieben (Tilz, Liosis et al. 2019). Bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risikoprofil und bestehender Kontraindikation gegen eine langfristige Antikoagulation bei erhöhtem Blutungsrisiko kann die Indikation zum LAAC erwogen werden (Zimmermann and Landmesser 2020, Hindricks, Potpara et al. 2021). In den aktuellen Leitlinien der ESC (Hindricks, Potpara et al. 2021) wird jedoch nur eine Klasse-IIb-Level B-Empfehlung zum LAAC ausgesprochen. Der Hintergrund dieser zurückhaltenden Empfehlung in den Leitlinien beruht auf der Tatsache, dass bisher nur sehr wenig Daten aus randomisierten Studien vorliegen (Zimmermann and Landmesser 2020).

Die Option des LAAC ist besonders von Bedeutung, weil aus der großen GARFIELD-AF Studie hervorging, dass 30 % der Patienten mit VHF nicht antikoaguliert waren (Kakkar, Mueller et al. 2012, Martin, Siegal et al. 2019). Zudem haben Schlaganfallpatienten mit VHF, die keine OAK einnehmen, eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren einen erneuten Schlaganfall zu erleiden (Häusler, Landmesser et al. 2015, Häusler, Endres et al. 2020). Daher stellt der LAAC für Patienten mit VHF, die ein relevantes Schlaganfallrisiko, erhöhtes Blutungsrisiko und/oder eine absolute Kontraindikation für eine langfristige OAK haben, eine Alternative zur OAK zur Schlaganfallprävention dar (Horstmann, Zugck et al. 2014, Häusler, Landmesser et al. 2015). Dies konnte in der ASAP Studie bestätigt werden, in der eine deutliche Senkung der Rate ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit Kontraindikation zur OAK zu beobachten war (Reddy, Möbius-Winkler et al. 2013). In der randomisierten Studie PROTECT-AF (Fountain, Holmes et al. 2006, Holmes, Reddy et al. 2009) konnte eine Nichtunterlegenheit des perkutanen LAAC gegenüber einer Warfarin-Therapie gezeigt werden. Nach 3,8 Jahren Beobachtungzeit konnte für den

Einleitung

LAAC sowohl eine Nichtunterlegenheit als auch eine Überlegenheit für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, systemischer Embolie, und kardiovaskulärem Tod, sowie eine Überlegenheit bei kardiovaskulärer und Gesamtmortalität beobachtet werden (Reddy, Sievert et al. 2014).

In der PREVAIL- Studie (Holmes, Kar et al. 2014) konnte eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des sekundären Endpunktes (ischämischer Schlaganfall und systemische Embolie >7 Tage) im Vergleich zur Warfarin-Gruppe erreicht werden. Hier zeigte sich jedoch keine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären Endpunkts (Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem/ungeklärtem Tod). In einer Metaanalyse (Reddy, Doshi et al. 2017), bei der die 5-Jahres-Ergebnisse der PREVAIL-Studie mit den 5-Jahres-Ergebnissen der PROTECT AF-Studie kombiniert wurden, konnte gezeigt werden, dass der LAAC (mit dem Watchman- Device) äquivalent zur Warfarin-Therapie hinsichtlich der Schlaganfallprävention ist. Zudem wurde eine Verringerung schwerer Blutungen, insbesondere hämorrhagischer Schlaganfälle und Mortalität beobachtet (Reddy, Doshi et al. 2017). In der randomisierten PRAGUE-17 Studie zeigte sich hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall/TIA, klinisch signifikanten Blutungen und kardiovaskulären Tod bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und erhöhtem Blutungsrisiko der LAAC der DOAK nicht unterlegen (Osmancik, Herman et al. 2020). Dies konnte auch im Langzeit Follow-up nach 3,5 Jahren beobachtet werden (Osmancik, Herman et al. 2022).

Es existieren verschiedene Techniken zum LAAC, der endokardial, epikardial oder chirurgisch erfolgen kann. Beim endokardialen Verschluss, bei dem der LAAC rein mechanisch erfolgt, unterscheidet man insbesondere 2 Systeme (Zimmermann and Landmesser 2020):

- 1) Plug-LAA-Verschluss-System: besteht aus einem selbstexpandierenden Schirm, der das LAA verschließt (zum Beispiel WATCHMAN (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) oder WaveCrest (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA))
- 2) Pacifier-principile-LAA-Verschluss-System: bestehen aus einer luminalen Scheibe und einer Verankerungseinheit (zum Beispiel AMPLATZER Amulet und Cardiac Plug (beide Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) und Lambre (Lifetech, Shenzhen, China) (Zimmermann and Landmesser 2020))

Einleitung

Beim endokardialen Verschlussystem muss jedoch das Risiko einer Thrombusauflagerung an dem System und die Embolisations- und Erosionsgefahr beachtet werden (Zimmermann and Landmesser 2020). Zudem ist eine lebenslange Acetylsalicylsäure (ASS) Monotherapie empfohlen (Hindricks, Potpara et al. 2021).

Das LARIAT-Device (SentreHeart, Redwood City, CA, USA) bietet eine epikardiale LAAC-Methode. Bei diesem Verfahren wird das LAA kathetergestützt epikardial ligiert (Zimmermann and Landmesser 2020) und führt im Verlauf zu einer Atrophie und Fibrose des verschlossenen LAA (Lee, Bartus et al. 2010, Bartus, Morelli et al. 2014, Bellmann, Tilz et al. 2017). Es wurde gezeigt, dass der Ausschluss des linken Vorhofanhangs über den epikardialen Ansatz zu einer dauerhaften transmuralen Läsion führen kann, wodurch sowohl eine mechanische als auch eine elektrische Isolierung des LAA erreicht wird. (Bartus, Han et al. 2013, Massumi, Chelu et al. 2013, Bartus, Morelli et al. 2014, Han, Bartus et al. 2014, Lee, Lakkireddy et al. 2015). In der von Han et al. publizierten Studie zeigte sich nach LAAC eine geringere Inzidenz von VHF, sodass dem epikardialen LAAC eine potenzielle antiarrhythmische Wirkung zuzuordnen ist (Han, Bartus et al. 2014). Ein weiterer Vorteil des LAAC mittels LARIAT-Device besteht darin, dass – anders als beim endokardialen Verschluss- kein Fremdkörper eingebracht wird, wodurch kein Risiko einer Embolisation oder Erosion und damit ein potentiell reduziertes Risiko einer Thrombusauflagerung bestehen (Zimmermann and Landmesser 2020). Hierdurch kann möglicherweise auf eine lebenslange ASS-Therapie verzichtet werden (Fink, Metzner et al. 2015). Somit eignet sich diese LAAC-Methode vor allem bei Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur postprozeduralen oralen Antikoagulation besteht oder deren LAA-Anatomie ungeeignet für einen endokardialen Verschluss ist (Zimmermann and Landmesser 2020). Zudem zeigte sich in der von Lakkireddy et al. (Lakkireddy, Afzal et al. 2016) durchgeführten Studie mit 712 Patienten ein vollständiger LAAC in 98% der Patienten. Es zeigten sich jedoch bei einem relevanten Anteil der Patienten teils schwerwiegende Komplikationen in Form einer Perforation des LAA. (Miller, Gangireddy et al. 2014). Zudem besteht die Gefahr eines LAA- Lecks und der Entstehung eines LAA-Thrombus (Fink, Metzner et al. 2015).

Einleitung

In der folgenden Abbildung sind die verschiedenen endokardialen und epikardialen LAA-Device-Systeme dargestellt:

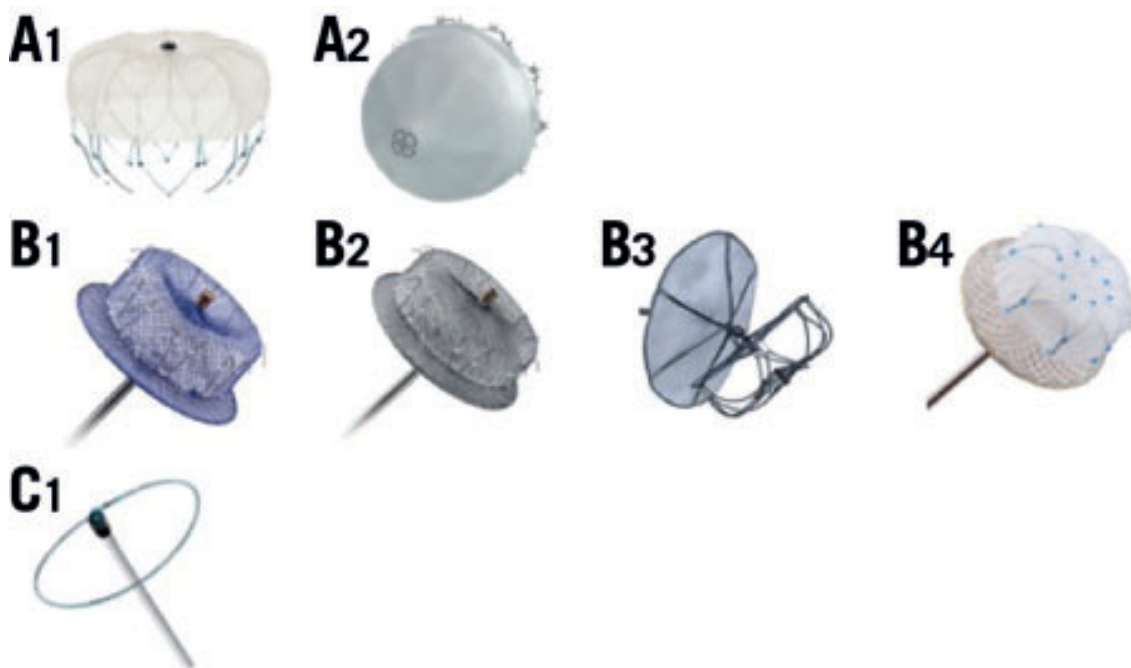


Abbildung 5: Verschlussysteme des linken Vorhofohres

Hier werden die verschiedenen LAA-Okkludergeräte dargestellt: A1) WATCHMAN (Boston Scientific). A2) WaveCrest (Biosense Webster). B1) Amulet (Abbott Vascular). B2) AMPLATZER Cardiac Plug (Abbott Vascular). B3) Ultraseal LAA Occluder (Cardia). B4) LAmBRE (Lifetech). C1) LARIAT (SentreHEART)

Quelle: Glikson et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13):1136. (Glikson, Wolff et al. 2020)

Der chirurgische Verschluss des LAA bietet eine große Verfahrensauswahl und erfolgt in der Regel bei Patienten mit bevorstehenden kardiochirurgischen Eingriffen (Kirchhof, Benussi et al. 2016, Zimmermann and Landmesser 2020). In einer von Boersma et. al (Boersma, Castella et al. 2012) erfolgten randomisierten klinischen Studie zeigte sich bei VHF-Patienten mit erweitertem LA, Bluthochdruck oder fehlgeschlagener früherer Katheterablation eine verbesserte Wirksamkeitsrate der minimal invasiven chirurgischen Ablation bei der Aufrechterhaltung von SR im Vergleich zur katheterbasierten PVI bei jedoch erhöhter Anzahl der prozedurbedingten unerwünschten Komplikationen (23,0% gegenüber 3,2%). Dem gegenüber zeigte sich in einer von Romanov et. al untersuchten Studie, in der die Erfolgsrate einer Kombination von PVI und chirurgischer Exzision des

Einleitung

LAA bei Patienten mit persistierenden VHF untersucht wurde, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der VHF-Freiheit (Romanov, Pokushalov et al. 2016, Bellmann, Tilz et al. 2017). Bellmann et. al (Bellmann, Tilz et al. 2017) sehen den Grund der schlechten antiarrhythmischen Wirkung des chirurgischem LAAC aufgrund einer nichtausreichenden Absetzung des LAA vom LA. Zudem ist der standardmäßige chirurgische Verschluss durch den Nahtverschluss in 30% der Fälle unvollständig (Gillinov 2008).

3. Material und Methodik

3.1 Einschlusskriterien

Zwischen Januar 2004 und Juni 2018 erfolgte bei Patienten eine LAAEI zur Behandlung von VHF bzw. ATs an der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg (II. Medizinische Klinik für Kardiologie, leitender Arzt der Klinik zum Zeitpunkt der Datenerhebung Professor Dr. med. Karl-Heinz Kuck, aktueller Leitender Arzt Professor Dr. med. Stephan Willems) und dem Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Lübeck (II. Medizinische Klinik, Direktor Professor Dr. Ingo Eitel, Sektionsleiter Elektrophysiologie Professor Dr. med. univ. Roland Richard Tilz).

Für diese Erhebung wurden die verfügbaren Verfahrens- und Follow-up-Daten analysiert. Die Patientenanalyse erfolgte retrospektiv und zur Analyse wurden die Patienteninformationen anonymisiert. Alle Patienten erklärten sich schriftlich mit dem Verfahren einverstanden. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikbehörde (Ärztammer Hamburg, Bearbeitungsnummer WF-61/17) genehmigt.

Die LAAEI erfolgte als empirischer Schritt, um das LAA als VHF-Trigger auszuschließen bzw. zur Beseitigung von LAA-Ektopie oder VHF-Trigger, die vom LA und LAA ausgehen und von LAA-assoziierten ATs nach vorheriger VHF-Ablation. Die klinischen Verläufe und therapeutischen Ansätze der Patienten zur Vorbeugung von Thromboembolien wurden systematisch analysiert.

3.2 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Erfassung der Arrhythmie rezidive nach LAAEI. Dieser Endpunkt wurde definiert als eine dokumentierte Episode > 30 Sekunden, die entweder symptomatisch war oder auf einem LZ-EKG und/oder 12 Kanal EKG dokumentiert werden konnte.

Der sekundäre Endpunkt war die Erfassung der Inzidenz intrakardialer Thromben nach LAAEI und die Prädiktorenanalyse hinsichtlich der Bildung intrakardialer Thromben und das Auftreten von Arrhythmie rezidiven nach LAAEI.

3.3 Elektrische Isolation und Verschluss des linken Vorhofohres

In unserem Patientenkollektiv erfolgte die LAAEI entweder mittels RF, im Sinne der "wide area"-LAAEI, dem Kryoballoon oder mittels Kombination beider Verfahren.

Bei allen Patienten unserer Studie erfolgte vor der Ablation eine transösophageale Echokardiographie (TEE), um das Vorhandensein intrakardialer Thromben beurteilen und ausschließen zu können. Bei vorbestehender oraler Antikoagulation mit einem VKA wurde diese mit einer INR von 2,0-3,0 fortgesetzt.

Bei vorbestehender Therapie mit DOAK wurde die Therapie 24 Stunden vor dem Eingriff beendet. Die Sedierung erfolgte mit Midazolam, Sufentanil und Propofol. Zusätzlich hierzu erfolgte die Gabe mit Heparin, um eine aktivierte Gerinnungszeit >300 Sekunden aufrechtzuerhalten.

Unter fluoroskopischer Führung wurde eine doppelte transeptale Punktion unter Verwendung einer modifizierten Brockenbrough-Technik und einer 8,5-F-Transseptalschleuse (SL 1, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN) durchgeführt.

Bei der wide-area LAAEI erfolgt zusätzlich zur PVI die Anlage linksatrialer linearer Läsionen. Dazu zählen die „anteriore Linie“, die den Mitralannulus und die rechte obere PV verbindet, und die Mitralisthmuslinie zwischen Mitralannulus und den linken PVs. Falls erforderlich, wurde eine epikardiale Ablation des Mitralisthmusbereichs innerhalb des Koronarvenensinus durchgeführt. In Einzelfällen ist auch eine linksatriale Dachlinie (zwischen linker und rechter oberer PV) notwendig, um eine vollständige LAAEI zu erreichen.

In Abbildung 4 ist das „wide-area“ Isolationsverfahren anschaulich dargestellt. Die LAAEI wurde definiert als Entrance-Block (keine elektrische Überleitung vom LA in den LAA), der mittels Lassokatheter innerhalb des LAA dokumentiert wurden, und als Exit-Block (Demonstration einer Austrittsblockade während der LAA-Stimulation oder der LAA-Ektopie). Bei erfolgter LAAEI mittels CB wurde die LAAEI hier entweder mit dem CB der zweiten oder der vierten Generation (Arctic Front Advance oder Arctic Front Advance Pro, Medtronic, Dublin, Irland) durchgeführt. Nach der transeptalen Punktion wurde eine LAA-Angiographie durchgeführt und die steuerbare CB-Schleuse (Flex Cath Advance, Medtronic) in das LA eingeführt. Ein zirkulärer Mappingkatheter (Achieve, Medtronic) wurde in das LAA eingeführt, um die elektrischen Potentiale des LAA aufzuzeichnen. Der CB wurde unter fluoroskopischer Kontrolle inflatiert. Die LAA-

Gefrierzeit betrug 300 s. Je nach Ermessen des Untersuchers erfolgte zusätzlich die Anwendung eines Bonus-Freeze.

Postoperativ wurden alle Patienten für sechs Wochen mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt. Bei Patienten mit VKA wurde die OAK mit dem Ziel-INR von 2,0 -3,0 fortgesetzt. Die bereits bestehende DOAK-Therapie wurde 6 Stunden nach dem Eingriff wieder begonnen.

Das klinische Follow-up erfolgte nach 3, 6 und 12 Monaten in der Klinik oder beim ambulanten Kollegen. Dies beinhaltete die Beurteilung des klinischen Verlaufs, des OAK-Status, des TEE und des 12-Kanal- und 24h-72h-LZ-EKGs.

Hierbei wurde jede anhaltende atriale Arrhythmie >30 Sekunden als Wiederauftreten einer Arrhythmie definiert. Die ggf. bestehende medikamentöse antiarrhythmische Therapie wurde für eine Zeitspanne von 3 Monate nach der LA AEI fortgeführt. Die Fortsetzung der antiarrhythmischen Therapie hing vom Patientenstatus ab und lag im Ermessen der behandelnden ambulanten Ärzte. Sowohl bei Patienten mit bekannten früheren thromboembolischen Ereignissen als auch bei Patienten, die für eine LAAC geplant waren, erfolgten TEE Kontrollen. Nach Beobachtung einer hohen Inzidenz von LAA-Thromben und Thromboembolien im Verlauf des Studienzeitraums (Rillig, Tilz et al. 2016) und nach Integration der interventionellen LAAC in die klinische Routinepraxis wurde die LAAC mit einem endokardialen (Watchman, Boston Scientific, Marlborough, MA USA; AMPLATZER Amulet, St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA; Wavecrest, Biosense Webster, Irvine, CA, USA) oder epikardialem Device (LARIAT, SentreHeart, Redwood City, CA, USA) jedem Patienten nach erfolgter LA AEI empfohlen.

Die Fortsetzung der OAK nach LA AEI wurde den Patienten bis zum Zeitpunkt des möglichen LAAC empfohlen. Bei Patienten, die sich gegen einen LAAC Eingriff entschieden, wurde eine lebenslange OAK-Behandlung unabhängig vom CHA₂DS₂-VASC-Score empfohlen.

Es wurde nach erfolgter LA AEI mindestens 4 Wochen gewartet, um die elektrische Isolation der LAA vor der Durchführung der LAAC zu überprüfen. Bei Patienten mit erneuter elektrischer Leitung in das LAA und symptomatischem Wiederauftreten der Arrhythmie erfolgte die Re- Isolation des LAA.

Im Falle eines LAA-Thrombus nach LA AEI wurde die weiterführende OAK bei jedem Patienten individuell unter Berücksichtigung und Zusammenschau der zuvor bestehenden

OAK, der Patientenpräferenzen, Baseline-Merkmalen, CHADS₂ / CHA₂DS₂-VASc-Score, HASBLED-Score und der Dauer der Thrombuspräsenz bestimmt. Im Allgemeinen wurde die orale Antikoagulation umgestellt oder mit VKA intensiviert. Bei Vorliegen von LAA Thromben wurden regelmäßige (alle 4 bis 6 Wochen) TEE Kontrollen durchgeführt. Im Falle einer wiederholten Dokumentation von LAA-Thromben wurden die VKA-Regime beginnend mit INR-Zielen von 2,5 bis 3,0 intensiviert und nach wiederholter Thrombusdokumentation auf 3,0 bis 3,5 erhöht. Wenn hierunter echokardiographisch kein LAA-Thrombus mehr nachweisbar war, wurde dem Patienten ein LAAC Eingriff empfohlen. Eine Untergruppe von Patienten mit rezidivierender LAA-Thrombusdokumentation, die sich trotz fortgesetzter oder verstärkter OAK zeigte, unterzogen sich trotz Vorhandenseins eines LAA-Thrombus einer interventionellen LAAC unter der Verwendung eines perkutan eingesetzten cerebralen Thromboembolieprotektionssystems (Sentinel Cerebral Protection System, Boston Scientific, Marlborough, USA).

4. Statistische Analyse der Patientengruppe

Es wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung / Standardfehler des Mittelwerts für die Normalverteilung beschrieben. Bei nicht normal verteilten Variablen wurden die Daten mittels Median und Interquartilbereichen dargestellt. Die kategorialen Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst.

Das Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde berechnet, um das Risiko einer LAA-Thrombusbildung und eines Schlaganfalls nach LA AEI basierend auf den Patientenparametern abzuschätzen. Ein kombinierter Endpunkt von Thrombusbildung, TIA und Schlaganfall wurde definiert.

Das ereignisfreie Überleben nach LA AEI für Schlaganfall oder TIA wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt. Der Status der persistenten LA AEI wurde zeitabhängig modelliert. Der Status des Wiederauftretens von Arrhythmien wurde nach der Durchführung des LAAC modelliert.

Ein zweiseitiger p-Wert von $\geq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit SPSS (Version 25, IBM Cooperation, Armonk, New York) oder R (R Foundation, Vienna, Austria) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Insgesamt unterzogen sich 270 Patienten (122 Frauen, Durchschnittsalter $67,7 \pm 9,7$ Jahre) einer LAAEI. Sie erfolgte bei 255 Patienten (94,4 %) mit RF- und wide-area LAAEI, bei 12 Patienten (4,4 %) mit dem CB und bei drei Patienten (1,1%) aus der Kombination von RF- und CB-Ablation. Die Art der zugrundeliegenden Arrhythmie vor der LAAEI stellte sich wie folgt dar:

- 141/270 Patienten: VHF (52,0%),
- 129/270 Patienten: AT, typisches oder atypisches Vorhofflattern (48,0%).

Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgten vor der LAAEI bereits mehrfache Ablationsverfahren. Die mittlere Anzahl der Katheterablationen vor der Durchführung einer LAAEI betrug $2,2 \pm 1,4$. Lediglich bei 21/270 Patienten (7,8%) erfolgte die LAAEI in der ersten Prozedur. Bei den übrigen Patienten waren vorab mehrmalige Ablationsverfahren durchgeführt worden bis letztendlich das LAA isoliert wurde.

- 71/270 Patienten (26,3%): eine vorherige Ablation
- 82/270 Patienten (30,4%): zwei vorherige Ablationen
- 59/270 Patienten (21,9%) mit drei vorherigen Ablationen
- 21/270 Patienten (7,8%) mit 4 vorherigen Ablationen
- 16/270 Patienten (5,9%) mit 5 oder mehr Ablationen bis zur LAAEI

Der mittlere CHA₂DS₂VASc-Wert der Patienten betrug 3 [Interquartilbereich 2, 4]. Die ausführlichen Patientencharakteristika sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Ergebnisse

Anzahl der Patienten, n	270
Alter (Jahren)	67,7 ± 9,7
Weibliches Geschlecht, n (%)	122 (45,2)
EF (%)	52,3 ± 9,4
Größe des LA (mm)	47,9 ± 5,3
VHF, n (%)	141 (52,0)
AT, Vorhofflattern, n (%)	129 (48,0)
Prozeduren vor LAAI, n	2,2 ± 1,4
Patienten mit Kardiomyopathie, n (%)	16 (5,9)
- Ischämische Kardiomyopathie	6 (2,2)
- Tachykardiomyopathie	4 (1,5)
- Hypertroph (obstruktive) Kardiomyopathie	4 (1,5)
- Dilatative Kardiomyopathie	2 (0,7)
Aortenklappenstenose, n (%)	1 (0,4)
Mitralklappenstenose, n (%)	1 (0,4)
Terminales Nierenversagen, n (%)	0 (0)
CHA²DS²-VASc- score	3 [2, 4]
Schlaganfall/ TIA vor LAAEI, n (%)	30 (11,2)
LAAEI Verfahren, n (%)	
- RF	255 (94,4)
- CB	12 (4,4)
- RF + CB	3 (1,1)
LAA Flussgeschwindigkeit nach LAAEI, m/Sek.	0,29 ± 0,17
Medikamente nach LAAEI	
• VKA	145 (53,7)

Ergebnisse

<ul style="list-style-type: none"> • DOAK • Niedermolekulares Heparin • Keine, Thrombozytenaggregationshemmer 	<p>121 (44,8)</p> <p>2 (0,7)</p> <p>2 (0,7)</p>
Patienten mit follow-up, n	244
Mittlere follow-up Zeit, Tagen	682,7 ± 61,7 Tagen
Patienten im SR, n (%)	165 (67,6)
Patienten mit TEE während des follow-up, n (%)	222 (91,0)
Medikation nach follow-up, N (%)	
- VKA	65 (26,6)
- DOAK	43 (17,6)
- Niedermolekulares Heparin	1 (0,4)
- keine, Thrombozytenaggregationshemmer	135 (55,3)
Medikation zum Zeitpunkt des Stroke's (Patienten ohne/vor LAAC), n (%)	
- VKA	14 (63,6)
- DOAK	5 (22,7)
- ASS	1 (4,5)
- Keine	2 (9,1)

Tabelle 6: Patientencharakteristika

*Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung oder n (%)

5.2 Arrhythmie-freies Überleben nach elektrischer Isolation des linken Vorhofohres

Für 244/270 Patienten (90,4%) lag ein klinisches Follow-up vor (mittlere Follow-up Zeit: $682,7 \pm 61,7$ Tage). Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zeigten sich 165/244 Patienten (67,6 %) in stabilem SR ohne symptomatisches und/oder dokumentiertes Rezidiv.

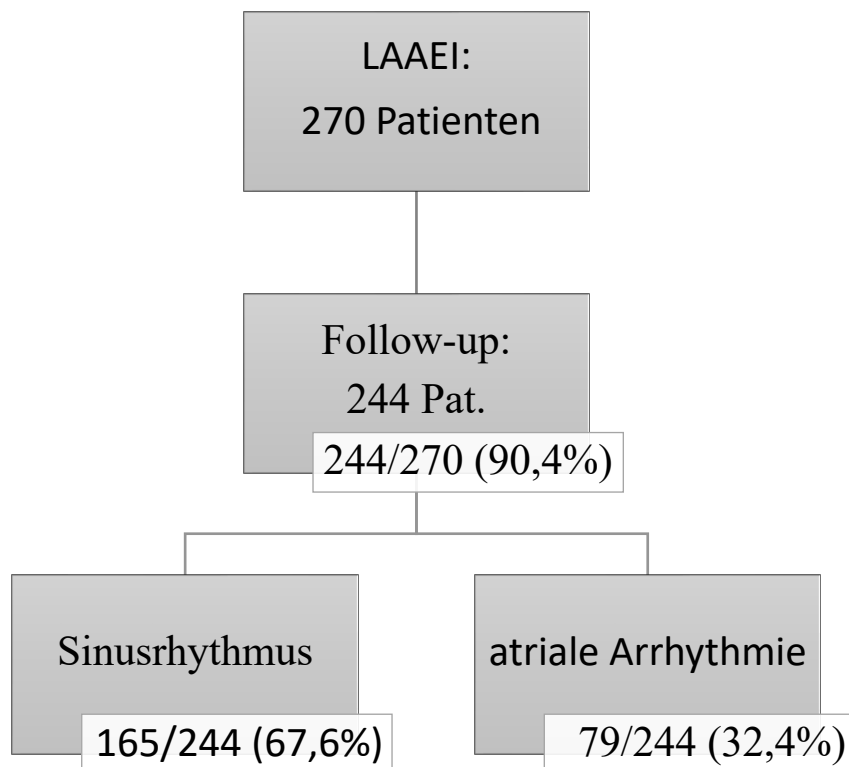


Abbildung 6: Klinisches Follow-up I

Die antiarrhythmische Therapie aller am Follow-up teilnehmenden Patienten (244/270 Patienten) zeigte sich am Ende des Follow-up wie folgt:

- 47/244 (19,3%): Antiarrhythmika Klasse I;
- 42/244 (17,3%): Antiarrhythmika Klasse III
- 155/244 (63,8%): keine antiarrhythmische Therapie

Ergebnisse

Von den 165/244 Patienten ohne Arrhythmie-Rezidiv nach LAAEI erfolgte

- bei 30/165 Patienten (18,2%) die antiarrhythmische Therapie mit einem Medikament der Antiarrhythmika-Klasse I,
- bei 19/165 Patienten (11,5%) einem Medikament der Antiarrhythmika-Klasse III und
- bei 116/165 Patienten (70,3%) keine antiarrhythmische Therapie.

Daten zum elektrischen Status des LAA, welche während LAAC-Prozeduren erhoben wurden, lagen für 141 Patienten vor. Bei 108/141 Patienten (76,6%) mit verfügbaren Daten zeigte sich die anhaltende LAAEI, die während des LAAC oder wiederholter elektrophysiologischer Eingriffe dokumentiert wurde. Bei den übrigen 33/141 Patienten (23,4%) manifestierte sich eine elektrische LAA-Rekonnektion.

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up nahmen 127/150 Patienten (84,7%) nach erfolgter LAAC keine OAK ein. Bei den übrigen Patienten erfolgte die Antikoagulation mittels VKA (12/150 Patienten; 8,0%), DOAK (10/150 Patienten; 6,7%) oder durch Heparin (1/150 Patient; 0,7 %).

Im Vergleich hierzu waren „lediglich“ 8/94 Patienten (8,5%), bei denen keine LAAC erfolgte, frei von Antikoagulation. 53/94 Patienten (56,4%) wurden mittels VKA und 33/94 Patienten (35,1%) mit einem DOAK antikoaguliert. Das berechnete jährliche Risiko für Schlaganfall und Schlaganfall, TIA und / oder systemische Embolie gemäß CHA2DS2-VASc-Score betrug 3,2% bzw. 4,6% für die Patientenkohorte.

5.3 Thrombusbildung nach elektrischer Isolation des linken Vorhofes

Bei 222/270 Patienten (82,2%) erfolgte nach LAAEI eine echokardiographische Verlaufskontrolle. Hier zeigte sich bei 53/222 Patienten (23,9 %) nach LAAEI (253 ± 72 Tagen) ein Thrombus im LAA.

Der LAA-Thrombus wurde bei 12 Patienten gefunden, die sich keiner LAAC unterzogen hatten und bei 41 Patienten vor erfolgter LAAC. Nach Durchführung der LAAC wurde bei keinem Patienten ein LAA-Thrombus dokumentiert. Das Ablationsverfahren zur LAAEI erfolgte bei 51/53 Patienten mit dokumentiertem LAA-Thrombus mittels RF und bei 2/53 Patienten mit dem CB (siehe Abbildung 7). Die Antikoagulation erfolgte bei 52/53 Patienten (98,1 %) mit LAA-Thrombus mit einem OAK, wohingegen ein Patient (1,9%) mit ASS-therapiert wurde. Bei 4 Patienten, die mit VKA antikoaguliert wurden, zeigte sich zum Zeitpunkt der Thrombusdokumentation ein subtherapeutisches INR <2. Bei den übrigen 169/222 Patienten (76,1 %) zeigte sich kein Anhalt für eine intrakardiale Thrombenbildung nach einem medianen Follow-up von 280 [Q1, Q3: 121, 420] Tagen.

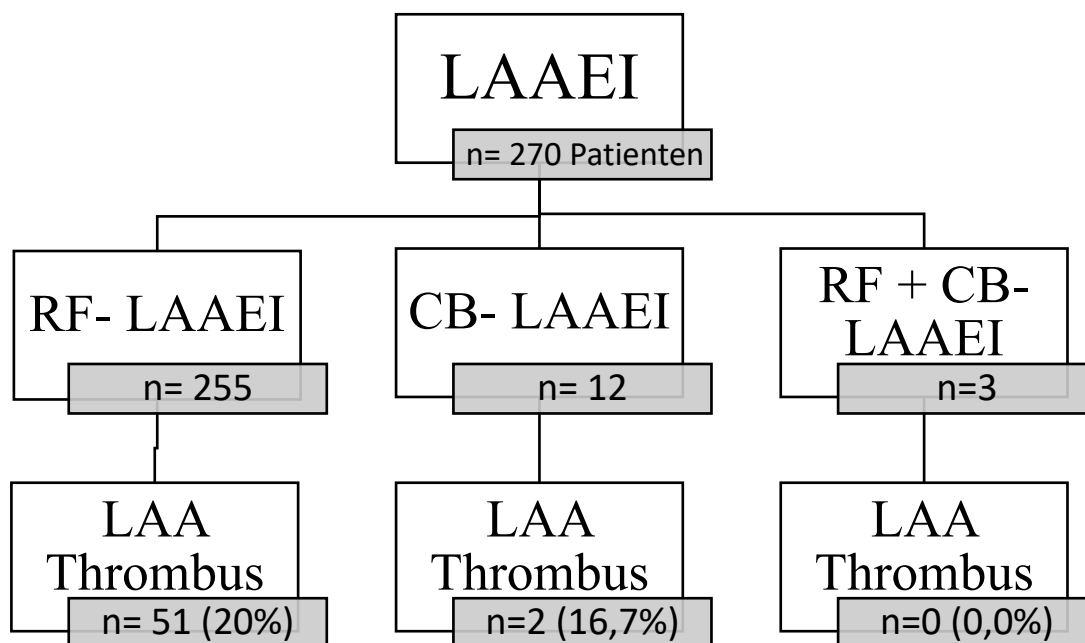


Abbildung 7: Inzidenz von Thromben im linken Vorhofes

5.4 Verschluss des linken Vorhofohres

Ein LAAC erfolgte bei 150/270 Patienten (55,6 %) nach einem Median von 84 [Interquartilbereich 53, 193] Tagen.

Hierbei wurde das LAA wie folgt verschlossen:

- Watchman-Device: 93 Patienten (62%)
- AMULET-Device bei 10 Patienten (6,66%)
- Wavecrest-Device bei 2 Patienten (1,33%)
- LARIAT-Verfahren bei 44 Patienten (29,33%)
- Chirurgische LAAC: 1 Patient (0,66%); im Rahmen einer aortokoronaren Bypass-Operation

Bei 102/150 Patienten (68%) kam es zum LAAC innerhalb eines Zeitraums von 120 Tagen nach LAAEI. Bei den übrigen 48/150 Patienten (32%) wurde die Prozedur nach 120 Tagen postablativ durchgeführt.

Der vollständige LAAC konnte mittels TEE- Kontrollen bei 115/150 Patienten (76,7%) beobachtet werden. Bei den übrigen 35/150 Patienten (23,3%) zeigten sich in den echokardiographischen Kontrolluntersuchungen LAA-Lecks. Bei 31/150 Patienten (20,7%) konnten geringfügige LAA-Lecks <5 mm (21 Patienten mit endokardialem LAAC und 10 Patienten mit LARIAT-Verfahren) und bei 4/150 Patienten (2,7%) größere Lecks >5 mm (alle Patienten mit vorherigem LARIAT-Verfahren) dokumentiert werden.

Die LAA Flussgeschwindigkeit nach LAAEI zeigte sich im Follow-up reduziert (mittlere Flussgeschwindigkeit: $0,29 \pm 0,17$ m/s). Im Vergleich hierzu zeigte sich die mittlere LAA-Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Dokumentation des LAA-Thrombus mit $0,25 \pm 0,15$ m/s.

Tabelle 7 zeigt ein Diagramm der Odds Ratio zur Vorhersage des ereignisfreien Überlebens nach LAAEI für einen kombinierten Endpunkt von Thromboembolie und LAA-Thrombusbildung. Dort sind die Ergebnisse eines Cox-Proportional-Hazard-Modells zur Vorhersage des ereignisfreien Überlebens nach LAAEI für einen kombinierten Endpunkt von Thromboembolie und LAA-Thrombusbildung dargestellt. Zudem wird das Auftreten von Schlaganfällen, TIAs und / oder LAA-Thromben bei

Ergebnisse

Patienten mit reduzierten LAA-Fließgeschwindigkeiten ($<0,4$ m / s) und normalen LAA-Fließgeschwindigkeiten ($\geq 0,4$ m / s) in Abbildung 12 dargestellt. Die Häufigkeit von Schlaganfall / TIA / Thrombus betrug 46,9% bzw. 14,5% ($p < 0,001$, Pearson Chi-Square).

5.5 Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Isolation und Verschluss des linken Vorhofohres

Während des interventionellem LAAC kam es bei 9/149 Patienten (6,0%) zu schwerwiegenden Komplikationen im Sinne einer Herzbeutelamponade. Diese konnte während des LARIAT-Verfahrens in 6 Fällen mit Perikardiozentese und Aspiration aus dem Perikard therapiert werden, hingegen musste in 3 Fällen eine chirurgische Versorgung der Tamponade erfolgen.

Bei 24/244 Patienten (9,8%) kam es insgesamt zu 26 thromboembolischen Ereignissen (Schlaganfall oder TIA) nach der LAAC.

Bei 11/ 94 Patienten (11,7%) zeigte sich ein thromboembolisches Ereignis ohne stattgehabter LAAC. Bei 13/150 Patienten (8,7%), die sich einer LAAC unterzogen hatten, kam es nach LAAC zu einem Schlaganfall oder TIA. Hier trat das thromboembolische Ereignis bei 7/13 Patienten (53,8%) vor einem möglichen LAAC auf, bei 2/13 Patienten (15,4%) nach dem LAAC und bei 2/13 Patienten kam es jeweils vor und jeweils nach dem LAAC zu einem Schlaganfall und/oder TIA.

In Bezug zum Zeitpunkt der erfolgten LAAC nach LAAC trat bei 11/48 Patienten (22,9%) mit LAAC nach > 120 Tagen und bei 2/102 Patienten (1,9%) der Patienten mit LAAC innerhalb von 120 Tagen nach LAAC ein Schlaganfall/ TIA auf.

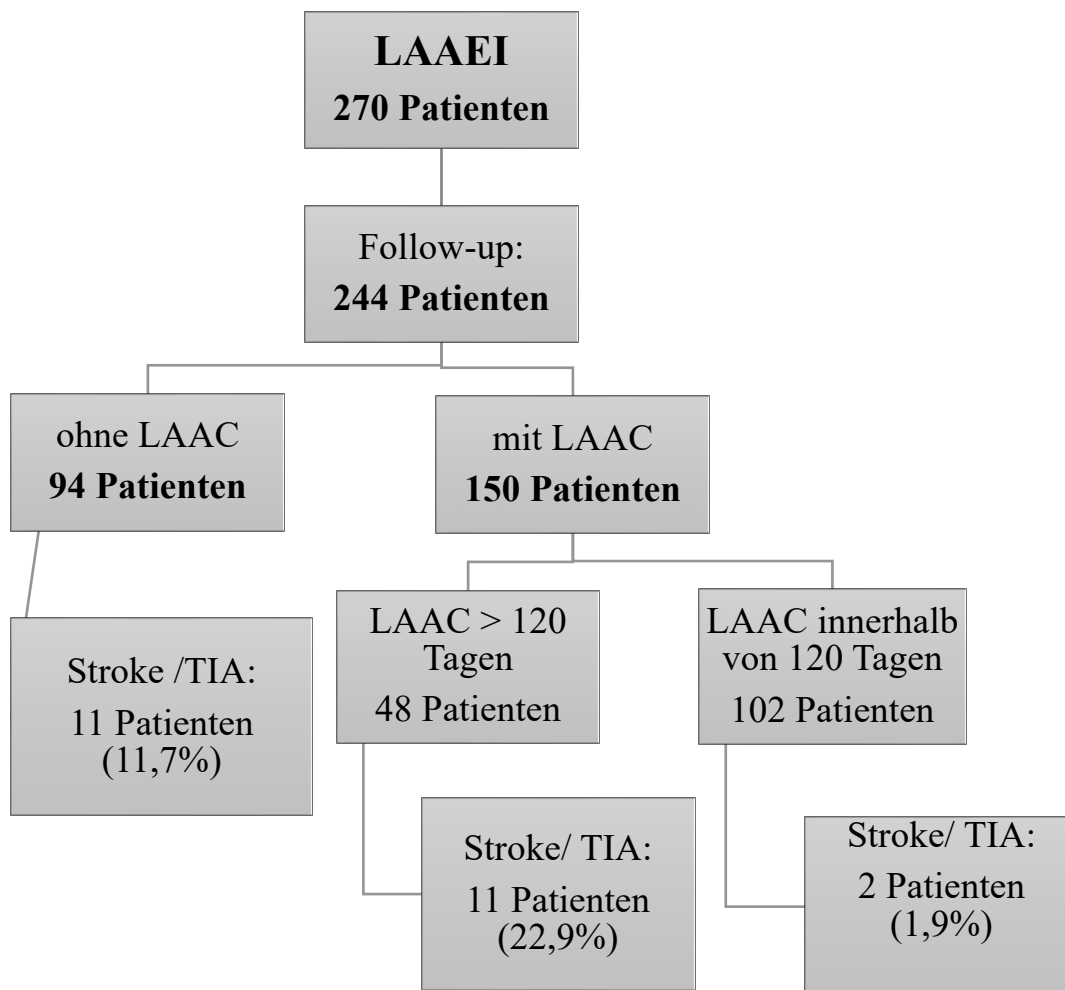


Abbildung 8: Klinisches Follow-up II

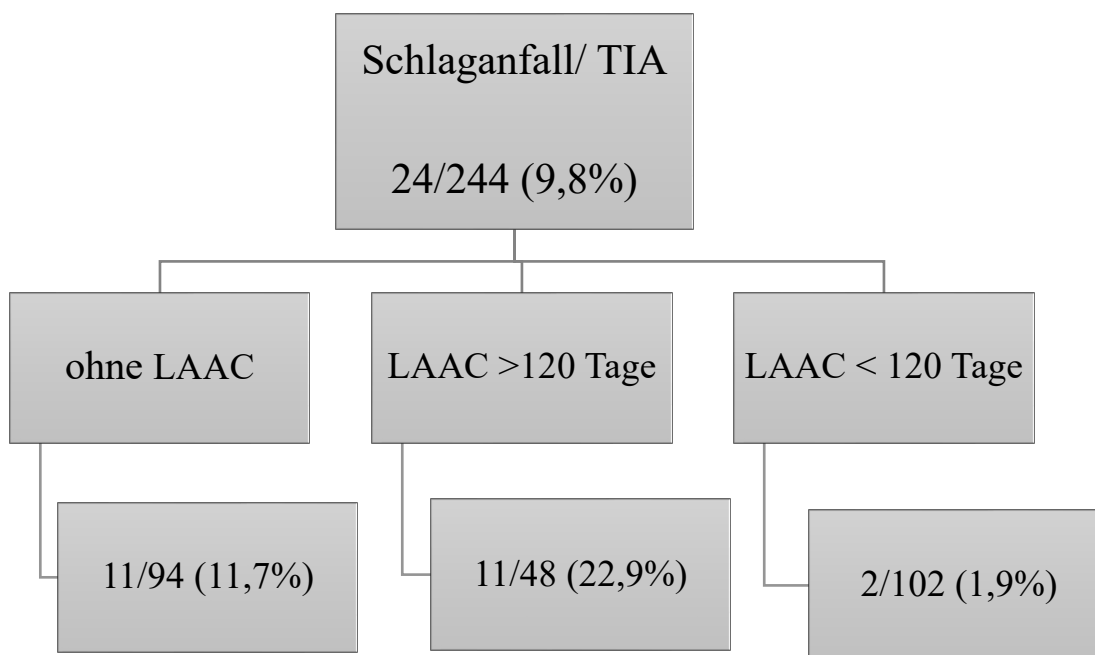


Abbildung 9: Inzidenz Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke in Bezug auf den Zeitpunkt des Verschlusses vom linken Vorhofohr

Ergebnisse

Der Zeitpunkt von Schlaganfall/TIA bei Patienten ohne oder vor/nach LAAC ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

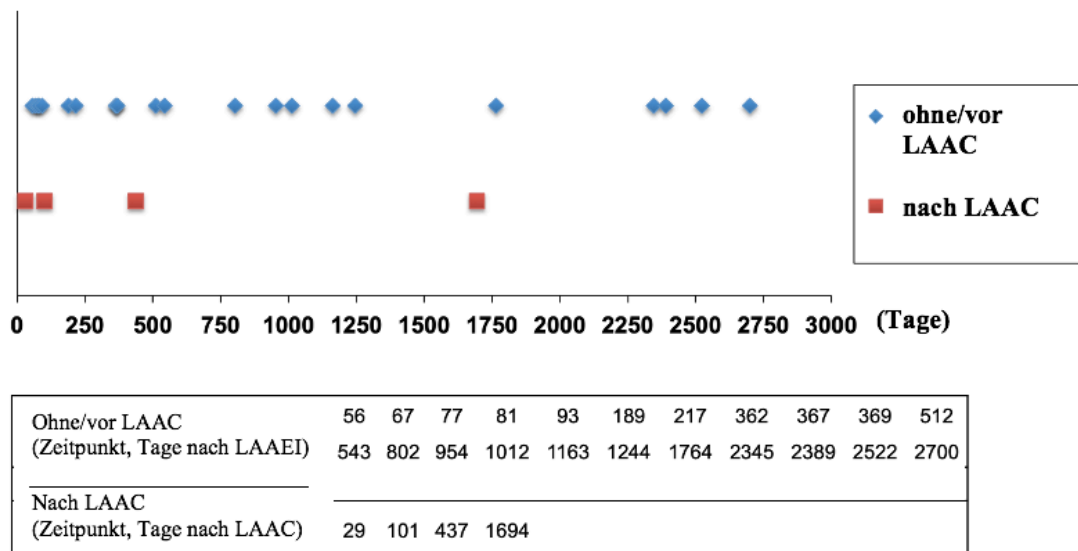


Abbildung 10: Zeitpunkt eines Schlaganfalls oder transitorisch ischämischer Attacke

Die Antikoagulation erfolgte bei den Patienten mit Schlaganfall und / oder TIA vor dem LAAC Eingriff in 14 Fällen mittels VKA, in 5 Fällen mit DOAK, in einem Fall mit ASS und in 2 Fällen wurde keine OAK- oder Thrombozytenaggregationshemmung (siehe Tabelle 6) verabreicht. Bei Patienten, bei denen das thromboembolische Ereignis nach LAAC auftrat, erfolgte die medikamentöse Therapie in zwei Fällen mittels einfacher Thrombozytenaggregationshemmer, in einem Fall mit Kombination mittels DOAK+ASS und in einem Fall als duale Thrombozytenaggregationshemmung. Bei allen Patienten mit Schlaganfall und / oder TIA erfolgte eine TEE. Hier zeigte sich ein vollständiger LAAC ohne erkennbaren Thrombus am Device.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Schlaganfall / TIA nach LAAEI bei Patienten ohne LAAC und mit LAAC (innerhalb 120 Tage nach LAAEI; > 120 Tagen nach LAAEI) sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Hier ist das ereignisfreie Überleben nach 2000 Tagen mit $97,9 \pm 1,4\%$ bei Patienten mit LAAC innerhalb 120 Tagen, mit $68,0 \pm 10,1\%$ bei Patienten mit LAAC nach 120 Tagen und mit $84,3 \pm 5,3\%$ bei Patienten ohne LAAC vorhergesagt.

Ergebnisse

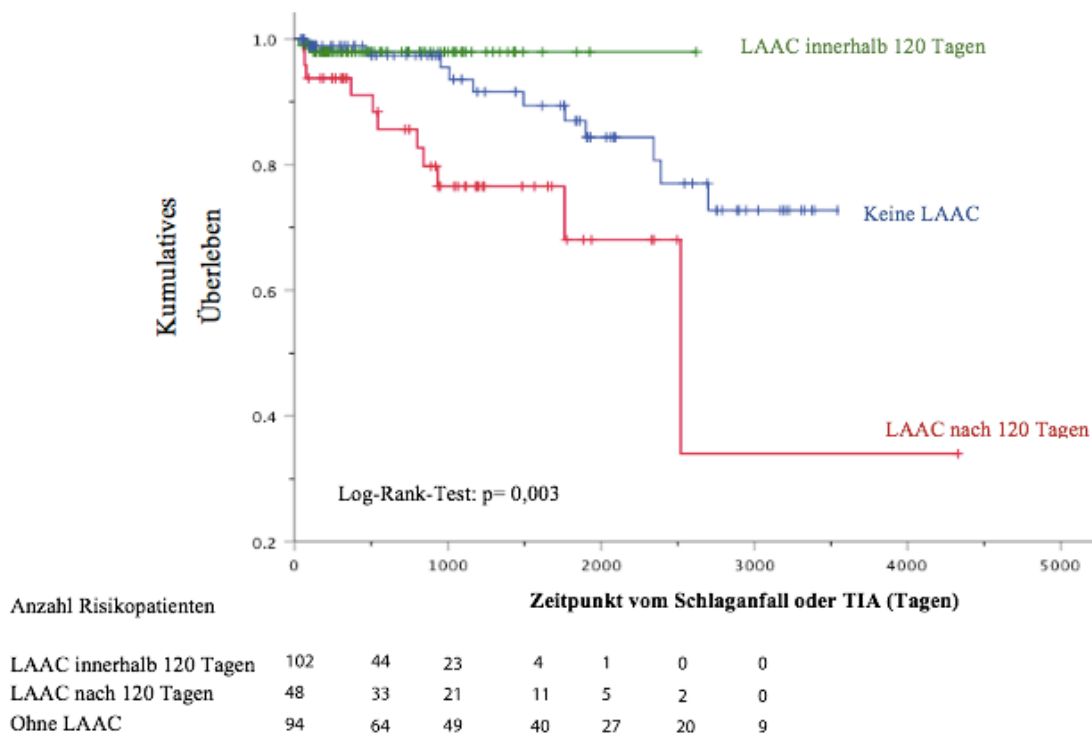


Abbildung 11: Kaplan Meier-Überlebenskurve

Die Kaplan-Meier-Schätzung für das ereignisfreie Überleben nach 2000 Tagen betrug $97,9 \pm 1,4\%$ bei Patienten mit LAAC innerhalb von 120 Tagen, $68,0 \pm 10,1\%$ bei Patienten mit LAAC nach 120 Tagen und $84,3 \pm 5,3\%$ bei Patienten ohne LAAC (log rank test $p = 0,003$).

; LAAC = Verschluss des linken Vorhofohres, TIA = transitorische ischämische Attacke

5.6 Risikofaktoranalyse für Thromboembolismus und LAA-Thrombenbildung

Es wurde ein Cox-Proportional-Gefahrenmodell anhand der Patientenmerkmale durchgeführt. Die Analyse (siehe Tabelle 7) ergab, dass ein verringerter LAA-Fluss (Hazard Ratio: 0,37 für einen LAA-Flow von 0,55 vs. 0,2 m/s; 95% -Konfidenzintervall: 0,22 bis 0,63; $p=0,011$) und ein hoher CHA2DS2-VASc-Score (Hazard Ratio: 0,35 für einen Score von 5 vs. 2; 95% -Konfidenzintervall: 1,03 bis 1,94; $p=0,032$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Schlaganfall-, TIA- oder LAA-Thrombusbildung nach LAAEI gelten. Für das Auftreten eines Arrhythmie rezidivs und eine persistierende LAAEI ergab sich ein Trend ($p=0,054$ bzw. $p=0,06$) hinsichtlich der Vorhersagekraft für die Bildung von LAA-Thromben, Schlaganfall und TIA.

In Abbildung 12 wird die Häufigkeit von Schlaganfall, TIA und / oder Thrombusbildung nach LAAEI bei Patienten mit LAA-Fließgeschwindigkeiten \leq 0,4 m/s (46,9 % bzw. 14,5 %) dargestellt.

Parameter	Odds- Ratio	95%-ige Konfidenzintervall	P-Wert
LAA Fluss (0,55:0,2 m/sek.)	0,37	0,22-0,63	0,011
CHA2DS2-VASc-Score (3:5)	0,35	1,03-1,94	0,032
Arrhythmie-Rezidiv	1,66	0,99-2,76	0,054
Persistierende LAA-Isolation	2,02	0,97-4,19	0,06

Tabelle 7: Risikofaktoren für Thrombus im linken Vorhofohr, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse eines Cox-Proportional-Hazard-Modells zur Vorhersage des ereignisfreien Überlebens nach LAAEI für einen kombinierten Endpunkt von Thromboembolie und LAA-Thrombusbildung. Hier zeigt sich, dass ein reduzierter LAA-Fluss ($p=0,011$) und hoher CHA2DS2-VASc-Score ($p=0,032$) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von LAA-Thrombusbildung, Schlaganfall oder TIA gelten.

Ergebnisse

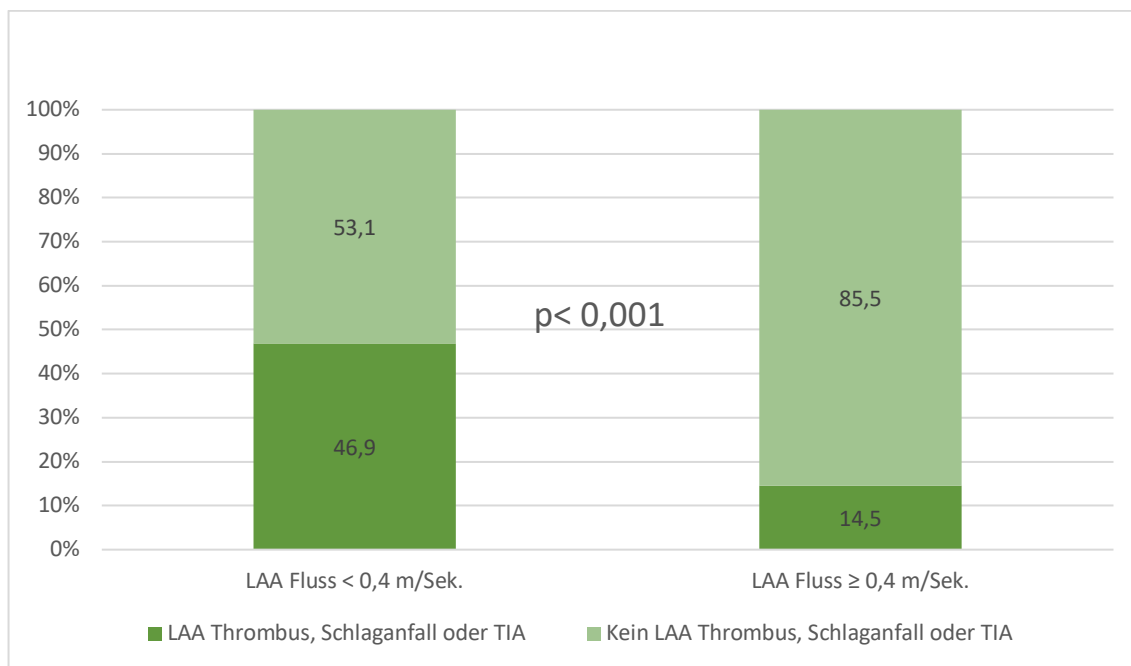


Abbildung 12: Vorkommen von Thrombus im linken Vorhofohr, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke

In dieser Abbildung wird das Auftreten von Schlaganfällen, TIAs und / oder LAA-Thromben bei Patienten mit reduzierten LAA-Fließgeschwindigkeiten (<math>< 0,4\text{m/s}</math>) und normalen LAA-Fließgeschwindigkeiten ($\geq 0,4\text{m/s}</math>) dargestellt. Die Häufigkeit von Schlaganfall / TIA oder Thrombus betrug bei einem LAA-Fluss <math>< 0,4\text{m/Sek.}</math> 46,9% bzw. 14,5% bei einem LAA-Fluss $\geq 0,4\text{m/Sek.}</math>$$

6. Diskussion

Die aktuelle Studie analysiert das bisher größte Kollektiv von Patienten, die sich einer „wide-area“ LAAEI als Rhythmuskontrollstrategie für therapierefraktäre atriale Arrhythmien unterzogen haben.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- (1) die Mehrheit der Patienten (67,6 %) waren nach der LAAEI im stabilen SR
- (2) LAAEI durch CB oder RF-Ablation war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Bildung von LAA-Thrombus und Schlaganfall verbunden
- (3) nach erfolgreichem LAAC wurde kein LAA-Thrombus nachgewiesen
- (4) eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit und ein hoher CHA₂DS₂-VASc-Score wurden als unabhängige Prädiktoren für die LAA-Thrombusbildung und das Auftreten von Schlaganfällen und TIA identifiziert und könnten daher für die Patientenauswahl eines LAAC verwendet werden
- (5) Arrhythmie rezidiv und persistierende LAAEI konnten als Prädiktor für die Bildung von LAA-Thromben, Schlaganfall und TIA dienen/ beobachtet werden

6.1 Stellenwert der elektrischen Isolation des linken Vorhofes in der Behandlung therapierefraktärer Arrhythmien

Die Erfolgsrate nach VHF-Ablation ist bei Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem VHF während der Langzeitbeobachtung moderat (Oral, Pappone et al. 2006, Tilz, Rillig et al. 2012, Rillig, Tilz et al. 2016). Kürzlich wurde beschrieben, dass eine LAAEI das Rhythmusergebnis in Verbindung mit PVI bei persistierendem VHF oder bei Patienten, die nicht auf PVI ansprechen, verbessert (Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015, Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Panikker, Jarman et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017, Fink, Schlüter et al. 2018, Friedman, Black-Maier et al. 2018, Romero, Michaud et al. 2018, Heeger, Rillig et al. 2019).

In Anbetracht der Patientencharakteristika und der hohen Anzahl vorheriger Katheterablationsverfahren vor der erfolgten LAAEI unterstreichen unsere Daten, dass

Diskussion

die LAAEI als Rhythmuskontrollstrategie auch bei Patienten mit therapierefraktären atrialen Arrhythmien durchführbar sein könnte.

Wie bereits oben beschrieben zeigte sich die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up im stabilen SR. Bei 165/243 Patienten (67,6 %) zeigte sich ein durchgehender stabiler SR.

In der von Di Biase et al. (Di Biase, Burkhardt et al. 2010) durchgeführten BELIEF-Studie legten die Ergebnisse nahe, dass die LAAEI zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für die langfristige Freiheit von VHF/AT führt. Es konnte gezeigt werden, dass eine LAAEI zusätzlich zur PVI das Wiederauftreten von VHF verringert.

Die veröffentlichten Daten von Di Biase et al. legen nahe, dass bei Patienten, bei denen nach PVI ein Arrhythmie-Rezidiv auftrat und der Auslöser aus dem LAA angenommen wird, die Durchführung einer LAAEI einen signifikanten Vorteil einbringen kann (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Rillig, Tilz et al. 2016).

Neuere Daten von Patienten mit persistierendem VHF und lang-anhaltend persistierendem VHF lieferten Hinweise dafür, dass sich die VHF-Quellen auch außerhalb der PVs befinden und die PVs seltener den Hauptauslöser für diese Patienten darstellen (January, Wann et al. 2014, Di Biase, Burkhardt et al. 2016). Dieser Befund erklärt die relativ überschaubare Erfolgsrate der alleinigen PVI bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem VHF (Tilz, Rillig et al. 2012, Di Biase, Burkhardt et al. 2016). Tilz et al. berichteten über moderate Erfolgsraten bei der Langzeitbeobachtung von Patienten, die sich einer Ablation bei lang-anhaltend persistierendem VHF unterzogen haben (Tilz, Rillig et al. 2012).

Die LAAEI durch Erzeugung linearer Läsionen führt zu einer hohen Rate an dauerhaftem LAAEI und könnte das arrhythmiefreie Überleben bei Patienten mit persistierendem VHF erhöhen (Reissmann, Rillig et al. 2017).

Diese Erkenntnisse zeigten sich auch in der von Yorgun et al. (Yorgun, Canpolat et al. 2017) durchgeführten Studie. Demnach verbessert die LAAEI mittels CB als Ergänzung zur PVI die 1-Jahres-Ergebnisse bei persistierendem VHF (Yorgun, Canpolat et al. 2017).

Der Nutzen einer linearen Ablation oder einer CFAE zusätzlich zur PVI wurde in der von Verma et al. durchgeführten STAR-AF II Studie nicht bestätigt (Verma, Jiang et al. 2015). Hier zeigte sich keine verringerte Rate wiederkehrender Rezidive, wenn zusätzlich zur PVI entweder eine lineare Ablation oder eine Ablation von CFAE durchgeführt wurde.

Hocini et al. (Hocini, Shah et al. 2011) beschrieben eine Kohorte von Patienten mit lokalisierten Reentry- Arrhythmien, die nach fehlgeschlagener Standard-VHF-Ablation

Diskussion

aus dem LAA stammten. Der Befund stützt die Hypothese, dass das LAA ein wesentlicher Faktor für die Aufrechterhaltung des VHF sein kann (Hocini, Shah et al. 2011, Di Biase, Burkhardt et al. 2016). Foci und / oder Substrate außerhalb der PVs, insbesondere im LAA, wurden als Schlüsselmechanismus für die Aufrechterhaltung eines persistierenden VHF identifiziert (Wang, Li et al. 2007, Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Hocini, Shah et al. 2011, Guo, Zhang et al. 2014, Lee, Lakkireddy et al. 2015). Diese Studien deuten darauf hin, dass die LAAEI möglicherweise einen additiven Effekt auf die Ergebnisse der PVI bei Patienten mit persistierendem und lang-anhaltendem VHF hat (Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015, Lee, Lakkireddy et al. 2015). Es gibt Hinweise auf eine antiarrhythmische Wirkung der wide-area LAAEI bei Patienten mit AT (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Fink, Schlüter et al. 2018). Durch die LAAEI könnte es zu einem mechanischen LA-Debulking kommen, was zu einer verringerten Masse an elektrisch aktivem Gewebe in dem Vorhof führt und dadurch einen Reentry oder anhaltendes VHF verhindern könnte (Fink, Schlüter et al. 2018). Zusätzlich ist eine fokale Automatie aus dem LAA ausgeschlossen (Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Fink, Schlüter et al. 2018). Typischerweise kommt es nach dem LAA-Ausschluss zu einer Verringerung des LA-Volumens um 10% bis 40%, was das verfügbare LA-Substrat für die VHF-Ausbreitung wesentlich verringert (Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015).

Die LAAEI mittels Katheterablation, chirurgischer Entfernung, Ligation oder perkutaner Ligation zeigten allesamt Wirksamkeit bei der Verringerung von VHF-Rezidiven (Nishimura, Lupercio-Lopez et al. 2019). Die LAAEI hat das Potenzial, ein grundlegendes Element für das optimale Rhythmuskontrollmanagement bei persistierendem VHF zu bilden (Nishimura, Lupercio-Lopez et al. 2019). Wichtig zu erwähnen ist, dass die LAAEI als eine komplexe Ablationsstrategie zu werten ist und entsprechend Herausforderungen darstellen kann. Aufgrund der sehr dünnen Wand des LAA und der Neigung zur Perforation ist besondere Vorsicht geboten, wenn das LAA elektrisch isoliert wird (Di Biase, Burkhardt et al. 2010). Daher sollte eine LAAEI nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Zukünftige Studien mit prospektivem Studiendesigns müssen jedoch den Status der LAAEI als potenzielle Routine-Ablationsstrategie weiter klären.

6.2 Auftreten von Thromben, Schlaganfall und transientschämischer Attacke nach elektrischer Isolation des linken Vorhofohres

Zwar verbessert die LAAEI den klinischen Erfolg bei der Ablation von persistierendem VHF (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Hocini, Shah et al. 2011, Lee, Lakkireddy et al. 2015), aber das thromboembolische Risiko des verbleibenden elektrisch untätigen Anhangs stellt ein Problem dar (Lee, Lakkireddy et al. 2015). Das LAA ist die häufigste Quelle für die Thrombusbildung bei Patienten mit VHF-bedingter Thromboembolie (January, Wann et al. 2014, Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015).

Durch die erfolgte LAAEI wurde erstmalig bei Rillig et al. eine erhöhte Inzidenz der LAA-Thrombusbildung beobachtet (Rillig, Tilz et al. 2016). Diese Beobachtung zeigte sich auch in unserem Studienkollektiv. Die in unserer Studie erfolgte wide-area RF-LAAEI ist ein linearer Ansatz, der aus einer anterioren Linie, einer Dachlinie und einer Mitralisthmuslinie besteht und könnte mit einer stärkeren Verzögerung der elektrischen Ausbreitung im LA einhergehen, was letztendlich zu einem prothrombotischeren Zustand führt. Unsere Ergebnisse wurden von anderen unabhängigen Studien und Patientenpopulationen im Vorfeld beschrieben (Bordignon, Perrotta et al. 2017, Kim, Shim et al. 2018, Zender, Weise et al. 2019), stehen jedoch im Widerspruch zu anderen Studien und Metaanalysen, insbesondere zu den Studien von Di Biase et al. und Yorgun et al. (Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017, Friedman, Black-Maier et al. 2018, Romero, Michaud et al. 2018). Diese Unterschiede könnten am ehesten mit den verschiedenen durchgeführten Verfahrenstechniken zur LAAEI erklärt werden. Bei Rillig et al. (Rillig, Tilz et al. 2016) erfolgte eine „wide-area“ LAAEI, bei der die PVI durch Erzeugung linearer Läsionen des LA ergänzt wurde. Diese Technik isoliert nicht nur das LAA, sondern auch einen großen Teil des LA. In den Studien von Di Biase et al. und Yorgun et al. erfolgten hingegen zirkuläre LAA-Isolationstechniken an der LAA-Basis durch RF- oder CB-Ablation (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017).

In der veröffentlichten BELIEF-Studie waren Schlaganfall- und thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit langjährigem persistierendem VHF, die sich einer LAAEI

Diskussion

unterzogen, im Vergleich zur Gruppe ohne LAA-Isolation nicht erhöht (Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017).

Die BELIEF-Studie zeigte deutlich, dass die LAAEI bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem VHF die VHF-Freiheit bei der Nachuntersuchung verbesserte, ohne jedoch zu einer Erhöhung der Komplikationsrate des Verfahrens zu führen (Di Biase, Burkhardt et al. 2016). Diese Resultate stehen im Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Rillig et al. und den aktuellen Ergebnissen. Man könnte vermuten, dass diese Ablationstechnik weniger thrombogen sei, da das elektrisch isolierte Areal auf das LAA beschränkt wird. Zudem könnte der kleinere isolierte Bereich sowie die hohe LAA-Flussgeschwindigkeit erklären, warum bei Di Biase et al. keine LAA-Thromben nach zirkulärer LAAEI gefunden wurden (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Rillig, Tilz et al. 2016).

In der von Yorgun et al. untersuchten Kohorte zeigte sich im klinischen Follow-up ebenfalls kein Thrombus im LAA (Yorgun, Canpolat et al. 2017).

In unserer Studie beobachteten wir eine hohe Inzidenz von LAA-Thromben und Thromboembolien nach LAAEI. Patienten, die sich keiner LAAC unterzogen, entwickelten trotz adäquater OAK LAA-Thromben und Schlaganfälle. Dies unterstreicht das hohe thromboembolische Potenzial einer LAAEI.

Eine lebenslange OAK, unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score, wie von anderen vorgeschlagen (Bordignon, Perrotta et al. 2017), scheint diese Hochrisikopatienten nicht vollständig zu schützen.

Klinische Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Sicherheit, hauptsächlich im Zusammenhang mit der Bildung von LAA-Thromben und ischämischen Komplikationen (Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Tilz, Rillig et al. 2012, Canpolat U., Evranos B. et al. 2016, Di Biase, Burkhardt et al. 2016, Panikker, Jarman et al. 2016, Rillig, Tilz et al. 2016, Yorgun, Canpolat et al. 2017).

In der von Fink et al. (Fink, Schlüter et al. 2018) durchgeführten Langzeitstudie legen die erbrachten Beobachtungen nahe, dass eine LAAC eine praktikable Option sein könnte, um Thromboembolien bei Patienten nach erfolgter LAAEI zu verhindern. Angesichts dieser Beobachtungen sind erhaltene mechanische LAA-Funktionen von größter Bedeutung für die Verhinderung thromboembolischer Komplikationen, wenn der Zusammenhang zwischen verringerten LAA-Flussgeschwindigkeiten und Thrombusbildung berücksichtigt wird (Yorgun, Canpolat et al. 2017).

6.3 Stellenwert des linken Vorhofohrverschlusses zur Verhinderung von Thromben im linken Vorhofohr und der Behandlung therapierefraktärer Arrhythmien

Die Kombination von wide-area LAAEI und LAAC führte in der von Fink et. al (Fink, Schlüter et al. 2018) durchgeführten Langzeitstudie zu einer verbesserten Freiheit von erneuten Arrhythmien. Die Kombination von LAAEI und LAAC führte bei mehr als 2/3 der Patienten mit VHF- Rezidiven nach etablierter PVI zu einer akzeptablen Langzeitfreiheit von atrialen Arrhythmien (Fink, Schlüter et al. 2018). Auch in der von Lakkireddy et al. (Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015) untersuchten Studie konnte gezeigt werden, dass die mechanische und elektrische Isolation des LAA mit einer verbesserten VHF-Freiheit in der Nachuntersuchung verbunden war. Hier verglichen Lakkireddy et al. (Lakkireddy, Sridhar Mahankali et al. 2015) Patienten, die sich einer LAA-Ligation und einer PVI unterzogen, mit einer Gruppe von Patienten, die sich nur einer PVI unterzogen hatten. Die kombinierte LAA-Ligation und die PVI führten nach 12 Monaten zu einer signifikanten Verringerung des VHF-Rezidivs.

Es wird angenommen, dass der Ausschluss des LAA eine Quelle der Thrombusbildung beseitigt, zu einem Debulking des LA führt und fokale und / oder wiedereintretende Auslöser beseitigt, die innerhalb und um das LAA entstehen (Johnson, Ganjoo et al. 2000, Di Biase, Burkhardt et al. 2010, Hocini, Shah et al. 2011, Weimar, Schena et al. 2012, Lee, Lakkireddy et al. 2015). Der LAAC selbst kann das LAA isolieren und somit dazu beitragen, sowohl eine dauerhafte LAA-Isolierung als auch einen stabilen SR bei VHF - Patienten aufrechtzuerhalten (Fink, Schlüter et al. 2018). In Anbetracht der Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen im Zusammenhang mit VHF-Ablation und perkutaner LAAC, die z.T. dieselben Verfahrensschritte aufweisen, kann die Kombination der Katheterablation mit gleichzeitiger LAAC die Risiken einer Ablation (zum Beispiel Perikarderguss oder Tamponade) reduzieren. Hierdurch kann ein geringeres Risiko einer Thrombusbildung, eine kürzere erforderliche Gesamtdauer der OAK, weniger Krankenhausaufenthalte und potenzielle Kosten sowie eine verbesserte Compliance und Lebensqualität von Patienten, die ein kombiniertes Verfahren durchlaufen, möglich sein. In der Studie von Panikker et al. (Panikker, Jarman et al. 2016) wurden die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit eines gleichzeitigen LAAC während der LAAEI mit RF bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem VHF untersucht. Hier wurden keine

Diskussion

größeren Komplikationen und ein vollständiger LAAC bei 19/20 Patienten (95%) dokumentiert. Fassini et al. (Fassini, Conti et al. 2016) beobachteten bei gleichzeitiger CB-Ablation und perkutaner LAAC einen vollständigen LAAC ohne das Auftreten Device-bedingter Komplikationen oder klinisch thromboembolischer Ereignisse bei 86% aller Patienten. In unserem Studienkollektiv wurde auf eine gleichzeitige LAAC während der LAAEI verzichtet, da die LAAC-Devices derzeit aufgrund von Gewebeentzündungen und Ödemen nach der Ablation nicht unmittelbar nach PVI oder LAAEI empfohlen werden, weil es zu einer möglichen Unterschätzung der Devicegröße kommen kann (Romero, Michaud et al. 2018). Aufgrund dessen könnte die entstehende Entzündung/Schwellung des Gewebes zu einer möglichen Fehlgröße des Schirms führen und ein Leck zur Folge haben. Randomisierte Studien sind erforderlich, um die Machbarkeit und den möglichen Nutzen von gleichzeitigem LAAC gegenüber frühem LAAC zu untersuchen. Diese müssen in Hinblick auf die Wirksamkeit der Rhythmuskontrolle und die Verfahrenssicherheit weiter bewertet werden. Die randomisierte kontrollierte prospektive aMaze- Studie könnte zudem die Frage klären, ob die epikardiale LAA-Ligation als Zusatztherapie zur PVI die Wirksamkeit bei der Aufrechterhaltung von SR bei Patienten mit persistierendem und lang-anhaltendem VHF erhöht (Lee, Lakkireddy et al. 2015).

Das LAA gilt als die häufigste Lokalisation von Thromben bei Patienten mit VHF (Fountain, Holmes et al. 2006, Zimmermann and Landmesser 2020).

In den zwei randomisierten Studien PROTECT-AF und PREVAIL konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit des perkutanen LAAC (mittels Watchman Device) einer Warfarin-Therapie nicht unterlegen war (Fountain, Holmes et al. 2006, Holmes, Reddy et al. 2009, Holmes, Kar et al. 2014, Reddy, Sievert et al. 2014, Holmes, Doshi et al. 2015, Reddy, Doshi et al. 2017). Im 2- Jahres- Follow-up der EWOLUTION-Studie hatten Patienten, bei denen der LAAC mittels WATCHMAN- Device erfolgte, durchweg niedrige Inzidenzen von Schlaganfall und Blutungen (Boersma, Ince et al. 2019). Aufgrund dessen bietet sich der LAAC als nicht-medikamentöse Alternative zur Schlaganfallprophylaxe an (John Camm, Colombo et al. 2014, Zimmermann and Landmesser 2020). In der randomisierten PRAGUE-17 Studie wurde die Nichtunterlegenheit des LAAC im Vergleich zur DOAK-Therapie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall/TIA, klinisch signifikanten Blutungen und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und erhöhtem

Diskussion

Blutungsrisiko festgestellt (Osmancik, Herman et al. 2020, Osmancik, Herman et al. 2022). In unserer Studie kam es bei 9/149 Patienten mit interventionellem LAAC (6,0%) zu schwerwiegenden Komplikationen im Sinne einer Herzbeutelamponade. Dennoch lässt sich festhalten, dass es eine signifikante Verbesserung der Sicherheit beim LAAC mit zunehmender Erfahrung des Operateurs gibt (Reddy, Holmes et al. 2011). Zudem führen verbesserte Implantationstechniken und -geräte wahrscheinlich zu einer verbesserten prozeduralen Sicherheit (Bergmann and Landmesser 2014). So zeigte sich in der von Landmesser et al. publizierten Studie eine niedrige periprozedurale Komplikationsrate bei Patienten mit hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko (Landmesser, Schmidt et al. 2017).

In unserer Studie konnten im Follow-up bei 4/150 Patienten, die sich einer LAAC unterzogen haben, ein Schlaganfall und/oder TIA postoperativ beobachtet werden. Bei diesen Patienten erfolgte die medikamentöse Therapie in zwei Fällen mittels einfacher Thrombozytenaggregationshemmer, in einem Fall mit Kombination aus DOAK+ASS und in einem Fall mittels dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Interessant zu beobachten ist, dass sich bei allen Patienten unserer Studie mit Schlaganfall und/oder TIA, echokardiographisch ein vollständiger LAAC ohne erkennbaren Device-Thrombus zeigte. Zudem wurde bei keinem Patienten nach dem LAAC ein LAA-Thrombus dokumentiert. In anderen Studien zeigte sich jedoch eine kleine Anzahl an LAA-Thromben (Price, Gibson et al. 2014, Pillarisetti, Reddy et al. 2015).

In mehreren Studien zeigte sich bei einer Großzahl der Patienten ein hoher Implantationserfolg (Holmes, Reddy et al. 2009, Bayard, Omran et al. 2010, Bartus, Han et al. 2013, Freixa, Abualsaud et al. 2014, Han, Bartus et al. 2014, Miller, Gangireddy et al. 2014, Price, Gibson et al. 2014, Tzikas, Shakir et al. 2016, Landmesser, Schmidt et al. 2017, Bergmann, Ince et al. 2018). In der von Bartus et al. publizierten Studie konnte ein akuter Implantationserfolg bei 96 % der Patienten mittels LARIAT-Device beobachtet werden (Bartus, Han et al. 2013). Der vollständige LAAC konnte in unserer Studie bei 115/150 Patienten (76,7%) beobachtet werden, wobei zu erwähnen ist, dass bei der Mehrzahl der übrigen Patienten (31/150 Patienten) nur geringfügige LAA-Leckagen <5 mm dokumentiert wurden. In der von Miller et al. durchgeführten Studie zeigte sich eine ähnliche Rate (24% der Patienten) an LAA-Lecks (Miller, Gangireddy et al. 2014). Ähnliche Raten konnten auch in der von Price et al. durchgeführten Studie (Price, Gibson et al. 2014) beobachtet werden. Hier zeigte sich im echokardiographischen Follow-up bei

Diskussion

13/63 Patienten (20%) ein Restleck. In der prospektiven Studie von Pillarisetti et al. konnte nach einem Follow-up von 12 Monaten ebenfalls eine geringe Rate an LAA-Lecks beobachtet werden (Pillarisetti, Reddy et al. 2015).

Inwieweit die LAA-Lecks mit einem erhöhten Thromboembolierisiko assoziiert sind, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. In mehreren Studien konnte keine Assoziation mit thromboembolischen Ereignissen beobachtet werden (Viles-Gonzalez, Kar et al. 2012, Pillarisetti, Reddy et al. 2015, Saw, Tzikas et al. 2017, Fink, Schlüter et al. 2018).

Aktuell laufende (z.B. CLOSURE-AF) und zukünftige Studien werden weitere Auskünfte über den LAAC liefern.

6.4 Prädiktorenanalyse

Jüngste Erkenntnisse von Di Biase et al. legen nahe, dass die verbleibende LAA-Flussgeschwindigkeit nach erfolgter LAAEI unabhängig von der angewandten LAAEI-Ablationsstrategie ein wichtiger Risikofaktor für die Bildung von LAA-Thromben sein könnte (Di Biase, Mohanty et al. 2019). In der von Kim et. al (Kim, Shim et al. 2018) veröffentlichten Studie zeigte sich bei Patienten mit LAAEI ein signifikant erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall oder TIA. Jedoch wurde in der Studie von Kim et. al die LAA-Flussgeschwindigkeit nach LAAEI nicht als zuverlässiger Marker für die Vorhersage zukünftiger ischämischer Ereignisse identifiziert (Kim, Shim et al. 2018). In einer von Yorgun et al.(Yorgun, Canpolat et al. 2017) durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikante Abnahme der LAA-Flussraten ohne Thrombusbildung.

Die aktuelle Literatur legt nahe, dass die Ablation einzelner LA-Linien, wie z. B. nur einer anterioren Linie ohne LAAI, nicht mit einer signifikanten Beeinträchtigung der LAA-Flussgeschwindigkeiten oder LAA-Thromben verbunden sind (Jang, Oh et al. 2014, Rillig, Tilz et al. 2016).

In der von Rillig et al. (Rillig, Tilz et al. 2016) durchgeführten Studie zeigten sich die LAA-Flussgeschwindigkeiten der Kohorte mit LAA Thrombus im Vergleich zu Patienten ohne LAA-Thrombusbildung nach LAAEI nicht verringert. Verglichen mit einer in der

Diskussion

Studie untersuchten Patientenkohorte ohne LAAEI zeigten sich jedoch auch hier im Vergleich zu Patienten ohne LAAEI signifikant verringerte Flussgeschwindigkeiten. Daher ist die Strömungsgeschwindigkeit selbst nicht der einzige Grund für die Thrombusbildung, jedoch scheint sie ein wichtiger Risikofaktor für die Bildung von LAA-Thromben zu sein (Rillig, Tilz et al. 2016). Eine Risikofaktoranalyse erfolgte in der Studie von Rillig et al. nicht.

In unserer Studie konnte erstmalig eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von LAA-Thromben bei Patienten mit „wide area“ LAAEI und CB-LAAEI identifiziert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen demnach die These, dass ein reduzierter LAA-Fluss ein wesentlicher Faktor für die LAA-Thrombusbildung nach LAAEI darstellt. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die prognostische Rolle der LAA-Flussgeschwindigkeit nach der LAA-Isolation und ihr Potenzial zur Steuerung der weiteren Patientenbehandlung nach LAAEI klar zu definieren. In Zukunft könnte so der Nachweis einer erhaltenen LAA-Flussgeschwindigkeit bei Patienten, welche sich einer LAAEI unterziehen, die Notwendigkeit eines LAAC in Frage stellen.

Zusätzlich zur reduzierten LAA-Flussgeschwindigkeit wurde ein hoher CHA₂DS₂-VASc-Score als unabhängiger Prädiktor für die LAA-Thrombusbildung, und das Auftreten von Schlaganfällen und TIA identifiziert.

Um eine individualisierte Patientenbehandlung, basierend auf individuellen Charakteristika wie CHA₂DS₂-VASc-Score und LAA-Flussgeschwindigkeit zu ermöglichen, sind weitere prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig.

7. Limitationen

Es handelt sich bei dieser Analyse um eine retrospektive, nicht randomisierte Studie, die entsprechend typische Einschränkungen beinhaltet.

Trotzdem beschreibt die aktuelle Studie das bisher größte Kollektiv von Patienten, die sich einer „wide-area“ LAEI als Rhythmuskontrollstrategie für therapierefraktäre Arrhythmien unterzogen haben.

Nichtsdestotrotz kann ohne ein randomisiertes und prospektives Studiendesign der endgültige Stellenwert von LAEI und LAAC nicht definiert werden.

8. Zusammenfassung

Die kathetergestützte LAAEI ist eine additive Therapiestrategie zur Behandlung von VHF oder AT. Insbesondere bei Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem VHF stellt die LAAEI eine mögliche Therapieoption dar. In der vorliegenden Studie wurden Patienten, welche sich einer LAAEI zur Behandlung therapierefraktärer Arrhythmien unterzogen, hinsichtlich des Arrhythmie rezidiv-freien Überlebens, des Auftretens von LAA-Thromben sowie thromboembolischer Ereignisse untersucht. In der Studie zeigte sich eine Rezidivfreiheit von >67% nach LAAEI. Demgegenüber muss jedoch das erhöhte Thrombusrisiko bei erfolgter LAAEI erwähnt werden. Es zeigte sich, dass eine LAAEI trotz Therapie mit OAK in Abhängigkeit von der angewandten Ablationsstrategie zu einer erhöhten Rate von LAA-Thromben führen kann. In unserer Studie konnte bei 23,9 % der Patienten nach LAAEI das Vorhandensein eines LAA-Thrombus beobachtet werden. Es zeigte sich, dass eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit und ein hoher CHA2DS2-VASc-Score als unabhängige Prädiktoren für die Thrombusbildung im LAA stehen. Aus diesem Grund wird den Patienten nach erfolgter LAAEI ein LAAC empfohlen. Dieser Eingriff sollte möglichst zeitnah nach der LAAEI durchgeführt werden, da gezeigt werden konnte, dass eine frühe LAAC zu einer signifikant geringeren Inzidenz von Schlaganfall / TIA führt.

Catheter-based LAAEI is an additive therapy strategy for the treatment of AF or AT. LAAEI represents a possible therapy option, particularly in patients with persistent or long-standing persistent AF. In the present study, patients who underwent LAAEI to treat therapy-refractory arrhythmias were examined concerning arrhythmia-free survival, the occurrence of LAA thrombi and thromboembolic events. The study showed >67% freedom from arrhythmia recurrence after LAAEI. In contrast, however, the increased risk of thrombus in the case of LAAEI must be mentioned. It was shown that LAAEI can lead to an increased rate of LAA thrombi despite OAK therapy, depending on the ablation strategy used. In our study, the presence of an LAA thrombus was observed in 23.9% of the patients after LAAEI. It has been shown that a reduced LAA flow velocity and a high CHA2DS2-VASc score are independent predictors for thrombus formation in the LAA. For this reason, an LAAC is recommended for patients after the LAAEI. This intervention should be performed as soon as feasible after the LAAEI, because it has been shown that early LAAC leads to a significantly lower incidence of stroke/TIA.

9. Literaturverzeichnis

Aberg, H. (1969). "Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material." Acta Med Scand **185**(5): 373-379.

Allessie, M., J. Ausma and U. Schotten (2002). "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation." Cardiovasc Res **54**(2): 230-246.

Andrade, J. G., G. A. Wells, M. W. Deyell, M. Bennett, V. Essebag, J. Champagne, J. F. Roux, D. Yung, A. Skanes, Y. Khaykin, C. Morillo, U. Jolly, P. Novak, E. Lockwood, G. Amit, P. Angaran, J. Sapp, S. Wardell, S. Lauck, L. Macle and A. Verma (2021). "Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation." N Engl J Med **384**(4): 305-315.

Bartus, K., F. T. Han, J. Bednarek, J. Myc, B. Kapelak, J. Sadowski, J. Lelakowski, S. Bartus, S. J. Yakubov and R. J. Lee (2013). "Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience." J Am Coll Cardiol **62**(2): 108-118.

Bartus, K., R. L. Morelli, W. Szczepanski, B. Kapelak, J. Sadowski and R. J. Lee (2014). "Anatomic analysis of the left atrial appendage after closure with the LARIAT device." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(4): 764-767.

Bayard, Y. L., H. Omran, P. Neuzil, L. Thuesen, M. Pichler, E. Rowland, A. Ramondo, W. Ruzyllo, W. Budts, G. Montalescot, P. Brugada, P. W. Serruys, A. Vahanian, J. F. Piéchaud, A. Bartorelli, J. Marco, P. Probst, K. H. Kuck, S. H. Ostermayer, F. Büscheck, E. Fischer, M. Leetz and H. Sievert (2010). "PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study." EuroIntervention **6**(2): 220-226.

Bellmann, B., R. R. Tilz and A. Rillig (2017). "Elektrische Isolation des linken Vorhofohrs - Nutzen und Risiko." Herz **42**(4): 364-372.

Benjamin, E. J., R. B. D'Agostino, A. J. Belanger, P. A. Wolf and D. Levy (1995). "Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study." Circulation **92**(4): 835-841.

Benjamin, E. J., D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger and P. A. Wolf (1994). "Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study." Jama **271**(11): 840-844.

Benjamin, E. J., P. Muntner, A. Alonso, M. S. Bittencourt, C. W. Callaway, A. P. Carson, A. M. Chamberlain, A. R. Chang, S. Cheng, S. R. Das, F. N. Delling, L. Djousse, M. S. V. Elkind, J. F. Ferguson, M. Fornage, L. C. Jordan, S. S. Khan, B. M. Kissela, K. L. Knutson, T. W. Kwan, D. T. Lackland, T. T. Lewis, J. H. Lichtman, C. T. Longenecker, M. S. Loop, P. L. Lutsey, S. S. Martin, K. Matsushita, A. E. Moran, M. E. Mussolino, M. O'Flaherty, A. Pandey, A. M. Perak, W. D. Rosamond, G. A. Roth, U. K. A. Sampson, G. M. Satou, E. B. Schroeder, S. H. Shah, N. L. Spartano, A. Stokes, D. L. Tirschwell, C. W. Tsao, M. P. Turakhia, L. B. VanWagner, J. T. Wilkins, S. S. Wong and S. S. Virani (2019). "Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation **139**(10): e56-e528.

Benjamin, E. J., P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel and D. Levy (1998). "Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study." Circulation **98**(10): 946-952.

Bergmann, M. W., H. Ince, S. Kische, T. Schmitz, F. Meincke, B. Schmidt, D. Foley, T. R. Betts, M. Grygier, A. V. Protopopov, K. M. Stein and L. V. A. Boersma (2018). "Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study." EuroIntervention **13**(17): 2003-2011.

Bergmann, M. W. and U. Landmesser (2014). "Left atrial appendage closure for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: rationale, devices in clinical development and insights into implantation techniques." EuroIntervention **10**(4): 497-504.

Bhargava, M., L. Di Biase, P. Mohanty, S. Prasad, D. O. Martin, M. Williams-Andrews, O. M. Wazni, J. D. Burkhardt, J. E. Cummings, Y. Khaykin, A. Verma, S. Hao, S. Beheiry, R. Hongo, A. Rossillo, A. Raviele, A. Bonso, S. Themistoclakis, K. Stewart, W. I. Saliba, R. A. Schweikert and A. Natale (2009). "Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study." Heart Rhythm **6**(10): 1403-1412.

Blackshear, J. L. and J. A. Odell (1996). "Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation." Ann Thorac Surg **61**(2): 755-759.

Boersma, L. V., M. Castella, W. van Boven, A. Berruezo, A. Yilmaz, M. Nadal, E. Sandoval, N. Calvo, J. Brugada, J. Kelder, M. Wijffels and L. Mont (2012). "Atrial

fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial." Circulation **125**(1): 23-30.

Boersma, L. V., H. Ince, S. Kische, E. Pokushalov, T. Schmitz, B. Schmidt, T. Gori, F. Meincke, A. V. Protopopov, T. Betts, P. Mazzone, D. Foley, M. Grygier, H. Sievert, T. De Potter, E. Vireca, K. Stein and M. W. Bergmann (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): e006841.

Bordignon, S., S. Chen, L. Perrotta, F. Bologna, T. Nagase, A. Konstantinou, F. Weise, A. Fuernkranz, B. Schmidt and J. K. R. Chun (2019). "Durability of cryoballoon left atrial appendage isolation: Acute and invasive remapping electrophysiological findings." Pacing Clin Electrophysiol **42**(6): 646-654.

Bordignon, S., L. Perrotta, D. Dugo, F. Bologna, T. Nagase, A. Fuernkranz, K. R. J. Chun and B. Schmidt (2017). "Electrical isolation of the left atrial appendage by Maze-like catheter substrate modification: A reproducible strategy for pulmonary vein isolation nonresponders?" J Cardiovasc Electrophysiol **28**(9): 1006-1014.

Boveda, S., A. Metzner, D. Q. Nguyen, K. R. J. Chun, K. Goehl, G. Noelker, J. C. Deharo, G. Andrikopoulos, T. Dahme, N. Lellouche and P. Defaye (2018). "Single-Procedure Outcomes and Quality-of-Life Improvement 12 Months Post-Cryoballoon Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: Results From the Multicenter CRYO4PERSISTENT AF Trial." JACC Clin Electrophysiol **4**(11): 1440-1447.

Brooks, A. G., M. K. Stiles, J. Laborderie, D. H. Lau, P. Kuklik, N. J. Shipp, L. F. Hsu and P. Sanders (2010). "Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review." Heart Rhythm **7**(6): 835-846.

Calkins, H., K. H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A. J. Camm, S. A. Chen, H. J. Crijns, R. J. Damiano, Jr., D. W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M. D. Ezekowitz, D. E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y. H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B. D. Lindsay, M. Mansour, F. E. Marchlinski, P. M. McCarthy, J. L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D. L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J. N. Ruskin, R. J. Shemin, H. M. Tsao and D. Wilber (2012). "2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection,

procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design." Europace **14**(4): 528-606.

Canpolat U., Evranos B. and A. K. (2016). "Cryoballoon isolation of both left atrial appendage

and pulmonary veins during atrial fibrillation ablation: a safety and feasibility study." J Cardiovasc Electrophysiol **27**: 640–641.

Chimenti, C., M. A. Russo, A. Carpi and A. Frustaci (2010). "Histological substrate of human atrial fibrillation." Biomed Pharmacother **64**(3): 177-183.

Chugh, S. S., R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y. H. Kim, J. H. McAnulty, Jr., Z. J. Zheng, M. H. Forouzanfar, M. Naghavi, G. A. Mensah, M. Ezzati and C. J. Murray (2014). "Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study." Circulation **129**(8): 837-847.

Clarnette, J. A., A. G. Brooks, R. Mahajan, A. D. Elliott, D. J. Twomey, R. K. Pathak, S. Kumar, D. A. Munawar, G. D. Young, J. M. Kalman, D. H. Lau and P. Sanders (2018). "Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis." Europace **20**(Fi_3): f366-f376.

Colilla, S., A. Crow, W. Petkun, D. E. Singer, T. Simon and X. Liu (2013). "Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population." Am J Cardiol **112**(8): 1142-1147.

Darius, H., R. Bosch, G. Hindricks, H. M. Hoffmeister, C. W. Israel, P. Kirchhof and S. Willems (2013). " Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern, Fokus Update 2012." Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Di Biase, L., J. D. Burkhardt, P. Mohanty, S. Mohanty, J. E. Sanchez, C. Trivedi, M. Gunes, Y. Gokoglan, C. Gianni, R. P. Horton, S. Themistoclakis, G. J. Gallingerhouse, S. Bailey, J. D. Zagrodzky, R. H. Hongo, S. Beheiry, P. Santangeli, M. Casella, A. Dello Russo, A. Al-Ahmad, P. Hranitzky, D. Lakkireddy, C. Tondo and A. Natale (2016). "Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial." J Am Coll Cardiol **68**(18): 1929-1940.

Di Biase, L., J. D. Burkhardt, P. Mohanty, J. Sanchez, S. Mohanty, R. Horton, G. J. Gallingerhouse, S. M. Bailey, J. D. Zagrodzky, P. Santangeli, S. Hao, R. Hongo, S. Beheiry, S. Themistoclakis, A. Bonso, A. Rossillo, A. Corrado, A. Raviele, A. Al-Ahmad, P. Wang, J. E. Cummings, R. A. Schweikert, G. Pelargonio, A. Dello Russo, M. Casella, P. Santarelli, W. R. Lewis and A. Natale (2010). "Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation." Circulation **122**(2): 109-118.

Di Biase, L., P. Mohanty, S. Mohanty, P. Santangeli, C. Trivedi, D. Lakkireddy, M. Reddy, P. Jais, S. Themistoclakis, A. Dello Russo, M. Casella, G. Pelargonio, M. L. Narducci, R. Schweikert, P. Neuzil, J. Sanchez, R. Horton, S. Beheiry, R. Hongo, S. Hao, A. Rossillo, G. Forleo, C. Tondo, J. D. Burkhardt, M. Haissaguerre and A. Natale (2016). "Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial." Circulation **133**(17): 1637-1644.

Di Biase, L., S. Mohanty, C. Trivedi, J. Romero, V. Natale, D. Briceno, V. Gadiyaram, L. Coutts, C. Gianni, A. Al-Ahmad, J. D. Burkhardt, G. J. Gallinhouse, R. Horton, P. M. Hranitzky, J. E. Sanchez and A. Natale (2019). "Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage." J Am Coll Cardiol **74**(8): 1019-1028.

Di Biase, L., P. Santangeli, M. Anselmino, P. Mohanty, I. Salvetti, S. Gili, R. Horton, J. E. Sanchez, R. Bai, S. Mohanty, A. Pump, M. Cereceda Brantes, G. J. Gallinhouse, J. D. Burkhardt, F. Cesarani, M. Scaglione, A. Natale and F. Gaita (2012). "Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study." J Am Coll Cardiol **60**(6): 531-538.

Di Biase, L., P. Santangeli and A. Natale (2013). "How to ablate long-standing persistent atrial fibrillation?" Curr Opin Cardiol **28**(1): 26-35.

Douglas, Y. L., M. R. Jongbloed, A. C. Gittenberger-de Groot, D. Evers, R. A. Dion, P. Voigt, M. M. Bartelings, M. J. Schalijs, T. Ebels and M. C. DeRuiter (2006). "Histology of vascular myocardial wall of left atrial body after pulmonary venous incorporation." Am J Cardiol **97**(5): 662-670.

Fassini, G., S. Conti, M. Moltrasio, A. Maltagliati, F. Tundo, S. Riva, A. Dello Russo, M. Casella, B. Majocchi, M. Zucchetti, E. Russo, V. Marino, M. Pepi and C. Tondo (2016). "Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation." Europace **18**(11): 1705-1710.

Fink, T., A. Metzner, K.-H. Kuck and R. R. Tilz (2015). "Interventioneller Vorhofohrverschluss." CardioVasc **15**(4): 56-63.

Fink, T., M. Schlüter, C. H. Heeger, C. Lemes, T. Maurer, B. Reissmann, L. Rottner, F. Santoro, R. R. Tilz, H. Alessandrini, A. Rillig, S. Mathew, P. Wohlmuth, Q. Fang, R. Lee, F. Ouyang, K. H. Kuck and A. Metzner (2018). "Combination of Left Atrial Appendage Isolation and Ligation to Treat Nonresponders of Pulmonary Vein Isolation." JACC Clin Electrophysiol **4**(12): 1569-1579.

Literaturverzeichnis

- Fink, T., M. Schlüter, R. R. Tilz, C. H. Heeger, C. Lemes, T. Maurer, B. Reissmann, L. Rottner, F. Santoro, S. Mathew, A. Rillig, F. Ouyang, K. H. Kuck and A. Metzner (2018). "Acute and long-term outcomes of epicardial left atrial appendage ligation with the second-generation LARIAT device: a high-volume electrophysiology center experience." Clin Res Cardiol **107**(12): 1139-1147.
- Fountain, R. B., D. R. Holmes, K. Chandrasekaran, D. Packer, S. Asirvatham, R. Van Tassel and Z. Turi (2006). "The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial." Am Heart J **151**(5): 956-961.
- Freixa, X., A. Abualsaud, J. Chan, M. Nosair, A. Tzikas, P. Garceau, A. Basmadjian and R. Ibrahim (2014). "Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer™ Amulet™." Int J Cardiol **174**(3): 492-496.
- Friedman, D. J., E. W. Black-Maier, A. S. Barnett, S. D. Pokorney, S. M. Al-Khatib, K. P. Jackson, T. D. Bahnson, C. R. Ellis, B. D. Atwater, R. K. Lewis and J. P. Piccini (2018). "Left Atrial Appendage Electrical Isolation for Treatment of Recurrent Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis." JACC Clin Electrophysiol **4**(1): 112-120.
- Gillinov, M. A. (2008). "Surgical Treatment of Atrial Fibrillation." J Atr Fibrillation **1**(1): 19.
- Glikson, M., R. Wolff, G. Hindricks, J. Mandrola, A. J. Camm, G. Y. H. Lip, L. Fauchier, T. R. Betts, T. Lewalter, J. Saw, A. Tzikas, L. Sternik, F. Nietlispach, S. Berti, H. Sievert, S. Bertog and B. Meier (2020). "EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update." EuroIntervention **15**(13): 1136.
- Goette, A. and M. Oeff (2005). "Pathophysiologie des Vorhofflimmerns - Therapie der Grundkrankheit." Medizinische Welt **56**: 366-369.
- Gökoğlan, Y., S. Mohanty, M. F. Güneş, C. Trivedi, P. Santangeli, C. Gianni, I. K. Asfour, R. Bai, J. D. Burkhardt, R. Horton, J. Sanchez, S. Hao, R. Hongo, S. Beheiry, L. Di Biase and A. Natale (2016). "Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: More Than a Decade of Follow-Up." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(5).
- Goldman, M. E., L. A. Pearce, R. G. Hart, M. Zabalgaitia, R. W. Asinger, R. Safford and J. L. Halperin (1999). "Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study)." J Am Soc Echocardiogr **12**(12): 1080-1087.

Guo, X. G., J. L. Zhang, J. Ma, Y. H. Jia, Z. Zheng, H. Y. Wang, X. Su and S. Zhang (2014). "Management of focal atrial tachycardias originating from the atrial appendage with the combination of radiofrequency catheter ablation and minimally invasive atrial appendectomy." Heart Rhythm **11**(1): 17-25.

Gutierrez, C. and D. G. Blanchard (2016). "Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation." Am Fam Physician **94**(6): 442-452.

Haïssaguerre, M., P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer and J. Clémenty (1998). "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." N Engl J Med **339**(10): 659-666.

Han, F. T., K. Bartus, D. Lakkireddy, F. Rojas, J. Bednarek, B. Kapelak, M. Bartus, J. Sadowski, N. Badhwar, M. Earnest, M. Valderrabano and R. J. Lee (2014). "The effects of LAA ligation on LAA electrical activity." Heart Rhythm **11**(5): 864-870.

Hanke, T. and H. H. Sievers (2011). "Rhythmuschirurgie des Vorhofflimmerns und postoperatives Monitoring." Herz **36**(8): 688-695.

Häusler, K. G., M. Endres and U. Landmesser (2020). "[Left atrial appendage occlusion in patients with nonvalvular atrial fibrillation : Present evidence, ongoing studies, open questions]." Med Klin Intensivmed Notfmed **115**(2): 107-113.

Häusler, K. G., U. Landmesser and M. Endres (2015). "Vorhofohrverschluss bei Vorhofflimmern? Pro." Der Nervenarzt **86**(10): 1273-1274.

Heeger, C. H., K. H. Kuck and F. Ouyang (2017). "[Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation : Findings from long-term follow-up]." Herz **42**(4): 343-351.

Heeger, C. H., A. Rillig, D. Geisler, P. Wohlmuth, T. Fink, S. Mathew, R. R. Tilz, B. Reissmann, C. Lemes, T. Maurer, F. Santoro, O. Inaba, C. Sohns, Y. Huang, H. Alessandrini, I. Dotz, M. Schlüter, A. Metzner, K. H. Kuck and F. Ouyang (2019). "Left Atrial Appendage Isolation in Patients Not Responding to Pulmonary Vein Isolation." Circulation **139**(5): 712-715.

Herzstiftung, D. (2018). Wie schützt man sich vor Vorhofflimmern und seinen Gefahren?, Pressemitteilung der Deutschen Herzstiftung

Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G. A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J. P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins and E. S. C. S. D. Group (2021). "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

- developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC." Eur Heart J **42**(5): 373-498.
- Hocini, M., A. J. Shah, I. Nault, P. Sanders, M. Wright, S. M. Narayan, Y. Takahashi, P. Jaïs, S. Matsuo, S. Knecht, F. Sacher, K. T. Lim, J. Clémenty and M. Haïssaguerre (2011). "Localized reentry within the left atrial appendage: arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation." Heart Rhythm **8**(12): 1853-1861.
- Holmes, D. R., Jr., S. K. Doshi, S. Kar, M. J. Price, J. M. Sanchez, H. Sievert, M. Valderrabano and V. Y. Reddy (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): 2614-2623.
- Holmes, D. R., Jr., S. Kar, M. J. Price, B. Whisenant, H. Sievert, S. K. Doshi, K. Huber and V. Y. Reddy (2014). "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 **64**(1): 1-12.
- Holmes, D. R., V. Y. Reddy, Z. G. Turi, S. K. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, C. M. Mullin, P. Sick and P. A. Investigators (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): 534-542.
- Horstmann, S., C. Zugck, U. Krumdordf, T. Rizos, G. Rauch, N. Geis, S. Hardt and R. Veltkamp (2014). "Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage." Neurology **82**(2): 135-138.
- Jang, S. W., Y. S. Oh, W. S. Shin, J. S. Uhm, S. H. Kim, J. H. Kim, M. Y. Lee and T. H. Rho (2014). "Impact of left anterior line on left atrial appendage contractility in patients who underwent catheter ablation for chronic atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **37**(2): 179-187.
- January, C. T., L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, Jr., J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy and C. W. Yancy (2014). "2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." J Am Coll Cardiol **64**(21): e1-76.

Literaturverzeichnis

John Camm, A., A. Colombo, G. Corbucci and L. Padeletti (2014). "Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice." Heart Rhythm **11**(3): 514-521.

Johnson, W. D., A. K. Ganjoo, C. D. Stone, R. C. Srivyas and M. Howard (2000). "The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications." Eur J Cardiothorac Surg **17**(6): 718-722.

Kakkar, A. K., I. Mueller, J. P. Bassand, D. A. Fitzmaurice, S. Z. Goldhaber, S. Goto, S. Haas, W. Hacke, G. Y. Lip, L. G. Mantovani, F. W. Verheugt, W. Jamal, F. Misselwitz, S. Rushton-Smith and A. G. Turpie (2012). "International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)." Am Heart J **163**(1): 13-19.e11.

Katrtsis, D., J. P. Ioannidis, C. E. Anagnostopoulos, G. E. Sarris, E. Giazitzoglou, S. Korovesis and A. J. Camm (2001). "Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of Marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **12**(7): 750-758.

Kim, Y. G., J. Shim, S. K. Oh, K. N. Lee, J. I. Choi and Y. H. Kim (2018). "Electrical isolation of the left atrial appendage increases the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack regardless of postisolation flow velocity." Heart Rhythm **15**(12): 1746-1753.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas and E. S. D. Group (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." European Heart Journal **37**(38): 2893-2962.

Kirchhof, P., A. J. Camm, A. Goette, A. Brandes, L. Eckardt, A. Elvan, T. Fetsch, I. C. van Gelder, D. Haase, L. M. Haegeli, F. Hamann, H. Heidbüchel, G. Hindricks, J. Kautzner, K. H. Kuck, L. Mont, G. A. Ng, J. Rekosz, N. Schoen, U. Schotten, A. Suling, J. Taggeselle, S. Themistoclakis, E. Vettorazzi, P. Vardas, K. Wegscheider, S. Willems, H. Crijns and G. Breithardt (2020). "Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation." N Engl J Med **383**(14): 1305-1316.

Koektuerk, B., H. Yorgun, O. Koektuerk, C. H. Turan, M. N. Aksoy, R. G. Turan, E. Gorr, P. M. Bansmann, C. Hoppe and M. Horlitz (2016). "Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: preliminary results using novel short-tip cryoballoon." J Interv Card Electrophysiol **47**(1): 91-98.

Literaturverzeichnis

Krijthe, B. P., A. Kunst, E. J. Benjamin, G. Y. Lip, O. H. Franco, A. Hofman, J. C. Witteman, B. H. Stricker and J. Heeringa (2013). "Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060." Eur Heart J **34**(35): 2746-2751.

Kuck, K. H., J. Brugada, A. Fürnkranz, A. Metzner, F. Ouyang, K. R. Chun, A. Elvan, T. Arentz, K. Bestehorn, S. J. Pocock, J. P. Albenque and C. Tondo (2016). "Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." N Engl J Med **374**(23): 2235-2245.

Kuniss, M., N. Pavlovic, V. Velagic, J. S. Hermida, S. Healey, G. Arena, N. Badenco, C. Meyer, J. Chen, S. Iacopino, F. Anselme, D. L. Packer, H. F. Pitschner, C. Asmundis, S. Willems, F. Di Piazza, D. Becker and G. B. Chierchia (2021). "Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation." Europace **23**(7): 1033-1041.

Lakkireddy, D., M. R. Afzal, R. J. Lee, H. Nagaraj, D. Tschopp, B. Gidney, C. Ellis, E. Altman, B. Lee, S. Kar, N. Bhadwar, M. Sanchez, V. Gadiyaram, R. Evonich, A. Rasekh, J. Cheng, F. Cuoco, S. Chandhok, S. Gunda, M. Reddy, D. Atkins, S. Bommana, P. Cuculich, D. Gibson, J. Nath, R. Ferrell, E. Matthew and D. Wilber (2016). "Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation." Heart Rhythm **13**(5): 1030-1036.

Lakkireddy, D., A. Sridhar Mahankali, A. Kanmanthareddy, R. Lee, N. Badhwar, K. Bartus, D. Atkins, S. Bommana, J. Cheng, A. Rasekh, L. Di Biase, A. Natale, J. Nath, R. Ferrell, M. Earnest and Y. M. Reddy (2015). "Left Atrial Appendage Ligation and Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: The LAALA-AF Registry." JACC Clin Electrophysiol **1**(3): 153-160.

Landmesser, U., B. Schmidt, J. E. Nielsen-Kudsk, S. C. C. Lam, J. W. Park, G. Tarantini, I. Cruz-Gonzalez, V. Geist, P. Della Bella, A. Colombo, T. Zeus, H. Omran, C. Piorkowski, J. Lund, C. Tondo and D. Hildick-Smith (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): 867-876.

Lane, D. A. and G. Y. Lip (2009). "Quality of life in older people with atrial fibrillation." J Interv Card Electrophysiol **25**(1): 37-42.

Literaturverzeichnis

Lee, R. J., K. Bartus and S. J. Yakubov (2010). "Catheter-based left atrial appendage (LAA) ligation for the prevention of embolic events arising from the LAA: initial experience in a canine model." Circ Cardiovasc Interv **3**(3): 224-229.

Lee, R. J., D. Lakkireddy, S. Mittal, C. Ellis, J. T. Connor, B. R. Saville and D. Wilber (2015). "Percutaneous alternative to the Maze procedure for the treatment of persistent or long-standing persistent atrial fibrillation (aMAZE trial): Rationale and design." Am Heart J **170**(6): 1184-1194.

Lin, H. J., P. A. Wolf, M. Kelly-Hayes, A. S. Beiser, C. S. Kase, E. J. Benjamin and R. B. D'Agostino (1996). "Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study." Stroke **27**(10): 1760-1764.

Linhart, M., B. Bellmann, E. Mittmann-Braun, J. W. Schrickel, A. Bitzen, R. Andrié, A. Yang, G. Nickenig, L. Lickfett and T. Lewalter (2009). "Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study." J Cardiovasc Electrophysiol **20**(12): 1343-1348.

Lloyd-Jones, D. M., T. J. Wang, E. P. Leip, M. G. Larson, D. Levy, R. S. Vasan, R. B. D'Agostino, J. M. Massaro, A. Beiser, P. A. Wolf and E. J. Benjamin (2004). "Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study." Circulation **110**(9): 1042-1046.

Magnussen, C., T. J. Niiranen, F. M. Ojeda, F. Gianfagna, S. Blankenberg, I. Njølstad, E. Vartiainen, S. Sans, G. Pasterkamp, M. Hughes, S. Costanzo, M. B. Donati, P. Jousilahti, A. Linneberg, T. Palosaari, G. de Gaetano, M. Bobak, H. M. den Ruijter, E. Mathiesen, T. Jørgensen, S. Söderberg, K. Kuulasmaa, T. Zeller, L. Iacoviello, V. Salomaa and R. B. Schnabel (2017). "Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe)." Circulation **136**(17): 1588-1597.

Manolis, A. J., E. A. Rosei, A. Coca, R. Cifkova, S. E. Erdine, S. Kjeldsen, G. Y. Lip, K. Narkiewicz, G. Parati, J. Redon, R. Schmieder, C. Tsioufis and G. Mancia (2012). "Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension." J Hypertens **30**(2): 239-252.

Mark, D. B., K. J. Anstrom, S. Sheng, J. P. Piccini, K. N. Baloch, K. H. Monahan, M. R. Daniels, T. D. Bahnson, J. E. Poole, Y. Rosenberg, K. L. Lee and D. L. Packer (2019). "Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With

Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial." Jama **321**(13): 1275-1285.

Martin, A., D. Siegal, F. Verbrugge, A. Fiarresga, J. Camm, K. Pieper, K. K. A. Fox, J. P. Bassand, S. Haas, S. Z. Goldhaber and A. K. Kakkar (2019). "Why do clinicians withhold anticoagulation in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score \geq 2?" Archives of Cardiovascular Diseases Supplements **11**(1): 83-84.

Massumi, A., M. G. Chelu, A. Nazeri, S. A. May, H. Afshar-Kharaghan, M. Saeed, M. Razavi and A. Rasekh (2013). "Initial experience with a novel percutaneous left atrial appendage exclusion device in patients with atrial fibrillation, increased stroke risk, and contraindications to anticoagulation." Am J Cardiol **111**(6): 869-873.

Mattle, H. P. (2003). "Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation." Cerebrovasc Dis **16 Suppl 1**: 3-8.

Mattle, H. P., M. Schwerzmann and C. Seiler (2003). "[Atrial fibrillation and stroke]." Ther Umsch **60**(9): 527-534.

Metzner, A., B. Reissmann, P. Rausch, S. Mathew, P. Wohlmuth, R. Tilz, A. Rillig, C. Lemes, S. Deiss, C. Heeger, M. Kamioka, T. Lin, F. Ouyang, K. H. Kuck and E. Wissner (2014). "One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon." Circ Arrhythm Electrophysiol **7**(2): 288-292.

Mewis, C., R. Riessen and I. Spyridopoulos (2006). Kardiologie compact : alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen. Stuttgart u.a., Thieme.

Miller, M. A., S. R. Gangireddy, S. K. Doshi, A. Aryana, J. S. Koruth, S. Sennhauser, A. d'Avila, S. R. Dukkupati, P. Neuzil and V. Y. Reddy (2014). "Multicenter study on acute and long-term safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage closure using an epicardial suture snaring device." Heart Rhythm **11**(11): 1853-1859.

Moore, K. and T. Persaud (1998). The developing human. Clinically oriented embryology. W. B. Saunders Company,.

N.a. (1994). "Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials." Arch Intern Med **154**(13): 1449-1457.

Nademanee, K., J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat and T. Ngarmukos (2004). "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate." J Am Coll Cardiol **43**(11): 2044-2053.

Literaturverzeichnis

- Natale, A., A. Raviele, T. Arentz, H. Calkins, S. A. Chen, M. Haïssaguerre, G. Hindricks, Y. Ho, K. H. Kuck, F. Marchlinski, C. Napolitano, D. Packer, C. Pappone, E. N. Prystowsky, R. Schilling, D. Shah, S. Themistoclakis and A. Verma (2007). "Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation." J Cardiovasc Electrophysiol **18**(5): 560-580.
- Nishimura, M., F. Lupercio-Lopez and J. C. Hsu (2019). "Left Atrial Appendage Electrical Isolation as a Target in Atrial Fibrillation." JACC Clin Electrophysiol **5**(4): 407-416.
- Olesen, M. S., M. W. Nielsen, S. Haunsø and J. H. Svendsen (2014). "Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants." Eur J Hum Genet **22**(3): 297-306.
- Oral, H., C. Pappone, A. Chugh, E. Good, F. Bogun, F. Pelosi, Jr., E. R. Bates, M. H. Lehmann, G. Vicedomini, G. Augello, E. Agricola, S. Sala, V. Santinelli and F. Morady (2006). "Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation." N Engl J Med **354**(9): 934-941.
- Osmancik, P., D. Herman, P. Neuzil, P. Hala, M. Taborsky, P. Kala, M. Poloczek, J. Stasek, L. Haman, M. Branny, J. Chovancik, P. Cervinka, J. Holy, T. Kovarnik, D. Zemanek, S. Havranek, V. Vancura, J. Opatrny, P. Peichl, P. Tousek, V. Lekesova, J. Jarkovsky, M. Novackova, K. Benesova, P. Widimsky and V. Y. Reddy (2020). "Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation." J Am Coll Cardiol **75**(25): 3122-3135.
- Osmancik, P., D. Herman, P. Neuzil, P. Hala, M. Taborsky, P. Kala, M. Poloczek, J. Stasek, L. Haman, M. Branny, J. Chovancik, P. Cervinka, J. Holy, T. Kovarnik, D. Zemanek, S. Havranek, V. Vancura, P. Peichl, P. Tousek, V. Lekesova, J. Jarkovsky, M. Novackova, K. Benesova, P. Widimsky and V. Y. Reddy (2022). "4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation." J Am Coll Cardiol **79**(1): 1-14.
- Ouyang, F., D. Bänsch, S. Ernst, A. Schaumann, H. Hachiya, M. Chen, J. Chun, P. Falk, A. Khanedani, M. Antz and K. H. Kuck (2004). "Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation." Circulation **110**(15): 2090-2096.
- Ouyang, F., R. Tilz, J. Chun, B. Schmidt, E. Wissner, T. Zerm, K. Neven, B. Köktürk, M. Konstantinidou, A. Metzner, A. Fuernkranz and K. H. Kuck (2010). "Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up." Circulation **122**(23): 2368-2377.

Literaturverzeichnis

Packer, D. L., J. P. Piccini, K. H. Monahan, H. R. Al-Khalidi, A. P. Silverstein, P. A. Noseworthy, J. E. Poole, T. D. Bahnson, K. L. Lee and D. B. Mark (2021). "Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial." Circulation **143**(14): 1377-1390.

Panikker, S., J. W. Jarman, R. Virmani, R. Kutys, S. Haldar, E. Lim, C. Butcher, H. Khan, L. Mantziari, E. Nicol, J. P. Foran, V. Markides and T. Wong (2016). "Left Atrial Appendage Electrical Isolation and Concomitant Device Occlusion to Treat Persistent Atrial Fibrillation: A First-in-Human Safety, Feasibility, and Efficacy Study." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(7).

Pathak, R. K., M. E. Middeldorp, D. H. Lau, A. B. Mehta, R. Mahajan, D. Twomey, M. Alasady, L. Hanley, N. A. Antic, R. D. McEvoy, J. M. Kalman, W. P. Abhayaratna and P. Sanders (2014). "Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study." J Am Coll Cardiol **64**(21): 2222-2231.

Pavlovic, N., G. B. Chierchia, V. Velagic, J. S. Hermida, S. Healey, G. Arena, N. Badenco, C. Meyer, J. Chen, S. Iacopino, F. Anselme, L. Dekker, F. Scazzuso, D. L. Packer, C. de Asmundis, H. F. Pitschner, F. D. Piazza, R. E. Kaplon and M. Kuniss (2021). "Initial rhythm control with cryoballoon ablation vs drug therapy: Impact on quality of life and symptoms." Am Heart J **242**: 103-114.

Perera, K. S., T. Vanassche, J. Bosch, B. Swaminathan, H. Mundl, M. Giruparajah, M. A. Barboza, M. J. O'Donnell, M. Gomez-Schneider, G. J. Hankey, B. W. Yoon, A. Roxas, Jr., P. Lavallee, J. Sargento-Freitas, N. Shamalov, R. Brouns, R. J. Gagliardi, S. E. Kasner, A. Pieroni, P. Vermehren, K. Kitagawa, Y. Wang, K. Muir, J. M. Coutinho, S. J. Connolly and R. G. Hart (2016). "Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry." Stroke **47**(9): 2197-2202.

Pillarisetti, J., Y. M. Reddy, S. Gunda, V. Swarup, R. Lee, A. Rasekh, R. Horton, A. Massumi, J. Cheng, K. Bartus, N. Badhwar, F. Han, D. Atkins, S. Bommana, M. Earnest, J. Nath, R. Ferrell, S. Bormann, B. Dawn, L. Di Biase, M. Mansour, A. Natale and D. Lakkireddy (2015). "Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications." Heart Rhythm **12**(7): 1501-1507.

Price, M. J., D. N. Gibson, S. J. Yakubov, J. C. Schultz, L. Di Biase, A. Natale, J. D. Burkhardt, A. Pershad, T. J. Byrne, B. Gidney, J. R. Aragon, J. Goldstein, K. Moulton,

T. Patel, B. Knight, A. C. Lin and M. Valderrábano (2014). "Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium." J Am Coll Cardiol **64**(6): 565-572.

Reddy, V. Y., S. K. Doshi, S. Kar, D. N. Gibson, M. J. Price, K. Huber, R. P. Horton, M. Buchbinder, P. Neuzil, N. T. Gordon and D. R. Holmes, Jr. (2017). "5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials." J Am Coll Cardiol **70**(24): 2964-2975.

Reddy, V. Y., D. Holmes, S. K. Doshi, P. Neuzil and S. Kar (2011). "Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry." Circulation **123**(4): 417-424.

Reddy, V. Y., S. Möbius-Winkler, M. A. Miller, P. Neuzil, G. Schuler, J. Wiebe, P. Sick and H. Sievert (2013). "Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)." J Am Coll Cardiol **61**(25): 2551-2556.

Reddy, V. Y., H. Sievert, J. Halperin, S. K. Doshi, M. Buchbinder, P. Neuzil, K. Huber, B. Whisenant, S. Kar, V. Swarup, N. Gordon and D. Holmes (2014). "Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial." Jama **312**(19): 1988-1998.

Reissmann, B., A. Rillig, E. Wissner, R. Tilz, M. Schluter, C. Sohns, C. Heeger, S. Mathew, T. Maurer, C. Lemes, T. Fink, P. Wohlmuth, F. Santoro, J. Riedl, F. Ouyang, K. H. Kuck and A. Metzner (2017). "Durability of wide-area left atrial appendage isolation: Results from extensive catheter ablation for treatment of persistent atrial fibrillation." Heart Rhythm **14**(3): 314-319.

Rillig, A., C. H. Heeger, K. H. Kuck and R. R. Tilz (2015). "Interventionelle Schlaganfallprophylaxe." Herz **40**(1): 50-59.

Rillig, A., R. R. Tilz, T. Lin, T. Fink, C. H. Heeger, A. Arya, A. Metzner, S. Mathew, E. Wissner, H. Makimoto, P. Wohlmuth, K. H. Kuck and F. Ouyang (2016). "Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(5): e003461.

Romanov, A., E. Pokushalov, D. Elesin, A. Bogachev-Prokophiev, D. Ponomarev, D. Losik, S. Bayramova, A. Strelnikov, V. Shabanov, O. Pidanov, E. Kropotkin, E. Ivanickii,

A. Karaskov and J. S. Steinberg (2016). "Effect of left atrial appendage excision on procedure outcome in patients with persistent atrial fibrillation undergoing surgical ablation." Heart Rhythm **13**(9): 1803-1809.

Romero, J., G. F. Michaud, R. Avendano, D. F. Briceño, S. Kumar, J. Carlos Diaz, S. Mohanty, C. Trivedi, C. Gianni, D. Della Rocca, R. Proietti, L. Perrotta, S. Bordignon, J. K. R. Chun, B. Schmidt, M. Garcia, A. Natale and L. Di Biase (2018). "Benefit of left atrial appendage electrical isolation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis." Europace **20**(8): 1268-1278.

Rottner, L., B. Bellmann, T. Lin, B. Reissmann, T. Tönnis, R. Schleberger, M. Nies, C. Jungen, L. Dinshaw, N. Klatt, J. Dickow, P. Münkler, C. Meyer, A. Metzner and A. Rillig (2020). "Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives." Cardiol Ther **9**(1): 45-58.

Ruff, C. T., R. P. Giugliano, E. Braunwald, E. B. Hoffman, N. Deenadayalu, M. D. Ezekowitz, A. J. Camm, J. I. Weitz, B. S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita and E. M. Antman (2014). "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." Lancet **383**(9921): 955-962.

Saw, J., A. Tzikas, S. Shakir, S. Gafoor, H. Omran, J. E. Nielsen-Kudsk, J. Kefer, A. Aminian, S. Berti, G. Santoro, F. Nietlispach, A. Moschovitis, I. Cruz-Gonzalez, F. Stammen, T. Tichelbäcker, X. Freixa, R. Ibrahim, W. Schillinger, B. Meier, H. Sievert and S. Gloekler (2017). "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 **10**(4): 391-399.

Schotten, U., D. Dobrev, P. Kirchhof, S. Kääh, T. Lewalter and A. Goette (2006). "Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze." Deutsches Ärzteblatt **103**(25): A 1743-1748.

Singer, D. E., R. A. Hughes, D. R. Gress, M. A. Sheehan, L. B. Oertel, S. W. Maraventano, D. R. Blewett, B. Rosner and J. P. Kistler (1990). "The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation." N Engl J Med **323**(22): 1505-1511.

Staerk, L., B. Wang, S. R. Preis, M. G. Larson, S. A. Lubitz, P. T. Ellinor, D. D. McManus, D. Ko, L. C. Weng, K. L. Lunetta, L. Frost, E. J. Benjamin and L. Trinquart (2018). "Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated

levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study." Bmj **361**: k1453.

Steinberg, B. A., S. Kim, G. C. Fonarow, L. Thomas, J. Ansell, P. R. Kowey, K. W. Mahaffey, B. J. Gersh, E. Hylek, G. Naccarelli, A. S. Go, J. Reiffel, P. Chang, E. D. Peterson and J. P. Piccini (2014). "Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)." Am Heart J **167**(5): 735-742 e732.

Stoddard, M. F., P. R. Dawkins, C. R. Prince and N. M. Ammash (1995). "Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study." J Am Coll Cardiol **25**(2): 452-459.

Tilz, R. R., S. Liosis, J. Vogler, J. C. Reil, C. Eitel and C. H. Heeger (2019). "Left atrial appendage thrombus formation less than 24 hours after empirical cryoballoon-based left atrial appendage isolation: A serious warning." HeartRhythm Case Rep **5**(3): 124-127.

Tilz, R. R., A. Rillig, A. M. Thum, A. Arya, P. Wohlmuth, A. Metzner, S. Mathew, Y. Yoshiga, E. Wissner, K. H. Kuck and F. Ouyang (2012). "Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy." J Am Coll Cardiol **60**(19): 1921-1929.

Tsai, C. F., C. T. Tai, M. H. Hsieh, W. S. Lin, W. C. Yu, K. C. Ueng, Y. A. Ding, M. S. Chang and S. A. Chen (2000). "Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation." Circulation **102**(1): 67-74.

Tzikas, A., S. Shakir, S. Gafoor, H. Omran, S. Berti, G. Santoro, J. Kefer, U. Landmesser, J. E. Nielsen-Kudsk, I. Cruz-Gonzalez, H. Sievert, T. Tichelbäcker, P. Kanagaratnam, F. Nietlispach, A. Aminian, F. Kasch, X. Freixa, P. Danna, M. Rezzaghi, P. Vermeersch, F. Stock, M. Stolcova, M. Costa, R. Ibrahim, W. Schillinger, B. Meier and J. W. Park (2016). "Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug." EuroIntervention **11**(10): 1170-1179.

Verma, A. (2011). "The techniques for catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a systematic review." Curr Opin Cardiol **26**(1): 17-24.

Verma, A., C.-y. Jiang, T. R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C. A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.-P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak and P. Sanders (2015). "Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine **372**(19): 1812-1822.

Literaturverzeichnis

Verma, A., R. Mantovan, L. Macle, G. D. Martino, J. Chen, C. Morillo, P. Novak, V. Calzolari, P. Guerra, G. N. Nair, E. Torrecilla and Y. Khaykin (2010). "Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial." European Heart Journal **31**: 1344 - 1356.

Viles-Gonzalez, J. F., S. Kar, P. Douglas, S. Dukkipati, T. Feldman, R. Horton, D. Holmes and V. Y. Reddy (2012). "The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy." J Am Coll Cardiol **59**(10): 923-929.

Wang, Y., L. Di Biase, R. P. Horton, T. Nguyen, P. Morhanty and A. Natale (2010). "Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement." J Cardiovasc Electrophysiol **21**(9): 973-982.

Wang, Y. L., X. B. Li, X. Quan, J. X. Ma, P. Zhang, Y. Xu, H. C. Zhang and J. H. Guo (2007). "Focal atrial tachycardia originating from the left atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characterization and long-term outcomes of radiofrequency ablation." J Cardiovasc Electrophysiol **18**(5): 459-464.

Watson, T., E. Shantsila and G. Y. Lip (2009). "Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited." Lancet **373**(9658): 155-166.

Wazni, O. M., G. Dandamudi, N. Sood, R. Hoyt, J. Tyler, S. Durrani, M. Niebauer, K. Makati, B. Halperin, A. Gauri, G. Morales, M. Shao, J. Cerkevnik, R. E. Kaplon and S. E. Nissen (2021). "Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation." N Engl J Med **384**(4): 316-324.

Weimar, T., S. Schena, M. S. Bailey, H. S. Maniar, R. B. Schuessler, J. L. Cox and R. J. Damiano, Jr. (2012). "The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades." Circ Arrhythm Electrophysiol **5**(1): 8-14.

Wyse, D. G., A. L. Waldo, J. P. DiMarco, M. J. Domanski, Y. Rosenberg, E. B. Schron, J. C. Kellen, H. L. Greene, M. C. Mickel, J. E. Dalquist and S. D. Corley (2002). "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **347**(23): 1825-1833.

Xiong, Q., M. Proietti, K. Senoo and G. Y. Lip (2015). "Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes." Int J Cardiol **191**: 172-177.

Literaturverzeichnis

Yorgun, H., U. Canpolat, D. Kocyigit, C. Coteli, B. Evranos and K. Aytemir (2017). "Left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after cryoballoon-based ablation." Europace **19**(5): 758-768.

Zender, N., F. K. Weise, S. Bordignon, E. Herrmann, A. Konstantinou, F. Bologna, T. Nagase, S. Chen, K. R. J. Chun and B. Schmidt (2019). "Thromboembolism after electrical isolation of the left atrial appendage: a new indication for interventional closure?" Europace **21**(10): 1502-1508.

Zhao, Y., L. Di Biase, C. Trivedi, S. Mohanty, R. Bai, P. Mohanty, C. Gianni, P. Santangeli, R. Horton, J. Sanchez, G. J. Gallinghouse, J. Zagrodzky, R. Hongo, S. Beheiry, D. Lakkireddy, M. Reddy, P. Hranitzky, A. Al-Ahmad, C. Elayi, J. D. Burkhardt and A. Natale (2016). "Importance of non-pulmonary vein triggers ablation to achieve long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation in patients with low ejection fraction." Heart Rhythm **13**(1): 141-149.

Zimmermann, F. and U. Landmesser (2020). "Vorhofohrverschluss zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern." Herz **45**(4): 397-406.

10. Publikationen

- 1) Fink T, Vogler J, Heeger CH, Sano M, Sciacca V, Reissmann B, Wohlmuth P, Keelani A, **Schütte C**, Eitel C, Eitel I, Maurer T, Rottner L, Rillig A, Mathew S, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Impact of Left Atrial Appendage Closure on LAA Thrombus Formation and Thromboembolism After LAA Isolation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Dec 14;6(13):1687-1697. doi: 10.1016/j.jacep.2020.07.003. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33334448.

- 2) Fink T, Ouyang F, Heeger CH, Sciacca V, Reissmann B, Keelani A, **Schütte C**, Wohlmuth P, Maurer T, Rottner L, Eitel C, Eitel I, Rillig A, Metzner A, Kuck KH, Tilz RR, Vogler J. Management of thrombus formation after electrical isolation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2020 Sep 1;22(9):1358-1366. doi: 10.1093/europace/euaa174. PMID: 32743641.

11. Danksagung

Ich möchte mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Andreas Metzner, für die Bereitstellung des Themas sowie seine bedingungslose Hilfe bedanken.

Der größte Dank gilt meinem Doktorarbeitsbetreuer, Dr. med. Thomas Fink, für die ausnahmslos hervorragende Betreuung. Durch seine fachliche und persönliche Unterstützung, seine hilfreiche Kritik und freundliche Art war er mir stets eine große Hilfe. Danke für die hilfreichen Anregungen und für die Unterstützung bei der Erstellung meiner Statistik.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mich stets unterstützt und motiviert hat und ohne die sowohl mein Studium als und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

12. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: