

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

**Echokardiografische Evaluation verschiedener chirurgischer
Vorhofohrverschlussstechniken bei Patienten mit simultaner
Vorhofflimmerablation**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Henrike Böning

Aus Preetz

Hamburg, 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.06.2022**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Mahir Karakas

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Simon Pecha

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Definition und Einteilung des Vorhofflimmerns	7
1.2	Epidemiologie	9
1.3	Ätiologie	9
1.3.1	Risikofaktoren.....	9
1.3.2	Genetik.....	10
1.4	Pathophysiologie	11
1.4.1	Elektrophysiologische Grundlagen	11
1.4.2	Pathophysiologische Konzepte.....	13
1.4.3	Atriales Remodelling	15
1.5	Thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern	17
1.6	Das linke Herzohr	17
1.6.1	Stellenwert des linken Herzohres in der Schlaganfall - Prophylaxe .	18
1.7	Therapieoptionen	19
1.7.1	Prognoseverbessernde Therapie	19
1.7.2	Symptomatische Therapie	21
1.7.3	Chirurgische Therapie bei Vorhofflimmern	27
1.7.4	Chirurgische Versorgung des linken Vorhofohres.....	29
1.7.5	Interventionelle Versorgung des linken Vorhofohres	33
2	<i>Zielsetzung</i>	36
3	<i>Material und Methodik</i>	36
3.1	Studiendesign	36
3.2	Chirurgische Indikationen und Techniken des chirurgischen Vorhofohrverschlusses im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg	37
3.3	Postoperative transösophageale Echokardiografie	37
3.4	Ablauf der Datenerhebung	38
3.5	Statistische Datenanalyse	38
4	<i>Ergebnisse</i>	39

4.1	Patientenkollektiv und demografische Daten	39
4.2	Therapiebezogene Daten	41
4.3	Ergebnisse der postoperativen Nachuntersuchung	42
4.3.1	Wie ist das Ergebnis nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?.....	42
4.3.2	Gibt es Unterschiede bei den Erfolgsraten verschiedener Vorhofohrverschluss-techniken? Wenn ja: Welche Methode des Vorhofohrverschlusses führt zu einem effektiven Verschluss?	45
4.3.3	Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg des Verschlussverfahrens?	46
4.3.4	Wie ist die Schlaganfallrate nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?	48
4.3.5	Gibt es Unterschiede in der Schlaganfallrate bei Patienten mit erfolgreichem und nicht-erfolgreichem Vorhofohrverschluss?	49
4.3.6	Gibt es Prädiktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?	52
4.3.7	Hat die Behandlung des linken Vorhofohres Einfluss auf die postoperative Verordnung oraler Antikoagulation?	53
5	<i>Diskussion</i>	54
5.1	Therapie des linken Vorhofohres zur Reduktion des Thromboembolierisikos	54
5.2	Erfolgsrate nach unterschiedlichen Vorhofohrverschlussverfahren	61
5.3	Darstellung von Behandlungsalternativen	64
5.3.1	Dauerhafte orale Antikoagulation	64
5.3.2	Interventioneller perkutaner Vorhofohrverschluss.....	64
5.4	Limitationen	65
6	<i>Schlussfolgerung</i>	67
7	<i>Zusammenfassung</i>	69
8	<i>Summary</i>	70
9	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	71
10	<i>Literaturverzeichnis</i>	73

11	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	88
12	<i>Tabellenverzeichnis</i>	90
13	<i>Danksagung</i>	91
14	<i>Lebenslauf</i>	92
15	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	92

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Form der supraventrikulären Herzrhythmusstörungen (Xu et al., 2016), jeder vierte Erwachsene in Europa oder den USA erkrankt im Laufe seines Lebens daran (Calkins et al., 2018, Kirchhof et al., 2016). Diese Form der Rhythmusstörung ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität, sowie einem 5-fach erhöhten Risiko für Schlaganfälle assoziiert (Calkins et al., 2018, Kirchhof et al., 2016). Thromboembolische Ereignisse sind eine der Hauptursachen für schwere Behinderung und Todesfälle bei Personen mit VHF (Healey et al., 2005), die Schlaganfallprophylaxe nimmt aus diesem Grund einen hohen Stellenwert in der Versorgung von betroffenen Personen ein. Der zugrundeliegende Pathomechanismus kardioembolischer Schlaganfälle bei Vorhofflimmern ist die Blutstase im linken Vorhof aufgrund der unvollständigen Kontraktion, wobei der Großteil der linksatrialen Thromben bei nicht-valvulärem VHF aus dem linken Vorhofohr (left atrial appendage, LAA) stammt (Fountain et al., 2006). Es wird daher auch als „most dangerous human appendix“ (Johnson et al., 2000) bezeichnet.

Die dauerhafte orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gilt als wirkungsvoller Ansatz zur Prävention kardioembolischer Ereignisse. Zwar kann dadurch die Schlaganfallinzidenz nachweislich gesenkt werden (Hart et al., 1999), eine dauerhafte Blutverdünnung birgt jedoch auch zahlreiche Risiken und Nebenwirkungen, so dass das Interesse an nicht-pharmakologischen und weniger risikobehafteten Behandlungsalternativen groß ist. Im Hinblick auf die erhöhte Gerinnselbildung im LAA, scheint es plausibel, dass die Isolierung des LAA von der systemischen Blutzirkulation die Schlaganfallinzidenz senken könnte. Die Evidenz hierzu ist bisher jedoch nicht ausreichend und es gibt nur wenige Daten über die Assoziation einer Okklusionsbehandlung mit dem langfristigen Schlaganfallrisiko (Yao et al., 2018). Es existieren mehrere unterschiedliche Verfahren zur chirurgischen Versorgung des LAA, jedoch erzielen diese teilweise nur unbefriedigende Verschlussresultate. Da insuffiziente Vorhofohrverschlüsse möglicherweise das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöhen (Katz et al., 2000), haben wir in unserer Studie untersucht, welche Form der Vorhofohrbehandlung zu einem sicheren Verschluss führt und welchen Einfluss die chirurgische Versorgung des LAA auf die Schlaganfallinzidenz hat.

1.1 Definition und Einteilung des Vorhofflimmerns

Während einer VHF-Episode kommt es zu einer unkoordinierten Erregung der Vorhöfe mit unregelmäßiger Überleitung der Erregungsimpulse auf die Ventrikel.

Entsprechend der 2016 aktualisierten Leitlinien zum Management von VHF der *European Society of Cardiology (ESC)*, erfordert die Diagnosestellung das Vorliegen eines Elektrokardiogramms (EKG) (Kirchhof et al., 2016), welches die für VHF typischen Muster zeigt:

- Nachweis irregulärer, arrhythmischer RR-Intervalle
- Fehlen eindeutig abzugrenzender P-Wellen
- PQ-Zeit < 200 ms (January et al., 2019).

Klinisch äußert sich VHF in Form von Palpitationen, Dyspnoe oder Fatigue, kann jedoch auch völlig asymptomatisch verlaufen (Paludan-Muller et al., 2016).

Zur Klassifikation der Symptome eignet sich der modifizierte *European Heart Rhythm Association (EHRA)* - Score:

EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
Ila	leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt
Ilb	mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome beunruhigt
III	schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

Tabelle 1: *European Heart Rhythm Association-Score zur Klassifikation der Symptome bei VHF (Kirchhof et al., 2016).*

Abhängig von der Dauer und des spontanen Sistierens werden fünf Typen von Vorhofflimmern unterschieden:

Erstmalig diagnostiziertes VHF	VHF, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung oder von Vorliegen und Schwere der mit VHF verbundenen Symptome
Paroxysmales VHF	Endet von allein, meist binnen 48 Stunden. VHF-Episoden, die binnen sieben Tagen zum Sinusrhythmus zurückkehren oder in diesem Zeitraum kardiovertiert werden, sollten als paroxysmal bezeichnet werden
Persistierendes VHF	VHF, welches länger als sieben Tage anhält, einschließlich von Episoden, die frühestens nach sieben Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden
Langanhaltend-persistierendes VHF	Ununterbrochenes VHF, welches mindestens ein Jahr angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Behandlung getroffen wird
Permanentes VHF	VHF, dessen Vorliegen vom Patienten (und Arzt) akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden rhythmuserhaltende Maßnahmen bei Patienten mit permanentem VHF nicht durchgeführt. Sollte eine rhythmuserhaltende Maßnahme erfolgen, würde die Rhythmusstörung neu als langanhaltend persistierendes VHF bezeichnet

Tabelle 2: Einteilung der verschiedenen Vorhofflimmer-Typen (Kirchhof et al., 2016).

Die eindeutige Zuordnung von VHF zu einem bestimmten Typ ist nicht immer möglich und entspricht keiner endgültigen Diagnose, da VHF vielmehr einem veränderlichen Prozess gleicht. Bei einem Großteil der Patienten entwickelt sich aus einem zunächst paroxysmalem VHF ein persistierendes VHF, welches mit der Zeit zu einem permanenten VHF voranschreiten kann (Kirchhof et al., 2016). Ebenso kann sich persistierendes VHF auch wieder in paroxysmales VHF zurückentwickeln (Kirchhof et al., 2016). Bei einem kleinen Anteil der Patienten (2-3%) bleibt das VHF jedoch über mehrere Jahrzehnte paroxysmal (Kirchhof et al., 2016). Der Begriff des "Lone atrial fibrillation (AF)" macht circa 10-20% aller VHF-

Erkrankungen aus und bezeichnet eine Form des VHF, das vor allem bei jüngeren Patienten ohne komorbide strukturelle oder mechanische kardiovaskuläre Erkrankungen auftritt (Andreasen et al., 2015). Die Zuordnung des VHF zu einem bestimmten Typ ist trotz der schwierigen Einordnung besonders im Hinblick auf die Planung einer angemessenen Therapie hilfreich und notwendig.

1.2 Epidemiologie

Jeder vierte Erwachsene in Europa oder den USA erkrankt im Laufe seines Lebens an VHF (Calkins et al., 2018, Kirchhof et al., 2016). Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz bei Erwachsenen mittleren Alters in Deutschland bei 2,5% (Schnabel et al., 2012) und steigt mit zunehmendem Alter und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Komorbiditäten (Kirchhof et al., 2016). VHF ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität, sowie einem 5-fach erhöhten Risiko für Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, kognitiver Dysfunktion und einer verminderten Lebensqualität (QOL) assoziiert (Calkins et al., 2018, Kirchhof et al., 2016). Des Weiteren steht VHF mit einer gesteigerten Hospitalisierungsrate in Zusammenhang (Kirchhof et al., 2016) und stellt somit eine wachsende Herausforderung für die globalen Gesundheitssysteme dar.

1.3 Ätiologie

1.3.1 Risikofaktoren

In den meisten Fällen tritt VHF im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf (Olesen et al., 2014). Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören unter anderem arterieller Hypertonus, Adipositas, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), sowie Alkohol- und Tabakkonsum (Calkins et al., 2018). Alter, Geschlecht, Ethnie, genetische Prädisposition, strukturelle Herzerkrankungen, Diabestes mellitus, Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz gehören zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren (Calkins et al., 2018). Das Vorhandensein von Risikofaktoren führt über inflammatorische und fibrotische Prozesse zu einem strukturellen und elektrischen Remodelling am Herzen und begünstigt dadurch das Entstehen von Rhythmusstörungen (Shamloo et al., 2019). Mit der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren erhöht sich auch das Risiko für die Entwicklung eines VHF (Lau et al., 2017). Die steigende VHF-Inzidenz stellt die globalen

Gesundheitssysteme vor gewaltige Herausforderungen und macht ein primärprophylaktisches Eingreifen erforderlich. Zudem hat die Beseitigung der Risikofaktoren einen Einfluss auf den Therapieerfolg, so kam beispielsweise die ARREST-AF-Studie aus dem Jahr 2014 zu dem Ergebnis, dass ein konsequentes Management der Risikofaktoren das Langzeitergebnis nach einer Ablationstherapie signifikant verbessert (Pathak et al., 2014). Die Identifizierung und Behandlung von Risikofaktoren ist daher in vielerlei Hinsicht ein wesentlicher Bestandteil der VHF-Therapie.

1.3.2 Genetik

Obwohl VHF in den meisten Fällen sekundär auftritt, entwickeln einige Patienten auch ohne das Vorliegen klassischer Risikofaktoren Rhythmusstörungen (Paludan-Muller et al., 2016). Diese Form des VHF wird als idiopathisches VHF, oder „lone AF“ bezeichnet (Andreasen et al., 2015). Bei dieser Gruppe scheint eine erbliche Komponente eine wesentliche Rolle zu spielen, so zeigten Oyen et al. 2012 beispielsweise, dass sich das Risiko, ein "lone AF" zu entwickeln, drastisch erhöht, je mehr Verwandte von "lone AF" betroffen sind und je jünger die Verwandten waren, als das VHF zum ersten Mal auftrat (Oyen et al., 2012). Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben zahlreiche Einzelnukleotidpolymorphismen (single-nucleotide polymorphism, SNP) identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für VHF in Zusammenhang stehen (Andreasen et al., 2015). Laut der aktuellen ESC Guidelines von 2016 sind bei bis zu 1/3 der VHF-Patienten SNP nachweisbar, allerdings scheinen diese insgesamt nur einen geringen Einfluss auf die Entstehung von VHF zu haben (Kirchhof et al., 2016). Der für die Entstehung von VHF wichtigste SNP befindet sich in der Nähe des Pitx2-Gens auf Chromosom 4q25 (Andreasen et al., 2015) und erhöht das VHF-Risiko um das bis zu 7-fache (Kirchhof et al., 2011). Shoemaker et al. zeigten 2015 außerdem, dass diese SNP signifikant mit dem Auftreten von VHF-Rezidiven nach erfolgter Katheterablation assoziiert sind (Shoemaker et al., 2015). Zusätzlich sind eine Reihe seltener Mutationen in Genen bekannt, die zu einer fehlerhaften Synthese von Proteinen führen, die an der kardialen Erregungsleitung beteiligt sind und dadurch die Vulnerabilität für ein VHF erhöhen (Olesen et al., 2014). Häufig sind zum Beispiel Gene für Kalium- oder Natrium-Ionen-Kanäle, oder Gap-Junction Proteine betroffen (Andreasen et al., 2015). Die genetische Komponente von VHF wurde in den letzten Jahren intensiv

erforscht und obwohl bereits zahlreiche SNPs und Mutationen mit VHF in Zusammenhang gebracht werden konnten, sind die genauen Zusammenhänge zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden.

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Die elektrische Erregung des Herzens beginnt mit einer spontanen Depolarisation des Sinusknoten. Von dort breitet sich die Erregung über die Vorhöfe zum AV-Knoten, und schließlich über das Erregungsleitungssystem bis zum Arbeitsmyokard aus. Die Ausbreitung der kardialen Erregung erfolgt über Gap-Junctions, dadurch sind alle Herzzellen elektrisch gekoppelt und bilden eine funktionelle Einheit.

Die Schrittmacherzellen des Herzens sind spezialisierte Herzmuskelzellen, die spontan depolarisieren können. Sie verfügen über kein stabiles Ruhemembranpotenzial (RMP) und Erreichen während der Repolarisation maximal ein RMP von -60 mV (= maximales diastolisches Potenzial). Die Öffnung hyperpolarisationsaktivierter, nicht selektiver Kationen-Kanäle, s.g. HCN-Kanäle, ab einem Membranpotenzial von -60 mV führt über einen Natrium-Einwärtsstrom zu einer spontanen Depolarisation. Beim Erreichen des Schwellenwerts von circa -40 mV öffnen sich spannungsaktivierte L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle und es kommt durch den Einwärtsstrom von Calcium-Ionen zur Depolarisation auf +20 mV. Gleichzeitig mit den Ca^{2+} -Kanälen öffnen so genannte auswärtsgerichtete Kaliumkanäle. Der Auswärtsstrom von Kalium bewirkt eine Repolarisation der Schrittmacherzellen und der Erregungskreislauf kann von vorne beginnen (Klinke et al., 2005).

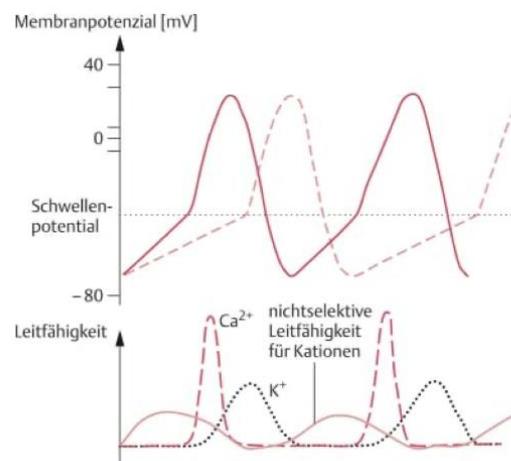


Abbildung 1: Aktionspotenzial und Ionenströme in Schrittmacherzellen (Huppelsberg and Walter, 2009)

Herzmuskelzellen haben ein RMP von circa -85 bis -90 mV, welches mit Hilfe einwärtsgerichteter Kaliumkanäle stabilisiert wird. Kommt es zur Erregung von Herzmuskelzellen durch das Erregungsleitungssystem und einem Anstieg des RMP auf -65 mV, wird ein Aktionspotential (AP) ausgelöst: durch die Öffnung schneller, spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle kommt es zu einem raschen Na⁺-Einwärtsstrom und das Membranpotenzial steigt auf bis zu +40 mV. Das steigende Membranpotenzial bewirkt die Öffnung spannungsaktivierter L-Typ-Ca²⁺-Kanäle und es erfolgt ein langsamer, depolarisierender Ca²⁺-Einstrom. Während dieser Plateauphase erfolgt die Muskelkontraktion und die Myokardzellen befinden sich in der absoluten Refraktärzeit. Durch das Öffnen von Kaliumkanälen und einem Auswärtsstrom von Kalium-Ionen kommt es schließlich zur Repolarisation. Insgesamt dauert das AP circa 200-400 ms (Klinke et al., 2005).

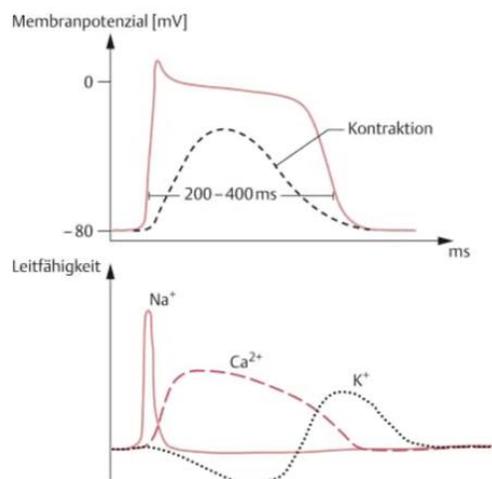


Abbildung 2 Aktionspotenziale in Zellen des Arbeitsmyokards und zugehörige Ionenströme (Huppelsberg and Walter, 2009)

Während der Plateauphase strömen Ca²⁺-Ionen über die L-Typ-Ca²⁺-Kanäle der T-Tubuli in den Innenraum der Muskelzelle und bewirken eine Aktivierung der Ryanodin-Rezeptoren des sarkoplasmatischen Retikulums (SR). Die sogenannte Calcium-induzierte Calciumfreisetzung (CICR) aus dem SR bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration von 10⁻⁷ mol/L auf 10⁻⁵ mol/L. Kalzium bindet daraufhin an Troponin C, so dass Tropomyosin aus der Myosinbindungsstelle des Aktins gedrängt wird und es zur Muskelkontraktion kommt. Solange eine Herzmuskelzelle depolarisiert ist, ist es nicht möglich, ein weiteres AP auszulösen (= absolute Refraktärzeit). Grund dafür ist die Inaktivierung der schnellen Na⁺-Kanäle während der Depolarisation. Erst ab einem Membranpotenzial von -40 mV

sind diese teilweise wieder aktivierbar, der Schwellenwert zur Auslösung eines AP ist jedoch erhöht und die AP sind deutlich kleiner (= relative Refraktärzeit). Dadurch wird zum einen sichergestellt, dass es nicht zu kreisenden Erregungen kommt, zum anderen, dass das Myokard nach einer Kontraktion wieder erschlaffen kann und die Herzmechanik, bestehend aus einem Wechsel zwischen Kontraktion und Entspannung, aufrechterhalten wird (Klinke et al., 2005).

1.4.2 Pathophysiologische Konzepte

Die physiologische Erregungsausbreitung ermöglicht eine geordnete Stimulation des Myokards und ist Voraussetzung für eine effektive und regelmäßige Kontraktion der Ventrikel. Bei tachykardem VHF kommt es zu unkoordinierten Vorhofaktionen mit einer Frequenz von 350-600 Schlägen/Min, die unregelmäßig auf die Ventrikel übergeleitet werden und häufig als Tachyarrhythmia absoluta (TAA) in Erscheinung treten. Die komplexen Mechanismen, die zu VHF führen, sind bisher noch nicht vollständig verstanden (Andreasen et al., 2015), es existieren jedoch unterschiedliche Theorien zur Pathophysiologie, so dass man heute von einer multifaktoriellen Genese ausgehen kann (Paludan-Muller et al., 2016).

Ende der fünfziger Jahre entwickelten Moe et al. die Multiple-Wavelet Hypothese. Sie konnten in einem Computermodell das Vorhandensein multipler, voneinander unabhängiger Erregungskreise nachweisen, die ständig kollidierten, fusionierten, oder sich teilten. Sie schlussfolgerten daraus, dass VHF durch das gleichzeitige Auftreten multipler, instabiler atrialer Reentry-Kreisläufe aufrechterhalten wird (Moe, 1959, Moe et al., 1964). Voraussetzung für die Aufrechterhaltung dieser kreisenden Erregung ist das Vorhandensein einer kritischen Masse von Vorhofmyokard und eine verkürzte Wellenlänge ($\text{Wellenlänge} = \text{Refraktärperiode (RP)} \times \text{Erregungsleitungsgeschwindigkeit (conduction velocity, CV)}$) (Goette et al., 2007). Bei einer verkürzten RP, beispielsweise aufgrund eines erhöhten Vagotonus, oder einer abnehmenden CV, zum Beispiel aufgrund von Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie), Fibrose oder Zellhypertrophie, nimmt die Wellenlänge ab und es entstehen vermehrt Reentry-Kreisläufe (Goette et al., 2007).

Haisaguerre et al. erarbeiteten 1998 die Trigger-Hypothese, indem sie mittels Kathetermapping ektope elektrische Areale in den proximalen Pulmonalvenen als Auslöser für VHF-Episoden identifizierten (Haissaguerre et al., 1998).

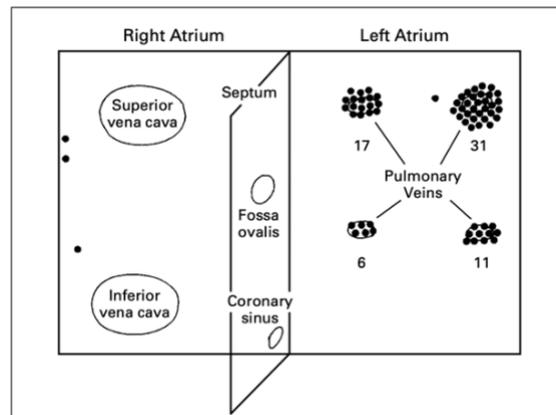


Abbildung 3 Darstellung ektoper Foki in den Pulmonalvenenmündungen des linken Atriums, die möglicherweise das Vorhofflimmern auslösen (Haissaguerre et al., 1998)

Anatomische und histologische Untersuchungen konnten atriale Muskelfasern nachweisen, die im Bereich der Adventitia in die Pulmonalvenen ziehen (Saito et al., 2000, Weiss et al., 2002). Diese Muskelfasern zeigen ähnliche elektrophysiologische Eigenschaften wie der Sinusknoten und dienen möglicherweise als Substrat für die Entstehung hochfrequenter spontaner Depolarisationen (Jones et al., 2008, Perez-Lugones et al., 2003). Die Entdeckung dieser Trigger legte den Grundstein für die interventionelle Isolation der Pulmonalvenen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes.

Eine weitere Hypothese zur Entstehung von VHF ist die Rotoren-Hypothese. Diese besagt, dass VHF durch periodische, hochfrequente, spiralförmige Erregungen, sogenannte Rotoren, aufrechterhalten wird und sich, ausgehend von einem fokalen Auslöser, in Form ungeordneter, um ein Zentrum (Phase singularity, PS) kreisender Wellenfronten über die Vorhöfe ausbreitet (Vaquero et al., 2008).

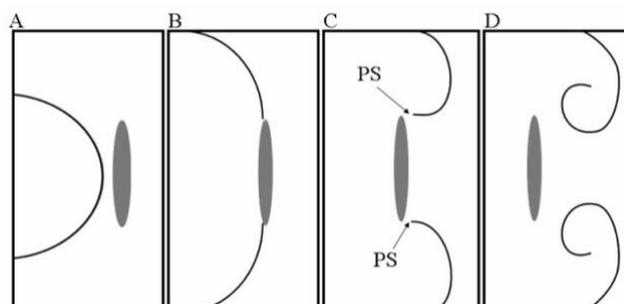


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Rotoren-Hypothese (Vaquero et al., 2008).

Darüber hinaus sind sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus an der Entstehung supraventrikulärer Arrhythmien beteiligt. Coumel et al. unterscheiden in ihrer Arbeit zwei klinische Formen des autonomen VHF: vagales VHF tritt hauptsächlich bei jungen Männern auf und äußert sich in nächtlichen oder postprandialen VHF-Episoden, die in wöchentlichen Abständen auftreten. Unter vagalem Einfluss verkürzt sich die Refraktärzeit, wodurch die Bildung von Reentry-Kreisläufen begünstigt wird. Das viel seltenere adrenerge VHF betrifft überwiegend Patienten mit struktureller Herzerkrankung und tritt meist tagsüber oder bei emotionaler und physischer Belastung auf. Grund dafür ist am ehesten eine gesteigerte abnorme Automatie (Coumel, 1994, Hohnloser et al., 1994).

1.4.3 Atriales Remodelling

Vorbestehende kardiale Vorerkrankungen wie z.B. arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz oder Klappenvitien, aber auch das VHF selbst, sind Ursache zahlreicher struktureller und elektrophysiologischer Adaptationsprozesse in den Herzvorhöfen, die die intra- und interatriale Erregungsleitung beeinflussen und zur Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung von Arrhythmien beitragen (Wijffels et al., 1995). Zudem fördern die funktionellen und strukturellen Veränderungen der Vorhöfe die Entstehung eines prothrombotischen Milieus (Kirchhof et al., 2016).

1.4.3.1 Elektrisches Remodelling

Dieses Phänomen entwickelt sich bereits in den ersten Tagen des VHF. Grundlage des elektrischen Remodellings ist eine Störung der Kalziumhomöostase mit Verlängerung der atrialen effektiven Refraktärzeit (AERP). Bedingt durch die hochfrequente Membrandepolarisation bei VHF kommt es initial zu einer Kalzium-Überladung der Kardiomyozyten (Goette et al., 2007), mit nachfolgender Reduktion des Kalziumeinstroms über die L-Typ-Ca²⁺-Kanäle. Die funktionelle Regulierung des Kalziumeinstroms ist abhängig von Phosphorylierungsprozessen an Ionenkanälen. Bei VHF-Patienten liegt ein verändertes Verhältnis der Aktivität von Proteinkinasen und -phosphatasen zugunsten einer erhöhten Phosphatase-Aktivität vor und die daraus resultierende reduzierte Phosphorylierung der Kanalproteine führt zu einer Abnahme des Kalziumeinwärtsstroms. (Christ et al., 2004). Die Abnahme des Kalzium-Einstroms bewirkt zweierlei: Erstens kommt es durch eine

reduzierte AP-Dauer zu einer Verkürzung der effektiven Refraktärzeit (abnehmende Wellenlänge), wodurch das Vorhofmyokard vulnerabler für die Entstehung und Aufrechterhaltung kreisender Erregung wird. Es entsteht ein Circulus vitiosus, durch den das VHF sich selbst aufrechterhält (Goette et al., 2007). Zweitens kommt es in Folge des reduzierten Kalziueinstroms zu einer Abnahme der Vorhof-Kontraktilität (kardiales Remodelling). Die Veränderungen durch das elektrische Remodelling sind nach Konversion in einen Sinusrhythmus jedoch innerhalb kurzer Zeit vollständig reversibel (Hobbs et al., 2000, Sparks et al., 2000).

1.4.3.2 Kardiales Remodelling

Das kardiale Remodelling ist eine Folge des reduzierten L-Typ- Ca^{2+} -Einstroms. Dieser hat einen funktionellen Kontraktionsverlust zur Folge: Schotten et al. konnten bei Patienten mit Vorhofflimmern einen durchschnittlichen Verlust der Vorhofkontraktionskraft um etwa 75% nachweisen (Schotten et al., 2001). Die kontraktile Dysfunktion führt zu einer ineffektiven Entleerung der Atrien, wodurch es zu einer mechanischen Dehnung und Dilatation kommt (strukturelles Remodelling). Darüber hinaus ist die Hypokontraktilität des Vorhofes die Ursache für einen Anstieg der atrialen Thrombogenität nach Konversion in einen Sinusrhythmus. Die Dauer des VHF bestimmt hierbei den Grad der atrialen Hypokontraktilität sowie die Reversibilitätszeit (Schotten et al., 2001).

1.4.3.3 Strukturelles Remodelling

Neben elektrophysiologischen Veränderungen kommt es bei VHF auch zu einem strukturellem Remodelling mit morphologischer Umgestaltung der Vorhöfe. Das Korrelat dazu ist die interstitielle Fibrosierung mit konsekutiver Störung der Zell-Zell-Kontakte (Goette and Lendeckel, 2006). Die Kausalität zwischen Vorhoffibrose und VHF ist nicht immer eindeutig, da die Vorhoffibrose sowohl Folge als auch Ursache von Arrhythmien sein kann und gehäuft bei kardiovaskulären Vorerkrankungen auftritt. Durch mechanische Dehnung und progrediente Dilatation der Vorhöfe kommt es zu einer Stimulation der Kollagenproduktion. Dieser fibrotische Umbau des atrialen Myokards stört die homogene Ausbreitung der Erregung und setzt dementsprechend die Erregungsleitungsgeschwindigkeit herab (Allessie et al., 2002). Die stärksten Stimulatoren der Kollagensynthese durch Herzfibroblasten sind Angiotensin II (AT II) und der transformierende Wachstumsfaktor Beta-1 (TGF-

β1) (Dzeshka et al., 2015). Ein weiterer Mechanismus der Vorhofdilatation ist der gestörte Kollagenmetabolismus mit veränderter Expression sogenannter Metallomatrixproteasen (MMP). Erhöhte MMP-Aktivität bei VHF-Patienten führt zu einem Umbau der extrazellulären Matrix und zur Akkumulation atypischer Kollagenfragmente (Goette et al., 2007). Eine fortgeschrittene Vorhoffibrose ist mit häufigeren Paroxysmen des VHF, der Umwandlung der Arrhythmie in einen permanenten Typ und einer verringerten Wirksamkeit der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie verbunden (Dzeshka et al., 2015).

1.5 Thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern, wobei circa 20% der Schlaganfälle von über 65-Jährigen durch VHF verursacht werden (Hanke, 2018). Zudem sind Schlaganfälle, die im Rahmen atrialer Arrhythmien auftreten, oftmals schwerwiegender und mit einer höheren Mortalität sowie einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (Phillips and Paul, 2017). Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern beträgt 5% und steigt mit begleitenden Risikofaktoren wie Bluthochdruck, linksventrikulärer Dysfunktion, Alter und Herzklappenerkrankung (Kanderian et al., 2008). Die Prävalenz von Schlaganfällen ist hierbei für alle Formen des VHF gleich hoch (Safavi-Naeini and Rasekh, 2020). Schlaganfälle im Zusammenhang mit atrialen Arrhythmien haben demzufolge einen großen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität in den westlichen Ländern und sind von entsprechend großer Bedeutung für die globalen Gesundheitssysteme.

1.6 Das linke Herzohr

Das linke Vorhofohr (LAA) ist eine trabekuläre, elastische, kontrahierende Aussackung des linken Atriums und als solche ein Prädilektionsort für die Bildung von Thromben bei atrialen Arrhythmien und Mitralklappenerkrankungen (Al-Saady et al., 1999). Das LAA weist unterschiedliche anatomische Varianten (chicken wing (48%), cactus (30%), windsock (19%) und cauliflower (3%)) mit jeweils unterschiedlicher Prävalenz embolischer Ereignisse auf, wobei im Allgemeinen gilt: je verzweigter, desto thrombogener (Di Biase et al., 2012, Safavi-Naeini and Rasekh, 2020). Das Wissen um die unterschiedlichen anatomischen Formen ist wichtig, da dadurch die Auswahl des Vorhofohrverschlussverfahrens mitbestimmt

wird. Das LAA gilt außerdem als möglicher Ursprung kardialer Arrhythmien (Götte and Doll, 2016), eine elektrische Isolation bzw. die Entfernung des LAA könnte demnach zum Erhalt eines Sinusrhythmus nach Ablation beitragen. Darüber hinaus spielt das LAA eine wichtige Rolle für die Hämodynamik, da es dem linken Atrium (LA) bei Druck- oder Volumenschwankungen während der Diastole als zusätzliches Reservoir dient und während der Systole aktiv kontrahieren kann (Hanke, 2018, Melduni et al., 2017). Untersuchungen lassen vermuten, dass ein Verschluss oder Entfernen des LAA zu einer Druckerhöhung im LA und den Pulmonalvenen, sowie zu einer Verletzung des Endothels führt und dadurch das Risiko für postoperatives Vorhofflimmern möglicherweise erhöht (Melduni et al., 2017). Des Weiteren fungiert das LAA als neuroendokrines Organ und ist als solches an der Volumenregulation beteiligt: bis zu 30% des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) werden im LAA gebildet, eine Amputation des LAA kann demzufolge das Risiko für die Entwicklung einer Überwässerung bzw. Herzinsuffizienz erhöhen (Healey et al., 2005).

1.6.1 Stellenwert des linken Herzohres in der Schlaganfall - Prophylaxe

Bei nicht-rheumatischem VHF stammen die linksatrialen Thromben überwiegend (> 90%) aus dem LAA (Phillips and Paul, 2017). Grund dafür könnte unter anderem die unvollständige Entleerung des linken Atriums aufgrund der ineffizienten, unregelmäßigen Kontraktion und einer konsekutiven Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit sein (Safavi-Naeini and Rasekh, 2020).

Die Wirksamkeit einer konsequenten OAK mittels Warfarin bzw. direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse ist mittlerweile gut belegt, sie ist jedoch auch mit einigen Nachteilen verbunden: enge therapeutische Bereiche und unzureichende Therapieadhärenz (Nagpal et al., 2009) sowie ein signifikant erhöhtes Risiko für intrakranielle oder gastrointestinale Blutungskomplikationen (Phillips and Paul, 2017) machen die Entwicklung alternativer, risikoärmerer Verfahren zur Schlaganfallprophylaxe erforderlich. Zudem gibt es Patienten, bei denen eine Kontraindikation für eine dauerhafte OAK besteht. Im Hinblick auf die erhöhte Gerinnselbildung im LAA scheint es plausibel, dass die Isolierung des LAA vom systemischen Blutfluss die Schlaganfallinzidenz senken könnte, die Evidenz hierzu ist bisher jedoch nicht ausreichend und es gibt nur wenige Daten über die Assoziation eines Vorhofverschlusses mit dem langfristigen Schlaganfallrisiko (Yao et al., 2018).

1.7 Therapieoptionen

Die Behandlung von VHF basiert zum einem auf prognoseverbessernden Verfahren, zum anderen auf Therapien, bei denen die Behandlung der Symptome vordergründig ist.

1.7.1 Prognoseverbessernde Therapie

Wie bereits erwähnt erhöhen kardiovaskuläre Erkrankungen das Risiko für die Entstehung eines VHF, das Auftreten von VHF-Rezidiven und die Entwicklung VHF-assoziierten Komplikationen und beschleunigen den Krankheitsprogress (Calkins et al., 2018, Kirchhof et al., 2016). Optimales VHF-Management beinhaltet daher zum einen die Identifikation, Prävention und Behandlung solcher Risikofaktoren (Kirchhof et al., 2016).

Personen mit VHF haben zudem ein besonders hohes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Eine konsequente OAK kann jedoch einen Großteil der ischämischen Schlaganfälle verhindern und demnach das Leben von Patienten mit VHF verlängern (Eckardt et al., 2017, Kirchhof et al., 2016). Zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos eignet der CHA₂DS₂VASc-Score:

C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1 Punkt
H	Arterieller Hypertonus	1 Punkt
A₂	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S₂	Z.n. Schlaganfall, Transitorisch Ischämische Attacke (TIA) oder Thrombembolie	2 Punkte
V	Vaskuläre Vorerkrankungen, Koronarer Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Aortenplaque	1 Punkt
A	Alter 65-74 Jahre	1 Punkt
Sc	Sex category: weibliches Geschlecht	1 Punkt

Tabelle 3: CHA₂DS₂VASc- Score zur Beurteilung des Embolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Der Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) wird ab einem CHA₂DS₂VASc-Score von ≥ 2 (bei Männern) bzw. von ≥ 3 (bei Frauen) empfohlen, bei Patienten ohne Schlaganfallrisiko kann auf eine OAK verzichtet werden. Bei einem CHA₂DS₂VASc-Score von ≥ 1 (bei Männern), bzw. von ≥ 2 (bei Frauen),

sollte die Entscheidung zu einer OAK individuell getroffen werden (Kirchhof et al., 2016). Da die Risikofaktoren für Schlaganfälle und Blutungen oftmals identisch sind (Kirchhof et al., 2016), ist es erforderlich, das Schlaganfall- gegen das Blutungsrisiko abzuwägen (Eckardt et al., 2017), wobei das Schlaganfallrisiko ohne adäquate OAK das Blutungsrisiko unter OAK meist übertrifft (Kirchhof et al., 2016). Aktuelle Leitlinien raten daher, auch bei erhöhtem Blutungsrisiko nicht auf eine OAK zu verzichten, sondern stattdessen die jeweiligen Risikofaktoren zu identifizieren und auszuschalten (Kirchhof et al., 2016). Zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit VHF und prophylaktischer Antikoagulation eignet sich der HAS-BLED-Score, wobei ein Wert ≥ 2 ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeutet und besondere Vorsicht bei der Einstellung der Antikoagulation geboten ist.

H	Hypertonie	1 Punkt
A	Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion	je 1 Punkt
S	Schlaganfall in der Anamnese	1 Punkt
B	Blutung in der Anamnese	1 Punkt
L	Labile INR-Einstellung	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre (elderly)	1 Punkt
D	Medikamente, Alkohol (drugs)	je 1 Punkt

Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Zur OAK eignen sich sowohl Vitamin-K-Antagonisten als auch DOAK (Kirchhof et al., 2016). Da unter einer Therapie mit DOAK jedoch signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle oder intrakranielle Blutungen auftreten, werden diese Antikoagulanzen erster Wahl bevorzugt empfohlen (ausgenommen hiervon sind Patienten mit Herzklappenprothesen oder mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose, hier sind VKA unverändert Mittel der ersten Wahl) (Kirchhof et al., 2016). Für Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur OAK besteht oder die sich einer Herzoperation oder thorakoskopischen VHF-Therapie unterziehen, kann ein interventioneller oder chirurgischer LAA-Verschluss zur Schlaganfallprävention erwogen werden (Kirchhof et al., 2016).

1.7.2 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Behandlung von VHF basiert auf drei Säulen: 1) medikamentöse, 2) interventionelle und 3) chirurgische Therapie. Ziel der symptomatischen Therapie kann eine Rhythmus- oder eine Frequenzkontrolle sein, wobei man jeweils zwischen akuter und langfristiger Behandlung unterscheidet.

1.7.2.1 Frequenzregulierende Therapie

Die Frequenzkontrolle spielt bei VHF-Patienten zur Symptomregulation eine große Rolle (Kirchhof et al., 2016). Die Wahl des richtigen Medikaments ist abhängig von Symptomatik, Komorbiditäten, möglichen Nebenwirkungen (Kotecha et al., 2018) sowie der Hämodynamik und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und sollte immer eine individuelle Entscheidung sein (Kirchhof et al., 2016). In Anlehnung an die RACE II-Studie, die 2010 die Nicht-Unterlegenheit einer milden ($< 110/\text{min}$) gegenüber einer strengen ($< 80/\text{min}$) Frequenzkontrolle bei Patienten mit permanentem VHF bzgl. des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen zeigte (Van Gelder et al., 2006), tendieren aktuelle VHF-Guidelines zur Zurückhaltung in strenger Frequenzeinstellung und nennen als Zielwert eine Ruhe-Herzfrequenz von $< 110/\text{min}$ (Kotecha et al., 2018). Zur akuten pharmakologischen Frequenzregulation bei Patienten mit einer LVEF $> 40\%$ eignen sich insbesondere Betablocker, Kalzium-Kanal-Inhibitoren (KKI) und Digoxin, es sollten jedoch Betablocker und Verapamil bzw. Diltiazem gegenüber einer Therapie mit Digoxin favorisiert werden (Kirchhof et al., 2016). Bei Patienten mit LVEF $< 40\%$ werden Betablocker und/oder Digoxin bevorzugt empfohlen, da KKI aufgrund ihres negativ inotropen Effekts einen nachteiligen Einfluss auf Patienten mit reduzierter Auswurfleistung haben könnten (Kirchhof et al., 2016). Amiodaron ist eine Option bei hämodynamisch instabilen Patienten oder solchen mit stark reduzierter LVEF. Von einer routinemäßigen Anwendung antiarrhythmischer Medikamente wird aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils jedoch trotz ihrer frequenzregulierenden Funktion abgeraten (Kirchhof et al., 2016). Auch zur langfristigen medikamentösen Rhythmuskontrolle gilt: Patienten mit LVEF $> 40\%$ können mit Betablockern, KKI oder Digoxin behandelt werden, bei Patienten mit LVEF $< 40\%$ werden Betablocker und Digoxin bevorzugt empfohlen (Kirchhof et al., 2016). Wird mit einer Monotherapie keine zufriedenstellende Senkung der Herzfrequenz erreicht, sollte gegebenenfalls eine Kombinationstherapie erwogen werden und erst, wenn der

gewünschte Effekt ausbleibt, sollte auf Amiodaron zurückgegriffen werden (Kirchhof et al., 2016).

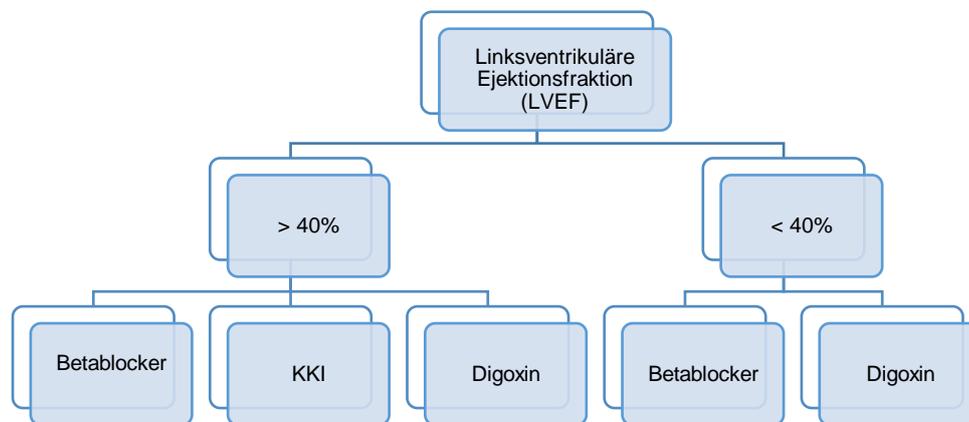


Abbildung 5: Langfristige Herzfrequenzkontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016).

Kann trotz intensiver medikamentöser Kombinationstherapie keine Senkung der Herzfrequenz oder eine Verbesserung der Symptome erreicht werden, stellt die Ablation des AV-Knotens bzw. des His-Bündels mit anschließender Implantation eines dauerhaften VVI-Schrittmachers eine Behandlungsoption dar. Diese Form der Ablation sollte jedoch nur in Ausnahmefällen und nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine medikamentöse Therapie nicht ausreicht oder nicht vertragen wird (Kirchhof et al., 2016).

1.7.2.2 Antiarrhythmische Therapie

Die Therapieentscheidung ist in erster Linie abhängig von der hämodynamischen Stabilität des Patienten: hämodynamisch instabile Patienten sollten zügig elektrisch kardiovertiert werden, hämodynamisch stabile Patienten haben die Wahl zwischen einer pharmakologischen, oder einer elektrischen Kardioversion (Kirchhof et al., 2016). Zur pharmakologischen Kardioversion von Patienten ohne strukturelle oder ischämische Herzerkrankung eignen sich Flecainid, Propafenon und Vernakalant (Kirchhof et al., 2016). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), Aortenstenose oder schwerer Herzinsuffizienz wird zu einer Therapie mit Vernakalant oder Amiodaron geraten. Das „Pill in the pocket“-Prinzip mit einer einmaligen Einnahme von 200-300 mg Flecainid oder 450-600 mg Propafenon stellt für ausgewählte Patientengruppen eine praktikable Methode zur eigenständigen Terminierung von VHF-Episoden dar. Ziel der elektrischen Kardioversion ist es,

durch eine simultane Depolarisation aller Kardiomyozyten mittels biphasischem, QRS-synchronem Stromimpuls, eine Rückkehr in den Sinusrhythmus zu erreichen (Xu et al., 2016). Diese Behandlung ist die Therapie der Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten mit neu aufgetretenem VHF (Kirchhof et al., 2016). Bei hämodynamisch stabilen Patienten sollte eine elektrische Kardioversion erst nach frühestens sieben Tagen erfolgen, um ein eventuelles spontanes Sistieren des VHF abzuwarten (Xu et al., 2016). Im Vergleich zur pharmakologischen ist die elektrische Kardioversion schneller und effektiver (Kirchhof et al., 2016). Sie erfolgt unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter am kurzzeitig sedierten Patienten. Eine Kardioversion birgt große Risiken für nicht-antikoagulierte Patienten, daher sollte stets eine präprozedurale Antikoagulation durchgeführt werden (Kirchhof et al., 2016). Alternativ kann ein Ausschluss von Vorhofohr-Thromben mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) erfolgen (Kirchhof et al., 2016). Zur langfristigen medikamentösen Rhythmuskontrolle eignen sich für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen sowohl Dronedaron, als auch Flecainid, Propafenon und Sotalol. Bei Herzinsuffizienzpatienten stellt Amiodaron eine geeignete Alternative dar (Kirchhof et al., 2016).

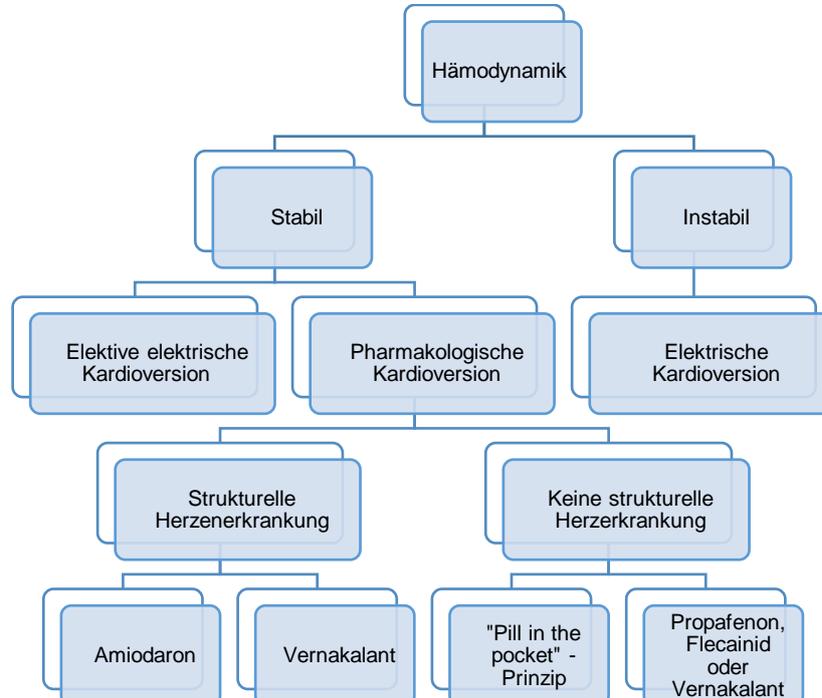


Abbildung 6: Option zur Rhythmuskontrolle bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016).

1.7.2.3 Ablationstherapie

Herzchirurgische Patienten mit VHF haben ein schlechteres postoperatives Outcome, als Patienten im Sinusrhythmus (Shariff and Levin, 2015). Die simultane VHF-Ablation bei herzchirurgischen Patienten senkt das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz und führt zu einem längeren Überleben (Dunning et al., 2013), sie wird daher in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit VHF und der Notwendigkeit einer „open heart surgery“ empfohlen (Kirchhof et al., 2016). Laut aktueller ESC-Leitlinien stellt die Isolation der Pulmonalvenen (PVI) mittels Radiofrequenzstrom (RFA) oder Kryoablation (CA) eine effektive Zweitlinien-Therapie zur Rhythmuskontrolle bei therapierefraktärem und symptomatischem paroxysmalem, persistierendem und lang anhaltend-persistierendem VHF (Kirchhof et al., 2016, Xu et al., 2016), sowie zur Rezidivprophylaxe dar (Kirchhof et al., 2016).

Zur elektrischen Isolation von Herzgewebe stehen unterschiedliche Energiequellen zur Verfügung, von denen die beiden wichtigsten nachfolgend kurz vorgestellt werden sollen. Die Radiofrequenzablation (RFA) erzeugt Narben durch Hitze, wobei das zu abladierende Gewebe oftmals mit Wasser besprenkelt wird, um Verkohlungen zu verhindern (Xu et al., 2016). Diese Form der Ablation kann entweder uni- oder bipolar durchgeführt werden: bei der unipolaren RFA erfolgt der Energiefluss nur in eine Richtung. Im Vergleich zur bipolaren RFA ist diese Form der Ablation weniger effektiv, stärker thrombogen und verursacht häufiger atrioösophageale Fisteln (Xu et al., 2016). Die bipolare RFA ist eine sichere und effiziente Methode, transmurale Läsionen hervorzurufen (Xu et al., 2016). Dabei wird atriales Gewebe zwischen zwei Elektroden eingeklemmt und erhitzt, bis die Proteine denaturieren (Xu et al., 2016). Bei dieser Form der RFA treten keine Kollateralschäden auf, da der Stromfluss auf den Bereich zwischen den beiden Elektroden begrenzt ist. Der Nachteil dieser Ablationsmethode ist jedoch, dass nur Gewebe ablatiert werden kann, das zwischen die Klemme passt (Zhang and Zhu, 2014). Außerdem scheint die bipolare RFA bei klappennahen Läsionen nicht optimal geeignet zu sein (Xu et al., 2016).

Bei der Cryoablation (CA) wird durch das Einfrieren von Gewebe ein Narbenlabyrinth zur elektrischen Isolation geschaffen (Xu et al., 2016). Die CA schafft gut abgrenzbare transmurale Läsionen, hat ein niedriges Risiko für Blutungen oder Perforationen und verursacht nur selten eine endokardiale

Thrombenbildung (Xu et al., 2016). Als Komplikation ist die Gefahr der Koronarstenosen zu nennen (Xu et al., 2016). Die CA kann ausschließlich endokardial und am nicht-schlagenden, blutleeren Herzen durchgeführt werden und ist das am häufigsten eingesetzte Ablationsverfahren bei begleitender Herz-OP mit einer 88,5%-igen Rate an „Freedom from atrial Fibrillation“ nach 12 Monaten (Xu et al., 2016). Die 2013 veröffentlichte STOP AF-Studie vergleicht die CA mit einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie und zeigt einen hochsignifikanten Vorteil für CA-Patienten in Hinblick auf den Erhalt eines Sinusrhythmus, jedoch war die CA mit einer höheren Rate an Komplikationen verbunden (Packer et al., 2013). In der prospektiv randomisierten FIRE AND ICE-Studie aus 2016 werden RFA und CA miteinander verglichen und die Nichtunterlegenheit der CA gegenüber einer RFA (Kuck et al., 2016) demonstriert. Verglichen mit RFA und CA haben sich Ultraschall- und Mikrowellenablation als weniger effektiv herausgestellt und sind daher von untergeordneter Bedeutung (La Meir, 2011).

Wird die Katheterablation an erfahrenen Zentren durchgeführt, ist dieses Verfahren effektiver als eine medikamentöse Rhythmuskontrolle bei vergleichbarer Komplikationsrate (Kearney et al., 2014, Kirchhof et al., 2016). Die Effizienz und Sicherheit einer First-Line Ablation im Vergleich zu einer pharmakologischen Therapie wurde in mehreren Studien untersucht und stellt bei ausgewählten symptomatischen Patienten ebenfalls eine Option dar (Morillo et al., 2014). Sowohl nach chirurgischer als auch nach endokardialer Katheterablation kann es jedoch zu Rezidiven kommen (Calkins et al., 2018). Die Mechanismen sind vielfältig und die Behandlungsstrategien variieren je nach Ursache und Zeitpunkt des Auftretens: Frührezidive (= innerhalb von 3 Monaten nach Ablation), treten bei > 50% der Patienten auf (Calkins et al., 2018) und können ein Prädiktor für das Auftreten von Spätrezidiven sein. Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob Frührezidive mit Antiarrhythmika, Corticosteroiden, Kardioversion oder erneuter Katheterablation behandelt werden sollen. Spätrezidive (= 3 Monate bis 1 Jahr nach Ablation) treten bei 25-40% der Patienten auf (Calkins et al., 2018). Rezidive, die mehr als ein Jahr nach Ablation auftreten, nehmen mit der Zeit zu (7,6% nach einem Jahr, 16-46% nach fünf bzw. 30-54% nach zehn Jahren) und kommen vermehrt bei Patienten mit persistierendem VHF, strukturellen Herzerkrankungen, Hypertonus, höherem Alter, Diabetes und Übergewicht vor. Diese Rezidivform spricht gut auf eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie oder eine erneute Ablation an (Calkins

et al., 2018). Die 1-Jahres-Erfolgsrate nach Ablation liegt für paroxysmales VHF bei 60-80%, bei persistierendem VHF bei 50-70% (Kotecha et al., 2018). Komplikationen (z.B. thromboembolische Ereignisse, Perikardergüsse bzw. -tamponaden, Verletzung des Nervus phrenicus) treten bei circa 5-7% der Patienten auf (Kirchhof et al., 2016). Ziel der Ablationstherapie ist die Heilung des VHF, um langfristig auf eine antiarrhythmische Therapie verzichten zu können. Um den gewünschten Erfolg zu erzielen, sind meist mehrere Ablationen notwendig (Kirchhof et al., 2016), wobei das Ergebnis bei jüngeren Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und mit erst kurzzeitig bestehendem VHF meist besser ist (Kirchhof et al., 2016). Die Auswirkung einer Ablation auf das Schlaganfallrisiko wurde in zahlreichen Studien untersucht, von denen die meisten vermuten lassen, dass eine Ablation das Schlaganfall-Risiko senkt (Calkins et al., 2018). Die CABANA-Studie von 2019 kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass eine Ablation, verglichen mit einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie, keine signifikante Reduktion des Schlaganfall-Risikos bewirkt (Packer et al., 2019). Zudem besteht während und nach einer Ablation ein erhöhtes thromboembolisches Risiko (Calkins et al., 2018). Daher ist es erforderlich, auch nach einer Ablation ein besonderes Augenmerk auf die antikoagulative Therapie zu legen. Erschwerend kommt hinzu, dass postablativ das Auftreten asymptomatischer VHF-Episoden signifikant ansteigt (Calkins et al., 2018). Das Fehlen symptomatischer VHF-Episoden nach Ablation bedeutet demnach nicht automatisch, dass kein VHF mehr vorliegt oder das Schlaganfallrisiko abgenommen hat (Calkins et al., 2018). Daher sollten VHF-Patienten nach Ablation für mindestens 8 Wochen antikoaguliert werden, bei Hochrisikopatienten sollte die OAK sogar auf unbestimmte Zeit fortgeführt werden (Kirchhof et al., 2016). Die EHRA empfiehlt, sich bei der Entscheidung, ob eine OAK über die empfohlenen zwei Monate hinweg aufrechterhalten werden sollte, an dem individuellen Schlaganfallrisiko zu orientieren und nicht an dem vermuteten Ablationserfolg (Calkins et al., 2018). Bei Patienten, die nicht antikoaguliert werden, sollte ein besonders intensives Screening auf asymptomatische VHF-Rezidive durchgeführt werden (Calkins et al., 2018). Ein engmaschiges postablatives Arrhythmie-Screening ist sinnvoll, da erstens besonders in den ersten 3 Monaten häufig Rezidive auftreten, die ein Indikator für die Notwendigkeit einer weiteren Ablation sein können (Calkins et al., 2018), zweitens asymptomatische Rezidive nach Ablation zunehmen und drittens

der Ablationserfolg einen Einfluss auf die weiterführende antikoagulative Therapie hat. Dazu eignen sich z.B. Holter-EKG, Langzeit-EKG (LZ-EKG), implantierbare EKG-Geräte, Schrittmacher oder implantierbare Kardioverterdefibrillatoren (ICD) mit atrialer Sonde (Calkins et al., 2018).

1.7.3 Chirurgische Therapie bei Vorhofflimmern

Eine simultane chirurgische Therapie als Erstlinientherapie kommt immer dann in Frage, wenn sich Patienten einer Herzoperation unterziehen müssen. Dies gilt sowohl bei paroxysmalem als auch bei persistierendem und langanhaltend persistierendem VHF (Weiner et al., 2018). Im 2017 veröffentlichten *HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE*-Expertenkonsens wird eine simultane chirurgische Ablation bei Eingriffen mit Eröffnung des LA (Mitralklappenersatz (MKE) oder Mitralklappenrekonstruktion (MKR)) sowie bei Eingriffen ohne Eröffnung des LA (Aortenklappenersatz (AKE) oder Aortokoronarer Bypass (CABG)) mit vorausgegangener, frustraner antiarrhythmischer Therapie uneingeschränkt empfohlen (Calkins et al., 2018). Die *Society of Thoracic Surgeons* empfiehlt in ihrer 2017 erschienenen „Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation“ ebenfalls eine simultane chirurgische Ablation bei Eingriffen an der Mitralklappe sowie bei Aortenklappenersätzen (AKE) oder Koronararterienbypässen (CABG) (Badhwar et al., 2017).

1.7.3.1 Die Cox-Maze Prozedur

Den Grundstein für die chirurgische Therapie legte Dr. James Cox, als er 1987 die Cox-Maze Prozedur entwickelte (Xu et al., 2016). Vor der Einführung der Katheterablation stellte diese die einzige operative oder interventionelle Behandlungsoption bei VHF dar (Weiner et al., 2018). Im Rahmen dieser so genannten „cut and sew“-Technik wird durch multiple transmurale Inzisionen am rechten und linken Atrium und den Pulmonalvenen ein Narbenlabyrinth erzeugt, welches die Weiterleitung unkoordinierter Erregungsimpulse verhindern soll. Prasad et al. verglichen 2003 das Langzeitergebnis von Patienten mit und ohne struktureller Herzerkrankung, die mit einer Cox-Maze III Prozedur, einer Weiterentwicklung der Cox-Maze Prozedur, behandelt wurden: im 5-Jahres Follow-Up waren 96,6% aller Patienten frei von VHF ohne signifikante Unterschiede

zwischen den beiden Patientenpopulationen (95,9 % vs. 97,5 %) (Prasad et al., 2003).

Allerdings ist die Cox-Maze Prozedur ein komplexes und technisch anspruchsvolles Verfahren, sie konnte sich aufgrund dessen trotz guter Erfolge nicht als allgemein angewandte Therapieform durchsetzen (Calkins et al., 2018). Die Cox-Maze IV Prozedur ist eine Weiterentwicklung der Cox-Maze III Prozedur, bei der dieselben Gewebsdefektmuster erzeugt werden, jedoch mit Hilfe von uni- oder bipolarer RFA und/oder CA anstelle von Inzisionen (Weiner et al., 2018). Dieses Verfahren ist bei reduzierter Bypass- und Klemmzeit (Xu et al., 2016), sowie niedrigerer perioperativer Morbidität ebenso effektiv wie die Cox-Maze III Prozedur und hat die klassische „cut and sew“-Technik als chirurgische Standardtherapie bei persistierendem und langanhaltend persistierendem VHF abgelöst (Weiner et al., 2018). Der Erfolg der Prozedur ist abhängig von Typ und Dauer des VHF und der Größe des rechten und linken Vorhofes (Weiner et al., 2018). Während für die Cox-Maze III eine Sternotomie notwendig ist, kann Cox-Maze IV außerdem sowohl mittels Sternotomie, als auch im Rahmen einer minimal-invasiven, rechtsseitigen Mini-Thorakotomie durchgeführt werden und ist dadurch eine weniger invasive Alternative mit ähnlicher Erfolgsrate und kürzeren stationären Aufenthalten (Calkins et al., 2018, Weiner et al., 2018). Eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) wird jedoch bei beiden Verfahren benötigt (Weiner et al., 2018).

1.7.3.2 Stand-Alone-Ablation

Trotz hoher Erfolgsraten hat sich die stand-alone Cox-Maze III Behandlung aufgrund ihrer Invasivität und Komplexität nicht als Standardverfahren durchgesetzt (La Meir, 2011). Die Einführung neuer minimal-invasiver Ablations-Techniken, wie z.B. der epikardialen RFA mittels video-assistierter Thorakoskopie (VATS), war daher ein wichtiger Schritt in Richtung stand-alone Ablationschirurgie (Lee et al., 2009). Zudem eröffnet ein epikardialer Zugang neue Möglichkeiten zum LAA-Management (Calkins et al., 2018). Die Wahl des Läsionsmusters ist, genau wie bei der endokardialen Katheterablation, unter anderem vom VHF-Typ abhängig: während bei paroxysmalem VHF die PVI ein angemessenes Verfahren darstellt (Kirchhof et al., 2016), erfordert die Behandlung von persistierendem und langanhaltend-persistierendem VHF aufgrund von elektrischem und strukturellem Remodelling des Atriums umfangreichere Läsionen (Calkins et al., 2018).

Symptomatisches paroxysmales VHF, welches nicht auf eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie und/oder eine Katheterablation anspricht, kommt für eine stand-alone Ablation in Frage, solange keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Bei Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF ist diese Form der Therapie ebenfalls ein vertretbares Verfahren (Calkins et al., 2018). Eine stand-alone Ablation als Erstlinientherapie ohne vorausgegangen pharmakologischen Therapieversuch wird von der ESC ausdrücklich nicht empfohlen, stellt laut der American Heart Association (AHA) jedoch eine Alternative zur Behandlung von paroxysmalem VHF dar, solange keine strukturellen Herzerkrankungen vorliegen und ein niedriges Risiko für intraprozedurale Komplikationen besteht (January et al., 2014).

Zurzeit existieren mehrere randomisierte, prospektive Studien, in denen minimal-invasive chirurgische Verfahren und perkutane endokardiale Katheterablation miteinander verglichen werden (Kirchhof et al., 2016). Eine Metaanalyse dieser Studien zeigt eine signifikante Steigerung des „Arrhythmia-free survivals“ bei VATS-Patienten (78,4 vs. 53%) (Calkins et al., 2018). Dies gilt sowohl für paroxysmales, als auch für permanentes VHF (Kim et al., 2016), allerdings kommt es in Rahmen einer VATS häufiger zu Komplikationen (beispielsweise Hämatothorax, Blutungen, Schrittmacherabhängigkeit, Läsion des Nervus phrenicus, TIA, Lungenembolien) (Boersma et al., 2012, Kearney et al., 2014, Kirchhof et al., 2016, Xu et al., 2016).

1.7.4 Chirurgische Versorgung des linken Vorhofohres

Das linke Vorhofohr nimmt eine zentrale Rolle bei der Entstehung kardioembolischer Thromben ein, daher hat die Versorgung des LAA einen besonderen Stellenwert in der Versorgung von VHF-Patienten. Es existieren mehrere Verfahren zur chirurgischen Versorgung dieses Vorhofanhängsels, wobei man jeweils zwischen einem Verschluss und einer vollständigen Entfernung unterscheidet. Das LAA kann dabei entweder von außen (epikardial) oder von innen (endokardial) versorgt werden. In dieser Arbeit wird das Akronym „LAAO“ als Synonym für eine chirurgische Versorgung des LAA verwendet, unabhängig davon, ob das LAA entfernt und verschlossen wurde.

Die Auswahl des Verfahrens ist abhängig von der Art des simultanen chirurgischen Eingriffs, den Vorerkrankungen, Risikofaktoren und der LAA-Morphologie. Außerdem kann der Eingriff entweder im Rahmen von Operationen am offenen

Herzen (CABG, Klappen-OPs, Kombinationseingriffe), oder als eigenständige chirurgische Prozedur (Mini-Thorakotomie oder Thorakoskopie) durchgeführt werden (Salzberg et al., 2017).

Nachfolgend werden die im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) geläufigen und von uns untersuchten Varianten der Vorhofohrbehandlung kurz vorgestellt.

1.7.4.1 Chirurgische Ligatur

Eine Möglichkeit zum Verschluss des LAA stellt die Ligation mittels Naht dar. Diese kann entweder von endo- oder von epikardial aus angelegt werden. Im UHZ wird ausschließlich die externe Nahtligatur angewandt, daher beschränkt sich diese Arbeit auf die Beschreibung dieser Ligaturtechnik.

Bei dieser Form der chirurgischen Exklusion wird eine Naht von epikardial um die Basis des LAA gelegt und dieses anschließend abgebunden (Salzberg et al., 2017). Der Verschluss des LAA mittels externer Umschlingung ist ein relativ einfaches und kostengünstiges Verfahren. Katz et al. konnten in einer TEE-Studie allerdings nachweisen, dass dieses Verfahren häufig zu einem unvollständigen Verschluss führt und im Fall einer erhaltenen Restperfusion zwischen LA und LAA möglicherweise die Bildung eines prothrombotischen Milieus begünstigt (Katz et al., 2000). Wird das LAA nicht direkt an der Basis verschlossen, besteht außerdem die Gefahr der Bildung intraatrialer Thromben in dem verbliebenen Stumpf. Eine weitere Komplikation ist das intraoperative Einreißen des fragilen Gewebes im Bereich des LAA (Hanke et al., 2013). Außerdem kann es wegen der ständigen Vorhofkontraktion im Verlauf zu einer Nahtdehiszenz mit Rekanalisation des LAA und Ausschwemmung thromboembolischen Materials kommen (Hanke et al., 2013).

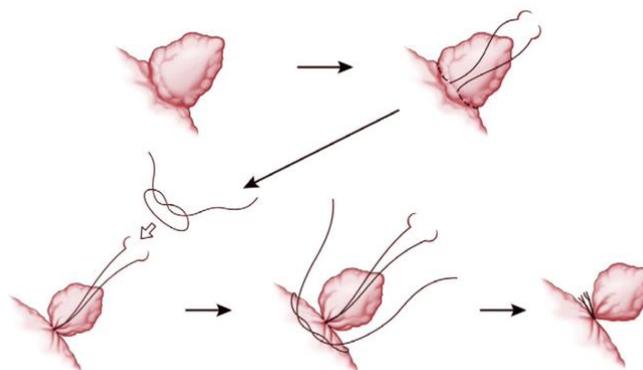


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Ligatur von extern (Kato et al., 2015).

1.7.4.2 AtriClip®

Eines der neueren Verfahren zum Verschließen des LAA von epikardial ist der seit 2007 zugelassene AtriClip® der Firma Atricure (Cincinnati, Ohio). Es handelt sich um einen selbstschließenden, implantierbaren, polyester-ummantelten Clip, der mit Hilfe eines Applikators an der Basis des LAA platziert wird, wo er im geschlossenen Zustand einen gleichmäßigen Druck über die gesamte Länge der beiden Arme ausübt (Emmert et al., 2014, Salzberg et al., 2010). Der Druck bewirkt einerseits einen vollständigen Verschluss und eine Atrophie des LAA, andererseits führt die Unterbrechung der Perfusion zu einer elektrischen Isolierung des verschlossenen LAA (Starck et al., 2012) und verhindert daher VHF-Rezidive nach begleitender Ablationsbehandlung. Dieses Verfahren kann am schlagenden Herzen angewandt werden, ist jedoch auch im Rahmen minimal-invasiver, thorakoskopischer Eingriffe einsetzbar (Götte and Doll, 2016). Ein Vorteil des AtriClip® ist die Tatsache, dass er unabhängig von der Morphologie des LAA verwendet werden kann (Emmert et al., 2014) und im Fall einer Fehlplatzierung relativ einfach umpositioniert werden kann (Bedeir et al., 2019). Des Weiteren ist nach der Implantation des AtriClip® keine OAK notwendig, da der Clip von epikardial angebracht wird und keinerlei Kontakt zum Blut besteht (Salzberg et al., 2017).



Abbildung 8: Links: Halter zur Applikation des AtriClip®. Rechts: mittels AtriClip® verschlossenes linkes Vorhofrohr (Hanke et al., 2013).

Die Sicherheit und Wirksamkeit des AtriClip®-Verfahrens wurde mittlerweile in mehreren Studien belegt und erzielte durchweg hervorragende Ergebnisse, sowohl in Kurzzeit-, als auch in Langzeit-Follow-Ups (Ailawadi et al., 2011, Emmert et al., 2014, Salzberg et al., 2010). Der AtriClip® ist die einzige Verschlussstechnik, die eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Exzision des LAA aufweist (Edgerton,

2020). In einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2018, bei der 291 VHF-Patienten im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs mit einem AtriClip® versorgt wurden, erbringen Caliskan et al. nicht nur den Nachweis, dass mit dem AtriClip® ein sicherer, wirksamer und dauerhafter Verschluss des Vorhofanhängsels erreicht werden kann, sie liefern darüber hinaus auch Hinweise darauf, dass sich durch die Anwendung des AtriClip® das Auftreten von Schlaganfällen verhindern lässt (Caliskan et al., 2018). Ein Nachteil dieses Verfahrens sind allerdings die hohen Kosten.

1.7.4.3 Chirurgische Exzision

Die chirurgische Entfernung des LAA ist ein kostengünstiges und technisch einfaches Verfahren, welches sich insbesondere für atypisch konfigurierte LAA-Varianten eignet. Allerdings ist die Absetzung des LAA nur im Rahmen offenchirurgischer Verfahren möglich (Götte and Doll, 2016). Die Gefahr einer Rekanalisation besteht bei diesem Verfahren nicht, es kann jedoch zur Bildung intraatrialer Thromben kommen, wenn das LAA nicht direkt an der Basis abgesetzt wurde und sich ein Reststumpf bildet (Hanke et al., 2013).

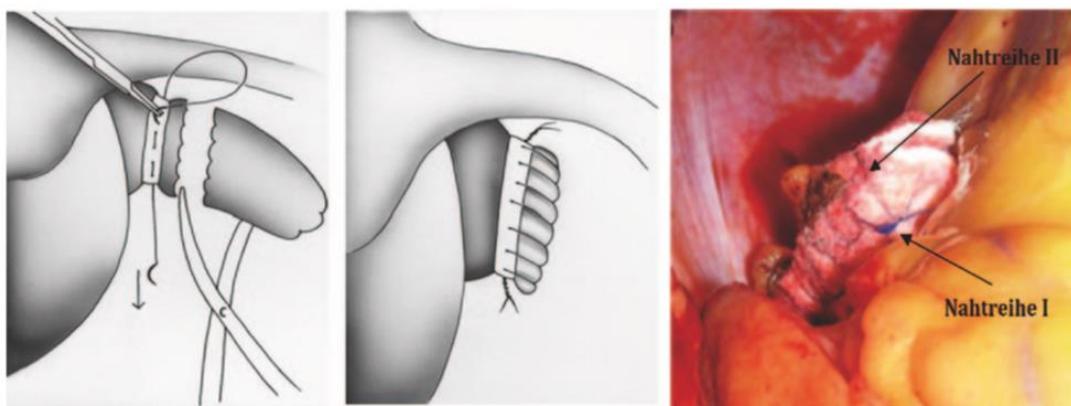


Abbildung 9: Links dargestellt die Fixierung eines Widerlagers zur sicheren Nahtanbringung und Entfernung des Vorhofohres. Mitte: Fertigstellung der Nahtreihe. Rechts: intraoperative Darstellung (Hanke et al., 2013).

1.7.4.4 Stapler-Exzision z.B. EndoGIA

Amputierende Klammergeräte werden zur vollständigen Resektion des LAA an seiner Basis verwendet (Hanke et al., 2013). Dieses Verfahren kann sowohl während offen-chirurgischer Verfahren, als auch im Rahmen einer Mini-Thorakotomie oder minimal-invasiver Verfahren durchgeführt werden (Hanke et al., 2013). Wie bei den anderen Verfahren besteht auch hier das Risiko, dass sich ein vergrößerter Reststumpf bildet und sich dadurch das thromboembolische Risiko erhöht.

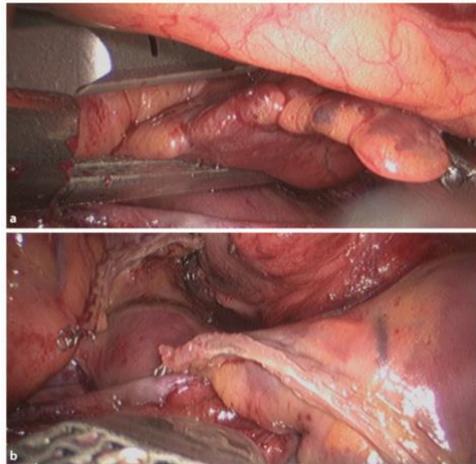


Abbildung 10: Absetzen des Vorhofohres mittels Stapler. Oben: Platzieren des Staplers an der Vorhofohrbasis. Unten: abgesetztes Vorhofohr (Götte and Doll, 2016).

1.7.5 Interventionelle Versorgung des linken Vorhofohres

Als Alternative zur chirurgischen Versorgung stehen mehrere endokardiale und ein epikardiales Verfahren zum interventionellen Vorhofohrverschluss zur Verfügung:

1.7.5.1 Watchman™-Gerät (Boston Scientific, Natick, MA)

Hierbei handelt es sich um einen endovaskulär eingesetzten, selbstexpandierenden Nitinol-Rahmen, der mit einer permeablen PET-Membran überzogen ist und über einen transseptalen Zugang via Vena femoralis auf Höhe des LAA-Ostiums implantiert wird, um das Ausschwemmen intrakardialer Thromben aus dem LAA in den systemischen Blutkreislauf zu verhindern. Er ist in mehreren Größen erhältlich und kann dadurch der individuellen LAA-Anatomie entsprechend eingesetzt werden. Im Laufe der Zeit kommt es zu einer Endothelialisierung des Gerätes, so dass die Antikoagulationstherapie in der Regel nach 6 Monaten abgesetzt und durch eine Monotherapie mit ASS ersetzt werden kann.

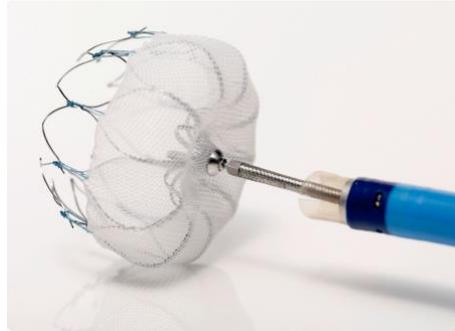


Abbildung 11: Watchman™-Okkluder Implantat /Boston Scientific. (Bildquelle: Deutsches Ärzteblatt (2013): Vorhofflimmern: Vorhofohr-Verschlussssystem verpasst Studienziel, Deutsches Ärzteblatt, [online] <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/53689/Vorhofflimmern-Vorhofohr-Verschlussssystem-verpasst-Studienziel> [abgerufen am 21.09.2021].)

Das WATCHMAN™-Gerät ist seit 2009 in Europa verfügbar. Es ist der am besten untersuchte perkutane Vorhofohrkluder und das einzige Verfahren, welches in randomisierten Studien mit einer Therapie mit VKA verglichen wurde (Kirchhof et al., 2016): die PROTECT-AF und die PREVAIL-Studie zeigen, dass der interventionelle Vorhofohrverschluss mittels WATCHMAN™-Gerät einer dauerhaften OAK mittels Warfarin nicht unterlegen ist (Fountain et al., 2006, Holmes et al., 2014, Holmes et al., 2009) und sich daher auch für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine dauerhafte Blutverdünnung zur Reduktion des Schlaganfallrisikos eignet (Kirchhof et al., 2016, Reddy et al., 2013).

1.7.5.2 AMPLATZER Cardiac Plug (AGA Medical Corporation/St. Jude Medical, Golden Valley, MN)

Der AMPLATZER-Occluder ist ebenfalls ein selbstexpandierendes Nitinol-Gerät zur perkutanen, transeptalen Implantation, welches jedoch zusätzlich mit Widerhaken zur sicheren Fixierung an der LAA-Basis ausgestattet ist und den Eingang zum LAA verschließen soll (Götte and Doll, 2016).



Abbildung 12: Links: AMPLATZER Cardiac Plug (ACP). Rechts: Platzierung des AMPLATZER Cardiac Plug im linken Vorhofohr. (Quelle: Amplatzer Septal Occluders for ASD Closure | Abbott (o. D.): <https://www.cardiovascular.abbott>, [online] <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/structural-interventions/amplatzer-amulet.html> [abgerufen am 21.09.2021].)

1.7.5.3 PLAATO - Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (Appriva Medical Inc, Sunnyvale, Kalifornien)

Das PLAATO-Gerät ist das erste interventionelle LAA-Verschlussssystem. Dieser selbstexpandierende Nitinol-Schirm ist mit einer Polytetrafluorethylen-Membran überzogen und verschließt das LAA an seiner Basis.



Abbildung 13: PLAATO-Gerät (Suradi and Hijazi, 2017)

1.7.5.4 LARIAT-Gerät (Lariat®, Fa. SentreHEART, Redwood City, Kalifornien)

Das LARIAT-Gerät der Firma SentreHEART ist ein Verfahren zur epikardialen Ligatur des LAA. Dazu wird eine Schlinge mit Hilfe eines transvenös oder transeptal in die Vorhofspitze eingebrachten Magneten bis an die Basis des LAA geführt und zugezogen (Götte and Doll, 2016). Dieses Verfahren erzielt in einer Multicenter-Registerstudie sehr gute Implantationserfolge (95,5%) und Verschlussergebnisse (98%) (Lakkireddy et al., 2016). Pillarisetti berichtet in seiner Studie über geringere Raten an Undichtigkeiten und weniger intraatriale Thromben nach Versorgung des LAA mittels LARIAT-Gerät im Vergleich zu einer Verwendung des WATCHMAN™-Geräts (Pillarisetti et al., 2015). Es ist das einzige interventionelle Verfahren, bei dem kein Fremdkörper im Herzen implantiert wird, wodurch das Risiko für Infektionen dementsprechend niedrig ist (Fink et al., 2015). Aber auch das LARIAT-Gerät birgt ein hohes Sicherheitsrisiko (Bartus et al., 2013, Chatterjee et al., 2015), häufige Komplikationen sind zum Beispiel Perikardergüsse, Perforationen und Perikarditiden (Lakkireddy et al., 2016).

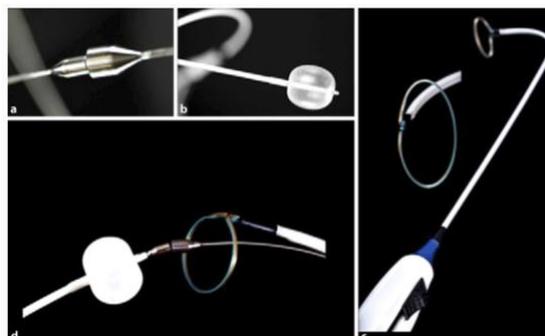


Abbildung 14: Lariat®-Gerät (Götte and Doll, 2016).

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die echokardiografische Evaluation der vier oben genannten chirurgischen Verschluss- bzw. Absetzungstechniken hinsichtlich ihrer langfristigen Erfolgsrate. Der primäre Endpunkt ist die erfolgreiche Okklusion im postoperativen TEE. Als sekundärer Endpunkt wird darüber hinaus die Schlaganfallrate nach operativem LAA-Verschluss untersucht.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse sollen hierbei folgende Fragen geklärt werden:

- Wie ist das Langzeitergebnis nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?
- Gibt es Unterschiede bei den Erfolgsraten verschiedener LAA-Verschlussstechniken? Wenn ja: welche Methode des Vorhofohrverschlusses führt zu einem effektiven Verschluss?
- Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg des Vorhofohrverschlusses?
- Wie ist die Schlaganfallrate nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?
- Gibt es Unterschiede in der Schlaganfallrate bei Patienten mit erfolgreichem und nicht-erfolgreichem Vorhofohrverschluss?
- Gibt es Prädiktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?
- Hat die Behandlung des linken Vorhofohres Einfluss auf die postoperative Verordnung oraler Antikoagulation?

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Für die Durchführung dieser Studie liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor, die Bearbeitungsnummer lautet 2020-10183-BO-ff.

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive single-center Studie. Die Auswertung umfasst Daten von insgesamt 223 Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum von Mai 2015 bis Juli 2017 einem herzchirurgischen Eingriff im UHZ unterzogen haben und bei denen aufgrund eines bekannten VHF eine simultane Ablation bzw. eine LAA-Behandlung durchgeführt wurde. Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die in diesem Zeitraum eine chirurgische Vorhofflimmerablation, beziehungsweise eine LAA-Okklusion erhielten. Jeder Patient mit Behandlung des linken Vorhofohres (n = 190) erhielt intraoperativ eine

transösophageale Echokardiografie mit Farbdopplermessung, um den erfolgreichen Verschluss zu verifizieren und gegebenenfalls zu korrigieren und eventuelle Thromben nachzuweisen. 66 der 190 LAAO-Patienten (34,7%) erhielten während des Follow-Up-Zeitraums zusätzlich ein Verlaufs-TEE, um das Langzeitergebnis der LAAO zu evaluieren.

3.2 Chirurgische Indikationen und Techniken des chirurgischen Vorhofverschlusses im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Bei Patienten mit VHF, die für einen herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM vorgesehen sind, ist es mittlerweile Leitlinienempfehlung, gleichzeitig eine Entfernung des LAA vorzunehmen (Dunning et al., 2013). Das LAA wird allerdings häufiger ligiert oder übernäht, anstatt komplett amputiert zu werden (Damiano, 2008, Katz et al., 2000). In Hamburg kamen für die Versorgung des LAA im Beobachtungszeitraum vier Verfahren zum Einsatz: 1) die chirurgische Exzision, 2) die Entfernung mittels Klammernahtgerät, 3) der Verschluss durch eine externe Nahligatur oder 4) der Verschluss mit Hilfe des AtriClip® (siehe Kap. 1.6.4).

3.3 Postoperative transösophageale Echokardiografie

Ziel der postoperativen TEE-Untersuchungen ist die Kontrolle des Verschlussresultates beziehungsweise der Ausschluss intrakardialer Thromben. Die Einteilung des LAA-Zustandes erfolgte dabei in Anlehnung an eine TEE-Studie von Kanderian et al. (Kanderian et al., 2008):

- 1) erfolgreicher Verschluss
- 2) offenes LAA mit persistierender Kommunikation zwischen LA und LAA aufgrund von Dehiszenzen der Naht, der Klammer oder des Clips
- 3) verschlossenes LAA mit persistierendem Farbdoppler-Fluss zwischen LA und LAA trotz des 2-dimensionalen Erscheinungsbildes eines obliterierten LAA
- 4) Rest-LAA mit Vorhandensein eines Reststumpfes > 10 cm.

Ein persistierender Blutfluss zwischen LA und LAA ist ein Hinweis auf einen insuffizienten Verschluss, der theoretisch von Thromben überwunden werden kann (Kanderian et al., 2008). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein teilweise verschlossenes LAA mit erhaltener Perfusion eher zur Bildung von Blutgerinnseln

neigt, da der Blutfluss verlangsamt ist und das Blut dadurch tendenziell eher stagniert (Kanderian et al., 2008). Der Nachweis eines offenen LAA, eines verschlossenen LAA mit persistierendem Fluss, oder eines Rest-LAA wurde dementsprechend als nicht erfolgreiche LAAO gewertet. Eine erfolgreiche LAAO wurde definiert als das Fehlen aller vorgenannten Befunde (Kanderian et al., 2008).

3.4 Ablauf der Datenerhebung

Die demografischen und klinischen Patientendaten wurden zunächst über die klinikinterne elektronische Datenbank ermittelt, anschließend wurden fehlende Befunde bei den weiterbehandelnden Kardiologen und Hausärzten eingeholt. Zusätzlich wurde sowohl ein telefonisches, als auch ein schriftliches Follow-up mittels Fragebogen durchgeführt, um das Überleben zu sichern bzw. die Todesursache zu eruieren und eine möglichst lückenlose Datenerhebung zu gewährleisten. Im Fall eines Versterbens wurden die Angehörigen oder der behandelnde Arzt befragt. Des Weiteren wurden 22 Patienten ohne im Vorfeld stattgefundene echokardiografische Kontrolluntersuchung für ein LZ-EKG sowie eine transösophageale Echokardiografie ins UHZ eingeladen, um die Nachsorge vor Ort durchzuführen.

3.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel Version 16.46 und IBM SPSS Statistics Version 27.0 Software (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm 1 Standardabweichung (SD) angegeben, kategoriale Variablen als Prozentwerte. Zur Veranschaulichung wurden Kreis- und Balkendiagramme verwendet. Die Untersuchung der Signifikanz erfolgte mittels Pearson-Chi²-Test bzw. dem Exakten Fisher-Test bei kategorialen Variablen und dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen. Als signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen. Der erhobene Datensatz beinhaltet neben demografischen Informationen wie z.B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamentenanamnese, CHA₂DS₂VASc-Score und der Befunde aus präoperativen Echokardiografie-Untersuchungen auch behandlungsbezogene Angaben z.B. zur Form und Dauer der Rhythmusstörung, Art der Operation, Ablationsmethoden und LAA-Verschlussstechniken. Während des Follow-Ups wurden EKG-Befunde und transthorakale sowie transösophageale

Echokardiografien von unmittelbar postoperativ sowie zusätzlich nach drei, sechs und 12 Monaten nach der Operation ausgewertet und Informationen bezüglich der Medikation, eventuell notwendiger Folgebehandlungen (elektrophysiologische Untersuchung, Re-PVI, Kardioversion, Schrittmacher-Implantation), stattgehabter Schlaganfälle oder Todesfälle erhoben.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und demografische Daten

Unter den insgesamt 223 Patienten befanden sich 74 Frauen (33,2%) und 149 Männer (66,8%), das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $69,8 \pm 8,04$ Jahren. Zu den durchgeführten chirurgischen Eingriffen gehörten aortokoronare Bypass-Operationen (CABG, isoliert oder im Rahmen von Kombinationseingriffen) und Eingriffe an der Aorten-, Mitralk-, oder Trikuspidalklappe, sowie der Aorta.

Chirurgischer Eingriff	Anzahl % (n)
CABG gesamt	29,1% (65)
CABG isoliert	16,1% (36)
Eingriffe an der Aortenklappe	41,7% (93)
Eingriffe an der Mitralklappe	48,0% (107)
Eingriffe an der Trikuspidalklappe	16,1% (36)
Doppelklappeneingriffe	21,5% (48)
Eingriffe an der Aorta	8,1% (18)

Tabelle 5: Darstellung der herzchirurgischen Eingriffe bei der gesamten Studienpopulation (n = 223)

Bei 45,3% der Patienten (101/223) war präoperativ ein paroxysmales VHF beschrieben, 22,4% (50/223) litten unter persistierendem und 30,9% (69/223) unter langanhaltend-persistierendem VHF. Bei 1,3% der Patienten (3/223) wurde das VHF im Rahmen der präoperativen Untersuchung erstmalig diagnostiziert.

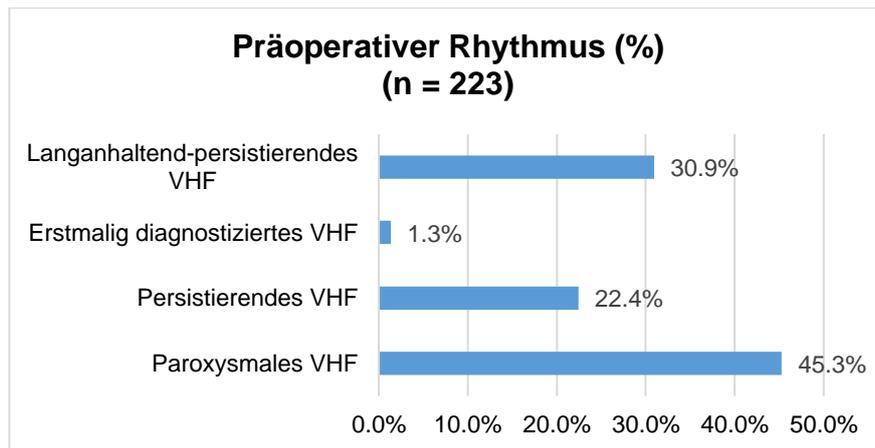


Abbildung 15: Darstellung der präoperativen Rhythmussituation bei der gesamten Studienpopulation (n = 223)

Zur Einschätzung des präoperativen Schlaganfallrisikos wurde der CHA₂DS₂VASc-Score herangezogen, wobei eine LVEF ≤ 40% als Indikator für eine bestehende Herzinsuffizienz gewertet wurde (siehe Abb. 16).

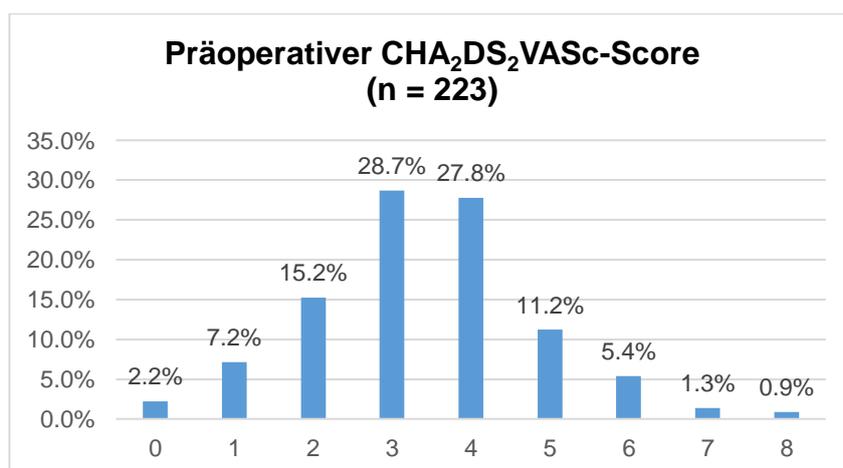


Abbildung 16: Darstellung der präoperativen CHA₂DS₂VASc-Scores der Studienpopulation (n = 223)

Die präoperativ ermittelten Durchmesser des linken Atriums wurden anhand der erhobenen Messwerte in die Kategorien „stark dilatiert“ (≥ 53 mm bzw. ≥ 79 ml), „mäßig dilatiert“ (47-52 mm bzw. 69-78 ml), „leicht dilatiert“ (41-46 mm bzw. 59-68 ml) und „normal proportioniert“ (28-40 mm bzw. 22-58 ml) eingeteilt. Bei 45 Patienten (20,2%) lag kein präoperatives TTE vor, so dass eine Einteilung nicht möglich war.

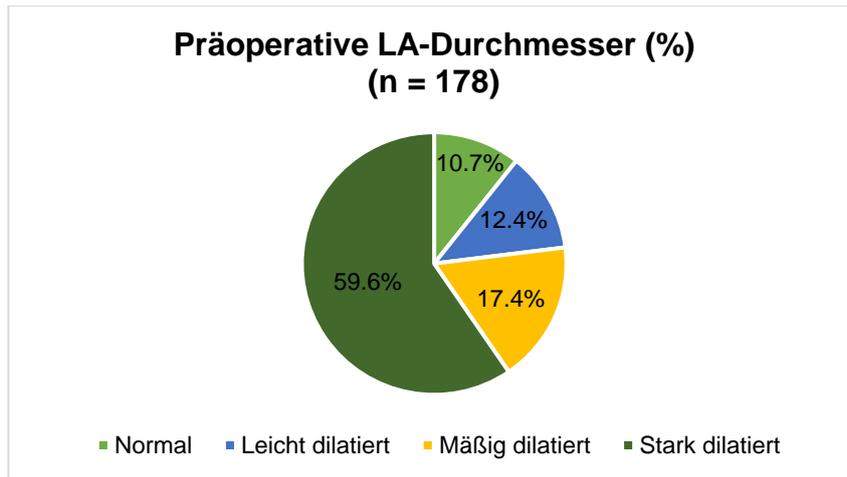


Abbildung 17: Einteilung der präoperativ gemessenen LA-Durchmesser.

	Normal	Leicht dilatiert	Mäßig dilatiert	Stark dilatiert
Messwerte	28-40 mm bzw. 22-58 ml	41-46 mm bzw. 59-68 ml	47-52 mm bzw. 69-78 ml	≥ 53 mm bzw. ≥ 79 ml
Anteil	10,7%	12,4%	17,4%	59,5%
Mittelwert (ml)	49,71 ml	65,66 ml	73,95 ml	124,28 ml

Tabelle 6: Einteilung und Kategorisierung der LA-Größe bei der gesamten Studienpopulation (n = 223).

4.2 Therapiebezogene Daten

Alle 223 eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs abladiert. 185 dieser Patienten erhielten eine RFA (83,0%), 38 eine Cryoablation (17,0%). Bei 103 dieser Patienten (46,8%) wurde eine isolierte Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt, 61 (27,7%) erhielten eine biatriale und 56 (25,5%) eine linksatriale Ablation.

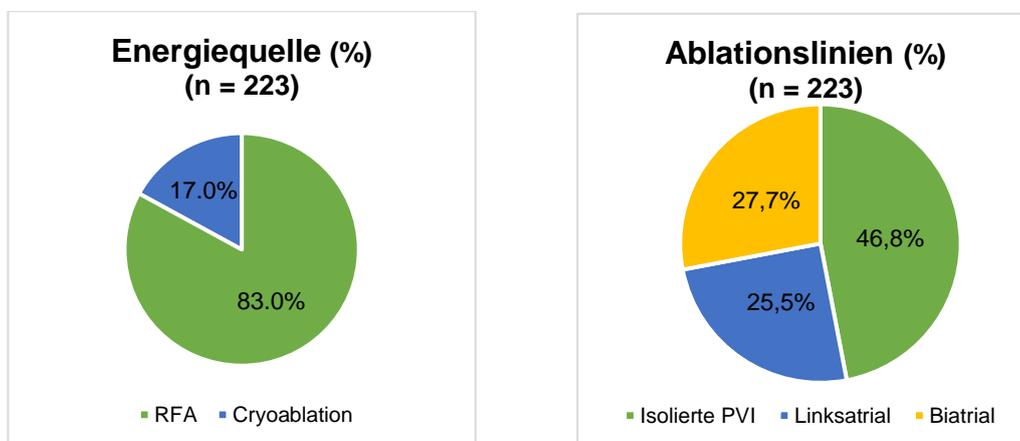


Abbildung 18: Links: Prozentuale Verteilung der zur Ablation genutzten Energiequelle. Rechts: Prozentuale Verteilung des Ablationsausmaßes (n = 223).

Bei 190 der 223 Patienten wurden zusätzlich das linke Vorhofohr versorgt: das LAA wurde in 55,8% der Fälle entfernt (64x Stapler bzw. 42x chirurgische Resektion) und in 44,2% der Fälle verschlossen (23x AtriClip® bzw. 61x externe Nahtligatur).

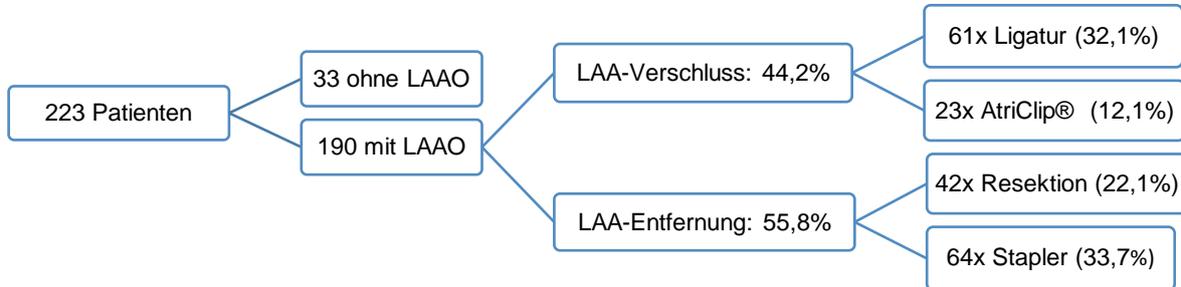


Abbildung 19: Darstellung der einzelnen Subgruppen der Studienpopulation

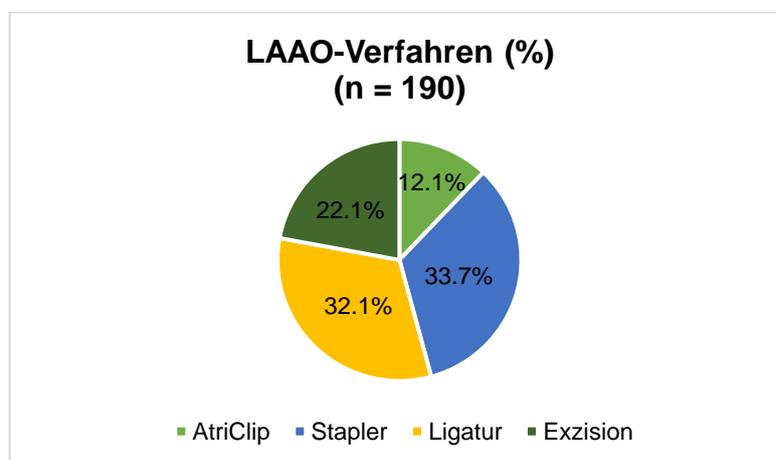


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der einzelnen chirurgischen Vorhofohrverschlussverfahren bei allen Patienten mit LAAO (n = 190).

4.3 Ergebnisse der postoperativen Nachuntersuchung

4.3.1 Wie ist das Ergebnis nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?

Ein erfolgreicher LAA-Verschluss wurde von uns in Anlehnung an vorangegangene Studien zum Verfahrensvergleich (Kanderian et al., 2008) als das Fehlen einer Restperfusion zwischen LA und LAA sowie das Fehlen eines Stumpfes von mehr als 10 mm im transösophagealen Echo definiert. 70 der 190 LAAO-Patienten (36,7%) unterzogen sich im Rahmen der ambulanten Nachsorge einer TEE-Untersuchung, bei vier Patienten war das TEE allerdings nicht hinsichtlich des LAA-Zustandes auswertbar. Demnach ist nur bei 66 von 190 Patienten (34,6%) eine Beurteilung des Verschlussverfahrens und eine Evaluation des Verschlusserefolgs möglich. Diese Subgruppe aus 66 Patienten mit einer durchschnittlichen Follow-Up-

Zeit von $37,2 \pm 11,00$ Monaten bildet die eigentliche Studienkohorte, die Baseline-Charakteristika dieser Gruppe sind in Tabelle 7 abgebildet.

	Gesamt (n = 66)	AtriClip® (n = 14)	Stapler (n = 22)	Externe Ligatur (n = 19)	Chir. Exzision (n = 11)
Alter (Mittelwert \pm SD)	70,0 \pm 8,67	67,0 \pm 9,82	69,2 \pm 9,82	73,6 \pm 5,73	72,3 \pm 6,35
Männliches Geschlecht (%)	44 (66,7)	8 (57,1)	14 (63,6)	13 (68,4)	9 (81,8)
Postoperative Nachbeobachtungszeit in Monaten (Mittelwert \pm SD)	37,2 \pm 11,00	32,9 \pm 11,08	37,8 \pm 11,28	40,3 \pm 11,43	36,3 \pm 6,96
LVEF (Mittelwert \pm SD)	55,27 \pm 11,36	55,86 \pm 13,27	57,47 \pm 11,00	52,95 \pm 9,50	53,8 \pm 11,07
Diabetes mellitus (%)	16 (24,2)	2 (14,3)	7 (31,8)	5 (26,3)	2 (18,2)
Arterieller Hypertonus (%)	62 (93,9)	13 (92,9)	20 (90,9)	19 (100)	10 (90,9)
KHK (%)	28 (42,4)	5 (35,7)	7 (31,8)	11 (57,9)	5 (45,5)
COPD (%)	8 (12,1)	3 (21,4)	1 (4,5)	4 (21,1)	0 (0)
Z.n. Apoplex (%)	7 (10,6)	2 (14,3)	0 (0)	1 (5,3)	2 (18,2)
CHA ₂ DS ₂ VASC-Score, (Mittelwert \pm SD)	3,5 \pm 1,4	3,5 \pm 1,6	3,11 \pm 1,45	3,84 \pm 1,04	3,82 \pm 1,34
EURO-Score (Mittelwert \pm SD)	2,76% \pm 0,03	1,94% \pm 0,01	2,31% \pm 0,01	4,14% \pm 0,04	2,12% \pm 0,02
Mitralklappen-OP (%)	38 (57,6)	14 (100)	11 (50,0)	8 (42,1)	5 (45,5)
Aortenklappen-OP (%)	29 (43,9)	0 (0)	12 (54,5)	10 (52,6)	7 (63,6)
Trikuspidalklappen-OP (%)	10 (15,2)	1 (7,1)	3 (13,6)	6 (31,6)	0 (0)
CABG (%)	14 (21,2)	0 (0)	4 (18,2)	9 (47,4)	1 (9,1)
Isolierte CABG (%)	7 (10,6)	0 (0)	2 (9,1)	4 (21,1)	1 (9,1)
Aorten-Chirurgie (%)	6 (9,1)	0 (0)	4 (18,2)	1 (5,3)	1 (9,1)
Radiofrequenzablation (%)	50 (75,8)	0 (0)	21 (95,5)	21 (100)	10 (90,9)
Cryoablation (%)	16 (24,2)	14 (100)	1 (4,5)	0 (0)	1 (9,1)
LA 28-40 mm/22-58 ml (%)	2 (2,7)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (9,1)
LA 41-46 mm/59-68 ml (%)	9 (12,2)	1 (7,1)	5 (21,7)	3 (15,8)	0 (0)
LA 47-52 mm/69-78 ml (%)	9 (12,2)	2 (14,3)	2 (8,7)	3 (15,8)	2 (18,2)
LA \geq 52 mm/ \geq 79 ml (%)	35 (47,3)	11 (78,6)	8 (34,8)	9 (47,4)	7 (63,6)
LA-Größe unbekannt (%)	19 (26,6)	0 (0)	7 (30,5)	4 (21,1)	1 (9,1)
Paroxysmales VHF (%)	31 (47,0)	5 (35,7)	15 (68,2)	6 (31,6)	5 (45,5)
Persistierendes VHF (%)	17 (25,8)	3 (21,4)	3 (13,6)	7 (36,8)	4 (36,4)
Langanhaltend- persistierendes VHF (%)	17 (25,8)	6 (42,9)	4 (18,2)	5 (26,3)	2 (18,2)
Erstmalig diagnostiziertes VHF (%)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
Antiarrhythmikum bei Entlassung* (%)	59 (89,4)	14 (100)	19 (86,4)	16 (84,2)	10 (90,9)
Postoperativer Schlaganfall (%)	5 (7,6)	2 (14,3)	2 (9,1)	1 (5,3)	0 (0)
Postoperative Schrittmacherimplantation (%)	8 (12,5)	2 (14,3)	3 (13,6)	2 (10,5)	1 (9,1)
Mortalität (%)	6 (9,2)	2 (14,3)	2 (9,1)	1 (5,3)	1 (9,1)

Tabelle 7: Baseline Charakteristika der 66 TEE-Patienten (*Antiarrhythmikum = Betablocker, Amiodaron oder Flecainid)

Die Verteilung der einzelnen Verfahren stellte sich in der Studienpopulation (n = 66) wie folgt da: 14 Patienten (21,2%) wurden mit einem AtriClip® versorgt. Der Stapler (EndoGia©) wurde bei 22 Patienten (33,3%) angewendet, bei 19 Patienten (28,8%) wurde das LAA mittels externer Ligatur verschlossen. 11 Patienten (16,7%) wurde das LAA chirurgisch reseziert und anschließend übernäht.

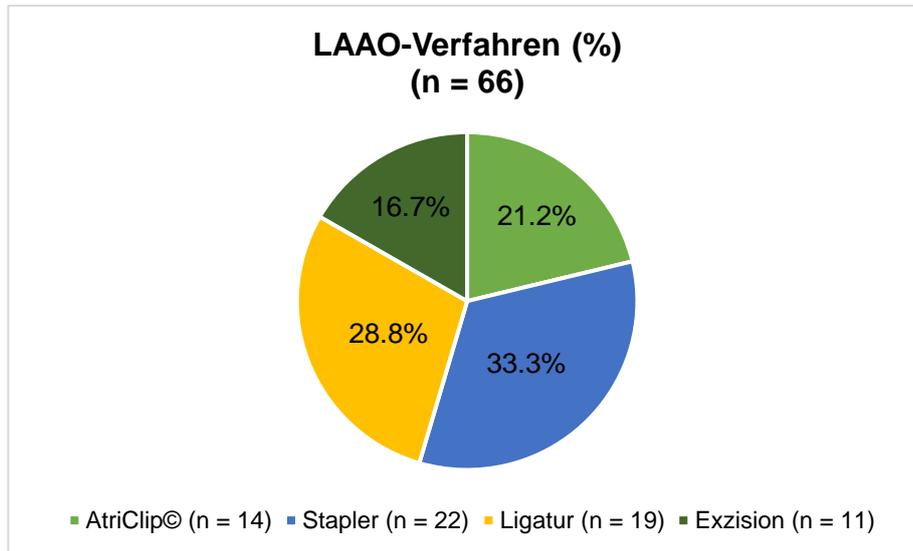


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der einzelnen chirurgischen Vorhofohrverschlussverfahren bei allen LAAO-Patienten mit postoperativem TEE (n = 66).

Insgesamt zeigte sich in den postoperativen TEEs, die im Durchschnitt $25,17 \pm 18,21$ Monate nach dem chirurgischen Eingriff stattfanden, eine Verschlussrate von 71,2% (47/66).

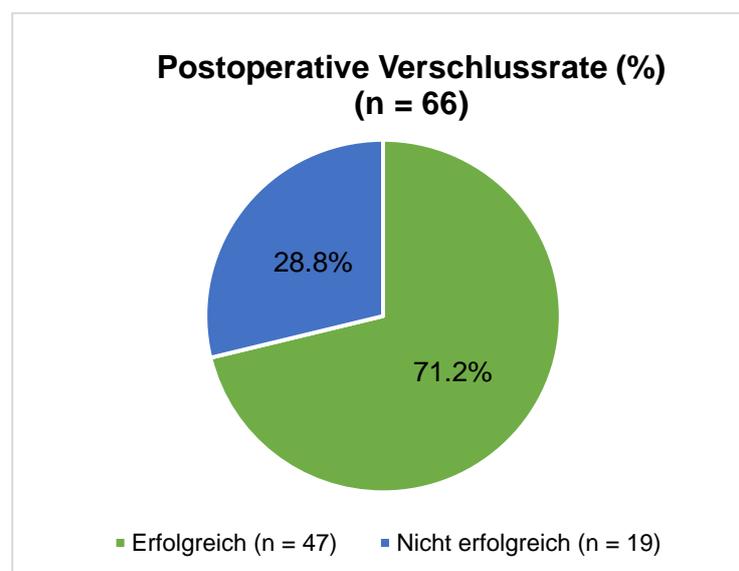


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung des Verschlussersfolgs nach chirurgischer LAAO bei allen Patienten mit postoperativem TEE (n = 66).

4.3.2 Gibt es Unterschiede bei den Erfolgsraten verschiedener Vorhofohrverschlussstechniken? Wenn ja: Welche Methode des Vorhofohrverschlusses führt zu einem effektiven Verschluss?

Bei der Betrachtung der einzelnen Verfahren, erzielte der AtriClip® die besten Ergebnisse mit einer Verschlussrate von 100% (14/14 Patienten). Bei den Patienten, die mittels Stapler behandelt wurden, liegt die Erfolgsrate bei 72,7% (16/22 Patienten). Der Verschluss des LAA mittels externer Nahtligatur führte hingegen nur bei 36,8% (7/19 Patienten) der Patienten zu einem suffizienten Verschluss ohne Restperfusion. Die chirurgische Amputation des LAA war in 90,9% (10/11 Patienten) der Fälle erfolgreich.

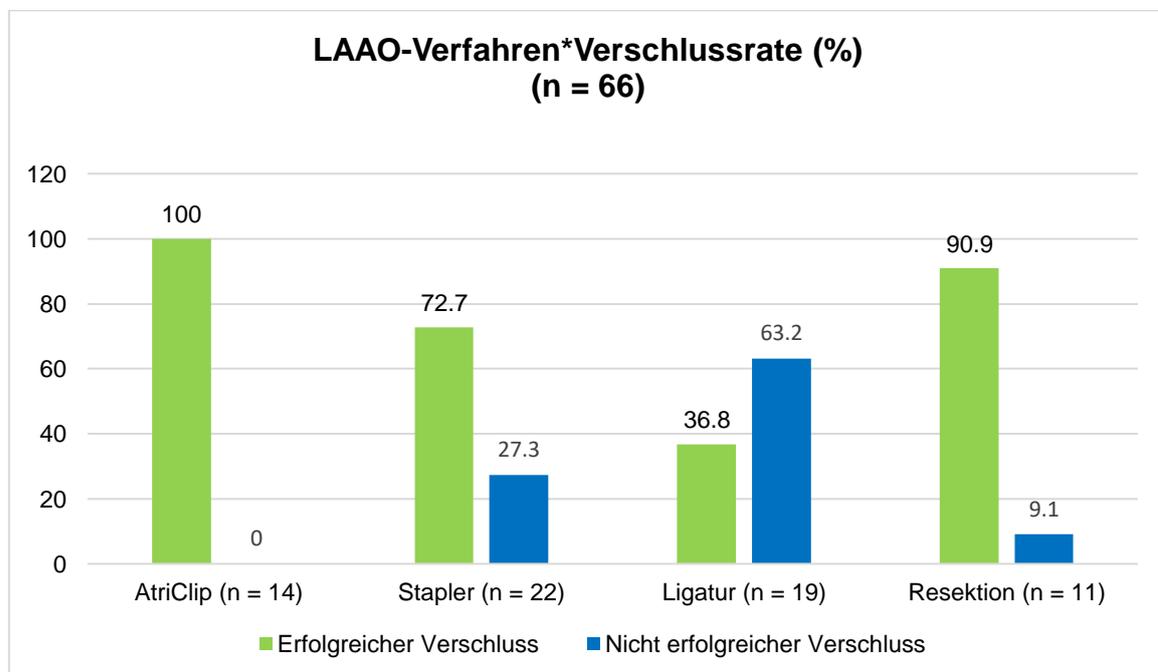


Abbildung 23: Darstellung des Verschlusserefolgs der einzelnen Vorhofohrverschlussverfahren (n = 66).

Der Grund für ein Versagen der Behandlung nach einer Entfernung des LAA mittels Stapler war das Vorhandensein eines vergrößerten Reststumpfes. Dieser war bei 6 von 22 Patienten (27,3%) im postoperativen TEE darstellbar. Nach dem Verschluss des LAA mittels externer Nahtligatur war bei sieben der 19 Patienten (36,7%) eine isolierte Restperfusion des LAA und bei drei Patienten (15,8%) ein isolierter Reststumpf > 10 mm nachweisbar. Zwei Patienten (10,4%) wiesen sowohl eine Restperfusion, als auch einen Reststumpf auf. Die chirurgische Exzision erzielte ähnlich gute Ergebnisse wie der Verschluss des LAA mittels AtriClip®, lediglich bei einem von 11 Patienten (9,1%) war ein Reststumpf > 10 mm zu sehen.

LAAO-Verfahren (n)	Erfolgreiche LAAO n (%)	Restperfusion n (%)	Reststumpf n (%)
AtriClip® (14)	14 (100)	0 (0)	0 (0)
Stapler (22)	16 (72,7)	0 (0)	6 (27,3)
Ligatur (19)	7 (36,8)	9 (47,4)	5 (26,3)
Resektion (11)	10 (90,9)	0 (0)	1 (9,1)

Tabelle 8: Darstellung postoperativen TEE-Befunde (n = 66).

Im Chi²-Test stellt sich der Zusammenhang zwischen der Auswahl des LAAO-Verfahrens und einem erfolgreichen Verschluss mit $p < 0,001$ als statistisch signifikant dar.

4.3.3 Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg des Verschlussverfahrens?

Unterschiedliche Faktoren können den Erfolg einer LAAO-Behandlung beeinflussen. García-Fernández et al. weisen beispielsweise nach, dass ein vergrößertes LAA ein Prädiktor für das Scheitern der Behandlung ist (García-Fernández et al., 2003). Um eventuelle Einflussfaktoren zu ermitteln, haben wir zahlreiche Parameter auf ihren Zusammenhang mit dem Erfolg der LAAO-Behandlung untersucht (siehe Tabelle 9).

Wie bereits erwähnt, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Verschlussverfahrens und dem Erfolg der Behandlung ($p < 0,001$). Auch bei der Aortokoronaren-Bypassoperation (CABG) gibt es einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome der Behandlung, so war die LAAO bei CABG-Patienten signifikant seltener erfolgreich ($p = 0,017$), was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die LAAO bei CABG-Patienten in keinem Fall mittels AtriClip®, sondern stattdessen mittels Ligatur (56,3%) bzw. Stapler (31,3%) durchgeführt wurde ($p = 0,022$) und diese Verfahren seltener zu einem suffizienten Verschluss führen. Außerdem scheint es einen Zusammenhang zwischen der Wahl des Ablationsverfahrens und dem LAAO-Erfolg zu geben: die LAAO war nach Cryoablation in 93,8% der Fälle erfolgreich, nach RFA jedoch nur in 64,0% der Fälle ($p = 0,027$). Dieser Zusammenhang lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass bei Mic-MKR vorwiegend mittels Cryo-Verfahren ablatiert wird und bei diesen Eingriffen ausschließlich der AtriClip® Verwendung findet. Anders als vorherige Studien vermuten lassen, hat die Größe des LA in unserer Studie keinen Einfluss auf den Erfolg der LAAO ($p = 0,309$). Auch Faktoren wie die präoperative LVEF ($p = 0,141$), Dauer und Form des VHF ($p = 0,225$), präoperativer EURO-Score ($p =$

0,281) und CHA₂DS₂VASc-Score (p = 0,851) korrelieren nicht mit dem Ergebnis der LAAO.

Variable		Erfolgreiche LAAO	Erfolglose LAAO	p-Wert
Präoperative Größe des LA (ml, Mittelwert ± SD)		102,70 ± 45,95	119,14 ± 50,26	0,309
Präoperative LVEF (%) (Mittelwert ± SD)		56,66 ± 10,725	52,05 ± 12,407	0,141
Männliches Geschlecht n (%)		28 (63,6)	16 (36,4)	0,055
Alter des Patienten in Jahren, (Mittelwert ± SD)		69,89 ± 9,48	72,01 ± 6,47	0,367
Dauer des VHF in Monaten, (Mittelwert ± SD)		41,68 ± 45,88	20,86 ± 23,94	0,225
VHF - Typ, n (%)				
	Erstmalig diagnostiziertes VHF	0 (0)	1 (100)	0,288
	Paroxysmales VHF	24 (77,4)	7 (22,6)	0,295
	persistierendes VHF	10 (58,8)	7 (41,2)	0,222
	Langanhaltend-persistierendes VHF	13 (76,5)	4 (23,5)	0,759
Ablationsverfahren, n (%)	RFA	32 (68,1)	18 (94,7)	0,027
	Cryoablation	15 (31,9)	1 (5,3)	0,027
Simultane OP, n (%)	CABG	6 (42,9)	8 (57,1)	0,017
	Aortenklappen-OP	19 (65,5)	10 (34,5)	0,366
	Mitralklappen-OP	30 (78,9)	8 (21,1)	0,106
	Trikuspidalklappen-OP	7 (70,0)	3 (30,0)	1,000
	Doppelklappen-OP	11 (73,3)	4 (26,7)	1,000
	Aortenchirurgie	3 (50,0)	3 (50,0)	0,344
	Kombinationseingriffe	3 (50,0)	3 (50,0)	0,344
LAAO-Verfahren, n (%)	AtriClip®	14 (100)	0 (0)	0,006
	Stapler	16 (72,7)	6 (27,3)	0,848
	Ligatur	7 (36,8)	12 (63,2)	< 0,001
	Exzision	10 (90,9)	1 (9,1)	0,156
Euro-Score II (Mittelwert ± SD)		2,53 ± 1,95	3,31 ± 3,8	0,281
CHA₂DS₂VASc-Score (Mittelwert ± SD)		3,51 ± 1,41	3,58 ± 1,31	0,859

Tabelle 9: Einflussfaktoren für eine erfolgreiche LAAO (n = 66).

4.3.4 Wie ist die Schlaganfallrate nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?

Der sekundäre Endpunkt, also das Auftreten eines Schlaganfalls nach Durchführung einer LAAO, trat in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich $34,28 \pm 12,86$ Monaten bei 16 der 190 LAAO-Patienten (8,4%) auf.

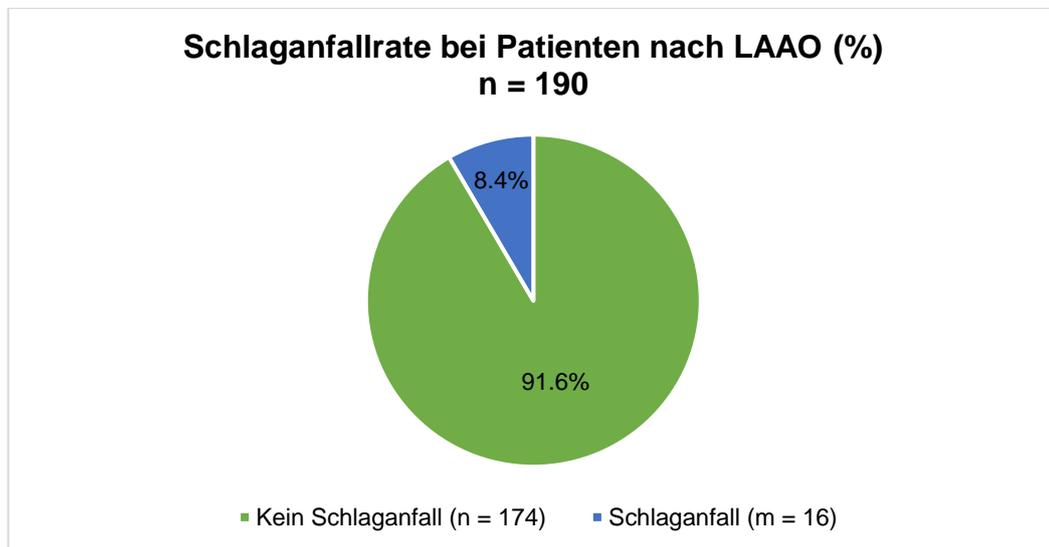


Abbildung 24: Darstellung der Schlaganfallinzidenz unter den 190 Patienten mit LAAO

Dabei handelte es sich sowohl um hämorrhagische (3/16), also auch um embolische (11/16) Schlaganfälle und TIA (2/16). In sechs Fällen kam es intra- bzw. unmittelbar postoperativ zu einem Schlaganfall, bei zwei Patienten ist der Zeitpunkt des Apoplex nicht näher bekannt. Bei den übrigen acht Patienten trat der Apoplex im Durchschnitt $11,6 \pm 7,99$ Monate nach der Operation auf. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Schlaganfälle und der Durchführung einer LAAO nachweisen ($p = 0,510$).

4.3.5 Gibt es Unterschiede in der Schlaganfallrate bei Patienten mit erfolgreichem und nicht-erfolgreichem Vorhofohrverschluss?

Von den 16 Patienten mit thromboembolischem Ereignis nach LAAO erhielten nur fünf ein postoperatives TEE, so dass nur bei einer sehr geringen Patientenzahl eine Aussage über den Erfolg der Behandlung und den Zustand des LAA getroffen werden kann.

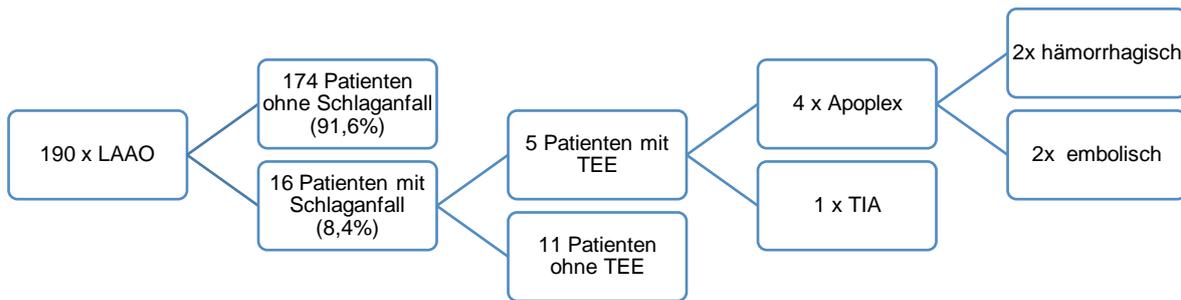


Abbildung 25: Verteilung der Patienten mit Schlaganfall nach LAAO ($n = 190$).

Bei einem dieser Patienten trat lediglich eine TIA auf, vier der Patienten erlitten einen manifesten Schlaganfall. Zwei dieser Schlaganfälle waren hämorrhagischer Genese, wobei sich die Blutung in einem Fall aufgrund einer arteriovenösen Malformation ereignete. Hier zeigte sich im postoperativem TEE ein suffizienter Verschluss des LAA mittels AtriClip®, trotzdem erhielt der Patient eine Triple-OAK. Bei dem anderen Patienten kam es zu einer hypertensiven Thalamusblutung. Bei diesem Patienten zeigte sich im TEE nach Stapler-Behandlung zwar ein minimales Rest-LAA, die Kriterien für einen erfolgreichen Verschluss waren jedoch trotzdem erfüllt. Bezüglich einer OAK liegen keine Informationen vor.

Die beiden anderen Schlaganfälle waren ischämischen Ursprungs. Bei einem Patienten kam es 17,3 Monate nach einer Ligatur-Behandlung während einer Unterbrechung der antikoagulatorischen Therapie aufgrund einer Hüft-TEP-Operation zu einem embolischen Geschehen. Im anschließend durchgeführten TEE zeigten sich thrombusverdächtige Strukturen im basalen LAA, sodass von einer frustranen LAAO-Ligatur und einer kardioembolischen Genese des Apoplex ausgegangen werden kann. In dem anderen Fall handelte es sich um eine Patientin nach Stapler-Behandlung, der Schlaganfall ereignete sich hier unmittelbar postoperativ auf der herzchirurgischen Intensivstation. Bei dieser Patientin stellte sich das LAA in der uns vorliegenden TEE als erfolgreich verschlossen dar (zwar

erfolgte die TEE-Untersuchung erst 53 Monate nach dem Apoplex, da in der Zwischenzeit jedoch keine weiteren Maßnahmen zur Versorgung des LAA vorgenommen wurden, ist davon auszugehen, dass das LAA auch zum Zeitpunkt des Apoplex verschlossen und somit nicht Ursprung der Embolie war). Beide Patienten waren zum Zeitpunkt des Apoplex nicht antikoagulatorisch behandelt worden, über den Herzrhythmus zum Zeitpunkt des Ereignisses können keine Angaben gemacht werden.

	Postoperativer Apoplex (n = 16)	Kein postoperativer Apoplex (n = 174)	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	70,49 ± 6,87	70,27 ± 7,81	0,917
Männliches Geschlecht, n (%)	9 (7,0)	120 (93,0)	0,297
CHA₂DS₂VASc-Score (Mittelwert ± SD)	4,00 ± 1,58	3,44 ± 1,42	0,138
AtriClip®, n (%)	3 (13,0)	20 (87,0)	0,418
Stapler, n (%)	6 (9,4)	58 (90,6)	0,736
Ligatur, n (%)	6 (9,8)	55 (90,2)	0,629
Exzision, n (%)	1 (2,4)	41 (97,6)	0,203
postOP TEE, n (%)	5 (31,3)	59 (33,8)	
LAAO erfolgreich, n (%)	4 (8,5)	43 (91,5)	1,000
Präoperative LA-Größe (ml biplan, ± SD)	79,85 ± 27,02	108,10 ± 45,81	0,027
Postoperative LA-Größe (ml biplan, ± SD)	66,13 ± 15,55	91,21 ± 34,51	0,711
Präoperative LVEF (% ± SD)	51,88 ± 9,18	54,07 ± 11,30	0,935
Postoperative LVEF (% ± SD)	51,53 ± 9,66	55,76 ± 9,38	0,451

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der 190 LAAO-Patienten bezogen auf das Auftreten von Schlaganfällen

Bei der isolierten Betrachtung der 66 LAAO-Patienten mit postoperativer TEE-Kontrolle, konnten wir eine Verschlussrate von 71,2% nachweisen (47/66). Von den Patienten mit erfolgreicher LAAO erlitten vier (8,5%) einen Schlaganfall bzw. eine TIA gegenüber einem der 19 Patienten (5,3%) mit erfolglosem LAA-Verschluss ($p = 1,0$). Der Unterschied zwischen dem Auftreten von Schlaganfällen bei Patienten mit erfolgreicher gegenüber Patienten mit erfolgloser LAAO ist demnach nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus konnten bei neun weiteren Patienten (13,6%) spontane Echokontraste im LA oder LAA abgebildet werden, die auf einen stagnierenden Blutfluss bzw. eine Vorstufe der Thrombusbildung hindeuten.

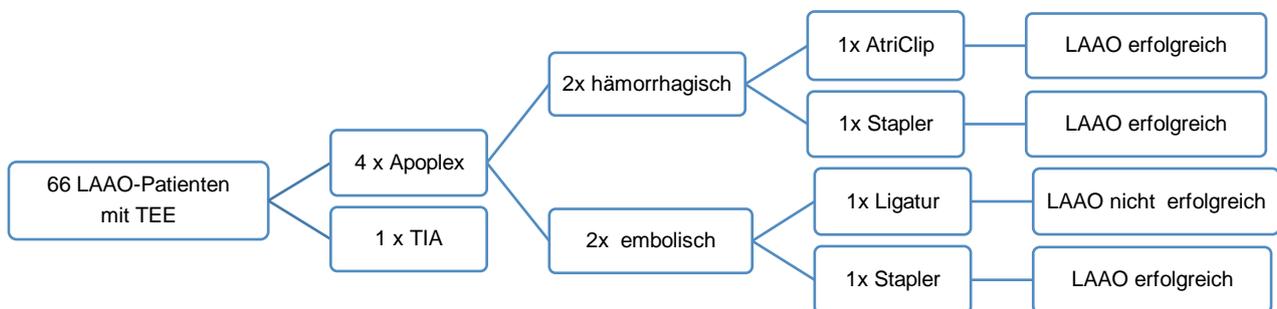


Abbildung 26: Zustand des LAA bei den Schlaganfallpatienten mit TEE ($n = 66$)

4.3.6 Gibt es Prädiktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls nach chirurgischem Vorhofohrverschluss?

Unterschiedliche Faktoren können das Auftreten von Schlaganfällen begünstigen. Wir haben in unserer Studie untersucht, ob sich bestimmte, mit erhöhtem Apoplex-Risiko vergesellschaftete Aspekte auf die Schlaganfallinzidenz unserer Studienpopulation auswirkten. Jedoch zeigte keine der untersuchten Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Schlaganfälle.

Variable		p-Wert
CHA₂DS₂VASc-Score		0,166
Sinusrhythmus	3 Monate postoperativ	0,417
	6 Monate postoperativ	0,484
	12 Monate postoperativ	1,000
Vorerkrankungen	ASD/PFO	0,182
	KHK	0,164
	Z.n. Myokardinfarkt	0,629
	Akuter Myokardinfarkt	0,414
	Z.n. Apoplex/Embolie	0,405
	Diabetes mellitus	0,749
	pAVK	0,594
	Carotisstenose	1,000
	Arterieller Hypertonus	0,369
	Hyperlipoproteinämie	0,300
Simultaner chirurgischer Eingriff	Isolierte CABG	0,147
	Eingriffe an der Aortenklappe	0,381
	Eingriffe an der Mitralklappe	0,664
	Eingriffe an der Trikuspidalklappe	0,743
	Aortenchirurgie	0,652
Aortenklemmzeit		0,650
Bypasszeit		0,844
LAAO-Verfahren		0,365

Tabelle 11: Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Schlaganfälle bei den 190 LAAO-Patienten.

4.3.7 Hat die Behandlung des linken Vorhofohres Einfluss auf die postoperative Verordnung oraler Antikoagulation?

Das Ziel einer LAAO ist es, das Risiko kardioembolischer Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern zu senken. Ist die LAAO erfolgreich und das LAA als möglicher Ursprungsort für Embolien eliminiert, kann damit das Risiko für embolische Schlaganfälle möglicherweise reduziert werden. Laut aktueller Leitlinien sollte, je nach CHA₂DS₂VASc-Score, die orale Antikoagulation jedoch unabhängig von Art und Erfolg des Vorhofohrverschlusses fortgeführt werden, da es zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten zum chirurgischen LAA-Verschluss gibt. Trotzdem ist es von großem Interesse, wie sich die Behandlung des LAA in der klinischen Realität auf die postoperative Verordnung von Antikoagulantien auswirkt. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung nahmen 136 der 190 Patienten nach LAAO-Behandlung (71,6%) weiterhin eine OAK ein, von den 47 Patienten, bei denen der Erfolg der Behandlung durch ein postoperatives TEE bestätigt wurde, waren es noch 36 (76,6%).

5 Diskussion

5.1 Therapie des linken Vorhofohres zur Reduktion des Thromboembolierisikos

Es existieren diverse Vorhofohrverschlussverfahren mit unterschiedlichen Verschlussresultaten. Wir haben die vier am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg geläufigen Techniken (AtriClip®, Stapler, externe Nahtligatur und chirurgische Exzision) hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit VHF untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Schlaganfallinzidenz durch eine erfolgreiche LAAO signifikant gesenkt werden kann. Zur Überprüfung dieser These standen uns 66 Patienten zur Verfügung. Laut einer Untersuchung zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos anhand des CHA₂DS₂VASC-Scores von Lip et al., liegt die erwartete jährliche Schlaganfallrate für unsere Studienpopulation (mittlerer CHA₂DS₂VASC-Score: 3,5 ± 1,4) zwischen 3,2% und 4,0%. Dies entspricht einer Inzidenz von 2,11 bis 2,64 Schlaganfällen pro Jahr.

CHA ₂ DS ₂ VASC-Score	Adjustierte Schlaganfallrate pro Jahr (%)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,8
8	9,6
9	15,2

Tabelle 12: CHA₂DS₂-VASC-Score und adjustierte Schlaganfallrate in Prozent pro Jahr (Lip et al., 2010).

Die Schlaganfallinzidenz in unserer Studienpopulation lag mit vier Schlaganfällen (1,29 Schlaganfällen pro Follow-Up Jahr) deutlich unterhalb der erwarteten Inzidenz, und scheint unsere Hypothese zu bestätigen. Wir konnten jedoch weder einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Auswahl des LAAO-Verfahrens, noch dem Erfolg einer LAAO und dem Auftreten postoperativer Schlaganfälle nachweisen (vergl. Kapitel 4.3.5). Ein möglicher Grund dafür könnte die Größe unserer Studienpopulation sein, die bestehend aus nur 66 Patienten mit

vollständigem Follow-Up möglicherweise zu klein ist, um einen Zusammenhang zu untersuchen. Wir hatten außerdem eine sehr niedrige Schlaganfallinzidenz bei gleichzeitig hoher Rate antikoagulierter Patienten.

Die Ätiologie der Schlaganfälle war jeweils zweimal hämorrhagischer und zweimal embolischer Genese. Das Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle kann durch die Behandlung des LAA zwar nicht beeinflusst werden, allerdings zeigt ihr Auftreten die Notwendigkeit einer Untersuchung der Frage, ob eine OAK nach erfolgreichem LAA-Verschluss beendet werden kann, um das Risiko für zerebrale Blutungskomplikationen zu senken. Hierzu wären in Zukunft randomisiert-kontrollierte Studien notwendig.

Obwohl die Studienlage in Bezug auf die chirurgische Vorhofohrversorgung derzeit nicht eindeutig und teilweise sogar widersprüchlich ist, ist die simultane chirurgische LAAO bei herzchirurgischen Patienten mit VHF sowohl in den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Society for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* (Klasse IIb, Evidenzgrad B), als auch in den Leitlinien der *Society of Thoracic Surgeons* aus dem Jahr 2017 (Klasse IIa, C) festgehalten. Allerdings wird in den Leitlinien der ESC die Fortführung der lebenslangen Antikoagulation trotz erfolgreicher LAA-Exzision empfohlen (Klasse I, Evidenzgrad B) (Badhwar et al., 2017, Kirchhof et al., 2016).

Es gibt gute Gründe, die für einen chirurgischen Ansatz zur Vorbeugung kardio-embolischer Schlaganfälle sprechen. Zum einen ist die dauerhafte therapeutische Antikoagulation, die zur Verhütung einer Gerinnselbildung eingesetzt wird, mit zahlreichen Nachteilen verbunden: mangelhafte Verordnung durch niedergelassene Ärzte (Waldo et al., 2005), eine schlechte Patientencompliance (in nur 50-60% der Kontrollen befinden sich die Patienten im therapeutischen INR, das bedeutet, dass ein Großteil der Patienten mit OAK entweder ein erhöhtes Schlaganfall-, oder ein erhöhtes Blutungsrisiko hat (Meincke et al., 2013)) sowie zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln, die die Einhaltung des therapeutischen Bereichs erschweren, so dass Komplikationen und Nebenwirkungen mit schwerwiegenden Folgen keine Seltenheit sind (Crystal et al., 2003). Beispielsweise ist das Risiko einer intrakraniellen Blutung unter dauerhafter oraler Antikoagulation um das 7- bis 10-fache erhöht (Fountain et al., 2006). Eine weniger riskante Alternative zu den VKA stellen die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) dar. Diese haben bei

vergleichbarer Wirksamkeit ein verbessertes Sicherheitsprofil, jedoch ist auch unter einer Antikoagulation mit DOAK das Risiko für schwere Blutungen erhöht. Davon abgesehen gibt es Patienten mit relativen oder absoluten Kontraindikationen, die nicht für eine dauerhafte Blutverdünnung in Frage kommen. Ein weiterer Grund, eine nicht-pharmakologische und permanente Lösung zu unterstützen, ist die Annahme, dass der Verschluss des LAA eine langfristige Reduktion der Schlaganfallinzidenz bei VHF-Patienten nach sich zieht, da das LAA als thrombogene Struktur in diesem Fall keinen Anschluss mehr an den systemischen Blutkreislauf hätte. Die Wirksamkeit dieser Strategie kann durch die Daten aus zwei großen multizentrischen, prospektiv randomisierten Studien zum interventionellen perkutanen Vorhofohrverschluss gestützt werden: in der PROTECT-AF-Studie wurden 707 Patienten mit nicht-valvulärem VHF entweder mit einem WATCHMAN™-Okkluder oder mit Warfarin behandelt. Trotz einer erhöhten intraprozeduralen Komplikationsrate in der Interventionsgruppe, zeigte sich die WATCHMAN™-Implantation in Bezug auf die Endpunkte Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und systemische Embolie bei Patienten ohne Kontraindikation für eine Antikoagulation gegenüber einer Langzeit-Warfarin-Therapie als nicht unterlegen (Fountain et al., 2006, Holmes et al., 2009). Die PREVAIL-Studie untersuchte ebenfalls die Sicherheit und Wirksamkeit einer perkutanen LAAO mittels WATCHMAN™-Gerät im Vergleich zu einer Langzeit-Warfarin-Therapie bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und bestätigte dieses Ergebnis. Beide Studien unterstützen demzufolge die Theorie, dass das LAA eine Schlüsselfunktion in der Ätiopathogenese von systemischen Embolien innehat und ein Ausschalten des LAA eine geeignete Alternative gegenüber einer Langzeit-Antikoagulation darstellt (Holmes et al., 2014). Die erfolgreichen Ergebnisse einer perkutanen LAAO können jedoch nicht automatisch auf eine chirurgische LAAO übertragen werden, da es sich hierbei um unterschiedliche Verfahren handelt.

Der chirurgische Verschluss der LAA wird seit den 1930er Jahren praktiziert und wurde zunächst hauptsächlich bei Patienten mit Mitralklappenerkrankung angewandt (Blackshear and Odell, 1996). Die erste chirurgische Exzision wurde 1949 von John Madden bei einer Mitralklappen-OP durchgeführt (Hanke, 2018). Allerdings wurde die LAA-Chirurgie erst ein fester Bestandteil der Rhythmuschirurgie, als nach der Entwicklung der Cox-Maze III Prozedur die

Vermutung aufkam, dass die niedrige Rate postoperativer Schlaganfälle nach dieser Prozedur auch mit der Eliminierung des LAA zusammenhängen könnte (Hanke, 2018).

Sowohl die Sicherheit, als auch die Durchführbarkeit eines chirurgischen LAA-Verschlusses wurden bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen, unter anderem im Rahmen der LAAOS-Studie aus dem Jahr 2005: als erste randomisierte Studie zum chirurgischen LAA-Verschluss bei Patienten ohne rheumatische Herzklappenerkrankung stuft sie routinemäßige simultane LAAO bei CABG-Eingriffen als sicheres Verfahren ein (Healey et al., 2005).

Eine Entfernung bzw. ein Verschluss des LAA birgt allerdings auch Risiken: das LAA spielt als neuroendokrines Organ sowohl für den Flüssigkeitshaushalt, als auch für die Hämodynamik eine Rolle. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass eine chirurgische LAAO das Risiko für postoperatives VHF erhöht (Melduni et al., 2017) und für den Patienten daher ein größeres perioperatives Risiko bedeutet. Darüber hinaus ist bekannt, dass die chirurgische LAAO häufig unvollständig ist und eine bestehende Verbindung zwischen LA und LAA eventuell das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht (Aryana et al., 2015, Katz et al., 2000). Es ist demzufolge unbedingt erforderlich, starke Evidenz für die Notwendigkeit und Wirksamkeit der LAAO zu erbringen, um dieses chirurgische Verfahren zu rechtfertigen.

Vom *American College of Cardiology* wurde zwar bereits 1998 die Empfehlung ausgesprochen, das LAA während Mitralklappen-Operationen routinemäßig zu entfernen (Bonow et al., 2006), allerdings gehen die Forschungsergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer LAAO zur Prävention von Schlaganfällen auseinander und bislang gibt es nur wenige Studien, die die Wirksamkeit dieser Maßnahme zur Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse untersuchen. Der protektive Effekt einer routinemäßigen simultanen chirurgischen LAAO ist daher noch immer umstritten.

Einige Autoren finden in ihren Studien allerdings Evidenz dafür, dass eine LAAO das Schlaganfallrisiko reduzieren kann. García-Fernández et al. verzeichnen beispielsweise in einer retrospektiven Echokardiografie-Studie bei Patienten mit Mitralklappenersatz (MKE) und simultaner LAAO-Ligatur eine 6,7-fache Reduktion des Embolierisikos (bei vollständiger LAAO sogar eine 11,9-fache Reduktion) (García-Fernández et al., 2003). 2007 stellen Almahameed et al. jedoch fest, dass

die Rate an thromboembolischen Ereignissen nach Mitralklappen-Eingriffen mit simultaner LAA-Amputation tendenziell höher war, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung kein Warfarin einnahmen. Die höchste Schlaganfall-Inzidenz wiesen Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion (MKR) oder biologischem MKE auf (93%), also dann, wenn gemäß der zurzeit geltenden Leitlinien nicht zwangsläufig eine OAK verordnet wurde (Almahameed et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie liefern Hinweise dafür, dass eine LAAO bei Patienten mit Eingriffen an der Mitralklappe keinen sicheren Schutz vor Schlaganfällen bietet und eine dauerhafte Antikoagulation weiterhin erforderlich ist (Almahameed et al., 2007). Die unterschiedlichen Ergebnisse aus den beiden Studien an Patienten mit Mitralklappen-Eingriffen lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Patienten aus der Studie von García-Fernandez et al. in 82% der Fälle mit Acenocumarin antikoaguliert waren und dadurch besser vor thromboembolischen Ereignissen geschützt waren.

Neben Mitralklappen-Operationen bieten natürlich auch zahlreiche andere Eingriffe am offenen Herzen eine Gelegenheit für eine simultane LAAO. Unter Umständen sogar dann, wenn präoperativ keine Arrhythmien bestanden, denn postoperatives VHF ist bekanntermaßen auch bei Personen ohne vorherige Rhythmusstörungen eine häufige Komplikation in der Herzchirurgie, die bis zu 50% der Patienten betrifft und schwere zerebrovaskuläre Ereignisse zur Folge haben kann (Kim et al., 2013). Diese Patientengruppe stellt eine besondere Herausforderung dar, da das postoperative Blutungsrisiko die Möglichkeit einer pharmakologischen Thromboembolieprophylaxe massiv einschränkt. Einige Autoren befürworten aus diesem Grund die Durchführung einer prophylaktische LAAO, sobald der Brustkorb geöffnet ist, um zukünftige Schlaganfälle zu verhindern (Johnson et al., 2000). Die Ergebnisse einer Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2013 unterstützen diesen Vorschlag. Die Autoren fanden heraus, dass eine routinemäßige LAA-Ligatur bei herzchirurgischen Eingriffen zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz von mit postoperativem VHF assoziierten Schlaganfällen führt (Kim et al., 2013). Eine Arbeitsgruppe um Park-Hansen et al. gelangte zu einem ähnlichen Ergebnis. Diese ging 2018 in einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie der Frage nach, ob eine simultane chirurgische LAAO bei Patienten mit elektiver Operation am offenen Herzen langfristig vor zerebralen Ischämien schützt und untersuchte 187 Patienten ungeachtet ihrer präoperativen Rhythmussituation über einen Zeitraum

von 3,7 Jahren. Sie fanden dabei heraus, dass eine LAAO ein geeignetes, sicheres und kostengünstiges Verfahren darstellt, um das Risiko eines postoperativen Schlaganfalls zu senken (Schlaganfallinzidenz während der Nachbeobachtungszeit von $3,7 \pm 1,6$ Jahren: 16% in der Kontrollgruppe vs. 5% in der Interventionsgruppe, Hazard Ratio 0,3; 95% CI: 0,1-0,8, $p = 0,02$) (Park-Hansen et al., 2018). Die Annahme, dass eine chirurgische LAAO mit einer Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse einhergeht, wird auch in einer Metaanalyse von Tsai et al. aus dem Jahr 2014 bestätigt, in der sieben Studien mit 171 Patienten aus drei randomisierten klinischen Studien und 3482 Patienten aus vier Beobachtungsstudien analysiert und ausgewertet wurden. Sowohl die Schlaganfallinzidenz (0,95% versus 1,9%; odds ratio (OR) 0,46; $P = 0,005$), als auch die Gesamtmortalität (1,9% versus 5,0%; OR 0,38; $P = 0,0003$) waren in der LAAO-Gruppe signifikant reduziert. (Tsai et al., 2014). Die Erkenntnisse der retrospektiven Kohortenstudie von Friedmann et al. mit 10524 herzchirurgischen Patienten decken sich mit denen der bereits erwähnten Studien. Die Autoren untersuchten, ob eine chirurgische LAAO das Langzeitrisiko für thromboembolische Ereignisse senkt und konnten eine signifikant niedrigere Rate an Wiederaufnahmen aufgrund eines thromboembolischen Events bei Patienten nach LAAO aufweisen (4,2% vs. 6,2%, angepasste Hazard Ratio 0,67) (Friedman et al., 2018).

Die erst kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten LAAOS III-Studie belegen ebenfalls die Wirksamkeit der chirurgischen LAAO bei herzchirurgischen Patienten mit VHF zur Prävention thromboembolischer Ereignisse: ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie trat bei 114 von 2379 Teilnehmern (4,8%) der Interventionsgruppe und bei 168 von 2391 Teilnehmern (7,0%) der Kontrollgruppe auf (Hazard Ratio, 0,67; 95% Konfidenzintervall, 0,53 bis 0,85; $p = 0,001$) (Whitlock et al., 2021). Wichtig ist zu berücksichtigen, dass alle Teilnehmer der Studie unabhängig von der Gruppenzuordnung postoperativ eine standardisierte medikamentöse Antikoagulation erhielten, die Ergebnisse beweisen demnach nur, dass der chirurgische Verschluss einen zusätzlichen Schutz vor Schlaganfällen bietet, wenn weiterhin eine OAK eingesetzt wird (Whitlock et al., 2021). Ob die chirurgische LAAO als Ersatz für eine pharmakologische Prophylaxe geeignet ist, müsste in weiteren randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden. Nichtsdestotrotz hat die LAAOS III-Studie die Sinnhaftigkeit der chirurgischen Vorhofohrklusion eindrucksvoll bewiesen. Allerdings gelten die

Studienergebnisse nur für die dort angewendeten Verfahren. Eine Vorhofohr-Ligatur wurde in der LAAOS III-Studie ausgeschlossen. Dies hat gute Gründe, da in der Vergangenheit durch verschiedene Studien gezeigt wurde, dass die Vorhofohr-Ligatur kein sicheres, reproduzierbares und effizientes Verfahren zum Vorhofohrverschluss ist (Kanderian et al., 2008). Diese Ergebnisse konnten wir in unserer hier durchgeführten Studie ebenfalls bestätigen.

Ein Grund dafür, dass es in der Vergangenheit zahlreiche Studien gab, die Hinweise darauf lieferten, dass eine LAAO keinen Einfluss auf das Auftreten kardioembolischer Ereignisse hat, ist sicherlich, dass oftmals ineffiziente LAA-Verschlussmethoden wie die Vorhofohr-Ligatur zugelassen wurden. Noelck et al. analysierte in einem systematischen Review beispielsweise Studien, die bis einschließlich Januar 2015 publiziert wurden, hinsichtlich der Frage nach Nutzen und Schaden von chirurgischen und perkutanen LAA-Verschlässen. Zu den angewandten chirurgischen LAAO-Verfahren zählen unterschiedliche Nahttechniken, Klammernahtgeräte und die chirurgische Resektion. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass zwar keine signifikanten Unterschiede bei der Komplikationsraten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe bestehen, es jedoch auch keine ausreichende Evidenz dafür gibt, dass eine LAAO die Schlaganfallinzidenz herzchirurgischer Patienten senkt. Noelck zufolge ist die simultane chirurgische LAAO demnach zwar ein sicher durchführbares Verfahren, bietet jedoch keinen ausreichenden Schutz vor thromboembolischen Ereignissen, so dass das Fortführen einer OAK unbedingt erforderlich ist (Noelck et al., 2016). Auch eine Propensity-Score gematchte Studie von Melduni et al. aus dem Jahr 2017, in der 9792 Patienten nach interner Nahtligatur oder chirurgischer Vorhofohrexzision dahingehend untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der LAAO und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen besteht, erbringt den Nachweis, dass eine LAAO keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls nach einer Herzoperation hat. Stattdessen liefert die Studie Hinweise darauf, dass eine chirurgische LAAO das Risiko für postoperatives VHF erhöht und daher nicht routinemäßig durchgeführt werden sollte (Melduni et al., 2017). Die Erkenntnisse aus diesen beiden vorangegangenen Studien rücken nach der Veröffentlichung der LAAOS III-Studie sicherlich in den Hintergrund.

Obwohl in der Vergangenheit offenkundig große Uneinigkeit herrschte, sprechen sich viele Autoren dafür aus, die LAA-Exklusion während herzchirurgischer Eingriffe bei Patienten mit präoperativ diagnostiziertem VHF durchzuführen, um das Risiko für Schlaganfälle zu senken (Edgerton, 2020). Eine pauschale Entfernung des LAA im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe scheint aufgrund der vielfältigen Funktion des LAA und der hohen Anzahl insuffizienter Verschlüsse jedoch nicht empfehlenswert. Lediglich bei Patienten mit vorbestehendem VHF, oder solchen, bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung postoperativer atrialer Arrhythmien besteht, sollte eine Entfernung des LAA in Erwägung gezogen werden (Edgerton, 2020). Außerdem sollte auch berücksichtigt werden, dass Schlaganfälle bei Patienten mit VHF nicht ausschließlich aufgrund von Thromben aus dem LAA entstehen. Oftmals weisen VHF-Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf, so dass auch andere Ursachen für Thromboembolien eine Rolle spielen (z.B. arterieller Hypertonus oder Arteriosklerose der Arteria carotis). Eine alleinige lokale Schlaganfallprophylaxe ist daher unzureichend und eine erfolgreiche LAEO sollte nicht dazu verleiten, andere Risikofaktoren zu vernachlässigen und unvorsichtigerweise gänzlich auf eine antikoagulative Therapie zu verzichten.

5.2 Erfolgsrate nach unterschiedlichen Vorhofohrverschlussverfahren

Es existieren aktuell nur wenige retrospektive Übersichtsarbeiten mit Daten von Patienten nach Vorhofohrverschluss bzw. -entfernung, die sich aufgrund unterschiedlicher Indikationen einer TEE unterzogen und deren Untersuchungsbefunde genutzt wurden, um die Verschlussraten einzelner LAEO-Verfahren zu beurteilen. Übereinstimmend haben diese Untersuchungen allerdings gezeigt, dass die chirurgische Eliminierung des LAA häufig fehlschlägt (Kanderian et al., 2008, Katz et al., 2000). Es ist außerdem bekannt, dass es große Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und Langlebigkeit zwischen den verschiedenen Verfahren gibt, daher war es unser Ziel, zu untersuchen, welche Form der simultanen Vorhofohrchirurgie bei Patienten mit VHF und der Notwendigkeit einer herzchirurgischen Operation die besten Langzeiterfolge erzielt.

Prinzipiell stehen zwei Optionen für eine chirurgische Versorgung des linken Vorhofohres zur Verfügung: der Verschluss oder die Entfernung, wobei

angenommen wird, dass die Exzision des LAA generell effektiver ist, als die Exklusion, mit Ausnahme des epikardialen Verschlusses mittels AtriClip® (Edgerton, 2020). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen, haben Caliskan et al. in einer prospektiven TEE- bzw. CT-gestützten Studie nach Verwendung des AtriClip® eine Verschlussrate von 100% bei gleichzeitiger geräteassoziierter Komplikationsrate von 0% nachgewiesen. Darüber hinaus bewirkte der epikardiale LAA-Verschluss eine deutliche Senkung der Schlaganfallinzidenz (relative Risikoreduktion von 87,5% bei Patienten ohne OAK) (Caliskan et al., 2018). In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 kamen Toale et al. zu einem ähnlichen Ergebnis: sie analysieren 22 Studien mit insgesamt 922 Patienten und weisen eine Verschlussrate von 97,8% nach Verwendung des AtriClip® nach. In keiner der untersuchten Studien traten geräteassoziierte Komplikationen auf (Toale et al., 2019). Emmert et al. konnten in einer CT-Studie mit 40 Patienten und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren außerdem die Langlebigkeit und langfristige Sicherheit des AtriClip® demonstrieren (Emmert et al., 2014), und propagierten sogar, dass nach Verwendung des AtriClip® auf eine routinemäßige Kontrolle des Verschlussers mittels bildgebender Verfahren verzichtet werden könnte (Bedeir et al., 2019, Toale et al., 2019). Neben hervorragender Verschlusserefolge bietet die Verwendung des AtriClip® darüber hinaus den Vorteil der elektrischen Isolation des LAA, wodurch das Risiko für VHF-Rezidive reduziert werden kann (Starck et al., 2012). Allerdings sind trotz der beschriebenen niedrigen geräteassoziierten Komplikationsraten auch Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen es nach Verwendung des AtriClip® zu Komplikationen in Form einer Myokardischämie durch Obstruktion des Ramus circumflexus (RCX) der Arteria coronaria sinistra (LCA) gekommen ist (Chaldoupi et al., 2020, Kuzmin et al., 2021). Ursächlich hierfür ist vermutlich die schlechte Einsehbarkeit der LAA-Strukturen bei Applikation des Clips während thorakoskopischer Eingriffe, oder eine lokale Ödembildung nach offen-chirurgischem Mitralklappenersatz. Die Autoren empfehlen daher, dass der AtriClip® bei Mitralklappenoperationen nicht zu nah am RCX appliziert werden sollte, um die Gefahr einer Beschädigung oder Obstruktion von Koronararterien zu minimieren (Kuzmin et al., 2021).

Analog zu unseren Ergebnissen erzielte der Verschluss des Vorhofohres mittels endo- oder epikardialer Nahtligatur in früheren Studien durchweg schlechte

Verschlussresultate. In der TEE-Studie von Katz et al. aus dem Jahr 2000 konnte bei Patienten mit MKE oder MKR und simultaner endokardialer LAA-Ligatur zum Beispiel nur eine Verschlussrate von 36% erreicht werden. Bei 50% der Patienten wurde außerdem im Verlauf ein Thrombus im LAA-Residuum nachgewiesen (Katz et al., 2000). Kanderian et al. führten 2008 eine retrospektive TEE-gestützte Studie mit 137 LAAO-Patienten durch, bei denen das LAA entweder entfernt wurde (mittels Schere oder Stapler) oder durch eine Ligatur bzw. ein Klammernahtgerät verschlossen wurde. Insgesamt waren lediglich 40% der Verschlüsse erfolgreich und auch hier schnitt der Verschluss mittels Nahtligatur sehr schlecht ab (Verschlussrate Exzision oder Stapler 73% vs. Ligatur 23% vs. Verschluss mittels Klammernahtgerät: 0%, $p < 0,001$). Bemerkenswert war hier auch die Versagensrate von 100% für nicht-schneidende, also verschließende, Klammernahtgeräte (Kanderian et al., 2008). Lee et al. kommen in ihrer 2016 publizierten prospektiven Pilotstudie zu einem ähnlichen Ergebnis: 28 Patienten mit Operation an der Mitralklappe (MKE oder MKR) und simultaner VHF-Ablation wurden in eine der folgenden LAAO-Gruppen randomisiert: 1) Exzision des LAA, 2) Verschluss durch innere Nahtligatur oder 3) Entfernung des LAA mittels Stapler. Bei vergleichbarer Rate an erfolgreichen Verschlüssen (43%), war die Exzision zwar deutlich seltener erfolgreich als in der Studie von Kanderian et al. (50% vs. 73%), allerdings war die Exzision des LAA auch in dieser Studie das erfolgreichste und der Verschluss mittels Ligatur das schlechteste Verfahren (Exzision 50% vs. Stapler 40% vs. innere Nahtligatur 37%) (Lee et al., 2016). Die Ursachen für die schlechten Erfolgsraten bei der LAA-Okklusion mittels Nahtligaturen können vielfältig sein. Möglich ist zum Beispiel, dass die Nähte nicht bis ganz an die distalen Enden des LAA gesetzt werden, die bei einem leeren LAA während der Operation am kardiopulmonalen Bypass schwer zu erkennen sind (Katz et al., 2000). Des Weiteren muss bei Eingriffen am LAA berücksichtigt werden, dass die linke Arteria circumflexa in unmittelbarer Nähe zum LAA verläuft. Diese Tatsache führt unter Umständen dazu, dass die Nähte aus Angst vor einer Koronar-Obstruktion nicht ausreichend tief gestochen werden und das fragile Vorhofgewebe einreißt, sobald das linke Atrium nach dem kardiopulmonalen Bypass wieder gefüllt und gedehnt wird und so zunächst sicher erscheinende Verschlüsse nachträglich insuffizient werden (Katz et al., 2000). Denkbar ist auch, dass die Ligaturen im Laufe der Zeit durch die Wand des linken Vorhofes erodieren, so dass sich dieses nach und

nach wieder eröffnet (Squiers and Edgerton, 2018). Ist in einem Kontroll-TEE eine Perfusion des LAA darstellbar, empfehlen Lee et al. das TEE in regelmäßigen Abständen zu wiederholen, da die Gefahr besteht, dass sich die Lücke im Laufe der Zeit vergrößert (Lee et al., 2016) und eine erneute Intervention erforderlich wird. Wir erzielten in unserer Studie zwar deutlich höhere Verschlussraten als Kanderian et al. oder Lee et al., beim Vergleich der einzelnen Verschlussverfahren zeigen sich jedoch ähnliche Tendenzen. Auch wir konnten durch die chirurgische Amputation des LAA stets bessere Erfolge erzielen als mit einer Stapler-Behandlung oder epikardialen Ligatur und können die Ergebnisse der bisher publizierten Studien daher weitestgehend bestätigen. Dementsprechend sollte der chirurgische Verschluss des LAA mittels Stapler-Device oder Nahtligatur vermieden werden und stattdessen auf die chirurgische Amputation oder den epikardialen Verschluss mittels AtriClip® zurückgegriffen werden.

5.3 Darstellung von Behandlungsalternativen

5.3.1 Dauerhafte orale Antikoagulation

Der Goldstandard zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF ist die dauerhafte orale Antikoagulation. Eine orale Antikoagulation wird ab einem CHA₂DS₂VASc-Score von ≥ 2 (bei Männern), bzw. von ≥ 3 (bei Frauen) empfohlen und kann entweder mit VKA (Ziel-INR 2,0 - 3,0) oder mit DOAKs durchgeführt werden. VKA reduzieren das Schlaganfallrisiko um zwei Drittel (Kirchhof et al., 2016), ihr Einsatz ist jedoch aufgrund der engen therapeutischen Breite und der Nebenwirkungen nicht unbedenklich, so dass die aktuellen *Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation* empfehlen, bevorzugt DOAKs einzusetzen (Klasse I, Evidenzgrad A) (Kirchhof et al., 2016). Ausgenommen hiervon sind Patienten mit Herzklappenprothesen oder mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose, hier sind VKA unverändert das Mittel der ersten Wahl (Kirchhof et al., 2016).

5.3.2 Interventioneller perkutaner Vorhofohrverschluss

Eine dauerhafte OAK erhöht das Risiko für intrazerebrale oder extrakranielle Blutungen. Außerdem kommen 30-50% der Patienten mit VHF nicht für eine dauerhafte Antikoagulation in Frage (Bajaj et al., 2014). Der perkutane Verschluss des LAA stellt ein alternatives und dauerhaftes Verfahren dar, falls

Kontraindikationen für eine dauerhafte OAK vorliegen, ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht oder der Patient ein interventionelles Verfahren einer pharmakologischen Therapie vorzieht (Noelck et al., 2016). Eine Übersicht über die zur Verfügung stehenden perkutanen Verschlussgeräte befindet sich in Kapitel 1.7.5.. Allerdings bergen auch diese Verfahren ein gewisses Risiko: bei 1,6-13,6% der Patienten treten periprozedurale Komplikation wie beispielsweise Perikardergüsse, Perikardtampnaden, Herzperforationen, Blutungen, Luftembolien oder geräteassoziierte Komplikationen (z.B. Gerätethromben oder -migration) auf (Noelck et al., 2016, Toale et al., 2019). Außerdem sind perkutane Verfahren ebenfalls immer wieder mit Fällen von inkompletten Verschlüssen bzw. Restperfusionen des LAA verbunden. (Toale et al., 2019).

5.4 Limitationen

Die vorliegende Studie wird durch mehrere Aspekte limitiert: 1) Es handelt sich um eine retrospektive Datensammlung und -auswertung. Für die Erfassung eines vollständigen Datensatzes waren wir auf eine lückenlose und umfassende ambulante Weiterversorgung angewiesen, was leider häufig nicht der Fall war, so dass unsere Daten vielfach lückenhaft sind. 2) Ergänzend zu der Ermittlung externer Befunde bekamen unsere Patienten einen standardisierten Fragebogen zugeschickt, anhand dessen der aktuelle Gesundheitszustand, die Medikamentenanamnese, das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie die Notwendigkeit weiterer Interventionen erfasst wurden. Oftmals waren die Fragebögen unvollständig oder fehlerhaft ausgefüllt, außerdem ist diese Form der Befunderhebung anfällig für einen Recall-Bias und kann dadurch die Studienergebnisse verzerren. 3) Da uns von 190 eingeschlossenen Patienten lediglich 66 postoperative TEEs vorlagen, die zur Evaluation des Verschlusserfolgs geeignet waren, ist die Größe unseres Patientenkollektivs stark limitiert. Die Aussagekraft der statistischen Signifikanztestung ist dadurch eingeschränkt und es ist nur bedingt möglich, unsere Ergebnisse auf eine größere Population zu übertragen. 4) Die Patienten, die eine TEE erhielten, sind möglicherweise nicht repräsentativ für die übrige Bevölkerung, da das TEE in den meisten Fällen nicht routinemäßig im Rahmen eines geplanten Follow-Ups durchgeführt wurde, sondern aufgrund einer spezifischen Indikation (z.B. bei V.a. auf Klappenendokarditis oder Klappenvitien). 5) Da es sich um eine retrospektive Datenerfassung handelt und es

nicht zum standardmäßigen Procedere gehört, intraoperative TEE-Bilder zu speichern, liegen uns keine periprozeduralen TEE-Befunde vor. Ein direkter Vergleich der intraoperativen mit den postoperativen Befunden ist jedoch notwendig, um die Langlebigkeit der LAAO zu beurteilen, denn nur so kann ausgeschlossen werden, dass postoperativ vorhandene Insuffizienzen nicht bereits intraoperativ vorgelegen haben.

Die Bewertung und Interpretation unserer Ergebnisse bezüglich des Schlaganfallrisikos nach erfolgter LAAO ist aufgrund folgender Faktoren erschwert: 1) von den 16 Schlaganfall-Patienten erhielten lediglich fünf ein postoperatives TEE, sodass wir bei der Mehrheit der Schlaganfallpatienten keine Aussage über den Zustand des linken Vorhofanhängsels machen können. 2) Ein Großteil der LAAO-Patienten war zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups antikoaguliert, was möglicherweise einen Einfluss auf die Schlaganfallinzidenz hat. Um die Bedeutung dieses Einflussfaktors zu bewerten, fehlte jedoch eine Kontrollgruppe ohne OAK. 3) Uns lagen für die Schlaganfallpatienten in den meisten Fällen keine Informationen über die Rhythmussituation oder den Antikoagulationsstatus zum Zeitpunkt des Ereignisses vor. Zwar wurden alle Patienten mit Vorhofablation unter Antikoagulation in die ambulante Weiterversorgung entlassen, die Einstellung und Fortsetzung der OAK oblag jedoch den niedergelassenen Ärzten.

Um den Zusammenhang zwischen einer (erfolgreichen) LAAO-Behandlung und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse sicher beurteilen zu können, wäre eine größere Patientenzahl sowie ein prospektives, randomisiertes Vorgehen mit Kontrollgruppe notwendig. Prospektive Studien bieten den Vorteil, dass durch gezielte Datensammlung eine bessere Datenqualität erreicht werden kann als bei retrospektiven Studien und die Ergebnisse dementsprechend hochwertiger sind. Durch eine Randomisierung der LAAO-Verfahren würde man außerdem die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse durch die bevorzugte Anwendung bestimmter Verfahren bei bestimmten Patientengruppen reduzieren. Um zusätzlich die Effizienz einer chirurgischen LAAO gegenüber einer dauerhaften therapeutischen Antikoagulation zu untersuchen, könnte man darüber hinaus die chirurgische LAAO ohne Antikoagulation mit der systemischen Antikoagulation ohne chirurgische LAAO vergleichen.

6 Schlussfolgerung

Es existieren unterschiedliche Techniken, das LAA chirurgisch zu verschließen bzw. abzusetzen, um dadurch das Risiko eines kardio-embolischen Schlaganfalls bei Patienten mit VHF zu senken. Die Effizienz einzelner Verfahren wurde bereits in früheren Studien untersucht und es besteht größtenteils Einigkeit darüber, dass der LAA-Verschluss mittels AtriClip® und die chirurgische Amputation bessere Erfolgsraten erzielen, als der Verschluss mittels Nahtligatur oder die Verwendung eines Staplers zum Absetzen des LAA. Analog zur bisherigen Evidenz deuten die Ergebnisse unserer Studie ebenfalls darauf hin, dass der AtriClip® und die chirurgische Exzision wirkungsvolle Maßnahmen für einen sicheren Verschluss des LAA darstellen, wohingegen die Ligatur und der Stapler eher unzureichende Verschlussresultate erzielen und daher vermieden werden sollten. Wir erreichten in unserer Kohorte eine Verschlussrate von 71,2%, allerdings erhielten nur 34,7% der LAAO-Patienten eine echokardiografische Erfolgskontrolle. Aufgrund der hohen Rate an unvollständigen Verschlüssen empfehlen die aktuellen *Guidelines for the management of atrial fibrillation*, auch nach einem Verschluss oder der Entfernung des LAA die OAK vorzuführen (Klasse I, Level B). Um ein sicheres Absetzen der OAK nach LAAO zu ermöglichen, ist es zwingend erforderlich, Verschlussverfahren mit einer sehr hohen Effizienz, wie z.B. den AtriClip® bevorzugt einzusetzen und auf Verfahren mit nachweislich schlechter Erfolgsrate zu verzichten. Außerdem ist postoperativ eine transösophageale Kontrolle des Verschlussresultates unentbehrlich, diese sollte daher fester Bestandteil der ambulanten Weiterbehandlung rhythmuschirurgischer Patienten etabliert werden. Da bisher jedoch keine randomisierten Studien existieren, die die chirurgische LAAO mit einer alleinigen OAK vergleichen, sollte die Entfernung des linken Vorhofohres vielmehr eine Ergänzung und keinen Ersatz der pharmakologischen Thromboembolieprophylaxe darstellen.

Ferner gingen wir in unserer Studie der Hypothese nach, dass ein erfolgreicher Vorhofohrverschluss die Schlaganfallinzidenz senkt. Diese Annahme wird in der gegenwärtigen Literatur kontrovers diskutiert. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen einem erfolgreichen Verschluss und dem Auftreten von Thromboembolien darstellen, hierfür werden größere prospektive Studien benötigt.

Die LAA-Resektion hat sich mittlerweile in der Rhythmuschirurgie etabliert, trotzdem sollte man vor einer routinemäßigen LAAO die potenziellen Risiken (Veränderung

der kardialen Hämodynamik und der linksatrialen Compliance, Beeinflussung der Volumenregulation, perioperative Risiken) und Vorteile (Reduktion des Schlaganfallrisikos) sorgsam gegeneinander abwägen. Die Evidenz zur Effektivität des simultanen LAA-Verschlusses bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen, ist nach den Daten der LAAOS III-Studie nun gegeben. Ob eine routinemäßige LAAO bei allen herzchirurgischen Patienten, auch solchen, die nicht an Vorhofflimmern leiden, empfohlen werden kann, muss allerdings noch in größeren prospektiven randomisierten Studien untersucht werden.

7 Zusammenfassung

Einleitung: Der Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA) ist ein Teil der chirurgischen Vorhofflimmerablation und wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen. In der Herzchirurgie werden verschiedene LAA-Verschlussstechniken mit unterschiedlichen Ergebnissen eingesetzt. Wir haben in unserer Studie vier verschiedene Verschluss- bzw. Absetzungstechniken mittels transösophagealer Echokardiografie nachverfolgt und hinsichtlich ihres Verschlusserfolges und ihrer Auswirkung auf die Schlaganfallinzidenz in der Studienpopulation untersucht.

Methode: 66 Patienten, die sich zwischen 05/2015 und 12/2017 einer chirurgischen Vorhofflimmerablation mit LAA-Verschluss unterzogen, wurden in die transösophageale Echokardiographie-Studie eingeschlossen. Zu den vier untersuchten LAA-Verschlussverfahren zählten: 1) LAA-Clipping mit Atriclip®, 2) LAA-Nahtligatur von extern, 3) LAA-Resektion mit einem Stapler und 4) LAA-Exzision mit anschließender Vernähung der LAA-Basis. Ein erfolgreicher LAA-Verschluss wurde definiert als das Fehlen einer LAA-Restperfusion, sowie das Fehlen eines Reststumpfes von mehr als 10 mm.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $70,0 \pm 8,67$ Jahre, 66,7% waren männlich. Es wurden keine intraprozeduralen Komplikationen im Zusammenhang mit dem LAA-Verschluss beobachtet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $37,2 \pm 11,00$ Monate. Vier der Patienten (6,06%), drei mit und einer ohne erfolgreichen LAA-Verschluss, erlitten während der Nachbeobachtung einen Schlaganfall. Der AtriClip® wurde bei 14 Patienten verwendet und resultierte bei allen Patienten (100%) in einem erfolgreichen LAA-Verschluss. Die LAA-Resektion mit dem Stapler führte in 72,7% der Fälle zu einem erfolgreichen LAA-Verschluss (16/22 Patienten), bei sechs Patienten war im postoperativen TEE ein vergrößerter Reststumpf darstellbar. Die LAA-Exzision mit anschließender Naht war in 90,9% erfolgreich (10/11 Patienten), mit einem Misserfolg des vollständigen Verschlusses aufgrund eines verbliebenen Stumpfes. Die LAA-Nahtligatur führte zu der niedrigsten Verschlussrate mit nur 36,8% (7/19 Patienten). Bei 12 Patienten konnte in der echokardiografischen Nachuntersuchung entweder eine Restperfusion des LAA und/oder ein Stumpf > 10 mm nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: In unserer Studie erwiesen sich das LAA-Clipping und die LAA-Exzision mit anschließender Vernähung der LAA-Basis als erfolgreiche LAA-

Verschlussmethoden. Sowohl die LAA-Resektion mittels Stapler, als auch die externe LAA-Ligatur führten zu deutlich niedrigeren Raten an erfolgreichen LAA-Verschlüssen und sollten daher vermieden werden.

8 Summary

Introduction: Left-atrial appendage (LAA) closure is a part of AF ablation surgery and is recommended in guidelines. Different LAA closure techniques are used in cardiac surgery with various results. We therefore evaluated efficacy of four different LAA closure methods in patients after concomitant surgical AF ablation using transesophageal echocardiography.

Methods: 66 patients that underwent surgical AF ablation with LAA closure between 05/2015 and 12/2017 were included in the transesophageal echocardiography study. Four different LAA closure approaches were evaluated: 1) LAA clipping using Atriclip®, LAA suture ligation, LAA resection using a stapler and LAA excision followed by suturing of the LAA base. Successful LAA closure was defined as absence of LAA re-perfusion and absence of a stump of more than 10 mm.

Results: Mean patients age was $70,0 \pm 8.67$ years, 66.7% were male. No LAA closure related complications were observed. Mean follow-up duration was $37.2 \pm 11,00$ months. Four patients (6.06%), three with- and one without successful LAA closure experienced a stroke during follow-up. Atriclip® was used in 14 patients and resulted in successful LAA closure in all patients (100%). LAA resection using stapler resulted in 72.7% of successful LAA closure (16/22 patients). Unsuccessful closure was seen in six patients with a remaining stump of more than 10 mm. LAA excision followed by suturing was successful in 90.9% (10/11 patients), with one failure of complete closure due to residual stump > 10 mm. LAA Suture ligation resulted in a low rate of successful LAA closure of only 36.8% (7/19 patients). 12 patients showed a reperfusion of the LAA or/and a remaining stump > 10 mm during follow-up.

Conclusions: In our study, LAA clipping and LAA excision followed by suturing of the LAA base were both successful LAA closure methods. External LAA ligation resulted in a very low rate of successful LAA closure, and should thus be avoided.

9 Abkürzungsverzeichnis

AERP	Atriale effektive Refraktärzeit
AF	Atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
AKE	Aortenklappenersatz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT	Angiotensin
CA	Cryoablation
CABG	Koronararterien-Bypass
CICR	Calzium-induzierte Calziumfreisetzung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV	Erregungsleitungsgeschwindigkeit
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EACTS	European Society for Cardio-Thoracic Surgery
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Echokardiogramm
eKV	Elektrische Kardioversion
ESC	European Society of Cardiology
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HCN-Kanäle	Hyperpolarisationsaktivierte Kationen-Kanäle
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKI	Kalzium-Kanal-Inhibitoren
LA	Linkes Atrium
LAA	Left atrial appendage (Linkes Vorhofohr)
LAAO	Left atrial appendage occlusion
LCA	Left coronary artery (Arteria coronaria sinistra)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ-EKG	Langzeit-EKG
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MMP	Metallomatrixproteasen
NOAK	Neue oralen Antikoagulantien

OAK	Orale Antikoagulation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PLAATO	Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion
PVI	Pulmonalvenenisolation
QOL	Quality of life
RCX	Ramus circumflexus
RFA	Radiofrequenzablation
RMP	Ruhemembranpotenzial
RP	Refraktärperiode
SD	Standardabweichung
SNP	Single-nucleotid polymorphism
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist

10 Literaturverzeichnis

- AILAWADI, G., GERDISCH, M. W., HARVEY, R. L., HOOKER, R. L., DAMIANO, R. J., JR., SALAMON, T. & MACK, M. J. 2011. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142, 1002-9, 1009.e1.
- AL-SAADY, N., OBEL, O. & CAMM, A. 1999. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*, 82, 547-554.
- ALLESSIE, M., AUSMA, J. & SCHOTTEN, U. 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 54, 230-246.
- ALMAHAMEED, S. T., KHAN, M., ZUZEK, R. W., JURATLI, N., BELDEN, W. A., ASHER, C. R., NOVARO, G. M., MARTIN, D. O. & NATALE, A. 2007. Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18, 364-6.
- ANDREASEN, L., NIELSEN, J. B. & OLESEN, M. S. 2015. Genetic aspects of lone atrial fibrillation: what do we know? *Curr Pharm Des*, 21, 667-78.
- ARYANA, A., SINGH, S. K., SINGH, S. M., O'NEILL, P. G., BOWERS, M. R., ALLEN, S. L., LEWANDOWSKI, S. L., VIERRA, E. C. & D'AVILA, A. 2015. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*, 12, 1431-7.
- BADHWAR, V., RANKIN, J. S., DAMIANO, R. J., JR., GILLINOV, A. M., BAKAEEN, F. G., EDGERTON, J. R., PHILPOTT, J. M., MCCARTHY, P. M., BOLLING, S. F., ROBERTS, H. G., THOURANI, V. H., SURI, R. M., SHEMIN, R. J., FIRESTONE, S. & AD, N. 2017. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 103, 329-341.
- BAJAJ, N. S., PARASHAR, A., AGARWAL, S., SODHI, N., PODDAR, K. L., GARG, A., TUZCU, E. M. & KAPADIA, S. R. 2014. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 7, 296-304.
- BARTUS, K., HAN, F. T., BEDNAREK, J., MYC, J., KAPELAK, B., SADOWSKI, J., LELAKOWSKI, J., BARTUS, S., YAKUBOV, S. J. & LEE, R. J. 2013. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device

- in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol*, 62, 108-118.
- BEDEIR, K., WARRINER, S., KOFISKY, E., GULLETT, C. & RAMLAWI, B. 2019. Left atrial appendage epicardial clip (AtriClip): essentials and post-procedure management. *Journal of atrial fibrillation*, 11.
- BLACKSHEAR, J. L. & ODELL, J. A. 1996. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 61, 755-9.
- BOERSMA, L. V., CASTELLA, M., VAN BOVEN, W., BERRUEZO, A., YILMAZ, A., NADAL, M., SANDOVAL, E., CALVO, N., BRUGADA, J. & KELDER, J. 2012. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST) a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*, 125, 23-30.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., KANU, C., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M., SHANEWISE, J. S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., FAXON, D. P., FUSTER, V., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A., LYTTLE, B. W., NISHIMURA, R., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2006. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114, e84-231.
- CALISKAN, E., SAHIN, A., YILMAZ, M., SEIFERT, B., HINZPETER, R., ALKADHI, H., COX, J. L., HOLUBEC, T., RESER, D., FALK, V., GRÜNENFELDER, J., GENONI, M., MAISANO, F., SALZBERG, S. P. & EMMERT, M. Y. 2018. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace*, 20, e105-e114.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J.,

- CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., COSEDIS NIELSEN, J., CURTIS, A. B., DAVIES, D. W., DAY, J. D., D'AVILA, A., NATASJA DE GROOT, N. M. S., DI BIASE, L., DUITSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2018. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 20, e1-e160.
- CHALDOUPI, S. M., HEUTS, S., VAINER, J. & MAESEN, B. 2020. Surgical Options to Tackle Coronary Artery Kinking in Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping. *Ann Thorac Surg*, 110, e119-e121.
- CHATTERJEE, S., HERRMANN, H. C., WILENSKY, R. L., HIRSHFELD, J., MCCORMICK, D., FRANKEL, D. S., YEH, R. W., ARMSTRONG, E. J., KUMBHANI, D. J. & GIRI, J. 2015. Safety and Procedural Success of Left Atrial Appendage Exclusion With the Lariat Device: A Systematic Review of Published Reports and Analytic Review of the FDA MAUDE Database. *JAMA Internal Medicine*, 175, 1104-1109.
- CHRIST, T., BOKNIK, P., WOHL, S., WETTWER, E., GRAF, E., BOSCH, R., KNAUT, M., SCHMITZ, W., RAVENS, U. & DOBREV, D. 2004. L-type Ca²⁺ current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 110, 2651-2657.
- COUMEL, P. 1994. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *European heart journal*, 15, 9-16.
- CRYSTAL, E., LAMY, A., CONNOLLY, S. J., KLEINE, P., HOHNLOSER, S. H., SEMELHAGO, L., ABOUZHAR, L., CYBULSKY, I., SHRAGGE, B., TEOH, K., LONN, E., SAWCHUK, C. & OEZASLAN, F. 2003. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J*, 145, 174-8.

- DAMIANO, R. J., JR. 2008. What is the best way to surgically eliminate the left atrial appendage? *J Am Coll Cardiol*, 52, 930-1.
- DI BIASE, L., SANTANGELI, P., ANSELMINO, M., MOHANTY, P., SALVETTI, I., GILI, S., HORTON, R., SANCHEZ, J. E., BAI, R. & MOHANTY, S. 2012. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation?: results from a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 531-538.
- DUNNING, J., NAGENDRAN, M., ALFIERI, O. R., ELIA, S., KAPPETEIN, A. P., LOCKOWANDT, U., SARRIS, G. E., KOLH, P. H., COMMITTEE, E. C. G. & MAHIBEN, M. 2013. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 44, 777-791.
- DZESHKA, M. S., LIP, G. Y., SNEZHITSKIY, V. & SHANTSILA, E. 2015. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 943-959.
- ECKARDT, L., DENEKE, T., DIENER, H.-C., HINDRICKS, G., HOFFMEISTER, H., HOHNLOSER, S., KIRCHHOF, P. & STELLBRINK, C. 2017. Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Der Kardiologe*, 11, 193-204.
- EDGERTON, J. R. 2020. Current State of Surgical Left Atrial Appendage Exclusion: How and When. *Card Electrophysiol Clin*, 12, 109-115.
- EMMERT, M. Y., PUIPPE, G., BAUMÜLLER, S., ALKADHI, H., LANDMESSER, U., PLASS, A., BETTEX, D., SCHERMAN, J., GRÜNENFELDER, J., GENONI, M., FALK, V. & SALZBERG, S. P. 2014. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 45, 126-31.
- FINK, T., METZNER, A., KUCK, K.-H. & TILZ, R. R. 2015. Interventioneller Vorhofohrverschluss. *CardioVasc*, 15, 56-63.
- FOUNTAIN, R. B., HOLMES, D. R., CHANDRASEKARAN, K., PACKER, D., ASIRVATHAM, S., VAN TASSEL, R. & TURI, Z. 2006. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J*, 151, 956-61.
- FRIEDMAN, D. J., PICCINI, J. P., WANG, T., ZHENG, J., MALAISRIE, S. C., HOLMES, D. R., SURI, R. M., MACK, M. J., BADHWAR, V., JACOBS, J. P.,

- GACA, J. G., CHOW, S. C., PETERSON, E. D. & BRENNAN, J. M. 2018. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *Jama*, 319, 365-374.
- GARCÍA-FERNÁNDEZ, M. A., PÉREZ-DAVID, E., QUILES, J., PERALTA, J., GARCÍA-ROJAS, I., BERMEJO, J., MORENO, M. & SILVA, J. 2003. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 42, 1253-8.
- GOETTE, A. & LENDECKEL, U. 2006. Morphologisches Remodeling bei Vorhofflimmern. *Herz*, 31, 101-107.
- GOETTE, A., LENDECKEL, U. & KLEIN, H. U. 2007. Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern. In: NEUZNER, J. & PITSCHNER, H. F. (eds.) *Vorhofflimmern Vorhofflattern*. 2. Auflage ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- GÖTTE, J. & DOLL, N. 2016. Bedeutung der Behandlung des linken Vorhofohrs bei Vorhofflimmern. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 30, 284-289.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HANKE, T. 2018. Surgical management of the left atrial appendage: a must or a myth? *Eur J Cardiothorac Surg*, 53, i33-i38.
- HANKE, T., SIEVERS, H.-H., DOLL, N. & WEIMAR, T. 2013. Operative Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie+ Elektrophysiologie*, 24, 53-57.
- HART, R. G., BENAVENTE, O., MCBRIDE, R. & PEARCE, L. A. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 131, 492-501.
- HEALEY, J. S., CRYSTAL, E., LAMY, A., TEOH, K., SEMELHAGO, L., HOHNLOSER, S. H., CYBULSKY, I., ABOUZAHAR, L., SAWCHUCK, C., CARROLL, S., MORILLO, C., KLEINE, P., CHU, V., LONN, E. & CONNOLLY, S. J. 2005. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS):

- results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*, 150, 288-93.
- HOBBS, W. J. C., FYNN, S., TODD, D. M., WOLFSON, P., GALLOWAY, M. & GARRATT, C. J. 2000. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 101, 1145-1151.
- HOHNLOSER, S. H., VAN DE LOO, A. & ZABEL, M. 1994. Bedeutung des autonomen Nervensystems bei paroxysmalem Vorhofflimmern. *In: SCHEININGER, M. & THEISEN, K. (eds.) Vorhofflimmern: Grundlagen — Diagnostik — Therapie*. Heidelberg: Steinkopff.
- HOLMES, D. R., JR., KAR, S., PRICE, M. J., WHISENANT, B., SIEVERT, H., DOSHI, S. K., HUBER, K. & REDDY, V. Y. 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, 1-12.
- HOLMES, D. R., REDDY, V. Y., TURI, Z. G., DOSHI, S. K., SIEVERT, H., BUCHBINDER, M., MULLIN, C. M. & SICK, P. 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, 534-42.
- JANUARY, C. T., WANN, L. S., ALPERT, J. S., CALKINS, H., CIGARROA, J. E., CLEVELAND, J. C., CONTI, J. B., ELLINOR, P. T., EZEKOWITZ, M. D. & FIELD, M. E. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, e1-e76.
- JANUARY, C. T., WANN, L. S., CALKINS, H., CHEN, L. Y., CIGARROA, J. E., CLEVELAND, J. C., JR., ELLINOR, P. T., EZEKOWITZ, M. D., FIELD, M. E., FURIE, K. L., HEIDENREICH, P. A., MURRAY, K. T., SHEA, J. B., TRACY, C. M. & YANCY, C. W. 2019. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*, 16, e66-e93.
- JOHNSON, W. D., GANJOO, A. K., STONE, C. D., SRIVYAS, R. C. & HOWARD, M. 2000. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17, 718-22.
- JONES, S. A., YAMAMOTO, M., TELLEZ, J. O., BILLETER, R., BOYETT, M. R., HONJO, H. & LANCASTER, M. K. 2008. Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 1, 39-48.
- KANDERIAN, A. S., GILLINOV, A. M., PETTERSSON, G. B., BLACKSTONE, E. & KLEIN, A. L. 2008. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 52, 924-9.
- KATO, T. S., IWAMURA, T., ENDO, D., YOKOYAMA, Y., OISHI, A., SHIMADA, A., YAMAMOTO, T., KUWAKI, K., INABA, H. & AMANO, A. 2015. Left atrial appendage closure reduces the incidence of postoperative cerebrovascular accident in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation Journal*, 79, 2591-2597.
- KATZ, E. S., TSIAMTSIOURIS, T., APPLEBAUM, R. M., SCHWARTZBARD, A., TUNICK, P. A. & KRONZON, I. 2000. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 36, 468-71.
- KEARNEY, K., STEPHENSON, R., PHAN, K., CHAN, W. Y., HUANG, M. Y. & YAN, T. D. 2014. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3, 15.
- KIM, H. J., KIM, J. S. & KIM, T. S. 2016. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 22, 729-737.
- KIM, R., BAUMGARTNER, N. & CLEMENTS, J. 2013. Routine left atrial appendage ligation during cardiac surgery may prevent postoperative atrial fibrillation-related cerebrovascular accident. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, 582-9; discussion 589.

- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H. C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B. & VARDAS, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37, 2893-2962.
- KIRCHHOF, P., KAHR, P. C., KAESE, S., PICCINI, I., VOKSHI, I., SCHELD, H. H., ROTERING, H., FORTMUELLER, L., LAAKMANN, S., VERHEULE, S., SCHOTTEN, U., FABRITZ, L. & BROWN, N. A. 2011. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*, 4, 123-33.
- KIVINIEMI, T., BUSTAMANTE-MUNGUIRA, J., OLSSON, C., JEPSSON, A., HALFWERK, F. R., HARTIKAINEN, J., SUWALSKI, P., ZINDOVIC, I., COPA, G. R., VAN SCHAAGEN, F. R. N., HANKE, T., CEBOTARI, S., MALMBERG, M., FERNANDEZ-GUTIERREZ, M., BJURBOM, M., SCHERSTEN, H., SPEEKENBRINK, R., RIEKKINEN, T., EK, D., VASANKARI, T., LIP, G. Y. H., AIRAKSINEN, K. E. J. & VAN PUTTE, B. 2021. A randomized prospective multicenter trial for stroke prevention by prophylactic surgical closure of the left atrial appendage in patients undergoing bioprosthetic aortic valve surgery--LAA-CLOSURE trial protocol. *Am Heart J*, 237, 127-134.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGL, S. 2005. *Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- KOTECHA, D., BREITHARDT, G., CAMM, A. J., LIP, G. Y. H., SCHOTTEN, U., AHLSSON, A., ARNAR, D., ATAR, D., AURICCHIO, A., BAX, J., BENUSSI, S., BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., BORGGREFE, M., BORIANI, G., BRANDES, A., CALKINS, H., CASADEI, B., CASTELLA, M., CHUA, W., CRIJNS, H., DOBREV, D., FABRITZ, L., FEURING, M., FREEDMAN, B., GERTH, A., GOETTE, A., GUASCH, E., HAASE, D., HATEM, S., HAEUSLER, K. G., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HUNTER, C., KAAB, S., KESPOHL, S., LANDMESSER, U., LANE, D. A., LEWALTER, T., MONT, L., NABAUER, M., NIELSEN, J. C., OEFF, M., OLDGREN, J., OTO, A., PISON, L., POTPARA, T., RAVENS, U., RICHARD-LORDEREAU, I., RIENSTRA, M., SAVELIEVA, I., SCHNABEL, R., SINNER, M. F., SOMMER,

- P., THEMISTOCLAKIS, S., VAN GELDER, I. C., VARDAS, P. E., VERMA, A., WAKILI, R., WEBER, E., WERRING, D., WILLEMS, S., ZIEGLER, A., HINDRICKS, G. & KIRCHHOF, P. 2018. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace*, 20, 395-407.
- KUCK, K.-H., FÜRNRANZ, A., CHUN, K. J., METZNER, A., OUYANG, F., SCHLÜTER, M., ELVAN, A., LIM, H. W., KUEFFER, F. J. & ARENTZ, T. 2016. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European heart journal*, 37, 2858-2865.
- KUZMIN, B., STAACK, T., WIPPERMANN, J. & WACKER, M. 2021. Left atrial appendage occlusion device causing coronary obstruction: A word of caution. *J Card Surg*, 36, 723-725.
- LA MEIR, M. 2011. Minimal invasive surgery for atrial fibrillation: an updated review.
- LAKKIREDDY, D., AFZAL, M. R., LEE, R. J., NAGARAJ, H., TSCHOPP, D., GIDNEY, B., ELLIS, C., ALTMAN, E., LEE, B., KAR, S., BHADWAR, N., SANCHEZ, M., GADIYARAM, V., EVONICH, R., RASEKH, A., CHENG, J., CUOCO, F., CHANDHOK, S., GUNDA, S., REDDY, M., ATKINS, D., BOMMANA, S., CUCULICH, P., GIBSON, D., NATH, J., FERRELL, R., MATTHEW, E. & WILBER, D. 2016. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*, 13, 1030-1036.
- LAU, D. H., NATTEL, S., KALMAN, J. M. & SANDERS, P. 2017. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*, 136, 583-596.
- LEE, R., KRUSE, J. & MCCARTHY, P. M. 2009. Surgery for atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, 6, 505.
- LEE, R., VASSALLO, P., KRUSE, J., MALAISRIE, S. C., RIGOLIN, V., ANDREI, A. C. & MCCARTHY, P. 2016. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 152, 1075-80.
- LIP, G. Y., FRISON, L., HALPERIN, J. L. & LANE, D. A. 2010. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 41, 2731-8.

- MEINCKE, F., KUCK, K.-H. & BERGMANN, M. 2013. Interventioneller Vorhofohrverschluss. *Herz*, 38, 239-246.
- MELDUNI, R. M., SCHAFF, H. V., LEE, H. C., GERSH, B. J., NOSEWORTHY, P. A., BAILEY, K. R., AMMASH, N. M., CHA, S. S., FATEMA, K., WYSOKINSKI, W. E., SEWARD, J. B., PACKER, D. L., RIHAL, C. S. & ASIRVATHAM, S. J. 2017. Impact of Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery on the Occurrence of Early Postoperative Atrial Fibrillation, Stroke, and Mortality: A Propensity Score-Matched Analysis of 10 633 Patients. *Circulation*, 135, 366-378.
- MOE, G. 1959. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58, 59-70.
- MOE, G. K., RHEINBOLDT, W. C. & ABILDSKOV, J. 1964. A computer model of atrial fibrillation. *American heart journal*, 67, 200-220.
- MORILLO, C. A., VERMA, A., CONNOLLY, S. J., KUCK, K. H., NAIR, G. M., CHAMPAGNE, J., STERNS, L. D., BERESH, H., HEALEY, J. S. & NATALE, A. 2014. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*, 311, 692-700.
- NAGPAL, A. D., TORRACCA, L., FUMERO, A., DENTI, P., CIONI, M. & ALFIERI, O. 2009. Concurrent prophylactic left atrial appendage exclusion: results from a randomized controlled trial pilot study☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 36, 553-557.
- NOELCK, N., PAPAK, J., FREEMAN, M., PAYNTER, R., LOW, A., MOTU'APUAKA, M., KONDO, K. & KANSAGARA, D. 2016. Effectiveness of Left Atrial Appendage Exclusion Procedures to Reduce the Risk of Stroke: A Systematic Review of the Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 9, 395-405.
- OLESEN, M. S., NIELSEN, M. W., HAUNSO, S. & SVENDSEN, J. H. 2014. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*, 22, 297-306.
- OYEN, N., RANTHE, M. F., CARSTENSEN, L., BOYD, H. A., OLESEN, M. S., OLESEN, S. P., WOHLFAHRT, J. & MELBYE, M. 2012. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*, 60, 917-21.

- PACKER, D. L., KOWAL, R. C., WHEELAN, K. R., IRWIN, J. M., CHAMPAGNE, J., GUERRA, P. G., DUBUC, M., REDDY, V., NELSON, L., HOLCOMB, R. G., LEHMANN, J. W. & RUSKIN, J. N. 2013. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 61, 1713-23.
- PACKER, D. L., MARK, D. B., ROBB, R. A., MONAHAN, K. H., BAHNSON, T. D., POOLE, J. E., NOSEWORTHY, P. A., ROSENBERG, Y. D., JEFFRIES, N., MITCHELL, L. B., FLAKER, G. C., POKUSHALOV, E., ROMANOV, A., BUNCH, T. J., NOELKER, G., ARDASHEV, A., REVISHVILI, A., WILBER, D. J., CAPPATO, R., KUCK, K. H., HINDRICKS, G., DAVIES, D. W., KOWEY, P. R., NACCARELLI, G. V., REIFFEL, J. A., PICCINI, J. P., SILVERSTEIN, A. P., AL-KHALIDI, H. R. & LEE, K. L. 2019. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*, 321, 1261-1274.
- PALUDAN-MULLER, C., SVENDSEN, J. H. & OLESEN, M. S. 2016. The role of common genetic variants in atrial fibrillation. *J Electrocardiol*, 49, 864-870.
- PARK-HANSEN, J., HOLME, S. J. V., IRMUKHAMEDOV, A., CARRANZA, C. L., GREVE, A. M., AL-FARRA, G., RIIS, R. G. C., NILSSON, B., CLAUSEN, J. S. R., NØRSKOV, A. S., KRUISE, C. R., ROSTRUP, E. & DOMINGUEZ, H. 2018. Adding left atrial appendage closure to open heart surgery provides protection from ischemic brain injury six years after surgery independently of atrial fibrillation history: the LAACS randomized study. *J Cardiothorac Surg*, 13, 53.
- PATHAK, R. K., MIDDELDORP, M. E., LAU, D. H., MEHTA, A. B., MAHAJAN, R., TWOMEY, D., ALASADY, M., HANLEY, L., ANTIC, N. A., MCEVOY, R. D., KALMAN, J. M., ABHAYARATNA, W. P. & SANDERS, P. 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, 2222-31.
- PEREZ-LUGONES, A., MCMAHON, J. T., RATLIFF, N. B., SALIBA, W. I., SCHWEIKERT, R. A., MARROUCHE, N. F., SAAD, E. B., NAVIA, J. L., MCCARTHY, P. M. & TCHOU, P. 2003. Evidence of specialized conduction

- cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 14, 803-809.
- PHILLIPS, K. P. & PAUL, V. 2017. Dealing With the Left Atrial Appendage for Stroke Prevention: Devices and Decision-Making. *Heart, Lung and Circulation*, 26, 918-925.
- PILLARISETTI, J., REDDY, Y. M., GUNDA, S., SWARUP, V., LEE, R., RASEKH, A., HORTON, R., MASSUMI, A., CHENG, J., BARTUS, K., BADHWAR, N., HAN, F., ATKINS, D., BOMMANA, S., EARNEST, M., NATH, J., FERRELL, R., BORMANN, S., DAWN, B., DI BIASE, L., MANSOUR, M., NATALE, A. & LAKKIREDDY, D. 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, 1501-7.
- PRASAD, S. M., MANIAR, H. S., CAMILLO, C. J., SCHUESSLER, R. B., BOINEAU, J. P., SUNDT, T. M., 3RD, COX, J. L. & DAMIANO, R. J., JR. 2003. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126, 1822-8.
- REDDY, V. Y., MÖBIUS-WINKLER, S., MILLER, M. A., NEUZIL, P., SCHULER, G., WIEBE, J., SICK, P. & SIEVERT, H. 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, 2551-6.
- SAFAVI-NAEINI, P. & RASEKH, A. 2020. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 12, 13-20.
- SAITO, T., WAKI, K. & BECKER, A. E. 2000. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 11, 888-894.
- SALZBERG, S. P., EMMERT, M. Y. & CALISKAN, E. 2017. Surgical techniques for left atrial appendage exclusion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 28, 360-365.

- SALZBERG, S. P., PLASS, A., EMMERT, M. Y., DESBIOLLES, L., ALKADHI, H., GRÜNENFELDER, J. & GENONI, M. 2010. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 1269-74.
- SCHNABEL, R. B., WILDE, S., WILD, P. S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 109, 293.
- SCHOTTEN, U., AUSMA, J., STELLBRINK, C., SABATSCHUS, I., VOGEL, M., FRECHEN, D., SCHOENDUBE, F., HANRATH, P. & ALLESSIE, M. A. 2001. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 103, 691-698.
- SHAMLOO, A. S., DAGRES, N., ARYA, A. & HINDRICKS, G. 2019. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*, 57, 99-109.
- SHARIFF, N. & LEVIN, V. 2015. Impact of atrial fibrillation on long-term survival after cardiac valve surgery with or without coronary artery bypass. *Current Research: Cardiology*, 2.
- SHOEMAKER, M. B., BOLLMANN, A., LUBITZ, S. A., UEBERHAM, L., SAINI, H., MONTGOMERY, J., EDWARDS, T., YONEDA, Z., SINNER, M. F., ARYA, A., SOMMER, P., DELANEY, J., GOYAL, S. K., SAAVEDRA, P., KANAGASUNDRAM, A., WHALEN, S. P., RODEN, D. M., HINDRICKS, G., ELLIS, C. R., ELLINOR, P. T., DARBAR, D. & HUSSER, D. 2015. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8, 296-302.
- SPARKS, P. B., JAYAPRAKASH, S., VOHRA, J. K. & KALMAN, J. M. 2000. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation*, 102, 1807-1813.
- SQUIERS, J. J. & EDGERTON, J. R. 2018. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future. *J Atr Fibrillation*, 10, 1642.
- STARCK, C. T., STEFFEL, J., EMMERT, M. Y., PLASS, A., MAHAPATRA, S., FALK, V. & SALZBERG, S. P. 2012. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 416-8.

- SURADI, H. & HIJAZI, Z. 2017. Left atrial appendage closure: outcomes and challenges. *Netherlands Heart Journal*, 25, 143-151.
- TOALE, C., FITZMAURICE, G. J., EATON, D., LYNE, J. & REDMOND, K. C. 2019. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 29, 655-662.
- TSAI, Y.-C., PHAN, K., MUNKHOLM-LARSEN, S., TIAN, D. H., LA MEIR, M. & YAN, T. D. 2014. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 47, 847-854.
- VAN GELDER, I. C., VAN VELDHUISEN, D. J., CRIJNS, H. J., TUINGA, Y. S., TIJSSEN, J. G., ALINGS, A. M., BOSKER, H. A., CORNEL, J. H., KAMP, O. & VEEGER, N. J. 2006. RAtE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure. Background, aims, and design of RACE II. *American heart journal*, 152, 420-426.
- VAQUERO, M., CALVO, D. & JALIFE, J. 2008. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart rhythm*, 5, 872-879.
- WALDO, A. L., BECKER, R. C., TAPSON, V. F. & COLGAN, K. J. 2005. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*, 46, 1729-36.
- WEINER, M. M., BARON, E. L., JOSHI, K., VILLABLANCA, P., BRICENO, D., TORREGROSSA, G., EVANS, A. S., AUGOUSTIDES, Y. & RAMAKRISHNA, H. 2018. Catheter Versus Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: An Analysis of Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32, 2435-2443.
- WEISS, C., GOCHT, A., WILLEMS, S., HOFFMANN, M., RISIUS, T. & MEINERTZ, T. 2002. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*, 25, 1352-1356.
- WHITLOCK, R. P., BELLEY-COTE, E. P., PAPARELLA, D., HEALEY, J. S., BRADY, K., SHARMA, M., REENTS, W., BUDERA, P., BADDOUR, A. J. & FILA, P. 2021. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine*.

- WHITLOCK, R. P., VINCENT, J., BLACKALL, M. H., HIRSH, J., FREMES, S., NOVICK, R., DEVEREAUX, P. J., TEOH, K., LAMY, A., CONNOLLY, S. J., YUSUF, S., CARRIER, M. & HEALEY, J. S. 2013. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol*, 29, 1443-7.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954-1968.
- XU, J., LUC, J. G. & PHAN, K. 2016. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *Journal of thoracic disease*, 8, E886.
- YAO, X., GERSH, B. J., HOLMES, D. R., JR, MELDUNI, R. M., JOHNSRUD, D. O., SANGARALINGHAM, L. R., SHAH, N. D. & NOSEWORTHY, P. A. 2018. Association of Surgical Left Atrial Appendage Occlusion With Subsequent Stroke and Mortality Among Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA*, 319, 2116-2126.
- ZHANG, Y. & ZHU, L. 2014. Surgical ablation of atrial fibrillation. *IJC Heart & Vessels*, 4, 7-11.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktionspotenzial und Ionenströme in Schrittmacherzellen	11
Abbildung 2 Aktionspotenziale in Zellen des Arbeitsmyokards und zugehörige Ionenströme.....	12
Abbildung 3 Darstellung ektooper Foki in den Pulmonalvenenmündungen des linken Atriums, die möglicherweise das Vorhofflimmern auslösen.....	14
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Rotoren-Hypothese	14
Abbildung 5: Langfristige Herzfrequenzkontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern.	22
Abbildung 6: Option zur Rhythmuskontrolle bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern.	23
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Ligatur von extern.....	30
Abbildung 8: Links: Halter zur Applikation des AtriClip®. Rechts: mittels AtriClip® verschlossenes linkes Vorhofohr.	31
Abbildung 9: Links dargestellt die Fixierung eines Widerlagers zur sicheren Nahtanbringung und Entfernung des Vorhofohres. Mitte: Fertigstellung der Nahtreihe. Rechts: intraoperative Darstellung.....	32
Abbildung 10: Absetzen des Vorhofohres mittels Stapler. Oben: Platzieren des Staplers an der Vorhofohrbasis. Unten: abgesetztes Vorhofohr.	33
Abbildung 11: Watchman™-Okkluder Implantat /Boston Scientific.	34
Abbildung 12: Links: AMPLATZER Cardiac Plug (ACP). Rechts: Platzierung des AMPLATZER Cardiac Plug im linken Vorhofohr.	34
Abbildung 13: PLAATO-Gerät.....	35
Abbildung 14: Lariat®-Gerät.....	35
Abbildung 15: Darstellung der präoperativen Rhythmussituation bei der gesamten Studienpopulation (n = 223).....	40
Abbildung 16: Darstellung der präoperativen CHA2DS2VASc-Scores der Studienpopulation (n = 223).....	40
Abbildung 17: Einteilung der präoperativ gemessenen LA-Durchmesser.....	41
Abbildung 18: Links: Prozentuale Verteilung der zur Ablation genutzten Energiequelle. Rechts: Prozentuale Verteilung des Ablationsausmaßes (n = 223).	41
Abbildung 19: Darstellung der einzelnen Subgruppen der Studienpopulation.....	42

Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der einzelnen chirurgischen Vorhofohrverschlussverfahren bei allen Patienten mit LAAO (n = 190).	42
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der einzelnen chirurgischen Vorhofohrverschlussverfahren bei allen LAAO-Patienten mit postoperativem TEE (n = 66).	44
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung des Verschlusserfolgs nach chirurgischer LAAO bei allen Patienten mit postoperativem TEE (n = 66).	44
Abbildung 23: Darstellung des Verschlusserfolgs der einzelnen Vorhofohrverschlussverfahren (n = 66).	45
Abbildung 24: Darstellung der Schlaganfallinzidenz unter den 190 Patienten mit LAAO.	48
Abbildung 25: Verteilung der Patienten mit Schlaganfall nach LAAO (n = 190). .	49
Abbildung 26: Zustand des LAA bei den Schlaganfallpatienten mit TEE (n = 66)	51

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: European Heart Rhythm Association-Score zur Klassifikation der Symptome bei VHF.	7
Tabelle 2: Einteilung der verschiedenen Vorhofflimmer-Typen.	8
Tabelle 3: CHA ₂ DS ₂ VASc- Score zur Beurteilung des Embolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern.	19
Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern.	20
Tabelle 5: Darstellung der herzchirurgischen Eingriffe bei der gesamten Studienpopulation (n = 223)	39
Tabelle 6: Einteilung und Kategorisierung der LA-Größe bei der gesamten Studienpopulation (n = 223).	41
Tabelle 7: Baseline Charakteristika der 66 TEE-Patienten.	43
Tabelle 8: Darstellung postoperativen TEE-Befunde (n = 66).	46
Tabelle 9: Einflussfaktoren für eine erfolgreiche LAAO (n = 66).	47
Tabelle 10: Baselinecharakteristika der 190 LAAO-Patienten bezogen auf das Auftreten von Schlaganfällen	50
Tabelle 11: Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Schlaganfälle bei den 190 LAAO-Patienten.	52
Tabelle 12: CHA ₂ DS ₂ -VASc-SCORE und adjustierte Schlaganfallrate in Prozent pro Jahr.	54

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, beziehungsweise diese erst möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. med. Reichenspurner danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion im Universitären Herz- und Gefäßzentrum anfertigen zu dürfen und für die Chance, die Ergebnisse meiner Forschungsarbeit im Rahmen der DGTHG-Jahrestagung 2021 vorstellen zu dürfen.

Besonders danken möchte Herrn PD Dr. Simon Pecha für die hervorragende Betreuung, die zuverlässige Hilfestellung und die enorme Unterstützung bei dem Verfassen dieser Arbeit.

Herrn Dr. Johannes Petersen danke ich ebenfalls für die stete Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Für die Durchsicht bedanke ich mich bei Jana Oberländer und Theresa Holst.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus meinen Eltern, Ursula Böning und Prof. Dr. med. Andreas Böning, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und ohne deren Unterstützung diese Arbeit nie zu Stande gekommen wäre.

14 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

15 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: 