

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh



**Die Vollständigkeit der Amputation des linken Vorhofohrs  
zur Thromboembolieprophylaxe im Rahmen  
kardiochirurgischer Eingriffe:  
Eine prospektive Studie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Sebastian Schurr  
aus Mögglingen

Würzburg, Mai 2019

**Referent:** Prof. Dr. Rainer G. Leyh

**Korreferent:** Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 19. Januar 2021

**Der Promovend ist Arzt**

# Inhaltsverzeichnis

---

1	Einleitung.....	1
1.1	Das linke Vorhofohr .....	1
1.2	Vorhofflimmern .....	2
1.2.1	Postoperatives Vorhofflimmern .....	3
1.3	Bedeutung des linken Vorhofohrs bei Vorhofflimmern .....	5
1.4	Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs.....	6
1.4.1	Perkutane Methode .....	7
1.4.2	Chirurgische Methode .....	8
1.4.3	Durchführbarkeit und Sicherheit chirurgischer Verfahren.....	9
1.4.4	Problem der Unvollständigkeit chirurgischer Verfahren .....	10
1.5	Studienziel.....	12
2	Patienten und Methodik.....	13
2.1	Studiendesign.....	13
2.2	Studienpopulation.....	13
2.2.1	Fallzahlplanung .....	13
2.2.2	Probandenauswahl.....	13
2.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.3	Studienablauf.....	14
2.3.1	Patientenrekrutierung .....	14
2.3.2	Patientenaufklärung und -einwilligung .....	14
2.3.3	Ethikvotum.....	15
2.3.4	Patientensicherheit .....	15
2.3.5	Datenschutz.....	15
2.3.6	Datenerhebung .....	15
2.3.7	Gewinnung der intraoperativen TEE-Parameter .....	18
2.3.8	Telefonische Nachbefragung.....	19
2.4	Definitionen.....	19
2.4.1	Body-Mass-Index (BMI).....	19
2.4.2	Arterielle Hypertonie .....	20
2.4.3	Myokardinfarkt .....	20
2.4.4	Apoplex und transitorische ischämische Attacke (TIA) .....	21
2.4.5	Diabetes mellitus .....	21
2.4.6	Chronische Niereninsuffizienz .....	21

2.4.7	Vorhofflimmern (VHF).....	22
2.4.8	Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> ).....	22
2.4.9	SV und EF .....	23
2.4.10	LADs, LA-Fläche und LA-Volumen.....	23
2.4.11	RA-Fläche.....	23
2.4.12	MV E Vmax, E PG, A Vmax, A PG, Decel-Zeit und MV E/A .....	24
2.4.13	MV Vmax, Vmean, PGmax, PGmean und MV VTI .....	25
2.5	Primäre und sekundäre Endpunkte.....	26
2.6	Statistik.....	26
2.7	Eigenleistung.....	27
3	Ergebnisse .....	28
3.1	Deskriptive Statistik .....	28
3.1.1	Demographische Daten.....	28
3.1.2	Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	28
3.1.3	Medikation bei Aufnahme .....	30
3.1.4	EKG bei Aufnahme.....	31
3.1.5	Präoperative Labordiagnostik.....	31
3.1.6	Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE) .....	32
3.1.7	Operationsdaten .....	33
3.1.8	Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) mit primärem Endpunkt der Studie .....	35
3.1.9	Konfidenzschätzung für den primären Endpunkt der Studie .....	36
3.1.10	Postoperative Labordiagnostik .....	37
3.1.11	Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE).....	37
3.1.12	Stationäre Verlaufsdaten .....	39
3.1.13	Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung.....	40
3.1.14	Telefonische Nachbefragung.....	40
3.1.15	Vergleich der Schlaganfallpatienten .....	41
3.2	Subgruppenanalysen.....	42
3.3	Subgruppenanalyse I: Vergleich nach Alter .....	42
3.3.1	Demographische Daten.....	42
3.3.2	Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	42
3.3.3	Medikation bei Aufnahme .....	44
3.3.4	EKG bei Aufnahme.....	44
3.3.5	Präoperative Labordiagnostik.....	45

3.3.6	Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE) .....	45
3.3.7	Operationsdaten .....	46
3.3.8	Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE).....	47
3.3.9	Postoperative Labordiagnostik .....	48
3.3.10	Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE).....	49
3.3.11	Stationäre Verlaufsdaten .....	50
3.3.12	Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung .....	50
3.3.13	Telefonische Nachbefragung.....	51
3.4	Subgruppenanalyse II: Vergleich nach Vorhofflimmern .....	51
3.4.1	Demographische Daten.....	51
3.4.2	Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	52
3.4.3	Medikation bei Aufnahme .....	53
3.4.4	EKG bei Aufnahme.....	53
3.4.5	Präoperative Labordiagnostik.....	54
3.4.6	Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE) .....	55
3.4.7	Operationsdaten .....	56
3.4.8	Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE).....	56
3.4.9	Postoperative Labordiagnostik .....	57
3.4.10	Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE).....	58
3.4.11	Stationäre Verlaufsdaten .....	59
3.4.12	Reststumpfgröße und Auftreten von POAF .....	60
3.4.13	Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung .....	61
3.4.14	Telefonische Nachbefragung.....	62
3.5	Subgruppenanalyse III: Vergleich nach Reststumpflänge.....	62
3.5.1	Demographische Daten.....	62
3.5.2	Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	62
3.5.3	Operationsdaten .....	64
3.5.4	Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE).....	65
3.5.5	Postoperative Labordiagnostik .....	65
3.5.6	Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE).....	66
3.5.7	Stationäre Verlaufsdaten .....	67
3.5.8	Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung .....	68
3.5.9	Telefonische Nachbefragung.....	68
4	Diskussion .....	69
4.1	Überblick über zentrale Studienergebnisse.....	69

4.2	Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns.....	71
4.3	Inzidenz des postoperativen Schlaganfalls .....	73
4.4	LAA-Amputation bei präoperativem Sinusrhythmus.....	74
4.5	Funktionen des linken Herzhohrs und Auswirkungen der Amputation.....	76
4.6	Vergleich mit der Studie von Kanderian et al. ....	80
4.7	Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie III .....	84
4.8	Limitationen der Studie.....	85
5	Zusammenfassung.....	87
6	Literaturverzeichnis .....	89

# Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: LAA-Morphologie .....	1
Abbildung 2: Transösophageale Darstellung eines Gerinnsels im LAA.....	2
Abbildung 3: PLAATO-Device .....	8
Abbildung 4: Reststumpf von mehr als einem Zentimeter nach LAA-Amputation .....	12
Abbildung 5: Deutsche Version des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) .....	19
Abbildung 6: Profil des transmitralen Blutflusses .....	24
Abbildung 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs .....	28
Abbildung 8: Verteilung der BMI-Werte.....	29
Abbildung 9: Verteilung der kardialen Auswurfleistung in der präoperativen TTE .....	32
Abbildung 10: Patientenkollektiv und primärer Endpunkt der Studie .....	36
Abbildung 11: Verteilung der LAA-Reststumpfgröße .....	36
Abbildung 12: Verteilung der kardialen Auswurfleistung in der postoperativen TTE .....	39
Abbildung 13: Boxplot: Probanden ohne bekanntes VHF im Vgl. n. Reststumpf.....	61
Abbildung 14: Boxplot: MV Vmean aus postoperativer TTE im Vgl. n. Reststumpf.....	67

# Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Referenzstudien in der Arbeit von Yadava et al. ....	4
Tabelle 2: Relevante präoperative Parameter .....	16
Tabelle 3: Relevante intraoperative Parameter.....	17
Tabelle 4: Relevante postoperative Parameter.....	17
Tabelle 5: WHO-Definition des Körpergewichts.....	20
Tabelle 6: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der NKF (K/DOQI- Guidelines).....	22
Tabelle 7: Verlaufsformen des Vorhofflimmerns .....	22
Tabelle 8: Kardiale Auswurfleistung.....	23
Tabelle 9: Normalwerte für linksatriale Parameter im 2-D-Echo .....	23
Tabelle 10: Altersabhängige Normalwerte für LV-Füllungsparameter (Mittelwerte $\pm$ SD) .....	25
Tabelle 11: Schweregradeinteilung der Mitralstenose .....	26
Tabelle 12: Übersicht über die Diagnosen und kardiovaskulären Risikofaktoren .....	30
Tabelle 13: Übersicht über die Medikation bei Aufnahme.....	30
Tabelle 14: Übersicht über die Frequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit im Aufnahme-EKG.....	31
Tabelle 15: Übersicht über die präoperative Labordiagnostik.....	31
Tabelle 16: Übersicht über die präoperativen TTE-Parameter .....	33
Tabelle 17: Übersicht über die Operationszeiten .....	35
Tabelle 18: Übersicht über die intraoperativen TEE-Parameter .....	35
Tabelle 19: Angabe der Konfidenzintervalle zu den beobachteten Werten .....	36
Tabelle 20: Übersicht über die postoperative Labordiagnostik .....	37
Tabelle 21: Übersicht über die postoperativen TTE-Parameter.....	38
Tabelle 22: Übersicht über die Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung .....	40
Tabelle 23: Übersicht über den Vergleich der Schlaganfallpatienten .....	41
Tabelle 24: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach Alter ...	43
Tabelle 25: Parameter aus dem Aufnahme-EKG im Vergleich nach Alter.....	44
Tabelle 26: Parameter aus der präoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Alter .....	45
Tabelle 27: Parameter aus der präoperativen TTE im Vergleich nach Alter.....	45
Tabelle 28: Operationszeiten im Vergleich nach Alter .....	47
Tabelle 29: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach Alter.....	48

Tabelle 30: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Alter .....	48
Tabelle 31: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach Alter .....	49
Tabelle 32: Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung im Vergleich nach Alter.....	51
Tabelle 33: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach VHF ...	52
Tabelle 34: Medikation bei Aufnahme im Vergleich nach VHF .....	53
Tabelle 35: Parameter aus dem Aufnahme-EKG im Vergleich nach VHF .....	54
Tabelle 36: Parameter aus der präoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach VHF .....	54
Tabelle 37: Parameter aus der präoperativen TTE im Vergleich nach VHF .....	55
Tabelle 38: Operationszeiten im Vergleich nach VHF .....	56
Tabelle 39: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach VHF .....	57
Tabelle 40: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach VHF .....	58
Tabelle 41: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach VHF .....	58
Tabelle 42: Probanden ohne bekanntes VHF im Vergleich nach Reststumpf .....	61
Tabelle 43: Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung im Vergleich nach VHF .....	61
Tabelle 44: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach Reststumpf.....	63
Tabelle 45: Operationszeiten im Vergleich nach Reststumpf .....	64
Tabelle 46: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach Reststumpf ....	65
Tabelle 47: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Reststumpf.....	65
Tabelle 48: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach Reststumpf ....	66

# Abkürzungsverzeichnis

---

ACC	Arteria carotis communis
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ACI	Arteria carotis interna
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AVR	Aortic valve replacement
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous-wave-Doppler
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiriertes Volumen der ersten Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LA-Fläche	Linksatriale Fläche
LA-Volumen	Linksatriales Volumen
LAA	Left atrial appendage
LAA Vmax	Max. Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr
LAAOS	Left atrial appendage occlusion study

LADs	Linksatrialer endsystolischer Durchmesser
LV	Linker Ventrikel
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MV	Mitralklappe
MV A PG	Druckgradient der A-Welle des Mitraleinstroms
MV A Vmax	Max. Flussgeschwindigkeit der A-Welle des Mitraleinstroms
MV Decel-Zeit	Dezelerationszeit der E-Welle des Mitraleinstroms
MV E PG	Druckgradient der E-Welle des Mitraleinstroms
MV E Vmax	Max. Flussgeschwindigkeit der E-Welle des Mitraleinstroms
MV E/A	Quotient der max. E- und A-Wellen-Flussgeschwindigkeit
MV PGmax	Maximaler Druckgradient über der Mitralklappe
MV PGmean	Mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe
MV Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe
MV Vmean	Mittlere Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe
MV VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral über der Mitralklappe
MVR	Mitral valve replacement
NKF	National Kidney Foundation
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POAF	Postoperative atrial fibrillation
PW-Doppler	Pulsed-wave-Doppler
RA	Rechter Vorhof
RA-Fläche	Rechtsatriale Fläche
SD	Standard deviation
SR	Sinusrhythmus
SSQ	Stroke Symptom Questionnaire
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
SV	Schlagvolumen
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEA	Thrombendarterektomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion

TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Das linke Vorhofohr

Das linke Vorhofohr (Left atrial appendage, LAA) ist eine Ausstülpung des linken Vorhofs und stellt ein Überbleibsel des embryonalen Vorhofs dar [1]. Es handelt sich um eine 2-4 cm große, tubuläre Struktur, die über eine schmale Verbindung zum linken Vorhof verfügt und der freien Wand des linken Ventrikels anliegt [1, 2]. Während die Innenfläche des linken Vorhofs größtenteils glattwandig ist, ist die Innenseite des LAA durch Musculi pectinati zerklüftet und erscheint dadurch aufgeraut [3]. Dieser Unterschied ist auf den jeweils anderen Ursprung beider Strukturen zurückzuführen. Dabei geht das LAA aus der Inkorporation der linken Lungenvene in den linken Vorhof hervor [4].

Abhängig vom Grad der Krümmung erfolgt die morphologische Einteilung des LAA, wobei prinzipiell Vorhofohren mit starker Krümmung („ChickenWing type“, A, B) von Vorhofohren ohne starke Krümmung unterschieden werden. Letztere können weiter in „WindSock type“ (C, D), „Cauliflower type“ (E) und „Cactus type“ (F) unterteilt werden [5].

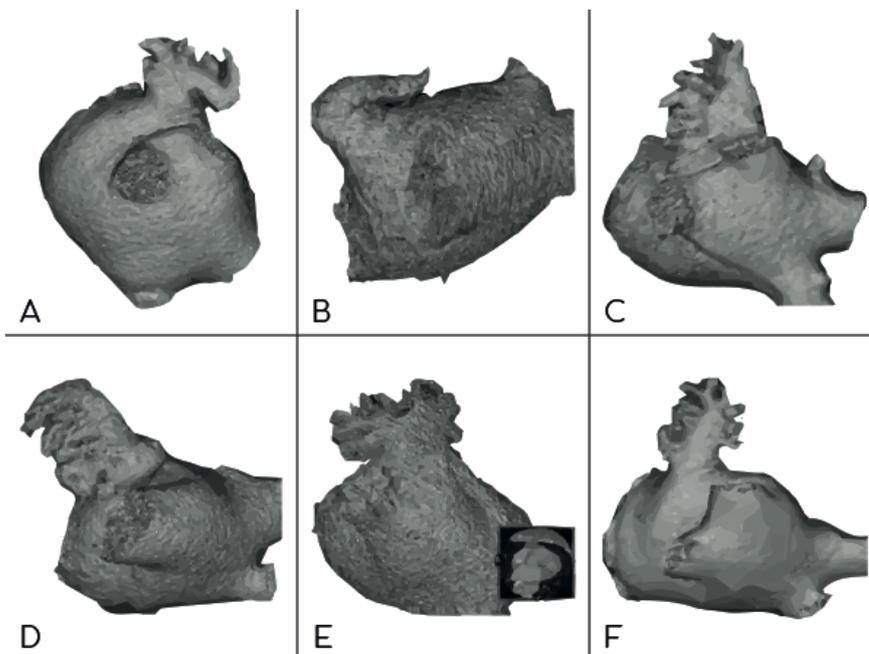


Abbildung 1: LAA-Morphologie, vgl. [5].

Da die Wand des LAA dehnbarer ist als die des linken Vorhofs, dient es als Dekompressionskammer bei Anstieg des linken Vorhofdrucks. Weiterhin stellt es mit der Produktion von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) ein endokrines Organ dar. Ob dies alles jedoch klinisch relevant ist, ist unbekannt [1, 6].

Das LAA besitzt normalerweise einen pulsatilen Blutfluss im Sinusrhythmus, wodurch Stase und somit Gerinnselbildung verhindert werden [7]. Im Bedarfsfall kann eine solche Gerinnselbildung mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) identifiziert werden, ebenso wie dieses bildgebende Verfahren eine Darstellung von Größe, Form und Strömungsmuster des LAA ermöglicht [2].



Abbildung 2: Transösophageale Darstellung eines Gerinnsels im LAA, vgl. [1].

## 1.2 Vorhofflimmern

Unter dem Vorhofflimmern (VHF) versteht man eine Herzrhythmusstörung mit unorganisierten Vorhofdepolarisationen ohne effektive Vorhofkontraktion und mit unregelmäßiger AV-Überleitung. Es handelt sich um die häufigste Form der supraventrikulären Tachyarrhythmie und mit einer Inzidenz von mehr als 5% um die häufigste Herzrhythmusstörung allgemein [8]. Die Inzidenz ist dabei stark altersabhängig: So beträgt sie im 5. Dezennium bis zu 1%, im 6. Dezennium ca. 5% und im 7. Dezennium und älter bis zu 10% [9]. Studien, die stilles VHF mit modernen implantierbaren Rhythmusüberwachungsgeräten beurteilen, deuten sogar darauf hin, dass bis zu 50-60% der Patienten, die älter als 65 Jahre sind, unerwartete Episoden von VHF haben können [10, 11].

In den meisten Fällen liegt dem VHF eine organische Herzerkrankung zugrunde.

Besonders häufig ist VHF bei Patienten mit Herzinsuffizienz, es kommt aber auch oft bei koronarer Herzkrankheit (KHK) vor [8].

Die gefürchtetste Komplikation dieser Herzrhythmusstörung ist, neben der akuten Linksherzinsuffizienz, die Bildung von Vorhoffthromben mit der Gefahr arterieller Embolien, die vorwiegend im großen Kreislauf auftreten und vor allem Hirnembolien darstellen [9]. VHF geht dabei mit einem 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko einher, das zusammen mit einer Mitralklappenstenose auf das 17-fache ansteigen kann [12]. So werden 20% aller Schlaganfälle durch VHF ausgelöst, wobei ein großes Embolierisiko insbesondere bei permanentem VHF und beim Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren besteht. Thromboembolie-Risikofaktoren sind [9]:

- Alter > 75 Jahre
- Früherer Hirninfarkt oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Systemische Thromboembolie in der Anamnese
- Herzinsuffizienz mit schlechter Ejektionsfraktion (EF)
- Herzklappenersatz
- Mitralklappenstenose
- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- In der TEE: vergrößerter Vorhof, Vorhoffthromben, spontaner Echoktrast oder Vorhofuhr-Flussgeschwindigkeit < 20 cm/s

### **1.2.1 Postoperatives Vorhofflimmern**

Das postoperative Vorhofflimmern (POAF) stellt die häufigste Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen dar [13]. In der Literatur weichen die Angaben zur Inzidenz des POAF jedoch stark auseinander und erstrecken sich laut Rostagno et al. von 10 bis 65% [14]. Führt man eine Literaturrecherche via Pubmed (Medline) unter Verwendung der Suchwörter „POAF“ und „Incidence“ durch, so stößt man unter „Best matches“ an erster Stelle auf eine Arbeit von Yadava et al. aus dem Jahr 2016, in dem die Autoren mit 15 bis 60% einen ebenso weiten Rahmen für die Inzidenz des POAF beschreiben [80] und sich dabei auf eine Meta-Analyse, zwei Übersichtsarbeiten und insgesamt zehn Studien beziehen, welche in der

nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst sind. Zu den Prädiktoren für das Auftreten von POAF zählen [15]:

- Fortgeschrittenes Alter
- Präoperative Herzinsuffizienz oder geringe Ejektionsfraktion
- Perioperativer Entzug von ACE-Hemmern oder Beta-Blockern
- Vorheriger Hinterwandinfarkt
- Kombinierte Bypass- und Klappenchirurgie
- Hohe postoperative Magnesiumspiegel
- Präoperatives VHF oder supraventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte

Gegenstand der Literatur ist vor allem die zusammen mit dem POAF auftretende Zunahme an Morbidität und Mortalität. So wird das POAF in vielen Studien mit einer erhöhten postoperativen Schlaganfallinzidenz in Verbindung gebracht, wobei zum Teil eine bis zu vierfach so hohe Schlaganfallrate bei Patienten, die POAF entwickeln, beschrieben wird [15-18]. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von POAF und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, einer erneuten Aufnahme auf die Intensivstation, einem höheren Bedarf an Reintubation, einer anhaltenden kongestiven Herzinsuffizienz und erhöhten Gesamtkosten [16].

Tabelle 1: Referenzstudien in der Arbeit von Yadava et al. [80]:

Autor, Datum	Kollektiv	Fallzahl	POAF-Inzidenz
Villareal, R.P., et al., 2004 [16]	Vergleich von Patienten ohne VHF, die nach isolierter ACVB-Operation POAF zeigen, mit Patienten ohne VHF, die nach isolierter ACVB-Operation kein POAF zeigen	6.475	15,4%
Creswell, L.L., et al., 1993 [43]	Patienten ohne VHF, die nach verschiedenen Eingriffen (isolierte ACVB-Operation; ACVB + MVR; ACVB + AVR; Herztransplantation) POAF zeigen	3.983	- Insgesamt: 34,6% - ACVB isoliert: 31,9% - ACVB + MVR: 63,6% - ACVB + AVR: 48,8% - Transplantation: 11%
Aranki, S.F., et al., 1996 [81]	Vergleich von Patienten ohne VHF, die nach isolierter ACVB-Operation POAF zeigen, mit Patienten ohne	570	33,2%

	VHF, die nach isolierter ACVB-Operation kein POAF zeigen		
Almassi, G.H., et al., 1997 [82]	Patienten ohne VHF, die nach verschiedenen Eingriffen (isolierte ACVB-Operation; ACVB + MVR; ACVB + AVR; MVR; AVR; ACVB + andere; andere) POAF zeigen	3.855	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insgesamt: 29,6%</li> <li>- ACVB isoliert: 27,6%</li> <li>- ACVB + MVR: 60%</li> <li>- ACVB + AVR: 36,4%</li> <li>- MVR: 48,8%</li> <li>- AVR: 32,9%</li> <li>- ACVB + andere: 39%</li> <li>- Andere: 42,4%</li> </ul>
Mathew, J.P., et al., 2004 [47]	Patienten ohne VHF, die nach einer ACVB-Operation mit oder ohne Herzklappenersatz POAF zeigen	4.657	32,3%
Banach, M., et al., 2006 [83]	Patienten, auch mit Arrhythmien in der Vorgeschichte, die nach isolierter ACVB-Operation POAF zeigen	1.200	23,2%
Mariscalco, G., and K.G. Engström, 2009 [84]	Patienten ohne VHF, die nach verschiedenen Eingriffen (isolierte ACVB-Operation; isolierter Herzklappeneingriff; ACVB + Herzklappeneingriff) POAF zeigen	9.495	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insgesamt: 26,7%</li> <li>- ACVB isoliert: 22,9%</li> <li>- Klappe isoliert: 39,8%</li> <li>- ACVB + Klappe: 45,2%</li> </ul>
Ahlsson, A., et al., 2010 [85]	Patienten ohne VHF, die nach isolierter ACVB-Operation POAF zeigen	571	28,9%
Auer, J., et al., 2005 [86]	Patienten ohne VHF, die nach verschiedenen Eingriffen (isolierte ACVB-Operation; isolierter Herzklappeneingriff; ACVB + Herzklappeneingriff) POAF zeigen	253	39,1%
Leitch, J.W., et al., 1990 [87]	Patienten ohne VHF, die nach isolierter ACVB-Operation POAF zeigen	5.807	17,2%

### 1.3 Bedeutung des linken Vorhofohrs bei Vorhofflimmern

Wie oben dargelegt, besitzt das LAA im Sinusrhythmus einen pulsatilen Blutfluss, wodurch Stase und Gerinnselbildung verhindert werden. Allerdings fehlt diese Funktion bei Patienten mit VHF, wodurch es zu einer stark reduzierten Entleerung des LAA kommt. Diese Stase führt zusammen mit einer erhöhten

atrialen Fibrose und Dilatation, die für das VHF typisch sind, sowie einer Aktivierung der Blutgerinnung zur Gerinnselformung (Virchow-Trias) [7].

Durchschnittlich kann man bei etwa 17% der Patienten mit VHF einen Thrombus im linken Vorhof feststellen, wobei 90% dieser atrialen Thromben im LAA lokalisiert sind [19]. Das linke Herzohr nimmt folglich eine dominante Rolle in der Entstehung von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF ein. Vor allem eine starke Trabekulierung, hervorgerufen durch die eingangs erwähnten Musculi pectinati, ein kleinerer Öffnungsdurchmesser und eine geringere Länge des LAA gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls oder einer TIA einher [20]. Daneben ist das Risiko eines Schlaganfalls von der jeweiligen LAA-Morphologie abhängig. So geht die ChickenWing-Formation mit einem verminderten und die Cauliflower-Formation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines zerebrovaskulären Insultes einher [53, 54].

## **1.4 Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs**

Grundpfeiler der Prävention von Schlaganfall und Thromboembolie bei Patienten mit VHF ist die prophylaktische langfristige orale Antikoagulation [21]. Dabei spielen Vitamin-K-Antagonisten nach wie vor die wichtigste Rolle. In einer Meta-Analyse von Hart et al. wurde bei Patienten mit einer angepassten Dosis an Vitamin-K-Antagonisten eine 64%-ige Reduktion des gesamten Schlaganfallrisikos beobachtet. Diese Reduktion nahm sogar auf 68% zu, wenn ausschließlich die ischämischen Schlaganfälle berücksichtigt wurden [22]. Neben den Vitamin-K-Antagonisten hat zuletzt die Entwicklung nicht-Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulantien (NOAK) Einzug in die Therapie gefunden. So wurde für Dabigatran, einem direkten Thrombininhibitor, gezeigt, dass es bei einer Dosis von 110 mg eine ähnliche Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien aufweist wie Warfarin, aber mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht. Wenn Dabigatran dagegen mit einer Dosis von 150 mg gegeben wird, ist das Blutungsrisiko mit dem der Vitamin-K-Antagonisten vergleichbar, das relative Risiko eines Schlaganfalls oder einer Embolie sinkt jedoch signifikant [72]. Ähnlich gute Ergebnisse liefern auch Rivaroxaban und Apixaban, welche über eine direkte Faktor-Xa-Inhibition wirken [73, 74].

Trotz ihrer starken Evidenz werden die Vitamin-K-Antagonisten, die nach wie vor eine Schlüsselrolle bei der oralen Antikoagulation von Patienten mit VHF einnehmen, immer noch wegen des damit verbundenen Blutungsrisikos, der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung, der engen therapeutischen Breite und den Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln nicht in dem Ausmaß angewandt, wie man mit Blick auf deren Wirksamkeitsnachweis erwarten würde [12]. Auch bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen die Einnahme oraler Antikoagulantien gibt es mehrere Gesundheitssystem-, Patienten- und Arzt-bedingte Hindernisse für deren Verordnung [2].

An dieser Stelle kommen die Verfahren zum Verschluss des LAA ins Spiel, zumal, wie oben dargelegt, 90% der kardialen Thromben ihren Ursprung in diesem Anhängsel haben. Daher erscheint es sinnvoll, sogar wahrscheinlich, dass durch den Ausschluss des LAA von der systemischen Zirkulation das Risiko von kardioembolischen zerebrovaskulären Insulten stark zurückgehen könnte.

Trotz der Tatsache, dass das LAA beim VHF mit etwa 90% aller Fälle die Hauptemboliequelle darstellt, gibt es auch unbestrittenermaßen andere kardiale (z.B. Herzwandaneurysmata, Klappenvitien) und nichtkardiale (z.B. vaskuläre Plaques) Emboliequellen als Ursache für Insulte. Es ist somit selbstredend, dass ein Verschluss des LAA die Inzidenz von kardioembolischen zerebrovaskulären Ereignissen zwar deutlich reduzieren, jedoch ebenso wie die orale Antikoagulation niemals komplett verhindern kann [1].

Grundsätzlich werden zwei verschiedene Methoden des Vorhofohrverschlusses unterschieden: die nicht-chirurgische perkutane und die chirurgische Methode.

#### **1.4.1 Perkutane Methode**

Bei der perkutanen Methode wird das LAA mittels endovaskulärer, Katheter-gestützter Implantation spezieller Vorrichtungen (PLAATO-Device, Watchmann-Device, Amplatzer-Device) verschlossen.

Hierbei gilt zu beachten, dass dieses Verfahren mit mehreren prozessualen Komplikationen wie Blutung, Perikarderguss, Perikarditis, Herzperforation oder Luftembolie einhergehen kann. Obendrein können Unterschiede in der LAA-

Anatomie die Komplexität dieser Methode erhöhen, woraus sich Schwierigkeiten beim Zugang zum LAA oder beim Verschluss der LAA-Öffnung ergeben können. Auch Aspekte hinsichtlich des Implantats wie die hohe Rate an unvollständigen LAA-Verschlüssen oder das Auftreten von Implantatembolisation oder -migration limitieren diese Methode [12]. Ebenfalls gilt zu berücksichtigen, dass es sich bei diesem Verfahren um einen zusätzlichen Eingriff handelt, der einer zusätzlichen Anästhesie bedarf. So wurden bei Ostermayer et al. mit 58 der insgesamt 113 durchgeführten PLAATO-Implantationen (51,3%) mehr als die Hälfte davon in Allgemeinanästhesie durchgeführt [23].



Abbildung 3: PLAATO-Device, vgl. [24].

#### 1.4.2 Chirurgische Methode

Bei der chirurgischen Methode wird begleitend zu einer offenen Herzoperation das LAA entweder chirurgisch amputiert oder mit Hilfe einer Naht (Ligatur) oder eines Klammer-Naht-Geräts verschlossen. Da es sich um begleitende Techniken der ohnehin stattfindenden Herzoperation handelt, ist keine zusätzliche Krankenhausaufnahme oder Anästhesie notwendig.

Wie der perkutane LAA-Verschluss gehen auch die verschiedenen chirurgischen Techniken mit gewissen Risiken und Schwierigkeiten einher.

So gilt bei der Ligatur zu beachten, dass das Gewebe im Bereich des LAA sehr dünn und fragil ist, was zu einem frühen, aber auch verspäteten Einreißen führen kann. Ebenso entsteht durch das Zusammenziehen des Gewebes ein deutlicher Zug, sodass es insbesondere im Langzeitverlauf aufgrund der Nachgiebigkeit des atrialen Gewebes zu einer Wiedereröffnung des Orificiums des LAA mit Rekanalisation des thrombusgefüllten Vorhoffohrs kommen kann [25].

Die chirurgische Amputation ist im Gegensatz zur Ligatur von der Gefahr einer Rekanalisierung ausgeschlossen, jedoch muss hierbei darauf geachtet werden, dass das Ohr bis tief an die Basis heran reseziert und in der Regel doppelt überwendlich übernäht wird, da eine Blutungskomplikation in diesem Bereich nur unter äußerst schwierigen Bedingungen chirurgisch saniert werden kann. Gelingt ein tiefes Absetzen des LAA nicht, so besteht die Gefahr des Verbleibs eines Stumpfes mit einem Low-flow-Phänomen, was die Bildung von intraatrialen Thromben mit möglicher Embolisation hervorrufen kann [25].

### **1.4.3 Durchführbarkeit und Sicherheit chirurgischer Verfahren**

Zentrales Thema der verschiedenen LAA-Verschlussmethoden ist auch immer deren jeweilige Durchführbarkeit und Sicherheit, zumal angesichts der möglichen Risiken, Schwierigkeiten und Folgen die LAA-Elimination den Patienten potentiell mehr schaden als nutzen könnte [26]. Antworten auf die Durchführbarkeit und Sicherheit der chirurgischen Verfahren liefern dabei vor allem die ersten beiden Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studien (LAAO-Studien).

Allgemein handelt es sich bei den LAAO-Studien um die ersten randomisierten klinischen Studien, die die Effektivität des intraoperativen LAA-Verschlusses, sprich die Reduktion der Schlaganfallinzidenz, nachweisen sollen [2, 7, 27, 28].

In die Pilotstudie LAAOS I wurden insgesamt 77 Patienten aufgenommen, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Bedingung für die Aufnahme war, dass die Patienten eines der folgenden vier Kriterien für die Entwicklung von VHF und Schlaganfall erfüllen: Sie mussten entweder ein dokumentiertes VHF (persistierend oder paroxysmal) aufweisen, bereits einen Schlaganfall erlitten haben, älter als 75 Jahre sein oder unter arterieller Hypertonie leiden und gleichzeitig älter als 65 Jahre sein. Von den 77 Patienten bekamen 52 einen intraoperativen LAA-Verschluss, während die restlichen 25 die Kontrollgruppe bildeten. Das LAA wurde mit Hilfe einer Naht (Ligatur) oder eines Klammer-Naht-Geräts verschlossen. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), dem Auftreten von perioperativem Herzversagen oder perioperativen Blutungen, dem Vorkommen

von postoperativem Vorhofflimmern oder der Verwendung von Diuretika. Obwohl es intraoperativ bei insgesamt neun Patienten zu Einrissen am LAA kam, konnten alle Risse mit Hilfe einer Naht sofort und ohne weitere Komplikationen versorgt werden. Die Schlussfolgerung der Autoren aus dieser Studie war, dass der LAA-Verschluss sicher ist und er während der Bypassoperation durchgeführt werden kann, ohne dabei die Operationsdauer signifikant zu verlängern [2, 27].

In der darauffolgenden Studie LAAOS II ging es neben der Durchführbarkeit und Sicherheit des LAA-Verschlusses auch um den Vergleich des LAA-Verschlusses mit der Einnahme oraler Antikoagulantien. In diese Studie wurden insgesamt 51 Patienten aufgenommen, von denen 26 einen intraoperativen LAA-Verschluss entweder mittels Amputation oder mit Hilfe eines Klammer-Naht-Geräts erhielten. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Patienten unter dokumentiertem VHF leiden, dazu bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben oder mindestens zwei von vier weiteren Risikofaktoren aufweisen können (Alter > 65 Jahre, Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz bzw. EF < 50%). Im Gegensatz zu LAAOS I wurden bei LAAOS II neben den Bypassoperationen auch weitere Herzoperationen berücksichtigt, die mit Hilfe der EKZ durchgeführt werden. Obwohl insgesamt zwei Patienten aus der Gruppe mit intraoperativem LAA-Verschluss aufgrund einer Blutung rethorakotomiert werden mussten, war keine dieser beiden Blutungen auf eine LAA-Blutung zurückzuführen. Auch hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der intraoperative LAA-Verschluss sicher und schnell durchführbar ist [28].

Abgesehen von den Erkenntnissen zur Sicherheit und Durchführbarkeit konnten weder LAAOS I noch LAAOS II Aussagen zur Effektivität des LAA-Verschlusses liefern [27, 28]. Diese erhofft man sich von der im Jahr 2012 gestarteten LAAO-Studie III [7].

#### **1.4.4 Problem der Unvollständigkeit chirurgischer Verfahren**

Trotz des Vorteils hinsichtlich der Möglichkeit der direkten Visualisierung des LAA ist der inkomplette Verschluss eine der Hauptproblematiken des chirurgischen Ansatzes [24]. So war auch im Zuge der ersten LAAO-Studie die Vollständigkeit

der LAA-Okklusion Gegenstand der Untersuchung. Diesbezüglich wurde bei 44 der 52 Patienten mit chirurgischem LAA-Verschluss acht Wochen postoperativ ein TEE durchgeführt, wobei eine Restlänge des LAA-Stumpfes von mehr als einem Zentimeter oder ein Blutfluss über die Naht bzw. Klammer hinweg in den abgetrennten Bereich des LAA als inkompletten Verschluss gewertet wurden. Ein vollständiger Verschluss wurde hier in 45% der Fälle unter Verwendung der Naht und in 72% der Fälle unter Verwendung des Klammer-Naht-Geräts erreicht. Teil der Schlussfolgerung der Autoren war deshalb auch die Feststellung, dass eine vollständige LAA-Okklusion technisch anspruchsvoll ist [27].

Bereits fünf Jahre zuvor nahmen sich Katz et al. ebenfalls dieser Problematik an. Sie untersuchten 50 Patienten, die sich zuvor einer Mitralklappenoperation mit begleitender LAA-Ligatur unterzogen haben, und werteten das Vorhandensein eines persistierenden Blutflusses über die Trennung zwischen dem linken Vorhof und dessen Anhängsel hinweg als unvollständigen Verschluss. Diesen konnten sie bei 18 der 50 Patienten (36%) nachweisen. Weiterhin konnten sie bei neun der 18 Patienten mit unvollständiger LAA-Ligatur einen Thrombus identifizieren, während es in vier der 18 Fälle (22%) zu thromboembolischen Ereignissen kam. In ihrem Fazit mutmaßten die Autoren, dass ein unvollständiger LAA-Verschluss eine größere Gefahr für den Patienten darstellt als eine gänzlich unterlassene chirurgische Intervention, da bei fortwährender Kommunikation zwischen dem linken Vorhof und dem LAA durch die Abnahme der Flussgeschwindigkeit und der damit einhergehenden stärkeren Stagnation des Blutes im verbliebenen LAA eine Thrombusbildung mit sich anschließender Embolisation begünstigt werden könnte [29].

Kanderian et al. weiteten im Vergleich zu Katz et al. die Untersuchungen auf die verschiedenen chirurgischen Techniken zum Verschluss des LAA (Exzision und Exklusion mit Hilfe einer Naht oder eines Klammer-Naht-Geräts) aus. Neben dem offenliegenden LAA aufgrund einer Dehiszenz der Naht oder Klammern wurden sowohl ein persistierender Blutfluss zwischen dem linken Vorhof und dem LAA als auch ein Reststumpf größer als ein Zentimeter als erfolglosen Versuch des LAA-Verschlusses definiert. Bei 137 aufgenommenen Patienten konnte in nur 55 Fällen (40%) ein erfolgreicher LAA-Verschluss festgestellt werden, wobei auch

gezeigt wurde, dass eine gelungene Isolierung des LAA von der systemischen Zirkulation deutlich häufiger bei der Amputation (in 73% der Fälle) als unter der Verwendung der Naht (in 23% der Fälle) oder des Klammer-Naht-Geräts (in 0% der Fälle) anzutreffen war. Folglich sollte laut den Autoren die Amputation den anderen LAA-Verschlussstechniken vorgezogen werden. Dieser Empfehlung lag auch die Tatsache zugrunde, dass in keinem der Fälle mit einem Reststumpf von mehr als einem Zentimeter nach Amputation ein Thrombus gefunden wurde [30].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein unvollständiger LAA-Verschluss eine potentielle Gefahr für den Patienten darstellt und dass die Amputation als erfolgreichste Technik der chirurgischen LAA-Okklusion den anderen Verfahren gegenüber bevorzugt werden sollte [29-31].



Abbildung 4: Reststumpf von mehr als einem Zentimeter nach LAA-Amputation, vgl. [30].

## 1.5 Studienziel

Ziel dieser prospektiven Studie, die an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde, ist (I) die Evaluation der Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Vorhofs (wobei eine Restlänge des Appendix von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation definiert wird) und (II) der Einfluss der Reststumpfgröße auf klinische und echokardiographische Parameter.

## 2 Patienten und Methodik

---

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektiv-deskriptive Kohortenstudie, die die Vollständigkeit der LAA-Amputation (wobei eine Restlänge des Appendix von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation definiert wird) sowie den Einfluss der Reststumpfgröße auf klinische und echokardiographische Parameter zum Thema hat. Dafür wurden Patienten untersucht, die sich einer mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgten Operation in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg unterzogen sowie eine LAA-Amputation zur Schlaganfallprophylaxe erhalten haben.

### 2.2 Studienpopulation

#### 2.2.1 Fallzahlplanung

Basierend auf der von Kanderian et al. angegebenen Prävalenz der inkompletten LAA-Amputation von 27% (wobei ein Reststumpf von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Resektion definiert wurde) erfolgte im Juni 2016 durch das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. Peter U. Heuschmann) eine Fallzahlplanung [30]. Als Ergebnis wurde hierbei eine Fallzahl von  $n = 84$  Patienten ermittelt (siehe Anhang: Fallzahlgutachten).

#### 2.2.2 Probandenauswahl

Die Studienpopulation besteht aus kardiochirurgischen Patienten, bei denen eine Operation in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg geplant und durchgeführt wurde. Ausgehend von der ermittelten Fallzahl von 84 Patienten konnten im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017 108 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

#### 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Geplante Herzoperation an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg
- Herzoperation unter Einsatz der HLM
- Geschäftsfähige Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Demnach wurden Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen, bei denen es zu einer Notfalloperation gekommen ist, bei denen die Herzoperation ohne HLM erfolgt ist, die (beispielsweise aufgrund einer Demenzerkrankung) unfähig zur Einwilligung zur Teilnahme waren oder die die Teilnahme abgelehnt haben.

## **2.3 Studienablauf**

### **2.3.1 Patientenrekrutierung**

Als Teil der Gesamtstudie „Geschlechtsspezifische enzymatische und kontraktile Veränderungen der diabetischen Kardiomyopathie“ unter der Leitung von Dr. Constanze Bening wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, bei denen eine Operation in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg geplant war. Sofern die Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Probanden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Aus logistischen Gründen konnten pro geplantem Tag je nach Art des Eingriffs maximal zwei Probanden in die Studie aufgenommen werden.

### **2.3.2 Patientenaufklärung und -einwilligung**

Die persönliche Aufklärung erfolgte durch den jeweiligen Stationsarzt zu Beginn des Klinikaufenthalts. Die Patienten wurden ausführlich über den Studienablauf sowie über die im Rahmen der Gesamtstudie stattfindenden Weiterverarbeitung des Vorhofohrgewebes aufgeklärt. Auch wurden die Patienten ausdrücklich auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und die Möglichkeit, die Teilnahme allzeit widerrufen zu können, hingewiesen. Im Anschluss daran wurden die Kandidaten gebeten, ihre Zustimmung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Ausdruck zu bringen.

Weiterhin wurden die Patienten über eine telefonische Nachbefragung aufgeklärt

und gebeten, ihr schriftliches Einverständnis zur Kontaktaufnahme zu geben. Es wurde dabei erneut auf die Freiwilligkeit und das Widerrufsrecht sowie auf die Tatsache, dass damit nur in die Kontaktaufnahme eingewilligt wird, hingewiesen.

### **2.3.3 Ethikvotum**

Als Teil der Gesamtstudie „Geschlechtsspezifische enzymatische und kontraktile Veränderungen der diabetischen Kardiomyopathie“ wurde vor Beginn der Studie das Vorhaben von der Ethik-Kommission bei der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg geprüft und es wurden dabei keine ethischen oder rechtlichen Einwände erhoben (Geschäftszeichen: 59/16-sc).

### **2.3.4 Patientensicherheit**

Bei den Teilnehmern handelte es sich um Patienten der Herz-Thorax-Chirurgie. Diese wurden unabhängig von der Studie von den Ärzten der Klinik nach bestem Wissen und Gewissen und auf dem Boden neuester medizinischer Erkenntnisse behandelt.

### **2.3.5 Datenschutz**

Alle erhobenen Probandendaten wurden durch die Vergabe einer eindeutigen Studien-Identifikationsnummer (Studien-ID) pseudonymisiert, die den Probanden beim Einschluss in die Studie zugeordnet wurde. Keinesfalls wurden Klarnamen zur Identifikation verwendet. Die gesamte Erfassung und Verarbeitung von Daten sowie die im Rahmen der Gesamtstudie erfolgte Abnahme und Verarbeitung von Biomaterialien fanden pseudonymisiert statt. Hierbei wurde gesondert eine Liste geführt, die die Zuordnung des Pseudonyms (Studien-ID) zum Studienteilnehmer beinhaltet und die sicher vor dem Zugriff Dritter aufbewahrt wird.

### **2.3.6 Datenerhebung**

Zur Datenerhebung wurden die Unterlagen der Krankenakte (wie beispielsweise die Befunde überweisender Kliniken), die digital verarbeiteten Untersuchungen und die SAP-Einträge herangezogen. Die relevanten Parameter (siehe Tabellen 2, 3 und 4) wurden in einer separaten Datenbank dokumentiert und zur anschlie-

ßenden statistischen Auswertung in IBM SPSS Statistics Version 24 importiert.

Tabelle 2: Relevante präoperative Parameter:

Bereich	Relevante Parameter
Demographische Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht [Männlich / Weiblich]</li> <li>- Alter [Jahren]</li> </ul>
Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BMI [kg/m<sup>2</sup>]</li> <li>- Arterielle Hypertonie [Ja / Nein]</li> <li>- Fettstoffwechselstörung [Ja / Nein]</li> <li>- Nikotinabusus [Ja / Nein]</li> <li>- Myokardinfarkt [Ja / Nein]</li> <li>- Apoplex [Ja / Nein]</li> <li>- TIA [Ja / Nein]</li> <li>- Diabetes mellitus [Ja / Nein]</li> <li>- Karotisstenose [Ja / Nein]</li> <li>- pAVK [Ja / Nein]</li> <li>- KHK [Ja / Nein]</li> <li>→ Falls ja: Typ [1-Gefäß-KHK / 2-Gefäß-KHK / 3-Gefäß-KHK]</li> <li>- Niereninsuffizienz [Ja / Nein]</li> <li>- VHF [Ja / Nein]</li> <li>→ Falls ja: Form [Paroxysmal / Persistierend / Permanent]</li> <li>- FEV<sub>1</sub> [%]</li> </ul>
Medikation bei Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASS [Ja / Nein]</li> <li>- Weitere TAH [Ja / Nein]</li> <li>- NOAK [Ja / Nein]</li> <li>- Marcumar [Ja / Nein]</li> <li>- Clexane [Ja / Nein]</li> <li>- Heparin [Ja / Nein]</li> <li>- Beta-Blocker [Ja / Nein]</li> <li>- ACE-Hemmer [Ja / Nein]</li> <li>- AT1-Antagonisten [Ja / Nein]</li> <li>- Calciumkanalblocker [Ja / Nein]</li> <li>- Diuretika [Ja / Nein]</li> <li>- Statine [Ja / Nein]</li> </ul>
EKG bei Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lagetyp [Überdrehter Linkstyp – Überdrehter Rechtstyp]</li> <li>- Rhythmus [SR / VHF]</li> <li>- Frequenz [/min]</li> <li>- PQ-Zeit [ms]</li> <li>- QRS-Dauer [ms]</li> <li>- QT-Zeit [ms]</li> </ul>
Präoperative Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR [ml/min]</li> <li>- Kreatinin [mg/dl]</li> <li>- Hb [g/dl]</li> <li>- CRP [mg/dl]</li> <li>- HbA1c [%]</li> </ul>
Präoperative	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SV [ml]</li> </ul>

transthorakale Echokardiographie (TTE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EF [%]</li> <li>- EF-Gruppe [Normal – Hochgradig eingeschränkt]</li> <li>- LADs [cm]</li> <li>- LA-Fläche [cm<sup>2</sup>]</li> <li>- LA-Volumen [ml]</li> <li>- RA-Fläche [cm<sup>2</sup>]</li> <li>- MV E Vmax [cm/s]</li> <li>- MV E PG [mmHg]</li> <li>- MV A Vmax [cm/s]</li> <li>- MV A PG [mmHg]</li> <li>- MV Decel-Zeit [ms]</li> <li>- MV E/A [Zahl]</li> <li>- MV Vmax [cm/s]</li> <li>- MV Vmean [cm/s]</li> <li>- MV PGmax [mmHg]</li> <li>- MV PGmean [mmHg]</li> <li>- MV VTI [cm]</li> </ul>
--	---

Tabelle 3: Relevante intraoperative Parameter:

Bereich	Relevante Parameter
Operationsdaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operateur [Codierter Name]</li> <li>- Amputation des linken Vorhofohrs [Ja / Nein]</li> <li>- Amputation des rechten Vorhofohrs [Ja / Nein]</li> <li>- Anzahl arterieller Bypässe [Zahl]</li> <li>- Anzahl venöser Bypässe [Zahl]</li> <li>- Operation an Aortenklappe (AKR, AKE) [Ja / Nein]</li> <li>- Operation an Mitralklappe (MKR) [Ja / Nein]</li> <li>- Operation an Trikuspidalklappe (TKR) [Ja / Nein]</li> <li>- MAZE-Prozedur [Ja / Nein]</li> <li>- Verschluss eines offenen Foramen ovale [Ja / Nein]</li> <li>- X-Clamp-Zeit [min]</li> <li>- HLM-Zeit [min]</li> <li>- Schnitt-Naht-Zeit [min]</li> </ul>
Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vor Amputation: Thrombus im linken Vorhofohr [Ja / Nein]</li> <li>- Vor Amputation: Thrombus im linken Ventrikel [Ja / Nein]</li> <li>- Vor Amputation: MV PGmean [mmHg]</li> <li>- Vor Amputation: LAA Vmax [cm/s]</li> <li>- Nach Amputation: Größe des LAA-Reststumpfes [cm]</li> </ul>

Tabelle 4: Relevante postoperative Parameter:

Bereich	Relevante Parameter
Postoperative Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR [ml/min]</li> <li>- Kreatinin [mg/dl]</li> <li>- Hb [g/dl]</li> <li>- CRP [mg/dl]</li> </ul>
Postoperative	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SV [ml]</li> </ul>

transthorakale Echokardiographie (TTE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EF [%]</li> <li>- EF-Gruppe [Normal – Hochgradig eingeschränkt]</li> <li>- LADs [cm]</li> <li>- LA-Fläche [cm<sup>2</sup>]</li> <li>- LA-Volumen [ml]</li> <li>- RA-Fläche [cm<sup>2</sup>]</li> <li>- MV E Vmax [cm/s]</li> <li>- MV E PG [mmHg]</li> <li>- MV A Vmax [cm/s]</li> <li>- MV A PG [mmHg]</li> <li>- MV Decel-Zeit [ms]</li> <li>- MV E/A [Zahl]</li> <li>- MV Vmax [cm/s]</li> <li>- MV Vmean [cm/s]</li> <li>- MV PGmax [mmHg]</li> <li>- MV PGmean [mmHg]</li> <li>- MV VTI [cm]</li> </ul>
Stationäre Verlaufsdaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl stationärer Revisionen [Zahl]</li> <li>- Darunter LAA-Amputations-bedingte Revisionen [Ja / Nein]</li> <li>- VHF während Aufenthalt [Ja / Nein]</li> <li>- Rhythmus im Entlassungs-EKG [SR / VHF]</li> <li>- Stationäre Verweildauer [Tage]</li> </ul>
Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASS [Ja / Nein]</li> <li>- Weitere TAH [Ja / Nein]</li> <li>- NOAK [Ja / Nein]</li> <li>- Marcumar [Ja / Nein]</li> <li>- Clexane [Ja / Nein]</li> <li>- Heparin [Ja / Nein]</li> <li>- Beta-Blocker [Ja / Nein]</li> <li>- ACE-Hemmer [Ja / Nein]</li> <li>- AT1-Antagonisten [Ja / Nein]</li> <li>- Calciumkanalblocker [Ja / Nein]</li> <li>- Diuretika [Ja / Nein]</li> <li>- Statine [Ja / Nein]</li> </ul>

### 2.3.7 Gewinnung der intraoperativen TEE-Parameter

Die TEE-Untersuchung zur Gewinnung der relevanten intraoperativen Parameter fand im Rahmen des perioperativen TEE-Standarduntersuchungsgangs statt und wurde durch Kardioanästhesisten mit dem Zertifikat „TEE in der Anästhesiologie und Intensivmedizin“ durchgeführt. Dabei wurde das LAA mittösophageal bei 60- und 90-Grad Sondenrotation jeweils in zwei Ebenen dargestellt und die maximale Flussgeschwindigkeit im LAA mit Hilfe des Pulsed-wave-Dopplers (PW-Doppler) ermittelt. Neben der Eruiierung möglicher Thromben im LAA und linken Ventrikel

wurde der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe mit Hilfe des Continuous-wave-Doppler-Verfahrens (CW-Doppler) durch Ableitung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals bestimmt.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde erneut mittelsophageal bei 60- und 90-gradiger Sondenrotation die Größe eines eventuell vorhandenen LAA-Reststumpfes gemessen.

### 2.3.8 Telefonische Nachbefragung

Im Juni 2017, etwa drei Monate nach Einschluss des letzten Kandidaten, wurden alle Studienteilnehmer telefonisch kontaktiert. Ziel dieser Kontaktaufnahme war, neben der Feststellung des Lebensstatus des jeweiligen Patienten, die Ermittlung zwischenzeitlicher neurologischer Ereignisse in Form von diagnostizierten sowie möglichen Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken. Generell erfolgten diese telefonischen Nachbefragungen standardisiert unter Verwendung des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) [32].

Wir würden gerne wissen, ob es bei Ihnen zu einem Auftreten der im Folgenden beschriebenen Symptome gekommen ist.	
a. Wurde bei Ihnen jemals ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) von einem Arzt diagnostiziert?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe <span style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</span> weiter mit d
b. Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome:	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
und ihre Dauer:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input type="radio"/> Sek. <input type="radio"/> Min. <input type="radio"/> Std. <input type="radio"/> Tage
c. Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe
d. Hatten Sie jemals eine verwaschene Sprache oder Probleme mit jemandem zu sprechen, weil Sie unfähig waren die Worte oder Sätze auszusprechen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe <span style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</span> weiter mit g
e. Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome:	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
und ihre Dauer:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input type="radio"/> Sek. <input type="radio"/> Min. <input type="radio"/> Std. <input type="radio"/> Tage
f. Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe
g. Hatten Sie jemals eine oder mehrere Sehstörungen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe
h. Wenn ja, bitte markieren Sie alle Sehstörungen die aufgetreten sind! (Mehrfachnennungen möglich!)	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">                       Doppelbilder  <input type="radio"/> </div> <div style="text-align: center;">                       Zentraler Gesichtsfeldverlust  <input type="radio"/> </div> <div style="text-align: center;">                       Dreifachbilder  <input type="radio"/> </div> <div style="text-align: center;">                       Gesichtsfeldausfälle oben  <input type="radio"/> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;">                       Gesichtsfeldausfälle unten  <input type="radio"/> </div>
Dauer der Sehstörung:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input type="radio"/> Sek. <input type="radio"/> Min. <input type="radio"/> Std. <input type="radio"/> Tage

Abbildung 5: Deutsche Version des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) [32].

## 2.4 Definitionen

### 2.4.1 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index gehört zu einer Reihe von objektiven Parametern, die zur Beschreibung des Ernährungszustandes bestimmt werden können. Er lässt sich

als Quotient aus dem Körpergewicht [kg] und dem Quadrat der Körpergröße [m] berechnen. Anhand des BMI unterteilt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Körpergewicht in sechs Kategorien [33].

*Tabelle 5: WHO-Definition des Körpergewichts [33]:*

Kategorie	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	> 25
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40

#### 2.4.2 Arterielle Hypertonie

Bei Blutdruckwerten von  $\geq 140$  mmHg systolisch und/oder  $\geq 90$  mmHg diastolisch liegt eine arterielle Hypertonie vor, wobei hier von Ruheblutdruckwerten im Sitzen oder Liegen ausgegangen wird. Kann mit den heutigen diagnostischen Methoden keine Ursache der Hypertonie gefunden werden, spricht man von primärer oder essentieller Hypertonie, welche in etwa 90% der Fälle vorliegt. Daneben kommen seltener die sog. sekundären Hypertonieformen vor, bei denen man die jeweilige zugrundeliegende Ursache kennt [33].

#### 2.4.3 Myokardinfarkt

Beim Myokardinfarkt handelt es sich um eine Form des akuten Koronarsyndroms (ACS), bei der eine reduzierte Sauerstoffversorgung des Myokards zum Zelltod von Kardiomyozyten, zur Myokardnekrose, führt. Akute Myokardinfarkte werden in Abhängigkeit des EKG-Befundes in solche mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) eingeteilt. Die häufigste Ursache dabei ist eine Thrombusbildung auf dem Boden einer Plaqueruptur, die zum Verschluss der meist schon atherosklerotisch veränderten Koronararterie führt [33].

#### **2.4.4 Apoplex und transitorische ischämische Attacke (TIA)**

Der Schlaganfall stellt einen Überbegriff für alle zerebrovaskulären Erkrankungen dar, die zu akuten neurologischen Störungen führen. Hinter diesem Begriff steckt eine große Zahl ätiologisch verschiedener Krankheitsbilder, wobei die zerebrale Ischämie mit 85% die häufigste Ursache des Schlaganfalls ist [33].

Der ischämische Insult selbst ist eine akute, fokal neurologische Störung, der ein Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirn zugrunde liegt. Die häufigste Ursache sind Thromben, die an Stenosen der extra- und intrakraniellen Hirngefäße entstehen, gefolgt von kardialen Thromboembolien, deren wichtigster Risikofaktor das Vorhofflimmern darstellt [33].

Sind die Symptome nur vorübergehend und bilden sich innerhalb von 24 Stunden vollkommen zurück, handelt es sich um eine transitorische ischämische Attacke. Sind die Störungen permanent, spricht man vom vollendeten Schlaganfall [33].

#### **2.4.5 Diabetes mellitus**

Die Bezeichnung Diabetes mellitus fasst Stoffwechselerkrankungen zusammen, die durch dauerhafte Erhöhung der Blutglukose oder durch zeitlich inadäquate Verwertung zugeführter Glukose gekennzeichnet sind. Abhängig von der jeweils zugrundeliegenden Ursache unterscheidet man den Typ-1- (immunologisch oder idiopathisch bedingte Destruktion Insulin-produzierender  $\beta$ -Zellen des Pankreas, die zu absolutem Insulinmangel führt) und den Typ-2-Diabetes (durch genetische Faktoren und Umweltfaktoren wie Adipositas, Inaktivität oder Rauchen bedingte Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel) [33].

#### **2.4.6 Chronische Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz bezeichnet die irreversible Einschränkung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. Neben der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR, normalerweise 90-140 ml/min), die dem virtuellen Plasmavolumen entspricht, aus dem eine bestimmte Substanz in einer bestimmten Zeiteinheit vollkommen entfernt wird, kommt es zur Zunahme harnpflichtiger Substanzen (zum Beispiel von Kreatinin) im Blut. Die Erkrankung

entwickelt sich auf dem Boden vieler Nierenerkrankungen, wobei die diabetische Nephropathie mit 40-50% den Hauptanteil ausmacht [33]. Abhängig von der GFR unterscheidet die National Kidney Foundation (NKF) fünf Stadien [34].

Tabelle 6: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der NKF (K/DOQI-Guidelines) [34]:

Stadium	Beschreibung	GFR [ml/min]
1	Nierenschädigung mit normaler GFR	≥ 90
2	Nierenschädigung mit milder Funktionsstörung	60 – 89
3	Mittelgradige Niereninsuffizienz	30 – 59
4	Hochgradige Niereninsuffizienz	15 – 29
5	Terminales Nierenversagen	< 15

#### 2.4.7 Vorhofflimmern (VHF)

Wie oben dargelegt, ist das Vorhofflimmern (VHF) eine Herzrhythmusstörung mit unorganisierten Vorhofdepolarisationen ohne effektive Vorhofkontraktion und mit unregelmäßiger AV-Überleitung [8]. Dem Verlauf nach unterscheidet man dabei paroxysmales (anfallsweise auftretendes), persistierendes (medikamentös oder elektrisch unterbrechbares) und permanentes (therapierefraktäres) VHF [35].

Tabelle 7: Verlaufsformen des Vorhofflimmerns [35]:

Verlaufsform	Beschreibung
Paroxysmal	Anfallsweise auftretendes VHF, zwischen 48h und 7d spontan terminierend
Persistierend	Medikamentös oder elektrisch unterbrechbares VHF
Permanent	Therapierefraktäres VHF

#### 2.4.8 Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>)

Die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) beschreibt das nach maximaler Einatmung bei forcierter Ausatmung in der ersten Sekunde expirierte Volumen. Die absoluten Werte sind abhängig von Körpergröße und Alter. Die Einsekundenkapazität wird in Prozent der forcierten Vitalkapazität (FVC), sprich des schnellstmöglich nach maximaler Einatmung ausgeatmeten Volumens, angegeben (FEV<sub>1</sub>/FVC [%]) und beträgt normalerweise > 75% [36].

### 2.4.9 SV und EF

Das Schlagvolumen (SV) [ml] stellt den Anteil des vom Ventrikel umschlossenen Blutvolumens dar, das während der Systole in die Aorta verschoben wird [37].

Als Ejektionsfraktion (EF) [%] wird der prozentuale Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Ventrikelvolumen bezeichnet. Sie ist einer der wichtigsten klinischen Funktionsparameter, weil sie eine hohe Aussagekraft für die kardiale Auswurfleistung besitzt [37]. Die kardiale Auswurfleistung kann entsprechend der EF in vier Gruppen eingeteilt werden.

*Tabelle 8: Kardiale Auswurfleistung:*

Gruppe	EF [%]
Normal	$\geq 53$
Leichtgradig eingeschränkt	45 – 52
Mittelgradig eingeschränkt	31 – 44
Hochgradig eingeschränkt	$\leq 30$

### 2.4.10 LADs, LA-Fläche und LA-Volumen

Bei der Ermittlung der linksatrialen Parameter gilt zu berücksichtigen, dass in der Größe des linken Vorhofs ein Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern gesehen wird. Dabei reicht die Bestimmung des Durchmessers allein nicht für die sichere Beurteilung der Vorhofgröße aus, da vor allem die Längsausrichtung des Vorhofs unterschätzt wird. Diesbezüglich hat sich insbesondere die Bestimmung des Volumens als wichtig herausgestellt [38].

*Tabelle 9: Normalwerte für linksatriale Parameter im 2-D-Echo [39]:*

Parameter	Frauen	Männer
LADs [cm]	2,7 – 3,8	3,0 – 4,0
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	$\leq 20$	$\leq 20$
LA-Volumen [ml]	22 – 52	18 – 58

### 2.4.11 RA-Fläche

Die rechtsatriale Fläche wird analog zu den linksatrialen Parametern mit Hilfe des

apikalen Vierkammerblicks ermittelt. Hierbei sollte der obere Referenzgrenzwert von  $18 \text{ cm}^2$  nicht übertroffen werden [40].

#### 2.4.12 MV E Vmax, E PG, A Vmax, A PG, Decel-Zeit und MV E/A

Die treibende Kraft für den transvalvulären Blutstrom an der Mitralklappe entsteht in der Diastole durch den Druckgradienten zwischen LA und LV. Sobald der LV-Druck unter den LA-Druck sinkt, öffnet die Klappe und lässt das Blut entlang des Druckgefälles in den Ventrikel strömen [37].

Die mittels PW-Doppler registrierten Maximalwerte der Flussgeschwindigkeit im Verlauf verleihen dem Flussprofil das spezifische biphasische Muster: Durch die hohe zeitliche Auflösung reflektiert das Profil exakt die frühe diastolische und die späte vorhofkontraktionsbedingte Füllungsphase (E-Welle, mit E für „early“, und A-Welle, mit A für „atrial [contraction]“). Dazwischen liegt ein kurzer transmitraler Strömungsstillstand (Diastase), der besonders gut bei niedrigen Herzfrequenzen zu beobachten ist [37].

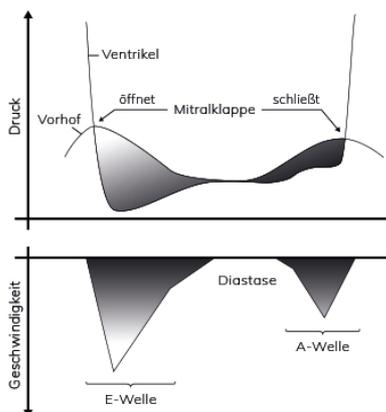


Abbildung 6: Profil des transmitralen Blutflusses, vgl. [37].

Unter normalen Bedingungen erreicht die transmitrale Einstromgeschwindigkeit unmittelbar nach der Klappenöffnung ein Maximum, die sich in der Spitze der E-Welle widerspiegelt (Peak E). Der vorherrschende Druckgradient ist hierbei zum Quadrat der Spitzengeschwindigkeit proportional. Ist der Ventrikel leer, liegt Peak E über dem Normalwert und reflektiert den erhöhten Druckgradienten. Zum Ende der frühen Füllungsphase sinkt die Geschwindigkeit ab (Dezeleration), bis sie im Rahmen der Vorhofkontraktion erneut ansteigt und mit der Spitze der A-Welle ein zweites Maximum erreicht (Peak A). Den Übergang von der Diastole zur Systole

wird durch das Ende der A-Welle gekennzeichnet [37].

Die Dezelerationszeit der E-Welle ist dasjenige Zeitintervall der frühdiaastolischen Füllungsphase, in dem die Blutgeschwindigkeit vom Maximum auf Null fällt. Sie liegt normalerweise bei ca. 200 ms, ist aber altersabhängig. Die Dezelerationszeit verlängert sich bei verzögerter Relaxation z.B. durch eine Myokardischämie [37].

Das Verhältnis von Peak E zu Peak A wird als E/A-Quotient bezeichnet und durch Faktoren wie Herzfrequenz, Herzrhythmus und Volumenstatus beeinflusst. Der Normwert des E/A-Quotienten variiert aber ebenfalls altersabhängig und liegt im mittleren Alter bei 1,9. Bei Jüngeren liegt er darüber, bei Älteren darunter [37].

*Tabelle 10: Altersabhängige Normalwerte für LV-Füllungsparameter (Mittelwerte  $\pm$  SD) [39]:*

Parameter	< 50 Jahre	> 50 Jahre
MV E Vmax [m/s]	0,72 $\pm$ 0,14	0,62 $\pm$ 0,14
MV A Vmax [m/s]	0,40 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,14
MV Decel-Zeit [ms]	179 $\pm$ 20	210 $\pm$ 36
MV E/A [Zahl]	1,9 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,3

#### 2.4.13 MV Vmax, Vmean, PGmax, PGmean und MV VTI

Die Ermittlung dieser transmitralen Parameter erfolgt mit Hilfe des CW-Doppler-Verfahrens. Die CW-Doppler-Registrierung der maximalen Geschwindigkeit des transvalvulären Blutflusses ermöglicht dabei gemäß der sog. modifizierten bzw. vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V_{\max}^2$ ) eine genaue Bestimmung des maximalen Druckgradienten [37, 41]. Der mittlere Druckgradient demgegenüber wird aus dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral ermittelt [37]. Dieses wiederum wird aus der Flussgeschwindigkeit im Spektrum über die Zeit (T) und der Flussdauer berechnet ( $VTI = V[\text{cm/s}] / T[\text{s}]$ ) [38].

Durch eine Stenose an der Mitralklappe erfolgt der Druckanstieg im LV verzögert, wodurch sich der maximale und der mittlere transmitrale Druckgradient erhöhen. Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass der maximale Druckgradient von Einflüssen wie der Herzfrequenz und dem aktuellen Volumenstatus des Patienten abhängt und keine zuverlässige Aussage über den Schweregrad der Stenose liefert [37].

Obwohl er ebenfalls vom transmitralen Blutfluss abhängig ist, erlaubt der mittlere Druckgradient hingegen den Schweregrad bereits brauchbar abzuschätzen, da das Herzzeitvolumen in Ruhe auch bei bedeutsamer Mitralstenose zumeist noch im Normbereich liegt. Grundsätzlich tritt ein transmitraler Druckgradient nicht auf, bevor sich die Mitralklappenöffnungsfläche von normalerweise 4-6 cm<sup>2</sup> auf unter 2,5 cm<sup>2</sup> vermindert [41].

*Tabelle 11: Schweregradeinteilung der Mitralstenose [41]:*

Parameter	Leichtgradig	Mittelgradig	Schwer
Mitralklappenöffnungsfläche	> 1,5 cm <sup>2</sup>	1,0-1,5 cm <sup>2</sup>	< 1,0 cm <sup>2</sup>
MV PGmean in Ruhe	< 5 mmHg	5-10 mmHg	> 10 mmHg
MV PGmean unter Belastung	< 15 mmHg	15-20 mmHg	> 20 mmHg

## 2.5 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Vorhofohrs festgelegt. Die unvollständige Amputation wurde dabei als eine Appendix-Restlänge von mehr als einem Zentimeter definiert.

Die Definition des primären Endpunktes basiert auf der Studie von Kanderian et al. aus dem Jahr 2008, die ebenfalls eine Appendix-Restlänge von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation festlegt und die als Grundlage der hier vorliegenden Arbeit dient [30]. Dabei ist zu erwähnen, dass in der Studie von Kanderian et al. auf die Rationale für diese Definition der unvollständigen Amputation des linken Vorhofohrs nicht weiter eingegangen wird. Es handelt sich demnach um keine empirische Festlegung. In der vorliegenden Studie sollen dementsprechend auch jene Probanden betrachtet werden, deren Reststumpf nach Amputation kleiner als ein Zentimeter misst.

Als sekundäre Endpunkte (Subgruppen) wurden neben dem Einfluss der Reststumpfgröße der Einfluss des Alters sowie des bekannten Vorhofflimmerns auf klinische und echokardiographische Parameter definiert.

## 2.6 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version

24 eingesetzt. Hierfür wurde, wie oben dargelegt, die separate Datenbank in die Software importiert. Statistische Beratung und Betreuung erfolgten durch Herrn Oliver Vollrath vom Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg.

Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen verwendet. Bei metrischen Variablen kamen Lage- und Streumaße zum Einsatz (Mittelwert bzw. Median, Standardabweichung [Standard deviation, SD], Minimum und Maximum sowie Interquartilbereich [Interquartile range, IQR]). Da die Datenakquise infolge lückenhafter Dokumentation stellenweise nur unvollständig möglich war, wurden bei betroffenen Variablen immer nur die gültigen Werte berücksichtigt.

Die Konfidenzintervalle für die Schätzung des Anteils wurde mittels der Statistiksoftware R (Version 3.5.2) berechnet (Funktion `binom.test()`, Exakter Binominaltest) [75].

Die der Bildung von Subgruppen nachfolgende Prüfung der Daten auf statistisch signifikante Unterschiede erfolgte bei kategorialen Parametern mittels dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher (dieser wurde bei 2x2-Tabellen eingesetzt, wenn die Zellbesetzung in der Kreuztabelle für den Chi-Quadrat-Test zu schwach war). Zum Vergleich metrischer Parameter zwischen zwei Gruppen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet (dieser hat keine Voraussetzung an die Verteilung der Daten und konnte hier somit durchgehend eingesetzt werden). Für die Inferenzstatistik wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet.

## 2.7 Eigenleistung

Als Teil der Gesamtstudie „Geschlechtsspezifische enzymatische und kontraktile Veränderungen der diabetischen Kardiomyopathie“ bestand die Eigenleistung in der Initiierung und Fortführung der Datenakquise der klinischen und echokardiographischen Parameter sowie in der späteren Kontaktaufnahme mit den Studienteilnehmern und der Befragung hinsichtlich des Auftretens zwischenzeitlicher neurologischer Ereignisse.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Demographische Daten

Im Gesamtkollektiv der 108 Studienpatienten überwog mit 86,1% der männliche Anteil (93/108). Der weibliche Anteil lag bei 13,9% (15/108) der Teilnehmer.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 68,37 Jahre (SD  $\pm$  9,309). Der jüngste Proband war 39 Jahre alt, der älteste 87 Jahre. Die Spannweite belief sich demnach auf 48 Jahre. Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt ergab folgendes Bild für die Altersverteilung im Kollektiv:

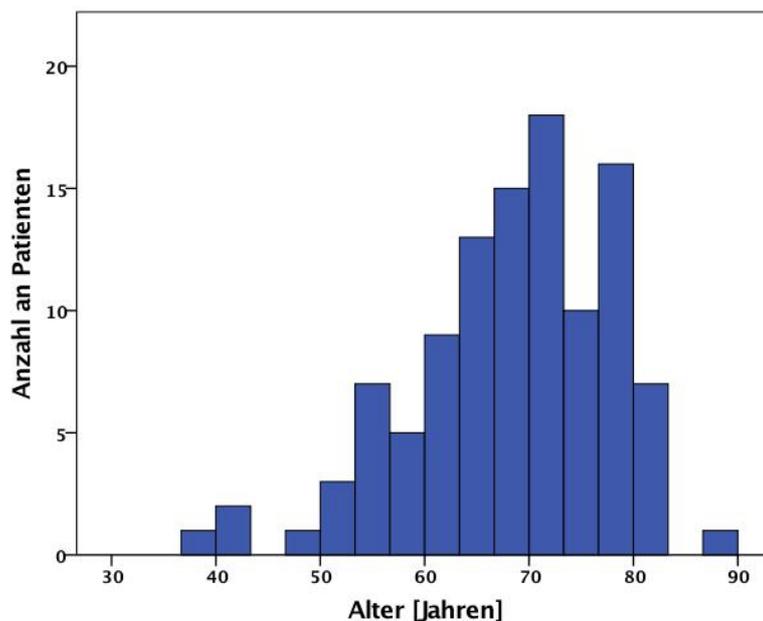


Abbildung 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

#### 3.1.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der BMI betrug im Mittel  $28,70 \text{ kg/m}^2$  (SD  $\pm$  4,261). Der kleinste errechnete BMI lag bei  $20,57 \text{ kg/m}^2$ , der größte bei  $44,44 \text{ kg/m}^2$ . 21 der 108 Teilnehmer (19,4%) waren normalgewichtig, 48 (44,4%) übergewichtig und 39 (36,1%) adipös. Unter diesen 39 Patienten erfüllten 31 (28,7%) die Kriterien von Adipositas I°, 7 (6,5%) die Kriterien von Adipositas II° und einer (0,9%) die Kriterien von Adipositas III°. Für die Verteilung der BMI-Werte ergab sich demnach folgendes Bild:

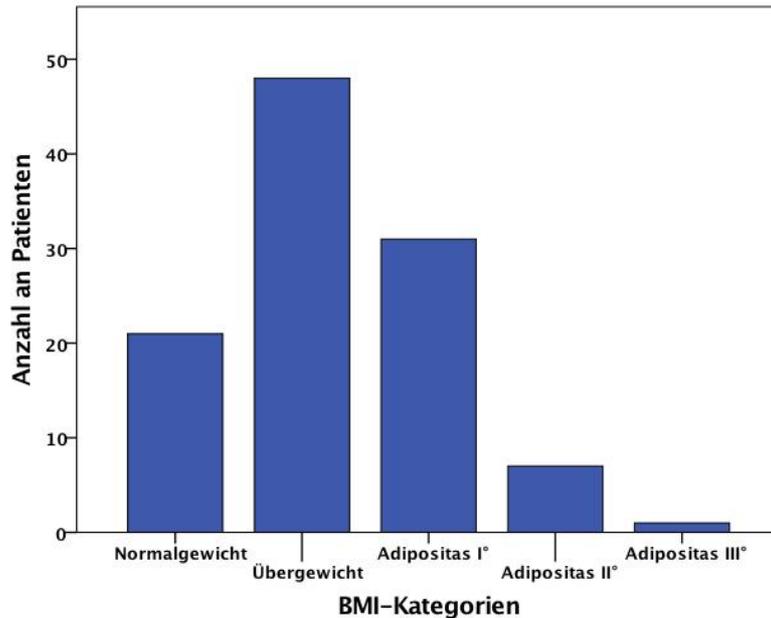


Abbildung 8: Verteilung der BMI-Werte.

91 (84,3%) Patienten hatten arterielle Hypertonie. Eine Fettstoffwechselstörung, worunter u.a. Hyperlipidämie und Hyperlipoproteinämie fallen, wiesen 67 (62,0%) Probanden auf. 38 (35,2%) Teilnehmer bejahten zurückliegenden oder aktuellen Nikotinabusus. In 40 (37,0%) Fällen kam es bereits zu einem Myokardinfarkt, in 8 (7,4%) zu einem Apoplex und in 3 (2,8%) zu einer TIA. Bei 31 (28,7%) Patienten bestand Diabetes mellitus, wobei es sich ausnahmslos um Typ-2-Fälle handelte. Eine ein- oder beidseitige Karotisstenose, die bei ACI- bzw. ACC-Stenosegraden von  $\geq 70\%$  als relevante Karotisstenose mit in die Datenerhebung aufgenommen wurde, konnte bei 11 (10,2%) und eine pAVK bei 12 (11,1%) Teilnehmern notiert werden.

An den 104 (96,3%) Patienten mit diagnostizierter KHK hatte die Gruppe mit 3-Gefäß-KHK den Hauptanteil (72/104 bzw. 69,2%), gefolgt von den Gruppen mit 2-Gefäß- (26/104 bzw. 25,0%) und 1-Gefäß-KHK (6/104 bzw. 5,8%).

Der präoperativen Labordiagnostik zufolge bestand bei 29 (27,1%) Teilnehmern eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate auf  $< 60$  ml/min.

Vorhofflimmern war bei 23 (21,3%) Teilnehmern bekannt. Dabei lag in 15 (65,2%) Fällen die paroxysmale Form vor, während in den verbliebenen 8 (34,8%) Fällen permanentes Vorhofflimmern bestand.

Die Einsekundenkapazität betrug durchschnittlich 92,93% (SD  $\pm$  19,682). Hierbei lag der kleinste gemessene FEV<sub>1</sub>-Wert bei 30%, der größte bei 145%.

Tabelle 12: Übersicht über die Diagnosen und kardiovaskulären Risikofaktoren:

Parameter	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	108	28,70 $\pm$ 4,261 (Mittelwert $\pm$ SD)	
Arterielle Hypertonie	108	91	84,3
Fettstoffwechselstörung	108	67	62,0
Nikotinabusus	108	38	35,2
Myokardinfarkt	108	40	37,0
Apoplex	108	8	7,4
TIA	108	3	2,8
Diabetes mellitus	108	31	28,7
Karotisstenose	108	11	10,2
pAVK	108	12	11,1
KHK	108	104	96,3
Niereninsuffizienz	107	29	27,1
VHF	108	23	21,3
FEV <sub>1</sub> [%]	101	92,93 $\pm$ 19,682 (Mittelwert $\pm$ SD)	

### 3.1.3 Medikation bei Aufnahme

Tabelle 13: Übersicht über die Medikation bei Aufnahme:

Medikation	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]
ASS	108	91	84,3
Weitere TAH [z.B. Clopidogrel]	108	20	18,5
NOAK [z.B. Apixaban]	108	7	6,5
Marcumar	108	4	3,7
Clexane	108	10	9,3
Heparin	108	12	11,1

Beta-Blocker [z.B. Bisoprolol]	108	82	75,9
ACE-Hemmer [z.B. Ramipril]	108	55	50,9
AT1-Antagonisten [z.B. Valsartan]	108	33	30,6
Calciumkanalblocker [z.B. Amlodipin]	108	28	25,9
Diuretika [z.B. Torasemid]	108	56	51,9
Statine [z.B. Atorvastatin]	108	85	78,7

### 3.1.4 EKG bei Aufnahme

Bei 46 (42,6%) Patienten war im Aufnahme-EKG ein Linkstyp anzutreffen, gefolgt vom überdrehten Linkstyp (31/108 bzw. 28,7%), vom Indifferenztyp (25/108 bzw. 23,1%) und vom Steiltyp (5/108 bzw. 4,6%). Bei einem (0,9%) Patienten lag ein überdrehter Rechtstyp vor.

94 (87,0%) Teilnehmer wiesen im Aufnahme-EKG einen Sinusrhythmus auf. 14 (13,0%) Probanden hatten zum Zeitpunkt des Aufnahme-EKGs Vorhofflimmern, wobei alle davon der Gruppe mit bereits bekanntem Vorhofflimmern angehörten.

Die weiteren Parameter, die aus dem Aufnahme-EKG gewonnen wurden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 14: Übersicht über die Frequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit im Aufnahme-EKG:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Frequenz [/min]	108	68,14 $\pm$ 11,185	46	110
PQ-Zeit [ms]	94	172,52 $\pm$ 35,494	120	344
QRS-Dauer [ms]	108	102,85 $\pm$ 19,918	76	188
QT-Zeit [ms]	108	407,65 $\pm$ 41,593	142	500

### 3.1.5 Präoperative Labordiagnostik

Tabelle 15: Übersicht über die präoperative Labordiagnostik:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
GFR [ml/min]	107	71,08 $\pm$ 23,108	5	110
Kreatinin [mg/dl]	108	1,29 $\pm$ 1,070	0,62	10,05

Hb [g/dl]	107	13,71 ± 1,708	8,60	16,90
CRP [mg/dl]	104	0,81 ± 1,726	0,02	15,42
HbA1c [%]	105	6,17 ± 1,099	4,60	10,70

### 3.1.6 Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die kardiale Auswurfleistung kann, wie oben dargelegt, entsprechend der EF in 4 Gruppen eingeteilt werden. Bei 104 (96,3%) Teilnehmern wurde während der präoperativen TTE eine solche Einteilung vorgenommen. Von den 104 Patienten wurden 72 (69,2%) Probanden der Gruppe mit normaler, 19 (18,3%) der Gruppe mit leichtgradig, 11 (10,6%) der Gruppe mit mittelgradig und 2 (1,9%) der Gruppe mit hochgradig eingeschränkter EF zugeordnet. Für die Verteilung der kardialen Auswurfleistung in der präoperativen TTE ergab sich demnach folgendes Bild:

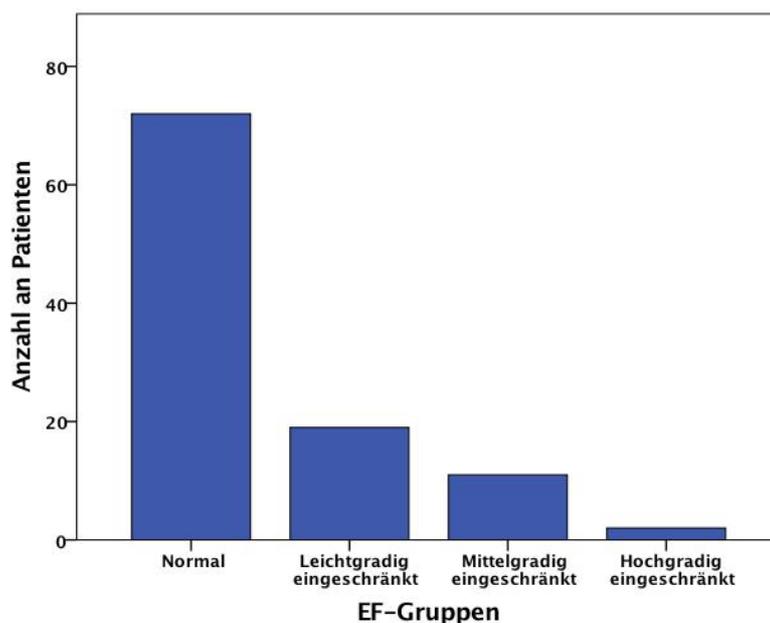


Abbildung 9: Verteilung der kardialen Auswurfleistung in der präoperativen TTE.

Die weiteren Parameter, die aus der präoperativen TTE gewonnen wurden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Der Unterschied in der Anzahl der gültigen Werte zwischen den eben aufgeführten EF-Gruppen (n = 104) und der in Tabelle 16 vorkommenden EF (n = 75) kam dadurch zustande, dass in 29 Fällen während der präoperativen TTE die jeweilige EF-Gruppen-Zuordnung abgeschätzt, eine genaue Berechnung der Ejektionsfraktion jedoch nicht vorgenommen wurde.

Tabelle 16: Übersicht über die präoperativen TTE-Parameter:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
SV [ml]	67	80,27 $\pm$ 21,859	23,03	145,88
EF [%]	75	53,67 $\pm$ 10,221	20	74
LADs [cm]	54	3,94 $\pm$ 0,664	2,70	6,12
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	66	21,43 $\pm$ 5,577	9,90	35,28
LA-Volumen [ml]	49	64,93 $\pm$ 24,826	15,50	109,80
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	64	16,34 $\pm$ 4,935	7,47	26,19
MV E Vmax [cm/s]	76	63,97 $\pm$ 24,094	28	139
MV E PG [mmHg]	52	3,21 $\pm$ 10,941	0	80
MV A Vmax [cm/s]	75	75,83 $\pm$ 23,444	26,20	145
MV A PG [mmHg]	52	5,37 $\pm$ 20,501	0	150
MV Decel-Zeit [ms]	72	217,44 $\pm$ 66,738	130	410,69
MV E/A [Zahl]	74	0,95 $\pm$ 0,674	0,37	4,09
MV Vmax [cm/s]	58	103,80 $\pm$ 25,281	61,50	170
MV Vmean [cm/s]	57	57,00 $\pm$ 14,134	33,80	93
MV PGmax [mmHg]	57	4,62 $\pm$ 2,247	2	11,54
MV PGmean [mmHg]	57	1,73 $\pm$ 0,848	1	4,54
MV VTI [cm]	58	32,86 $\pm$ 23,237	15,80	196,97

### 3.1.7 Operationsdaten

Insgesamt 7 Operateure führten die 108 Operationen durch. Ein Operateur kam dabei in 32 (29,6%) Fällen und somit am häufigsten zum Einsatz, während ein anderer Chirurg mit 2 (1,9%) Operationen die wenigsten Eingriffe vornahm. Die 2 am meisten eingesetzten Chirurgen führten insgesamt 61 (56,6%) Eingriffe und damit mehr als die Hälfte der 108 Operationen durch.

Bei allen 108 Eingriffen fand eine chirurgische Amputation des linken Vorhofohrs statt. Zusätzlich wurde im Zuge der Gesamtstudie bei 101 (93,5%) Operationen auch das rechte Herzohr amputiert.

84 (77,8%) Patienten erhielten eine reine Koronararterienbypass- bzw. ACVB-Operation, während bei 5 (4,6%) Teilnehmern eine reine Herzklappen-Operation durchgeführt wurde. Bei 13 Probanden (12,0%) fand eine kombinierte ACVB- und Herzklappen-Operation statt und bei den übrigen 6 der 108 erfolgten Operationen (5,6%) handelte es sich um verschiedene Kombinationseingriffe. Hierbei kam es, zusätzlich zur ACVB- oder Herzklappen-Operation, u.a. zur Karotis-TEA, zur sog. Morrow-Resektion mit Entfernung von überschüssigem Herzmuskelgewebe oder zum Ersatz der Aorta ascendens und des Hemibogens.

Bezüglich der Bypässe lässt sich zusammenfassend sagen, dass nur 7 (6,5%) Patienten keine ACVB-Operation erhielten. 3 der 101 Patienten mit einem ACVB-Eingriff (3,0%) bekamen nur einen Bypass, während 2 (2,0%) Patienten mit 6 die höchste Anzahl an Bypässen erhielten. Betrachtet man alle 108 Eingriffe, wurden im Mittel 3,10 Bypässe ( $SD \pm 1,238$ ) angebracht.

Bezüglich der Herzklappen lässt sich zusammenfassend sagen, dass 21 (19,4%) Teilnehmer Eingriffe erhielten, bei denen eine Herzklappenintervention ein oder der alleinige Bestandteil der Operation war. Bei 17 der 21 Patienten (81,0%) kam es dabei zum Eingriff an einer Herzklappe, wogegen 4 (19,0%) Probanden eine Intervention an 2 Herzklappen gleichzeitig erhielten. Die Aortenklappe war mit 12 Eingriffen das häufigste Ziel einer Herzklappenintervention, wobei sie entweder rekonstruiert oder ersetzt wurde, gefolgt von der Mitralklappenrekonstruktion mit 10 und der Trikuspidalklappenrekonstruktion mit 3 Eingriffen. Betrachtet man alle 108 Patienten, erhielten sie im Mittel 0,23 Herzklappeneingriffe ( $SD \pm 0,504$ ).

Darüber hinaus fand bei 12 (11,1%) Operationen eine Maze-Prozedur und bei 2 (1,9%) Operationen ein Verschluss eines offenen Foramen ovale statt.

Die Operationszeiten sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei bezieht sich die X-Clamp-Zeit auf die Zeitspanne, in der die Aorta abgeklemmt war, die HLM-Zeit auf die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Schnitt-Naht-Zeit auf die Dauer des gesamten Eingriffs.

Tabelle 17: Übersicht über die Operationszeiten:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
X-Clamp-Z. [min]	106	85,37 $\pm$ 27,264	35	184
HLM-Z. [min]	106	118,97 $\pm$ 41,386	57	316
Schnitt-Naht-Z. [min]	107	247,65 $\pm$ 56,411	145	510

### 3.1.8 Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) mit primärem Endpunkt der Studie

Vor Amputation des linken Herzohrs konnte im Zuge der intraoperativen TEE bei einem (0,9%) Probanden ein Thrombus im linken Herzohr und bei einem anderen (0,9%) Probanden ein Thrombus im linken Ventrikel gefunden werden. Der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe betrug durchschnittlich 0,97 mmHg (SD  $\pm$  0,813) und die maximale Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr lag im Durchschnitt bei 41,42 cm/s (SD  $\pm$  18,583).

Nach Amputation des linken Herzohrs belief sich die Reststumpfgröße im Mittel auf 0,18 cm (SD  $\pm$  0,287). Grundsätzlich konnte bei 11 der 108 Patienten (10,2%) wegen fehlender TEE-Aufnahmen keine Aussage zur Reststumpfgröße getroffen werden. Die restlichen 97 der 108 Patienten (89,8%) konnten anhand ihrer TEE-Bilder in 2 Gruppen eingeteilt werden: Bei 64 der 97 Probanden (66,0%) war an der Amputationsstelle überhaupt kein Reststumpf mehr zu erkennen und bei den verbliebenen 33 Probanden (33/97 bzw. 34,0%) lagen jeweils Reststümpfe vor, die ausnahmslos kleiner als ein Zentimeter waren. Die hierbei maximal ermittelte Reststumpfgröße betrug 0,96 cm. Keine einzige Amputation fiel demnach unter die Definition einer unvollständigen LAA-Amputation.

Tabelle 18: Übersicht über die intraoperativen TEE-Parameter:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
MV PGmean [mmHg]	99	0,97 $\pm$ 0,813	0,13	6,44
LAA Vmax [cm/s]	98	41,42 $\pm$ 18,583	9	100
Stumpfgröße [cm]	97	0,18 $\pm$ 0,287	0	0,96

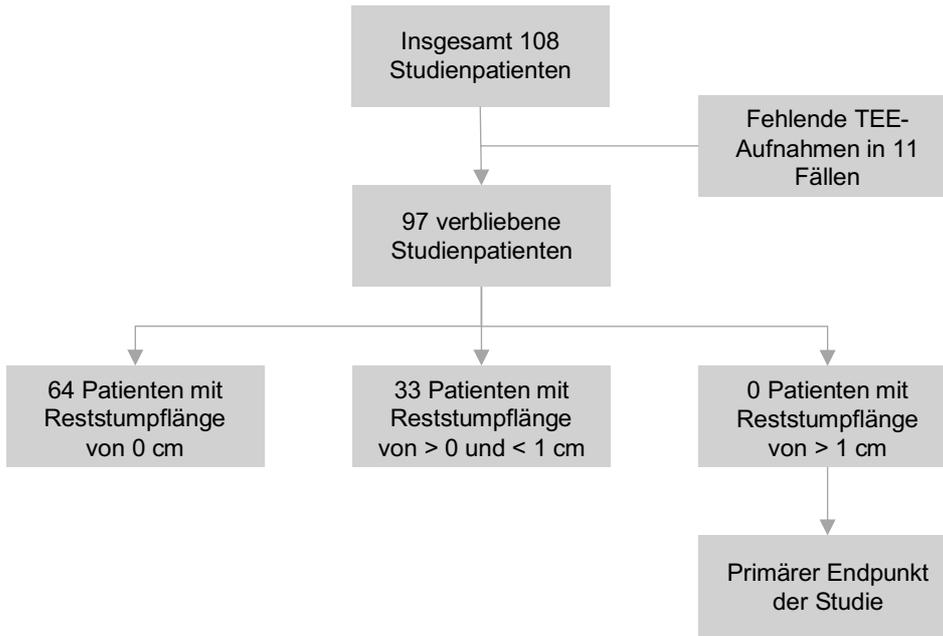


Abbildung 10: Patientenkollektiv und primärer Endpunkt der Studie.

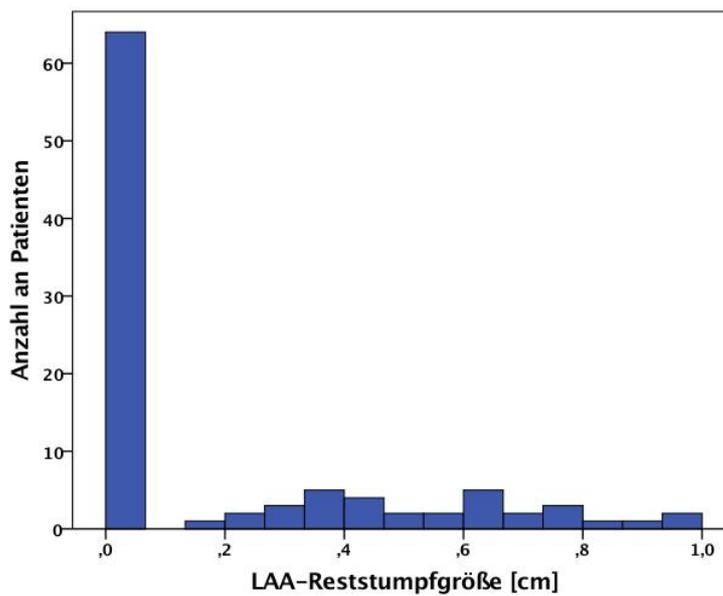


Abbildung 11: Verteilung der LAA-Reststumpflänge.

### 3.1.9 Konfidenzschätzung für den primären Endpunkt der Studie

Tabelle 19: Angabe der Konfidenzintervalle zu den beobachteten Werten:

Reststumpflänge	Absolute Werte	95%-Konfidenzintervall
0 cm	64 von 97	[0.5566, 0.7530]
> 0 cm und < 1 cm	33 von 97	[0.2470, 0.4434]
> 1 cm	0 von 97	[0, 0.0373]

Mit Blick auf etwa 10% fehlende Daten erfolgte eine Konfidenzschätzung für den primären Endpunkt der Prävalenz der inkompletten Amputation des linken Herzohrs für den schlechtesten möglichen Fall. Als schlechtester Fall wurde dabei angenommen, dass alle fehlenden Werte ( $n = 11$ ) Reststümpfe von mehr als einem Zentimeter haben. Damit ergaben sich im schlechtesten Fall 11 von 108 (0.1019) mit Werten  $> 1$ . Als 95%-Konfidenzintervall ergab sich [0.0520, 0.1749].

Obwohl die 11 Patienten, zu denen wegen fehlender TEE-Aufnahmen keine Aussage zur Reststumpfgröße getroffen werden kann, zum fälligen Erhebungszeitpunkt zugegen waren, bleiben die Gründe für das Fehlen der TEE-Aufnahmen in diesen Fällen spekulativ. Die fehlenden Daten waren im Zuge der Datenakquise kurz nach dem jeweiligen Eingriff in der Erhebung nicht aufzufinden.

### 3.1.10 Postoperative Labordiagnostik

Im Vergleich zur präoperativen Labordiagnostik fiel der durchschnittliche Hb-Wert von 13,71 g/dl (SD  $\pm$  1,708) auf 9,74 g/dl (SD  $\pm$  1,031), während der mittlere CRP-Wert von 0,81 mg/dl (SD  $\pm$  1,726) auf 5,92 mg/dl (SD  $\pm$  5,667) anstieg. Bezüglich des mittleren GFR- und Kreatinin-Wertes zeigte sich im Vergleich zur präoperativen Labordiagnostik so gut wie kein Unterschied: Die glomeruläre Filtrationsrate ging minimal von 71,08 ml/min (SD  $\pm$  23,108) auf 70,09 ml/min (SD  $\pm$  23,923) zurück, genauso wie das Kreatinin leicht von 1,29 mg/dl (SD  $\pm$  1,070) auf 1,28 mg/dl (SD  $\pm$  0,793) sank.

Tabelle 20: Übersicht über die postoperative Labordiagnostik:

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
GFR [ml/min]	106	70,09 $\pm$ 23,923	7	123
Kreatinin [mg/dl]	106	1,28 $\pm$ 0,793	0,52	6
Hb [g/dl]	106	9,74 $\pm$ 1,031	7,80	12
CRP [mg/dl]	106	5,92 $\pm$ 5,667	0,58	47,63

### 3.1.11 Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Generell stellt sich in der postoperativen transthorakalen Echokardiographie das Problem der schlechteren Schallbarkeit. So ist aufgrund von Schmerzen u.a. oft

nur eine Untersuchung in Rückenlage möglich. Folglich handelt es sich bei der postoperativen TTE häufig eher um eine orientierende Echokardiographie (z.B. zum Ausschluss eines Perikardergusses), mit der eine differenzierte Beurteilung einzelner Parameter nicht sicher möglich ist.

Die Parameter der postoperativen TTE sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Analog zur präoperativen TTE ist auch bei der postoperativen TTE-Untersuchung ein Unterschied in der Anzahl der gültigen Werte zwischen der in Tabelle 21 vorhandenen EF (n = 40) und der darauffolgenden EF-Gruppen-Zuordnung (n = 98) zu beachten.

*Tabelle 21: Übersicht über die postoperativen TTE-Parameter:*

Parameter	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
SV [ml]	56	72,40 $\pm$ 17,499	34	113
EF [%]	40	48,40 $\pm$ 10,744	11	63
LADs [cm]	15	3,76 $\pm$ 0,611	2,80	4,70
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	6	21,28 $\pm$ 4,954	16,20	28,80
LA-Volumen [ml]	5	59,20 $\pm$ 23,022	37,20	91,70
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	6	16,90 $\pm$ 7,688	8,69	29,40
MV E Vmax [cm/s]	41	71,68 $\pm$ 22,703	31,50	130
MV E PG [mmHg]	39	2,03 $\pm$ 1,347	0	6
MV A Vmax [cm/s]	41	53,88 $\pm$ 15,804	24,40	89,70
MV A PG [mmHg]	39	1,18 $\pm$ 0,721	0	3
MV Decel-Zeit [ms]	39	173,94 $\pm$ 41,381	77	236
MV E/A [Zahl]	41	1,48 $\pm$ 0,747	0,60	4,70
MV Vmax [cm/s]	62	107,15 $\pm$ 30,592	49,50	195
MV Vmean [cm/s]	61	61,81 $\pm$ 15,126	30,20	123
MV PGmax [mmHg]	62	5,04 $\pm$ 2,934	1	15
MV PGmean [mmHg]	63	1,98 $\pm$ 1,124	0	7
MV VTI [cm]	61	25,44 $\pm$ 7,758	11,30	45,30

Von den 98 Patienten, deren kardiale Auswurfleistung in der postoperativen TTE entsprechend der EF in Gruppen eingeteilt wurde, wurden 49 (50,0%) Probanden der Gruppe mit normaler, 34 (34,7%) der Gruppe mit leichtgradig, 12 (12,2%) der Gruppe mit mittelgradig und 3 (3,1%) der Gruppe mit hochgradig eingeschränkter EF zugeordnet. Für die Verteilung der kardialen Auswurfleistung ergab sich somit folgendes Bild:

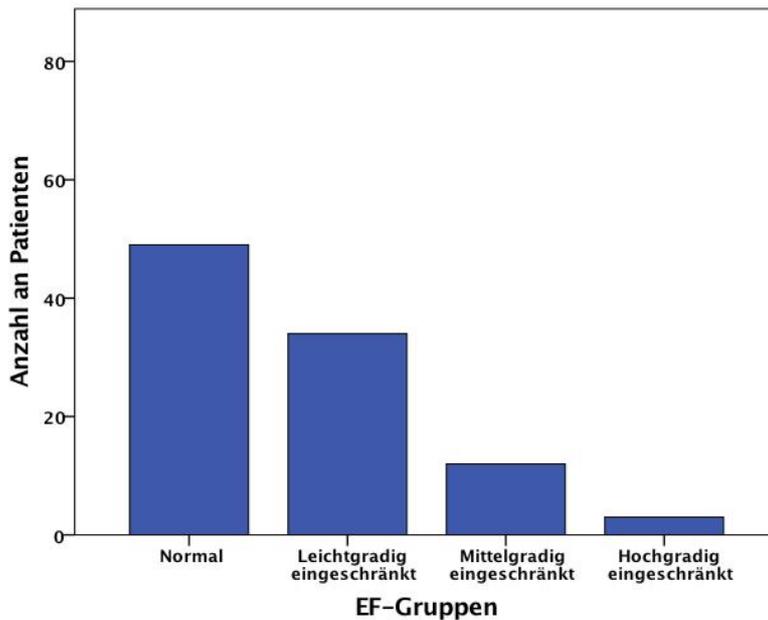


Abbildung 12: Verteilung der kardialen Auswurfleistung in der postoperativen TTE.

### 3.1.12 Stationäre Verlaufsdaten

7 der 108 Studienpatienten (6,5%) mussten während des stationären Aufenthalts revidiert werden. Darunter befanden sich auch 2 (2/7 bzw. 28,6%) Fälle, die sich von einer LAA-Amputations-bedingten Blutung herleiten ließen. Beide Patienten konnten jedoch ohne weitere Komplikationen versorgt werden.

Bei 60 der 108 Studienteilnehmer (55,6%) wurde während des Klinikaufenthalts mindestens eine Episode mit postoperativem Vorhofflimmern aufgezeichnet. Da hierzu auch alle 23 (23/108 bzw. 21,3%) Fälle zählten, bei denen Vorhofflimmern bereits bekannt war, trat letztlich bei 37 (37/108 bzw. 34,3%) Teilnehmern neues, postoperatives Vorhofflimmern auf.

2 der 108 Studienpatienten (1,9%) verstarben während des Klinikaufenthalts. In keinem der beiden Fälle war der Tod auf eine Komplikation der LAA-Amputation

zurückzuführen, bei beiden Patienten kam es jedoch zu neuem, postoperativem Vorhofflimmern.

88 der 106 verbliebenen Studienteilnehmer (83,0%) wiesen im Entlassungs-EKG einen Sinusrhythmus auf. In 18 (18/106 bzw. 17,0%) Fällen wurde zum Zeitpunkt des Entlassungs-EKGs Vorhofflimmern aufgezeichnet, wobei 13 dieser 18 EKGs (72,2%) Teilnehmern mit bereits bekanntem Vorhofflimmern zugeordnet werden konnten.

Die 106 Studienpatienten kamen im Mittel auf eine stationäre Verweildauer von 12,53 Tagen (SD  $\pm$  6,526). Die kürzeste Verweildauer betrug 6 Tage, die längste 47 Tage.

### 3.1.13 Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung

Tabelle 22: Übersicht über die Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung:

Medikation	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]
ASS	106	97	91,5
Weitere TAH [z.B. Clopidogrel]	106	36	34,0
NOAK [z.B. Apixaban]	106	5	4,7
Marcumar	106	23	21,7
Clexane	106	38	35,8
Heparin	106	5	4,7
Beta-Blocker [z.B. Bisoprolol]	106	99	93,4
ACE-Hemmer [z.B. Ramipril]	106	67	63,2
AT1-Antagonisten [z.B. Valsartan]	106	35	33,0
Calciumkanalblocker [z.B. Amlodipin]	106	25	23,6
Diuretika [z.B. Torasemid]	106	60	56,6
Statine [z.B. Atorvastatin]	106	83	78,3

### 3.1.14 Telefonische Nachbefragung

Wie oben dargelegt, wurden im Juni 2017, sprich etwa 3 Monate nach Einschluss des letzten Kandidaten, alle Studienteilnehmer standardisiert unter Verwendung

des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) telefonisch nach zwischenzeitlichen neurologischen Ereignissen befragt. Es wird darauf hingewiesen, dass stationär bei keinem der Teilnehmer ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke diagnostiziert wurde.

Da mittlerweile 2 weitere Studienpatienten verstorben sind und ein Proband nicht an der Nachbefragung teilnehmen wollte, konnten 103 Patienten in diese Follow-up-Studie eingeschlossen werden.

Dabei gaben 3 der 103 Probanden (2,9%) an, in der Zwischenzeit einen Schlaganfall erlitten zu haben. Alle 3 Patienten befanden sich deshalb auch in ärztlicher Behandlung.

Weitere 5 der 103 Teilnehmer (4,9%) gaben an, zwischenzeitlich kurze Phasen mit Sprech- und Sehstörungen gehabt zu haben. In 4 der 5 Fälle (80,0%) wurde die Definition einer transitorischen ischämischen Attacke, wonach die Symptome nur vorübergehend sind und sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden, erfüllt. Leider fand bei keinem der 4 Probanden eine Sicherung der Diagnose ärztlicherseits statt, zumal keiner dieser 4 Patienten sich aufgrund der Symptome an einen Arzt wandte.

### 3.1.15 Vergleich der Schlaganfallpatienten

*Tabelle 23: Übersicht über den Vergleich der Schlaganfallpatienten:*

Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Karotisstenose	Nein	Nein	Nein
Bekanntes Vorhofflimmern	Nein	Nein	Paroxysmal
Rhythmus im Aufnahme-EKG	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus
LAA-Reststumpf	0 cm	0 cm	0 cm
Postoperatives Vorhofflimmern	Ja	Nein	Ja
Rhythmus im Entlassungs-EKG	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus

## 3.2 Subgruppenanalysen

Der deskriptiven Statistik folgend wurden nach den Kriterien Alter (siehe Kapitel 3.3), Vorhofflimmern (siehe Kapitel 3.4) und Reststumpflänge (siehe Kapitel 3.5) insgesamt 3 Subgruppenanalysen durchgeführt und die dabei jeweils gebildeten Kohorten auf statistisch signifikante Unterschiede miteinander verglichen.

### 3.3 Subgruppenanalyse I: Vergleich nach Alter

Für den Vergleich von Altersgruppen (Subgruppenanalyse I) wurde ein Median-Split durchgeführt und die Patienten anhand des Medians des Alters (69,5 Jahre) in 2 Kohorten (jünger als 69,5 Jahre und älter als 69,5 Jahre) eingeteilt. Dadurch ergaben sich 2 gleich große Gruppen von jeweils 54 Probanden, welche anhand der prä-, intra- und postoperativen Parameter aus den Tabellen 2, 3 und 4 (siehe Kapitel 2.3.6) auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft wurden.

#### 3.3.1 Demographische Daten

In der Kohorte < 69,5 Jahre waren 50 (92,6%) Personen männlich und 4 (7,4%) weiblich, in der Kohorte  $\geq$  69,5 Jahre befanden sich 43 (79,6%) Männer und 11 (20,4%) Frauen. Diese Geschlechterverteilung zeigte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests knapp keine statistische Signifikanz ( $p = 0,051$ ), die Frauen waren jedoch tendenziell eher in der älteren Gruppe zu finden.

#### 3.3.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Kohorte < 69,5 Jahre bejahten 26 (48,1%) Patienten zurückliegenden oder aktuellen Nikotinabusus und in der Kohorte  $\geq$  69,5 Jahre bejahten ihn 12 (22,2%). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,005 als statistisch signifikant zu werten, d.h. in der jüngeren Kohorte befanden sich signifikant mehr Raucher.

In der Gruppe < 69,5 Jahre war bei 7 (13,0%) Probanden Vorhofflimmern bekannt und in der Gruppe  $\geq$  69,5 Jahre litten 16 (29,6%) Patienten unter Vorhofflimmern. Diese Verteilung von Teilnehmern mit bekanntem Vorhofflimmern stellte sich bei einem p-Wert von 0,034 als statistisch signifikant heraus, d.h. die Probanden mit Vorhofflimmern waren signifikant stärker in der älteren Gruppe vertreten.

Der präoperativen Labordiagnostik zufolge bestand in der Kohorte < 69,5 Jahre bei 8 (14,8%) Probanden eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate auf < 60 ml/min, während dies in der Kohorte ≥ 69,5 Jahre bei 21 (39,6%) Patienten der Fall war. Dieser Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,005 als statistisch signifikant, d.h. in der älteren Kohorte befanden sich signifikant mehr Teilnehmer mit einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei wurde der Mann-Whitney-U-Test für die Parameter BMI und FEV<sub>1</sub>, der exakte Fisher-Test für die Parameter Apoplex, TIA, KHK und Niereninsuffizienz sowie der Chi-Quadrat-Test für alle weiteren Parameter verwendet.

Tabelle 24: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)			≥ 69,5 Jahre (n = 54)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	54	29,35 ± 4,613		54	28,04 ± 3,808		0,133
Arterielle Hypertonie	54	43	79,6	54	48	88,9	0,186
Fettstoffwechselstörung	54	33	61,1	54	34	63,0	0,843
Nikotinabusus	54	26	48,1	54	12	22,2	0,005
Myokardinfarkt	54	21	38,9	54	19	35,2	0,690
Apoplex	54	1	1,9	54	7	13,0	0,060
TIA	54	1	1,9	54	2	3,7	> 0,999
Diabetes mellitus	54	12	22,2	54	19	35,2	0,136
Karotisstenose	54	8	14,8	54	3	5,6	0,112
pAVK	54	4	7,4	54	8	14,8	0,221
KHK	54	52	96,3	54	52	96,3	> 0,999
Niereninsuffizienz	54	8	14,8	53	21	39,6	0,005
VHF	54	7	13,0	54	16	29,6	0,034
FEV <sub>1</sub> [%]	50	92,17 ± 17,164		51	93,67 ± 22,021		0,656

Darüber hinaus ergaben sich für die Klassifizierung der BMI-Werte in Kategorien ( $p = 0,623$ ), der KHK in Stadien ( $p = 0,512$ ) sowie des Vorhofflimmerns in Formen ( $p = 0,070$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hierbei wurde der exakte Fisher-Test für die Klassifizierung des Vorhofflimmerns sowie der Chi-Quadrat-Test für die beiden anderen Einordnungen verwendet. Es wird darauf hingewiesen, dass die Chi-Quadrat-Testergebnisse jedoch nur unter Vorbehalt zu sehen sind, da die Zellbesetzung jeweils zu schwach war.

### 3.3.3 Medikation bei Aufnahme

Hinsichtlich der Aufnahmemedikation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

### 3.3.4 EKG bei Aufnahme

Im Aufnahme-EKG wiesen in der jüngeren Kohorte 48 (88,9%) Teilnehmer einen Sinusrhythmus und 6 (11,1%) Vorhofflimmern auf, während in der älteren Gruppe 46 (85,2%) Patienten einen Sinusrhythmus und 8 (14,8%) Vorhofflimmern hatten. Im Gegensatz zu der oben dargelegten Verteilung der Probanden mit bekanntem Vorhofflimmern bestand hierfür unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests keine statistische Signifikanz ( $p = 0,567$ ), ebenso wie für die Parameter Frequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Ferner war auch die Verteilung der Lagetypen bei einem p-Wert von 0,212 nicht als statistisch signifikant zu werten, jedoch ist dieses Chi-Quadrat-Testergebnis aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

Tabelle 25: Parameter aus dem Aufnahme-EKG im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 54)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
Frequenz [/min]	54	68,02 ± 11,912	54	68,26 ± 10,519	0,868
PQ-Zeit [ms]	48	169,96 ± 30,201	46	175,13 ± 40,366	0,878
QRS-Dauer [ms]	54	103,30 ± 17,410	54	102,41 ± 22,303	0,262
QT-Zeit [ms]	54	404,41 ± 49,924	54	410,89 ± 41,286	0,699

### 3.3.5 Präoperative Labordiagnostik

Die GFR betrug in der jüngeren Kohorte im Mittel 77,81 ml/min (SD  $\pm$  19,201), in der älteren Kohorte lag sie im Mittel bei 64,23 ml/min (SD  $\pm$  24,854). Die jüngere Gruppe zeigte demnach bei einem p-Wert von 0,003 eine signifikant höhere GFR als die ältere Gruppe.

Gleiches traf auf das Hämoglobin zu: Dieses lag in der jüngeren Gruppe im Mittel bei 14,07 g/dl (SD  $\pm$  1,559), in der älteren Gruppe betrug es im Durchschnitt 13,34 g/dl (SD  $\pm$  1,788). Folglich lag das Hämoglobin in der jüngeren Gruppe bei einem p-Wert von 0,011 signifikant über dem der älteren Gruppe.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 26: Parameter aus der präoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 54)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
GFR [ml/min]	54	77,81 $\pm$ 19,201	53	64,23 $\pm$ 24,854	0,003
Kreatinin [mg/dl]	54	1,10 $\pm$ 0,376	54	1,47 $\pm$ 1,449	0,128
Hb [g/dl]	54	14,07 $\pm$ 1,559	53	13,34 $\pm$ 1,788	0,011
CRP [mg/dl]	54	0,87 $\pm$ 2,198	50	0,74 $\pm$ 1,013	0,480
HbA1c [%]	53	6,29 $\pm$ 1,327	52	6,04 $\pm$ 0,797	0,890

### 3.3.6 Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Tabelle 27: Parameter aus der präoperativen TTE im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 54)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
SV [ml]	30	84,72 $\pm$ 21,772	37	76,67 $\pm$ 21,548	0,219
EF [%]	34	52,82 $\pm$ 11,895	41	54,37 $\pm$ 8,685	0,709
LADs [cm]	27	3,91 $\pm$ 0,658	27	3,96 $\pm$ 0,682	0,574
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	29	21,00 $\pm$ 5,346	37	21,77 $\pm$ 5,802	0,502

LA-Volumen [ml]	20	61,31 ± 23,765	29	67,43 ± 25,641	0,319
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	29	16,18 ± 4,320	35	16,47 ± 5,452	0,898
MV E Vmax [cm/s]	36	62,68 ± 22,130	40	65,13 ± 25,962	0,925
MV E PG [mmHg]	21	1,48 ± 0,814	31	4,39 ± 14,125	0,538
MV A Vmax [cm/s]	36	69,17 ± 20,823	39	81,97 ± 24,294	0,019
MV A PG [mmHg]	21	2,10 ± 1,221	31	7,58 ± 26,475	0,072
MV Decel-Zeit [ms]	35	207,65 ± 55,648	37	226,70 ± 75,354	0,041
MV E/A [Zahl]	36	1,03 ± 0,691	38	0,87 ± 0,657	0,022
MV Vmax [cm/s]	25	99,19 ± 26,884	33	107,29 ± 23,817	0,167
MV Vmean [cm/s]	24	56,35 ± 14,241	33	57,47 ± 14,258	0,891
MV PGmax [mmHg]	24	4,40 ± 2,405	33	4,79 ± 2,147	0,278
MV PGmean [mmHg]	24	1,77 ± 0,865	33	1,70 ± 0,847	0,685
MV VTI [cm]	25	34,77 ± 34,284	33	31,42 ± 8,674	0,323

Wie aus Tabelle 27 entnommen werden kann, zeigten sich für 3 Parameter aus der präoperativen TTE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Demnach lag der maximale Wert der Flussgeschwindigkeit der A-Welle in der jüngeren Kohorte im Mittel signifikant unter dem Wert der älteren Kohorte ( $p = 0,019$ ). Gleiches traf auf die E-Wellen-Dezelerationszeit zu ( $p = 0,041$ ). Der Quotient der maximalen E- und A-Wellen-Flussgeschwindigkeit lag in der Gruppe  $< 69,5$  Jahre im Mittel signifikant über dem der Gruppe  $\geq 69,5$  Jahre ( $p = 0,022$ ).

Das Chi-Quadrat-Testergebnis für signifikante Unterschiede in der EF-Gruppen-Zuordnung der kardialen Auswurfleistung ( $p = 0,551$ ) ist aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

### 3.3.7 Operationsdaten

Der einzige Parameter, bei dem es zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten kam, stellte die Schnitt-Naht-Zeit dar: Entgegen der Erwartung, wonach der Eingriff bei älteren Probanden länger dauern müsste, nahm die Operation in der Kohorte  $< 69,5$  Jahre durchschnittlich 260,94 min (SD  $\pm 62,028$ ) in Anspruch, wogegen sich der Eingriff in der Kohorte  $\geq 69,5$  Jahre im

Mittel über 234,61 min (SD  $\pm$  47,323) hinzog. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,026 als statistisch signifikant zu werten, d.h. die Operation dauerte in der jüngeren Gruppe signifikant länger als in der älteren Gruppe.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 28: Operationszeiten im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 54)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
X-Clamp-Z. [min]	53	85,36 $\pm$ 27,110	53	85,38 $\pm$ 27,676	0,912
HLM-Z. [min]	53	118,66 $\pm$ 47,467	53	119,28 $\pm$ 34,717	0,493
Schnitt-Naht-Z. [min]	53	260,94 $\pm$ 62,028	54	234,61 $\pm$ 47,323	0,026

### 3.3.8 Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE)

Während sich für die beiden Parameter der maximalen Flussgeschwindigkeit im linken Herzhorn und der Reststumpflänge kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten zeigte, ergab sich dieser für den mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe: Lag er in der jüngeren Gruppe im Mittel bei 0,93 mmHg (SD  $\pm$  0,999), so betrug er in der älteren Gruppe im Mittel 1,01 mmHg (SD  $\pm$  0,546). Der p-Wert belief sich dabei auf 0,023.

Von den 97 Patienten, von denen TEE-Bilder zum Reststumpf vorhanden waren, gehörten 50 Probanden der jüngeren und 47 der älteren Kohorte an. Von den 50 Patienten der jüngeren Kohorte ließen sich 31 (62,0%) der Gruppe zuordnen, bei der nach Amputation überhaupt kein Reststumpf mehr zu erkennen war, während von den 47 Patienten der älteren Kohorte 33 (70,2%) dieser Gruppe angehörten.

Die beiden Thromben, die in der TEE gefunden wurden, waren jeweils Patienten der jüngeren Kohorte zuzuordnen.

Tabelle 29: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 54)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
MV PGmean [mmHg]	52	0,93 ± 0,999	47	1,01 ± 0,546	0,023
LAA Vmax [cm/s]	49	41,31 ± 17,375	49	41,54 ± 19,898	0,870
Stumpfgröße [cm]	50	0,20 ± 0,293	47	0,17 ± 0,281	0,439

### 3.3.9 Postoperative Labordiagnostik

Der postoperativen Labordiagnostik zufolge bestand für 3 der 4 Parameter eine statistische Signifikanz. Dabei lag die GFR in der Kohorte < 69,5 Jahre im Mittel signifikant über der der Kohorte ≥ 69,5 Jahre ( $p = 0,001$ ). Das Kreatinin hingegen lag in der jüngeren Gruppe im Mittel signifikant unter dem der älteren Gruppe ( $p = 0,016$ ). Gleiches galt für das CRP ( $p = 0,008$ ). Damit lag für den Hb-Wert in der postoperativen Labordiagnostik im Gegensatz zur präoperativen Labordiagnostik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor, während dieser für den GFR-Wert bereits präoperativ bestanden hat und für den Kreatinin- und den CRP-Wert postoperativ neu hinzugekommen ist.

Tabelle 30: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 52)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
GFR [ml/min]	54	78,00 ± 21,415	52	61,88 ± 23,807	0,001
Kreatinin [mg/dl]	54	1,10 ± 0,357	52	1,47 ± 1,046	0,016
Hb [g/dl]	54	9,88 ± 1,015	52	9,58 ± 1,034	0,143
CRP [mg/dl]	54	4,46 ± 2,870	52	7,44 ± 7,278	0,008

### 3.3.10 Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Tabelle 31: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach Alter:

Parameter	< 69,5 Jahre (n = 54)		≥ 69,5 Jahre (n = 52)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
SV [ml]	31	71,94 ± 17,326	25	72,97 ± 18,052	0,754
EF [%]	30	47,30 ± 11,803	10	51,70 ± 5,926	0,356
LADs [cm]	5	3,98 ± 0,589	10	3,64 ± 0,619	0,425
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	2	22,50 ± 8,910	4	20,68 ± 3,599	0,814
LA-Volumen [ml]	2	64,45 ± 38,537	3	55,70 ± 16,478	0,767
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	2	20,65 ± 12,374	4	15,02 ± 5,779	0,643
MV E Vmax [cm/s]	27	65,71 ± 20,267	14	83,19 ± 23,400	0,023
MV E PG [mmHg]	27	1,85 ± 1,322	12	2,42 ± 1,379	0,144
MV A Vmax [cm/s]	27	53,30 ± 14,901	14	54,98 ± 17,956	0,731
MV A PG [mmHg]	27	1,15 ± 0,662	12	1,25 ± 0,866	0,726
MV Decel-Zeit [ms]	25	171,28 ± 45,544	14	178,68 ± 33,735	0,895
MV E/A [Zahl]	27	1,33 ± 0,513	14	1,76 ± 1,027	0,164
MV Vmax [cm/s]	35	100,68 ± 33,378	27	115,55 ± 24,681	0,017
MV Vmean [cm/s]	35	59,74 ± 13,716	26	64,60 ± 16,709	0,443
MV PGmax [mmHg]	35	4,57 ± 3,165	27	5,65 ± 2,534	0,026
MV PGmean [mmHg]	35	1,80 ± 0,994	28	2,20 ± 1,252	0,180
MV VTI [cm]	35	24,20 ± 8,024	26	27,11 ± 7,199	0,040

Wie aus Tabelle 31 entnommen werden kann, zeigten sich für 4 Parameter aus der postoperativen TTE statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Demnach lag der maximale Wert der Flussgeschwindigkeit der E-Welle in der jüngeren Kohorte im Mittel signifikant unter dem Wert der älteren Kohorte ( $p = 0,023$ ). Gleiches traf auf die maximale Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,017$ ), den maximalen Druckgradienten ( $p = 0,026$ ) und das Geschwindigkeits-Zeit-Integral über der Mitralklappe ( $p = 0,040$ ) zu.

Das Chi-Quadrat-Testergebnis für signifikante Unterschiede in der EF-Gruppen-Zuordnung der kardialen Auswurfleistung ( $p = 0,274$ ) ist aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

### **3.3.11 Stationäre Verlaufsdaten**

Von den 7 Studienteilnehmern, die während des stationären Aufenthalts revidiert werden mussten, gehörten 5 (71,4%) Teilnehmer der Kohorte  $< 69,5$  Jahre und 2 (28,6%) der Kohorte  $\geq 69,5$  Jahre an. Die beiden LAA-Amputations-bedingten Blutungen ließen sich dabei Patienten aus der jüngeren Gruppe zuordnen.

Während bei 23 (42,6%) Probanden aus der jüngeren Kohorte mindestens eine Episode mit postoperativem Vorhofflimmern aufgezeichnet wurde, wurde diese bei 37 (68,5%) Probanden aus der älteren Kohorte dokumentiert. Unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests ergab sich hierfür ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,007$ ), d.h. bei älteren Patienten kam es signifikant häufiger zu postoperativem Vorhofflimmern.

Die beiden Studienpatienten, die während des Klinikaufenthalts verstorben sind, gehörten der Gruppe  $\geq 69,5$  Jahre an.

Von den 88 Studienteilnehmern, die im Entlassungs-EKG einen Sinusrhythmus aufwiesen, ließen sich 49 (55,7%) Patienten der jüngeren Gruppe und 39 (44,3%) der älteren Gruppe zuordnen. Diese Verteilung zeigte sich unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests nicht als statistisch signifikant ( $p = 0,062$ ), die jüngeren Patienten wiesen jedoch tendenziell eher einen Sinusrhythmus auf.

In der jüngeren Gruppe lag die stationäre Verweildauer im Mittel bei 12,93 Tagen ( $SD \pm 7,440$ ), während sie in der älteren Gruppe im Durchschnitt 12,12 Tage ( $SD \pm 5,462$ ) betrug. Hierfür zeigte sich bei einem p-Wert von 0,680 keine statistische Signifikanz.

### **3.3.12 Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung**

Die Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bestand, ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Hierbei wurde der exakte Fisher-Test für die NOAK und das

Heparin sowie der Chi-Quadrat-Test für die Diuretika verwendet.

Tabelle 32: Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung im Vergleich nach Alter:

Medikation	< 69,5 Jahre (n = 54)			≥ 69,5 Jahre (n = 52)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
NOAK	54	0	0	52	5	9,6	0,026
Heparin	54	0	0	52	5	9,6	0,026
Diuretika	54	24	44,4	52	36	69,2	0,010

### 3.3.13 Telefonische Nachbefragung

Alle 3 Patienten mit zwischenzeitlichem Schlaganfall gehörten der Gruppe ≥ 69,5 Jahre an. Von den 4 Patienten mit möglicher transitorischer ischämischer Attacke ließen sich 2 der Gruppe ≥ 69,5 Jahre und 2 der Gruppe < 69,5 Jahre zuordnen.

## 3.4 Subgruppenanalyse II: Vergleich nach Vorhofflimmern

Im nächsten Subgruppenvergleich (Subgruppenanalyse II) wurden die Patienten mit prädiagnostiziertem Vorhofflimmern (n = 23) den Patienten ohne Vorhofflimmern (n = 85) gegenübergestellt. Die in dieser Subgruppenanalyse betrachteten Parameter stellen analog zum Vergleich nach Alter (Subgruppenanalyse I, siehe Kapitel 3.3) die relevanten prä-, intra- und postoperativen Parameter aus den Tabellen 2, 3 und 4 (siehe Kapitel 2.3.6) dar.

### 3.4.1 Demographische Daten

In der Gruppe mit VHF befanden sich 20 (87,0%) Männer und 3 (13,0%) Frauen, während in der Gruppe ohne VHF 73 (85,9%) Personen männlich und 12 (14,1%) weiblich waren. Diese Geschlechterverteilung zeigte sich unter Verwendung des exakten Fisher-Tests nicht als statistisch signifikant ( $p > 0,999$ ).

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug in der Kohorte mit VHF 72,02 Jahre ( $SD \pm 7,512$ ) und in der Kohorte ohne VHF 67,39 Jahre ( $SD \pm 9,537$ ). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,026 als statistisch signifikant zu

werten, d.h. die Probanden mit bekanntem VHF waren zum Operationszeitpunkt signifikant älter als die Probanden ohne VHF.

### 3.4.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Kohorte ohne VHF bejahten 34 (40,0%) Probanden zurückliegenden oder aktuellen Nikotinabusus, und in der Kohorte mit VHF wurde er in 4 (17,4%) Fällen bejaht. Dieser Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,044 als statistisch signifikant, d.h. in der Kohorte ohne VHF kamen signifikant häufiger Ex-Raucher oder aktuelle Raucher vor.

In der Gruppe ohne VHF wurde bei 84 (98,8%) Patienten eine KHK dokumentiert, wogegen sie in der Gruppe mit VHF bei 20 (87,0%) Teilnehmern vorkam. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,030 als statistisch signifikant zu werten, d.h. in der Gruppe ohne VHF kamen signifikant häufiger Patienten mit KHK vor.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei wurde der Mann-Whitney-U-Test für die Parameter BMI und FEV<sub>1</sub>, der exakte Fisher-Test für die Parameter arterielle Hypertonie, Apoplex, TIA, Karotisstenose, pAVK, KHK und Niereninsuffizienz sowie der Chi-Quadrat-Test für alle weiteren Parameter verwendet.

Tabelle 33: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)			VHF (n = 23)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	85	28,91 ± 4,319		23	27,90 ± 4,033		0,283
Arterielle Hypertonie	85	73	85,9	23	18	78,3	0,353
Fettstoffwechselstörung	85	53	62,4	23	14	60,9	0,897
Nikotinabusus	85	34	40,0	23	4	17,4	0,044
Myokardinfarkt	85	35	41,2	23	5	21,7	0,087
Apoplex	85	6	7,1	23	2	8,7	0,678
TIA	85	3	3,5	23	0	0,0	> 0,999
Diabetes mellitus	85	26	30,6	23	5	21,7	0,405

Karotisstenose	85	9	10,6	23	2	8,7	> 0,999
pAVK	85	10	11,8	23	2	8,7	> 0,999
KHK	85	84	98,8	23	20	87,0	0,030
Niereninsuffizienz	84	23	27,4	23	6	26,1	> 0,999
FEV <sub>1</sub> [%]	79	93,07 ± 20,409		22	92,42 ± 17,241		0,594

Auch für die Klassifizierung der BMI-Werte in Kategorien ( $p = 0,799$ ) und der KHK in Typen ( $p = 0,099$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz. Diese Chi-Quadrat-Testergebnisse sind jedoch aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

Wie oben dargelegt, litten von den 23 Probanden mit bekanntem VHF 15 (65,2%) unter der paroxysmalen und 8 (34,8%) unter der permanenten Form.

### 3.4.3 Medikation bei Aufnahme

Die Medikation bei Aufnahme, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten ergab, ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Hierbei wurde der Chi-Quadrat-Test für die AT1-Antagonisten sowie der exakte Fisher-Test für die weitere Medikation verwendet.

Tabelle 34: Medikation bei Aufnahme im Vergleich nach VHF:

Medikation	Kein VHF (n = 85)			VHF (n = 23)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
ASS	85	78	91,8	23	13	56,5	< 0,001
NOAK	85	0	0,0	23	7	30,4	< 0,001
Marcumar	85	0	0,0	23	4	17,4	0,002
Clexane	85	4	4,7	23	6	26,1	0,006
AT1-Antagonisten	85	30	35,3	23	3	13,0	0,040

### 3.4.4 EKG bei Aufnahme

Alle 14 Patienten, die während des Aufnahme-EKGs VHF aufwiesen, ließen sich der Gruppe mit bekanntem VHF zuordnen. Diese Beobachtung zeigte sich unter

Verwendung des exakten Fisher-Tests als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die Verteilung der Lagetypen in den Kohorten zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,211$ ), jedoch ist dieses Chi-Quadrat-Testergebnis aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

Tabelle 35: Parameter aus dem Aufnahme-EKG im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
Frequenz [/min]	85	67,24 $\pm$ 11,059	23	71,48 $\pm$ 11,257	0,417
PQ-Zeit [ms]	85	172,29 $\pm$ 36,418	9	174,40 $\pm$ 28,108	0,594
QRS-Dauer [ms]	85	102,28 $\pm$ 18,225	23	104,96 $\pm$ 25,519	0,892
QT-Zeit [ms]	85	407,65 $\pm$ 44,270	23	407,65 $\pm$ 30,515	0,721

### 3.4.5 Präoperative Labordiagnostik

Wie aus der folgenden Tabelle entnommen werden kann, zeigte sich für keinen der Parameter der präoperativen Labordiagnostik eine statistische Signifikanz.

Tabelle 36: Parameter aus der präoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
GFR [ml/min]	84	72,48 $\pm$ 23,603	23	66,00 $\pm$ 20,894	0,166
Kreatinin [mg/dl]	85	1,28 $\pm$ 1,120	23	1,32 $\pm$ 0,883	0,182
Hb [g/dl]	84	13,83 $\pm$ 1,747	23	13,26 $\pm$ 1,508	0,066
CRP [mg/dl]	81	0,87 $\pm$ 1,896	23	0,60 $\pm$ 0,899	0,687
HbA1c [%]	82	6,25 $\pm$ 1,135	23	5,90 $\pm$ 0,932	0,121

### 3.4.6 Präoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Tabelle 37: Parameter aus der präoperativen TTE im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
SV [ml]	52	80,09 ± 23,554	15	80,92 ± 15,197	0,625
EF [%]	59	53,66 ± 9,371	16	53,69 ± 13,260	0,609
LADs [cm]	44	3,77 ± 0,562	10	4,66 ± 0,619	< 0,001
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	47	19,59 ± 4,783	19	25,99 ± 4,793	< 0,001
LA-Volumen [ml]	34	56,57 ± 21,511	15	83,89 ± 21,617	< 0,001
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	46	14,45 ± 3,651	18	21,17 ± 4,545	< 0,001
MV E Vmax [cm/s]	64	62,75 ± 20,325	12	70,49 ± 39,206	0,770
MV E PG [mmHg]	43	3,53 ± 11,997	9	1,67 ± 2,062	0,187
MV A Vmax [cm/s]	64	78,42 ± 23,253	11	60,75 ± 19,186	0,023
MV A PG [mmHg]	43	6,09 ± 22,518	9	1,89 ± 0,928	0,106
MV Decel-Zeit [ms]	62	211,40 ± 66,057	10	254,89 ± 61,253	0,051
MV E/A [Zahl]	63	0,86 ± 0,411	11	1,44 ± 1,396	0,890
MV Vmax [cm/s]	45	102,01 ± 22,174	13	110,00 ± 34,341	0,648
MV Vmean [cm/s]	44	56,23 ± 13,722	13	59,58 ± 15,753	0,475
MV PGmax [mmHg]	44	4,41 ± 1,847	13	5,35 ± 3,256	0,615
MV PGmean [mmHg]	44	1,66 ± 0,776	13	1,96 ± 1,058	0,362
MV VTI [cm]	45	33,97 ± 25,877	13	29,04 ± 9,433	0,490

In der präoperativen TTE erwies sich der Unterschied zwischen beiden Kohorten hinsichtlich der Parameter linksatrialer endsystolischer Durchmesser, linksatriale Fläche, linksatriales Volumen und rechtsatriale Fläche jeweils als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Hierbei lagen die Werte in der Kohorte mit VHF im Mittel jedes Mal über den Werten der Kohorte ohne VHF. Darüber hinaus zeigte sich auch für die maximale A-Wellen-Flussgeschwindigkeit des Mitraleinstroms bei einem p-Wert von 0,023 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten.

Das Chi-Quadrat-Testergebnis für signifikante Unterschiede in der EF-Gruppen-Zuordnung der kardialen Auswurfleistung ( $p = 0,334$ ) ist aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

### 3.4.7 Operationsdaten

Patienten der Kohorte ohne VHF erhielten im Mittel 3,26 Bypässe ( $SD \pm 1,037$ ), wohingegen Patienten der Kohorte mit VHF durchschnittlich 2,52 Bypässe ( $SD \pm 1,702$ ) bekamen. Für diesen Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,056 knapp keine statistische Signifikanz.

Teilnehmer der Kohorte ohne VHF erhielten im Mittel 0,16 Herzklappeneingriffe ( $SD \pm 0,432$ ), wohingegen Teilnehmer der Kohorte mit VHF durchschnittlich 0,48 Herzklappeneingriffe ( $SD \pm 0,665$ ) bekamen. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-Wert von 0,007 als statistisch signifikant.

Erwartungsgemäß erfolgten alle 12 Maze-Prozeduren an Probanden der Gruppe mit VHF. Darüber hinaus ließen sich auch die beiden Verschlüsse eines offenen Foramen ovale Probanden der Gruppe mit VHF zuordnen.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies traf auch auf die Operationszeiten zu, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 38: Operationszeiten im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
X-Clamp-Z. [min]	84	84,88 $\pm$ 29,077	22	87,23 $\pm$ 84,50	0,376
HLM-Z. [min]	84	117,94 $\pm$ 44,346	22	122,91 $\pm$ 27,766	0,176
Schnitt-Naht-Z. [min]	84	248,89 $\pm$ 57,719	23	243,13 $\pm$ 52,309	0,823

### 3.4.8 Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE)

Der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe lag in der Gruppe ohne VHF im Mittel bei 0,83 mmHg ( $SD \pm 0,524$ ), wogegen er in der Gruppe mit VHF im Mittel 1,49 mmHg ( $SD \pm 1,387$ ) betrug. Hierfür bestand bei einem p-Wert von 0,005 ein

statistisch signifikanter Unterschied, d.h. in der Kohorte mit VHF lag der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe signifikant höher.

Auch der Unterschied hinsichtlich der maximalen Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr stellte sich als statistisch signifikant heraus: Lag sie in der Kohorte ohne VHF im Mittel bei 44,25 cm/s (SD  $\pm$  18,975), so betrug sie in der Kohorte mit VHF im Mittel 30,40 cm/s (SD  $\pm$  11,956). Der p-Wert belief sich dabei auf 0,004.

Im Gegensatz zu diesen beiden Parametern ergab sich für die Reststumpflänge kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Von den 97 Patienten, von denen TEE-Bilder zum Reststumpf vorhanden waren, gehörten 76 der Kohorte ohne VHF und 21 der Kohorte mit VHF an. Von den 76 Patienten ohne VHF zählten 50 (65,8%) zu der Gruppe, bei der nach Amputation überhaupt kein Reststumpf mehr zu erkennen war, während 14 der 21 Patienten mit VHF (66,7%) dieser Gruppe angehörten.

Die beiden Thromben, die in der TEE gefunden wurden, waren jeweils Patienten der Kohorte mit VHF zuzuordnen.

Tabelle 39: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 85)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
MV PGmean [mmHg]	79	0,83 $\pm$ 0,524	20	1,49 $\pm$ 1,387	0,005
LAA Vmax [cm/s]	78	44,25 $\pm$ 18,975	20	30,40 $\pm$ 11,956	0,004
Stumpfgröße [cm]	76	0,18 $\pm$ 0,283	21	0,20 $\pm$ 0,307	0,811

### 3.4.9 Postoperative Labordiagnostik

Analog zur präoperativen Labordiagnostik zeigte sich auch in der postoperativen Labordiagnostik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 40: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 83)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
GFR [ml/min]	83	71,83 $\pm$ 24,494	23	63,83 $\pm$ 21,040	0,146
Kreatinin [mg/dl]	83	1,25 $\pm$ 0,762	23	1,38 $\pm$ 0,909	0,344
Hb [g/dl]	83	9,80 $\pm$ 1,072	23	9,50 $\pm$ 0,844	0,258
CRP [mg/dl]	83	6,06 $\pm$ 6,101	23	5,40 $\pm$ 3,764	0,745

### 3.4.10 Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

Tabelle 41: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach VHF:

Parameter	Kein VHF (n = 83)		VHF (n = 23)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
SV [ml]	38	71,89 $\pm$ 18,231	18	73,46 $\pm$ 16,296	0,739
EF [%]	33	48,24 $\pm$ 11,413	7	49,14 $\pm$ 7,403	0,986
LADs [cm]	11	3,46 $\pm$ 0,400	4	4,57 $\pm$ 0,125	0,004
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	6	21,28 $\pm$ 4,954	0	-	-
LA-Volumen [ml]	5	59,20 $\pm$ 23,022	0	-	-
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	6	16,90 $\pm$ 7,688	0	-	-
MV E Vmax [cm/s]	38	70,38 $\pm$ 22,453	3	88,13 $\pm$ 23,316	0,185
MV E PG [mmHg]	36	1,94 $\pm$ 1,308	3	3,00 $\pm$ 1,732	0,173
MV A Vmax [cm/s]	38	55,39 $\pm$ 15,226	3	34,63 $\pm$ 10,352	0,029
MV A PG [mmHg]	36	1,25 $\pm$ 0,692	3	0,33 $\pm$ 0,577	0,027
MV Decel-Zeit [ms]	36	174,15 $\pm$ 41,423	3	171,33 $\pm$ 49,963	0,772
MV E/A [Zahl]	38	1,37 $\pm$ 0,546	3	2,83 $\pm$ 1,629	0,031
MV Vmax [cm/s]	44	102,03 $\pm$ 27,262	18	119,69 $\pm$ 35,265	0,103
MV Vmean [cm/s]	44	60,96 $\pm$ 14,870	17	64,02 $\pm$ 16,018	0,815
MV PGmax [mmHg]	44	4,48 $\pm$ 2,367	18	6,42 $\pm$ 3,727	0,063

MV PGmean [mmHg]	45	1,90 ± 1,097	18	2,16 ± 1,202	0,593
MV VTI [cm]	44	25,17 ± 7,000	17	26,14 ± 9,657	0,841

In der postoperativen TTE erwies sich der Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Parameter linksatrialer endsystolischer Durchmesser ( $p = 0,004$ ), maximale A-Wellen-Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,029$ ), A-Wellen-Druckgradient ( $p = 0,027$ ) und Quotient der maximalen E- und A-Wellen-Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,031$ ) jeweils als statistisch signifikant.

Ungünstigerweise war die Anzahl der Messungen zu den Parametern linksatriale Fläche, linksatriales Volumen und rechtsatriale Fläche zu gering, um die beiden Kohorten vergleichen zu können. Es kann bei diesen Parametern jedoch analog zu den Ergebnissen der präoperativen TTE und zum hier erwähnten linksatrialen endsystolischen Durchmesser davon ausgegangen werden, dass die jeweiligen Werte in der Kohorte mit VHF im Mittel statistisch signifikant über den Werten der Kohorte ohne VHF lagen.

Das Chi-Quadrat-Testergebnis für signifikante Unterschiede in der EF-Gruppen-Zuordnung der kardialen Auswurfleistung ( $p = 0,679$ ) ist aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

### 3.4.11 Stationäre Verlaufsdaten

Von den 7 Studienteilnehmern, die während des stationären Aufenthalts revidiert werden mussten, gehörten 6 (85,7%) Patienten der Gruppe ohne VHF und einer (14,3%) der Gruppe mit VHF an. Außerdem ließen sich neben den beiden LAA-Amputations-bedingten Blutungen auch die beiden Todesfälle Patienten aus der Gruppe ohne VHF zuordnen.

Während bei allen 23 (100%) Teilnehmern aus der Kohorte mit VHF mindestens eine Episode mit postoperativem VHF aufgezeichnet wurde, wurde diese bei 37 (37/85 bzw. 43,5%) Teilnehmern aus der Kohorte ohne VHF dokumentiert. Unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests war dieser Unterschied als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) zu werten.

Von den 88 Studienteilnehmern, die im Entlassungs-EKG einen Sinusrhythmus

aufwiesen, ließen sich 10 (11,4%) Patienten der Gruppe mit VHF und 78 (88,6%) der Gruppe ohne VHF zuordnen. Folglich war der Anteil derer mit Sinusrhythmus im Entlassungs-EKG in der Kohorte mit VHF (10/23 bzw. 43,5%) deutlich kleiner als in der Kohorte ohne VHF (78/83 bzw. 94,0%). Unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests erwies sich dieser Unterschied als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Im Gegensatz dazu ließen sich von den 18 Studienpatienten, die im Entlassungs-EKG VHF aufwiesen, 13 (72,2%) Probanden der Gruppe mit VHF und 5 (27,8%) der Gruppe ohne VHF zuordnen. Somit war der Anteil derer, die im Entlassungs-EKG VHF aufzeigten, in der Kohorte mit VHF (13/23 bzw. 56,5%) deutlich größer als in der Kohorte ohne VHF (5/78 bzw. 6,0%). Auch hierfür bestand unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppe mit VHF lag die stationäre Verweildauer im Mittel bei 13,39 Tagen ( $SD \pm 4,510$ ), während sie in der Gruppe ohne VHF im Durchschnitt 12,29 Tage ( $SD \pm 6,987$ ) betrug. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-Wert von 0,048 als statistisch signifikant, d.h. Patienten mit VHF verbrachten im Mittel signifikant mehr Zeit im Krankenhaus als Patienten ohne VHF.

#### **3.4.12 Reststumpfgröße und Auftreten von POAF**

Im Zuge des stationären Aufenthalts trat bei 37 Teilnehmern (37/85 bzw. 43,5%) neues, postoperatives Vorhofflimmern auf, während es bei den verbliebenen 48 Teilnehmern (48/85 bzw. 56,5%) zu keiner Episode von POAF kam. Hierbei stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von POAF und der Reststumpfgröße gab.

Bei den 37 Patienten mit POAF belief sich die mittlere Reststumpfgröße auf  $0,144 \pm 0,280$  cm, während sie bei den 48 Patienten ohne POAF  $0,206 \pm 0,285$  cm betrug. Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,187 nicht als statistisch signifikant zu werten, d.h. es gab keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von POAF und der Reststumpfgröße bei Probanden ohne vorbeschriebenes Vorhofflimmern.

Tabelle 42: Probanden ohne bekanntes VHF im Vergleich nach Reststumpf:

Gruppe	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Median	IQR	p-Wert
Mit POAF [cm] (n = 37)	33	0,144 $\pm$ 0,280	0,000	0,130	0,187
Ohne POAF [cm] (n = 48)	43	0,206 $\pm$ 0,285	0,000	0,400	

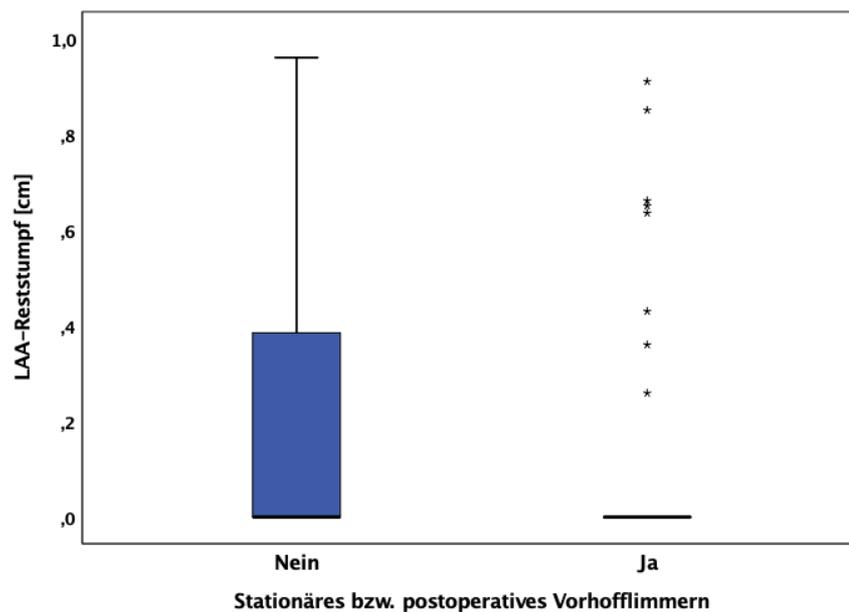


Abbildung 13: Boxplot: Probanden ohne bekanntes VHF im Vergleich nach Reststumpf.

### 3.4.13 Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung

Die Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bestand, ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Hierbei wurde der exakte Fisher-Test für die NOAK und das Marcumar sowie der Chi-Quadrat-Test für die Diuretika verwendet.

Tabelle 43: Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung im Vergleich nach VHF:

Medikation	Kein VHF (n = 83)			VHF (n = 23)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
NOAK	83	0	0,0	23	5	21,7	< 0,001
Marcumar	83	11	13,3	23	12	52,2	< 0,001
Diuretika	83	42	50,6	23	18	78,3	0,018

#### **3.4.14 Telefonische Nachbefragung**

Von den 3 Patienten mit zwischenzeitlichem Schlaganfall gehörten 2 der Gruppe ohne VHF und einer der Gruppe mit VHF an. Außerdem zählten alle 4 Probanden mit möglicher transitorischer ischämischer Attacke zur Gruppe ohne VHF.

### **3.5 Subgruppenanalyse III: Vergleich nach Reststumpflänge**

Im dritten und letzten Subgruppenvergleich (Subgruppenanalyse III) wurden die Patienten, bei denen in der intraoperativen TEE nach Amputation überhaupt kein LAA-Stumpf mehr zu erkennen war ( $n = 64$ ), mit den Probanden, bei denen nach Amputation ein Reststumpf größer als 0 cm ermittelt wurde ( $n = 33$ ), verglichen. Dabei wurde im Gegensatz zu den Subgruppenanalysen I und II (Vergleich nach Alter und Vergleich nach Vorhofflimmern, siehe Kapitel 3.3 und 3.4) mit Ausnahme der demographischen Daten (siehe Kapitel 3.5.1) sowie der Diagnosen und kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Kapitel 3.5.2) vor allem Wert auf die intra- und postoperativen Parameter aus den Tabellen 3 und 4 (siehe Kapitel 2.3.6) gelegt.

#### **3.5.1 Demographische Daten**

In der Gruppe ohne Reststumpf befanden sich 57 (89,1%) Männer und 7 (10,9%) Frauen, während in der Gruppe mit Reststumpf 25 (75,8%) Teilnehmer männlich und 8 (24,2%) weiblich waren. Diese Geschlechterverteilung zeigte unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests keine statistische Signifikanz ( $p = 0,086$ ).

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug in der Kohorte ohne Reststumpf 67,87 Jahre ( $SD \pm 10,058$ ) und in der Kohorte mit Reststumpf 68,04 Jahre ( $SD \pm 8,431$ ). Auch hierfür lag bei einem  $p$ -Wert von 0,831 kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

#### **3.5.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

In der Gruppe ohne Reststumpf bejahten 16 (25,0%) Probanden zurückliegenden oder aktuellen Nikotinabusus, und in der Gruppe mit Reststumpf wurde er von 17

(51,5%) Probanden bejaht. Dieser Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,009 als statistisch signifikant, d.h. in der Gruppe mit Reststumpf war der Anteil an Ex-Rauchern oder aktuellen Rauchern signifikant größer.

In der Kohorte ohne Reststumpf kam es bei 29 (45,3%) Teilnehmern bereits zum Myokardinfarkt, während ihn in der Kohorte mit Reststumpf 7 (21,2%) Teilnehmer bereits erlitten. Hierfür lag bei einem p-Wert von 0,020 ein statistisch signifikanter Unterschied vor, d.h. in der Kohorte ohne Reststumpf war der Anteil an Patienten mit bereits erlittenem Myokardinfarkt signifikant größer.

Für alle restlichen Parameter ergaben sich zwischen den beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei wurde der Mann-Whitney-U-Test für die Parameter BMI und FEV<sub>1</sub>, der exakte Fisher-Test für die Parameter Apoplex, TIA, Karotisstenose, pAVK, KHK und Niereninsuffizienz sowie der Chi-Quadrat-Test für alle weiteren Parameter verwendet.

Tabelle 44: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich nach Reststumpf:

Parameter	Stumpf = 0 cm (n = 64)			Stumpf > 0 cm (n = 33)			p-Wert
	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	Gültige Werte	Anzahl [n]	Anteil [%]	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	64	29,48 ± 4,539		33	27,95 ± 3,854		0,100
Arterielle Hypertonie	64	56	87,5	33	25	75,8	0,140
Fettstoffwechselstörung	64	41	64,1	33	19	57,6	0,533
Nikotinabusus	64	16	25,0	33	17	51,5	0,009
Myokardinfarkt	64	29	45,3	33	7	21,2	0,020
Apoplex	64	6	9,4	33	1	3,0	0,417
TIA	64	3	4,7	33	0	0,0	0,549
Diabetes mellitus	64	21	32,8	33	8	24,2	0,382
Karotisstenose	64	9	14,1	33	1	3,0	0,157
pAVK	64	5	7,8	33	4	12,1	0,484
KHK	64	63	98,4	33	30	90,9	0,113
Niereninsuffizienz	64	15	23,4	32	11	34,4	0,330

VHF	64	14	21,9	33	7	21,2	0,940
FEV <sub>1</sub> [%]	61	93,45 ± 20,451		31	91,15 ± 20,239		0,830

Darüber hinaus ergaben sich für die Klassifizierung der BMI-Werte in Kategorien ( $p = 0,088$ ), der KHK in Stadien ( $p = 0,096$ ) sowie des Vorhofflimmerns in Formen ( $p = 0,337$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hierbei wurde der exakte Fisher-Test für die Klassifizierung des Vorhofflimmerns sowie der Chi-Quadrat-Test für die beiden anderen Einordnungen verwendet. Es wird darauf hingewiesen, dass die Chi-Quadrat-Testergebnisse jedoch nur unter Vorbehalt zu sehen sind, da die Zellbesetzung jeweils zu schwach war.

### 3.5.3 Operationsdaten

Patienten der Kohorte ohne Reststumpf erhielten durchschnittlich 3,22 Bypässe ( $SD \pm 1,091$ ), wohingegen Patienten der Kohorte mit Reststumpf im Durchschnitt 2,73 Bypässe ( $SD \pm 1,526$ ) bekamen. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-Wert von 0,027 als statistisch signifikant.

Probanden ohne Reststumpf erhielten durchschnittlich 0,19 Herzklappeneingriffe ( $SD \pm 0,432$ ), wohingegen Probanden mit Reststumpf im Durchschnitt 0,36 Herzklappeninterventionen ( $SD \pm 0,653$ ) bekamen. Hierfür bestand bei einem p-Wert von 0,200 keine statistische Signifikanz.

Auch für alle restlichen Parameter lag zwischen beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Dies traf ebenfalls auf die Operationszeiten zu, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

An 10 der 97 Patienten (10,3%) fand eine Maze-Prozedur statt, wovon 6 (60,0%) zur Kohorte ohne Reststumpf und 4 (40,0%) zur Kohorte mit Reststumpf zählten. Jeweils ein Proband erhielt einen Verschluss eines offenen Foramen ovale.

Tabelle 45: Operationszeiten im Vergleich nach Reststumpf:

Parameter	Stumpf = 0 cm (n = 64)		Stumpf > 0 cm (n = 33)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
X-Clamp-Z. [min]	63	87,40 ± 25,930	32	81,50 ± 29,514	0,302

HLM-Z. [min]	63	122,29 ± 41,307	32	112,94 ± 42,838	0,151
Schnitt-Naht-Z. [min]	63	250,94 ± 61,088	33	241,76 ± 49,318	0,608

### 3.5.4 Intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE)

Sowohl für den mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe als auch für die maximale Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten.

Der Thrombus im linken Vorhofohr konnte einem Probanden aus der Gruppe mit Reststumpf, der Thrombus im linken Ventrikel einem Probanden aus der Gruppe ohne Reststumpf zugeordnet werden.

Tabelle 46: Parameter aus der intraoperativen TEE im Vergleich nach Reststumpf:

Parameter	Stumpf = 0 cm (n = 64)		Stumpf > 0 cm (n = 33)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
MV PGmean [mmHg]	59	0,91 ± 0,635	33	1,10 ± 1,078	0,219
LAA Vmax [cm/s]	61	41,98 ± 17,538	31	39,27 ± 18,631	0,445

### 3.5.5 Postoperative Labordiagnostik

Wie aus der folgenden Tabelle entnommen werden kann, zeigte sich analog zur intraoperativen TEE für keinen der Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten. Dies war bereits in der präoperativen Labordiagnostik der Fall.

Tabelle 47: Parameter aus der postoperativen Labordiagnostik im Vergleich nach Reststumpf:

Parameter	Stumpf = 0 cm (n = 63)		Stumpf > 0 cm (n = 33)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	Gültige Werte	Mittelwert ± SD	
GFR [ml/min]	63	71,10 ± 21,966	33	68,42 ± 29,419	0,563
Kreatinin [mg/dl]	63	1,23 ± 0,677	33	1,41 ± 1,065	0,829
Hb [g/dl]	63	9,85 ± 1,041	33	9,48 ± 1,015	0,107
CRP [mg/dl]	63	5,54 ± 4,164	33	6,28 ± 8,097	0,847

### 3.5.6 Postoperative transthorakale Echokardiographie (TTE)

In der postoperativen TTE erwies sich der Unterschied hinsichtlich des Parameters mittlere Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe ( $p = 0,037$ ) als statistisch signifikant.

Es wird darauf hingewiesen, dass in der präoperativen TTE das Schlagvolumen den einzigen Parameter darstellte, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte ( $p = 0,027$ ), während sich für die mittlere Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe ( $p = 0,271$ ) noch keine statistische Signifikanz ergab.

Das Chi-Quadrat-Testergebnis für signifikante Unterschiede in der EF-Gruppenzuordnung der kardialen Auswurfleistung ( $p = 0,748$ ) ist aufgrund zu schwacher Zellbesetzung nur unter Vorbehalt zu sehen.

Tabelle 48: Parameter aus der postoperativen TTE im Vergleich nach Reststumpf:

Parameter	Stumpf = 0 cm (n = 63)		Stumpf > 0 cm (n = 33)		p-Wert
	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	Gültige Werte	Mittelwert $\pm$ SD	
SV [ml]	33	73,16 $\pm$ 15,350	18	73,78 $\pm$ 22,042	0,914
EF [%]	21	49,19 $\pm$ 6,983	16	48,69 $\pm$ 11,493	0,678
LADs [cm]	11	3,72 $\pm$ 0,617	4	3,85 $\pm$ 0,676	0,601
LA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	3	17,80 $\pm$ 2,771	2	22,75 $\pm$ 3,182	0,236
LA-Volumen [ml]	2	37,20 $\pm$ 0,000	2	64,95 $\pm$ 5,445	0,102
RA-Fläche [cm <sup>2</sup> ]	3	11,53 $\pm$ 2,674	2	18,70 $\pm$ 5,657	0,083
MV E Vmax [cm/s]	27	73,45 $\pm$ 25,495	11	72,05 $\pm$ 14,146	0,822
MV E PG [mmHg]	25	2,04 $\pm$ 1,567	11	2,18 $\pm$ 0,874	0,296
MV A Vmax [cm/s]	27	55,35 $\pm$ 15,636	11	50,66 $\pm$ 18,318	0,288
MV A PG [mmHg]	25	1,28 $\pm$ 0,678	11	1,00 $\pm$ 0,894	0,209
MV Decel-Zeit [ms]	26	178,91 $\pm$ 38,017	10	156,90 $\pm$ 47,934	0,191
MV E/A [Zahl]	27	1,48 $\pm$ 0,838	11	1,57 $\pm$ 0,544	0,273
MV Vmax [cm/s]	39	104,42 $\pm$ 26,905	20	117,71 $\pm$ 34,516	0,168

MV Vmean [cm/s]	39	59,55 ± 10,991	19	69,67 ± 18,663	0,037
MV PGmax [mmHg]	39	4,72 ± 2,502	20	6,08 ± 3,518	0,144
MV PGmean [mmHg]	40	1,77 ± 0,787	20	2,55 ± 1,506	0,059
MV VTI [cm]	39	25,90 ± 7,817	19	25,21 ± 8,129	0,545

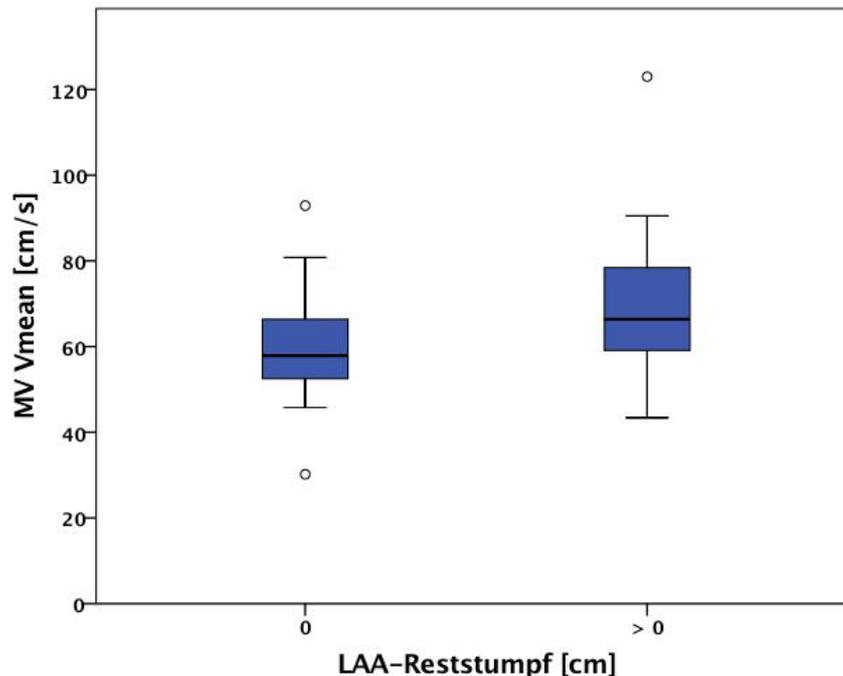


Abbildung 14: Boxplot: MV Vmean aus der postoperativen TTE im Vergleich nach Reststumpf.

### 3.5.7 Stationäre Verlaufsdaten

Von den 7 Studienteilnehmern, die während des stationären Aufenthalts revidiert werden mussten, gehörten 6 (85,7%) Patienten der Gruppe ohne Reststumpf und einer (14,3%) der Gruppe mit Reststumpf an. Dabei stellte bei je einem Patienten aus beiden Gruppen eine LAA-Amputations-bedingte Blutung den Anlass für die Revision dar.

Während bei 39 (39/64 bzw. 60,9%) Patienten ohne Reststumpf mindestens eine Episode postoperatives Vorhofflimmern aufgezeichnet wurde, wurde diese bei 15 (15/33 bzw. 45,5%) Probanden mit Reststumpf dokumentiert. Unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,146 nicht als statistisch signifikant zu werten.

Einer der beiden Teilnehmer, die während des stationären Aufenthalts verstorben

sind, gehörte der Kohorte ohne Reststumpf an. Der andere Todesfall konnte aufgrund fehlender TEE-Bilder keiner der beiden Kohorten zugeordnet werden.

56 (56/63 bzw. 88,9%) Teilnehmer der Gruppe ohne Reststumpf wiesen im EKG bei Entlassung einen Sinusrhythmus auf, wohingegen es in der Gruppe mit Reststumpf 24 (24/33 bzw. 72,7%) Teilnehmer waren. Unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests erwies sich dieser Unterschied als nicht statistisch signifikant ( $p = 0,076$ ).

In der Kohorte ohne Reststumpf lag die stationäre Verweildauer im Durchschnitt bei 12,33 Tagen ( $SD \pm 6,038$ ), wohingegen sie in der Kohorte mit Reststumpf im Mittel 13,85 Tage ( $SD \pm 7,863$ ) betrug. Dieser Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,394 als nicht statistisch signifikant.

### **3.5.8 Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung**

Hinsichtlich der Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor.

### **3.5.9 Telefonische Nachbefragung**

Alle 3 Probanden mit zwischenzeitlichem Schlaganfall gehörten der Gruppe ohne Reststumpf an. Von den 4 Probanden mit möglicher transitorischer ischämischer Attacke zählten 2 zur Kohorte ohne und 2 zur Kohorte mit Reststumpf.

## 4 Diskussion

---

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Vorhofohrs im Rahmen kardiochirurgischer Operationen. Grundlage der Studie bildet die Annahme, dass das linke Vorhofohr als zentrale Struktur hinsichtlich der Bildung kardialer Thromben bei Patienten mit Vorhofflimmern eine führende Rolle bei der Entstehung von zerebrovaskulären Insulten einnimmt und somit nur vollständige Amputationen des linken Vorhofohrs wirklichen Schutz vor systemischen Thromboembolien bieten können. Neben dem primären Endpunkt der Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Herzohrs wurden die Auswirkungen des Alters, des prädiagnostizierten Vorhofflimmerns sowie der Reststumpflänge auf klinische und echokardiographische Parameter als sekundäre Endpunkte der Arbeit (Subgruppen) festgelegt. Dazu wurden von insgesamt 108 Patienten, die sich im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017 am Universitätsklinikum Würzburg eines kardiochirurgischen Eingriffs unterzogen und dabei eine Amputation des linken Vorhofohrs erhalten haben, prä-, peri- und postoperative Daten erfasst. Als Vorlage der Studie dient die von Kanderian et al. angegebene Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Herzohrs von 27% und die hierbei verwendete Definition, wonach eine Reststumpflänge von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation gilt [30].

### 4.1 Überblick über zentrale Studienergebnisse

Dem folgenden Diskussionsteil soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über die zentralen Ergebnisse der vorliegenden Studie vorangestellt werden.

Als primärer Endpunkt wurde die Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Herzohrs festgelegt, wobei eine LAA-Restlänge von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation definiert wurde. Hierzu lagen von 97 der 108 Probanden intraoperative TEE-Bilder nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation vor. Anhand dieser konnte gezeigt werden, dass keine der 97 Amputationen unter die Definition einer unvollständigen Amputation fiel: Bei 64 der 97 Probanden war an der ehemaligen Resektionsstelle überhaupt kein messbarer Rest-

stumpf mehr zu erkennen und bei den verbliebenen 33 Probanden lagen jeweils Reststümpfe vor, die allesamt kleiner als ein Zentimeter waren. Die maximal ermittelte Reststumpfgröße betrug dabei 0,96 cm. Obwohl die 11 Patienten, zu denen wegen fehlender intraoperativer TEE-Bilder keine Aussage zur Reststumpfgröße getroffen werden kann, zum fälligen Erhebungszeitpunkt zugegen waren, können die Gründe für das Fehlen der TEE-Aufnahmen in diesen Fällen nicht genau rekonstruiert werden. Die fehlenden Daten bzw. Bilder waren kurz nach dem jeweiligen Eingriff in dem dafür vorhergesehenen Protokoll nicht wiederzufinden.

Als sekundäre Endpunkte (Subgruppen) wurden die Folgen des Alters, des bekannten Vorhofflimmerns sowie der Reststumpfgröße auf klinische und echokardiographische Parameter festgelegt. So konnte beispielsweise bezüglich des Alters, für das ein Median-Split durchgeführt wurde und die Probanden anhand des Medians des Alters auf zwei Gruppen aufgeteilt wurden, der Einfluss auf die Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns und bezüglich des bekannten Vorhofflimmerns der Einfluss auf die Vorhofparameter in der transthorakalen Echokardiographie gezeigt werden. Bezüglich der Reststumpfgröße konnte postoperativ nur für den TTE-Parameter mittlere Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden, jedoch ist dieser angesichts der hier geringen Anzahl an gültigen Werten kritisch zu betrachten.

Sieben Studienpatienten mussten während ihres stationären Aufenthalts revidiert werden, wobei in zwei Fällen eine Blutung an der ehemaligen LAA-Amputationsstelle den Grund für den jeweiligen Revisionseingriff darstellte. Die Blutung konnte in beiden Fällen ohne weitere Komplikationen versorgt werden.

Zwei Probanden sind während des stationären Aufenthalts und weitere zwei Probanden nach dem Klinikaufenthalt und bis zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung verstorben. Im Zuge der telefonischen Nachbefragung gaben drei Studienteilnehmer an, sich aufgrund eines in der Zwischenzeit erlittenen Schlaganfalls in ärztlicher Behandlung zu befinden. Darüber hinaus äußerten vier Studienpatienten Symptome einer transitorischen ischämischen Attacke, die jedoch allesamt nicht ärztlich abgeklärt wurden, sodass unklar bleibt, ob es sich hierbei tatsächlich um transitorische ischämische Attacken handelte.

## 4.2 Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns

In der vorliegenden Studie war bei insgesamt 85 Teilnehmern präoperativ weder VHF bekannt noch zeigten sie im Aufnahme-EKG ein solches. Hinsichtlich dieser Patientengruppe ist speziell das Auftreten von POAF von besonderem Interesse. Bei 60 der 108 Studienteilnehmern (55,6%) wurde während des Klinikaufenthalts mindestens eine Episode mit postoperativem Vorhofflimmern aufgezeichnet. Da hierzu auch alle 23 (23/108 bzw. 21,3%) Fälle zählten, bei denen Vorhofflimmern bereits bekannt war, trat letztlich bei 37 (37/108 bzw. 34,3%) Teilnehmern neues, postoperatives Vorhofflimmern auf. Auf die 85-köpfige Patientengruppe bezogen, bei der präoperativ kein VHF bekannt war, entspricht dies einer POAF-Inzidenz von 43,5% (37/85).

Wie eingangs erwähnt, weichen die Angaben zur POAF-Inzidenz in der Literatur stark auseinander und reichen von 10 bis 65% [14]. Dabei wurden viele Faktoren identifiziert, die mit dem Auftreten von POAF assoziiert sind, wobei das steigende Alter der Patienten, die sich eines kardiochirurgischen Eingriffs unterziehen, den konstantesten Parameter über sämtliche Arbeiten hinweg darstellt [42]. Daneben können mehrere Faktoren einschließlich der Art des chirurgischen Eingriffs, der für die Diagnose verwendeten Kriterien sowie der Methoden der elektrokardiographischen Überwachung für den in der Literatur beschriebenen weiten Bereich der POAF-Inzidenz verantwortlich sein [14]. Bezüglich der Art des chirurgischen Eingriffs etwa zeigten Creswell et al. bereits 1993, dass die POAF-Inzidenz, abhängig vom jeweiligen Eingriff, bei 32% nach ACVB-Operation, bei 42% nach Mitralklappenersatz, bei 49% nach Aortenklappenersatz und bei 62% nach kombinierter ACVB- und Klappenoperation liegt [43]. Bezüglich der Diagnosekriterien und der Methoden der elektrokardiographischen Überwachung gilt zu beachten, dass die POAF-Inzidenz bei etwa 10% liegt, wenn die Diagnose anhand zeitlich festgelegter 12-Kanal-EKGs erfolgt, jedoch auf mehr als 40% ansteigt, wenn eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung oder Holter-Überwachung herangezogen wird und Episoden mit einer Dauer von weniger als 10 Minuten mit in die Analyse aufgenommen werden [14]. So liegt bei LaPar et al. etwa die POAF-Gesamtinzidenz mit knapp 19% deutlich niedriger als in dieser Studie, jedoch handelt es sich bei

LaPar et al. um eine retrospektive Studie, in der keine einheitliche POAF-Definition verwendet wurde [13]. Auch bei Bramer et al. liegt die POAF-Inzidenz mit 22% deutlich niedriger als in dieser Studie, jedoch wurde in der Arbeit von Bramer et al. der Herzrhythmus lediglich für 48 Stunden postoperativ kontinuierlich aufgezeichnet und im weiteren Verlauf nur dreimal pro Tag kontrolliert, während kardiochirurgische Patienten am Universitätsklinikum Würzburg sowohl auf Intensiv- als auch auf Normalstation eine kontinuierliche Herzrhythmusüberwachung bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten [44]. Weiterhin beschränkten Bramer et al. ihre Untersuchungen auf ACVB-Operationen, während in dieser Studie neben ACVB-Operationen auch andere kardiochirurgische Eingriffe und Kombinationseingriffe mit in die Analyse aufgenommen wurden [44].

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die in dieser Studie beobachtete POAF-Inzidenz von 43,5% in dem von der Literatur vorgeschriebenen Bereich von 10 bis 65% liegt und dass die POAF-Inzidenz von unterschiedlichen Faktoren abhängig ist, worunter sowohl die Art des kardiochirurgischen Eingriffs als auch die Methoden des elektrokardiographischen Monitorings fallen [14].

Hinsichtlich der genannten 37 Teilnehmer, bei denen präoperativ kein VHF bekannt war, bei denen aber im Verlauf des Klinikaufenthalts POAF nachgewiesen werden konnte, ist darüber hinaus die Kardioversionsrate von besonderem Interesse. Zwei Mitglieder dieser 37-köpfigen Patientengruppe sind bereits während des Aufenthalts verstorben, sodass sie in punkto Kardioversionsrate nicht mehr berücksichtigt werden konnten. Von den verbliebenen 35 Mitgliedern zeigten 30 in ihrem Entlassungs-EKG einen Sinusrhythmus, woraus sich eine Konversionsrate von 85,7% ableiten lässt. Diese entspricht damit einer ähnlich hohen Kardioversionsrate, wie sie in der Literatur beschrieben wird. So berichten Rostagno et al. von einer etwa 95%-igen Konversionsrate, ebenso wie Almassi et al. [14, 45]. Angesichts solch hoher Konversionsraten wird das POAF von Kolar et al., vor allem im Hinblick auf ähnliche Ergebnisse von Mathew et al., als allgemein selbstlimitierend charakterisiert [46, 47]. Bei all dem darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass eine gelungene Kardioversion des POAF in Sinusrhythmus zurück nicht vor einem erneuten Einsetzen von VHF schützt. So beobachteten Tulla et al., dass 20 bis 25% der Patienten mit POAF im Verlauf ihres Langzeit-Follow-

ups chronisches VHF entwickelten [48]. Dem fügten Rostagno et al. hinzu, dass paroxysmales VHF, im Gegensatz zu chronischem VHF, im Rahmen eines Follow-ups nur schwer zu erfassen sei, weshalb man mit der in ihrer Arbeit angeführten VHF-Rezidivrate von etwa 11% die tatsächliche Arrhythmie-Rate leicht unterschätzen könne [49].

Zuletzt gilt an dieser Stelle anzufügen, dass keine Beziehung zwischen dem postoperativ neu aufgetretenen Vorhofflimmern und dem Reststumpf hergestellt werden konnte. Obwohl das linke Herzohr als gemeinsame Stelle für ektopische Herde, die Vorhofflimmern sowohl initiieren als auch aufrechterhalten, beschrieben wird [76], konnte in der vorliegenden Studie für die 85-köpfige Teilnehmergruppe ohne prädiagnostiziertes Vorhofflimmern kein signifikanter Unterschied zwischen den Reststumpflängen der 37 Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern und den Reststumpflängen der 48 Patienten ohne postoperatives Vorhofflimmern gezeigt werden (siehe Kapitel 3.4.12). Da auch eine Literaturrecherche via PubMed (Medline) unter Verwendung der Suchwörter „LAA“, „Atrial fibrillation“ und „Residual stump“ zu keinen weiteren Studien mit vergleichbarem Inhalt führt, bleibt das Verhältnis zwischen dem inzidenten Vorhofflimmern und dem Reststumpf vorerst Gegenstand weiterer Untersuchungen.

### **4.3 Inzidenz des postoperativen Schlaganfalls**

Wie eingangs erwähnt, ist vor allem die mit dem POAF einhergehende Zunahme an Morbidität und Mortalität Gegenstand der Literatur. Das POAF wird dabei insbesondere mit einer erhöhten postoperativen Schlaganfallinzidenz in Verbindung gebracht, wobei teilweise eine bis zu vierfach höhere Schlaganfallrate bei Patienten, die POAF entwickeln, beschrieben wird [15-18]. Verschiedene Arbeiten, die die peri- bzw. postoperative Schlaganfallinzidenz zum Thema haben, stellen das POAF als einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls dar, so zum Beispiel Horwich et al., Stamou et al. und Hedberg et al. [18, 50, 51]. Einschränkend ist hier anzufügen, dass das Auftreten von POAF und Schlaganfällen oftmals nur bis zur Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus erfasst wurde, so zum Beispiel auch bei Stamou et al. und Hedberg et al. [50, 51], obwohl fast die Hälfte aller Schlaganfälle innerhalb des ersten postoperativen Jahres erst

nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auftritt [52].

Ungeachtet dessen herrscht in der Literatur dennoch keine Einigkeit darüber, ob das POAF tatsächlich die postoperative Inzidenz von Schlaganfällen erhöht. So legen beispielsweise Horwich et al. dar, dass das POAF vielmehr als Krankheitsmarker angesehen werden müsse und demnach Strategien, die darauf abzielen, die Inzidenz von POAF zu verringern, am Ende mehr Nutzen bringen könnten als solche, die darauf abzielen, die Inzidenz von Schlaganfällen vor dem Hintergrund eines möglichen Auftretens von POAF zu reduzieren [18]. Zu einer ähnlichen Folgerung kommen Villareal et al., die ebenfalls darauf hinweisen, dass von POAF Betroffene ein insgesamt kränkeres Patientenkollektiv darstellen [16].

Letztendlich kann auch mittels der vorliegenden Studie nicht abschließend geklärt werden, ob das POAF die postoperative Inzidenz von Schlaganfällen erhöht und ob durch den vollständigen Ausschluss des LAA von der systemischen Zirkulation die postoperative Schlaganfallrate reduziert werden kann. Dies liegt vor allem in der hier geringen Fallzahl von 108 Teilnehmern und der vergleichsweise niedrigen Schlaganfallrate (0/108 bzw. 0% stationär und 3/103 bzw. 2,9% poststationär) begründet. Darüber hinaus können keine Aussagen hinsichtlich der Ätiologie der drei erfassten Schlaganfälle getroffen werden.

#### **4.4 LAA-Amputation bei präoperativem Sinusrhythmus**

Der gleichzeitige Verschluss des linken Herzohrs im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe hat sich mittlerweile als potentielle Behandlungsstrategie zur Risikoreduktion bei Patienten mit Vorhofflimmern erwiesen. So kamen Tsai et al. in ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass die chirurgische LAA-Resektion während routinemäßiger Herzchirurgie zur Verringerung der Schlaganfallinzidenz führt sowie den zusätzlichen Vorteil eines geringeren Sterblichkeitsrisikos bietet [55]. Neben Tsai et al. hatte auch eine Arbeit von Friedman et al. den Vorteil eines LAA-Verschlusses zur ohnehin stattfindenden Herzoperation bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Thema [56]. Die Beobachtung der Autoren dabei war, dass der chirurgische LAA-Verschluss mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Wiederaufnahme aufgrund von Thromboembolien (Schlaganfall, TIA oder systemische

Embolie) und einer signifikant geringeren Gesamtmortalität über einen Zeitraum von drei Jahren verbunden ist [56]. Neben diesen beiden Arbeiten liegt eine andere Studie vor, in der die Autoren Yao et al. ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass ein begleitender LAA-Verschluss mit einem verringerten Schlaganfallrisiko und einer geringeren Gesamtmortalität in Verbindung steht [57].

So unbestritten der zusätzliche LAA-Verschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern angesichts solcher Ergebnisse erscheint, stellt sich die Frage, ob ein Verschluss des linken Herzohrs auch für Patienten ohne Vorhofflimmern von Nutzen ist, zumal in der vorliegenden Studie bei insgesamt 85 der 108 Teilnehmer (78,3%) präoperativ kein Vorhofflimmern bekannt war. Dieser Frage gingen Melduni et al. in einer 2017 erschienenen Studie nach [58]. Ziel dabei war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem LAA-Verschluss und dem Risiko des Auftretens eines frühen postoperativen Vorhofflimmerns ( $\leq 30$  Tage postoperativ), dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls und dem Mortalitätsrisiko. Von 10633 Erwachsenen der Mayo Clinic Cardiovascular Surgery Database, die sich zwischen Januar 2000 und Dezember 2005 einer Bypass- oder Herzklappenoperation unterzogen haben, wurden 9792 in die Analyse miteinbezogen. Mittels Propensity-Score-Matching-Analyse wurden 461 übereinstimmende Paare aus der Kohorte mit LAA-Verschluss ( $n = 469$ ) und der Kohorte ohne LAA-Verschluss ( $n = 9232$ ) gebildet und ausgewertet, um eine Verbindung zwischen LAA-Verschluss und frühem POAF, ischämischem Schlaganfall und Mortalität ableiten zu können. In der Propensity-matched-Kohorte betrug die Gesamtinzidenz von POAF 53,9%. Dabei betrug die Rate an frühem POAF in der Gruppe mit Verschluss des linken Herzohrs 68,6% und in der Gruppe ohne LAA-Verschluss 31,9% ( $p < 0,001$ ). Der LAA-Verschluss stand unabhängig mit einem erhöhten Risiko für frühes POAF in Zusammenhang, beeinflusste aber darüber hinaus weder das Schlaganfall- noch das Mortalitätsrisiko signifikant. Als mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten von frühem POAF in der Gruppe mit LAA-Verschluss führten die Autoren die mit dem Verschluss des linken Herzohrs einhergehende Abnahme der LA-Compliance und den Verlust der LAA-Reservoirfunktion an. Die Schlussfolgerung der Autoren aus dieser Studie war, dass unter Berücksichtigung des annähernd vierfach erhöhten POAF-Risikos und des Mangels an signifikanter Beeinflussung des

Schlaganfall- und Mortalitätsrisikos durch den LAA-Verschluss es weiterhin unsicher bleibt, ob ein prophylaktischer Ausschluss des Herzohrs von der systemischen Zirkulation bei präoperativem Sinusrhythmus bzw. bei nicht mit Vorhofflimmern in Verbindung stehenden Herzeingriffen wirklich erforderlich ist [58].

Letztendlich kann auch mit Hilfe der vorliegenden Studie keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Verschluss des linken Herzohrs auch für Patienten ohne Vorhofflimmern von Nutzen ist, zumal diese Fragestellung nicht Gegenstand der Untersuchung war. An dieser Stelle sei aber mit Blick auf das Vorgehen von Melduni et al. darauf hingewiesen, dass es in der vorliegenden Studie explizit um die Amputation als Methode zum Verschluss des linken Herzohrs geht, während bei Melduni et al. unterschiedliche Verfahren des LAA-Verschlusses, nach dem Propensity-Score-Matching jedoch in 457 der 461 Fälle (99,1%) der LAA-Verschluss mittels Naht oder Klammer-Naht-Gerät, mit in die Analyse aufgenommen wurden [58].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige Arbeiten einen positiven Nutzen des begleitenden LAA-Verschlusses hinsichtlich Schlaganfall- und Sterblichkeitsrisiko bei präoperativem Vorhofflimmern zeigen, der Benefit des prophylaktischen LAA-Verschlusses bei präoperativem Sinusrhythmus aber fraglich bleibt [55-58].

## **4.5 Funktionen des linken Herzohrs und Auswirkungen der Amputation**

Da als mögliche Ursachen für das häufigere Auftreten von frühem POAF bei LAA-Verschluss und präoperativem Sinusrhythmus die Abnahme der LA-Compliance und der Verlust der LAA-Reservoirfunktion genannt wurden, soll an dieser Stelle kurz auf einige in der Literatur angeführte Funktionen des linken Vorhofohrs eingegangen werden, zumal durch LAA-Verschluss bzw. -Amputation diese verloren gehen könnten.

Zum einen ist hier die Assistenz bei der ventrikulären Füllung zu nennen. Bereits 1993 bewerteten Hoit et al. die hämodynamischen Veränderungen im linken Vorhof nach Entfernung des linken Herzohrs bei Hunden mit offenem Brustkorb [59]. Sie zeigten, dass eine Entfernung des linken Herzohrs eine Abnahme der Com-

pliance des kompletten linken Vorhofs zur Folge hat und dass diese Compliance-Verminderung mit signifikanten Veränderungen hinsichtlich der linksventrikulären und linksatrialen Füllung sowie der Vorhoffunktion verbunden ist [59]. Neben Hoit et al. beschäftigten sich auch Hondo et al. mit der LA- und LAA-Compliance [60]. Sie wiesen in ihrer 1995 veröffentlichten Arbeit dem linken Herzohr bei Volumenüberlastung eine höhere Compliance als der linksatrialen Hauptkammer nach. In ihrer Schlussfolgerung beschreiben die Autoren das linke Herzohr als Anhängsel mit beträchtlichem Volumen und stärkerer Dehnbarkeit, das die linksventrikuläre Füllung während der Vorhofkontraktion durch einen Frank-Starling-Mechanismus unterstützt [60].

Zum anderen ist hier die mit der stärkeren Dehnbarkeit verbundene Funktion als linksatriales Reservoir zu nennen. Davis et al., die genauso wie Hondo et al. und Hoit et al. ihre Aussagen auf Untersuchungen an Hundeherzen stützen, bezeichneten in ihrer 1990 veröffentlichten Studie das LAA, dessen Compliance sie auf das 2,6-fache der LA-Compliance bezifferten, als dehnbare Organ mit hoher Reservoirkapazität, das dem gesamten linken Vorhof ermöglicht, sich an physiologische und pathologische Bedingungen anzupassen, wodurch insbesondere bei akuter Volumenzunahme das Lungenkapillarsystem vor sprunghaften Druckanstiegen geschützt wird [61]. Dem pflichteten Tabata et al. in einer 1998 erschienenen Arbeit bei, indem sie dem LAA eine wichtige Rolle in der Reservoirfunktion des linken Vorhofs in Gegenwart einer atrialen Druck- oder Volumenüberlastung zuschreiben [62]. Laut weiterer Autoren ist das LAA nicht zuletzt aufgrund seiner physiologischen Eigenschaften und anatomischen Beziehungen ideal geeignet, um als Dekompressionskammer während der linksventrikulären Systole und zu anderen Zeitpunkten mit hohen linksatrialen Drücken zu wirken [63, 64].

Weiterhin stellt das linke Vorhofohr ein endokrines Organ dar, das große Mengen an atrialem natriuretischem Peptid (ANP) produziert [1]. Beim Menschen hat eine Analyse des ANP-Gehalts an exzidierten Herzohren ergeben, dass sie etwa 30% des kardial vorkommenden atrialen natriuretischen Peptids enthalten [63]. Dabei sind vor allem die Endothelzellen des linken Vorhofohrs auf Produktion und Freisetzung von ANP spezialisiert. Das linke Herzohr, das sowohl als Quelle für ANP als auch als Quelle für B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) fungiert, ist der Haupt-

produzent von ANP im menschlichen Herzen. Die ANP-Konzentration ist in den LAA-Wänden 40-fach höher als in den restlichen freien Vorhofwänden und in den Ventrikeln. Die ANP-Plasmaspiegel sind direkt proportional zur maximalen LAA-Fläche, wobei die Dehnung der LAA-Wand und nicht etwa der Anstieg des linken oder rechten Vorhofdrucks oder die Dehnung der linksatrialen Hauptkammer bei Patienten mit linksseitiger Herzfunktionsstörung der wichtigste Faktor für die Erhöhung der ANP-Plasmakonzentration und damit für die Zunahme der Natriuresis und Diuresis ist [65]. Über die Produktion und Freisetzung von ANP üben die beiden Herzohren somit eine wichtige physiologische Funktion hinsichtlich der Regulierung des intravasalen Volumens aus, wobei eine Vorhofamputation zu einer Salz- und Wasserretention führen kann [1].

Schließlich ist der Einfluss des linken Herzohrs auf die Modulation des Durstgefühls zu erwähnen. Hierzu legt eine bereits 1981 veröffentlichte Arbeit an Schafen nahe, dass das LAA ein Durstgefühl im hypovolämischen Zustand vermittelt [66]. Die dabei untersuchten Schafe erhöhten ihre Wasseraufnahme im Verhältnis zur Menge an proteinfreier und isoosmotischer Flüssigkeit, die aus ihrem Blut durch Ultrafiltration entfernt wurde. Eine solche Verhaltensreaktion war nach LAA-Ausschluss nicht mehr zu beobachten [66].

Angesichts der hier erwähnten Funktionen des linken Herzohrs stellt sich die Frage, welche Auswirkungen sich daraus für den LAA-Verschluss bzw. die LAA-Amputation ergeben. Stöllberger et al. gaben im Jahr 2002 als negative Folgen des LAA-Verlustes die Hemmung des Durstgefühls bei Hypovolämie, die Beeinträchtigung der hämodynamischen Reaktion auf Volumen- oder Druckbelastung, die Abnahme des Herzzeitvolumens sowie die Begünstigung von Herzinsuffizienz an und warnten, dass, anstatt einen Schlaganfall zu verhindern, die Folgen der LAA-Elimination neue Risikofaktoren für einen Schlaganfall schaffen und somit Patienten mit VHF mehr Schaden als Nutzen bringen könnten [67]. In ihrer Schlussfolgerung sprachen sie der LAA-Elimination den Rang einer Alternative zur oralen Antikoagulation ab, solange die genaue physiologische und pathophysiologische Rolle des linken Herzohrs nicht abschließend geklärt ist [67].

Bei all den genannten Funktionen darf prinzipiell nicht außer Acht gelassen wer-

den, dass bislang keine verwertbaren Daten vorliegen, die die langfristigen negativen Folgen eines LAA-Verlustes auf den Menschen belegen. So gehen Hara et al. in ihrer 2009 erschienenen Arbeit unter dem Punkt der hormonellen Funktion des LAA auf Ergebnisse von Yoshihara et al. aus dem Jahr 1998 ein und führen an, dass die bilaterale atriale Appendektomie zu signifikant geringeren ANP-Plasmaspiegeln in der frühen postoperativen Phase führt, dass jedoch bis dato viele Fälle sowohl eines chirurgischen als auch eines perkutanen LAA-Ausschlusses mit Langzeit-Follow-up keinen schädlichen Effekt der LAA-Elimination aufzeigen konnten [68, 69]. Dem schließen sich DeSimone et al. in ihrer 2015 erschienenen Arbeit an und tragen vor, dass eine strenge endokrine Regulation über beide Vorhöfohren erforderlich sein kann und der LAA-Ausschluss langfristig zu ungünstigen Ergebnissen führen kann, dass bisher jedoch keine Studien nachteilige Auswirkungen der LAA-Elimination gezeigt haben [70]. Auch Naksuk et al. stimmen dem zu und führen aus, dass die LAA-Elimination zwar rein theoretisch verschiedene negative Auswirkungen haben kann, dass bis dato jedoch keine Daten vorliegen, die die langfristigen Folgen einer LAA-Elimination oder -Manipulation auf die menschliche Physiologie belegen [71]. Im Vergleich zu Hara, DeSimone und Naksuk et al. gehen Johnson et al. in ihrer 2000 veröffentlichten Arbeit sogar einen Schritt weiter und legen dar, dass sich keine der Funktionen des LAA als wesentliches Merkmal in der klinischen Praxis erwiesen hat [6]. Da der akute LAA-Verschluss zu keiner Veränderung hinsichtlich des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz und u.a. nur zu einem geringen Anstieg des mittleren Blutdrucks führe, besitze das LAA offensichtlich eine nur sehr eingeschränkte Funktion, wohingegen seine Entfernung möglicherweise sehr vorteilhaft sein könne [6]. Auch Amann et al. schließen sich dieser Sichtweise an und betonen, dass es bislang unbekannt ist, ob die angeführten Funktionen des linken Herzhohrs klinisch auch wirklich relevant sind [1]. Wenn man jedoch in Zukunft linke Herzohren in weit größerem Stil amputiere oder verschließe, so sollte man dringend mehr über die Pathophysiologie und über klinische Langzeitergebnisse dieser Interventionen wissen, um auch eventuell später auftretende Nebenwirkungen wie zum Beispiel die Entstehung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz erkennen zu können [1].

In der vorliegenden Arbeit waren die langfristigen Folgen der LAA-Elimination auf

die menschliche Physiologie nicht Gegenstand der Untersuchung, sodass keine Aussage über den Langzeiteffekt der LAA-Amputation getroffen werden kann. In dieser Studie endet der Nachbeobachtungszeitraum etwa drei Monate nach Einschluss des letzten Studienteilnehmers mit der Durchführung der telefonischen Nachbefragung. Auch wird im Zuge dieser mittels Verwendung des standardisierten Stroke Symptom Questionnaire vor allem Wert auf zwischenzeitliche neurologische Ereignisse gelegt, wodurch die restliche klinische Verfassung der Studienteilnehmer vernachlässigt wird. Dem Mangel der vorliegenden Arbeit an Langzeitergebnissen soll im Rahmen der Gesamtstudie mit der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen, die zusätzlich zum Stroke Symptom Questionnaire u.a. Fragen zur klinischen Verfassung, eine Labordiagnostik sowie eine transthorakale Echokardiographie beinhalten, entgegnet werden.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass auf der einen Seite einige Quellen die unterschiedlichen Funktionen des linken Herzohrs hervorheben und sie daher jede Intervention an diesem zurückweisen [1, 59-67], dass auf der anderen Seite jedoch einige Autoren auf die bisher fehlenden Daten zu den Langzeitfolgen der LAA-Elimination auf die menschliche Physiologie hinweisen und sie daher einen solchen Eingriff zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilen wollen [1, 6, 68-71].

#### **4.6 Vergleich mit der Studie von Kanderian et al.**

An dieser Stelle soll nach einer kurzen Übersicht über die im Jahr 2008 veröffentlichte Arbeit von Kanderian et al., die als Vorlage dieser Studie dient, auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Arbeiten eingegangen werden [30].

Ziel der Untersuchung von Kanderian et al. war, die Erfolgsrate unterschiedlicher chirurgischer LAA-Verschlusstechniken zu bestimmen. Dafür wurden insgesamt 137 Patienten identifiziert, an denen im Zeitraum von 1993 bis 2004 im Krankenhaus von Cleveland ein LAA-Verschluss durchgeführt wurde und die postoperativ eine komplette TEE-Untersuchung mitsamt Darstellung des linken Vorhofohrs erhalten haben. Der Verschluss des linken Herzohrs erfolgte in den 137 Fällen entweder mittels Exzision oder Exklusion, wobei die Exklusion entweder mittels Naht

oder Klammer-Naht-Gerät durchgeführt wurde. Neben dem offenliegenden LAA (aufgrund einer Dehiszenz der Naht- oder Klammerreihe) wurden sowohl ein fortbestehender Blutfluss zwischen dem linken Vorhof und dem LAA (trotz des zweidimensionalen Eindrucks eines komplett verschlossenen LAA) als auch ein Reststumpf mit einer Länge von mehr als einem Zentimeter als erfolgloser LAA-Verschluss gewertet. Bei 52 der 137 Probanden (38%) erfolgte der LAA-Verschluss mittels Exzision und die restlichen 85 Probanden (62%) erhielten eine Exklusion, wobei diese in 73 Fällen mittels Naht und in 12 Fällen mittels Klammer-Naht-Gerät durchgeführt wurde. Das wichtigste Ergebnis der Studie war, dass bei insgesamt nur 55 der 137 Probanden (40%) ein erfolgreicher LAA-Verschluss realisiert wurde. Dieser trat wesentlich häufiger bei der Exzision (38/52 bzw. 73%) als unter Verwendung einer Naht (17/73 bzw. 23%) oder eines Klammer-Naht-Geräts (0/12 bzw. 0%) auf. Bei keinem der Patienten mit erfolgloser LAA-Exzision wurde ein Thrombus vorgefunden, während dieser nach frustraner LAA-Exklusion in 28 Fällen (28/68 bzw. 41%) angetroffen wurde. Darüber hinaus erlitten bis zum Zeitpunkt der postoperativen TEE 6 der 55 Patienten mit erfolgreicher LAA-Okklusion (11%) einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke, während es unter den 82 Patienten mit erfolglosem LAA-Verschluss 12 (15%) waren ( $p = 0,61$ ). So beschreiben die Autoren in ihrer Schlussfolgerung die LAA-Exzision als die zuverlässigste Methode der chirurgischen LAA-Verschlusstechniken. Und obwohl ihre Studie die Tendenz zu einer geringeren Schlaganfall- bzw. TIA-Inzidenz unter Patienten mit gelungenem LAA-Verschluss zeige, sei diese nicht statistisch signifikant, am ehesten aufgrund der hier kleinen Stichprobengröße.

Einerseits weisen die Studie von Kanderian et al. und die vorliegende Studie einige Gemeinsamkeiten auf.

Zum einen ist hier der Einschluss von Probanden sowohl mit präoperativem Vorhofflimmern als auch mit präoperativem Sinusrhythmus zu nennen. Während der Anteil an Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern in der Arbeit von Kanderian et al. bei 37% (51/137) liegt, macht er in der vorliegenden Arbeit 21% (23/108) aus. Die Stellung der zusätzlichen LAA-Okklusion in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus wurde bereits an vorheriger Stelle dargelegt (vgl. Kapitel 4.4). Hier soll nur zusammenfassend nochmals erwähnt werden, dass einige Quellen einen

positiven Nutzen des begleitenden LAA-Verschlusses hinsichtlich Schlaganfall- und Sterblichkeitsrisiko bei präoperativem Vorhofflimmern zeigen, der Benefit der prophylaktischen LAA-Okklusion bei präoperativem Sinusrhythmus jedoch bisher fraglich bleibt [55-58].

Zum anderen ist hier die transösophageale Echokardiographie als Methode der Wahl zur Darstellung des LAA sowie zur Darstellung des erfolgreichen LAA-Verschlusses zu nennen. Die Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie hinsichtlich der Visualisierung des linken Vorhofohrs wird in der Literatur von vielen Quellen hervorgehoben, zumal dieses bildgebende Verfahren eine klare Abbildung von Größe, Form und Strömungsmuster des linken Herzhohrs ermöglicht sowie bei der Detektion möglicher Thromben eine wichtige Rolle spielt [2, 63].

Darüber hinaus wird das Auftreten von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken in beiden Studien nur in einem begrenzten Zeitraum postoperativ erfasst. Dieser Zeitraum endet bei Kanderian et al. mit der Durchführung der postoperativen TTE und wird im Mittel mit  $8,1 \pm 12$  Monaten nach Verschluss des linken Herzhohrs angegeben, während er in der vorliegenden Arbeit mit der Durchführung der telefonischen Nachbefragung, etwa drei Monate nach Einschluss des letzten Teilnehmers, endet. Dem Mangel der vorliegenden Arbeit an Langzeitdaten u.a. zum Auftreten von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken soll im Rahmen der Gesamtstudie mit der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen entgegnet werden.

Andererseits gibt es auch einige Unterschiede zwischen der Studie von Kanderian et al. und der vorliegenden Studie.

An erster Stelle ist hier das unterschiedliche Studiendesign zu nennen. Während es sich bei Kanderian et al. um eine retrospektive Studie handelt, handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um ein prospektives Studiendesign. Auf diesen Punkt gehen auch Kanderian et al. unter den Limitationen der Studie ein und führen an, dass durch die mit dem retrospektiven Studiendesign obligat einhergehende Fokussierung auf die 137 Probanden mit postoperativem TEE es zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein könnte, wodurch diese 137 Probanden gar nicht repräsentativ für die gesamte Bevölkerung sein könnten. Interessant wären dem-

nach die Studienergebnisse, wenn alle 2546 Probanden, an denen von 1993 bis 2004 im Krankenhaus von Cleveland ein LAA-Verschluss vorgenommen wurde, eine postoperative TEE erhalten hätten und dadurch mit in die Auswertung hätten aufgenommen werden können.

An zweiter Stelle ist hier die mit den jeweiligen Studienzielen verbundene Berücksichtigung unterschiedlicher Techniken des LAA-Verschlusses zu nennen. Während Kanderian et al. die Erfolgsraten von insgesamt drei verschiedenen Verfahren des LAA-Verschlusses miteinander vergleichen wollte, beschränkte man sich in der vorliegenden Arbeit auf die LAA-Amputation. Folglich gab es in der vorliegenden Studie auch nur eine Definition des misslungenen LAA-Verschlusses und nicht wie bei Kanderian et al. drei verschiedene. Der alleinigen Beschränkung auf die LAA-Amputation in der vorliegenden Studie lagen u.a. die Erkenntnisse von Arbeiten wie Kanderian et al. zugrunde, wonach die Amputation des linken Vorhofohrs die erfolgreichste chirurgische LAA-Okklusionstechnik darstellt. Auch an dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass in der Arbeit von Kanderian et al. keine Begründung geliefert wird, weshalb genau ein Reststumpf von mehr als einem Zentimeter als unvollständige Amputation gilt. Ein Zentimeter stellt in vielen Literaturquellen unumstritten die Grenze zwischen vollständiger und unvollständiger LAA-Okklusion dar (vgl. [7, 30, 77-79]), ohne dass dabei genauer auf die Rationale für diese Definition eingegangen wird.

Darüber hinaus ist hier die unterschiedliche Rate an erfolgreichen Verschlüssen des linken Vorhofohrs zu nennen. Während bei Kanderian et al. nur 38 der insgesamt 52 Amputationen und damit 73% aller Resektionen erfolgreich waren, waren es in der vorliegenden Studie alle 97 Amputationen und damit 100% aller Resektionen, von denen intraoperative TEE-Aufnahmen nach Beendigung der EKZ vorhanden waren. Schlussendlich können nur Vermutungen darüber angestellt werden, weshalb sich beide Arbeiten hinsichtlich ihrer Erfolgsraten bei der LAA-Amputation so unterscheiden. Mögliche Erklärungsansätze sind die mit dem prospektiven Studiendesign der vorliegenden Arbeit verbundene Kenntnis der Chirurgen über die im Anschluss der Amputation stattfindende Erfolgskontrolle oder das über die letzten Jahre und Jahrzehnte gewachsene Bewusstsein für die Notwendigkeit einer vollständigen Amputation des linken Vorhofohrs, um dort in Zu-

kunft die Bildung von kardialen Thromben auch wirklich verhindern zu können.

Neben der besseren Rate an erfolgreichen LAA-Resektionen in der vorliegenden Studie darf jedoch nicht vergessen werden, dass in dieser Studie auch zwei Probanden (2/108 bzw. 1,9%) aufgrund einer LAA-Amputations-bedingten Blutung revidiert werden mussten. Demgegenüber machen Kanderian et al. keinerlei Angaben zur Komplikationsrate, die mit dem Einsatz der drei LAA-Verschlusstechniken im Zusammenhang stand, sondern verweisen in ihrer Einleitung lediglich auf die von Healey et al. getroffene Schlussfolgerung aus der Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie I, wonach der Verschluss des linken Herzohrs sicher ist und er im Zuge von Bypassoperationen durchgeführt werden kann, ohne dabei die Operationsdauer zu verlängern oder die Rate an postoperativen Blutungen zu erhöhen [27].

#### **4.7 Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie III**

Wie eingangs erwähnt, konnte weder die Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie I noch die darauf folgende Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie II Aussagen zur Effektivität des intraoperativen LAA-Verschlusses, sprich zur Reduktion der Schlaganfallinzidenz, treffen [27, 28]. Diese erhofft man sich von der im Jahr 2012 gestarteten Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie III, die sich dieses fehlenden Evidenznachweises annimmt [7].

Allgemein wird die Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie III die bis dato größte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit des LAA-Verschlusses zur Schlaganfallprävention sein. Es handelt sich um eine prospektiv-randomisierte Studie, an der mehrere internationale Zentren teilnehmen und bei der die Fallzahl 4700 Patienten betragen soll. Die primäre Studienhypothese besagt, dass der LAA-Verschluss über einen mittleren Beobachtungszeitraum von vier Jahren zu einer Inzidenzminderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien führt. Dazu werden Probanden mit Vorhofflimmern, die sich eines kardiochirurgischen Routineeingriffs unterziehen und dabei eine Okklusion des linken Herzohrs erhalten, mit Probanden verglichen, an denen im Rahmen ihres routinemäßigen kardiochirurgischen Eingriffs keine Okklusion des linken Herzohrs vorgenommen wird, wobei

in beiden Gruppen die Einnahme oraler Antikoagulantien empfohlen wird. Neben dem primären Endpunkt des ersten Auftretens von Schlaganfällen oder systemischen Embolien über einen mittleren Beobachtungszeitraum von vier Jahren umfassen die sekundären Endpunkte der Studie Ergebnisse hinsichtlich der operativen Sicherheit (zum Beispiel die 30-Tages-Mortalität), die Gesamtmortalität, die Rehospitalisierungsrate infolge eines Herzversagens, die Rate an größeren Blutungen sowie die Herzinfarktrate. In der Versuchsgruppe erfolgt die LAA-Okklusion entweder mittels Amputation und anschließendem Verschluss der Amputationsstelle oder mittels Verschluss durch ein Klammer-Naht-Gerät, wobei die Amputation bevorzugt wird. Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation mit Beteiligung der extrakorporalen Zirkulation unterziehen, werden in die Studie eingeschlossen, wenn sie  $\geq 18$  Jahre alt sind, ein prädiagnostiziertes Vorhofflimmern aufweisen, einen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score  $\geq 2$  vorweisen und ihr Einverständnis schriftlich erteilen.

Das voraussichtliche Studienende wird im Jahr 2022 sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben das Potential, die aktuell noch vorhandene Evidenzlücke zum Thema Schlaganfallprävention durch Verschluss des linken Vorhofohrs im Zuge kardiochirurgischer Eingriffe zu schließen.

## 4.8 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind kritisch zu betrachten.

Zum einen war trotz des prospektiven Studiencharakters die Datenerhebung infolge lückenhafter Dokumentierung oder fehlender Untersuchungen stellenweise nur unvollständig möglich, sodass bei statistischen Berechnungen zu betroffenen Variablen immer nur die gültigen Werte berücksichtigt wurden.

Zum anderen ist der begrenzte postoperative Beobachtungszeitraum zu nennen, welcher mit der telefonischen Nachbefragung, etwa drei Monate nach Einschluss des letzten Probanden, endet. Dem Mangel der vorliegenden Arbeit an Langzeitdaten u.a. zum Auftreten von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken soll im Rahmen der Gesamtstudie mit der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen entgegnet werden.

Weiterhin gilt zu beachten, dass bei einer Gesamtteilnehmerzahl von 108 nur für 97 Probanden intraoperative TEE-Bilder zur Vollständigkeit der LAA-Amputation und damit für den primären Endpunkt der Studie vorhanden waren. Obwohl diese 11 Patienten, zu denen keine intraoperativen TEE-Aufnahmen vorlagen, zum fälligen Erhebungszeitpunkt zugegen waren, können die Gründe für das Fehlen der Bilder nicht genau wiedergegeben werden. Die benötigten Daten bzw. Bilder waren kurz nach dem jeweiligen kardiochirurgischen Eingriff in dem dafür vorhergesehenen Protokoll nicht aufzufinden. Da jedoch das Gewebe der amputierten linken Vorhofohren vor allem für die weitere Analyse im Zuge der Gesamtstudie von besonderem Interesse war, wurden diese 11 Teilnehmer auch in die Auswertung dieser Teilarbeit mit aufgenommen.

Darüber hinaus handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine unizentrische Studie. Es wurden demnach nur Patienten aus dem Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg in die Studie eingeschlossen, sodass unklar bleibt, ob die ermittelten Ergebnisse auch repräsentativ für die gesamte Bevölkerung sind.

Eine weitere Einschränkung der Studie ergibt sich aus dem Fehlen einer Kontrollgruppe, welche vor allem im Hinblick auf das postoperative Auftreten von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken von Interesse gewesen wäre. Hauptziel dieser Arbeit war jedoch die Evaluation der Vollständigkeit der LAA-Amputation, sodass basierend auf diesen Ergebnissen eine prospektiv-randomisierte Studie initiiert werden kann, die sich speziell mit der postoperativen Schlaganfall- bzw. TIA-Inzidenz beschäftigt.

Schließlich gilt zu beachten, dass an der Ermittlung relevanter Daten viele Personen beteiligt waren. So wurden beispielsweise die intraoperativen TEE-Untersuchungen von unterschiedlichen Kardioanästhesisten durchgeführt oder Entlass- bzw. Verlegungsbriefe von verschiedenen Ärzten verfasst, sodass gleiche Sachverhalte unterschiedlich interpretiert werden konnten und daher eine gewisse Varianz hinsichtlich der gewonnenen Daten berücksichtigt werden muss.

## 5 Zusammenfassung

---

Diese prospektive Studie befasst sich mit der Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Vorhofohrs im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe. Grundlage der Studie bildet die Annahme, dass das linke Vorhofohr als zentrale Struktur hinsichtlich der Bildung kardialer Thromben bei Patienten mit Vorhofflimmern eine führende Rolle bei der Entstehung von zerebrovaskulären Insulten einnimmt und somit nur vollständige Amputationen des linken Vorhofohrs wirklichen Schutz vor systemischen Thromboembolien bieten können. Dazu wurden prä-, peri- und postoperative Daten von insgesamt 108 Patienten erfasst, die sich von Juni 2016 bis März 2017 am Universitätsklinikum Würzburg einer kardiochirurgischen Operation unterzogen haben und dabei eine Amputation des linken Vorhofohrs erhalten haben.

Besondere Aufmerksamkeit galt dabei der TEE, mit deren Hilfe intraoperativ und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation die Größe eines eventuell vorhandenen LAA-Reststumpfes gemessen wurde. Unter Verwendung der von Kanderian et al. angewandten Definition, wonach ein Reststumpf mit einer Länge von mehr als einem Zentimeter einer inkompletten Amputation entspricht, konnte gezeigt werden, dass keine der 97 Resektionen, von denen intraoperative TEE-Bilder vorlagen, unter die Definition einer unvollständigen Amputation fiel [30]: Bei 64 der 97 Probanden war an der früheren Resektionsstelle überhaupt kein messbarer Reststumpf mehr zu erkennen und bei den verbliebenen 33 Probanden lagen jeweils Reststümpfe vor, die allesamt kleiner als ein Zentimeter waren.

Die Schlussfolgerung dieser Studie lautet, dass die LAA-Amputation eine äußerst erfolgreiche Methode zum Verschluss des linken Vorhofohrs darstellt und mit der hier beobachteten 100%-igen Verschlussrate weitaus erfolgreicher ist, als sie in der Literatur, u.a. bei Kanderian et al., beschrieben wird [30]. Neben der stellenweise lückenhaften Dokumentation liegen weitere Limitationen dieser Studie vor, weshalb die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch zu betrachten sind. Dennoch legen sie nahe, dass die LAA-Amputation ein wesentlich erfolgreicherer Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs darstellt als bisher angenommen.

Abgesehen von Erkenntnissen zur Sicherheit und Durchführbarkeit konnten weder die Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie I noch die darauf folgende Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie II Aussagen zum Benefit der LAA-Okklusion, sprich zur Reduktion der Schlaganfallinzidenz, treffen [27, 28]. Auch anhand der vorliegenden Studie kann der Nutzen eines LAA-Verschlusses nur bedingt beurteilt werden. Dies liegt vor allem in der hier geringen Fallzahl von nur 108 Probanden, dem begrenzten Beobachtungszeitraum postoperativ sowie dem Fehlen einer Kontrollgruppe begründet. Finale Daten zur Wirksamkeit des LAA-Verschlusses erhofft man sich von der im Jahr 2012 gestarteten Left-Atrial-Appendage-Occlusion-Studie III [7]. Dabei handelt es sich um eine prospektiv-randomisierte Studie, deren Fallzahl 4700 Patienten betragen soll und die über einen mittleren Beobachtungszeitraum von vier Jahren einen Rückgang in der Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien durch Okklusion des linken Vorhofohrs belegen soll [7]. Das voraussichtliche Studienende wird im Jahr 2022 sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben das Potential, die momentan noch vorhandene Evidenzlücke zum Thema Schlaganfallprävention durch Verschluss des linken Vorhofohrs im Zuge kardiochirurgischer Eingriffe zu schließen.

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Ammann, P., R. Brenner, und D. Altmann, *Verschluss von Vorhofohren: nützliche Alternative zur oralen Antikoagulation?* Schweiz Med Forum, 2013. **13**(49): S. 1013-6.
2. Crystal, E., et al., *Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft for long-term stroke prevention.* Am Heart J, 2003. **145**(1): p. 174-8.
3. Aumüller, G., *Duale Reihe Anatomie.* 1. Aufl. 2007, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. S. 572.
4. Douglas, Y.L., et al., *Histology of vascular myocardial wall of left atrial body after pulmonary venous incorporation.* Am J Cardiol, 2006. **97**(5): p. 662-70.
5. Wang, Y., L. Di Biase, R.P. Horton, T. Nguyen, P. Morhanty, and A. Natale, *Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(9): p. 973-82.
6. Johnson, W.D., A.K. Ganjoo, C.D. Stone, R.C. Srivivas, and M. Howard, *The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications.* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(6): p. 718-22.
7. Whitlock, R., et al., *Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III.* Ann Cardiothorac Surg, 2014. **3**(1): p. 45-54.
8. Arastéh, K., *Duale Reihe Innere Medizin.* 3. Aufl. 2012, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. S. 131.
9. Herold, G., *Innere Medizin.* Ausg. 2015, Köln: Gerd-Herold-Verlag. S. 288-9.
10. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2015. **370**(26): p. 2478-86.
11. Mohammed, I., A. Mohmand-Borkowski, J.F. Burke, and P.R. Kowey, *Stroke prevention in atrial fibrillation.* J Cardiovasc Med, 2012. **13**(2): p. 73-85.
12. Proietti, R., et al., *Novel nonpharmacologic approaches for stroke prevention in atrial fibrillation: results from clinical trials.* Med Devices, 2015. **8**(12): p. 103-14.
13. LaPar, D.J., et al., *Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs.* Ann Thorac Surg, 2014. **90**(2): p. 527-33.
14. Rostagno, C., et al., *Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(6): p. 952-8.
15. Selim, M., *Perioperative stroke.* N Engl J Med, 2007. **356**(7): p. 706-13.
16. Villareal, R.P., et al., *Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary*

- artery bypass surgery*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): p. 742-8.
17. Mariscalco, G., et al., *Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival*. Circulation, 2008. **118**(16): p. 1612-8.
  18. Horwich, P., K.J. Buth, and J.-F. Légaré, *New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery*. J Card Surg, 2013. **28**(1): p. 8-13.
  19. Blackshear, J.L., and J.A. Odell, *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(2): p. 755-9.
  20. Khurram, I.M., et al., *Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2013. **10**(12): p. 1843-9.
  21. Goldstein, L.B., et al., *Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association*. Circulation, 2001. **103**(1): p. 163-82.
  22. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
  23. Ostermayer, S.H., et al., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(1): p. 9-14.
  24. Onalan, O., and E. Crystal, *Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation*. Stroke, 2007. **38**(2 Suppl): p. 624-30.
  25. Hanke, T., H.-H. Sievers, N. Doll, und T. Weimar, *Operative Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs bei Patienten mit Vorhofflimmern. Indikationen, Techniken und Ergebnisse*. Herzschr Elektrophys, 2013. **24**(1): S. 53-7.
  26. Stöllberger, C., G. Ernst, and J. Finsterer, *Is the left atrial appendage our most lethal attachment?* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **18**(5): p. 625-6.
  27. Healey, J.S., et al., *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, 2005. **150**(2): p. 288-93.
  28. Whitlock, R.P., et al., *Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II)*. Can J Cardiol, 2013. **29**(11): p. 1443-7.
  29. Katz, E.S., T. Tsiamtsiouris, R.M. Applebaum, A. Schwartzbard, P.A. Tunick, and I. Kronzon, *Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(2): p. 468-

- 71.
30. Kanderian, A.S., A.M. Gillinov, G.B. Pettersson, E. Blackstone, and A.L. Klein, *Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(11): p. 924-9.
31. Sievers, H.H., *Excision or exclusion of left atrial appendage?* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(1): p. 136-7.
32. Berger, K., H.W. Hense, A. Rothdach, B. Weltermann, and U. Keil, *A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations*. Neuroepidemiology, 2000. **19**(5): p. 245-57.
33. Classen, M., V. Diehl, K. Kochsiek, M. Böhm, M. Hallek, W. Schmiegel, *Innere Medizin*. 6. Aufl. 2009, München: Elsevier-Verlag.
34. Hahn, J.-M., *Checkliste Innere Medizin*. 7. Aufl. 2013, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. S. 447.
35. Baenkler, H.-W., *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3. Aufl. 2014, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. S. 72.
36. Piper, W., *Innere Medizin*. 1. Aufl. 2007, Heidelberg: Springer-Verlag. S. 190-1.
37. Greim, C.-A., und N. Roewer, *Transösophageale Echokardiographie für Intensivmediziner und Anästhesisten*. 3. Aufl. 2011, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.
38. Thelen, M., R. Erbel, K.-F. Kreitner, und J. Barkhausen, *Bildgebende Kardiagnostik mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. 1. Aufl. 2007, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.
39. Wilkenschhoff, U., und I. Kruck, *Handbuch der Echokardiografie*. 6. Aufl. 2017, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.
40. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713.
41. Flachskampf, F.A., *Praxis der Echokardiografie – Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. 3. Aufl. 2011, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. S. 312.
42. Hogue, C.W. Jr., L.L. Creswell, D.D. Gutterman, and L.A. Fleisher, *Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery*.

- Chest, 2005. **128**(2 Suppl): p. 9S-16S.
43. Creswell, L.L., R.B. Schuessler, M. Rosenbloom, and J.L. Cox, *Hazards of postoperative atrial arrhythmias*. Ann Thorac Surg, 1993. **56**(3): p. 539-49.
44. Bramer, S., A.H. van Straten, M.A. Soliman Hamad, E. Berreklouw, E.J. Martens, and J.G. Maessen, *The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(2): p. 443-9.
45. Almassi, G.H., S.A. Pecsí, J.F. Collins, A.L. Shroyer, M.A. Zenati, and F.L. Grover, *Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the Randomized On Versus Off Bypass trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(1): p. 93-102.
46. Kollar, A., S.D. Lick, K.N. Vasquez, and V.R. Conti, *Relationship of atrial fibrillation and stroke after coronary artery bypass graft surgery: when is anticoagulation indicated?* Ann Thorac Surg, 2006. **82**(2): p. 515-23.
47. Mathew, J.P., et al., *A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1720-9.
48. Tulla, H., M. Hippeläinen, A. Turpeinen, O. Pitkänen, and J. Hartikainen, *New-onset atrial fibrillation at discharge in patients after coronary artery bypass surgery: short- and long-term morbidity and mortality*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **48**(5): p. 747-52.
49. Rostagno, C., C. Blanzola, F. Pinelli, A. Rossi, E. Carone, and P.L. Stefàno, *Atrial fibrillation after isolated coronary surgery. Incidence, long term effects and relation with operative technique*. Heart Lung Vessel, 2014. **6**(3): p. 171-9.
50. Stamou, S.C., et al., *Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome*. Stroke, 2001. **32**(7): p. 1508-13.
51. Hedberg, M., P. Boivie, and K.G. Engström, *Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(2): p. 379-87.
52. Frye, R.L., R. Kronmal, H.V. Schaff, W.O. Myers, and B.J. Gersh, *Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience. The participants in the Coronary Artery Surgery Study*. Int J Cardiol, 1992. **36**(2): p. 213-21.
53. Di Biase, L., et al., *Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 531-8.

54. Beigel, R., N.C. Wunderlich, S.Y. Ho, R. Arsanjani, and R.J. Siegel, *The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(12): p. 1251-65.
55. Tsai, Y.-C., K. Phan, S. Munkholm-Larsen, D.H. Tian, M. La Meir, and T.D. Yan, *Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **47**(5): p. 847-54.
56. Friedman, D.J., et al., *Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery*. JAMA, 2018. **319**(4): p. 365-74.
57. Yao, X., et al., *Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery*. JAMA, 2018. **319**(20): p. 2116-26.
58. Melduni, R.M., et al., *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, 2017. **135**(4): p. 366-78.
59. Hoit, B.D., Y. Shao, L.-M. Tsai, R. Patel, M. Gabel, and R.A. Walsh, *Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling*. Circ Res, 1993. **72**(1): p. 167-75.
60. Hondo, T., et al., *The role of the left atrial appendage. A volume loading study in open-chest dogs*. Jpn Heart J, 1995. **36**(2): p. 225-34.
61. Davis, C.A. 3rd, J.C. Rembert, and J.C. Greenfield Jr., *Compliance of left atrium with and without left atrium appendage*. Am J Physiol, 1990. **259**(4 Pt 2): H1006-8.
62. Tabata, T., et al., *Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery*. Am J Cardiol, 1998. **81**(3): p. 327-32.
63. Al-Saady, N.M., O.A. Obel, and A.J. Camm, *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): p. 547-54.
64. Sakellaridis, T., et al., *Left atrial appendage exclusion – Where do we stand?* J Thorac Dis, 2014. **6**(Suppl 1): p. S70-7.
65. Bartus, K., et al., *Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide changes after epicardial percutaneous left atrial appendage suture ligation using LARIAT device*. J Physiol Pharmacol, 2017. **68**(1): p. 117-23.
66. Zimmerman, M.B., E.H. Blaine, and E.M. Stricker, *Water intake in hypovolemic sheep: effects of crushing the left atrial appendage*. Science, 1981. **211**(4481): p.

- 489-91.
67. Stöllberger, C., J. Finsterer, G. Ernst, and B. Schneider, *Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism in atrial fibrillation?* *Z Kardiol*, 2002. **91**(5): p. 376-9.
68. Hara, H., et al., *Is the left atrial appendage more than a simple appendage?* *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009. **74**(2): p. 234-42.
69. Yoshihara, F., et al., *Atrial natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the maze procedure.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **116**(2): p. 213-9.
70. DeSimone, C.V., P. Gaba, J. Tri, F. Syed, A. Noheria, and S.J. Asirvatham, *A review of the relevant embryology, pathohistology, and anatomy of the left atrial appendage for the invasive cardiac electrophysiologist.* *J Atr Fibrillation*, 2015. **8**(2): p. 81-7.
71. Naksuk, N., D. Padmanabhan, V. Yogeswaran, and S.J. Asirvatham, *Left atrial appendage: embryology, anatomy, physiology, arrhythmia and therapeutic intervention.* *JACC Clin Electrophysiol*, 2016. **2**(4): p. 403-12.
72. Connolly, S.J. et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med*, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
73. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* *N Engl J Med*, 2011. **365**(10): p. 883-91.
74. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med*, 2011. **365**(11): p. 981-92.
75. R Core Team (2018). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
76. Mohanty, S., et al., *Arrhythmogenicity and thrombogenicity of the residual left atrial appendage stump following surgical exclusion of the appendage in patients with atrial fibrillation.* *J Cardiovasc Elektrophysiol*, 2019. **30**(3): p. 339-47.
77. Lee, R., et al., *A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision.* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **152**(4): p. 1075-80.
78. Osmancik, P., et al., *Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device.* *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. **26**(6): p. 919-25.
79. Emmert, M.Y., et al., *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, 2014. **45**(1): p. 126-31.
80. Yadava, M., A.B. Hughey, and T.C. Crawford, *Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates.* Heart Fail Clin, 2016. **12**(2): p. 299-308.
81. Aranki, S.F., et al., *Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources.* Circulation, 1996. **94**(3): p. 390-7.
82. Almassi, G.H., et al., *Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event?* Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 501-11.
83. Banach, M., et al., *Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report.* Circ J, 2006. **70**(4): p. 438-41.
84. Mariscalco, G., and K.G. Engström, *Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(6): p. 1871-6.
85. Ahlsson, A., E. Fengsrud, L. Bodin, and A. Englund, *Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality.* Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **37**(6): p. 1353-9.
86. Auer, J., T. Weber, R. Berent, C.K. Ng, G. Lamm, and B. Eber, *Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery.* J Card Surg, 2005. **20**(5): p. 425-31.
87. Leitch, J.W., D. Thomson, D.K. Baird, and P.J. Harris, *The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **100**(3): p. 338-42.

# Anhang: Fallzahlgutachten

---



## Biometrisches Gutachten für das Versuchsvorhaben "Prospektive Observationsstudie zur Vollständigkeit der Amputation des linken Vorhofohrs "

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Schätzung der Prävalenz der unvollständigen Amputation des linken Vorhofohrs. Diese wird intraoperativ mittels transoesophagealer Echokardiographie überprüft. Eine Restlänge des Appendix von mehr als einem Zentimeter wird dabei als unvollständige Amputation definiert.

Kanderian *et al.*<sup>1</sup> weisen in ihrer Studienpopulation eine vollständige Amputation des linken Vorhofohrs in 73% der Fälle nach (Tabelle 2). Eine unvollständig Amputation tritt mit einer Prävalenz von 27% auf.

Um mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit eine Prävalenz von 0.27 innerhalb eines Konfidenzintervalls der Länge 0.2 (untere Konfidenzgrenze 0.18%, obere Konfidenzgrenze 0.38) nachweisen zu können, wird eine Fallzahl von  $N = 84$  Patienten benötigt.

Die Fallzahlplanung wurde mit Pass, Version 11, durchgeführt.

Würzburg, den 21. Juni 2016

Carolin Malsch

---

<sup>1</sup>Kanderian, A.S., et al., *Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(11): p. 924-9

# Danksagung

---

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg und meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Schimmer, für die hervorragende Betreuung und ständige Hilfsbereitschaft. Sein Einsatz hat maßgeblich dazu beigetragen, diese Arbeit vorantreiben und fertigstellen zu können.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dr. med. Constanze Bening für die Möglichkeit, in ihrem Projekt mitarbeiten zu können, sowie ihrer Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die stete Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich besonders bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben und ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.