

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh

**Langzeiteffekte der Vorhofohramputation im Rahmen einer
kardiochirurgischen Operation bezogen auf Unterschiede bei Patienten
und Patientinnen mit Vorhofflimmern und Sinusrhythmus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Jonathan Mederer
aus Würzburg

Würzburg, Januar 2022



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

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Haring

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2022

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologische Bedeutung des Vorhofflimmerns (VHF)	1
1.2 Linkes Vorhofohr (LAA)	2
1.3 VHF – Definition und Einteilung	2
1.4 Therapieverfahren zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei VHF	3
1.4.1 Medikamentöse Embolie-Prophylaxe	3
1.4.2 LAA-Verschlussverfahren	3
1.5 Problemstellung und Zielsetzung	5
2 Studienpopulation und Methodik	6
2.1 Studiendesign	6
2.2 Ethikvotum	6
2.3 Studienpopulation	6
2.4 Datenerhebung	8
2.5 Datenschutz	10
2.6 Einteilung des Gesamtkollektivs in die SR- und VHF-Gruppe	10
2.7 Primäre und sekundäre Endpunkte	11
2.8 Statistik	11
3 Ergebnisse	14
3.1 Präoperative Parameter	14
3.1.1 Demografische Daten	14
3.1.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	15
3.1.3 Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren	17
3.1.4 Kardiale Funktion zum Zeitpunkt der Aufnahme	19
3.1.5 Präoperative Medikation	22
3.2 Intraoperative Parameter	25
3.2.1 Art der Operation	25
3.2.2 Art der Klappenoperation	27
3.2.3 Weitere Operationsverfahren und Prozeduren	28
3.3 Postoperative Parameter	28
3.3.1 Postoperative Verlaufsdaten	29
3.3.2 Postoperative Rhythmusanalyse	31
3.3.3 Postoperative Medikation	31

3.4	Follow-up Parameter – primäre Endpunkte.....	35
3.4.1	Zerebrovaskuläre Ereignisse	35
3.4.2	Kardiovaskuläre Ereignisse	37
3.4.3	Mortalität	38
3.5	Analysen des Herzrhythmus im Verlauf – sekundäre Endpunkte I	42
3.5.1	Rhythmusanalyse zum Zeitpunkt des Follow-ups	42
3.5.2	Rhythmusanalysen in der SR-Gruppe	42
3.5.3	Rhythmusanalysen in der VHF-Gruppe.....	44
3.6	Analyse der Medikamentenverordnung im Verlauf – sekundäre Endpunkte II	48
3.6.1	Medikation im Follow-up	48
3.6.2	Medikamentenverschreibung in der SR-Gruppe im Verlauf	52
3.6.3	Medikamentenverschreibung in der VHF-Gruppe im Verlauf	54
3.7	Einflussfaktoren auf die Mortalität im Follow-up.....	55
3.7.1	Präoperative Parameter.....	56
3.7.2	Intraoperative Parameter	62
3.7.3	Postoperative Parameter – stationäre Verlaufsdaten	63
3.7.4	Mehrfaktorielle risikostratifizierte Cox-Regression.....	64
4	Diskussion	69
4.1	Studienpopulation.....	70
4.1.1	Präoperative Parameter.....	70
4.1.2	Intraoperative Parameter	71
4.2	Follow-up Parameter – primäre Endpunkte.....	71
4.2.1	LAA-Amputation und zerebrovaskuläre Ereignisse	71
4.2.2	LAA-Amputation und Mortalität.....	74
4.2.3	Vergleich der Studienergebnisse mit LAAOS III	77
4.3	Sekundäre Endpunkte.....	79
4.3.1	Einfluss von POAF auf den Langzeitrhythmus	79
4.3.2	Einfluss einer begleitenden MAZE-Prozedur auf den Langzeitrhythmus	81
4.3.3	LAA-Amputation und Medikamentenverordnung	83
4.4	Limitationen der Studie.....	85
4.5	Ausblicke der LAA-Amputation.....	87
5	Zusammenfassung	89
6	Literaturverzeichnis	90

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Fragebögen

V Danksagung

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Bedeutung des Vorhofflimmerns (VHF)

2010 betrug die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit VHF laut einer Studie von Chugh et al. weltweit rund 33,5 Millionen [1]. In Zukunft muss mit einem weiter steigenden Aufkommen gerechnet werden. Schätzungen für die Europäische Union gehen für 2030 von 14–17 Millionen zu behandelnden VHF-Fällen aus [2-4]; für die Vereinigten Staaten liegt die Prognose bis 2030 bei 12 Millionen Fälle [5].

Das Risiko an VHF zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Während es für Menschen im Alter von 50–59 Jahren bei 1,5 % liegt, beträgt es für 80–89-Jährige 23,5 %. Durch VHF erhöht sich das Risiko für einen kardiogenen Schlaganfall um das Fünffache. Das Risiko zu versterben stieg in der *Framingham Heart Study* bei betroffenen Frauen während der 40-jährigen Nachbeobachtung um das Zweifache und bei Männern um das 1,5-Fache im Vergleich zu Personen ohne VHF [1, 6-8]. Die jährliche Schlaganfall-Inzidenz beträgt in Deutschland laut dem Erlanger Schlaganfall-Register circa 270 000 Fälle [9].

Viele Studien identifizierten VHF – auch aufgrund seiner Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen – als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität [8, 10, 11]. Risikofaktoren für VHF sind neben dem Alter der Betroffenen vor allem Herzerkrankungen (z. B. kardiale Ischämie, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie) sowie arterielle Hypertonien und Diabetes mellitus [1, 12, 13].

Zwischen 2005 und 2012 untersuchten Wang et al. 620 Patienten und Patientinnen nach einer Operation (OP) der Aortenklappe und identifizierten VHF als unabhängigen Risikofaktor für die kurz- und langfristige Mortalität [14]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Saxena et al. bei Bypass operierten Patienten und Patientinnen mit präoperativem VHF [15]. In diesem Kontext ist es interessant, wie sich eine zusätzliche Amputation des linken Vorhofohres (engl. *left atrial appendage*, LAA) bei einem kardiochirurgischen Eingriff auf das Outcome auswirkt. Schon seit 1947 [16] beschäftigt sich die medizinische Forschung mit der Frage, ob ein LAA-Verschluss während eines herzchirurgischen Eingriffs, das thrombogene Risiko verringern und die Schlaganfallrate reduzieren kann [17-19].

Mehrere Studien belegen, dass bei Personen mit VHF die linksatriale Bildung von Thromben in bis zu 90 % der Fälle im LAA stattfindet [20, 21]. Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 ist bei circa 10 % der Patienten und Patientinnen mit VHF (n=20.000) ein LAA-Thrombus nachweisbar [22].

1.2 Linkes Vorhofohr (LAA)

Das LAA ist eine Aussackung des linken Vorhofs mit einem Füllvolumen von 5–15 ml bei Menschen mit Sinusrhythmus (SR). Aufgrund seiner Morphologie werden vier LAA-Gruppen (*Cactus type*, *Chicken Wing type*, *Wind Sock type*, *Cauliflower type*) unterschieden [23]. Das LAA ist von zahlreichen Musculi pectinati durchzogen und über eine fingerförmige, schmale Öffnung mit dem linken Vorhof verbunden [24]. Aufgrund der schmalen anatomischen Brücke kommt es bei rhythmogenen Kontraktionsstörungen (z. B. VHF) zu einer Stagnation des Blutes im LAA. Die daraus resultierende erhöhte Thrombus-Wahrscheinlichkeit steigert auch das Risiko für einen Apoplex [25].

Das LAA ist mitverantwortlich für die Volumenregulation. Bei erhöhtem Druck im linken Vorhof dient es als zusätzliches Reservoir. Als Teil des Vorhofs ist es zudem an der Bildung des Atrialen natriuretischen Peptids (ANP) beteiligt. Die ANP-Freisetzung wirkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) der Niere und über die Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes auf den Blutdruck und die Gefäßwandspannung [21, 26, 27]. Weiter gibt es Hinweise, dass das LAA als elektrischer Trigger für VHF und Vorhofftachykardien dienen kann [28-30].

1.3 VHF – Definition und Einteilung

VHF ist eine Herzrhythmusstörung, die durch drei Kriterien im Elektrokardiogramm (EKG) definiert wird. Dazu zählen sichtbare irreguläre RR-Intervalle ohne wiederholende Muster, fehlende P-Wellen und eine variable atriale Zykluslänge <200 ms [4, 31]. Zu den potentiell auftretenden Symptomen gehören Schlafstörungen, Palpitationen oder Atemnot und eine damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität [2, 4, 32].

Nach den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) aus dem Jahr 2020 werden fünf VHF-Typen unterschieden:

- Erstmalig diagnostiziertes VHF: VHF unabhängig von der Dauer, der Schwere oder den Symptomen.
- Paroxysmales VHF: VHF das innerhalb von 48 h bis zu maximal 7 d spontan sistiert, wobei die Wahrscheinlichkeit nach 48 h deutlich geringer wird.
- Persistierendes VHF: VHF, das länger als 7 d anhält oder durch Kardioversion elektrisch/medikamentös beendet wurde.
- *Long standing persistend* VHF; VHF, das schon seit über einem Jahr bestand, bevor eine rhythmuskontrollierende Therapie eingeleitet wurde.

- Permanentes VHF: VHF, das von der erkrankten Person und dem Arzt oder der Ärztin akzeptiert wird und bei dem keine rhythmuskontrollierenden Interventionen mehr erfolgten [2, 4].

1.4 Therapieverfahren zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei VHF

1.4.1 Medikamentöse Embolie-Prophylaxe

Die orale Antikoagulation stellt aktuell die häufigste Behandlungsmethode zur Reduktion des Schlaganfallrisiko bei Patienten und Patientinnen mit VHF dar [33]. Bis 2009 waren nur konventionelle Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf dem Markt. Diese wirken zwar effektiv gegen Thrombembolien, besitzen jedoch eine geringe therapeutische Breite und bedürfen einer engen Überwachung [4, 34, 35]. Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK, z. B. Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) sind nach der aktuellen Studienlage vergleichbar effektiv und sicher wie VKA, ohne die beschriebenen Nachteile aufzuweisen [4, 36-40]. Aufgrund der langfristigen Wirksamkeit zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thrombembolien werden orale Antikoagulantien (OAK) bei VHF in den aktuellen Leitlinien der ESC (2020) mit der Empfehlung I-A geführt [2, 4].

Aufgrund der damit einhergehenden Probleme (lebenslange Medikamenteneinnahme, ein erhöhtes Blutungsrisiko, vergleichsweise hohe Kosten, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten) werden VKA und NOAK nicht in ausreichendem Maße verschrieben und eingenommen. Ein erheblicher Teil der Patienten und Patientinnen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko wird nicht bzw. nicht ausreichend behandelt [41-43].

Das Ausschalten des LAA besonders in den Fällen, in denen die Risiko-Nutzen-Abwägung gegen eine orale Antikoagulation spricht [4] ist ein alternatives Therapiekonzept, das zukünftig die Versorgung von VHF-Patienten und Patientinnen verbessern könnte.

1.4.2 LAA-Verschlussverfahren

Es werden prinzipiell zwei verschiedene Methoden angewendet, um das LAA zu verschließen: zum einen der minimal invasive perkutane LAA Verschluss und zum anderen der chirurgische LAA Verschluss im Setting einer Operation am offenen Herzen.

In den vergangenen Jahren hat sich der perkutane LAA-Verschluss zunehmend etabliert. Von den entwickelten Implantationssystemen werden der WATCHMAN®-Okkluder und der Amplatzer® Cardiac Plug am häufigsten verwendet. Bei diesen Verfahren wird ein Okkluder mittels Katheter transfemoral oder transepikardial im LAA implantiert. In der

PROTECT AF-Studie erwies sich ein LAA-Verschluss mittels Watchman® Okkluder bezüglich der Wirksamkeit bei der Schlaganfallreduktion bei VHF gegenüber einer Warfarin-Therapie als überlegen [44-46]. Es folgten zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien, die belegen, dass verschiedene perkutane LAA-Okklusionsgeräte eine Alternative zur oralen Antikoagulation bei ausgewählten Personengruppen darstellen [43, 44]. Laut der LARIAT-Studie sinkt bei einer LAA-Okklusion im Vergleich zur OAK-Therapie im 5-Jahres-Outcome das relative Risiko (RR) bei VHF um 81 % für Thrombembolien und von 78 % für Blutungen [47]. Trotz dieses Erfolges ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem perkutanen Verschluss um einen Eingriff handelt, bei dem zahlreiche Komplikationen (z. B. starke Blutungen, Herzperforationen, Embolien, Perikardergüsse) auftreten können [42].

Ein chirurgischer Verschluss bietet sich im Rahmen einer kardiochirurgischen OP an. Zu den verwendeten Methoden zählen eine Exklusion durch Übernähung von innen oder außen, ein Zubinden mittels Knotenverschluss, ein Verschluss mittels Klammernahtgerät oder eine Amputation. Die Exklusion durch Übernähung erwies sich aufgrund der erhöhten Gefahr einer Rekanalisation als ineffektiv [44, 48]. Kanderian et al. identifizierten bei dem Vergleich chirurgischer Techniken die chirurgische Amputation als effektivste Methode zur Vermeidung eines persistierenden Blutflusses zwischen dem linken Vorhof und dem LAA [49-51].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 fand keinen eindeutigen Nutzen für den chirurgischen LAA-Verschluss begleitend zu einer Herz-OP. Dies führten Dawson et al. u. a. auf die geringe Verschlussrate von 55–66 % zurück [52]. In weiteren Studien häuften sich jedoch die Belege für den langfristigen Nutzen des LAA-Verschluss bei Patienten und Patientinnen mit VHF [44].

Die Metaanalyse von Tsai et al. sorgte schließlich dafür, dass der LAA-Verschluss in die *Guidelines der Society of Thoracic Surgeons* (Empfehlung Klasse IIA [53]) und ESC (Empfehlung Klasse IIB [4]) aufgenommen wurde. In diese Metaanalyse wurden sieben relevante Studien (n=3653) zur Schlaganfallhäufigkeit und Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit VHF aufgenommen. Die Hälfte der untersuchten Fälle erhielt einen LAA-Verschluss während einer Herz-OP; bei der anderen Hälfte wurde kein LAA-Verschluss durchgeführt. Nach 30 d lag die Schlaganfallhäufigkeit bei 0,95 % vs. 1,9 %, (p=0,005) und im Follow-up nach 1–12 Jahren bei 1,4 % vs. 4,1 % (p=0,001). Die Gesamtmortalität betrug 1,9 % vs. 5 % (p=0,0003). Trotz der vielversprechenden Daten

fehlten bis 2021 Studien, die den Langzeiteffekt mit einer ausreichenden Power untersuchten [54, 55]. Diese Forschungslücke adressiert die im Juli 2012 gestartete *Left Atrial Appendage Occlusion Study* (LAAOS) III-Studie. Die Vorgängerstudien LAAOS I und II konnten die Effektivität des LAA-Verschlusses im Rahmen einer Herz-OP noch nicht belegen, jedoch zeigen, dass der Eingriff sicher durchführbar ist [56, 57].

Die im Juni 2021 veröffentlichte LAAOS III-Studie von Whitlock et al. ist die erste prospektive randomisierte Studie, die belegt, dass ein LAA-Verschluss während einer kardiochirurgischen OP bei Patienten und Patientinnen mit VHF zusätzlich zu einer oralen Antikoagulation das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien signifikant reduziert [55].

1.5 Problemstellung und Zielsetzung

Verschiedene Studien belegen einen positiven Effekt des LAA-Verschlusses bei Patienten und Patientinnen mit VHF im Rahmen einer kardiochirurgischen OP bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse und Mortalität [54-58]. Der Nutzen einer solchen Intervention für Patienten und Patientinnen mit präoperativem SR bleibt jedoch fraglich [56-60].

Die LAAOS I-Studie, die diese Fragestellung auch zum Teil thematisiert, konnte keinen solchen Effekt nachweisen. In die Studie wurden u. a. Patienten und Patientinnen mit einem CHADS2 Score >2 aufgenommen die ein erhöhtes VHF-Risiko aufwiesen [57]. Laut Chua et al. kann der CHADS2- und CHA2DS2-VASc-Scores helfen, Fälle mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines VHF nach einer Herz-OP zu identifizieren [61]. In verschiedenen Studien trat mit einer Häufigkeit von 10–65 % ein postoperatives Vorhofflimmern (POAF) auf [62-64]. Patienten und Patientinnen mit einem erhöhten Risiko VHF zu entwickeln könnten somit von einem prophylaktischen LAA-Verschluss profitieren.

In bisherigen Studien lag der Fokus auf dem Vergleich verschiedener operativer Strategien – LAA-Verschluss vs. kein LAA-Verschluss – innerhalb bestimmter Personengruppen (z. B. Patienten und Patientinnen mit SR oder VHF) [19, 55, 59, 60, 65]. Das Ziel der vorliegenden Längsschnittstudie ist es den Langzeiteffekt einer LAA-Amputation im Rahmen einer kardiochirurgischen OP bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem VHF und SR zu vergleichen. Als Outcome-Parameter werden die Inzidenz von zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen sowie die Letalität im postoperativen Langzeitverlauf beobachtet.

2 Studienpopulation und Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Längsschnittstudie vergleicht die Langzeiteffekte einer LAA-Amputation im Rahmen einer kardiochirurgischen OP bei präoperativ diagnostiziertem SR und VHF. Eingeschlossen wurden alle Patienten und Patientinnen, die sich an der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg im Zeitraum von Januar 2010 bis einschließlich Mai 2013 einer offenen Herz-OP mit LAA-Verschluss zur Schlaganfallprophylaxe unterzogen hatten und die die Einschlusskriterien erfüllten (siehe unten). Als klinischer Koordinator fungierte Prof. Dr. med. C. Schimmer, Facharzt für Herzchirurgie an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg.

2.2 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde ein Studienprotokoll mit dem Titel „Datenerhebung zu den Langzeitergebnissen nach kardiochirurgischer OP mit Verschluss des Vorhofohres“ erstellt und ein Antrag bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Würzburg gestellt. Das Vorhaben dieser Studie wurde am 12.01.2016 mit dem Aktenzeichen 301-15 ohne ethisch-rechtliche Bedenken gegen die Durchführung der Studie genehmigt.

2.3 Studienpopulation

Das Gesamtkollektiv umfasste 380 Patienten und Patientinnen, von denen 21 im postoperativen Verlauf nach der Herz-OP innerhalb von 30 d verstarben. Die verbleibenden 359 Patienten und Patientinnen wurden nach Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission (siehe Kapitel 2.2) angeschrieben. In dem Brief befand sich eine Patienteninformation, eine Einwilligungserklärung und ein Rücksendebogen. 262 Patienten und Patientinnen bzw. deren Angehörige waren zur Teilnahme bereit. Bei 40 Angeschriebenen war der Brief nicht zustellbar und 57 lehnten die Teilnahme ab. Das Gesamtkollektiv (n=262) bestand aus 225 lebenden und 37 bereits verstorbenen Personen, bei denen die Angehörigen (gesetzlichen Vertreter) zur Teilnahme bereit waren. Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ein- und Ausschlussprozess.

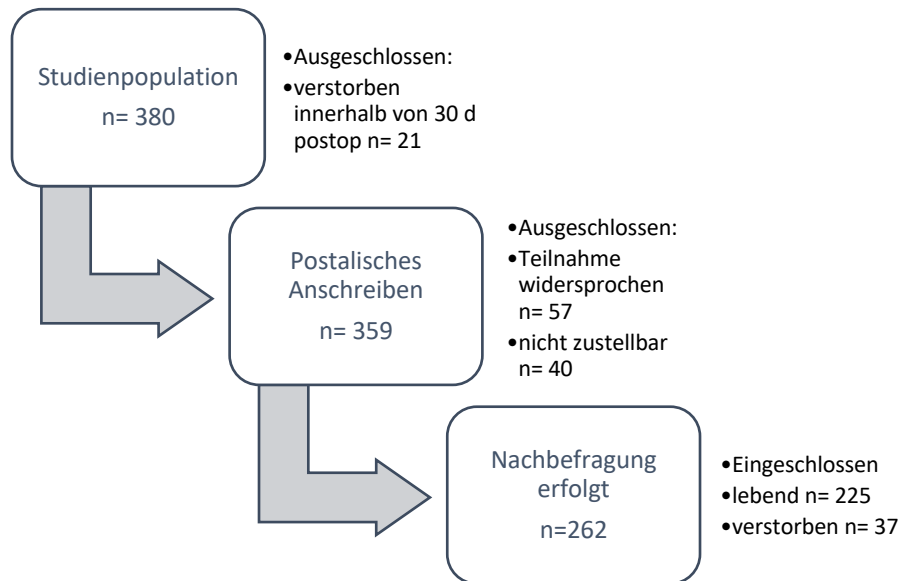


Abbildung 1: Ein- und Ausschlussprozess der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs

Die Patienten des Gesamtkollektivs erfüllten folgende Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- OP-Zeitraum von Januar 2010 bis Mai 2013
- Durchführung einer Herz-OP unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Eingeschlossen wurden sowohl Eingriffe in *Beating-Heart*-Technik als auch Eingriffe mit kardioplegischem Herzstillstand nach Bretschneider mit Abklemmen der Aorta.
- Intraoperative LAA-Amputation
- Präoperative Diagnose und Dokumentation eines SR oder eines VHF unabhängig von dessen Klassifikation (intermittierend, chronisch).
- Geschäftsfähige Patienten und Patientinnen im Alter >18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- Patienten und Patientinnen, die während der OP keine oder eine alternative LAA-Verschlusstechnik erhalten hatten (z. B. Ligatur, innere Übernähung).
- Ablehnung der bzw. Rücknahme des Einverständnisses zur Studienteilnahme

2.4 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die prä-, intra- und postoperativen Daten anhand der Fallnummer aus den archivierten Krankenakten des Universitätsklinikums Würzburg sowie aus klinikinternen Befunden und Fremdbefunden einweisender Kliniken herangezogen. Erfasst wurden alle Variablen des primären stationären Aufenthalts bis zur Entlassung aus der Klinik. Die Daten wurden von Frau Dr. dent. Katrin Spahn und Frau Dr. med. Elisabeth Haller im Rahmen ihrer Dissertation erhoben und freundlicherweise zur Verfügung gestellt [66, 67]. Ergänzt wurden diese Daten durch eine telefonische Follow-up-Befragung, die im Durchschnitt 56 Monate ($56,64 \pm 10,544$ Monate, $n=225$) nach der Herz-OP stattfand.

Die Befragung erfolgte nach Rücksendung der unterschriebenen Einwilligungserklärungen. Die standardisierte, telefonische Befragung zum aktuellen Gesundheitszustand erfolgte auf Grundlage der deutschen Version des *Stroke Symptom Questionnaire* (SSQ) (siehe Anhang Abbildung 24) [68]. Ergänzt wurde dieser durch Fragen zu kardiovaskulären Ereignissen nach der OP, zur Medikamenteneinnahme und zum Herzrhythmus. Bei im Verlauf verstorbenen Patienten und Patientinnen wurde das Todesdatum und wenn möglich die Todesursache erfasst. Die Antworten der telefonischen Befragung wurden auf einem standardisierten Fragebogen dokumentiert (siehe Anhang Abbildung 25). Die Erstellung des Fragebogens erfolgte mit Hilfe einer statistischen Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. Heuschmann.

Im Falle lückenhafter Angaben wurde nach schriftlicher Einwilligung durch die Patienten und Patientinnen bzw. durch deren Angehörige Kontakt mit dem betreuenden ärztlichen Fachpersonal aufgenommen. Durch dieses Vorgehen konnten nicht alle Lücken geschlossen werden. Bei den statistischen Berechnungen wurde daher ein paarweiser Fallausschluss vorgenommen, sodass sich die Analysen der Follow-up-Werte der Parameter auf vollständige Datensätze beziehen. Daher unterscheidet sich die Anzahl gültiger Werten (n) bei kardiovaskulären Ereignissen, bei der Medikamenteneinnahme und beim Herzrhythmus. Einen Überblick über die erhobenen Studienparameter bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Erhobene Studienparameter

BMI = Body-Mass-Index; EKG = Elektrokardiogramm; OAK = orale Antikoagulantien; OP = Operation; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; SR = Sinusrhythmus; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; TIA = transitorische ischämische Attacke; VHF = Vorhofflimmern

Präoperative Parameter	Intraoperative Parameter	Postoperative Parameter (bis zum Zeitpunkt der Entlassung)	Follow-up Parameter
<p>Demografische Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alter – Geschlecht <p>Kardiovaskuläre Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> – BMI – Hypertonie – Nikotinabusus – Niereninsuffizienz – Diabetes mellitus – Apoplex, TIA – pAVK – Myokardinfarkt – Kardiogener Schock – Kardiale Funktion – Relevante Carotis-Stenosen – Carotis-Interventionen – EKG präoperativ – VHF 	<p>OP-Art</p> <ul style="list-style-type: none"> – Art der OP – Anzahl der Bypässe und Art des verwendeten Graftmaterials – Art der Klappen-OP – Aorta-ascendens-Ersatz – MAZE-Prozedur 	<ul style="list-style-type: none"> – Apoplex, TIA – Re-OP und Blutungsmenge in 24 h postoperativ – EKG postoperativ – EKG bei Entlassung – Klinikaufenthalt auf Intensivstation und Tage insgesamt – Myokardinfarkt – Dialysepflicht – Reanimation – Nachbeatmungsdauer – Reintubation – Kardioversion 	<ul style="list-style-type: none"> – Apoplex – TIA – Myokardinfarkt – Letalität – Herzrhythmus SR/VHF
<p>Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TAH – OAK – Antiarrhythmika 		<p>Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TAH – OAK – Antiarrhythmika 	<p>Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TAH – OAK – Antiarrhythmika

2.5 Datenschutz

Die Angaben zum Gesundheitszustand wurden nach den gesetzlichen Bestimmungen erhoben und setzten eine freiwillige Abgabe der Einwilligungserklärung voraus. Die Daten wurden mittels einer Studienidentifikationsnummer pseudonymisiert in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik der Herz-, Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg archiviert. Eine gesonderte Liste erlaubte eine Zuordnung des Pseudonyms zur teilnehmenden Person. Nach Beendigung der Studie werden die Daten für mindestens 10 Jahre aufbewahrt. Anschließend werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.

2.6 Einteilung des Gesamtkollektivs in die SR- und VHF-Gruppe

Die untersuchte Studienpopulation (n=262) setzte sich aus zwei Gruppen zusammen (Abbildung 2). Die SR-Gruppe bestand aus 167 Patienten und Patientinnen mit präoperativem SR. In die VHF-Gruppe wurden 95 Patienten und Patientinnen mit präoperativem VHF aufgenommen. Die durchschnittliche Nachbefragung erfolgte nach $56 \pm 10,544$ Monaten (n=225). In der VHF-Gruppe verstarben im Follow-up 25 Personen und in der SR-Gruppe 12 Personen.

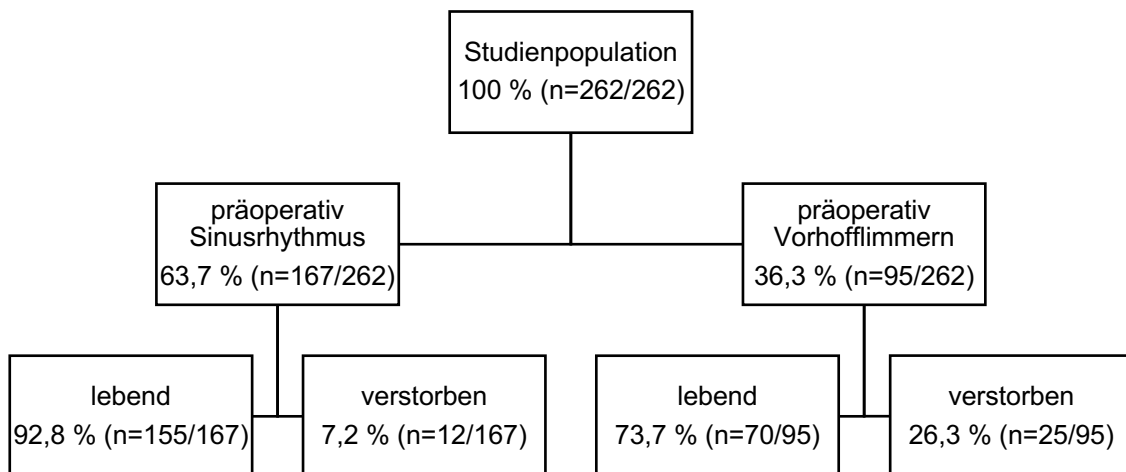


Abbildung 2: Einteilung der Studienpopulation in Gruppen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) und präoperativem Vorhofflimmern (VHF)

2.7 Primäre und sekundäre Endpunkte

Folgende primäre und sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

Primäre Endpunkte

- Inzidenz eines Apoplex/einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) im Follow-up
- Inzidenz eines Myokardinfarktes im Follow-up
- Gesamtletalität im Follow-up

Sekundäre Endpunkte

- Analyse des Herzrhythmus im Verlauf
 - Einfluss eines POAF
 - Einfluss einer begleitenden MAZE-Prozedur
- Änderungen der Medikamentenverordnung im Verlauf

2.8 Statistik

Alle erhobenen Variablen wurden in einer Datenbank erfasst, kodiert und in die Software IBM SPSS Statistics 24 importiert. Für die statistische Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics 24 und IBM SPSS Statistics 25 verwendet. Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. Heuschmann.

Zunächst wurden die Daten der gesamten Studienpopulation analysiert (n=262). Danach erfolgte eine getrennte Analyse der Daten der SR-Gruppe (n=167) und VHF-Gruppe (n=95). Bei den statistischen Berechnungen erfolgte ein paarweiser Fallausschluss, so dass sich Analyse der Follow-up-Messwerte jeweils auf den vollständigen Datensatz des betreffenden Parameters und somit auf alle gültigen Werte (n) beziehen.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden metrische Daten bei symmetrischer Verteilung als Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm SD) angegeben. Bei asymmetrischer Verteilung wurde der Median (Md) und der Interquartilbereich (IQR) verwendet, die auch bei schiefen Daten und Ausreißern robust sind. Die metrischen Variablen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Zudem wurde die Verteilung grafisch mittels Q-Q-Diagrammen untersucht. Bei normalverteilten metrischen Daten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben für die Mittelwertgleichheit nach der Überprüfung der Varianzgleichheit mit dem Levene-Tests angewendet. Bei nicht normalverteilten, metrischen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) eingesetzt. Die Effektstärke metrischer Variablen wurde über den Cohen's d (d) angegeben. Die Interpretation erfolgte nach Cohen (1988) [69].

Nominale Daten wurden als absolute Häufigkeiten und Anteile (%) angegeben und mithilfe des exakten Tests nach Fisher oder des Chi-Quadrat-Tests auf Gruppenunterschiede untersucht. Der exakte Test nach Fisher wurde bei dichotomen Variablen verwendet und zusätzlich die Odds Ratio (OR) als Quotenverhältnis sowie das 95%-Konfidenzintervall (CI) mit angegeben. Bei mehr als zwei Merkmalsausprägungen erfolgte die Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test. Als Effektstärkemaß für den Zusammenhang von zwei nominalen Variablen wurde der Cramers V (V) verwendet.

Bei den Follow-up-Variablen mit einer metrischen Zeitangabe wurde das Intervall vom Zeitpunkt der Herz-OP bis zum Auftreten des Ereignisses (Apoplex, TIA, Myokardinfarkt, Tod) bestimmt. Unterschiede zwischen den Ereignis- bzw. Überlebenszeitdaten der Gruppen wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und Logrank-Test auf statistische Signifikanz untersucht und grafisch dargestellt. Bei der Kaplan-Meier-Kurve wurde zusätzlich der Standardfehler (SE) mit angegeben. Beim Logrank-Test der p-Wert berichtet. Um den Effekt mittels Hazard Ratio (HR) beschreiben zu können wurde ergänzend die einfaktorische Cox-Regression verwendet.

Die weitere Auswertung der Überlebenszeitdaten erfolgte mittels Cox-Regression in einfaktorischen bzw. mehrfaktorischen Modellen. Zur Beschreibung der Effekte wurde die Ha-

zard Ratio (HR) angegeben. Vor der Verwendung der Cox-Regression wurden die metrischen, unabhängigen Variablen auf Ausreißer untersucht. Diese Überprüfung erfolgte grafisch bei univariaten Daten mittels Boxplots und bei bivariaten Daten mittels Streudiagrammen. Außerdem wurde eine Multikollinearität durch Varianz-Inflations-Faktoren <5 ausgeschlossen. Variablen mit größeren Varianz-Inflations-Faktor-Werten wurden ausgeschlossen. Weiter erfolgte die Prüfung der Daten auf Proportionalität der Hazard-Rate grafisch mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Ein p-Wert $<0,05$ galt als signifikant.

3 Ergebnisse

Alle 262 Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs wurden unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine mit begleitender LAA-Amputation operiert. Analysiert wurden jeweils die Daten des Gesamtkollektivs sowie der SR- und VHF-Gruppen.

3.1 Präoperative Parameter

3.1.1 Demografische Daten

Geschlecht: Die Studienpopulation bestand mit 82,1 % (215/262) mehrheitlich aus männlichen Patienten. Dem standen 17,9 % (47/262) weibliche Patientinnen gegenüber (siehe Tabelle 2). In der SR-Gruppe (n=167) betrug der Männeranteil 82,0 % (137/167) und der Frauenanteil 18,0 % (30/167). In der VHF-Gruppe (n=95) waren 82,1 % der Fälle männlich (78/95) und 17,9 % der Fälle (17/95) weiblich. Die Geschlechterverteilung war in der SR- und VHF-Gruppe nicht signifikant verschieden ($p > 0,999$).

Alter: Das Alter zum Zeitpunkt der OP betrug im Mittel $68,84 \pm 9,20$ Jahre (Spanne: 44–90 Jahre, siehe Tabelle 2). Die Patienten und Patientinnen waren in der VHF-Gruppe mit $71,62 \pm 8,24$ Jahren signifikant älter als in der SR-Gruppe ($67,25 \pm 9,36$ Jahre) ($t(360) = -3,79$, $p < 0,001$). Bei einer Effektstärke von $d = 0,469$ ist von einem kleinen bis mittleren Effekt auszugehen. Die Altersverteilung in der VHF- und SR-Gruppe ist in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 2: Demografische Daten im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Chi Quadrat Test; ** t-Test für unabhängige Stichproben; d = Cohen's d; MW±SD = Mittelwert ± Standardabweichung

Präoperative Variable		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	d
Geschlecht [%(n)]	männlich	82,1 % (215/262)	82,0 % (137/167)	82,1 % (78/95)	>0,999*	-
	weiblich	17,9 % (47/262)	18,0 % (30/167)	17,9 % (17/95)		
Alter bei OP in Jahren [MW±SD]		68,84±9,20	67,25±9,36	71,62±8,24	<0,001**	0,469

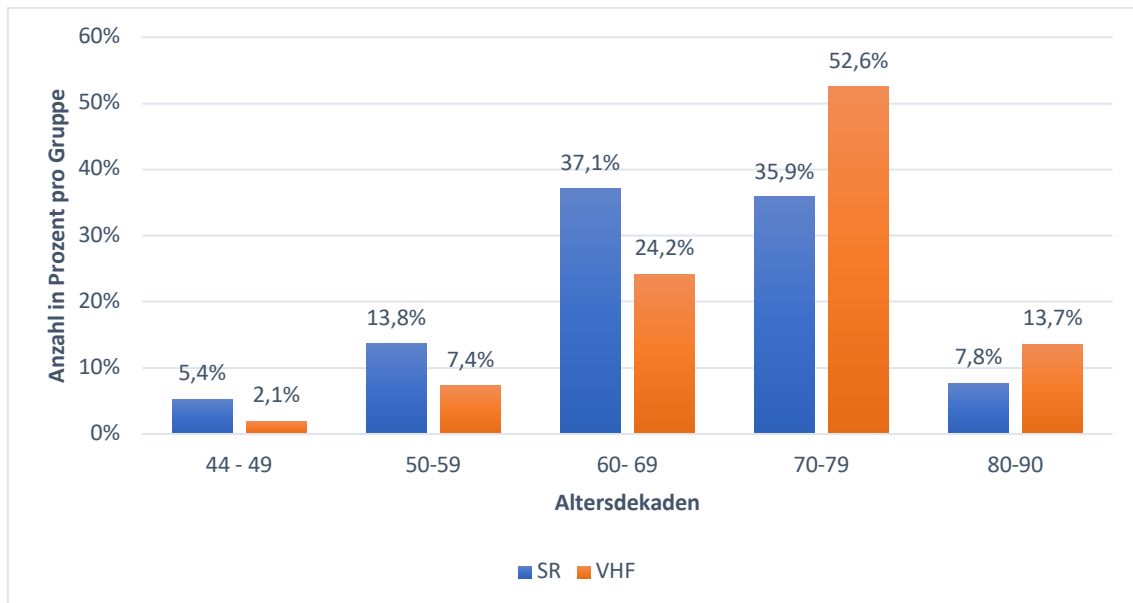


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

3.1.2 Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Body-Mass-Index (BMI): Der BMI im Gesamtkollektiv betrug im Durchschnitt $27,50 \pm 3,95$ kg/m² (Spanne 19–39 kg/m², siehe Tabelle 3). Der mittlere BMI der SR- ($27,31 \pm 3,90$ kg/m²) und VHF-Gruppe ($27,85 \pm 4,03$ kg/m²) war nicht signifikant verschieden ($t(260) = -1,07$, $p = 0,287$). Auch ein $d = 0,137$ spricht für einen fehlenden Effekt.

Nikotinabusus: Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnte nicht zwischen aktiv Rauchenden und ehemalig Rauchenden unterschieden werden. Der Anteil der rauchenden Personen betrug zum Zeitpunkt der Einweisung im Gesamtkollektiv 33,6 % (88/262, siehe Tabelle 3). Die Anteile der Rauchenden waren in der SR-Gruppe (31,1 % (52/167)) und VHF-Gruppe (37,9 % (36/95)) nicht signifikant verschieden (OR=1,349, CI 0,796–2,289, $p = 0,279$).

Arterielle Hypertonie: Die häufigste Vorerkrankung im Gesamtkollektiv war mit 94,3 % (247/262) eine arterielle Hypertonie (siehe Tabelle 3). Der Anteil der Fälle mit einer Hypertonie war in der SR-Gruppe mit 92,2 % (154/167) deutlich geringer als in der VHF-Gruppe mit 97,9 % (93/95); dieser Unterschied war nicht signifikant (OR=3,925, CI 0,866–17,783, $p = 0,094$). Jedoch deutet die OR von 3,925 auf einen Zusammenhang zwischen einem VHF und der diagnostizierten Hypertonie hin.

Niereninsuffizienz: Bei diesem Parameter wurden terminal dialysepflichtige Fälle (1,1 % (3/262)) und Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz (18,3 % (48/262)) unterschieden

(siehe Tabelle 3). In der VHF-Gruppe zeigten Patienten und Patientinnen im Vergleich zur SR-Gruppe signifikant häufiger eine chronische Niereninsuffizienz (25,3 % (24/95) vs. 14,4 % (24/167)) (OR=2,014, CI 1,069–3,794, p=0,032). Bei der Häufigkeit einer terminalen Dialysepflicht bestand dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen der VHF- und SR-Gruppe (2,1 % (2/95) vs. 0,6 % (1/167)) (OR=3,570, CI 0,319–39,900, p=0,298).

Diabetes mellitus: Im Gesamtkollektiv betrug der Anteil der Fälle mit Diabetes mellitus 27,1 % (71/262), davon zeigten 8,0 % (21/262) der Fälle einen insulinpflichtigen Diabetes (*Insulin-dependent Diabetes mellitus*, IDDM) und 19,1 % (50/262) einen nicht-insulinpflichtigen Diabetes (*Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus*, NIDDM; siehe Tabelle 3). Die Häufigkeit eines Diabetes mellitus war in der SR-Gruppe mit 24,6 % (41/167) und in der VHF-Gruppe mit 31,6 % (30/95) nicht signifikant verschieden (OR=1,418, CI 0,812–2,478, p=0,248). Auch die Verteilung der Fälle auf NIDDM (SR/VHF: 18 % (30/167) vs. 21,1 % (20/95)) und IDDM (SR/VHF: 6,6 % (11/167) vs. 10,5 % (10/95)) unterschied sich nicht signifikant ($X^2(df=2)=1,885$, p=0,390, V=0,085). Der Cramers V deutet auf einen geringen klinischen Zusammenhang hin.

Tabelle 3: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)

* t-Test für unabhängige Stichproben; ** Exakter Test nach Fisher; ***Chi Quadrat Test; BMI = Body-Mass-Index; d = Cohen's d; IDDM = Insulin-dependent Diabetes mellitus; MW±SD = Mittelwert ± Standardabweichung; NIDDM = Non Insulin-dependent Diabetes mellitus; OR = Odds Ratio; V = Cramers V

Präoperative Variable		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR/d/V
BMI [MW±SD, kg/m ²]		27,50±3,95	27,31±3,90	27,85±4,03	0,287*	0,137(d)
Nikotinabusus [% (n)]		33,6 % (88/262)	31,1 % (52/167)	37,9 % (36/95)	0,279**	1,349
Hypertonie [% (n)]		94,3 % (247/262)	92,2 % (154/167)	97,9 % (93/95)	0,094**	3,925
Niereninsuffizienz [% (n)]		18,3 % (48/262)	14,4 % (24/167)	25,3 % (24/95)	0,032**	2,014
Dialysepflichtig [% (n)]		1,1 % (3/262)	0,6 % (1/167)	2,1 % (2/95)	0,298**	3,570
Diabetes mellitus [% (n)]	Gesamt	27,1 % (71/262)	24,6 % (41/167)	31,6 % (30/95)	0,248**	1,418
	NIDDM	19,1 % (50/262)	18,0 % (30/167)	21,1 % (20/95)	0,390***	0,085(V)
	IDDM	8,0 % (21/262)	6,6 % (11/167)	10,5 % (10/95)		

3.1.3 Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren

Allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen oder Hypertonus erhöhen die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Die im folgenden beschriebenen Faktoren steigern das Risiko speziell für einen Schlaganfall.

VHF: Da zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung die VHF-Einteilung der ESC (siehe Kapitel 1.3) noch nicht verwendet wurde [2, 4, 70], wird im Folgenden die Einteilung nach James L. Cox genutzt. Unterschieden wird dabei zwischen chronischem (Person weist im EKG immer VHF auf) und intermittierendem VHF [70]. Beide Klassifikationen zeigen gewisse Gemeinsamkeiten. Paroxysmales VHF und persistierendes VHF sind durch wiederkehrende Arrhythmien ähnlich dem intermittierenden VHF charakterisiert. Permanentes VHF zeigt eine beständige Arrhythmie ähnlich dem chronischen VHF

[71]. In der VHF-Gruppe litten 56,8 % (54/95) an intermittierendem und 43,2 % (41/95) an chronischem VHF.

Präoperatives EKG: Präoperativ erhielten alle Patienten und Patientinnen ein EKG. Die 167 Fälle ohne diagnostiziertes VHF (SR-Gruppe) zeigten zu 100 % einen SR. In der VHF-Gruppe betrug der Anteil mit SR im EKG 49,5 % (47/95) und mit VHF 50,5 % (48/95).

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Im Gesamtkollektiv litten 11,9 % (31/261) der Patienten und Patientinnen an einer pAVK (siehe Tabelle 4). In der SR-Gruppe betrug der Anteil 9,6 % (16/166) und in der VHF-Gruppe 15,8 % (15/95). Dieser deutliche Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (OR=1,758, CI 0,826–3,739, p=0,165).

TIA oder Apoplex: Ein Schlaganfall in der Vorgeschichte trat bei 7,3 % (19/262) der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs auf, eine TIA bei 3,8 % (10/262; siehe Tabelle 4). Die Häufigkeit von Schlaganfällen lag in der VHF-Gruppe mit 10,5 % (10/95) gegenüber 5,4 % (9/167) in der SR-Gruppe deutlich, aber nicht signifikant höher (OR=2,065, CI 0,808–5,279, p=0,141). Von einer TIA waren in der VHF-Gruppe 5,3 % (5/95) und in der SR-Gruppe 3,0 % (5/167) der Patienten und Patientinnen betroffen. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (OR=1,800, CI 0,507–6,385, p=0,504).

Arteria carotis interna (ACI)/ Arteria carotis communis (ACC) Stenose: Eine ACI- oder ACC-Stenose (ein oder beidseitig) >70 % bei der präoperativen Doppleruntersuchung bzw. Angiografie wurde als relevant dokumentiert. Eine Carotis-Stenose trat im Gesamtkollektiv bei 6,5 % (17/262) der Patienten und Patientinnen auf (siehe Tabelle 4). In der SR-Gruppe wiesen in 9,0 % (15/167) der Fälle eine Stenose auf, in der VHF-Gruppe waren es 2,1 % (2/95). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR = 0,218, CI 0,049–0,975, p=0,036).

Carotis-Intervention: Weiter wurden potentielle frühere operative oder interventionelle Eingriffe an der Arteria carotis den Krankenakten entnommen. Dies war im Gesamtkollektiv bei 1,9 % (5/262) der Fall (siehe Tabelle 4). Die Häufigkeit der Fälle in der VHF-Gruppe (n=3) und SR-Gruppe (n=2) war nicht signifikant verschieden (OR=1,176, CI 0,193–7,163, p>0,999).

Tabelle 4: Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
 * Exakter Test nach Fisher; ACC = Arteria carotis communis; ACI = Arteria carotis interna; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke

Präoperative Variable	Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
				p-Wert	Odds-Ratio
pAVK [%(n)]	11,9 % (31/261)	9,6 % (16/166)	15,8 % (15/95)	0,165*	1,758
Apoplex [%(n)]	7,3 % (19/262)	5,4 % (9/167)	10,5 % (10/95)	0,141*	2,065
TIA [%(n)]	3,8 % (10/262)	3,0 % (5/167)	5,3 % (5/95)	0,504*	1,800
Stenose ACI/ACC [%(n)]	6,5 % (17/262)	9,0 % (15/167)	2,1 % (2/95)	0,036*	0,218
Carotis-Intervention [%(n)]	1,9 % (5/262)	1,8 % (3/167)	2,1 % (2/95)	>0,999*	1,176

3.1.4 Kardiale Funktion zum Zeitpunkt der Aufnahme

Myokardinfarkt: 33,2 % (87/262) aller Patienten und Patientinnen hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erlitten (siehe Tabelle 5), in der SR-Gruppe betrug der Anteil 35,3 % (59/167) und in der VHF-Gruppe 29,5 % (28/95). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=0,765, CI 0,444–1,317, p=0,344). Weiter wurde zwischen Myokardinfarkten innerhalb der letzten 48 h vor Krankenhausaufnahme (9,5 % (25/262)) oder früher (23,7 % (62/262)) unterschieden. In der VHF- und SR-Gruppe waren die Zeitpunkte der Myokardinfarkte nicht signifikant verschieden ($X^2(df=2)=0,086$, p=0,377, V= 1,953), obwohl der Cramers V einen großen Effekt andeutet.

Kardiogener Schock: Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme oder der OP zeigten 1,9 % (5/262) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv einen akuten kardiogenen Schock (siehe Tabelle 5). In der SR-Gruppe waren 2,4 % (4/167) und in der VHF-Gruppe 1,1 % (1/95) betroffen. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=0,434, CI 0,048–3,936, p=0,656).

Ejektionsfraktion (EF) präoperativ: Die echokardiografisch erhobenen EF-Befunde stammten von der einweisenden Klinik bzw. den einweisenden, niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen oder wurden durch klinikinternes Fachpersonal während der Aufnahme- und Aufnahme-Phase erhoben. Unterschieden wurde zwischen einer normalen EF ($>55\%$) sowie einer leicht-/mittelgradigen ($30\text{--}55\%$) und einer hochgradigen ($<30\%$) Einschränkung der EF. $59,5\%$ ($156/262$) aller Patienten und Patientinnen zeigten eine normale EF (siehe Tabelle 5); in der SR-Gruppe traf dies auf $68,9\%$ ($115/167$) und in der VHF-Gruppe auf $43,2\%$ ($41/95$) der Fälle zu. Die Wahrscheinlichkeit für eine normale EF war in der SR-Gruppe signifikant größer ($OR=2,913$, $CI\ 1,729\text{--}4,907$, $p<0,001$). Entsprechend war der Anteil der Patienten und Patientinnen mit leicht bis mittelgradig reduzierter EF in der SR-Gruppe mit $24,6\%$ ($41/167$) im Vergleich zur VHF-Gruppe mit $52,6\%$ ($50/95$) signifikant geringer ($OR=3,415$, $CI\ 2,000\text{--}5,831$, $p<0,001$). Der Anteil der Fälle mit hochgradig eingeschränkter EF war dagegen mit $6,6\%$ ($11/167$) in der SR-Gruppe und $4,2\%$ ($4/95$) in der VHF-Gruppe vergleichbar ($OR=0,623$, $CI\ 0,193\text{--}2,015$, $p=0,583$). Abbildung 4 verdeutlicht die Verteilung der Patienten und Patientinnen in der SR- und VHF-Gruppe nach ihrer kardialen Auswurfleistung.

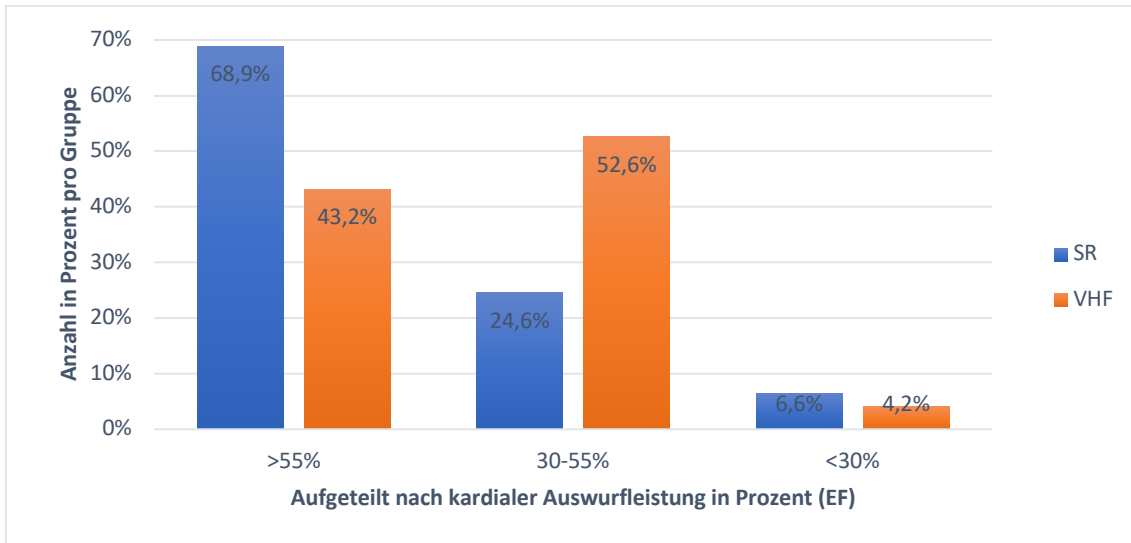


Abbildung 4: Kardiale Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, EF) der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

Tabelle 5: Kardialer Zustand bei der Klinikaufnahme im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
 * Exakter Test nach Fisher; **Chi Quadrat Test; EF = Ejektionsfraktion; MI = Myokardinfarkt; OR = Odds Ratio; V = Cramers V

Präoperative Variable		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR/V
MI [%(n)]	Gesamt	33,2 % (87/262)	35,3 % (59/167)	29,5 % (28/95)	0,344*	0,765
	<48 h	9,5 % (25/262)	11,4 % (19/167)	6,3 % (6/95)	0,377**	1,953 (V)
	>48 h	23,7 % (62/262)	24,0 % (40/167)	23,2 % (22/95)		
Kardiogener Schock [%(n)]		1,9 % (5/262)	2,4 % (4/167)	1,1 % (1/95)	0,656*	0,434
EF [%(n)]	>55 %	59,5 % (156/262)	68,9 % (115/167)	43,2 % (41/95)	<0,001*	2,913
	30-55 %	34,7 % (91/262)	24,6 % (41/167)	52,6 % (50/95)	<0,001*	3,415
	<30 %	5,7 % (15/262)	6,6 % (11/167)	4,2 % (4/95)	0,583*	0,623

3.1.5 Präoperative Medikation

Die medikamentöse Therapie vor der OP wurde anhand der Krankenakten und anhand von Fremdbefunden erhoben. Dokumentiert wurden Thrombozyten-Aggregationshemmer (TAH), OAK und Antiarrhythmika (AA).

87 % (228/262) der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs nahmen Blutverdünner (TAH und/oder OAK mit Ausnahme von Heparinen, die erst im Laufe des Klinikaufenthaltes verabreicht wurden) ein. In der SR-Gruppe erhielten mit 83,8 % (140/167) deutlich weniger Patienten und Patientinnen Blutverdünner als in der VHF-Gruppe mit 92,6 % (88/95). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=2,424, CI 1,013–5,804, p=0,055, siehe Tabelle 6). Abbildung 5 bietet einen Überblick über die wichtigsten präoperativen Medikamentenverordnungen.

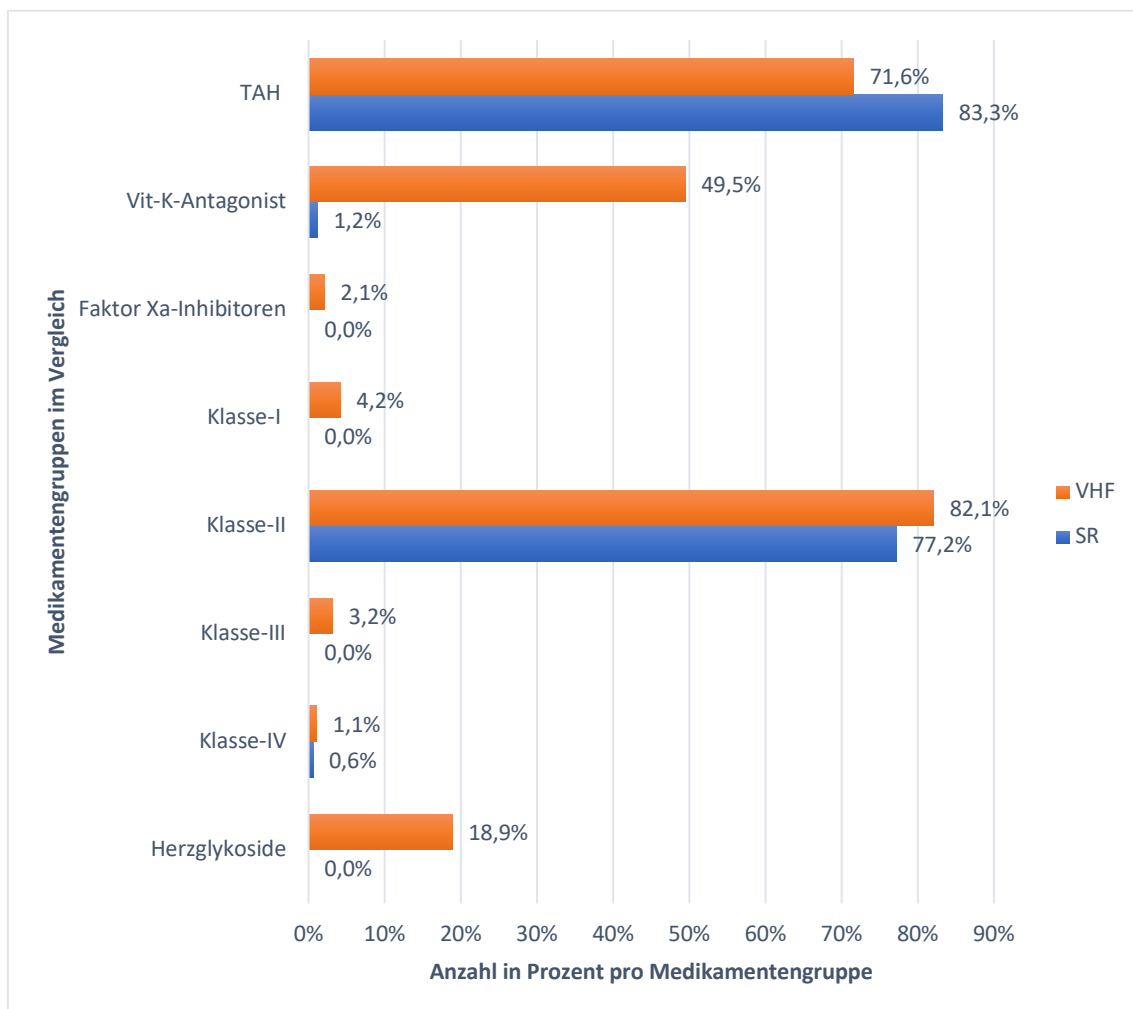


Abbildung 5: Präoperative Medikation der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)
Klasse I-IV Antiarrhythmika; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; Vit-K = Vitamin K

TAH: Insgesamt nahmen 79,0 % (207/262) der Patienten und Patientinnen regelmäßig TAH ein. In der SR-Gruppe wurden mit 83,3 % (139/167) signifikant häufiger TAH verabreicht als in der VHF-Gruppe (71,6 % (68/95); OR=0,507, CI 0,278–0,927, p=0,028). Bei der TAH wurden einfache und duale Plättchenhemmung unterschieden. Eine einfache TAH-Therapie erhielten 63,0 % (165/262) und eine duale TAH-Therapie 16,0 % (42/262) der Patienten und Patientinnen. Die SR-Gruppe und VHF-Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Einnahme einer einfachen TAH (64,1 % (107/167) vs. 61,1 % (58/95); OR=0,879, CI 0,523–1,478, p=0,690) oder dualen TAH (19,2 % (32/167) vs. 10,5 % (10/95); OR=0,496, CI 0,232–1,061, p=0,080).

Antikoagulantien: Bei der Antikoagulation wurde fünf Substanzgruppen unterschieden: VKA, direkte orale Antikoagulantien (DOAK, Faktor-Xa-Inhibitoren, Thrombin-Inhibitoren), niedermolekulares Heparin (NMH) und hochmolekulares Heparin (HMH). Wurde ein bestehendes OAK (VKA, DOAK) wegen der bevorstehenden OP pausiert und mit Heparin überbrückt, wurde das OAK dokumentiert. NMH und HMH wurden nur dokumentiert, falls bei Aufnahme keine Dauermedikation mit einem OAK vorlag. 19,5 % (51/262) der Fälle im Gesamtkollektiv erhielten OAK. In der SR-Gruppe waren mit 1,2 % (2/167) signifikant weniger Patienten und Patientinnen betroffen als in der VHF-Gruppe (51,6 % (49/95); OR=87,880, CI 20,590–375,086, p<0,001). Am häufigsten wurden im Gesamtkollektiv mit 18,7 % (49/262) VKA verabreicht. Auch hier lag der Anteil in der SR-Gruppe mit 1,2 % (2/167) signifikant niedriger als in der VHF-Gruppe (49,5 % (47/95); OR=80,781, CI 18,928–344,769, p<0,001). Eine DOAK-Medikation erfolgte ausschließlich in der VHF-Gruppe (2,1 % (2/95)). 5,0 % (13/262) der Patienten und Patientinnen erhielten NMH und 13,0 % (34/262) HMH. Es erfolgte keine Unterteilung nach Gruppen.

AA: AA wurden nach Vaughan Williams in die Klassen I–IV eingeteilt und durch Herzglykoside und IF-Kanalblocker ergänzt [72-74]. Im Gesamtkollektiv nahmen 83,2 % (218/262) der Patienten und Patientinnen regelmäßig AA ein. Am häufigsten wurden mit 79,0 % (207/262) Klasse-II AA verschrieben, gefolgt von Herzglykosiden mit 6,9 % (18/262), Klasse-I AA mit 1,5 % (4/262), Klasse-III AA mit 1,1 % (3/262) und Klasse-IV AA mit 0,8 % (2/262).

In der VHF-Gruppe wurden mit 92,6 % (88/95) signifikant häufiger AA verabreicht als in der SR-Gruppe mit 77,8 % (130/262) (OR=3,578, CI 1,526–8,388, p=0,002). Klasse-II AA zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der SR- (77,2 % (129/167)) und VHF-Gruppe (82,1 %, (78/95); OR=1,352, CI 0,715–2,556, p=0,431). Dagegen wurden Herzglykoside mit 18,9 % (8/95) (OR=1,234, CI 1,119–1,360, p<0,001), Klasse I AA mit

4,2 % (4/95) ($p=0,017$) und Klasse III AA mit 3,2 % (3/95) ($p=0,047$) signifikant häufiger in der VHF-Gruppe verschrieben. Klasse IV AA wurden jeweils nur einmal in jeder Gruppe verabreicht ($p>0,999$).

Tabelle 6: Präoperative Medikation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio; AA = Antiarrhythmika; HMH = hochmolekulares Heparin; NMH = niedermolekulares Heparin; OAK = orale Antikoagulantien; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer

Art der Medikation		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Blutverdünner [% (n)]		87,0 % (228/262)	83,8 % (140/167)	92,6 % (88/95)	0,055*	2,424
TAH [% (n)]	Gesamt	79,0 % (207/262)	83,3 % (139/167)	71,6 % (68/95)	0,028*	0,507
	Einfach TAH	63,0 % (165/262)	64,1 % (107/167)	61,1 % (58/95)	0,690*	0,879
	Dual TAH	16,0 % (42/262)	19,2 % (32/167)	10,5 % (10/95)	0,080*	0,496
OAK [% (n)]	Gesamt	19,5 % (51/262)	1,2 % (2/167)	51,6 % (49/95)	<0,001*	87,880
	Vitamin-K-Antagonist	18,7 % (49/262)	1,2 % (2/167)	49,5 % (47/95)	<0,001*	80,781
	Faktor Xa-Inhibitoren	0,8 % (2/262)	0 % (0/167)	2,1 % (2/95)	0,131*	1,022
	Thrombin Inhibitoren	0 % (0/262)	0 % (0/167)	0 % (0/95)	-	-
Heparin [% (n)]	NMH	5,0 % (13/262)	-	-	-	-
	HMH	13,0 % (34/262)	-	-	-	-
AA [% (n)]	Gesamt	83,2 % (218/262)	77,8 % (130/167)	92,6 % (88/95)	0,002*	3,578
	Klasse-I	1,5 % (4/262)	0 % (0/167)	4,2 % (4/95)	0,017*	1,044
	Klasse-II	79,0 % (207/262)	77,2 % (129/167)	82,1 % (78/95)	0,431*	1,352
	Klasse-III	1,1 % (3/262)	0 % (0/167)	3,2 % (3/95)	0,047 *	1,033
	Klasse-IV	0,8 % (2/262)	0,6 % (1/167)	1,1 % (1/95)	>0,999*	1,766
	Herzglykoside	6,9 % (18/262)	0 % (0/167)	18,9 % (18/95)	<0,001*	1,234
	IF-Kanalblocker	0 % (0/262)	0 % (0/167)	0 % (0/95)	-	-

3.2 Intraoperative Parameter

Als intraoperative Parameter wurden die Art des Eingriffs, die Anzahl der Bypässe, die Art des Graft-Materials, die Art der Klappen-OP, der Ascendens-Eingriff und die MAZE-Prozedur erfasst.

3.2.1 Art der Operation

Alle Daten wurden aus den OP-Protokollen entnommen. 68,7 % (180/262) der Patienten und Patientinnen erhielten einen isolierten Aorto-Koronaren-Venen-Bypass (ACVB). In der SR-Gruppe war der Anteil mit 76,6 % (128/167) im Vergleich zur VHF-Gruppe mit 54,7 % (52/95) signifikant größer (OR=0,368, CI 0,215–0,632, $p < 0,001$, siehe Abbildung 6). Die restlichen 82 Patienten und Patientinnen (31,3 %) erhielten eine Kombinations-OP bestehend aus einer ACVB und einer Klappen-OP und/oder einem Aorta-ascendens-Ersatz. In zwei Fällen wurde ergänzend eine Carotis-Thrombendarteriektomie durchgeführt. Bei den Klappen-OPs wurden Aorten-, Mitralklappen- und Trikuspidalklappen Eingriffe und Ersatzverfahren (Prothese oder Rekonstruktion) unterschieden. Beim Ascendens-Ersatzverfahren wurde zwischen Eingriffen mit oder ohne Kreislaufstillstand (KLS) differenziert. In der SR-Gruppe wurden mit 23,4 % (39/167) im Vergleich zur VHF-Gruppe (45,3 % (43/95)) signifikant seltener Kombinations-OPs durchgeführt (OR=2,714, CI 1,581–4,658, $p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eine Kombinations-OP zu erhalten, war in der VHF-Gruppe mehr als doppelt so hoch (OR 2,714 (siehe Abbildung 6)).

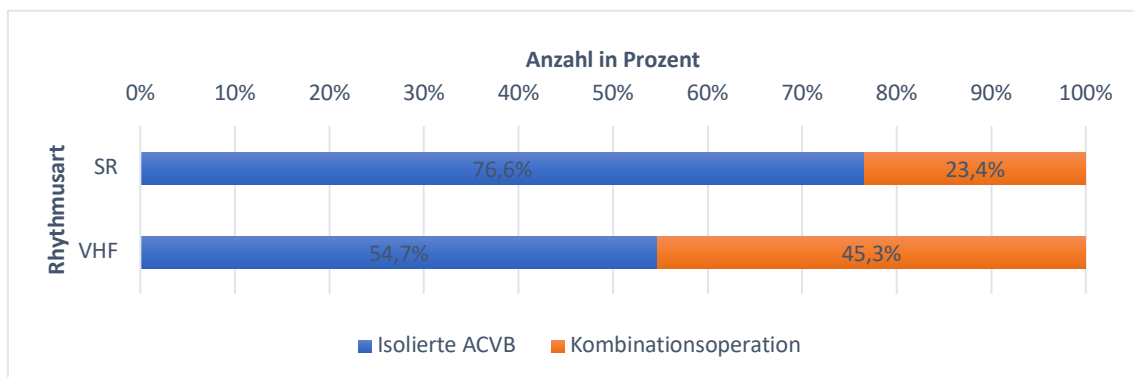


Abbildung 6: Art der Operation bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)
ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass

Anzahl und Art der Bypässe: Im Durchschnitt erhielten die Patienten und Patientinnen $3,21 \pm 1,333$ ($n=262$) Bypässe (siehe Tabelle 7). In der SR-Gruppe war die Anzahl der eingesetzten Bypässe mit $3,47 \pm 1,295$ ($n=167$) im Vergleich zur VHF-Gruppe

(2,81±1,368 (n=95)) signifikant größer (z(n=262)=-3,573, p<0,001). Die Effektstärke Cohen's d von 0,499 beschreibt einen kleinen bis mittleren Effekt. Die *Left internal mammary artery* (LIMA) wurde bei 91,6 % (240/262) der Patienten und Patientinnen verwendet. Der geringe Unterschied zwischen der SR- und VHF-Gruppe (94,6 % (158/167) vs. 86,3 % (82/95)) war signifikant (OR=0,359, CI 0,147–0,876, p=0,035). Die *Right internal mammary artery* (RIMA) wurde bei 138 Patienten und Patientinnen (52,7 %) eingesetzt. Der Anteil in der SR-Gruppe war im Vergleich zur VHF-Gruppe signifikant höher (67,1 % (112/167) vs. 27,4 % (26/95); OR=0,185, CI 0,106–0,322, p<0,001). Eine oder mehrere Venen wurden bei 78,2 % (205/262) der Patienten und Patientinnen für den Bypass entnommen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der SR- und VHF-Gruppe (78,4 % (131/167) vs. 77,9 % (74/95); OR=0,968, CI 0,527–1,780, p>0,999).

Tabelle 7: Art der Operation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
 * Exakter Test nach Fisher; ** Mann-Whitney-U-Test; ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass; d = Cohen's d; LIMA = Left internal mammary artery; MW±SD = Mittelwert ± Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RIMA = Right internal mammary artery

Intraoperative Variable	Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
				p-Wert	OR / d
Isolierte ACVB [%(n)]	68,7 % (180/262)	76,6 % (128/167)	54,7 % (52/95)	<0,001*	0,368
Kombinations- operation [%(n)]	31,3 % (82/262)	23,4 % (39/167)	45,3 % (43/95)	<0,001*	2,714
Anzahl der Bypässe [MW ± SD(n)]	3,21±1,333 (n=262)	3,47±1,295 (n= 167)	2,81±1,368 (n=95)	<0,001**	0,499(d)
Verwendung der LIMA [%(n)]	91,6 % (240/262)	94,6 % (158/167)	86,3 % (82/95)	0,035*	0,359
Verwendung der RIMA [%(n)]	52,7 % (138/262)	67,1 % (112/167)	27,4 % (26/95)	<0,001*	0,185
Venenconduit [%(n)]	78,2 % (205/262)	78,4 % (131/167)	77,9 % (74/95)	>0,999*	0,968

3.2.2 Art der Klappenoperation

Einen Mitralklappen-Eingriff erhielten 6,9 % (18/262) der Patienten und Patientinnen (n=16 Rekonstruktion, n=2 Bioprothese; siehe Tabelle 8). Die Wahrscheinlichkeit, an der Mitralklappe operiert zu werden, war in der VHF-Gruppe (13,7 % (13/95)) im Vergleich zur SR-Gruppe (3,0 % (5/167)) signifikant größer (OR=5,137, CI 1,771–14,901, p=0,002). 3,1 % (8/262) der Patienten und Patientinnen erhielten eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe. Auch hier war der Anteil in der VHF-Gruppe (7,4 % (7/95)) im Vergleich zur SR-Gruppe (0,6 % (1/167)) signifikant erhöht (OR=13,205, CI 1,599–109,042, p=0,004). Eine Aortenklappen-OP bekamen 24,0 % (63/262) der Patienten und Patientinnen (n=61 Bioprothese, n=1 Mechanoprothese, n=1 Rekonstruktion der Aortenklappe). Der Unterschied zwischen der SR-Gruppe (19,2 % (32/167)) und der VHF-Gruppe (32,6 % (31/95)) war auch hier signifikant (OR=2,043, CI 1,148–3,637, p=0,016).

Tabelle 8: Art der Klappenoperation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio

Intraoperative Variable		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Mitralklappe [%(n)]	Gesamt	6,9 % (18/262)	3,0 % (5/167)	13,7 % (13/95)	0,002*	5,137
	Rekonstruktion	6,1 % (16/262)	3,0 % (5/167)	11,6 % (11/95)	0,007*	4,243
	Prothese	0,8 % (2/262)	0 % (0/167)	2,1 % (2/95)	0,131*	1,002
Trikuspidalklappen-Rekonstruktion [%(n)]		3,1 % (8/262)	0,6 % (1/167)	7,4 % (7/95)	0,004*	13,205
Aortenklappe [%(n)]	Gesamt	24,0 % (63/262)	19,2 % (32/167)	32,6 % (31/95)	0,016*	2,043
	Prothese	23,7 % (62/262)	19,2 % (32/167)	31,6 % (30/95)	0,034*	1,947
	Rekonstruktion	0,4 % (1/262)	0 % (0/167)	1,1 % (1/95)	0,363*	1,011

3.2.3 Weitere Operationsverfahren und Prozeduren

Aorta-ascendens-Ersatz: Während der OP wurde bei 19 Patienten und Patientinnen (7,3 %) ein Ersatz der Aorta-ascendens durchgeführt (siehe Tabelle 9). In sieben Fällen (2,7 %) wurde dies mit und in zwölf Fällen (4,6 %) ohne KLS realisiert. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der SR- und VHF-Gruppe (mit KLS: SR 2,4 % (4/167) vs. VHF 3,2 % (3/95); OR=1,329, CI 0,291–6,067, p=0,707) (ohne KLS: SR 4,8 % (8/167) vs. VHF 4,2 % (4/95); OR=0,974, CI 0,256–2,982, p>0,999).

MAZE-Prozedur: Eine MAZE-Prozedur wurde bei knapp der Hälfte aller Patienten und Patientinnen mit VHF angewandt (49,0 % (47/95), siehe Tabelle 9). Die ursprünglich von Cox 1987 entwickelte OP-Methode wurde 1992 modifiziert. Bei der Cox-MAZE III Prozedur werden gezielte Inzisionen nach einem bestimmten Muster im Vorhofgewebe gesetzt. Aktuell werden diese Inzisionen transmural mittels Radiofrequenz oder per Kryoablation (Cox-MAZE IV-Prozedur) durchgeführt. In der vorliegenden Studie werden die verschiedenen OP-Techniken unter dem Oberbegriff MAZE-Prozedur zusammengefasst [75-77].

Tabelle 9: Weitere Operationsverfahren und Prozeduren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Exakter Test nach Fisher; KLS = Kreislaufstillstand; OR = Odds Ratio

Intraoperative Variable		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Aorta-ascendens-Ersatz [%(n)]	Mit KLS	2,7 % (7/262)	2,4 % (4/167)	3,2 % (3/95)	0,707*	1,329
	Ohne KLS	4,6 % (12/262)	4,8 % (8/167)	4,2 % (4/95)	>0,999*	0,974
MAZE-Prozedur [%(n)]		17,9 % (47/262)	0 % (0/167)	49,5 % (47/95)	-	-

3.3 Postoperative Parameter

Die postoperativen Daten wurden den Akten der Klinik und Poliklinik der Herz-, Thorax- und thorakalen Gefäßchirurgie der Universität Würzburg entnommen. Patienten und Patientinnen, die innerhalb von 30 d während und nach der OP verstarben (n=21), wurden ausgeschlossen. Damit wurde ein Teil der schweren Verläufe nicht berücksichtigt.

3.3.1 Postoperative Verlaufsdaten

Revision und Nachblutung: Eine Revision aufgrund postoperativer thorakaler Blutungen war bei 17 Patienten und Patientinnen (6,5 %) des Gesamtkollektivs notwendig (siehe Tabelle 10). Hierbei wurden Revisionen aufgrund von Wundheilungsstörungen nicht berücksichtigt. Der Anteil der Revisionen war in der SR-Gruppe (9,0 % (15/167)) im Vergleich zur VHF-Gruppe (2,1 % (2/95)) signifikant größer (OR=0,218, CI 0,049–0,975, $p=0,036$). Eine Revision aufgrund einer Blutung im LAA kam nicht vor. Die Nachblutungsmenge aus allen Thorax-Drainagen betrug in den ersten 24 h nach der OP im Median 837,5 ml (IQR=550, $n=250$). Die Fördermenge in der SR-Gruppe (850,0 ml (IQR= 593,8, $n=156$)) und VHF-Gruppe (800,0 ml (IQR=456,3, $n=94$)) waren nicht signifikant verschieden ($z(n=250)=-1,460$, $p=0,144$).

Dauer des Klinikaufenthalts: Beim Aufenthalt in der Klinik wurde der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation und der Gesamtaufenthalt unterschieden (siehe Tabelle 10). Im Gesamtkollektiv betrug der postoperative Gesamtaufenthalt der Patienten und Patientinnen im Median 9 d (IQR= 5, $n=262$) und auf der Intensivstation 2 d (IQR= 3, $n=261$). Der Aufenthalt auf der Intensivstation war in der SR-Gruppe (2 d (IQR=2, $n=166$)) im Vergleich zur VHF-Gruppe (3 d (IQR=3, $n=95$)) signifikant kürzer ($z(n=261)=-3,438$, $p<0,001$, $d=0,191$). Laut Cohen's d handelte es sich um eine geringe Effektstärke. Beim Gesamtaufenthalt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (SR-Gruppe: 8 d (IQR=5, $n=167$), VHF-Gruppe 9 d (IQR=6, $n=95$) ($z(n=262)=-0,416$, $p=0,678$)).

Nachbeatmungsdauer und Reintubation: Die Nachbeatmungsdauer vom Zeitpunkt der Naht bis zur Extubation betrug im Median 475 min (IQR=285, $n=247$; siehe Tabelle 10). Nicht berücksichtigt wurden dabei die Zeiten nach einer erneuten Intubation. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (SR-Gruppe: 462,5 min (IQR=265, $n=156$) vs. VHF-Gruppe 495 min (IQR=350, $n=91$); $z(n=247)=-1,371$, $p=0,170$). Insgesamt mussten sieben Patienten und Patientinnen (2,7 %) nach der OP wieder intubiert werden (SR-Gruppe: $n=6$ (3,6 %), VHF-Gruppe: $n=1$ (1,1 %)). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=0,285, CI 0,034–2,407, $p=0,428$).

Apoplex: Dokumentiert wurde ein peri- und/oder postoperativer Apoplex, wenn er durch bildgebende Verfahren bestätigt wurde und mit einem neurologischen Defizit einherging. Im Gesamtkollektiv ($n=262$) erlitten sechs Patienten und Patientinnen (2,3 %) einen Apoplex (siehe Tabelle 10). Der Unterschied zwischen den Gruppen (SR-Gruppe: $n=2$ (1,2 %) vs. VHF-Gruppe: $n=4$ (4,2 %)) erwies sich als nicht signifikant (OR=3,626, CI 0,652–20,182, $p=0,194$).

Myokardinfarkt und Reanimation: Im Gesamtkollektiv traten keine peri- oder postoperativen Myokardinfarkte auf. Im Laufe des postoperativen Aufenthaltes musste nur eine Person der SR-Gruppe (0,6 %) reanimiert werden (siehe Tabelle 10).

Dialyse: Eine Dialyse erhielten im postoperativen Verlauf 3,4 % (9/262) der Patienten und Patientinnen (siehe Tabelle 10). Die Anteile in der SR-Gruppe (3,0 % (5/167)) und VHF-Gruppe (4,2 % (4/95)) waren nicht signifikant verschieden (OR=1,424, CI 0,373–5,437, p=0,727).

Tabelle 10: Postoperative Verlaufsdaten im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Exakter Test nach Fisher; ** Mann-Whitney-U-Test; d = Cohen's d; IQR = Interquartilbereich; LAA = linkes Vorhofohr; OR = Odds Ratio

Postoperative Variablen		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR / d
Revision [%(n)]	am LAA	0 % (0/262)	0 % (0/167)	0 % (0/95)	-	-
	Andere Ursache	6,5 % (17/262)	9,0 % (15/167)	2,1 % (2/95)	0,036*	0,218
Fördermenge in 24 h in ml [Median (IQR)]		837,5 [550] (n=250)	850 [593,8] (n=156)	800 [456,3] (n=94)	0,144**	0,303(d)
Klinikaufenthalt in Tagen [Median (IQR)]	Intensivstation	2 [3] (n=261)	2 [2] (n=166)	3 [3] (n=95)	0,001**	0,191(d)
	Insgesamt	9 [5] (n=262)	8 [5] (n=167)	9 [6] (n=95)	0,678**	0,131(d)
Nachbeatmungsdauer in min [Median (IQR)]		475 [285] (n=247)	462,5 [265] (n=156)	495 [350] (n=91)	0,170**	0,003(d)
Reintubation [% (n)]		2,7 % (7/262)	3,6 % (6/167)	1,1 % (1/95)	0,428*	0,285
Apoplex [% (n)]		2,3 % (6/262)	1,2 % (2/167)	4,2 % (4/95)	0,194*	3,626
Reanimation [% (n)]		0,4 % (1/262)	0,6 % (1/167)	0 % (0/95)	-	-
Dialyse [% (n)]		3,4 % (9/262)	3,0 % (5/167)	4,2 % (4/95)	0,727*	1,424

3.3.2 Postoperative Rhythmusanalyse

EKG postoperativ und bei der Entlassung: Das POAF ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation nach einer Herz-OP [62-64]. In der VHF-Gruppe befanden sich direkt nach der OP 53,7 % (51/95) der Patienten und Patientinnen im SR (siehe Tabelle 11), 46,3 % (44/95) zeigten somit ein VHF. In der SR-Gruppe kam es signifikant seltener (1,3 % (2/154)) zu einem VHF; zu 98,7 % (152/154) befanden sich die Patienten und Patientinnen im SR (OR=65,569, CI 15,348–280,118, p<0,001). In der SR-Gruppe erfolgte zusätzlich eine Nachuntersuchung über die kontinuierliche Monitorüberwachung des Herzrhythmus. Bei 26,3 % (44/167) der Patienten und Patientinnen ohne vorbekanntes VHF wurde während des Klinikaufenthaltes mindestens eine Episode eines neu auftretenden POAF aufgezeichnet. Bei der Entlassung bzw. Verlegung betrug der Anteil der Patienten und Patientinnen mit SR in der VHF-Gruppe 57,9 % (55/95) und 42,1 % (40/95) zeigten somit ein VHF. In der SR-Gruppe (98,8 % (164/166)) war der SR-Anteil zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zur VHF-Gruppe (57,9 % (55/95)) signifikant größer (OR=59,636, CI 13,953–254,897, p<0,001).

Tabelle 11: Postoperative Rhythmusanalyse im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
* Exakter Test nach Fisher; EKG = Elektrokardiogramm; OR = Odds Ratio; POAF = postoperatives Vorhofflimmern

Herzrhythmus Variable		SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
				p-Wert	OR
EKG postoperativ [%(n)]	SR	98,7 % (152/154)	53,7 % (51/95)	<0,001*	65,569
	VHF	1,3 % (2/154)	46,3 % (44/95)		
POAF-Episode [%(n)]		26,3 % (44/167)	-	-	-
EKG bei Entlassung [%(n)]	SR	98,8 % (164/166)	57,9 % (55/95)	<0,001*	59,636
	VHF	1,2 % (2/166)	42,1 % (40/95)		

3.3.3 Postoperative Medikation

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik oder bei der Verlegung nahmen 99,6 % (261/262) Blutverdünner wie TAH und/oder Antikoagulantien ein (siehe Abbildung 7). In der SR-Gruppe betrug der Anteil der Patienten und Patientinnen, die Blutverdünner einnahmen, 99,4 % (166/167) und in der VHF-Gruppe 100 % (95/95). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=0,994, CI 0,982–1,006, p>0,999).

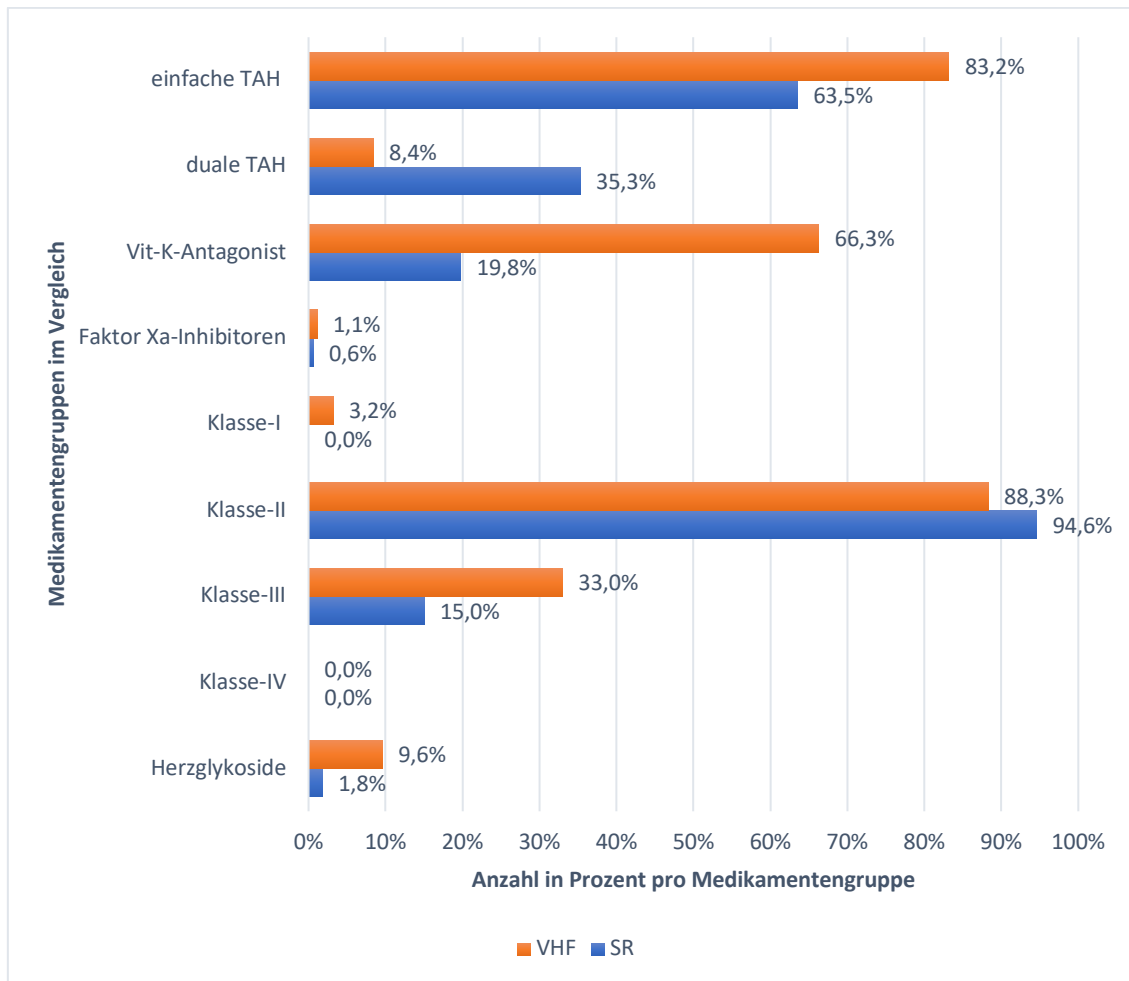


Abbildung 7: Postoperative Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF) Klasse I-IV Antiarrhythmika; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; Vit-K = Vitamin K

TAH: Insgesamt wurden 96,2 % (252/262) der Patienten und Patientinnen mit TAH aus der Klinik entlassen (siehe Tabelle 12). In der SR-Gruppe (98,8 % (165/167)) lag im Vergleich zur VHF-Gruppe (91,6 % (87/95)) dieser Anteil signifikant höher (OR=0,132, CI 0,027–0,634, p=0,005). Eine einfache TAH-Therapie erhielten 70,6 % (185/262) und eine duale TAH-Therapie 25,6 % (67/262) der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs. Eine einfache TAH-Therapie wurde signifikant häufiger in der VHF-Gruppe verabreicht (SR-Gruppe: 63,5 % (106/167) vs. VHF-Gruppe: 83,2 % (79/95)) (OR=2,841, CI 1,542–5,297, p=0,001) eine duale TAH-Therapie dagegen signifikant häufiger in der SR-Gruppe (SR-Gruppe: 35,3 % (59/167) vs. VHF-Gruppe 8,4 % (8/95)) (OR=0,168, CI 0,076–0,371, p<0,001).

Antikoagulantien: Eine Antikoagulation erhielten 43,9 % (115/262) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 12). Der Anteil in der SR-Gruppe lag mit

24,6 % (41/167) im Vergleich zur VHF-Gruppe (77,9 % (74/95)) signifikant niedriger (OR=10,829, CI 5,948–19,716, $p < 0,001$). Ein erheblicher Anteil (36,6 % (96/262)) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv wurden mit VKA entlassen. Auch hier erhielten in der SR-Gruppe (19,8 % (33/167)) im Vergleich zur VHF-Gruppe (66,3 % (63/95)) Patienten und Patientinnen signifikant weniger VKA (OR=7,994, CI 4,516–14,151, $p < 0,001$). Andere Antikoagulantien wurden deutlich seltener verschrieben (Faktor Xa-Inhibitoren 0,8 % (2/262), Thrombin-Inhibitoren 0 %, NMH 2,3 % (6/262), HMM 4,2 % (11/262)). Hier traten zwischen der SR- und VHF-Gruppe keine signifikanten Unterschiede auf.

Antiarrhythmika: Insgesamt erhielten 96,2 % (252/262) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv Antiarrhythmika (siehe Tabelle 12). Am häufigsten wurden, wie präoperativ, Klasse II AA (92,3 % (241/261)) verschrieben, gefolgt von Klasse III AA (21,5 % (56/261)), Herzglykoside (4,6 % (12/261)) und Klasse I AA (1,1 % (3/226)). Klasse IV AA und IF-Kanalblocker wurden nicht angewandt. Die Einnahme von AA war in der SR- und VHF-Gruppe nicht signifikant verschieden (SR-Gruppe: 95,8 % (160/167) vs. VHF-Gruppe 96,8 % (92/94); OR=1,342, CI 0,399–5,315, $p > 0,999$). In der SR-Gruppe wurden keine Klasse I AA verabreicht, in der VHF-Gruppe bei 3,2 % (3/94) der Patienten und Patientinnen (OR=1,033, CI 0,996–1,072, $p = 0,046$). Der Häufigkeitsunterschied bei den Klasse II AA war nicht signifikant (SR-Gruppe: 94,6 % (158/167) vs. VHF-Gruppe 88,3 % (83/94); OR=0,430, CI 0,171–1,079, $p = 0,088$).

Dagegen nahmen bei Entlassung in der SR-Gruppe mit 15,0 % (25/167) signifikant weniger Patienten und Patientinnen Klasse III AA ein als in der VHF-Gruppe (33,0 % (31/94); OR=2,795, CI 1,527–5,116, $p = 0,001$). Das Gleiche galt für die Einnahmehäufigkeit von Herzglykosiden (VHF-Gruppe: 9,6 % (9/94) vs. SR-Gruppe: 1,8 % (3/167); OR=5,788, CI 1,527–21,943, $p = 0,010$).

Tabelle 12: Postoperative Medikation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)

* Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio; AA = Antiarrhythmika; HMH = hochmolekulares Heparin; NMH = niedermolekulares Heparin; OAK = orale Antikoagulantien; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer

Art der Medikation		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Blutverdünner [% (n)]		99,6 % (261/262)	99,4 % (166/167)	100 % (95/95)	>0,999*	0,994
TAH [% (n)]	Gesamt	96,2 % (252/262)	98,8 % (165/167)	91,6 % (87/95)	0,005*	0,132
	einfach TAH	70,6 % (185/262)	63,5 % (106/167)	83,2 % (79/95)	0,001*	2,841
	dual TAH	25,6 % (67/262)	35,3 % (59/167)	8,4 % (8/95)	<0,001*	0,168
OAK [% (n)]	Gesamt	43,9 % (115/262)	24,6 % (41/167)	77,9 % (74/95)	<0,001*	10,829
	Vitamin-K-Antagonisten	36,6 % (96/262)	19,8 % (33/167)	66,3 % (63/95)	<0,001*	7,994
	Faktor Xa-Inhibitoren	0,8 % (2/262)	0,6 % (1/167)	1,1 % (1/95)	>0,999*	1,766
	Thrombin Inhibitoren	0 % (0/262)	0 % (0/167)	0 % (0/95)	-	-
Heparin [% (n)]	NMH	2,3 % (6/262)	1,2 % (2/167)	4,2 % (4/95)	0,194*	3,626
	HMH	4,2 % (11/262)	3,0 % (5/167)	6,3 % (6/95)	0,214*	2,184
AA [% (n)]	Gesamt	96,2 % (252/262)	95,8 % (160/167)	96,8 % (92/94)	>0,999*	1,342
	Klasse-I	1,1 % (3/261)	0 % (0/167)	3,2 % (3/94)	0,046*	1,033
	Klasse-II	92,3 % (241/261)	94,6 % (158/167)	88,3 % (83/94)	0,088*	0,430
	Klasse-III	21,5 % (56/261)	15,0 % (25/167)	33,0 % (31/94)	0,001*	2,795
	Klasse-IV	0 % (0/261)	0 % (0/167)	0 % (0/94)	-	-
	Herzglykoside	4,6 % (12/261)	1,8 % (3/167)	9,6 % (9/94)	0,010*	5,788
	IF-Kanalblocker	0 % (0/261)	0 % (0/167)	0 % (0/94)	-	-

3.4 Follow-up Parameter – primäre Endpunkte

Aufgrund fehlender Informationen waren nicht alle Datensätze vollständig. Vor allem bei den verstorbenen Patienten und Patientinnen (14,1 % (37/262)) blieb häufig unklar, ob sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, welche Medikamente eingenommen wurden und in welchem Rhythmus sie sich befanden. In die Analyse der Follow-up Parameter wurden die Werte der Variablen auf vollständige Datensätze bezogen. Daher ergeben sich unterschiedlichen n-Werte (siehe Kapitel 2.4).

Die telefonische Nachbefragung aller lebenden Patienten und Patientinnen (85,9 % (225/263)) fand im Durchschnitt $56,64 \pm 10,544$ Monate (Spanne 38–64 Monate) nach der OP statt (siehe Tabelle 13). In der SR-Gruppe erfolgte die Nachbefragung nach $55,38 \pm 9,611$ Monaten (n=155) und in der VHF-Gruppe nach $59,43 \pm 11,970$ Monaten (n=70). Patienten und Patientinnen mit VHF wurden somit signifikant später befragt ($z(n=225)=-2,245$, $p=0,025$, $d=0,389$). Nach dem Cohen's d ist von einer kleinen Effektstärke auszugehen. Die Befragung erfolgte auf der Grundlage der deutschen Version des SSQ (siehe Kapitel 2.4). Ergänzt wurde der SSQ durch Fragen zu kardiovaskulären Ereignissen nach der OP, zur Medikamenteneinnahme und zum Herzrhythmus. Bei den verstorbenen Patienten und Patientinnen wurde zusätzlich das Todesdatum und wenn möglich die Todesursache erfasst. Weiter wurden die Ereigniszeit- bzw. Überlebenszeitdaten vom Zeitpunkt der Herz-OP bis zum Auftreten des Ereignisses (Apoplex, TIA, Myokardinfarkt, Tod) analysiert. Falls in dem untersuchten Zeitraum bis zum Follow-up kein Ereignis eingetreten war, wurde dies als ereignisfreie Zeitdauer dokumentiert. In diesem Fall wird von zensierten Beobachtungen gesprochen [78].

3.4.1 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Apoplex: Ein Schlaganfall wurde laut Fragebögen nach Entlassung aus dem Krankenhaus bei 4,2 % (10/239) der Patienten und Patientinnen diagnostiziert (siehe Tabelle 13). 229 Patienten und Patientinnen verneinten die Diagnose und 23 machten keine Angaben, was als fehlender Wert dokumentiert wurde. Stumme Infarkte wurden aufgrund fehlender Symptomatik im SSQ-Fragebogen nicht erfasst. In der SR-Gruppe erlitten 3,2 % (5/157) der Patienten und Patientinnen einen Apoplex; in der VHF-Gruppe lag der Anteil bei 6,1 % (5/82). Trotz dieses Unterschiedes und einer HR von knapp 2 bestand laut einfaktorierter Cox-Regression kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HR=1,966, CI 0,569–6,793, $p=0,285$, Wald=1,143, (df=1)). In der SR-Gruppe trat ein Schlaganfall im Mittelwert nach 81,915 Monaten (SE=0,921, CI 80,109–

83,721, n=157) auf, in der VHF-Gruppe nach 77,245 Monaten (SE=1,662, CI 73,987–80,502, n=82, siehe Abbildung 8). Auch dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz (Logrank-Test, p=0,276).

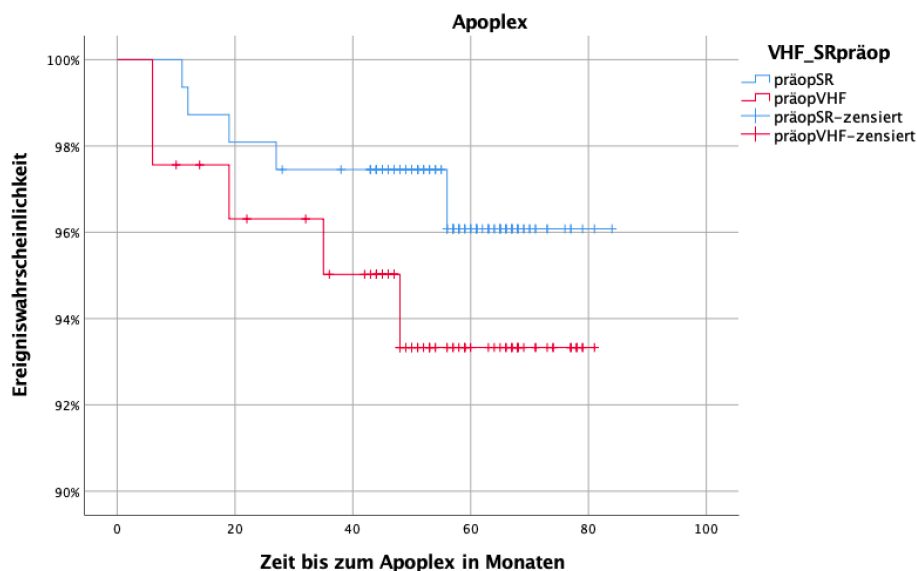


Abbildung 8: Ereignisrate für einen Apoplex bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

Laut den Antworten in den Fragebögen zeigten 3,4 % (8/237) der Patienten und Patientinnen nach der OP zeitweise eine verwaschene Sprache oder hatten Kommunikationsprobleme aufgrund der Unfähigkeit Worte oder Sätze auszusprechen. In 229 Fragebögen wurde dies verneint, in 25 Fällen war keine Aussage möglich. Weiter wurden in 3,0 % (7/237) der Fälle einmalige oder mehrmalige Sehstörungen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus angegeben. In 230 Fragebögen wurde dies verneint, in 25 Fällen war keine Aussage möglich.

TIA: Eine TIA wurde bei 1,3 % (3/239) der Patienten und Patientinnen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus diagnostiziert; in der VHF-Gruppe traten keine Fälle auf und in der SR-Gruppe waren 1,9 % (3/157) der Fälle betroffen (siehe Tabelle 13). Der Unterschied erwies sich im Logrank-Test als nicht signifikant (p=0,213). 236 Patienten und Patientinnen verneinten die Diagnose einer TIA und 23 Patienten und Patientinnen machten keine Angaben.

Apoplex/TIA: Der Anteil an zerebrovaskulären Ereignissen (TIA + Apoplex) betrug im Gesamtkollektiv 5,4 % (13/239). Zwischen der SR-Gruppe (5,1 % (8/157)) und VHF-Gruppe (6,1 % (5/82)) bestand laut Logrank-Test kein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens (p=0,725). In der SR-Gruppe trat ein solches Ereignis im

Mittelwert nach 80,631 Monaten (SE=1,167, CI 78,344–82,917, n=157) auf und in der VHF-Gruppe nach 77,245 Monaten (SE=1,662, CI 73,987–80,502, n=82). Diese Zeitdifferenz war laut einfaktorieller Cox-Regression nicht signifikant verschieden (HR=1,221, CI 0,399–3,733, p=0,726, Wald=0,123, (df=1), siehe Abbildung 9 und Tabelle 13).

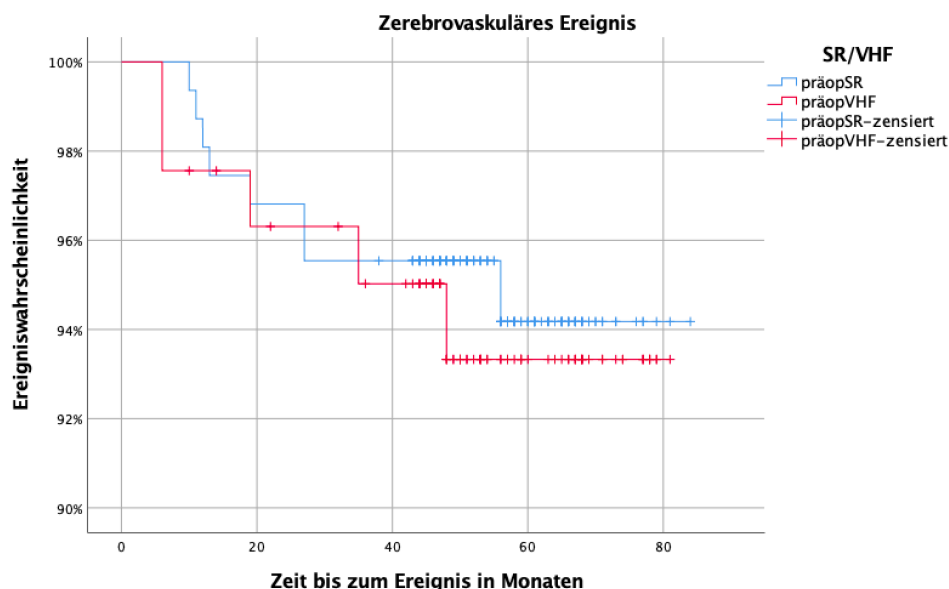


Abbildung 9: Rate zerebrovaskulärer Ereignisse (Apoplex + transitorische ischämische Attacke (TIA)) bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

3.4.2 Kardiovaskuläre Ereignisse

Myokardinfarkt: Einen Myokardinfarkt erlitten nach der Entlassung 3,7 % (9/241) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 13). In 232 Fällen wurde die Frage nach dem Myokardinfarkt mit nein beantwortet und in 21 Fällen fehlten Angaben. Die Zeit bis zu dem Ereignis betrug im Mittelwert 81,777 Monate (SE=0,740, CI 80,327–83,226, n=241). In der SR-Gruppe trat ein Myokardinfarkt in 3,8 % (6/159) der Fälle im Mittelwert nach 81,703 Monaten auf (SE=0,933, CI 79,875–83,531, n=159) und in der VHF-Gruppe bei 3,7 % (3/82) im Mittelwert nach 78,943 Monaten (SE=1,196, CI 76,598–81,287, n=82). Weder die Ereignishäufigkeit (Logrank-Test, p=0,941) noch der Zeitpunkt des Ereignisses (einfaktorielle Cox-Regression: HR=0,949, CI 0,237–3,799, p=0,941, Wald=0,005, (df=1)) waren signifikant verschieden (siehe Abbildung 10).

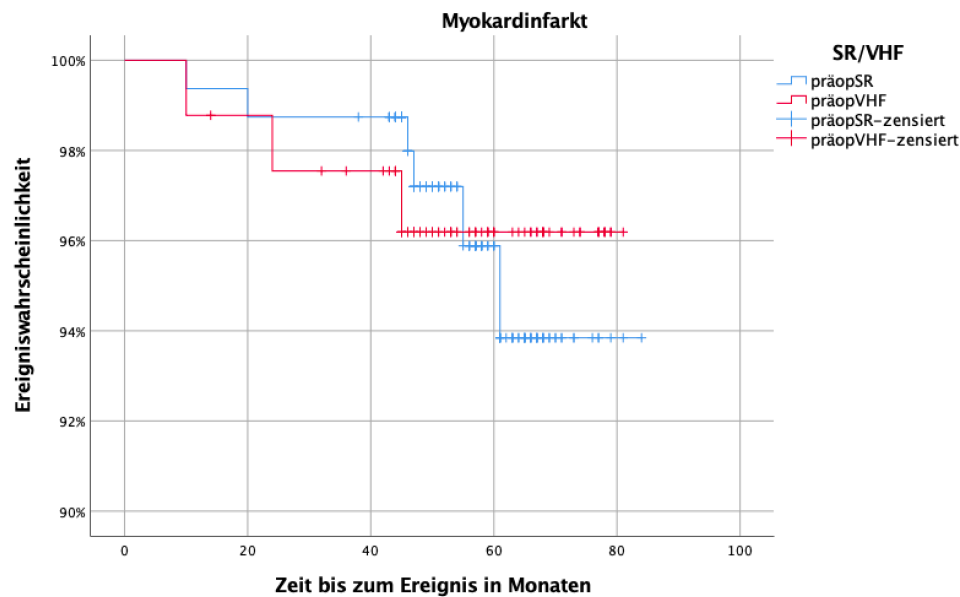


Abbildung 10: Ereignisrate für einen Myokardinfarkt bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

3.4.3 Mortalität

In die Analyse wurden alle Patienten und Patientinnen aufgenommen, die später als 30 d nach der OP verstarben. Insgesamt lag die Letalität bei 14,1 % (37/262) (siehe Tabelle 13). Der früheste Todesfall ereignete sich ein Monat nach der OP und der späteste nach 63 Monaten. Die Zeit von der OP bis zum Versterben wurde in der Überlebenszeitanalyse im Kontext der Zeit von der OP bis zum letzten Kontakt mit den lebenden Patienten und Patientinnen betrachtet, da die Nachbeobachtungszeit der Fälle variierte (siehe Kapitel 3.4). In einem Fall war das genaue Todesdatum nicht eruiert. Laut Kaplan-Maier-Kurve betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 75,529 Monate (SE=1,330, CI 72,922–78,136, n=261). Einen Überblick über das kumulierte Überleben gibt Abbildung 11.

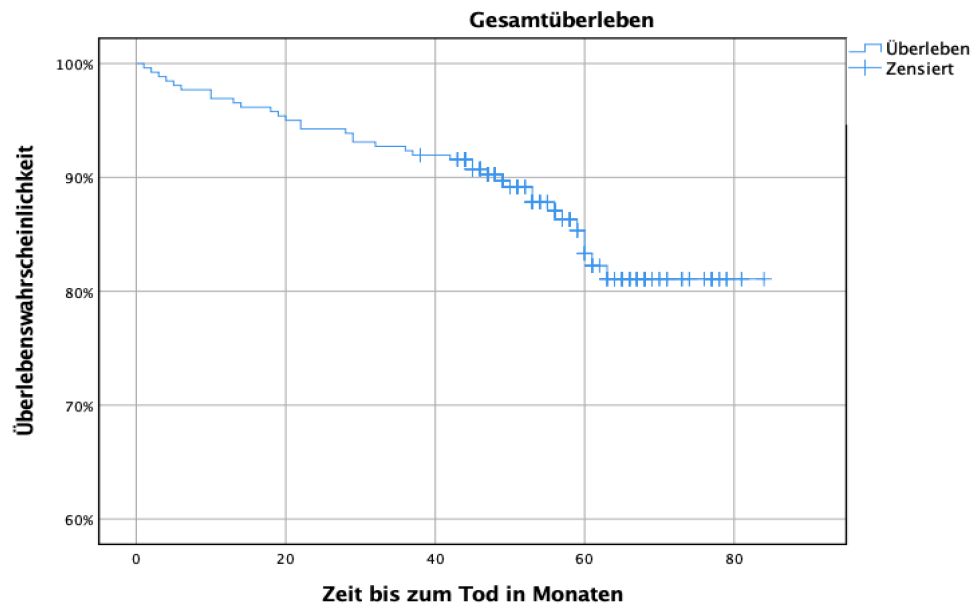


Abbildung 11: Ereignisrate für die Mortalität bei den Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs

Der Logrank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied beim Überleben zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). In der SR-Gruppe verstarben 7,2 % (12/167) und in der VHF-Gruppe 26,3 % (25/95) der Patienten und Patientinnen (siehe Tabelle 13). Das mittlere Überleben war in der VHF-Gruppe mit 67,295 Monaten deutlich kürzer (SE=2,495, CI 62,405–72,184, n=94) als in der SR-Gruppe (79,453 Monate, SE=1,290, CI 76,925–81,981, n=167, siehe Abbildung 12).

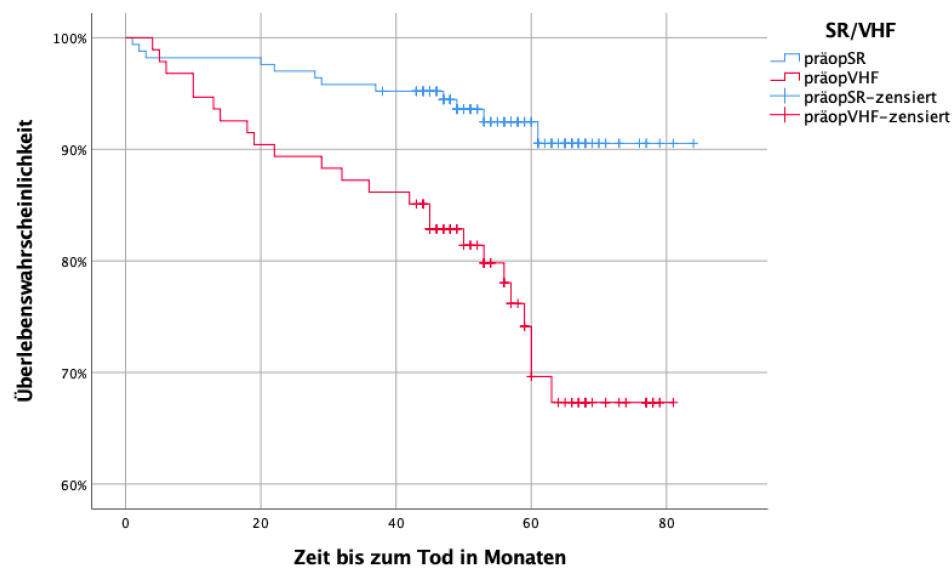


Abbildung 12: Ereignisrate für die Mortalität bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)

Eine genauere Analyse des Einflusses von VHF sowie anderer Risikofaktoren auf die Mortalität mittels ein- und mehrfaktorieller Cox-Regression erfolgt in Kapitel 3.7.

Todesursache: Im Gesamtkollektiv konnte in zwölf von 37 Fällen (32,4 %) die Todesursache nicht eruiert werden. 16,2 % (6/37) der Patienten und Patientinnen verstarben an einem Herzinfarkt, 2,7 % (1/37) an einem Apoplex, 5,4 % (2/37) an einem Mesenterialinfarkt, 18,9 % (7/37) an den Folgen einer dekompensierten Herzinsuffizienz und 2,7 % (1/37) an einer Endokarditis. Zu den nicht kardialen Todesursachen zählten Pneumonien (10,8 % (4/37)), eine Sepsis, ein Nierenversagen, ein Leberversagen und eine Parkinsonerkrankung (jeweils 2,7 % (1/37)).

Tabelle 13: Follow-up Parameter im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)

* Mann-Whitney-U-Test; ** einfaktorielle Cox-Regression; *** Logrank-Test; d = Cohen's d; MW±SE = Mittelwert±Standardfehler; MW±SD = Mittelwert±Standardabweichung; HR = Hazard Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke

Follow-up Variablen		Gesamtkollektiv n=262	SR-Gruppe n=167	VHF-Gruppe n=95	Signifikanztest	
					p-Wert	HR/d
Differenz zur Herzoperation in Monaten [MW±SD]		56,64±10,544 n=225	55,38±9,611 n=155	59,43±11,970 n=70	0,025*	0,389(d)
Apoplex/TIA Gesamt [%](n)		5,4 % (13/239)	5,1 % (8/157)	6,1 % (5/82)	0,726**	1,221
Zeit bis zum Auftreten des Apoplex/TIA in Monaten [MW±SE]		80,437±0,971 n=239	80,631±1,167 n=157	77,245±1,662 n=82	0,725 ***	-
	Apoplex [%](n)	4,2 % (10/239)	3,2 % (5/157)	6,1 % (5/82)	0,285**	1,966
	Zeit bis zum Auftreten eines Apoplex in Monaten [MW±SE]	81,283±0,851 n=239	81,915±0,921 n=157	77,245±1,662 n=82	0,276***	-
	TIA [%](n)	1,3 % (3/239)	1,9 % (3/157)	0 % (0/82)	0,213 ***	-
Aphasie [%](n)		3,4 % (8/237)	3,2 % (5/156)	3,7 % (3/81)	-	-
Sehstörungen [%](n)		3,0 % (7/237)	1,9 % (3/156)	4,9 % (4/81)	-	-
Myokardinfarkt [% (n)]		3,7 % (9/241)	3,8 % (6/159)	3,7 % (3/82)	0,941**	0,949
	Zeit bis zum Auftreten eines Myokardinfarkt in Monaten [MW±SE]	81,777±0,740 n=241	81,703±0,933 n=159	78,943±1,196 n=82	0,941***	-
Letalität [%](n)		14,1 % (37/262)	7,2 % (12/167)	26,3 % (25/95)	-	-
	Zeit bis zum Tod in Monaten [MW±SE]	75,529±1,330 n=261	79,453±1,290 n=167	67,295±2,495 n=94	<0,001 ***	-

3.5 Analysen des Herzrhythmus im Verlauf – sekundäre Endpunkte I

Für die Analyse des Herzrhythmus im Follow-up standen die Daten von 223 Patienten und Patientinnen zur Verfügung. Die fehlenden Datensätze (14,9 % (39/262)) verteilten sich ungleichmäßig auf die SR- (n=13) und VHF-Gruppe (n=26).

3.5.1 Rhythmusanalyse zum Zeitpunkt des Follow-ups

Zum Zeitpunkt der Follow-up-Befragung zeigten 64,1 % (143/223) der Patienten und Patientinnen einen SR und 35,9 % (80/223) ein VHF. Bei 85,1 % (131/154) der Befragten mit präoperativem SR blieb der SR bestehen, bei 14,9 % (23/154) wurde nach der OP ein VHF diagnostiziert. Dabei litten 17 der 23 Patienten und Patientinnen an intermittierendem und sechs an chronischem VHF. In der VHF-Gruppe gaben nur 17,4 % (12/69) der Patienten und Patientinnen an, sich seit der OP im SR zu befinden. Dagegen zeigten 82,6 % (57/69) wieder oder noch ein VHF. Die Anteile mit postoperativem VHF/SR im Verlauf waren in der VHF- und SR-Gruppe signifikant verschieden (OR=27,054, CI 12,601–58,088, $p < 0,001$, siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Rhythmusanalyse im Follow-up im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)
*Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio

Herzrhythmus im Follow-up	Gesamtkollektiv n=223	SR präoperativ n=154	VHF präoperativ n=69	Signifikanztest	
				p-Wert	OR
Sinusrhythmus [% (n)]	64,1 % (143/223)	85,1 % (131/154)	17,4 % (12/69)	<0,001*	27,054
Vorhofflimmern [% (n)]	35,9 % (80/223)	14,9 % (23/154)	82,6 % (57/69)		

3.5.2 Rhythmusanalysen in der SR-Gruppe

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf des Rhythmus bei Patienten und Patientinnen der SR-Gruppe dargestellt. Anschließend wird der Effekt eines POAF auf den Rhythmus im Follow-up analysiert.

Rhythmusanalyse in der SR-Gruppe im Verlauf

Abbildung 13 gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf des Rhythmus in der SR-Gruppe.

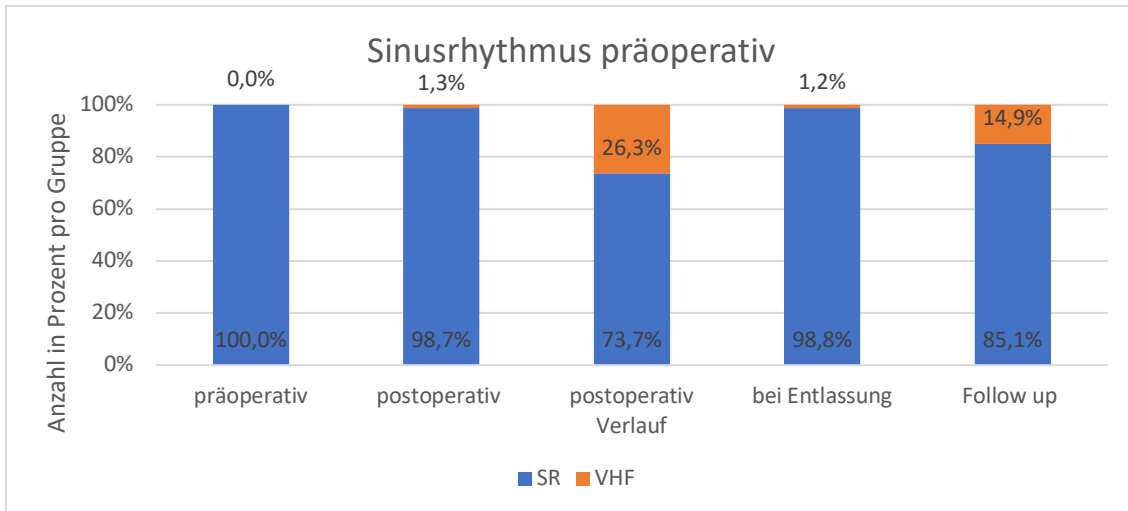


Abbildung 13: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR)
VHF = Vorhofflimmern

Patienten und Patientinnen ohne VHF vor der Herz-OP befanden sich bei Aufnahme in die Klinik zu 100 % (167/167) im SR. Unmittelbar postoperativ betrug der Anteil mit VHF im EKG 1,3 % (2/154). Im postoperativen Verlauf bis zur Entlassung wurde bei 26,3 % (44/167) der Patienten und Patientinnen mindestens eine Episode von postoperativem Vorhofflimmern (POAF) in der Monitorüberwachung aufgezeichnet. Von diesen Fällen erhielten 86,3 % (38/44) eine Kardioversion 63,6 % (28/44) mit Medikamenten, 22,7 % (10/44) elektrische Kardioversion. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten 1,2 % (2/166) der Patienten und Patientinnen im EKG ein VHF. Beim Follow-up gaben im Mittel nach $55,38 \pm 9,611$ Monaten ($n=155$) 14,9 % (23/154) der Patienten und Patientinnen an, an VHF zu leiden ($n=17$ intermittierend, $n=6$ chronisch). Von 7,8 % (13/167) der Patienten und Patientinnen der SR-Gruppe fehlten die Daten.

Rhythmusanalyse in der SR-Gruppe mit POAF im Verlauf

Unter den Patienten und Patientinnen der SR-Gruppe, die im Follow-up befragt werden konnten ($n=154$), hatten 38 ein POAF gezeigt und 116 nicht. Der Anteil der Fälle, die im Follow-up ein VHF angaben, betrug in der Subgruppe mit POAF 31,6 % (12/38) gegenüber 9,5 % (11/116) in der Subgruppe ohne POAF. Dieser Unterschied war signifikant (OR=4,406, CI 1,749–11,099, $p=0,003$). Damit stieg die Wahrscheinlichkeit ein VHF im Langzeitverlauf zu entwickeln mit dem Auftreten eines POAF um einen Faktor von mehr als 4 (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Rhythmusanalyse im Follow-up bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) in Abhängigkeit vom Auftreten eines postoperativen Vorhofflimmerns (POAF)

*Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio

Herzrhythmus bei Nachbefragung SR-Gruppe n=154	POAF n=38	Kein POAF n=116	Signifikanztest	
			p-wert	OR
Sinusrhythmus [% (n)]	68,4 % (26/38)	90,5 (105/116)	<0,003*	4,406
Vorhofflimmern [% (n)]	31,6 % (12/38)	9,5 % (11/116)		

3.5.3 Rhythmusanalysen in der VHF-Gruppe

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf des Rhythmus der Patienten und Patientinnen der VHF-Gruppe analysiert. Anschließend wird der Einfluss einer zusätzlich durchgeführten MAZE-Prozedur auf die SR-Konversion untersucht.

Rhythmusanalyse in der VHF-Gruppe im Verlauf

Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Verlauf des Rhythmus bei den Patienten und Patientinnen der VHF-Gruppe.

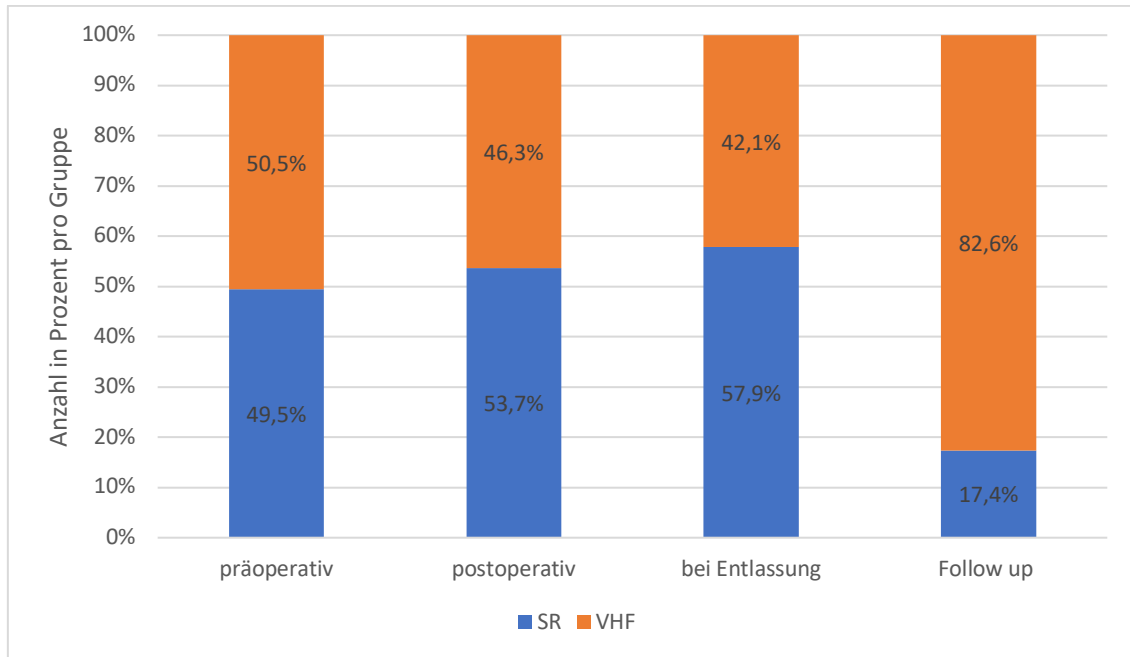


Abbildung 14: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF)
SR = Sinusrhythmus

Von den 95 Patienten und Patientinnen der VHF-Gruppe zeigten bei der Aufnahme in die Klinik im EKG 50,5 % (48/95) ein VHF. Dieser Anteil sank postoperativ auf 46,3 % (44/95) und bei Entlassung auf 42,1 % (40/95). Beim Follow-up nach durchschnittlich $59,43 \pm 11,970$ (n=70) Monaten war der Anteil wieder deutlich auf 82,6 % (57/69) angestiegen. Bei 27,4 % (26/95) der Patienten und Patientinnen konnte keine Aussage zum Herzrhythmus beim Follow-up gemacht werden.

Rhythmusanalyse in der VHF-Gruppe mit MAZE-Prozedur im Verlauf

In der VHF-Gruppe wurde in 49,5 % (47/95) der Fälle eine zusätzliche MAZE-Prozedur durchgeführt. Zur Analyse des Langzeitnutzens der MAZE-Prozedur erfolgte eine getrennte Analyse (siehe Abbildung 15) des zeitlichen Verlaufs des Rhythmus der Patienten und Patientinnen der VHF-Gruppe mit und ohne MAZE-Prozedur.

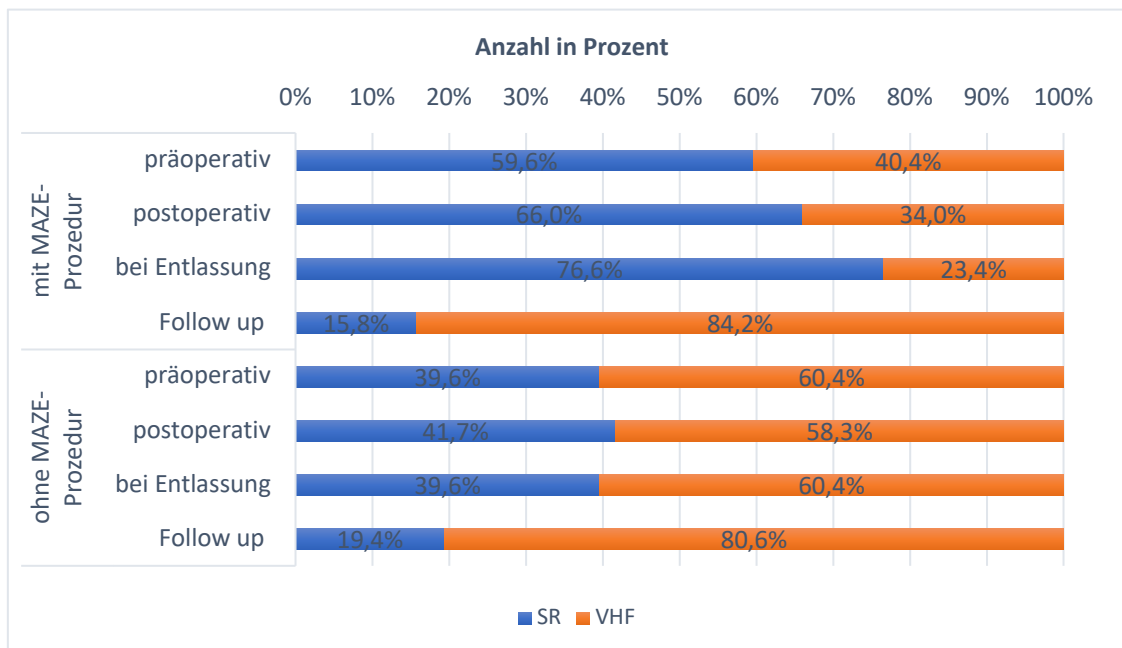


Abbildung 15: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) – Vergleich der Fälle mit und ohne MAZE-Prozedur
SR = Sinusrhythmus

Fälle mit MAZE-Prozedur befanden sich bei Aufnahme zu 40,4 % (19/47) im VHF; in Fällen ohne MAZE-Prozedur betrug der Anteil 60,4 % (29/48). Dieser Unterschied war nicht signifikant (OR=0,445, CI 0,196–1,010, $p=0,066$, siehe Tabelle 16). 66,0 % (31/47) der Fälle mit Maze-Prozedur litten unter intermittierendem VHF und 34 % (16/47) unter chronischem VHF. In den Fällen ohne MAZE-Prozedur lagen die Anteile ohne signifikante Unterschiede (OR=0,475, CI 0,208–1,086, $p=0,098$) für intermittierendes VHF bei 47,9 % (23/48) und für chronisches VHF bei 52,1 % (25/48). Postoperativ und bei Entlassung sank der Anteil mit VHF im EKG in der Gruppe mit MAZE-Prozedur von 34,0 % (16/47) auf 23,4 % (11/47). Dagegen blieb der VHF-Anteil in der Gruppe ohne MAZE-Prozedur relativ stabil bei postoperativ 58,3 % (28/48) und 60,4 % (29/48) bei der Entlassung. Zu beiden Zeitpunkten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne MAZE-Prozedur (postoperativ: OR=0,369, CI 0,160–0,848, $p=0,024$; bei Entlassung: OR=0,200, CI 0,082–0,487, $p<0,001$). Beim Follow-up nach $59,43 \pm 11,970$ Monaten ($n=70$) war der Unterschied nicht mehr signifikant (VHF-Anteile in der Gruppe mit MAZE-Prozedur: 84,2 % (32/38) vs. ohne MAZE-Prozedur: 80,6 % (25/31); OR=1,280, CI 0,368–4,453, $p=0,757$). Somit zeigte die Langzeitbeobachtung keinen nachweisbaren Effekt der MAZE-Prozedur auf die SR-Rate in der VHF-Gruppe. Bei diesen Ergebnissen ist jedoch zu beachten, dass in der MAZE-Gruppe in 19,1 %

(9/47) der Fälle der Rhythmus beim Follow-up nicht eruiert werden konnte. In der Gruppe ohne MAZE-Prozedur betrug dieser Anteil 35,4 % (17/48).

Tabelle 16: Rhythmusanalyse der Patienten mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) mit und ohne MAZE-Prozedur

*Exakter Test nach Fisher; EKG = Elektrokardiogramm; OR = Odds Ratio; SR = Sinusrhythmus

Rhythmuschirurgie		Gesamtkollektiv n=95	MAZE-Prozedur n=47	Keine MAZE-Prozedur n=48	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Art des VHF [%(n)]	Intermittierend	56,8 % (54/95)	66,0 % (31/47)	47,9 % (23/48)	0,098*	0,475
	Chronisch	43,2 % (41/95)	34,0 % (16/47)	52,1 % (25/48)		
EKG präoperativ [%(n)]	SR	49,5 % (47/95)	59,6 % (28/47)	39,6 % (19/48)	0,066*	0,445
	VHF	50,5 % (48/95)	40,4 % (19/47)	60,4 % (29/48)		
EKG postoperativ [%(n)]	SR	53,7 % (51/95)	66,0 % (31/47)	41,7 % (20/48)	0,024*	0,369
	VHF	46,3 % (44/95)	34,0 % (16/47)	58,3 % (28/48)		
EKG bei Entlassung [%(n)]	SR	57,9 % (55/95)	76,6 % (36/47)	39,6 % (19/48)	<0,001*	0,200
	VHF	42,1 % (40/95)	23,4 % (11/47)	60,4 % (29/48)		
Follow-up telefonisch [%(n)]	SR	17,4 % (12/69)	15,8 % (6/38)	19,4 % (6/31)	0,757*	1,280
	VHF	82,6 % (57/69)	84,2 % (32/38)	80,6 % (25/31)		

3.6 Analyse der Medikamentenverordnung im Verlauf – sekundäre Endpunkte II

Zunächst wurde die Medikamentenverordnung im Follow up im Gesamtkollektiv und anschließend in der SR- bzw. VHF-Gruppe untersucht.

3.6.1 Medikation im Follow-up

Da die Kenntnisse der Patienten und Patientinnen über ihre Medikamente und enthaltenen Wirkstoffe häufig lückenhaft waren, wurden sie gebeten, ihren aktuellen Medikamentenplan mit Handelsnamen, Wirkstoff, Dosierung und Einnahmehäufigkeit vorzulesen bzw. postalisch oder elektronisch an die Klinik zu schicken. Analysiert wurden analog zum prä- und postoperativen Zeitpunkt TAH, Antikoagulantien und AA mit den jeweiligen Wirkstoffklassen. Für die Analyse der Medikation im Follow-up standen die Daten von 223 Patienten und Patientinnen zur Verfügung. Die fehlenden Datensätze (14,9 % (39/262)) verteilten sich ungleichmäßig auf die SR- (n=13) und VHF-Gruppe (n=26).

Bei der telefonischen Nachbefragung gaben 99,1 % (221/223) der Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv an, regelmäßig blutverdünnende Medikamente einzunehmen. In der SR-Gruppe betrug der Anteil 99,4 % (153/154) und in die der VHF-Gruppe 98,6 % (68/69). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (OR=0,444, CI 0,027–7,211, $p=0,524$, siehe Abbildung 16).

TAH: Im Gesamtkollektiv nahmen 74,4 % (166/223) der Patienten und Patientinnen TAH ein (siehe Abbildung 16 und Tabelle 17). Der Anteil in der SR-Gruppe (90,3 % (139/154)) lag im Vergleich zur VHF-Gruppe (39,1 % (27/69)) signifikant höher (OR=0,069, CI 0,034–0,142, $p<0,001$). Das Gleiche galt für einfache TAH-Therapien (Gesamtkollektiv: 70,4 % (157/223); SR-Gruppe: 85,1 % (131/154); VHF-Gruppe 37,7 % (26/69); OR=0,106, CI 0,055–0,205, $p<0,001$). Keinen signifikanten Unterschied gab es bei der dualen TAH-Therapie (Gesamtkollektiv: 4,0 % (9/223); SR-Gruppe 5,2 % (8/154); VHF-Gruppe 1,4 % (1/69); OR=0,268, CI 0,033–2,189, $p=0,280$).

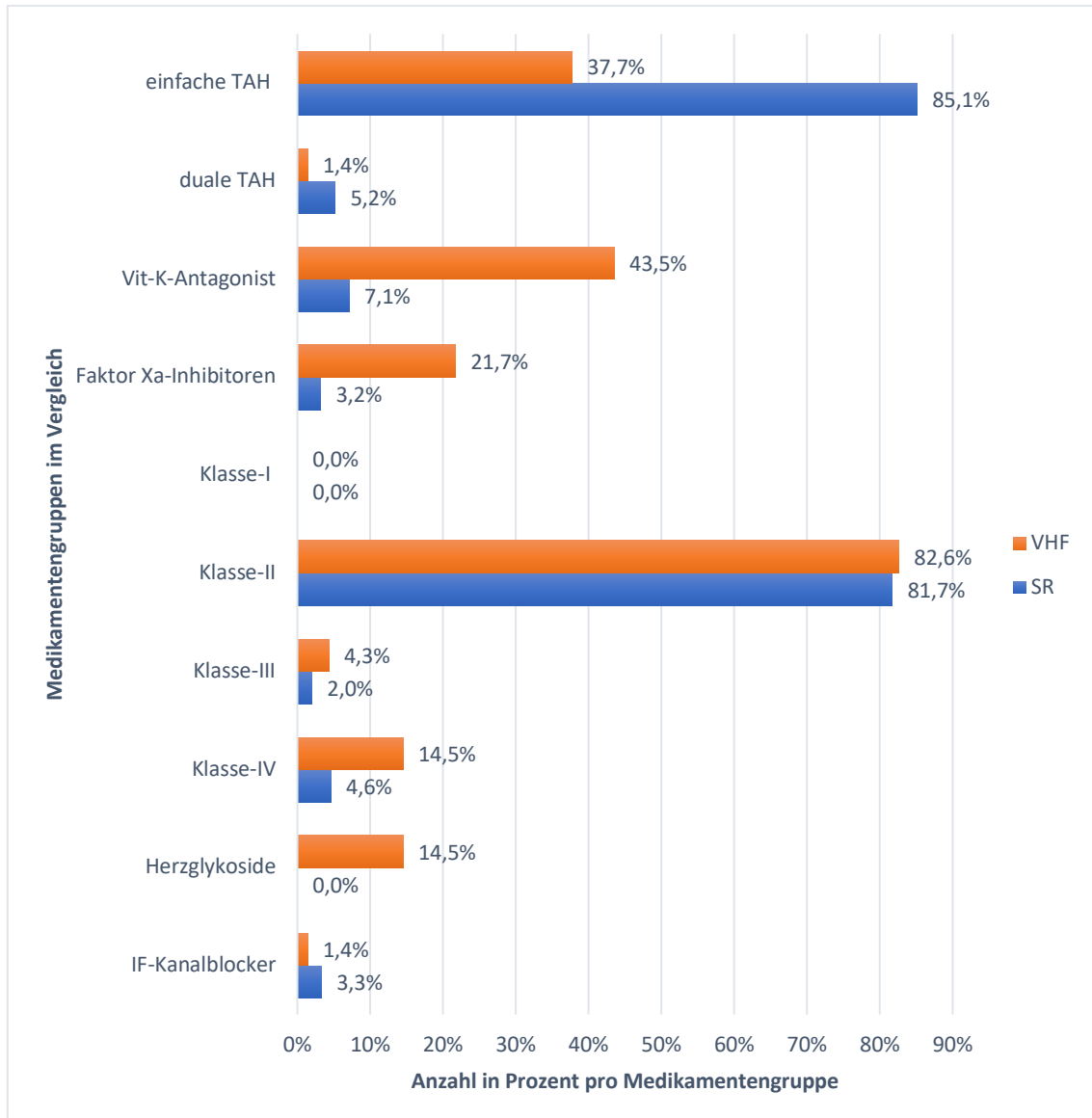


Abbildung 16: Medikation im Follow-up bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)
 Klasse I-IV = Antiarrhythmika; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; Vit-K = Vitamin K

Antikoagulantien: Eine Antikoagulation erhielten 28,3 % (63/223) der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs (siehe Abbildung 16 und Tabelle 17). In der SR-Gruppe lag der Anteil mit 11,7 % (18/154) signifikant niedriger als in der VHF-Gruppe (65,2 % (45/69); OR=14,167, CI 7,050–28,469, $p < 0,001$). Die meisten Patienten und Patientinnen nahmen VKA ein (18,4 % (41/223)). Auch hier war der Anteil in der SR-Gruppe mit 7,1 % (11/154) im Vergleich zur VHF-Gruppe (43,5 % (30/69)) signifikant größer (OR=10,000, CI 4,601–21,734, $p < 0,001$). Dagegen wurden Faktor Xa-Inhibitoren (Ge-

samtkollektiv: 9,0 % (20/223)) in der SR-Gruppe (3,2 % (5/154)) signifikant seltener verabreicht als in der VHF-Gruppe (21,7 % (15/69); OR=8,278, CI 2,910–24,183, $p<0,001$). Thrombin-Inhibitoren und NMH erhielt jeweils nur eine Person in der SR-Gruppe. HMH wurde nicht eingesetzt.

AA: Im Gesamtkollektiv erhielten 85,6 % (190/222) der Patienten und Patientinnen AA (siehe Tabelle 17). Die Anteile waren in der SR- (83,7 % (128/153)) und VHF-Gruppe (89,9 % (62/69)) nicht signifikant verschieden (OR=1,730, CI 0,709–4,218, $p=0,302$). Am häufigsten wurden Klasse II AA (82,0 % (182/222)), gefolgt von Klasse IV AA (7,7 % (17/222)), Herzglykoside (4,5 % (10/222)) und Klasse III AA bzw. IF-Kanalblocker (je 2,7 % (6/222)) eingesetzt. In der SR-Gruppe (4,6 % (7/153)) wurden im Vergleich zur VHF-Gruppe (14,5 % (10/69)) signifikant seltener Klasse IV AA verabreicht (OR=3,535, CI 1,285–9,726, $p=0,014$). Das Gleiche galt für Herzglykoside (SR: 0 %; VHF-Gruppe: 14,5 % (10/69); (OR=1,169, CI 1,061–1,289, $p<0,001$)).

Tabelle 17: Follow-up Medikamente im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)

*Exakter Test nach Fisher; OR = Odds Ratio; AA = Antiarrhythmika; HMM = hochmolekulares Heparin; NMH = niedermolekulares Heparin; OAK = orale Antikoagulantien; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer

Art der Medikation Follow-up		Gesamtkollektiv n=223	SR-Gruppe n=154	VHF-Gruppe n=69	Signifikanztest	
					p-Wert	OR
Blutverdünner [%(n)]		99,1 % (221/223)	99,4 % (153/154)	98,6 % (68/69)	0,524*	0,444
TAH [%(n)]	Gesamt	74,4 % (166/223)	90,3 % (139/154)	39,1 % (27/69)	<0,001*	0,069
	Einfache TAH	70,4 % (157/223)	85,1 % (131/154)	37,7 % (26/69)	<0,001*	0,106
	Duale TAH	4,0 % (9/223)	5,2 % (8/154)	1,4 % (1/69)	0,280*	0,268
OAK [%(n)]	Gesamt	28,3 % (63/223)	11,7 % (18/154)	65,2 % (45/69)	<0,001*	14,167
	Vitamin-K-Antagonisten	18,4 % (41/223)	7,1 % (11/154)	43,5 % (30/69)	<0,001*	10,000
	Faktor Xa-Inhibitoren	9,0 % (20/223)	3,2 % (5/154)	21,7 % (15/69)	<0,001*	8,278
	Thrombininhibitoren	0,4 % (1/223)	0,6 % (1/154)	0 % (0/69)	>0,999*	0,994
Heparin [%(n)]	NMH	0,4 % (1/223)	0,6 % (1/154)	0 % (0/69)	>0,999*	0,994
	HMM	0 % (0/223)	0 % (0/154)	0 % (0/69)	-	-
AA [%(n)]	Gesamt	85,6 % (190/222)	83,7 % (128/153)	89,9 % (62/69)	0,302*	1,730
	Klasse-I	0 % (0/222)	0 % (0/153)	0 % (0/69)	-	-
	Klasse-II	82,0 % (182/222)	81,7 % (125/153)	82,6 % (57/69)	>0,999*	1,064
	Klasse-III	2,7 % (6/222)	2,0 % (3/153)	4,3 % (3/69)	0,378*	2,273
	Klasse-IV	7,7 % (17/222)	4,6 % (7/153)	14,5 % (10/69)	0,014*	3,535
	Herzglykoside	4,5 % (10/222)	0 % (0/153)	14,5 % (10/69)	<0,001*	1,169
	IF-Kanalblocker	2,7 % (6/222)	3,3 % (5/153)	1,4 % (1/69)	0,668*	0,435

3.6.2 Medikamentenverschreibung in der SR-Gruppe im Verlauf

Abbildung 17 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Medikamentenverschreibung in der SR-Gruppe vom präoperativen Zeitpunkt bis zum Follow-up.

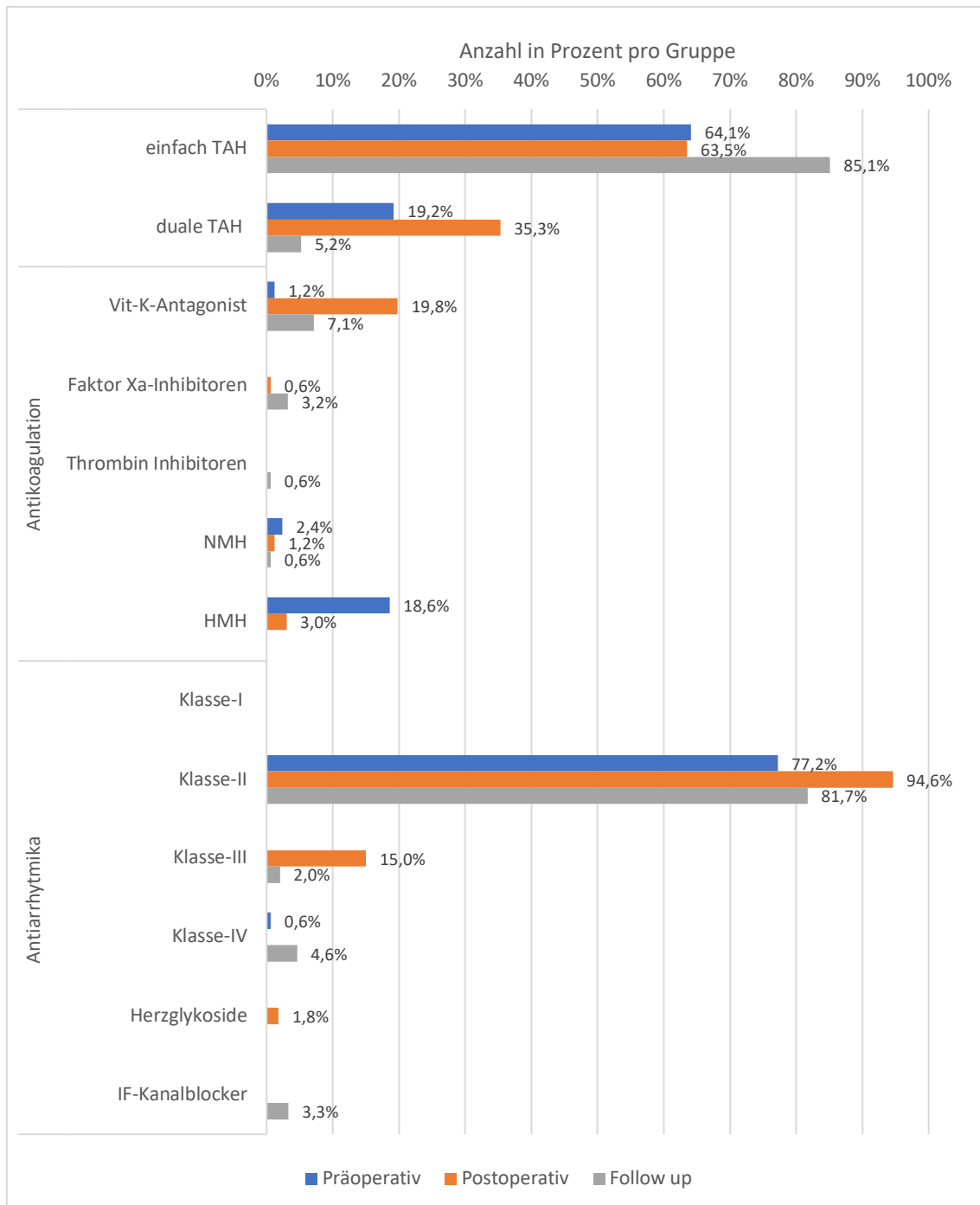


Abbildung 17: Medikamentenverschreibung in der Gruppe mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) im Verlauf
 Klasse I-IV = Antiarrhythmika; NMH = niedermolekulares Heparin; HMH = hochmolekulares Heparin; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; Vit-K = Vitamin K

TAH: Im Verlauf nahm die Verschreibung von einfachen TAH von postoperativ 63,5 % (106/167) auf 85,1 % (131/154) bei der Nachbefragung in der SR-Gruppe zu. Dagegen nahm die duale TAH-Therapie im gleichen Zeitraum von 35,3 % (59/167) bei Entlassung auf 5,2 % (8/154) ab (siehe Abbildung 17).

Antikoagulantien: Der Einsatz von VKA erhöhte sich in der SR-Gruppe von 1,2 % (2/167) präoperativ auf 19,8 % (33/167) bei der Entlassung und sank bei der Nachbefragung wieder auf 7,1 % (18/154) ab (siehe Abbildung 17). Dagegen wurden Faktor Xa-Inhibitoren zunehmend häufiger verschrieben (Entlassung: 0,6 % (1/167), Follow-up: 3,2 % (5/154)). NMH und HMH sind aufgrund der parenteralen Applikation für die häusliche Dauermedikation nicht geeignet und wurden daher beim Follow-up nur in Ausnahmefällen verabreicht (NMH: 1,2 % (2/167) bei Entlassung und 0,6 % (1/154) im Follow-up; HMH: 3,0 % (5/167) bei Entlassung und 0 % (0/154) im Follow-up).

AA: Klasse I AA wurden in der SR-Gruppe nicht verschrieben. Dagegen wurden häufig Klasse II AA verabreicht (Entlassung: 94,6 % (158/167) Follow-up: 81,7 % (125/153)). Klasse III AA wurden hauptsächlich nach der OP eingesetzt. Der Einsatz nahm von 15,0 % (25/167) bei der Entlassung auf 2,0 % (3/153) beim Follow-up ab. Bei der Entlassung wurden keine Klasse IV AA bzw. IF-Kanalblocker verabreicht, beim Follow-up betrug der Anteil 4,6 % (7/153) bzw. 3,3 % (5/153). Herzglykoside wurden nur bei der Entlassung verschrieben (siehe Abbildung 17).

3.6.3 Medikamentenverschreibung in der VHF-Gruppe im Verlauf

Abbildung 18 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Medikamentenverschreibung in der VHF-Gruppe vom präoperativen Zeitpunkt bis zum Follow-up.

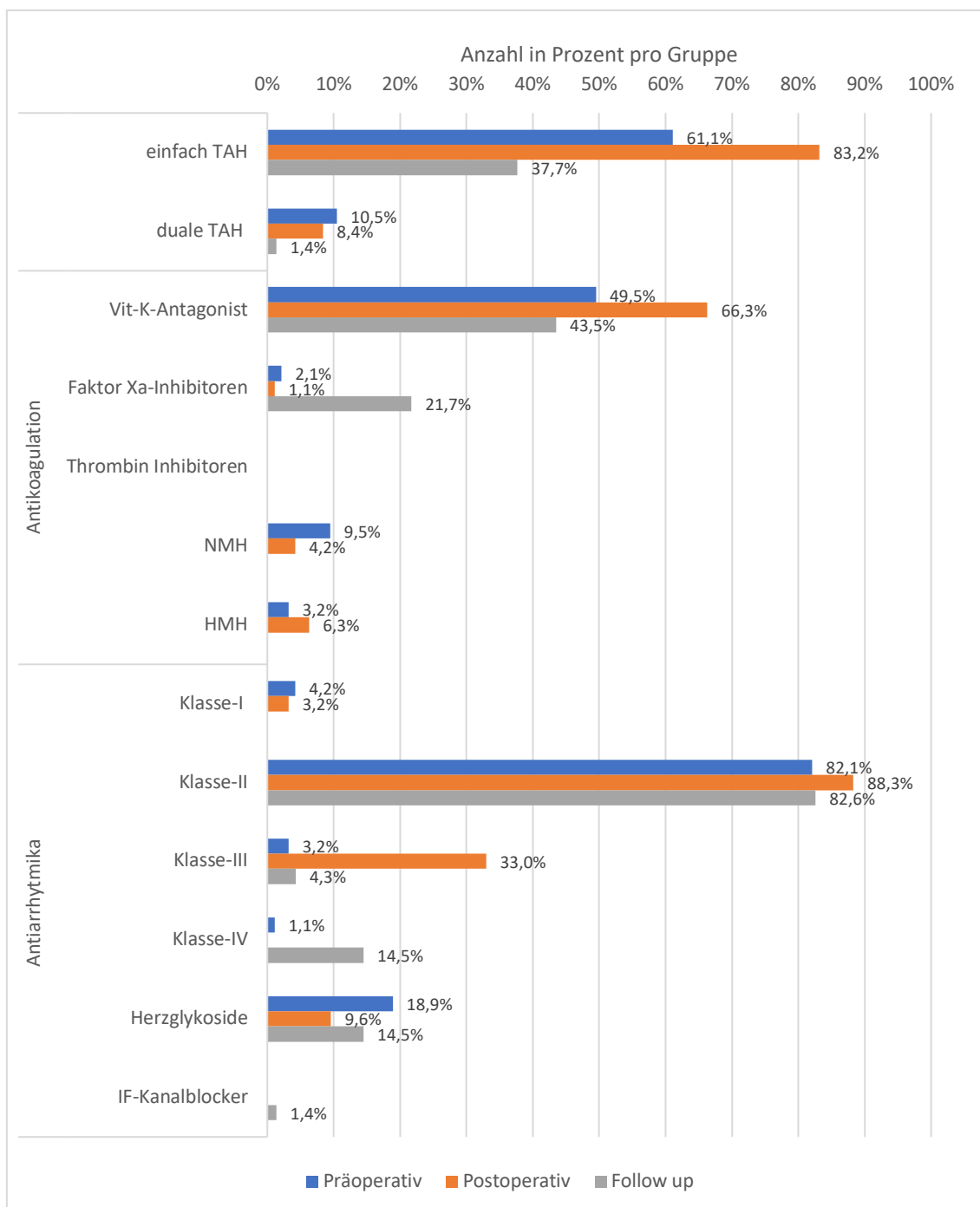


Abbildung 18: Medikamentenverschreibung in der Gruppe mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) im Verlauf
 Klasse I-IV = Antiarrhythmika; NMH = niedermolekulares Heparin; HMH = hochmolekulares Heparin; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer; Vit-K = Vitamin K

TAH: Im Verlauf zeigte sich in der VHF-Gruppe zunächst eine Zunahme der Verschreibung einfachen TAH (z. B. Acetylsalicylsäure) von 61,1 % (58/95) präoperativ auf 83,2 % (79/95) bei der Entlassung und anschließend eine deutliche Abnahme unter das Niveau des Ausgangswerts (37,7 % (26/69)) beim Follow-up. Die duale TAH-Therapie nahm im Verlauf von 10,5 % (10/95) auf 8,4 % (8/95) bei der Entlassung und auf 1,4 % (1/69) beim Follow-up ab (siehe Abbildung 18).

Antikoagulantien: Insgesamt wurden in der VHF-Gruppe VKA nach der Entlassung deutlich seltener verschrieben (siehe Abbildung 18). Der Wert sank von 66,3 % (63/95) bei der Entlassung auf 43,5 % (30/69) beim Follow-up. Parallel dazu nahm die Einnahme von Xa-Inhibitoren zu (von 1,1 % (1/95) bei der Entlassung auf 21,7 % (15/69) beim Follow-up). NMH und HMH wurden aufgrund der ausschließlich parenteralen Applikation bei der Nachbefragung nicht mehr verschrieben.

AA: Die Verschreibung von AA der Klasse I und II veränderte sich in der VHF-Gruppe im zeitlichen Verlauf nicht: Klasse I AA wurden selten verabreicht, Klasse II AA (z. B. β -Blocker) dagegen häufig (siehe Abbildung 18). Klasse III AA wurden hauptsächlich nach der OP verschrieben (33,0 % (31/95) bei Entlassung) und dann im Verlauf wieder abgesetzt bzw. reduziert (4,3 % (3/69) beim Follow up). Die Häufigkeit der Verschreibung von AA der Klasse IV stieg von präoperativ 1,1 % (1/95) auf 14,5 % im Follow-up (10/69). Dagegen nahm die Verschreibungshäufigkeit der Herzglykoside von präoperativ bis zur Entlassung von 18,9 % (18/95) auf 9,6 % (9/94) deutlich ab und stieg dann beim Follow-up wieder auf 14,5 % (10/69) an. IF-Kanalblocker spielten mit 1,4 % (1/69) im Follow-up keine nennenswerte Rolle.

3.7 Einflussfaktoren auf die Mortalität im Follow-up

Folgend werden die Einflussfaktoren auf die Mortalität im Follow-up untersucht. Verglichen wurden Patienten und Patientinnen, die frühestens 30 Tage nach der OP verstarben (14,1 % (37/262)) mit Patienten und Patientinnen, die bei der Nachbefragung lebten (85,9 % (225/262)). Die Cox-Regression für Ereigniszeitdaten wurde für jede Variable einzeln durchgeführt und anschließend in mehrfaktoriellen Modellen berechnet. Die deskriptiven Daten beziehen sich auf 262 Patienten und Patientinnen, die Cox-Regression dagegen aufgrund des fehlenden Sterbedatums einer Person nur auf 261 Patienten und Patientinnen.

3.7.1 Präoperative Parameter

Demografische Daten

Alter: Im Mittel waren verstorbene Patienten und Patientinnen bei der Herz-OP $75,5 \pm 7,4$ (n=37) und überlebende Patienten und Patientinnen $67,8 \pm 9,0$ (n=225) Jahre alt (siehe Tabelle 18). Das Alter erwies sich in der Cox-Regression als signifikanter Prädiktor ($p < 0,001$) für die Mortalität. Mit zunehmendem Alter erhöhte sich die Sterblichkeit (HR=1,121, CI 1,070–1,175, $p < 0,001$, Wald=22,627, (df=1)). 78,3 % (29/37) der Verstorbenen waren bei der OP >70 Jahre alt; bei den überlebenden Personen betrug dieser Anteil 47,0 % (107/225). Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Altersdekaden der Überlebenden und Verstorbenen.

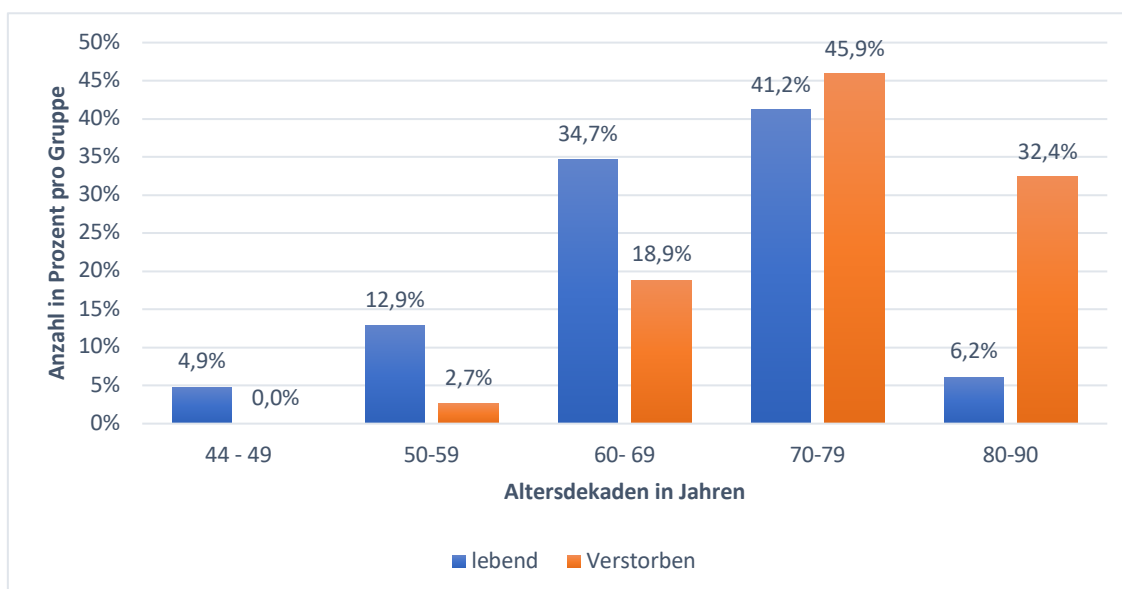


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Altersdekaden in Jahren – Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv

Geschlecht: Die Geschlechterverteilung war in den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen nicht signifikant verschieden (HR=0,706, CI 0,274–1,817, $p = 0,471$, Wald=0,521, (df=1)). Der Anteil der überlebenden/verstorbenen weiblichen Patientinnen betrug 18,7 % (42/225) vs. 13,5 % (5/37). Bei den männlichen Patienten überlebten 81,3 % (183/225), 86,5 % (32/37) verstarben (siehe Tabelle 18).

Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

BMI: Der BMI betrug im Durchschnitt bei den überlebenden bzw. verstorbenen Patienten und Patientinnen $27,65 \pm 4,0$ kg/m² (n=225) bzw. $26,6 \pm 3,9$ kg/m² (n=37). Dieser Unterschied war nicht signifikant (HR=0,942, CI 0,862–1,030, p=0,188, Wald=1,736, (df=1), siehe Tabelle 18).

Nikotinabusus und Hypertonie: Der Anteil der Raucher und Raucherinnen war in der Gruppe der Verstorbenen (32,4 % (12/37)) und Überlebenden (33,8 % (76/225)) nicht signifikant verschieden (HR=0,977, CI 0,488–1,955, p=0,948, Wald=0,004, (df=1)). Insgesamt litten 97,3 % (36/37) der verstorbenen und 93,8 % (211/225) der überlebenden Patienten und Patientinnen an einer Hypertonie (siehe Tabelle 18). Bei einer HR>2 war der Unterschied nicht signifikant (HR=2,169, CI 0,297–15,837, p=0,445, Wald=0,582, (df=1)).

Niereninsuffizienz und Dialysepflicht: 40,5 % (15/37) der verstorbenen Patienten und Patientinnen hatten präoperativ eine Niereninsuffizienz oder waren dialysepflichtig (siehe Tabelle 18). Bei den überlebenden Patienten und Patientinnen betrug dieser Anteil 16,0 % (36/225). In der Verlaufsbeobachtung verstarben Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz signifikant häufiger nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (HR=2,827, CI 1,446–5,527, p=0,002, Wald=9,232, (df=1)).

Diabetes mellitus: Die Anteile der verstorbenen bzw. überlebenden Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus betrugen 40,5 % (15/37) bzw. 24,9 % (56/225, siehe Tabelle 18). Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus zeigten ein etwa doppelt so hohes Risiko zu versterben (HR=2,112, CI 1,092–4,123, p=0,026, Wald=4,931, (df=1)).

Tabelle 18: Identifizierung präoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität (Teil 1)
 *einfaktorielle Analyse mittels Cox-Regression; Ereignis n=36; zensierte Daten n=225; BMI = Body-Mass-Index; CI = Konfidenzintervall; MW±SD = Mittelwert ± Standardabweichung

Im Follow-up	Überlebende n=225	Verstorbene n=37	Signifikanztest*		
			Hazard Ratio	CI 95 %	p-Wert
Demografische Daten					
Alter bei OP in Jahren [MW±SD]	67,8 ± 9,0 (n=225)	75,5 ± 7,4 (n=37)	1,121	[1,070–1,175]	<0,001
Anteil Frauen [% (n)]	18,7 % (42/225)	13,5 % (5/37)	0,706	[0,274–1,817]	0,471
Diagnosen und Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
BMI in kg/m ² [MW±SD]	27,65 ± 4,0 (n=225)	26,6±3,9 (n=37)	0,942	[0,862–1,030]	0,188
Nikotinabusus [% (n)]	33,8 % (76/225)	32,4 % (12/37)	0,977	[0,488–1,955]	0,948
Hypertonie [% (n)]	93,8 % (211/225)	97,3 % (36/37)	2,169	[0,297–15,837]	0,445
Niereninsuffizienz /Dialysepflicht [% (n)]	16,0 % (36/225)	40,5 % (15/37)	2,827	[1,446–5,527]	0,002
Diabetes mellitus [% (n)]	24,9 % (56/225)	40,5 % (15/37)	2,112	[1,092–4,123]	0,026

Kardiale Funktion zum Zeitpunkt der Aufnahme

Myokardinfarkt und kardiogener Schock: Von den verstorbenen (32,4 % (12/37)) und überlebenden (33,3 % (75/225)) Patienten und Patientinnen hatten vor der Herz-OP vergleichbar viele einen Myokardinfarkt erlitten (HR=0,917, CI 0,451–1,864, p=0,811, Wald=0,057, (df=1), siehe Tabelle 19). Bei den Patienten und Patientinnen, die mit einem kardiogenen Schock in die Klinik aufgenommen worden waren und die peri- und postoperative Phase überlebt hatten, war die Wahrscheinlichkeit später zu versterben (5,4 % (2/37)) deutlich (HR knapp 4), aber nicht signifikant größer (1,3 % (3/225); HR=3,979, CI 0,953–16,614, p=0,058, Wald=0,057, (df=1)).

EF: Generell bestand kein signifikanter Effekt der linksventrikulären EF auf das Langzeitüberleben der Probanden und Probandinnen (p=0,547, siehe Tabelle 19). Der Anteil

der Patienten und Patientinnen mit einer EF >55 % war bei den Überlebenden mit 60,9 % (137/225) jedoch deutlich größer als bei den Verstorbenen 51,4 % (19/37). Bei den überlebenden Patienten und Patientinnen zeigten 33,8 % (76/225) eine mittelgradige und nur 5,3 % (12/225) eine hochgradige Einschränkung der EF. Damit besaßen sie insgesamt eine bessere EF als die Verstorbenen, bei denen in 40,5 % (15/37) der Fälle eine mittelgradige und in 8,1 % (3/37) der Fälle eine hochgradige Einschränkung bestand. Trotz fehlender Signifikanz schien eine höhere Einschränkung der EF das Sterberisiko zu erhöhen (siehe Tabelle 19).

Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren

pAVK: Bei 13,5 % (5/37) der verstorbenen und 11,6 % (26/225) der überlebenden Patienten und Patientinnen wurde präoperativ eine pAVK festgestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant (HR=0,926, CI 0,327–2,619, p=0,885, Wald=0,021, (df=1), siehe Tabelle 19).

TIA/Apoplex: Bei den überlebenden bzw. verstorbenen Patienten und Patientinnen hatten 5,3 % (12/225) bzw. 18,9 % (7/37) präoperativ ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten (siehe Tabelle 19). Dieser Unterschied in der prozentualen Verteilung erwies sich knapp als nicht statistisch signifikant (p=0,055), jedoch mit einer positiven Tendenz (HR>2). Patienten und Patientinnen mit einem präoperativen Apoplex und/oder einer TIA zeigten ein höheres Sterberisiko als Patienten und Patientinnen ohne ein solches Ereignis in der Vorgeschichte (HR=2,242, CI 0,981–5,123, p=0,055, Wald=3,669, (df=1)).

Relevante Carotis-Stenose/Carotis-Intervention: In der Gruppe der Überlebenden war in fünf Fällen (2,2 %) eine Carotis-Intervention vor der Herz-OP durchgeführt worden (siehe Tabelle 19). In der Gruppe der Verstorbenen war dies in keinem Fall notwendig gewesen. Eine relevante Carotis-Stenose von über 70 % zeigten in der Gruppe der Überlebenden 7,1 % (16/225) der Fälle und in der Gruppe der Verstorbenen 2,7 % (1/37) der Fälle. Eine Carotis-Intervention (HR=0,048, CI 0,000–678,778, p=0,533, Wald=0,388, (df=1)) und eine Carotis-Stenose (HR=0,420, CI 0,057–3,065, p=0,392, Wald=0,732, (df=1)) zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenschancen.

Präoperativer Herzrhythmus: Der Anteil der Patienten und Patientinnen mit präoperativem VHF war in der Gruppe der Verstorbenen (67,6 % (25/37)) signifikant größer (HR=3,566, CI 1,782–7,136, p<0,001, Wald=12,911, (df=1)) als in der Gruppe der Überlebenden (31,1 % (70/225), siehe Tabelle 19). Auch Patienten und Patientinnen mit präoperativ intermittierendem VHF waren in der Gruppe der Verstorbenen (24,3 % (9/37)) häufiger vertreten als in der Gruppe der Überlebenden (20,0 % (45/225)). Der Effekt von

präoperativ intermittierendem VHF auf das Sterberisiko war knapp nicht signifikant (HR=2,327, CI 0,980–5,525, p=0,056, Wald=3,665, (df=1)). Deutlicher war der Effekt bei Patienten und Patientinnen mit präoperativ chronischem VHF. Der Anteil in der Gruppe der Verstorbenen (43,2 % (16/37)) war im Vergleich zum Anteil in der Gruppe der Überlebenden (11,1 % (25/225)) signifikant größer. Betroffene zeigten ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko zu versterben (HR=5,243, CI 2,452–11,209, p<0,001, Wald=18,267, (df=1)). Das erhöhte Sterberisiko von Patienten und Patientinnen mit präoperativ chronischem VHF wird auch in der Kaplan Maier Kurve deutlich (Abbildung 20).

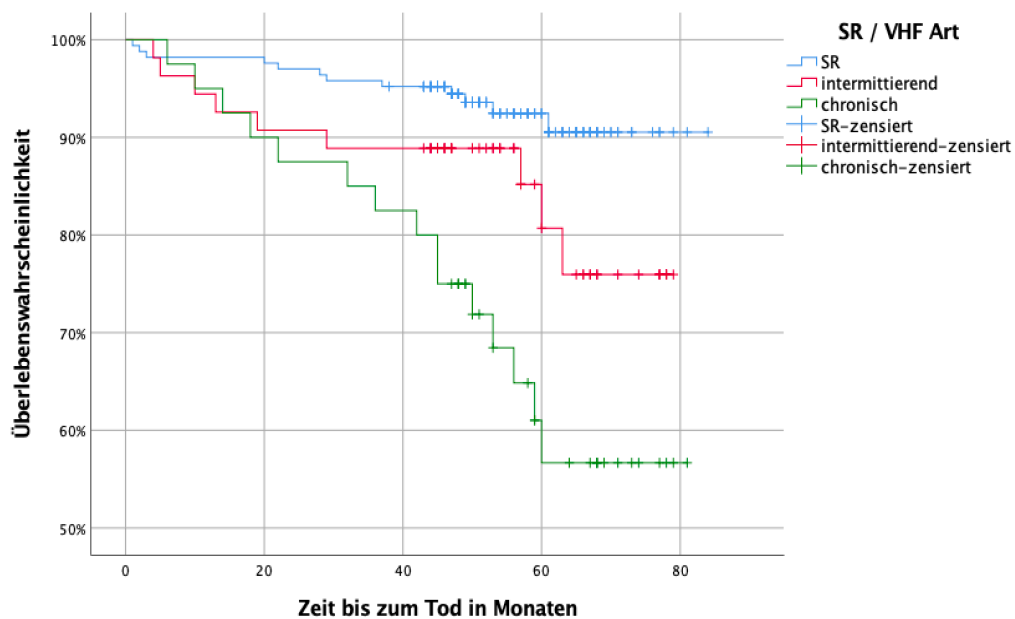


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus
 SR = Sinusrhythmus, intermittierend/chronisch = intermittierendes/chronisches Vorhofflimmern

Tabelle 19: Identifizierung präoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität (Teil 2)
 *einfaktorielle Analyse mittels Cox-Regression; Ereignis n=36; zensierte Daten n=225;
 ACC = Arteria carotis communis; ACI = Arteria carotis interna; CI = Konfidenzintervall;
 EF = Ejektionsfraktion; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; SR = Sinus-
 rhythmus; TIA = transitorische ischämische Attacke; VHF = Vorhofflimmern

Im Follow-up		Überlebende n=225	Verstorbene n=37	Signifikanztest*		
				Hazard Ratio	CI 95 %	p-Wert
Kardiale Funktion zum Zeitpunkt der Einlieferung						
Myokardinfarkt [% (n)]		33,3 % (75/225)	32,4 % (12/37)	0,917	0,451–1,864	0,811
Kardiogener Schock [% (n)]		1,3 % (3/225)	5,4 % (2/37)	3,979	0,953–16,614	0,058
EF [% (n)]	>55 %	60,9 % (137/225)	51,4 % (19/37)	-		0,547
	30–55 %	33,8 % (76/225)	40,5 % (15/37)	1,293	0,648–2,579	0,466
	<30 %	5,3 % (12/225)	8,1 % (3/37)	1,832	0,541–6,203	0,311
Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren						
pAVK [% (n)]		11,6 % (26/225)	13,5 % (5/37)	0,926	0,327–2,619	0,885
TIA/Apoplex [% (n)]		5,3 % (12/225)	18,9 % (7/37)	2,242	0,981–5,123	0,055
ACI/ACC-Stenose (>70 %) [% (n)]		7,1 % (16/225)	2,7 % (1/37)	0,420	0,057–3,065	0,392
Carotis-Intervention [% (n)]		2,2 % (5/225)	0 % (0/37)	0,048	0,000– 678,778	0,533
VHF präoperativ [% (n)]		31,1 % (70/225)	67,6 % (25/37)	3,566	1,782–7,136	<0,001
Unterteilt nach Rhythmus- art [% (n)]	SR	68,9 % (155/225)	32,4 % (12/37)	-		<0,001
	VHF intermittierend	20,0 % (45/225)	24,3 % (9/37)	2,327	0,980–5,525	0,056
	VHF chronisch	11,1 % (25/225)	43,2 % (16/37)	5,243	2,452–11,209	<0,001

3.7.2 Intraoperative Parameter

Die Anteile der Patienten und Patientinnen mit einer reinen ACVB-OP betragen in der Gruppe der Überlebenden 71,6 % (161/225) und in der Gruppe der Verstorbenen 51,4 % (19/37). Damit zeigten Patienten und Patientinnen mit einer reinen ACVB-OP eine mehr als doppelt so hohe Überlebenswahrscheinlichkeit (HR=0,440, CI 0,229–0,845, p=0,014, Wald=6,078, (df=1)). Die Anzahl der Bypässe bei allen OPs hatte nur einen geringen Effekt auf das Überleben (Überlebende 3,24±1,3 vs. Verstorbene 3,05±1,5) ohne statistische Signifikanz (p=0,432, siehe Tabelle 20). Patienten und Patientinnen, die im Verlauf verstarben, hatten mit 48,6 % (18/37) signifikant häufiger eine Kombinations-OP (Klappen- + ACVB-OP) erhalten als überlebende Patienten und Patientinnen (28,4 % (64/225)). Eine Kombinations-OP erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach der intra- und postoperativen Phase zu versterben (siehe Abbildung 21) um mehr als das Doppelte (HR=2,275, CI 1,184–4,374, p=0,014, Wald=6,078, (df=1)).

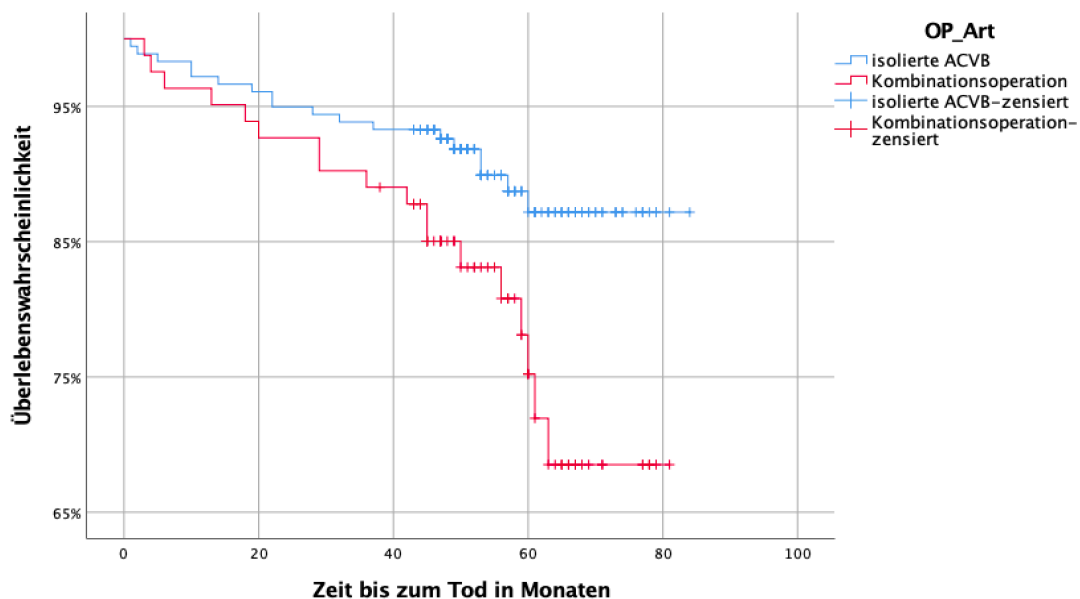


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationsart
ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass

Auch eine operative Versorgung unterschieden nach der Art der Herzklappe beeinflusste teilweise die Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Tabelle 20). Eingriffe an den Mitralklappen und/oder Trikuspidalklappen hatten keinen signifikanten Effekt. Dagegen er-

höhte eine Aortenklappen-OP das Risiko zu versterben signifikant um mehr als das Dreifache (Anteil bei den Überlebenden: 20,4 % (46/225) vs. Anteil bei den Verstorbenen: 45,95 % (17/37); HR=3,146, CI 1,634–6,057, p=0,001, Wald=11,757, (df=1)).

Ein Aorta-ascendens-Ersatz zeigte dagegen keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Anteil bei den Überlebenden: 7,6 % (17/225) vs. Anteil bei den Verstorbenen 5,4 % (2/37); HR=0,725, CI 0,174–3,018, p=0,658, Wald=0,196, (df=1), siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Identifizierung intraoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität
 *einfaktorielle Analyse mittels Cox-Regression; Ereignis n=36; zensierte Daten n=225; ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass; CI = Konfidenzintervall; MW±SD = Mittelwert ± Standardabweichung

Im Follow-up		Überlebende n=225	Verstorbene n=37	Signifikanztest*		
				Hazard Ratio	95 % CI	p-Wert
Isolierte ACVB [% (n)]		71,6 % (161/225)	51,4 % (19/37)	0,440	0,229–0,845	0,014
Bypässe Anzahl [MW±SD]		3,24±1,3 (n=225)	3,05±1,5 (n=37)	0,906	0,709–1,158	0,432
ACVB + Klappenoperation [% (n)]		28,4 % (64/225)	48,6 % (18/37)	2,275	1,184–4,374	0,014
Art der Klappen- operation [% (n)]	Mitralklappe	7,6 % (17/225)	2,7 % (1/37)	0,348	0,048–2,543	0,298
	Trikuspidalklappe	2,7 % (6/225)	5,4 % (2/37)	1,720	0,412–7,171	0,457
	Aortenklappe	20,4 % (46/225)	45,95 % (17/37)	3,146	1,634–6,057	0,001
Aorta-ascendens-Ersatz [% (n)]		7,6 % (17/225)	5,4 % (2/37)	0,725	0,174–3,018	0,658

3.7.3 Postoperative Parameter – stationäre Verlaufsdaten

Der Anteil der Patienten und Patientinnen, der während des stationären Aufenthaltes operativ revidiert worden waren, betrug bei den Überlebenden 6,7 % (15/225) und bei den Verstorbenen 5,4 % (1/37). Damit zeigte eine operative Revision keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (HR=0,419, CI 0,057–3,061, p=0,391,

siehe Tabelle 21). In der Gruppe der Überlebenden erlitten 1,8 % (4/225) der Fälle bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus einen peri- und/oder postoperativen Apoplex; in der Gruppe der Verstorbenen betrug dieser Anteil 5,4 % (2/37). Das Risiko zu versterben war in der Gruppe mit peri- und/oder postoperativem Apoplex bei fehlender Signifikanz um einen Faktor von knapp 3 erhöht (HR=2,847, CI 0,683–11,864, p=0,151, Wald=2,063, (df=1)). Eine postoperative Dialyse hatte keinen signifikanten Effekt auf das Sterberisiko (Anteil bei den Überlebenden: 3,1 % (9/225) vs. Anteil bei den Verstorbenen 5,4 % (2/37); HR=1,736, CI 0,416–7,239, p=0,449, Wald=0,573, (df=1)).

Tabelle 21: Identifizierung postoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität
 *einfaktorielle Analyse mittels Cox-Regression; Ereignis n=36; zensierte Daten n=225; CI = Konfidenzintervall

Im Follow-up	Überlebende n=225	Verstorbene n=37	Signifikanztest*		
			Hazard Ratio	CI 95 %	p-Wert
Operative Revision [% (n)]	6,7 % (15/225)	5,4 % (1/37)	0,419	0,057–3,061	0,391
Postoperativer Apoplex [% (n)]	1,8 % (4/225)	5,4 % (2/37)	2,847	0,683–11,864	0,151
Postoperative Dialyse [% (n)]	3,1 % (7/225)	5,4 % (2/37)	1,736	0,416–7,239	0,449

3.7.4 Mehrfaktorielle risikostratifizierte Cox-Regression

In der mehrfaktoriellen Cox-Regression wurden alle Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität in einem Modell zusammengefasst, um primär VHF und sekundär andere signifikante Prädiktoren der einfaktoriellen Analyse als unabhängige Faktoren für eine erhöhte Mortalität risikostratifiziert zu bestimmen. Die Analysen erfolgten mit einer Unterteilung des Herzrhythmus in VHF und SR oder in intermittierendes VHF, chronisches VHF und SR.

Risikostratifizierte mehrfaktorielle Cox-Regression: VHF vs. SR

Auch in diesem Modell war ein zunehmendes Alter bei der OP mit einer geringfügig, aber signifikant erhöhten Sterblichkeit assoziiert (HR=1,081, CI 1,025–1,140, p=0,004, Wald=8,307, (df=1)). Eine Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflicht (HR=1,575, CI 0,691–3,591, p=0,280, Wald=1,167, (df=1)) oder ein Diabetes mellitus (HR=1,193, CI 0,587–

2,426, $p=0,625$, Wald=0,239, (df=1)) erwiesen sich in diesem Modell nicht mehr als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität. Ein präoperatives VHF erhöhte dagegen die Wahrscheinlichkeit zu Versterben signifikant um einen Faktor von knapp 3 (HR=2,872, CI 1,284–6,423, $p=0,010$, Wald=6,598, (df=1)). Damit identifizierte die mehrfaktorielle Cox-Regression VHF wiederum als unabhängigen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf trotz der durchgeführten LAA-Amputation im Rahmen der kardiochirurgischen OP (siehe Abbildung 22). Weiter erhöhte eine Aortenklappen-OP die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf zu versterben (HR=2,379, CI 1,050–5,391, $p=0,038$, Wald=4,312, (df=1)). Alle anderen Variablen zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Sterberate (siehe Tabelle 22).

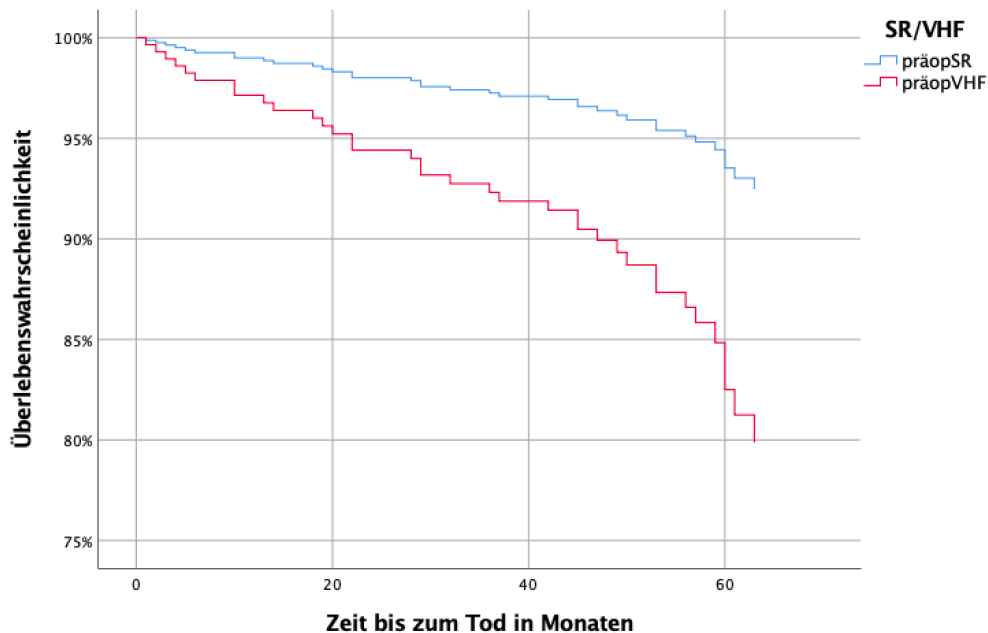


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus –Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression)

Tabelle 22: Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität mit Einteilung des Herzrhythmus in Sinusrhythmus (SR) und Vorhofflimmern (mehrfaktorielle Cox-Regression)
 *mehrfaktorielle Cox-Regressionsanalyse; Ereignis n=36; zensierte Daten n=224; n=2 fehlende Werte Gesamt; ACC = Arteria carotis communis; ACI = Arteria carotis interna; ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass; BMI = Body-Mass-Index; CI = Konfidenzintervall; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke

Gesamttest (X^2 (df=17) = 55,197, $p < 0,001$)		Signifikanztest*			
Risikofaktoren		Hazard Ratio	CI 95 %	p-Wert	
Gesamtmortalität n=36	Alter bei OP	1,081	1,025–1,140	0,004	
	Geschlecht	0,844	0,294–2,417	0,751	
	BMI bei OP	0,914	0,826–1,011	0,079	
	Nikotinabusus präoperativ	1,002	0,466–2,153	0,996	
	Hypertonie	0,608	0,073–5,075	0,646	
	Niereninsuffizienz/Dialyse präoperativ	1,575	0,691–3,591	0,280	
	Diabetes mellitus	1,193	0,587–2,426	0,625	
	Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	1,250	0,544–2,871	0,599	
	Ejektionsfraktion präoperativ	>55 %	-	-	0,240
		30-55 %	0,555	0,249–1,235	0,149
		< 30 %	1,295	0,286–5,865	0,737
	Vorhofflimmern/Sinusrhythmus	2,872	1,284–6,423	0,010	
	pAVK	0,593	0,196–1,788	0,353	
	Apoplex /TIA in der Vorgeschichte	1,754	0,655–4,697	0,263	
	ACI/ACC Stenose	0,373	0,046–3,036	0,357	
	Art der Klappen Operation +ACVB	Mitralklappe	0,304	0,036–2,534	0,771
Trikuspidalklappe		1,091	0,203–5,880	0,919	
Aortenklappe		2,379	1,050–5,391	0,038	

Risikostratifizierte mehrfaktorielle Cox-Regression – intermittierendes/chronisches VHF vs. SR

Bei der Analyse des Effektes der Art des VHF (intermittierend/chronisch) wurde ein identisches Modell verwendet. Wiederum erwiesen sich die Faktoren Alter bei der OP und die Durchführung einer Aortenklappen-OP als signifikante Risikofaktoren. Andere Variablen beeinflussten die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht signifikant (siehe Tabelle 23). Ein präoperativ intermittierendes VHF zeigte wie in der einfaktoriellen Cox-Regression keinen signifikanten Effekt auf das Überleben (HR=2,270, CI 0,881–5,852, $p=0,090$, Wald=2,881, (df=1)). Dagegen zeigten Patienten und Patientinnen mit präoperativ chronischem VHF eine signifikante, mehr als dreifach höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben (HR=3,614, CI 1,457–8,964, $p=0,006$, Wald=7685, (df=1)). Damit identifizierte die mehrfaktorielle Cox-Regression das chronische VHF als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. Der Effekt eines intermittierenden VHF erreichte dagegen nicht die statistische Signifikanz (siehe Abbildung 23 und Tabelle 23).

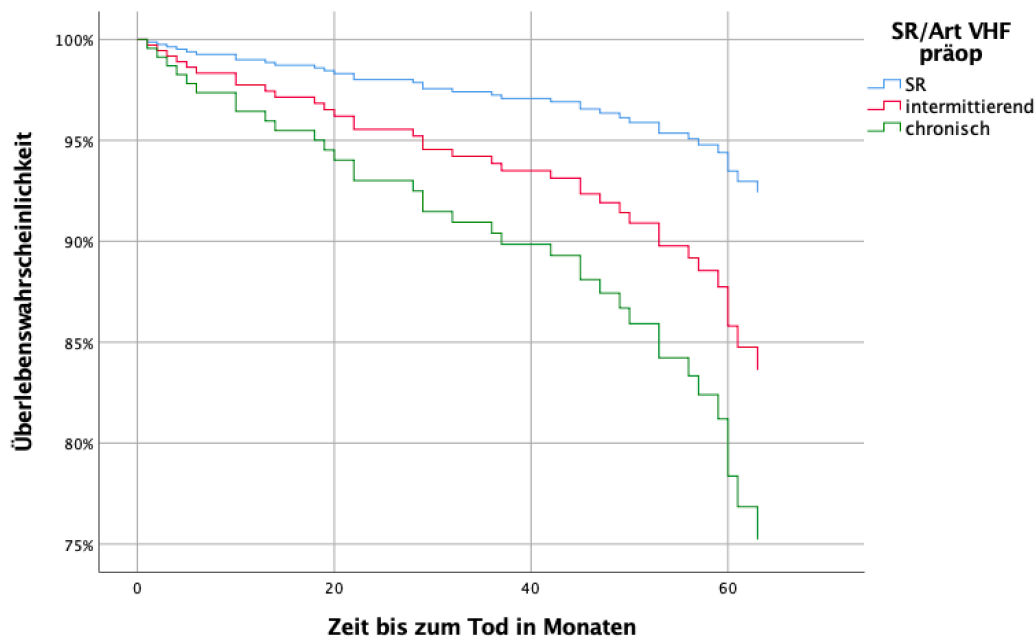


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus –Sinusrhythmus (SR) vs. intermittierendes bzw. chronisches Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression)

Tabelle 23: Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität mit Einteilung des Herzrhythmus in Sinusrhythmus (SR) und intermittierendem/chronischem Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression)

*mehrfaktorielle Cox-Regressionsanalyse; Ereignis n=36; zensierte Daten n=224; n=2 fehlende Werte Gesamt; ACC = Arteria carotis communis; ACI = Arteria carotis interna; ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass; BMI = Body-Mass-Index; CI = Konfidenzintervall; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke

Gesamttest (X^2 (df=18) = 57,253, $p < 0,001$)					
Risikofaktoren		Signifikanztest*			
		Hazard Ratio	CI 95 %	p-Wert	
Gesamtmortalität n=36	Alter bei OP		1,075	1,019–1,134	0,008
	Geschlecht		0,887	0,309–2,542	0,823
	BMI bei OP		0,905	0,816–1,003	0,058
	Nikotinabusus präoperativ		0,994	0,460–2,148	0,987
	Hypertonie		0,618	0,074–5,140	0,656
	Niereninsuffizienz/Dialyse präoperativ		1,501	0,661–3,410	0,332
	Diabetes mellitus		1,229	0,604–2,504	0,569
	Myokardinfarkt in der Vorgeschichte		1,305	0,570–2,991	0,529
	Ejektionsfraktion präoperativ	>55 %	-	-	0,207
		30–55 %	0,528	0,235–1,184	0,121
		< 30 %	1,218	0,267–5,564	0,799
	Art des Rhythmus	Sinusrhythmus	-	-	0,021
		VHF intermittierend	2,270	0,881– 5,852	0,090
		VHF chronisch	3,614	1,457–8,964	0,006
	pAVK		0,603	0,200–1,818	0,369
	Apoplex /TIA in der Vorgeschichte		1,694	0,627–4,577	0,298
	ACI/ACC Stenose		0,348	0,042–2,860	0,326
Art der Klappen Operation +ACVB	Mitralklappe	0,293	0,034–2,533	0,265	
	Trikuspidalklappe	1,171	0,220–6,241	0,853	
	Aortenklappe	2,497	1,095–5,697	0,030	

4 Diskussion

Die vorliegende Längsschnittstudie vergleicht den Effekt einer LAA-Amputation im Rahmen einer kardiochirurgischen OP bei Patienten und Patientinnen mit präoperativ diagnostiziertem SR oder VHF. Die Grundlage für diese Studie bildete die Annahme, dass eine LAA-Amputation im Rahmen einer kardiochirurgischen OP sowohl bei Patienten und Patientinnen mit VHF als auch in bestimmten Fällen bei einem SR die Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse und Sterbefälle reduzieren könnte [19, 55, 57, 59, 61, 79].

In die Studie wurden 262 Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die sich von Januar 2010 bis Mai 2013 einer offenen Herz-OP mit begleitender LAA-Amputation an der Klinik und Poliklinik für Herz- Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg unterzogen hatten. 167 Patienten und Patientinnen (SR-Gruppe) befanden sich präoperativ im SR. 95 Patienten und Patientinnen (VHF-Gruppe) wiesen vor der OP ein VHF auf. Erfasst wurden prä-, intra- und postoperative Daten bis zum Zeitpunkt der Entlassung, sowie Langzeitdaten in einer telefonischen Befragung mithilfe einer modifizierten Version des SSQ Fragebogens (siehe Anhang, Abbildung 25) nach durchschnittlich $56 \pm 10,544$ Monaten ($n=225$).

Im Hauptergebnis zeigte sich die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse im Langzeit-Follow-up in der SR- und VHF-Gruppe nach dem Eingriff nicht signifikant verschieden (>30 d post-OP: 5,1 % vs. 6,1 %, $p=0,875$). Es lag jedoch trotz der LAA-Amputation eine risikostratifiziert signifikant erhöhte Gesamtmortalitätsrate (>30 d post-OP, alle Todesursachen) bei Vorhandensein von VHF im Vergleich zur SR-Gruppe vor (26,3 % vs. 7,2 %, HR 2,872, $p=0,010$). Auch zeigte sich ein Unterschied beim Vergleich von Patienten und Patientinnen mit intermittierendem/ chronischem VHF bzw. SR. Chronisches VHF ging mit einer mehr als dreifach höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben einher (HR=3,614, $p=0,006$). Bei intermittierendem VHF war keine signifikant erhöhte Gesamtmortalitätsrate erkennbar (HR=2,270, $p=0,090$).

Weiterhin ergab die Studie, dass die Wahrscheinlichkeit ein VHF im Langzeitverlauf in der SR-Gruppe zu entwickeln, beim Auftreten eines POAF signifikant erhöht ist (OR = 4,406, $p=0,003$). In der VHF-Gruppe führte eine begleitende MAZE Prozedur postoperativ und bei Entlassung signifikant häufiger zu einem SR. Dieser Effekt war jedoch in der Langzeitbeobachtung statistisch nicht mehr erkennbar (SR-Rate mit und ohne MAZE-Prozedur 15,8 % vs. 19,4 %, $p=0,757$).

4.1 Studienpopulation

Im Folgenden werden die Charakteristika der Studienpopulationen der vorliegenden Arbeit zum Nachweis der Repräsentativität der Daten mit der Studie von Yao et al. verglichen. Yao et al. analysierten in ihrer 2018 veröffentlichten retrospektiven Studie die primären Endpunkte Schlaganfall und Mortalität bei über 75.000 Patienten und Patientinnen über einen Zeitraum von zwei Jahren nach einer OP mit und ohne begleitenden LAA-Verschluss. Die Datenerhebung erfolgte in den Vereinigten Staaten von Amerika und erfasste den Zeitraum von Januar 2009 bis März 2017. Die Patienten und Patientinnen waren im Durchschnitt 66 Jahre alt, 29,2 % waren Frauen und 33,9 % litten präoperativ unter VHF. 5,8 % (n=4295) der Fälle wurden mit einem LAA-Verschluss behandelt. Für die Analyse wurde ein Matching durchgeführt, so dass die Daten von jeweils 4295 Patienten und Patientinnen mit und ohne LAA-Verschluss verglichen wurden [80].

4.1.1 Präoperative Parameter

Die Probanden und Probandinnen in der LAA-Verschlussgruppe von Yao et al. waren im Schnitt 68,2 Jahre alt und zu 35,1 % weiblich. Bis auf den etwas geringeren Anteil weiblicher Patientinnen war die Studienpopulation in der vorliegenden Studie hinsichtlich der demografischen Daten (Durchschnittsalter: 68,84±9,20 Jahren, Anteil Patientinnen: 17,9 % (47/262)) vergleichbar.

Bei 36,3 %, (95/262) der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten und Patientinnen bestand vor der Herz-OP ein VHF. Dieser Wert entspricht in etwa dem Anteil in der Studie von Yao et al. vor dem Matching (33,9 %). Nach dem Matching wiesen dagegen 74,9 % der Patienten und Patientinnen ein VHF auf [80].

In der vorliegenden Studie zeigten 27,1 % (71/262) der Patienten und Patientinnen einen Diabetes mellitus, 11,9 % (31/261) eine pAVK und 94,3 % (247/262) eine arterielle Hypertonie; 33,2 % (87/262) hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. 33,6 % (88/262) der Patienten und Patientinnen gaben an zu rauchen (aktiv oder ehemalig) und 1,1 % (3/262) waren dialysepflichtig. Die Studienpopulation von Yao et al. mit LAA-Verschluss war hinsichtlich dieser Parameter vergleichbar (35,1 % Diabetes mellitus, 13,6 % pAVK, 88,6 % arterielle Hypertonie, 25,6 % Myokardinfarkt, 37,9 % Raucher und Raucherinnen, 1,6 % dialysepflichtig) [80].

Dagegen unterschied sich die Rate an präoperativen zerebrovaskulären Ereignissen in der vorliegenden Arbeit mit einer Schlaganfall-Rate von 7,3 % (19/262) und einer TIA-

Rate von 3,8 % (10/262) beträchtlich von den Werten bei Yao et al. (Schlaganfallrate 13,4 %, TIA-Rate 9,3 %) [80].

Zu weiteren in der vorliegenden Arbeit analysierten Charakteristika des Patientenkollektivs enthält die Studie von Yao et al. keine Angaben. Dazu zählten der BMI ($27,50 \pm 3,95$ kg/m²), eine chronische Niereninsuffizienz (18,3 % (48/262)), eine Carotis-Stenose (6,5 % (17/262)), eine präoperative Carotis-Intervention (1,9 % (5/262)) und die EF bei Klinikaufnahme (>55 %: 59,5 % (156/262); 30–55 %: 34,7 % (91/262); <30 % 5,7 % (15/262))

4.1.2 Intraoperative Parameter

In der vorliegenden Arbeit unterzogen sich 68,7 % (180/262) Patienten und Patientinnen einer isolierten Bypass-OP. Im Durchschnitt erhielten sie $3,21 \pm 1,333$ (n=262) Bypässe. Die restlichen 31,3 % (n=82) der Patienten und Patientinnen erhielten einen Kombinationseingriff (Bypässe + Klappen-OP). Ein Eingriff an der Mitralklappe wurde in 6,9 % (18/262) der Fälle vorgenommen, eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe in 3,1 % (8/262) der Fälle. Eine Aortenklappen-OP erfolgte in 24,0 % (63/262) der Fälle (n=61 Bioprothesen, n=1 Mechanoprothese, n=1 Rekonstruktion der Aortenklappe). Weiter wurde bei 7,3 % (19/262) der Patienten und Patientinnen begleitend ein Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt. In der Studie von Yao et al. betrug der Anteil an isolierten Bypass-OPs 46,7 %, während bei 17,5 % eine Kombinations-OP durchgeführt wurde. Die restlichen Patienten und Patientinnen erhielten einen isolierten Klappenersatz bzw. eine Rekonstruktion. Bei den Klappen-OPs lag der Anteil der Mitralklappen-Eingriffe bei 43,5 %, der Anteil einer Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappen-OP bei 10,1 % und einer Aortenklappen-OP bei 27,3 %. Die Unterschiede zwischen den Studien beruhen vermutlich auf einer von der Spezialisierung des Krankenhauses abhängigen Präferenz bezüglich der Indikationen und Eingriffe [80].

Auf die Ergebnisse der Studie von Yao et al. wird in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 näher eingegangen.

4.2 Follow-up Parameter – primäre Endpunkte

4.2.1 LAA-Amputation und zerebrovaskuläre Ereignisse

Die Schlaganfall-Inzidenz direkt postoperativ oder in den ersten Monaten nach einer Herz-OP variiert je nach Studie zwischen 1–5 % [20, 81, 82]. Bei der Langzeitinzidenz

für zerebro- oder kardiovaskuläre Ereignisse zeigen die Arbeiten dagegen größere Unterschiede. In Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren (z. B. Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Vorerkrankungen, VHF, Art der Herz-OP) und von der Länge des Beobachtungszeitraumes (1–5 Jahre) variiert die Auftrittswahrscheinlichkeit eines zerebrovaskulären Ereignisses zwischen 2–18 % [83-87].

In ihrer prospektiven, randomisierten *Left Atrial Appendage Closure by Surgery* (LAACS) Studie aus dem Jahr 2018 untersuchten Park-Hansen et al. bei 187 Patienten und Patientinnen in einem medianen Follow-up von 3,7 Jahren, ob ein LAA-Verschluss während einer Herz-OP (Bypass und/oder Klappen-OP) unabhängig von einem VHF vor ischämischen Hirnschäden schützt. Die Nachkontrolle erfolgte, wenn möglich, mittels MRT-Scan [85]. Das durchschnittliche Alter der LAA-Verschlussgruppe betrug 67,6 Jahre und der Frauenanteil 16,8 %. Bei 15,8 % der Patienten und Patientinnen war in der Vorgeschichte ein VHF diagnostiziert worden. Damit war die Studienpopulation mit dem vorliegenden Kollektiv gut vergleichbar [85]. In der LAA-Verschlussgruppe erlitten 3,0 % der Patienten und Patientinnen einen Schlaganfall, in der Gruppe ohne LAA-Verschluss 10 %. Von einem Apoplex und/oder einer TIA waren in der LAA-Verschlussgruppe 5 % und in der Gruppe ohne LAA-Verschluss 16,3 % betroffen [85].

In der vorliegenden Arbeit erlitten innerhalb des Follow-ups von 4,6 Jahren 4,2 % (10/239) der Patienten und Patientinnen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus einen Apoplex. Die niedrigeren Werte von Park-Hansen et al. in der LAA-Verschlussgruppe sind potentiell auf die kürzere Nachbeobachtungszeit zurückzuführen [85]. Von den in der vorliegenden Arbeit erfassten Fällen gaben 5,4 % (13/239) an, ein zerebrovaskuläres Ereignis (TIA/Apoplex) im Verlauf erlitten zu haben. Dieser Wert ist mit dem Wert von Park-Hansen et al. für die LAA-Verschlussgruppe (5 %) vergleichbar.

Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne LAA-Verschluss kamen Park-Hansen et al. zu dem Ergebnis, dass ein LAA-Verschluss begleitend zu einer Herz-OP das Risiko für ein postoperatives zerebrovaskuläres Ereignis (5,0 % vs. 16,3 %, $p=0,02$) deutlich verringert [85]. Weiter stellten sie fest, dass ein präoperatives VHF nach einem LAA-Verschluss keinen Einfluss auf die Häufigkeit zerebrovaskulärer Ereignisse hatte. Dieser Befund überrascht, da ein Konsens besteht, wonach VHF die Schlaganfallhäufigkeit erhöht [1, 6, 7, 85]. Laut Park-Hansen et al. blockiert ein LAA-Verschluss möglicherweise den Mechanismus, über den ein prä- oder postoperatives VHF zu einem Schlaganfall führt [85]. Bei der Interpretation dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass die

Studie aufgrund einer Konkurrenzstudie abgebrochen werden musste, bevor die geplante Anzahl von 200 Patienten und Patientinnen erreicht wurde. Weiter war nur bei 75 Personen eine Nachkontrolle mittels Magnetresonanztomografie-(MRT)-Scan möglich. Daraus resultiert laut Park-Hansen et al. eine mögliche Verzerrung, da gebrechlichere Patienten und Patientinnen vermutlich aufgrund des Aufwandes einen MRT-Scan eher ablehnen [85].

Auch in der vorliegenden Arbeit fehlte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit zerebrovaskulärer Ereignisse zwischen der SR-Gruppe und der VHF-Gruppe. 3,2 % (5/157) der Fälle der SR-Gruppe und 6,1 % (5/82) der Fälle der VHF-Gruppe entwickelten einen Apoplex. Tendenziell schien ein Apoplex in der VHF-Gruppe früher aufzutreten als in der SR-Gruppe; der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz (81,9 Monate vs. 77,2 Monate, $p=0,276$). Die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse (Apoplex + TIA) betrug in der SR-Gruppe 5,1 % (8/157) und in der VHF-Gruppe 6,1 % (5/82). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,725$).

Auch Yao et al. fanden keine erheblichen Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit präoperativem SR und VHF. In der Gruppe mit LAA-Verschluss lag der Anteil an ischämischen oder embolischen Ereignissen nach zwei Jahren in der VHF-Gruppe bei 2,08 % (67/3219) und ohne VHF bei 2,14 % (23/1076). Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Personenjahren betrug in der VHF-Gruppe 1,11 ($p=0,01$) und in der Gruppe ohne VHF 1,23 ($p=0,87$). Bei Patienten und Patientinnen mit LAA-Verschluss hatte ein präoperativ auftretendes VHF demnach keinen Effekt auf das relative Risiko für ischämische oder embolische Ereignisse [80]. Letztlich stützen sich diese Aussagen aber nur auf ein eingeschränktes Datenmaterial. Der größte Teil der Fälle mit LAA-Verschluss wies präoperativ ein VHF auf. Zudem war die absolute Risikoreduktion in der LAA-Gruppe für Schlaganfall und Mortalität gering. Laut Yao et al. ist eine größere Stichprobe notwendig, um einen signifikanten Unterschied zu erkennen [80].

Die bisher größte Metaanalyse mit 22 Studien zu dieser Thematik wurde 2020 von Gutierrez et. al. veröffentlicht [88]. Analysiert wurden die Daten von 280585 Patienten und Patientinnen. In 36686 Fällen erfolgte ein chirurgischer LAA-Verschluss während der Herz-OP. Die 243899 Fälle ohne LAA-Verschluss dienten als Kontrollgruppe. Die Follow-up Zeit betrug 1–9 Jahre [88]. Patienten und Patientinnen mit VHF zeigten bei einem chirurgischen LAA-Verschluss eine signifikante Reduktion des thrombembolischen Risiko sowohl perioperativ (RR 0,66, $p<0,0001$) als auch für mindestens 2 Jahre nach der OP (RR 0,67, $p<0,005$) [88]. In einer getrennten Analyse der Studien mit einer

präoperativen VHF-Rate >70 % war der protektive Effekt eines LAA-Verschlusses bezogen auf thrombembolische Ereignisse ebenfalls nachweisbar (RR 0,64, $p < 0,00001$). In Studien mit einer präoperativen VHF-Rate <30 % zeigte sich dieser Effekt nicht mehr (RR 0,77, $p = 0,31$) [88].

Einschränkend sollte berücksichtigt werden, dass die meisten Studien in dieser Metaanalyse Beobachtungsstudien waren und dass eine große Heterogenität bei den Patienten/Patientinnen-Charakteristika, der Art des LAA-Verschlusses und der Nachsorge bestand, wodurch die Vergleichbarkeit erheblich eingeschränkt wurde [79]. Trotzdem liefert diese Metaanalyse aufgrund der Größe des untersuchten Kollektivs klare Hinweise darauf, dass ein chirurgischer LAA-Verschluss in Fällen mit präoperativem VHF die Rate an thrombembolischen Ereignissen signifikant reduziert.

Dieser protektive Effekt trat jedoch bei Patienten und Patientinnen ohne VHF nicht auf [88]. Bei der prophylaktischen LAA-Amputation bei Patienten und Patientinnen ohne VHF gilt es weiter zu berücksichtigen, dass diese mit einer erhöhten POAF-Rate verbunden ist (siehe Kapitel 4.3.1) [19].

Insgesamt unterstützen die bisherigen Studien zu dieser Thematik die Daten der vorliegenden Arbeit [79, 80, 85, 88]. Am 3. Juni 2021 erschien die LAAOS III Studie. Dabei handelt es sich um die erste prospektiv randomisierte Studie, die mit einer ausreichenden Power den Langzeiteffekt eines LAA-Verschlusses während einer kardiochirurgischen OP bei Patienten und Patientinnen mit VHF untersuchte. Aufgrund der klinischen Relevanz wird diese Studie in Kapitel 4.2.3 gesondert thematisiert [89-91].

4.2.2 LAA-Amputation und Mortalität

Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Spätmortalität. Daher wurden alle Patienten und Patientinnen, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarben ($n = 21$), aus der Studie ausgeschlossen. In der Studienpopulation verstarben innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 4,6 Jahren 14,1 % (37/262) der Patienten und Patientinnen. In der SR-Gruppe lag der Anteil mit 7,2 % (12/167) im Vergleich zur VHF Gruppe (26,3 % (25/95)) signifikant niedriger ($p < 0,001$). Von den Verstorbenen in der VHF-Gruppe litten 9,5 % (9/95) an einem intermittierenden und 16,8 % (16/95) an einem chronischen VHF.

Park-Hansen et al. kamen mit Mortalitätsraten nach $3,7 \pm 1,6$ Jahren von 13,0 % (24/187) im Gesamtkollektiv bzw. 11,9 % in der LAA-Gruppe und 14,0 % in der Gruppe ohne LAA zu vergleichbaren Ergebnissen [85]. Dagegen fanden Friedman et al. (2018) nach 3 Jahren eine Gesamtmortalität von 21,5 % bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem

VHF nach einer Herz-OP (Bypass und/oder Klappen-OP). In 37 % der Fälle wurde ein LAA-Verschluss durchgeführt. In der LAA-Gruppe betrug die Gesamtmortalität 17,3 % und in der Gruppe ohne LAA-Verschluss 23,9 % [86].

Von den im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit verstorbenen 37 Menschen wiesen 25 (67,6 %) ein präoperatives VHF auf. Bei den zum Nachfragezeitpunkt lebenden Personen betrug der Anteil mit präoperativem VHF nur 31,1 % (70/225). In der VHF-Gruppe lag das Mortalitätsrisiko somit um einen Faktor von circa 3,6 höher als in der SR-Gruppe (HR=3,566, $p<0,001$). Dieser Unterschied bestätigte sich weitgehend in dem mehrfaktoriellen Cox-Regressionsmodell, in dem sich das Mortalitätsrisiko durch die Zugehörigkeit zur VHF-Gruppe um einen Faktor von circa 2,9 erhöhte (HR=2,872, $p=0,010$). Damit handelt es sich beim präoperativen VHF um einen unabhängigen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf.

In der Studie von Yao et al. betrug die Mortalität nach 2 Jahren bei Patienten und Patientinnen mit VHF und LAA-Verschluss 6,2 % (199/3219). Die Anzahl der Todesfälle pro 100 Personenjahre lag um einen Faktor 3,22 höher als bei Fällen ohne präoperatives VHF nach einem LAA-Verschluss ($p=0,001$). Fälle ohne VHF und LAA-Verschluss wiesen eine Mortalität von 4,1 % (44/1076) und eine Anzahl an Todesfällen pro 100 Personenjahre von 2,30 auf ($p=0,67$) [80]. Damit lagen die Mortalitätsraten bei Yao et al. deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Ein möglicher Grund ist die mehr als doppelt so lange mittlere Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Studie [80]. Weiter stammen viele Daten von Yao et al. aus der Sozialversicherungsverwaltung, die auf Basis der Sozialversicherungsnummern Todesfälle erfasst, was zu potentiellen Verzerrungen führen kann [79, 80].

Demgegenüber zeigt die Studie von Wang et al. mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Mortalitätsraten. Von den untersuchten 620 Patienten und Patientinnen wiesen 19,2 % ein permanentes oder paroxysmales VHF auf. Nach einem Aortenklappen-Ersatz ohne LAA-Amputation zeigten Fälle mit VHF nach $3,8\pm 2,4$ Jahren ein 4,85-fach höheres Risiko ($p<0,001$) zu versterben. In der risikostratifizierten mehrfaktoriellen Analyse betrug die HR 2,36 ($p=0,001$) [14].

Saxena et al. untersuchten in ihrer Metanalyse mit 14 Studien den Einfluss eines präoperativen VHF auf das frühe und späte Outcome, bei Patienten und Patientinnen mit Aortenklappen-Ersatz ohne LAA-Amputation. Ein präoperativ auftretendes VHF erhöhte das Mortalitätsrisiko um den Faktor 1,75 ($p<0,001$) [92]. In einer weiteren Studie analysierten Saxena et al. 21534 Fälle mit isolierter Bypass-OP ohne LAA-Amputation. Der Anteil der

Fälle mit präoperativem VHF lag bei 6,1 %. Das 5-Jahres-Überleben betrug bei Patienten und Patientinnen mit VHF 78 % gegenüber 90 % bei Personen ohne VHF. In der mehrfaktoriellen Analyse lag die HR für VHF bei 1,39 ($p < 0,001$) [15].

Mit Ausnahme der Studie von Yao et al. kommen daher alle Studien inklusive der vorliegenden Erhebung zu dem Ergebnis, dass es sich beim VHF um einen unabhängigen Risikofaktor für eine späte Mortalität nach einer Herz-OP handelt. Bei der Interpretation der Befunde ist jedoch zu beachten, dass bei einigen Studien kein LAA-Verschluss erfolgte, wodurch die Daten nur eingeschränkt vergleichbar sind [80, 92].

Weiter wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Frage nachgegangen, ob sich die Formen des VHF unterschiedlich auf die Mortalität auswirken. Ein intermittierendes VHF war präoperativ bei 24,3 % (9/37) der Verstorbenen und bei 20,0 % (45/225) der zum Befragungszeitpunkt noch lebenden Patienten und Patientinnen aufgetreten. Die Verteilung war nicht signifikant verschieden ($p = 0,09$). Dagegen war der Anteil der Patienten und Patientinnen mit chronischem VHF mit 43,2 % (16/37) bei den Verstorbenen signifikant größer als bei den Überlebenden 11,1 % (25/225). Auch in dem mehrfaktoriellen Cox-Regressionsmodell mit Unterteilung in SR, intermittierendes VHF und chronisches VHF, erwies sich ein chronisches VHF als unabhängiger signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf ($HR = 3,614$, $p = 0,006$).

Ngaage et al. untersuchten den Einfluss von präoperativem VHF auf das frühe und späte Überleben nach einer Bypass-OP ohne LAA-Amputation. Dabei erfolgte ein Matching der SR- und VHF-Gruppen nach wichtigen Merkmalen (z. B. Alter, Geschlecht, EF). In der Follow-up Analyse nach 6,7 Jahren lag die späte Gesamtmortalität in der SR-Gruppe mit 33 % im Vergleich zur VHF-Gruppe (41 %) signifikant niedriger; gleichzeitig erhöhte sich das RR in der VHF-Gruppe signifikant um einen Faktor 1,4 ($p = 0,02$). Besonders deutlich war der Unterschied bei Todesfällen durch kardiale Ereignisse (SR-Gruppe 6 % vs. VHF-Gruppe 15 %, $RR = 2,8$, $p = 0,004$). Weiter zeigten in der Studie von Ngaage et al. Patienten und Patientinnen mit permanentem VHF im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit paroxysmalem VHF ein doppelt so hohes Sterberisiko ($RR = 2,0$, $p = 0,007$) [71]. Die Befunde von Ngaage et al. [71] und die vorliegenden Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Patienten und Patientinnen mit permanentem/chronischem VHF nach einer Herz-OP ein schlechteres Langzeitüberleben besitzen als Patienten und Patientinnen mit intermittierendem/paroxysmalem VHF.

Zusammenfassend deutet die bisherige Datenlage an, dass ein präoperatives VHF die Mortalitätsrate, nicht aber die Rate an Schlaganfällen und embolischen Ereignissen signifikant erhöht. Einerseits stellt das präoperative VHF einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar, andererseits spielen aber auch mit dem VHF assoziierte Faktoren eine Rolle. Bekanntermaßen gehen Risikofaktoren wie ein erhöhtes Alter, Herzklappenerkrankungen oder Herzinsuffizienzen auch unabhängig von VHF mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einher [1, 8, 10-13].

In Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage waren in der vorliegenden Arbeit Patienten und Patientinnen mit VHF signifikant älter (SR 67,25±9,36 vs. VHF 71,62±8,24, $p<0,001$) [15, 93], hatten häufiger eine Niereninsuffizienz (SR 14,4 % vs. VHF 25,3 %, $p<0,032$) [93-96] und wiesen häufiger eine EF <55 % (SR 68,9 % vs. VHF 43,2 %, $p<0,001$) [93, 95-99] sowie Klappenpathologien auf. Daher mussten sie sich häufiger einer Kombinations-OP (Klappen-OP und Bypass) unterziehen (SR 23,4 % vs. VHF 45,3 %, $p<0,001$) [1, 12, 13]. Besonders häufig waren eine Trikuspidalklappen-OP erforderlich (SR 0,6 % vs. VHF 7,4 %, $p<0,004$) [94, 100].

4.2.3 Vergleich der Studienergebnisse mit LAAOS III

Am 3. Juni 2021 veröffentlichten Whitlock et al. im *New England Journal of Medicine* die erst 2022 erwartete LAAOS III Studie. Dabei handelt es sich um die bislang größte prospektive, randomisierte Studie zum Langzeiteffekt eines begleitenden LAA-Verschlusses während einer kardiochirurgischen OP auf das zerebro- und kardiovaskuläre Risiko. Das Ziel dieser Studie war es, bisherige Forschungslücken zu schließen und einen evidenzbasierten Umgang mit VHF-Patienten und Patientinnen während einer Herz-OP zu ermöglichen [89, 90]. Für die Studie wurden Patienten und Patientinnen mit einem geplanten herzchirurgischen Eingriff, mindestens einer präoperativen VHF-Episode und einem CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2 Punkten 1:1 in eine Gruppe mit begleitendem LAA-Verschluss und eine Gruppe ohne LAA-Verschluss randomisiert. Die Studie war, außer für den zuständigen Operateur, verblindet [55].

Das Kollektiv zeigte ein Durchschnittsalter von 71 Jahren, einen CHA2DS2-Vasc-Score von 4,2 Punkten und einen Männeranteil von 67,5 %. 30 % der Patienten und Patientinnen zeigten ein permanentes VHF und 9 % hatten bereits einen Schlaganfall erlitten; etwa die Hälfte erhielt vor Beginn der Studie bereits eine orale Antikoagulation.

Der Eingriff bestand aus einer Bypass-OP (20 %), einer isolierten Klappen-OP (25 %) oder einer Kombination aus Bypass- und Klappen-OP (55 %). Der LAA-Verschluss er-

folgte durch verschiedene Techniken (z. B. Amputation, Klammerverschluss, verschiedene Verschlussgeräte). Nach der OP wurden die Patienten und Patientinnen nach 30 Tagen und dann alle 6 Monate bis zum Studienende (bzw. maximal 4 Jahre) nachbeobachtet [55]. Als primärer Endpunkt diente der Effekt des LAA-Verschlusses zusätzlich zur normalen Therapie (OAK-Einnahme) auf das ischämische Schlaganfallrisiko bzw. das Risiko für systemische Embolien. Als sekundäre Endpunkte wurden der Tod, die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus wegen Herzinsuffizienz, ein Herzinfarkt sowie andere Komplikationen mit aufgenommen [55].

In der 2012 gestarteten Studie wurden 4811 Patienten und Patientinnen aus 27 Ländern eingeschlossen und den Studienarmen randomisiert zugeteilt. Am 28.01.2021 wurde die Studie aufgrund deutlicher Vorteile des LAA-Verschlusses vorzeitig nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 3,8 Jahren beendet [55]. Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien betrug in der Gruppe mit LAA-Verschluss 4,8 % (114/2379) im Vergleich zu 7,0 % (168/2391) in der Gruppe ohne LAA-Verschluss. Dies entspricht einer RR-Reduktion von 33 % (HR 0,67, $p=0,001$) [55].

Der LAA-Verschluss zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität (mit LAA-Verschluss 22,6 % (538/2379) vs. ohne LAA-Verschluss 22,5 % (537/2391)), auf die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz (7,7 % (183/2379) vs. 6,8 % (162/2391)), auf die Anzahl an Myokardinfarkten (2,1 % (49/2379) vs. 2,3 % (56/2391)) oder auf Nachblutungen (10,4 % (248/2379) vs. 11,2 % (267/2391)). Der LAA-Verschluss verlängerte jedoch die Bypass- (119±48 min vs. 113±47 min) und *Cross-Clap*-Zeiten geringfügig (86±37 min vs. 82±37 min) [55].

Besonders interessant ist der fehlende Effekt auf die Herzinsuffizienz-assoziierten Krankenhauseinweisungen, da das LAA an der Volumenregulation und der Freisetzung des Hormons ANP beteiligt ist. ANP wirkt sich wiederum auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) der Niere und damit auf den Blutdruck und die Gefäßwand-Spannung aus [21, 26, 27]. Laut einer Hypothese stört damit der LAA-Verschluss die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes und erhöht damit das Risiko für eine Herzinsuffizienz [27, 55, 101, 102]. In einer nicht randomisierten Studie fanden Mahmood et al. nach LAA-Verschluss eine erhöhte 30-Tages- Klinikwiederaufnahmerate (16 % vs. 9,6 %, $p\leq 0,001$) [103]. Whitlock et al. beobachteten jedoch keine kurze oder langfristige Zunahme der Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierungsrate [55].

Insgesamt zeigen die Daten der LAAOS III Studie in Zusammenschau mit den LAAOS I und II Studien, dass ein LAA-Verschluss sicher und ohne ein erhöhtes Risiko während

und nach der OP durchführbar ist [55-57]. Weiter belegen die Ergebnisse, dass ein LAA-Verschluss während einer kardiochirurgischen OP, bei Patienten und Patientinnen mit VHF zusätzlich zu einer oralen Antikoagulation, das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien signifikant reduziert [55].

Die vorliegende Arbeit lässt sich nur eingeschränkt mit der LAAOS III Studie vergleichen, da nur 36,3 % (95/262) der Patienten und Patientinnen an VHF litten. Ein VHF war in der LAAOS III Studie aber wiederum ein Einschlusskriterien. Daher wird im Folgenden die Subpopulation mit VHF und LAA-Verschluss für den Vergleich genutzt [55].

Die vorliegende VHF-Studienpopulation zeigte ein ähnliches Durchschnittsalter (71,62±8,24 Jahre), sowie vergleichbare Raten an Schlaganfällen (10,5 % (15/95)) und chronischem VHF (43,2 % (48/95)) in der Vorgeschichte. Auch in der vorliegenden Studie erhielt die Hälfte der an VHF erkrankten Personen eine orale Antikoagulation (51,6 % (49/95)). Unterschiede traten jedoch bei den intraoperativen Daten auf. Der Anteil an isolierten Bypässen lag mit 54,7 % (52/95) in der vorliegenden Studie höher und entsprechend der Anteil an Kombinations-OPs mit 45,3 % (43/95) niedriger als bei Whitlock et al. [55]. Zerebrovaskuläre Ereignisse traten in der vorliegenden Arbeit bei Patienten und Patientinnen mit VHF und LAA-Verschluss (6,1 % (5/82)) häufiger auf als bei Whitlock et al. 4,8 % (114/2379) [55], möglicherweise aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer (4,6 Jahre vs. 3,8 Jahre).

Bei den sekundären Endpunkten zeigten sich unter Berücksichtigung der längeren Nachbeobachtungsdauer ähnlich Ergebnisse. Einen Myokardinfarkt erlitten in der vorliegenden Studie 3,7 % (3/82) der Patienten und Patientinnen mit VHF und LAA-Verschluss und bei Whitlock et al. 2,1 % (49/2379). Auch die Gesamtmortalität lag in der vorliegenden Studie mit 26,3 % (25/95) im Vergleich zu 22,6 % (538/2379) bei Whitlock et al. etwas höher. Die Vergleichbarkeit der Daten der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen von Whitlock et al. – trotz der deutlich geringeren Fallzahlen mit VHF und LAA-Verschluss – belegt die Validität der vorliegenden Studie [55].

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.3.1 Einfluss von POAF auf den Langzeitrhythmus

In der vorliegenden Arbeit trat bei 1,3 % (2/154) der Patienten und Patientinnen der SR-Gruppe (n=167) direkt nach der OP ein VHF auf (POAF). Im Verlauf zeigten 26,3 % (44/167) der Patienten und Patientinnen in der Monitorüberwachung, bis zur Entlassung bzw. Verlegung aus dem Krankenhaus, mindestens eine Episode eines POAF. Zum

Zeitpunkt der Entlassung wiesen noch 1,2 % (2/166) der Fälle ein VHF auf. Das zeitliche Auftreten des POAF deckte sich mit den Befunden einer Studie von Lewicki et al., die die höchste POAF-Inzidenz zwischen dem 2. und 3. postoperativen Tag detektierten [104].

In der Literatur variiert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von POAF stark von 10–65 % [19, 62-64]. In einer Studie von Silva et al. mit 452 kardiochirurgisch operierten Patienten und Patientinnen mit präoperativem SR lag die POAF-Rate bei 22,1 %, was mit den vorliegenden Befunden (26,3 %) vergleichbar ist. Bei Silva et al. bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Risikofaktoren und dem Auftreten von POAF [105]. In den meisten Studien waren das Alter, eine Linksherzvergrößerung sowie Herzklappen-OPs die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines POAF [104, 106, 107]. Der geringe Anteil an Personen mit VHF bei der Entlassung könnte in der vorliegenden Studie durch die hohe Kardioversionsrate von 86,3 % bedingt sein. Zudem ist paroxysmales VHF nach der OP meist selbstlimitierend [108, 109].

Im Follow-up, durchschnittlich 4,6 Jahren nach der OP, gaben 14,9 % (23/154) der Befragten in der vorliegenden Studie an, an einem VHF zu leiden. Davon betroffen waren 31,6 % (12/38) der Patienten und Patientinnen mit neu aufgetretenem POAF und 9,5 % (11/116) der Personen ohne POAF. Ein POAF erhöhte somit die Wahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf ein VHF zu entwickeln signifikant (OR=4,406, p=0,003).

Ahlsson et al. beobachteten 571 Patienten und Patientinnen ohne VHF nach einer Bypass-OP im Median 5,3 Jahre lang. Ein POAF trat bei 28,9 % der Fälle auf. Im Follow-up lag der VHF-Anteil in der Gruppe mit POAF bei 25,4 % (36/142) und in der Gruppe ohne POAF bei 3,6 %. Das Risiko für ein VHF im weiteren Verlauf lag in der POAF-Gruppe somit um ein Vielfaches höher. Die bei Ahlsson et al. erfassten VHF-Raten nach POAF liegen deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Eine mögliche Ursache ist der große Anteil an Patienten und Patientinnen mit Klappen-OPs in der vorliegenden Analyse. Klappen-OPs stellen ein zusätzliches Risiko dar, ein POAF zu entwickeln [110].

In ihrer 2019 veröffentlichten Studie untersuchten Rasmus et al. den Effekt von POAF auf die VHF-Rate nach Aortenklappen-Ersatz. 53,0 % (51/96) der Patienten und Patientinnen entwickelten ein POAF. Im Follow-up nach zwei Jahren gehörten zehn der elf Fälle mit VHF (11,5 %) zur POAF-Gruppe. Danach erhöhte ein POAF das Risiko für ein VHF um den Faktor 9 [111]. Die niedrigere Anzahl an VHF-Fällen im Follow-up erklärt sich möglicherweise aus der geringeren Nachbeobachtungszeit (2 Jahre vs. 4,6 Jahre).

In der vorliegenden Arbeit erhöhte sich das Risiko für ein späteres VHF durch ein POAF um den Faktor 4,4 und damit weniger stark als bei Rasmus et al. (Faktor 9) bzw. Ahlsson et al. (Faktor 8). Möglicherweise führte der relativ hohe Anteil fehlender Rhythmusangaben (7,8 % (13/167)) zu Verzerrungen in der vorliegenden Studie.

Der Einfluss eines LAA-Verschluss auf die POAF-Rate ist bislang nur unzureichend untersucht. Melduni et al. analysierten den möglichen Zusammenhang zwischen einem POAF - ohne bekanntes präoperatives VHF - und einem LAA-Verschluss, an 9792 Patienten und Patientinnen mit einer Bypass- und/oder Klappen-OP. In dem Kollektiv erhöhte ein LAA-Verschluss das Risiko für ein POAF. In der LAA-Gruppe lag die POAF-Rate mit 68,6 % deutlich höher als in der Gruppe ohne LAA-Verschluss (31,9 %). Jedoch stieg weder die Schlaganfallsrate noch die Mortalität signifikant an [19].

Dieses Ergebnis passt zu der 1998 entwickelten Theorie, wonach das LAA als Reservoir des Vorhofs dient. Die durch einen LAA-Verschluss reduzierte Vorhofgröße führt bei akuter Druckbelastung leichter zur einer Volumenüberlastung [112]. Laut Melduni et al. lässt sich die vermehrte Entwicklung von POAF nach LAA-Verschluss dadurch erklären, dass die Abnahme der Vorhofcompliance die Dehnung von Vorhof und Pulmonalvene erhöht. Die folgende Aktivierung dehnungsvermittelter Ionenkanäle könnte das POAF triggern [54, 113].

Die 2021 erschienene Studie von Liu et al. untersuchte die Auswirkungen des LAA-Verschlusses auf die Umgestaltung des linken Vorhofes. Sie analysierten 107 Patienten und Patientinnen 6 Monate nach dem Eingriff und dann alle 12 Monate mit transthorakaler Echokardiografie (TTE) und EKG über 5 Jahre. Der Vorhofdurchmesser und das QTc-Intervall nahmen zwar 6 Monate nach dem Eingriff zu; die Werte normalisierten sich im Follow-up aber wieder vollständig [114]. Diese Befunde passen zu der soeben genannten Theorie von Melduni et al. [54, 79, 113].

4.3.2 Einfluss einer begleitenden MAZE-Prozedur auf den Langzeitrhythmus

In der VHF-Gruppe der vorliegenden Arbeit erhielten 47 Patienten und Patientinnen eine begleitende MAZE-Prozedur. Bei Aufnahme befanden sich in diesen Fällen 59,6 % (28/47) im SR, direkt nach der OP betrug der Anteil 66,0 % (31/47) und bei der Entlassung 76,6 % (36/47). Bei den Patienten und Patientinnen der VHF-Gruppe ohne MAZE-Prozedur betrug der Anteil mit SR bei der Aufnahme 39,6 % (19/48). Die SR-Rate in dieser Gruppe blieb relativ stabil (postoperativ 41,7 % (20/48), bei der Entlassung: 39,6 % (19/48)). Damit war der Anteil der Fälle mit SR in den Vergleichsgruppen mit bzw.

ohne MAZE-Prozedur postoperativ ($p=0,024$) und bei der Entlassung ($p<0,001$) signifikant verschieden. Bei der telefonischen Nachbefragung nach 4,6 Jahren erreichte der Unterschied keine Signifikanz mehr (mit MAZE-Prozedur 15,8 % (6/38) vs. ohne MAZE-Prozedur 19,4 % (6/31), $p=0,757$). Damit schienen Patienten und Patientinnen mit präoperativ diagnostiziertem VHF zwar kurzfristig (postoperativ/bei der Entlassung) von einer MAZE-Prozedur zu profitieren, der Langzeiteffekt bleibt aber fraglich.

Laut einer Metaanalyse von Cheng et al. mit 33 Studien und 4647 Teilnehmer und Teilnehmerinnen die sich einer Herzoperation unterzogen lag die SR-Rate nach einer begleitenden MAZE-Prozedur mit 68,6 % bei der Entlassung - wie in der vorliegenden Studie - deutlich höher als ohne MAZE-Prozedur (23,0 %). Anders als in der vorliegenden Arbeit profitierten die Patienten und Patientinnen in der Studie von Cheng et al. aber auch langfristig (1–5 Jahre) von dem Eingriff (SR nach 1–5 Jahre: 74,6 % mit MAZE-Prozedur vs. 18,4 % ohne MAZE-Prozedur) [115]. Auch Engelsgaard et al. untersuchten den Langzeitnutzen einer MAZE-IV-Prozedur bezogen auf die SR-Rate an 144 Patienten und Patientinnen über einen Zeitraum von 7,39 Jahren. Die SR-Rate betrug dabei 52,3 % im ersten Jahr, 47,9 % nach zwei Jahren sowie 32,6 % bzw. 25,1 % nach 5 Jahren bzw. 7 Jahren [116]. Damit lag die SR-Rate nach einer MAZE-Prozedur deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit.

Die aufgeführten Vergleichsstudien berücksichtigten aber nicht den potentiellen Einfluss eines LAA-Verschlusses. In der Studie von Osmancik et al. (2019) erhielten Patienten und Patientinnen mit VHF eine Ablation während einer Herz-OP und zusätzlich einen LAA-Vschluss. Nach 5 Jahren lag die SR-Rate bei 29,6 % in der Ablationsgruppe und bei 11,1 % in der Nicht-Ablationsgruppe [87]. Diese SR-Raten sind eher mit den Werten in der vorliegenden Studie vergleichbar. Jedoch bestand bei Osmancik et al. auch im Langzeitverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Ablation.

Die häufigsten Ursachen für ein VHF-Rezidiv sind Lücken in der Ablationslinie und eine Wiederverbindung des isolierten Pulmonalvenen-Gewebes [117, 118]. Patienten und Patientinnen mit *Long standing persistend* und persistierendem VHF zeigen – vermutlich aufgrund der zunehmend irreversiblen Fibrosierung – das höchste Risiko für ein VHF-Rezidiv [117, 119].

Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen den Befunden in der vorliegenden Arbeit und den Vergleichsstudien ist die Art der Datenerhebung. In der vorliegenden Arbeit beruhten die Angaben zu SR/VHF im Follow-up meist auf Aussagen der Befragten. Bei 27,4 % (26/95) fehlten die Angaben zum Herzrhythmus.

4.3.3 LAA-Amputation und Medikamentenverordnung

Orale Antikoagulation

Aufgrund der hohen Wirksamkeit stellen OAK derzeit die Behandlung der Wahl zur Reduktion des Schlaganfallrisiko bei VHF dar [33, 40].

Die Einnahme von Blutverdünnern (TAH und OAK) blieb in der vorliegenden Studie in der SR- und VHF-Gruppe im Verlauf von 4,6 Jahren gleichbleibend hoch. Bei der differenzierten Analyse fiel hingegen ein Anstieg der Einnahmehäufigkeit von einfachen TAH in der SR-Gruppe von postoperativ 63,5 % (106/167) auf 85,1 % (131/154) im Follow-up auf. In der VHF-Gruppe sank der Wert dagegen von 83,2 % (79/95) auf 37,7 % (26/69). Bei der Verschreibung von VKA kam es zu einer Abnahme in beiden Gruppen. In der SR-Gruppe sank der Anteil von postoperativ 19,8 % (33/167) auf 7,1 % (18/154) im Follow-up und in der VHF-Gruppe von 66,3 % (63/95) auf 43,5 % (30/69). Dagegen nahm die Verschreibung von Xa-Inhibitoren in beiden Gruppen zu. In der SR-Gruppe war die Zunahme von 0,6 % (1/167) bei der Entlassung auf 3,2 % (5/154) im Follow-up deutlich geringer als in der VHF-Gruppe (von 1,1 % (1/95) auf 21,7 % (15/69)).

Die Abnahme der Verschreibungshäufigkeit von VKA und der gleichzeitige Anstieg der Xa-Inhibitoren spiegelt vermutlich die aktuelle Studienlage wider, wonach NOAK bei vergleichbarer Effektivität und Sicherheit, die Nachteile der VKA (enge therapeutische Breite, Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung) umgehen [34-39, 120, 121].

Johnsrud et al. untersuchten den Einfluss des LAA-Verschlusses auf die Verschreibungshäufigkeit von OAK und die Schlaganfallhäufigkeit bei Patienten und Patientinnen mit VHF. Bei der Entlassung nahmen 90 % der Patienten und Patientinnen in der LAA-Verschlussgruppe und 81 % in der Gruppe ohne LAA-Verschluss OAK ein. Das retrospektive Follow-up von 5 Jahren zeigte, dass ein LAA-Verschluss die OAK-Medikation nicht verändert hatte [122].

In der LAAOS III Studie von Whitlock et al., erhielten 83,4 % der Patienten und Patientinnen mit LAA-Verschluss und 81,0 % ohne LAA-Verschluss direkt nach der Entlassung eine orale Antikoagulation; nach 3 Jahren lag die Rate bei 75,3 % bzw. 78,2 % [55]. In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der Patienten und Patientinnen in der VHF-Gruppe die OAK einnahmen bei - mit LAAOS III vergleichbaren - 77,9 %. Nach 4,6 Jahren lag der Anteil mit 65,2 % etwa 10 % unter dem Wert beim 3-Jahres-Follow-up von Whitlock et al. Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied ist die abweichende Nachuntersuchungspraxis in den Studien. Bei Whitlock et al. fanden halbjährliche Nachkontrollen statt, in der vorliegenden Studie gab es nur eine nach durchschnittlich 4,6 Jahren [55].

Insgesamt stützen die Befunde der Studie von Whitlock et al. und Johnsrud et al. die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Außerdem kann die Aussage getroffen werden, dass die Verschreibungshäufigkeit von OAKs durch eine LAA-Verschluss bei Patienten und Patientinnen mit VHF kaum beeinflusst wird [55, 122].

Antiarrhythmika (AA)

Bei der Analyse der Rhythmusergebnisse sollte auch die Einnahme von AA berücksichtigt werden, da die Notwendigkeit einer langfristigen Medikation die Stabilität des Rhythmus widerspiegelt.

In beiden Gruppen nahm die AA-Verschreibungshäufigkeit geringfügig ab. In der SR-Gruppe lag die Rate bei der Entlassung bei 95,8 % (160/167) und im Follow-up bei 83,7 % (128/153); in der VHF-Gruppe betragen die Anteile zu diesen Zeitpunkten 96,8 % (92/94) bzw. 89,9 % (62/69).

In der SR-Gruppe beschränkte sich die Medikation zum größten Teil auf Klasse II AA. Diese β -Blocker werden auch bei Bluthochdruck und im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie eingesetzt und nicht nur zur Stabilisierung des Herzrhythmus [123, 124]. Auch in der VHF-Gruppe blieb die Verschreibungshäufigkeit von Klasse II AA gleichbleibend hoch (88,3 % (83/94) bei Entlassung und 82,6 % (57/69) im Follow-up). Weiter nahm der Anteil der Patienten und Patientinnen mit Klasse III AA von 33,0 % (31/95) auf 4,3 % (3/69) ab und der Anteil mit Klasse IV AA von 1,1 % (1/95) auf 14,5 % (10/69) zu. Auch Herzglykoside wurden nach der OP häufiger verschrieben und stiegen von 9,6 % (9/94) auf 14,5 % (10/69).

Hindricks et al. untersuchten neben der Inzidenz von VHF nach einer kathetergestützten Radiofrequenzablation auch die AA-Medikation im Zeitraum von einem Jahr. Nach der Ablation blieb die Einnahmerate von β -Blockern (Klasse II AA) relativ stabil (77 % bzw. 72 %). Die Einnahmerate von Klasse III AA fiel dagegen von 23 % auf 16 % ab [125]. Eine Abnahme der Einnahmerate von Klasse III AA und eine gleichbleibend hohe Einnahmerate von Klasse II AA wurde auch in der vorliegenden Studie detektiert.

Meinertz et al. untersuchten 2011 die Verschreibungshäufigkeit der AA-Klassen bei Patienten und Patientinnen mit VHF in der hausärztlichen Versorgung unabhängig von einer Herz-OP. Mit 75 % wurden Klasse II AA am häufigsten verschrieben, gefolgt von Digitalis mit 29 % und Klasse IV AA mit 15 %. Klasse III AA mit 11 % und Klasse I AA

mit 6 % wurden am seltensten eingesetzt [126]. Die Ähnlichkeit mit der Verschreibungspraxis in der vorliegenden Arbeit lässt vermuten, dass die AA-Medikation durch eine LAA-Amputation oder eine MAZE-Prozedur kaum beeinflusst wird.

4.4 Limitationen der Studie

Das retrospektive Studiendesign hatte einige Einschränkungen zur Folge. Als Grundlage der Datenerhebung dienten archivierte Krankenakten des Universitätsklinikums Würzburg, klinikinterne Befunde und Fremdbefunde einweisender Kliniken. Die prä-, intra- und postoperativen Variablen waren aufgrund fehlender Befunde bzw. lückenhafter Dokumentation nicht in jedem Fall vollständig.

Eine weitere Limitation war die Selektion bei der Festlegung der Studienpopulation. Patienten und Patientinnen, die in den ersten 30 Tagen (n=21) nach der OP verstarben, wurden ausgeschlossen. Zudem willigten von den ursprünglich kontaktierten 359 Patienten und Patientinnen 57 nicht in die Teilnahme ein oder zogen die Einwilligung nachträglich zurück. Es war nicht nachvollziehbar, ob diese Patienten und Patientinnen möglicherweise aufgrund zerebro- oder kardiovaskulärer Ereignisse oder anderer Gebrechen die Teilnahme ablehnten. Von 40 Patienten und Patientinnen blieb der Status unklar, weil der Brief nicht zustellbar war. Auch hier ist ein Selektionsbias zugunsten von Fällen mit einem besseren Allgemeinzustand möglich. Andererseits war die Rücklaufquote mit 73,0 % (262/359) im Vergleich zu normaler Rücklaufquote (circa 40 %) ,wie aus einer Metaanalyse von Shih und Fan hervorgeht, ungewöhnlich hoch [127, 128].

Die telefonisch erhobenen Follow-up-Daten basierten auf Erinnerungen der Patienten und Patientinnen oder deren Angehörigen. Bei der Bestimmung des Herzrhythmus im Follow-up wurde nur ein geringer Anteil mittels EKG validiert. Dieser Nachteil wurde durch die Nutzung eines standardisierten, validierten Fragebogens auf Grundlage des SSQ minimiert. Wichtige Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt) wurden spezifisch abgefragt. Falls erforderlich wurde Kontakt mit den behandelnden Ärzten und Ärztinnen aufgenommen. Wann immer möglich, wurden Befunde durch Zusenden oder Vorlesen der entsprechenden Dokumente (z. B. Medikamentenplan) erhoben.

Bei der Beantwortung des Fragebogens machten die Angehörigen bzw. die Patienten und Patientinnen teilweise keine Angaben. Vor allem bei den Verstorbenen blieb häufig unklar, ob sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, welche Medikamente sie eingenommen hatten und in welchem Herzrhythmus sie sich befanden. Daher erfolgte bei den statistischen Berechnungen ein

paarweiser Fallausschluss. Demnach bezogen sich die jeweiligen Follow-up-Parameter auf vollständige Datensätze, woraus sich unterschiedlichen Werte (n) ergaben. Die Ergebnisse lassen sich nicht uneingeschränkt auf die theoretische maximale Gesamtstichprobe übertragen.

Da es sich um eine unizentrische Studie handelte, wurden alle Patienten und Patientinnen an der Universitätsklinik Würzburg operiert. Aufgrund des limitierten Einzugsgebiets ist die Repräsentativität der Daten für die Gesamtbevölkerung fraglich.

Die statistische Analyse wurde durch die geringe Fallzahl von 262 Patienten und Patientinnen limitiert. Bei einer größeren Fallzahl wären möglicherweise signifikante Unterschiede/Effekte bei weiteren Variablen detektiert worden.

Obwohl die SR- und VHF-Gruppe in wichtigen präoperativen Charakteristika übereinstimmen, bestanden beim Alter, bei der Häufigkeit einer Niereninsuffizienz und bei der linksventrikulären EF des Herzens signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Um den Einfluss der Multikollinearität zu minimieren, wurden mehrfaktorielle Analysen mittels schrittweiser Modellauswahlverfahren verwendet.

Aufgrund des Fehlens einer abschließenden Transösophageale Echokardiografie (TEE) nach der OP war die Vollständigkeit des LAA-Verschlusses nicht nachweisbar. Somit lässt sich nicht ausschließen, dass ein unvollständiger LAA-Verschluss das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignis beeinflusst hat [51, 129, 130].

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erfolgte die VHF-Einteilung nicht nach der aktuellen Klassifizierung, da diese zum OP-Zeitpunkt noch nicht etabliert war. Die Einteilung nach der alten Klassifikation von Cox in chronisches und intermittierendes VHF entspricht nicht der aktuellen Nomenklatur [2, 71].

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Zwar wurden die Patienten und Patientinnen vorab nach präoperativ vorhandenem SR und VHF unterteilt, jedoch wurde bei allen Patienten und Patientinnen im Rahmen der kardiochirurgischen OP eine LAA-Amputation durchgeführt, sodass Aussagen zur Wirksamkeit einer LAA-Amputation bezüglich der Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse nicht möglich sind. Das primäre Ziel war jedoch die Analyse der potentiellen Unterschiede der Wirksamkeit einer LAA-Amputation bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem VHF oder SR im Langzeitverlauf.

4.5 Ausblicke der LAA-Amputation

Wie in der Einleitung beschrieben, thematisieren zahlreiche Studien die Wirksamkeit des LAA-Verschlusses im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe. Einige Arbeiten deuteten einen Nutzen des LAA-Verschlusses bei Patienten und Patientinnen mit VHF bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse und der Mortalität an, jedoch ohne endgültige klinische Beweise zu liefern [59, 80, 88]. Bis zum Juni 2021 fehlte eine prospektive randomisierte Studie, die den Langzeiteffekt mit einer ausreichenden Power untersuchte. Diese Forschungslücke wurde durch die LAAOS III Studie von Whitlock et al. nun geschlossen. Diese Studie weist erstmals nach, dass ein LAA-Verschluss während einer kardiochirurgischen OP zusätzlich zur OAK-Einnahme das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien bei Patienten und Patientinnen mit VHF signifikant reduziert [55].

In den Guidelines der ESC wird ein LAA-Verschluss während einer Herz-OP für Patienten und Patientinnen mit VHF lediglich mit dem Empfehlungsgrad IIB geführt [4]. Laut Prof. Richard Page (*University of Vermont, Burlington*) werden die in der LAAOS III Studie veröffentlichten Daten dazu führen den Empfehlungsgrad zu erhöhen (Klasse I) und damit die Praxis in der Herzchirurgie nachhaltig verändern [91]. Die LAAOS III Studie erlaubt aber weiterhin keine Aussage zum Nutzen eines LAA-Verschlusses bei Patienten und Patientinnen ohne VHF, aber mit erhöhtem CHA₂DS₂-VASc-Score [91].

Diese Fragestellung thematisiert die 2016 gestartete *Left Atrial Appendage Exclusion Concomitant to Structural Heart Procedures* (ATLAS) Studie. Die Studie analysiert den Effekt eines LAA-Verschlusses mittels AtriClip® bei Patienten und Patientinnen ohne präoperatives VHF auf das Auftreten thromboembolischer sowie hämorrhagischer Ereignisse im Zeitraum von einem Jahr [65]. Der AtriClip® ist ein Gerät, das während einer Herz-OP das LAA verschließt. Caliskan et al. untersuchten die Sicherheit und Durchführbarkeit des Verfahrens bei 291 Patienten und Patientinnen mit VHF [18]. Bislang existieren nur zwei unkontrollierte Beobachtungsstudien mit geringer Fallzahl, die Daten zur Sicherheit dieses Verschlusssystems vorlegen [18, 131].

In die ATLAS-Studie wurden 2000 Patienten und Patientinnen an 40 Standorten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines POAF aufgenommen. Grundlage für diese Studie bildete eine Untersuchung von Chua et al., nach der erhöhte CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Scores prognostische Faktoren für die Entwicklung eines POAF nach einer Herz-OP darstellen [61]. Als Einschlusskriterien wurden ein geplanter, nicht-mechanischer Klappenersatz oder eine Bypass-OP am offenen Herzen, kein dokumentiertes VHF und ein CHA₂DS₂ Score ≥ 2 festgelegt. Die eingeschlossenen Patienten und

Patientinnen wurden 2:1 randomisiert (Eingriff mit AtriClip® vs. ohne AtriClip®) und über ein Jahr nachuntersucht. Als primärer Endpunkt wurden perioperative Komplikationen im Zusammenhang mit dem AtriClip® festgelegt. Die sekundären Endpunkte waren die Effektivität des LAA-Verschlusses, das Auftreten von POAF und das Auftreten von thromboembolischen oder hämorrhagischen Ereignissen. Die Studienergebnisse stehen aktuell noch aus [44, 65].

Auch die LAACS-2 Studie (Folgestudie der LAACS-Studie von Park-Hansen et al., siehe Kapitel 4.2.1) befasst sich mit dem Thema eines prophylaktischen LAA-Verschlusses. Die Studie wurde im März 2019 gestartet und soll bis 2025 circa 1500 Patienten und Patientinnen einschließen. Ziel ist es, zu analysieren inwieweit ein elektiver LAA-Verschluss während einer Herz-OP unabhängig von einem VHF das Schlaganfallrisiko reduziert [60, 85].

Die ATLAS-Studie, die LAACS-2 Studie sowie die LAAOS III Studie stellen derzeit die größten Untersuchungen zum LAA-Verschluss im Rahmen einer kardiochirurgischen OP dar [44, 65, 85, 89, 132]. Diese Studien erlauben keine Aussagen zum Nutzen eines LAA-Verschlusses bei Patienten und Patientinnen ohne orale Antikoagulation oder bei Patienten und Patientinnen mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score <2 Punkten. Für diese Klientele sind weiterführende umfangreiche Studien notwendig [91].

Auch die vorliegende Arbeit trägt einen Teil zur Evaluierung des Nutzens des LAA-Verschlusses bei, indem sie Patienten und Patientinnen mit VHF und SR nach einer kardiochirurgischen OP mit LAA-Amputation im Langzeitverlauf vergleichend untersucht.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel dieser Längsschnittstudie war die vergleichende Analyse der Effekte einer Amputation des linken Vorhofohres (LAA) im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation (OP) bei Patienten und Patientinnen mit präoperativ diagnostiziertem Sinusrhythmus (SR-Gruppe) und Vorhofflimmern (VHF-Gruppe).

Methodik: Eingeschlossen wurden 262 Patienten und Patientinnen (SR-Gruppe n= 167, VHF-Gruppe n=95), die sich von Januar 2010 bis Mai 2013 einer offenen Herz-OP mit begleitender LAA-Amputation an der Klinik und Poliklinik für Herz- Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg unterzogen hatten. Erfasst wurden prä-, intra- und postoperative Daten bis zur Entlassung sowie Langzeitdaten nach durchschnittlich 56 Monaten in einer telefonischen Nachbefragung mit einer modifizierten Version des *Stroke Symptom Questionnaire* Fragebogens.

Ergebnisse: Die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse war im Langzeit-Follow-up in der SR- und VHF-Gruppe nach dem Eingriff nicht signifikant verschieden (>30 d post-OP: 5,1 % vs. 6,1 %, p=0,875). Trotz der LAA-Amputation lag die Gesamtmortalität (>30 d post-OP, alle Todesursachen) in der VHF-Gruppe im Vergleich zur SR-Gruppe risikostratifiziert signifikant höher (26,3 % vs. 7,2 %, HR 2,872, p=0,010). Weiterhin zeigte sich ein Unterschied beim Vergleich von Patienten und Patientinnen mit intermittierendem/chronischem VHF bzw. SR. Hierbei ging ein chronisches VHF (HR=3,614, p=0,006) anders als ein intermittierendes VHF (HR=2,270, p=0,090) mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben einher.

Die Wahrscheinlichkeit für ein VHF im Langzeitverlauf stieg in der SR-Gruppe beim Auftreten eines postoperativen VHF (POAF) signifikant an (OR=4,406, p=0,003). In der VHF-Gruppe führte eine zusätzliche MAZE-Prozedur bei Entlassung signifikant häufiger zu einem SR, dieser Effekt blieb in der Langzeitbeobachtung aber nicht bestehen (SR-Rate mit und ohne MAZE-Prozedur 15,8 % vs. 19,4 %, p=0,757).

Schlussfolgerung: Die aktuelle Datenlage inklusive der vorliegenden Befunde spricht dafür, dass der negative Effekt eines präoperativen VHF auf zerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten und Patientinnen, die sich einer kardiochirurgischen OP unterziehen, durch eine begleitende LAA-Amputation verringert werden kann. Dennoch weist diese Gruppe im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit SR immer noch ein schlechteres Langzeitüberleben auf. Prospektive randomisierte Studien sind notwendig, um allen Betroffenen eine optimale Therapie anbieten zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):50.
3. Eckardt L., Denecke T., Diener H.-C., et al. *ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern*, Version 2016 (2. überarbeitete Auflage). Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2017.
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
5. Holmes D.R., Jr. and Alkhouli M. The History of the Left Atrial Appendage Occlusion. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(1):1-11.
6. Wolf P.A., Abbott R.D. and Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
7. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L., et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7.
8. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
9. Heuschmann P., Busse O., Wagner M., et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 2010;37(7):333-40.
10. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. and McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64.
11. Vidaillet H., Granada J.F., Chyou P., et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med*. 2002;113(5):365-70.
12. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4.
13. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. and Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
14. Wang T.K., Ramanathan T., Choi D.H., Gamble G. and Ruygrok P. Preoperative atrial fibrillation predicts mortality and morbidity after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(2):218-22.
15. Saxena A., Kapoor J., Dinh D.T., et al. Preoperative atrial fibrillation is an independent predictor of worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiol*. 2015;65(3):224-9.
16. Hellerstein H.K., Sinaiko E. and Dolgin M. Amputation of the canine atrial appendages. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947;66(2):337.
17. Onalan O. and Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):624-30.
18. Caliskan E., Sahin A., Yilmaz M., et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace*. 2018;20(7):e105-14.
19. Melduni R.M., Schaff H.V., Lee H.C., 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):366-78.

20. Blackshear J.L. and Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-9.
21. Johnson W.D., Ganjoo A.K., Stone C.D., Srivyas R.C. and Howard M. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):718-22.
22. Di Minno M.N., Ambrosino P., Dello Russo A., et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):663-77.
23. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., 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):531-8.
24. Alkadhi H. and Leschka S. Normale Anatomie des Herzens. In: Alkadhi H, Leschka S., Stolzmann P. and Flohr T., Editors. *Praxisbuch Herz-CT.* Heidelberg: Springer; 2013. p. 18-31.
25. Khurram I.M., Dewire J., Mager M., et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1843-9.
26. Al-Saady N.M., Obel O.A. and Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999;82(5):547-54.
27. Wilber D.J. Neurohormonal Regulation and the Left Atrial Appendage: Still More to Learn. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):145-7.
28. Karim N., Ho S.Y., Nicol E., et al. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis. *Europace.* 2020;22(1):5-18.
29. Yamada T., McElderry H.T., Allison J.S. and Kay G.N. Focal atrial tachycardia originating from the epicardial left atrial appendage. *Heart Rhythm.* 2008;5(5):766-7.
30. Mohanty S., Di Biase L., Trivedi C., 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 Electrophysiol.* 2018;30(3):339-47.
31. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.
32. Xu J., Luc J.G. and Phan K. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thoracic Disease.* 2016;8(9):E886-900.
33. Goldstein L.B., Adams R., Becker K., 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):163-82.
34. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., Henault L.E. and Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115(21):2689-96.
35. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S. and Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37(4):1070-4.
36. Marsico F., Cecere M., Parente A., et al. Effects of novel oral anticoagulants on left atrial and left atrial appendage thrombi: an appraisal. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(2):139-48.
37. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
38. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.

39. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
40. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1329.
41. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
42. Proietti R., Joza J., Arensi A., et al. Novel nonpharmacologic approaches for stroke prevention in atrial fibrillation: results from clinical trials. *Medical devices (Auckland, NZ).* 2015;8:103-14.
43. Holmes D.R., Jr., Lakkireddy D.R., Whitlock R.P., Waksman R. and Mack M.J. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):291-8.
44. Squiers J.J. and Edgerton J.R. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future. *J Atr Fibrillation.* 2018;10(5):1642.
45. Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S., et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2964-75.
46. Reddy V.Y., Doshi S.K., Sievert H., et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013;127(6):720-9.
47. Litwinowicz R., Bartus M., Buryasz M., et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with the LARIAT device-Stroke risk reduction over five years follow-up. *PLOS One.* 2018;13(12):e0208710.
48. Katz E.S., Tsiamtsiouris T., Applebaum R.M., et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):468-71.
49. Kanderian A.S., Gillinov A.M., Pettersson G.B., Blackstone E. and Klein A.L. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):924-9.
50. Slater A.D., Tatoes A.J., Coffey A., et al. Prospective clinical study of a novel left atrial appendage occlusion device. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):2035-8; discussion 2038-40.
51. Hanke T., Sievers H.H., Doll N. and Weimar T. Surgical closure of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Indications, techniques and results. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2013;24(1):53-7.
52. Dawson A.G., Asopa S. and Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2):306-11.
53. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J.Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):329-41.
54. Tsai Y.C., Phan K., Munkholm-Larsen S., et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(5):847-54.
55. Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D., et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2081-91.
56. Whitlock R.P., Vincent J., Blackall M.H., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol.* 2013;29(11):1443-7.

57. Healey J.S., Crystal E., Lamy A., 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):288-93.
58. Crystal E., Lamy A., Connolly S.J., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J.* 2003;145(1):174-8.
59. Dominguez H., Madsen C.V., Westh O.N.H., et al. Does Left Atrial Appendage Amputation During Routine Cardiac Surgery Reduce Future Atrial Fibrillation and Stroke? *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):99.
60. Fatima R., Dhingra N.K., Ribeiro R., Bisleri G. and Yanagawa B. Routine left atrial appendage occlusion in patients undergoing cardiac surgery: a narrative review. *Curr Opin Cardiol.* 2021 (published ahead of print).
61. Chua S.K., Shyu K.G., Lu M.J., et al. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):919-26 e1.
62. Rho R.W. The management of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart.* 2009;95(5):422-9.
63. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-9.
64. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allessie M. and Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159-74.
65. AtriCure Inc. *AtriClip® Left Atrial Appendage Exclusion Concomitant to Structural Heart Procedures (ATLAS)*; 2016 [cited 2021 July 14]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02701062>.
66. Spahn K. *Perioperatives Komplikationsrisiko der Amputation des linken Vorhofohrs zur Thromboembolieprophylaxe im Rahmen kardiochirurgischer Operationen. Eine retrospektive Studie.* [Dissertation] Universität Würzburg, Medizinische Fakultät; 2016. urn:nbn:de:bvb:20-opus-150858
67. Haller E. *Postoperatives Outcome nach offener Herzoperation mit begleitender Amputation des linken Vorhofohres zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern : eine retrospektive Studie.* [Dissertation] Universität Würzburg, Medizinische Fakultät; 2017. urn:nbn:de:bvb:20-opus-154391
68. Berger K., Hense H.W., Rothdach A., Weltermann B. and Keil U. A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations. *Neuroepidemiology.* 2000;19(5):245-57.
69. Lenhard W. and Lenhard A., *Berechnung von Effektstärken: Psychometrica*; 2016 [cited 2019 July 12]; Available from: <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html>.
70. Cox J.L. Atrial fibrillation I: a new classification system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1686-92.
71. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., et al. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):182-9.
72. Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24(4):129-47.
73. Vaughan Williams E.M. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B.* 1975;1(1):115-38.
74. Lei M., Wu L., Terrar D.A. and Huang C.L. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation.* 2018;138(17):1879-96.

75. Lall S.C., Melby S.J., Voeller R.K., et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):389-96.
76. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(4):584-92.
77. Lawrance C.P., Henn M.C. and Damiano R.J., Jr. Concomitant Cox-Maze IV techniques during mitral valve surgery. *Annals of cardiothoracic surgery.* 2015;4(5):483-6.
78. Schuhmacher, M. and Olschewski M. Analyse von Ereigniszeiten - Teil I. In: Schuhmacher, M. and Schulgen G., Editors. *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung.* Heidelberg: Springer; 2008. p. 77-93.
79. Rashid H.N. and Layland J. Modification of the left atrial appendage and its role in stroke risk reduction with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;32:100688.
80. Yao X., Gersh B.J., Holmes D.R., Jr., et al. Association of Surgical Left Atrial Appendage Occlusion With Subsequent Stroke and Mortality Among Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA.* 2018;319(20):2116-26.
81. Lahtinen J., Biancari F., Salmela E., et al. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1241-4.
82. Salazar J.D., Wityk R.J., Grega M.A., et al. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1195-201; discussion 1201-2.
83. Hedberg M., Boivie P. and Engstrom K.G. 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):379-87.
84. Garg S., Sarno G., Gutierrez-Chico J.L., et al. Five-year outcomes of percutaneous coronary intervention compared to bypass surgery in patients with multivessel disease involving the proximal left anterior descending artery: an ARTS-II sub-study. *EuroIntervention.* 2011;6(9):1060-7.
85. Park-Hansen J., Holme S.J.V., Irmukhamedov A., et al. Adding left atrial appendage closure to open heart surgery provides protection from ischemic brain injury six years after surgery independently of atrial fibrillation history: the LAACS randomized study. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):53.
86. Friedman D.J., Piccini J.P., Wang T., 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):365-74.
87. Osmančik P., Budera P., Talavera D., et al. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 Study. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):1334-40.
88. Martín Gutiérrez E., Castaño M., Gualis J., et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):252-62.
89. Whitlock R., Healey J., Vincent J., et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Annals of cardiothoracic surgery.* 2014;3(1):45-54.
90. Whitlock R. *Left Atrial Appendage Occlusion Study III (LAAOS III): Population Health Research Institute; 2012 [cited 2021 June 8]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01561651?view=record>.*

91. Page R.L. The Closing Argument for Surgical Left Atrial Appendage Occlusion. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2154-5.
92. Saxena A., Virk S.A., Bowman S. and Bannon P.G. Systematic review and meta-analysis on the impact of preoperative atrial fibrillation on short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(6):943-50.
93. Saxena A., Dinh D.T., Reid C.M., et al. Does preoperative atrial fibrillation portend a poorer prognosis in patients undergoing isolated aortic valve replacement? A multicentre Australian study. *Can J Cardiol.* 2013;29(6):697-703.
94. Ngaage D.L., Schaff H.V., Barnes S.A., et al. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1392-9.
95. Quader M.A., McCarthy P.M., Gillinov A.M., et al. Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1514-22; discussion 1522-4.
96. Rogers C.A., Angelini G.D., Culliford L.A., Capoun R., Ascione R. Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1676-82.
97. Ad N., Barnett S.D., Haan C.K., et al. Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):901-6.
98. LaPar D.J., Speir A.M., Crosby I.K., et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33; discussion 533.
99. Saxena A., Dinh D., Dimitriou J., et al. Preoperative atrial fibrillation is an independent risk factor for mid-term mortality after concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(4):488-94.
100. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):434-42; discussion 442-3.
101. Atti V., Anantha-Narayanan M., Turagam M.K., et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol.* 2018;10(11):242-9.
102. Lakkireddy D., Turagam M., Afzal M.R., et al. Left Atrial Appendage Closure and Systemic Homeostasis: The LAA HOMEOSTASIS Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):135-44.
103. Mahmood E., Matyal R., Mahmood F., et al. Impact of Left Atrial Appendage Exclusion on Short-Term Outcomes in Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 2020;142(1):20-8.
104. Lewicki L., Siebert J. and Rogowski J. Atrial fibrillation following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. *Cardiol J.* 2016;23(5):518-23.
105. Silva R.G., Lima G.G., Guerra N., Bigolin A.V. and Petersen L.C. Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(2):183-9.
106. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G. and Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801.
107. Bohatch Junior M.S., Matkovski P.D., Di Giovanni F.J., et al. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3):316-24.

108. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120-9.
109. Kowey P.R., Stebbins D., Igidbashian L., et al. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(2):191-3.
110. Ahlsson A., Fengsrud E., Bodin L. and Englund A. 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):1353-9.
111. Carter-Storch R., Dahl J.S., Christensen N.L., et al. Postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement is a risk factor for long-term atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(3):378-85.
112. Tabata T., Oki T., Yamada H., 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):327-32.
113. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
114. Liu B., Luo J., Gong M., et al. Five-Year Outcomes and Cardiac Remodeling Following Left Atrial Appendage Occlusion. *Clin Interv Aging.* 2021;16:655-63.
115. Cheng D.C., Ad N., Martin J., et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Philadelphia).* 2010;5(2):84-96.
116. Engelsgaard C.S., Pedersen K.B., Riber L.P., Pallesen P.A. and Brandes A. The long-term efficacy of concomitant maze IV surgery in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;19:20-6.
117. Abo-Salem E., Lockwood D., Boersma L., et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(9):1027-37.
118. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm.* 2017;33(5):369-409.
119. Czick M.E., Shapter C.L. and Silverman D.I. Atrial Fibrillation: The Science behind Its Defiance. *Aging Dis.* 2016;7(5):635-56.
120. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
121. Perreault S., de Denus S., White-Guay B., et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy.* 2020;40(1):40-54.
122. Johnsrud D.O., Melduni R.M., Lahr B., et al. Evaluation of anticoagulation use and subsequent stroke in patients with atrial fibrillation after empiric surgical left atrial appendage closure: A retrospective case-control study. *Clin Cardiol.* 2018;41(12):1578-82.
123. Wright J.M., Musini V.M. and Gill R. *First-line drugs for hypertension: Cochrane Database Syst Rev; 2018 [cited 2021 May 4]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001841.pub3/full>.*
124. Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M., et al. *Beta-blockers for hypertension: Cochrane Database Syst Rev; 2007 [cited 2021 May 4]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002003.pub2/full>.*
125. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112(3):307-13.

126. Meinertz T., Kirch W., Rosin L., et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(10):897-905.
127. Shih T.-H. and Fan X. Comparing Response Rates from Web and Mail Surveys: A Meta-Analysis. *Field Methods.* 2008;20(3):249-71.
128. Menold N. *Schriftlich-postalische Befragung.* Mannheim, GESIS – Leibniz Institut für Sozialwissenschaften (SDM – Survey Guidelines). 2015 [cited 2021 June 5]; DOI: 10.15465/sdm-sg_018.
129. Aryana A. and d'Avila A. Incomplete Closure of the Left Atrial Appendage: Implication and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(9):82.
130. Aryana A., Singh S.M., Doshi S.K. and d'Avila A. Advances in Left Atrial Appendage Occlusion Strategies. *J Atr Fibrillation.* 2013;6(4):929.
131. Mokravec A., Kurfirst V., Bulava A. and Hanis J. Closure of the left atrial appendage by means of the AtriClip System. *Vnitr Lek.* 2017;63(1):31-5.
132. Dominguez H. *Left Atrium Appendage Closure by Surgery-2 (LAACS-2):* University Hospital Bispebjerg and Frederiksberg; 2018 [cited 2021 April 3]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724318>.

I Abkürzungsverzeichnis

AA	Antiarrhythmika
ACC	<i>Arteria carotis communis</i>
ACI	<i>Arteria carotis interna</i>
ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ATLAS	<i>Left Atrial Appendage Exclusion Concomitant to Structural Heart Procedures</i>
BMI	Body-Mass-Index
CHADS2-/CHA2DS2-VASc-Score	Score zur Abschätzung des Thrombembolie-Risikos bei VHF
CI	95%-Konfidenzintervall
d	Cohen's d
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HMH	Hochmolekulares Heparin
HR	Hazard Ratio
IDDM	<i>Insulin dependent diabetes mellitus</i>
IQR	Interquartile range
KLS	Kreislaufstillstand
LAA	Left atrial appendage
LAAOS	<i>Left atrial appendage occlusion study</i>
LAACS	<i>Left atrial appendage Closure by Surgery</i>
LIMA	<i>Left internal mammary artery</i>
MAZE-Prozedur	Chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns

Md	<i>Median</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Werte
NIDDM	<i>non insulin dependent diabetes mellitus</i>
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulantien
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POAF	<i>Postoperative Atrial Fibrillation</i>
RIMA	<i>Right internal mammary artery</i>
RR	Relatives Risiko
SSQ	<i>Stroke Symptom Questionnaire</i>
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SR	Sinusrhythmus
SSQ	<i>Stroke Symptom Questionnaire</i>
TAH	Thrombozyten-Aggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VHF	Vorhofflimmern
V	Cramers V

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ein- und Ausschlussprozess der Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs	7
Abbildung 2: Einteilung der Studienpopulation in Gruppen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) und präoperativem Vorhofflimmern (VHF).....	11
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	15
Abbildung 4: Kardiale Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, EF) der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)	21
Abbildung 5: Präoperative Medikation der Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	22
Abbildung 6: Art der Operation bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	25
Abbildung 7: Postoperative Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	32
Abbildung 8: Ereignisrate für einen Apoplex bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)..	36
Abbildung 9: Rate zerebrovaskulärer Ereignisse (Apoplex + transitorische ischämische Attacke (TIA)) bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	37
Abbildung 10: Ereignisrate für einen Myokardinfarkt bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)	38
Abbildung 11: Ereignisrate für die Mortalität bei den Patienten und Patientinnen des Gesamtkollektivs	39
Abbildung 12: Ereignisrate für die Mortalität bei den Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF)..	40
Abbildung 13: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR)	43
Abbildung 14: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF)	45
Abbildung 15: Rhythmusanalyse im zeitlichen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) – Vergleich der Fälle mit und ohne MAZE-Prozedur.....	46

Abbildung 16: Medikation im Follow-up bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) bzw. Vorhofflimmern (VHF).....	49
Abbildung 17: Medikamentenverschreibung in der Gruppe mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) im Verlauf.....	52
Abbildung 18: Medikamentenverschreibung in der Gruppe mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) im Verlauf	54
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Altersdekaden in Jahren – Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten und Patientinnen im Gesamtkollektiv	56
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus.....	60
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Operationsart	62
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus –Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression)	65
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom präoperativen Herzrhythmus –Sinusrhythmus (SR) vs. intermittierendes bzw. chronisches Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression).....	67
Abbildung 24: Deutsche Version des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ)	
Abbildung 25: Erweiterter Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) Fragebogen	

III Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erhobene Studienparameter.....	9
Tabelle 2: Demografische Daten im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	14
Tabelle 3: Diagnosen und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	17
Tabelle 4: Spezielle Schlaganfallrisikofaktoren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	19
Tabelle 5: Kardialer Zustand bei der Klinikaufnahme im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	21
Tabelle 6: Präoperative Medikation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	24
Tabelle 7: Art der Operation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	26
Tabelle 8: Art der Klappenoperation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	27
Tabelle 9: Weitere Operationsverfahren und Prozeduren im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	28
Tabelle 10: Postoperative Verlaufsdaten im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	30
Tabelle 11: Postoperative Rhythmusanalyse im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	31
Tabelle 12: Postoperative Medikation im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	34
Tabelle 13: Follow-up Parameter im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	41

Tabelle 14: Rhythmusanalyse im Follow-up im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF)	42
Tabelle 15: Rhythmusanalyse im Follow-up bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) in Abhängigkeit vom Auftreten eines postoperativen Vorhofflimmerns (POAF)	44
Tabelle 16: Rhythmusanalyse der Patienten mit präoperativem Vorhofflimmern (VHF) mit und ohne MAZE-Prozedur.....	47
Tabelle 17: Follow-up Medikamente im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten und Patientinnen mit präoperativem Sinusrhythmus (SR) vs. Vorhofflimmern (VHF).....	51
Tabelle 18: Identifizierung präoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität (Teil 1)	58
Tabelle 19: Identifizierung präoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität (Teil 2)	61
Tabelle 20: Identifizierung intraoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität	63
Tabelle 21: Identifizierung postoperativer Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität	64
Tabelle 22: Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität mit Einteilung des Herzrhythmus in Sinusrhythmus (SR) und Vorhofflimmern (mehrfaktorielle Cox-Regression).....	66
Tabelle 23: Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität mit Einteilung des Herzrhythmus in Sinusrhythmus (SR) und intermittierendem/chronischem Vorhofflimmern (VHF) (mehrfaktorielle Cox-Regression).....	68

IV Fragebögen

1658225155

Studien-ID:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Stroke Symptom Questionnaire (SSQ)

INT: Nur bei Patienten > 55 Jahre

Wir würden gerne wissen, ob es bei Ihnen zu einem Auftreten der im Folgenden beschriebenen Symptome gekommen ist.

<p>a. Wurde bei Ihnen jemals ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) von einem Arzt diagnostiziert?</p>	<p> <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe </p> <p>} weiter mit d</p>
<p>b. Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome:</p> <p>und ihre Dauer:</p>	<p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> Sek. <input type="radio"/> Std. <input type="radio"/> Min. <input type="radio"/> Tage </p>
<p>c. Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?</p>	<p> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe </p>
<p>d. Hatten Sie jemals eine verwaschene Sprache oder Probleme mit jemandem zu sprechen, weil Sie unfähig waren die Worte oder Sätze auszusprechen?</p>	<p> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> weiß nicht <input type="radio"/> keine Angabe </p> <p>} weiter mit g</p>
<p>e. Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome:</p> <p>und ihre Dauer:</p>	<p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> Sek. <input type="radio"/> Std. <input type="radio"/> Min. <input type="radio"/> Tage </p>

Studien-ID:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

f. Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?

- ja
 nein
 weiß nicht
 keine Angabe

g. Hatten Sie jemals eine oder mehrere Sehstörungen?

- ja
 nein
 weiß nicht
 keine Angabe

h. Wenn ja, bitte markieren Sie alle Sehstörungen die aufgetreten sind! (Mehrfachnennungen möglich!)



Doppelbilder

Zentraler
Gesichtsfeldverlust


Dreifachbilder

Gesichtsfeldausfälle
oben
Gesichtsfeldausfälle
seitlich

Dauer der Sehstörung:

--	--

- Sek.
 Min.

- Std.
 Tage

Abbildung 24: Deutsche Version des Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) [68]

Fragenbogen zur Telefonischen Befragung

Patienten ID: _____

Wir würden gerne wissen, ob es seit Ihrem Aufenthalt auf der Herzchirurgie bei Ihnen zu einem Auftreten der im Folgenden beschriebenen Symptome gekommen ist.

a.	Wurde bei Ihnen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus ein Schlaganfall von einem Arzt diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja, wann?	
b.	Wurde bei Ihnen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus eine transitorische ischämische Attacke (TIA) von einem Arzt diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja, wann?	
c.	Schlaganfall <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> beides <input type="checkbox"/> Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome, ihre Anzahl und ihre Dauer.	Symptome: _____ _____ _____ Dauer: _____ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sekunden <input type="checkbox"/> Minuten <input type="checkbox"/> Stunden <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Monate
	Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe

d.	Hatten Sie eine verwaschene Sprache oder Probleme mit jemandem zu sprechen, weil Sie unfähig waren die Worte oder Sätze auszusprechen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
e.	Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome, ihre Anzahl und ihre Dauer.	Symptome: _____ _____ _____ Dauer: _____ <input type="checkbox"/> Sekunden <input type="checkbox"/> Minuten <input type="checkbox"/> Stunden <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Monate
	Waren Sie aufgrund dieser Symptome bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
f.	Hatten Sie eine oder mehrere Sehstörungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
g.	Wenn ja hatten Sie eine der folgenden Sehstörungen (Mehrfachnennungen möglich).	<input type="checkbox"/> Doppelbilder <input type="checkbox"/> Dreifachbilder <input type="checkbox"/> Zentr. Gesichtsfeldverlust <input type="checkbox"/> Gesichtsfeldausfälle oben <input type="checkbox"/> Gesichtsfeldausfälle seitlich
		Dauer der Sehstörung: _____ <input type="checkbox"/> Sekunden <input type="checkbox"/> Minuten <input type="checkbox"/> Stunden <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Monate
	Waren Sie aufgrund dieser Symptome	<input type="checkbox"/> ja

	bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
h.	Nehmen Sie blutverdünnende Medikamente ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja welche zum aktuellen Zeitpunkt und welche in der Vergangenheit	_____ _____
i.	Nehmen Sie antiarrhythmische Medikamente ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja welche zum aktuellen Zeitpunkt und welche in der Vergangenheit	_____ _____
j.	Wurde bei Ihnen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus ein Herzinfarkt von einem Arzt diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja wann?	_____
	Wenn ja, bitte beschreiben Sie an dieser Stelle kurz die Art der Symptome und ihre Dauer.	Symptome: _____ _____ _____ Dauer: _____ <input type="checkbox"/> Sekunden <input type="checkbox"/> Minuten <input type="checkbox"/> Stunden <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Monate
	Waren Sie aufgrund dieser Symptome	<input type="checkbox"/> ja

	bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
k.	Wurde bei Ihnen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus Vorhofflimmern von einem Arzt diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Wenn ja wann und die Art:	<hr/> Intermittierend Chronisch
	Waren Sie aufgrund des Vorhofflimmerns bei einem Arzt in Behandlung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> keine Angabe
l.	Wenn Patient verstorben	Sterbedatum: Todesursache:

Abbildung 25: Erweiterter Stroke Symptom Questionnaire (SSQ) Fragebogen

V Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Schimmer, für die ausgezeichnete Begleitung und ständige Einsatzbereitschaft.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin bedanken, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben.