

開心術症例に対するステイプラーを使用した 左心耳切除の手術成績と問題点

青木雅一* 降 籬 宏* 清水寿和* 住吉 力*
長野博司* 森田英幹* 川浦洋征**

[背景] 開心術周術期の心原性脳梗塞の予防として左心耳を閉鎖することが重要視されている。左心耳閉鎖の方法についてはこれまでに縫合閉鎖、デバイスによる閉鎖や切除などさまざまな方法で行われているが左心耳への血流遺残や再開通による血栓形成などの問題があり、議論の余地がある。[対象と方法] 2016年4月から2017年12月の期間で開心術と同時にステイプラーによる左心耳切除を行った57例を対象とし、ステイプラーによる左心耳切除の手術成績と問題点を明らかにし、その妥当性について検討した。左心耳が完全に閉鎖されているかどうかは経食道心臓超音波(TEE)で確認した。[結果] 主たる手術の内訳は Off-pump CABG が23例、Combined CABG が4例、Isolated Aortic Surgery が9例、Combined Valve Surgery が19例、Congenital が2例であった。平均年齢 69.6 ± 8.8 歳、男性46例、左心耳切除に使用したステイプラーは45 mm が52例(91.2%)、60 mm が5例(8.8%)であった。左心耳切除のタイミングは Off-pump CABG ではグラフト吻合の前に行い、人工心肺使用症例では左室ベントを挿入する前に行った。左心耳切除は全症例(100%)で心拍動下に施行可能であった。左心耳が遺残していて追加切除が必要となったのが14例(24.6%)。切除ラインからの出血のため止血目的で追加縫合を要したのが7例(12.3%)であった。またステイプラーに冠動脈を巻き込んだ症例を1例認めた。左心耳切除に要した平均時間は 6.1 ± 3.2 (1.5~15.2)分であった。術後心房細動(POAF)を25例、術後脳梗塞を1例(POAFを伴わない)、出血再開胸を1例、入院死亡を3例に認めた。[結語] ステイプラーを使用した左心耳切除は心停止を必要とせず短時間で施行可能であり、再開通による血栓形成がない方法である。ただし、左心耳が遺残する可能性や冠動脈を閉塞する可能性があるため十分に確認しながら行う必要がある。日心外会誌 48巻2号: 97-102 (2019)

キーワード: 術後心房細動; 心原性脳梗塞; 左心耳閉鎖; ステイプラー

Concomitant Left Atrial Appendage Amputation Using a Stapler during Cardiovascular Surgery

Masakazu Aoki*, Hiroshi Furuhata*, Toshikazu Shimizu*, Riki Sumiyoshi*, Hiroshi Nagano*, Hideki Morita* and Hiromasa Kawaura** (Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Red Cross Hospital*, Saitama, Japan, and Department of Emergency, Saitama Red Cross Hospital**, Saitama, Japan)

Objective: The objective of this study was to assess the safety and efficacy of left atrial appendage (LAA) amputation during cardiovascular surgery. **Methods:** Fifty-seven patients underwent LAA amputation using a stapler from 2016 to 2017. The presence of remnant LAA was estimated by transesophageal echocardiography (TEE). **Results:** All LAA amputations were performed with the heart beating, without collapse. Additional amputation for remnant LAA was required in 14 patients. Sutures were needed to control bleeding in 7 patients. There was one case in which the coronary artery ended up being clamped with the LAA. The average duration for LAA amputation was 6.1 ± 3.2 (1.5–15.2) min. There were 25 cases with postoperative atrial fibrillation (POAF), one case of cerebral infarction without POAF and one case of re-exploration for bleeding. Three patients died during hospitalization. **Conclusion:** LAA amputation using a stapler does not require cardiac arrest, and rarely requires an extended operation time. However, sufficient caution is required as there is the possibility that the coronary artery is obstructed and that remnant LAA is present. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 48: 97–102 (2019)

2018年6月20日受付, 2018年9月12日採用
Corresponding author: Masakazu Aoki
Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Red Cross Hospital, Saitama, Japan

* さいたま赤十字病院心臓血管外科
〒338-8553 さいたま市中央区新都心1-5
** さいたま赤十字病院救急科

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Keywords : postoperative atrial fibrillation ; cardiogenic cerebral embolism ; left atrial appendage closure ; stapler

背 景

非弁膜症性心房細動に伴う血栓の90%、および弁膜症性心房細動に伴う血栓の57%が左心耳内に形成されることから、近年、左心耳閉鎖に対するマネージメントが注目されている¹⁾。われわれの施設でも以前より心房細動を伴う開心術症例に対してはメイズ手術とともに左心耳の縫合閉鎖を行ってきたが、単純な縫合閉鎖では再開通の可能性があること、また、たとえ術前に洞調律であっても、周術期に心房細動を発症して、脳梗塞の原因となる可能性があることから、2016年4月より開心術症例では心房細動のあるなしにかかわらず、可能な限り左心耳を切除する方針に変更した。左心耳の切除には全例、鏡視下用の自動縫合器(ステイプラー)であるPowered ECHELON FLEX® (Ethicon)を使用した。ステイプラーによる左心耳切除の安全性と有効性はOhtsukaらが報告しているが²⁾、孤立性心房細動患者に対する左胸腔鏡下での手技であり、胸骨正中切開の開心術に伴う左心耳切除でステイプラーの取り扱いや手技についての詳しい報告はこれまでなく、今回、われわれはその安全性、手術成績と問題点を明らかにして、ステイプラーによる左心耳切除の妥当性について検証した。

対象と方法

2016年4月から2017年12月の期間で開心術と同時に左心耳切除を行った57例を対象とした。緊急症例や胸骨正中切開以外のアプローチ症例は除外した。左心耳切除のタイミングはOff-pump CABGではグラフト吻合の前に行い、人工心肺使用症例では左室ベントを挿入する前に行った(Fig. 1)。術中にTEEを使用して切除前に左心耳内に血栓がないことを確認してから切除を行った。また切除後の左心耳遺残についてもTEEで確認し、遺残がある場合には追加切除を行う方針とした(Fig. 2)。

術後抗凝固療法はメインとなる手術の術後管理に準じて行った。弁置換術後や心房細動患者では術後の出血が落ち着いた段階でヘパリンの持続注射を開始し、APTTをもとの値の1.5~2倍となるようにし、継続が必要であれば内服薬へ切り替えた。

ステイプラーを使用する左心耳切除術については、術前に十分なInformed Consentを行った。

結 果

開心術中に左心耳切除を行った57例の患者背景をTa-

ble 1に示す。平均年齢69.6±8.8歳、男性46例、女性11例であった。心房細動の既往は13例(22.8%)、抗凝固療法を受けていたのが13例(22.8%)、脳梗塞の既往が9例(15.8%)、CHADS 2スコアの平均値は2.4±1.2であった。胸部CT検査で計測した左心耳の平均サイズは46.1±9.2mmであった。

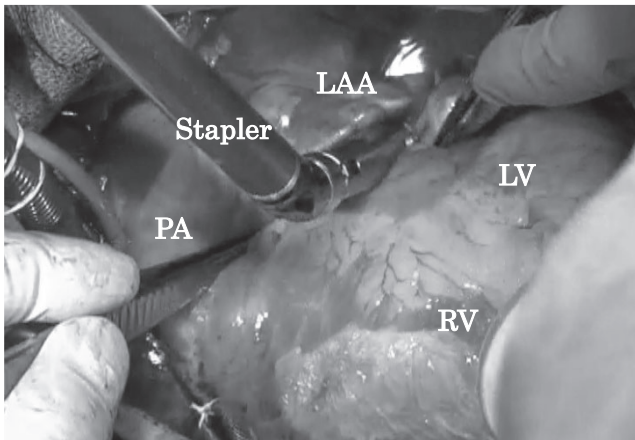
主たる手術の内訳はOff-pump CABGが23例(40.4%)、Combined CABGが4例(7.0%)、Isolated Aortic Surgeryが9例(15.8%)、Combined Valve Surgeryが19例(33.3%)、Congenital 2例(3.5%)であった。

術中所見をTable 2に示す。左心耳が遺残したため追加切除が必要となったのが14例(24.6%)であった。切除ラインからの出血のため止血目的で追加縫合を要したのが7例(12.3%)であった。ステイプラーで左心耳をクランプした直後に心電図上ST上昇が認められたため、やや浅めにクランプしなおして、ST上昇のないことを確認してから切除を行った症例が1例あった。左心耳切除に要した平均時間は6.1±3.2(1.5~15.2)分であった。左心耳切除のタイミングは全例、主たる手術手技を行う前で心拍動下に行われた。

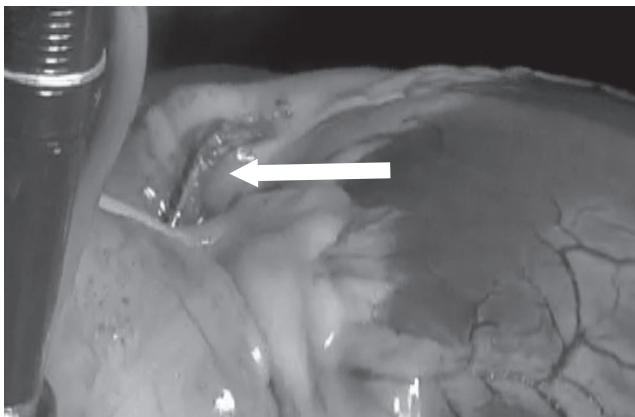
術後合併症としてPOAFを25例(43.9%)に認め、術後脳梗塞は1例に認めた。脳梗塞を発症した症例にPOAFは認めず、CABG術後9日目に行ったグラフト造影直後に発症した小脳梗塞であり麻痺は認めなかった。胸骨ワイヤーホールからの出血による再開胸が1例、入院死亡は3例に認めた。慢性透析のOff-pump CABG症例が術後に非閉塞性腸管虚血を発症して死亡、術前EF 30%台で2弁置換を行った症例が、術後の低拍出量症候群から敗血症となり死亡、弓部大動脈置換症例が術後に誤嚥性肺炎を発症して敗血症にて死亡した。いずれも左心耳切除と死亡原因とは因果関係はなかった。術後の平均入院日数は22.8±17.2日であった。

考 察

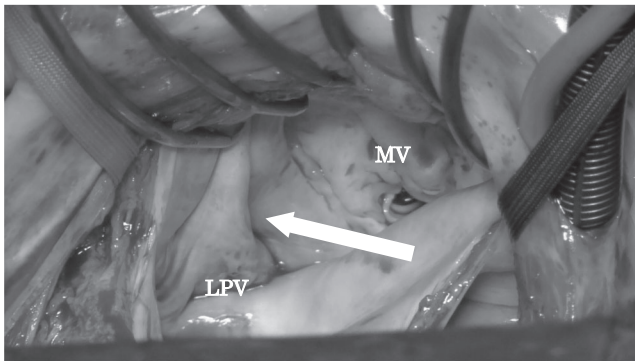
Kanderianらの報告によれば開心術に伴う左心耳閉鎖術後、平均8.1±12カ月後に行ったTEEで左心耳内に血流の有無を調査した結果、左心耳を単純に縫合閉鎖した群では73%で左心耳内に血流が残っていたことが明らかになり、また、左心耳を切除した群でさえも27%で盲端が残り不完全な閉鎖であった。また左心耳が完全に閉鎖された症例では左心耳内血栓は認められなかったのに対して、閉鎖されていない症例では41%で左心耳内に血栓が認めら



(a)



(b)

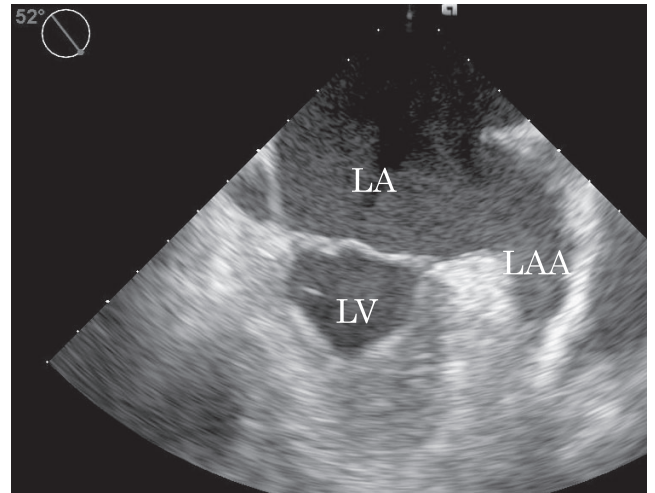


(c)

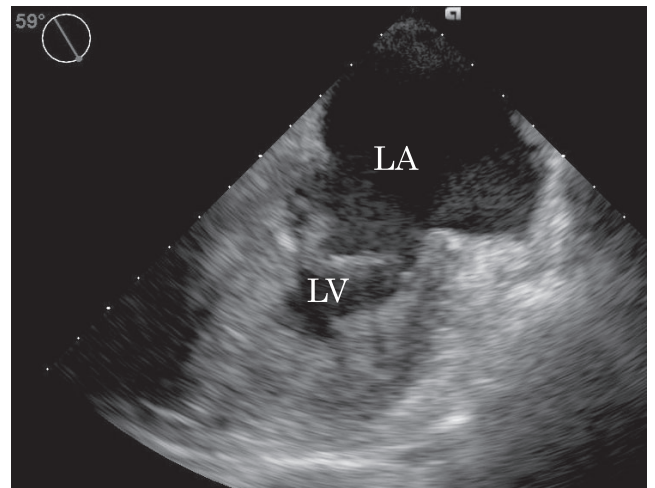
Fig. 1

(a) LAA amputation using the stapler. LAA, left atrial appendage; LV, left ventricular; RV, right ventricular; PA, pulmonary artery. (b) The arrow shows the stump after LAA excision. (c) The arrow shows the stump after LAA amputation from the left atrium. The stump in the left atrium is smooth and there are no sutures or staples. MV, mitral valve; LPV, left pulmonary vein.

れたとも報告している³⁾。このことから術後の心原性塞栓症の予防として左心耳を閉鎖するのであれば、単純な縫合閉鎖ではなく、切除し盲端を残さないようにする必要があ



(a)



(b)

Fig. 2

(a) Preoperative TEE. LAA, left atrial appendage; LA, left atrium; LV, left ventricular. (b) Postoperative TEE. The left atrial appendage disappeared. LA, Left atrium; LV, Left ventricular.

ると考えられる。一般的に左心耳を切除して縫合閉鎖する場合は心停止下に行く必要があるが、ステイプラーによる左心耳切除では心停止はもちろんのこと人工心肺を使用しなくても可能である。Inoueらはステイプラーによる左心耳切除術は、再発（左心耳内への血流再開通）がない点と左房内に異物を残さない点において、他の方法より優位性があると述べている⁴⁾。また、豚の左心耳に対して巾着縫合、1層連続縫合、2層連続縫合、ステイプラーによる縫合切除といった4つの外科的閉鎖を行った後に、水中で圧をかけて空気の漏れをチェックしたMirowらの実験において、耐久性に優れていたのは2層連続縫合とステイプラーによる縫合であった。また、他の方法では圧をかけていくと縫合部が破綻したのに対し、ステイプラーでは縫合

Table 1 Clinical characteristics ($n=57$)

Age (years)	69.6±8.8
Male/Female	46/11
Body mass index (m^2)	1.6±0.2
Hypertension	47 (82.4%)
Hyperlipidemia	29 (50.9%)
Diabetes mellitus	22 (38.6%)
Hemodialysis	6 (10.5%)
LVEF (%)	54.8±14.3
LVEF<40% and SR	7 (12.3%)
History of AF	13 (22.8%)
Previous stroke	9 (15.8%)
CHADS2 score	2.4±1.2
Anticoagulated patient	13 (22.8%)
Left atrial appendage diameter (mm)	46.1±9.2

LVEF, left ventricular ejection fraction; SR, sinus rhythm; AF, atrial fibrillation.

Table 2 Intraoperative outcome ($n=57$)

Length of stapler	45 mm	52 (91.2%)
	60 mm	5 (8.8%)
Additional amputation (with overlap)		14 (24.6%)
Powered ECHELON FLEX® (Ethicon)		3 (5.3%)
Ligation and excision		7 (12.3%)
Suture and excision		7 (12.3%)
Suture for bleeding		7 (12.3%)
Above staple		4 (7.0%)
Under staple		3 (5.3%)
Coronary artery occlusion (ST elevation)		1 (1.8%)
Defect of a device		0
Average time LAA amputation (min)		6.1±3.2(1.5-15.2)
At the timing of LAA amputation		
Beating		57
Arrest		0

部の破綻を認めることはなかった。2列配列でステイプラーの高が2~3mmのステイプラーを使用することで左心耳のネックにおいて非常に良い縫合が得られたと述べている⁵⁾。LAA occlusion studyではCABG症例においてステイプラーによる左心耳切除を行った結果、28%の左心耳遺残を認めたと述べているが⁶⁾、これに対して左胸腔鏡下にステイプラーによる左心耳切除を行っている OhtsukaらはTEE評価が不十分なことと胸骨正中切開からのアプローチではステイプラーの角度が適切でないために完全切除に至っていないとの意見を述べている²⁾。

盲端を残さないようにステイプラーで左心耳を切除するためには、左心耳のネックに適切な角度でステイプラーを挿入し、ステイプラー全長にわたり左房壁ぎりぎりのラインでクランプすることが必要である。しかし、左心耳はその解剖学的なバリエーションが多く、ネックがはっきりしない症例や、ネックが直線的でない症例も存在する⁷⁾。今

回のわれわれの結果でも14例(24.6%)に左心耳の遺残を認めたため追加の処置が必要であった。45mmのステイプラーで長さが足りなかった3例で2つ目のステイプラーを使用した。切除ラインの両端もしくは片端で盲端が残った症例では4-0 polypropylene (PPP)によるマットレス縫合もしくは結紮後に盲端の追加切除を行った(重複あり)。使用したステイプルの長さは45mmが9割以上であった。サイズの大きい左心耳に対しては初期のころは60mmのステイプラーを選択したこともあったが、60mmのステイプラーはその長さゆえ先端が背側の心膜に当たってしまい、60mmの長さ分のステイプラーが有効利用できないばかりでなく、逆に必要のない組織をクランプしてしまうこともあり、使い勝手がよくないと考えている。そのため現在では45mmのステイプラーのみを使用し、左心耳が大きい場合は45mmを2つ使用する方針としている。左心耳のネックにステイプラーを挿入していく際は、左心耳自体が視野の妨げとなりステイプルの先端が確認しにくいことも多く、特に大きな左心耳の場合はなおさらであるため、無理をして1回で切除するよりも2回に分けたほうが容易である。1回目で切除された部分の左心耳は重力で自然と背側に脱転され、先に切除したラインが手前に見えるため、残りの切除すべきラインのイメージが付きやすく、ネックを捉えやすいため背側の端を残すことなく切除することが可能だからである。

左心耳は薄く脆弱な組織であるため愛護的に扱わないと致死的な大出血を招く可能性もある。Ryan Kimらは1,405例の左心耳閉鎖の経験の中で1例、左心耳のネックが裂けて心膜によるパッチ縫合が必要になった症例を経験している。また、助手が左心耳を強く引っ張ったために裂けた症例もあったと述べている⁸⁾。われわれの結果では7例(12.3%)で止血処置が必要であったが、いずれも重篤な出血ではなかった。ステイプラーラインの末梢側からの出血が4例、中枢側からの出血が3例に認められたが容易に止血可能であった。ステイプラーラインの末梢側からの出血は左心耳壁内を走行している血管からの出血と考えられたため、ステイプラーラインの末梢側に4-0 PPPのZ縫合を追加して止血した。一方、ステイプラーラインの中枢側からの出血は左心耳壁が裂けて出血していると考えられたため、ステイプラーラインの中枢側で4-0 PPPフェルトプレジェット付のマットレス縫合で止血した。ステイプラーラインの中枢側からの出血は左心耳を引っ張りすぎるなど、ステイプラーラインに過度なテンションがかかることが原因として考えられるため、心臓を虚脱させず、そして左心耳を無理に引っ張ったりせずに自然な形のままクランプする必要があると考えている。

Ohtsukaは胸腔鏡下左心耳切除術672例中2例に心筋虚

血の合併症を報告している⁹⁾。われわれも12例目の症例で左心耳をクランプした直後に心電図上ST変化を認めた症例を経験した。この症例ではただちにクランプを解除することでSTは改善したため、ふたたびST変化の生じない適切なラインでクランプし直して左心耳切除が可能であった。左心耳の頭側には左房後壁があり、腹側には房室間溝、その中を左冠動脈回旋枝が走行しているため、ステイプラーをクランプする際には左冠動脈回旋枝を巻き込まないように細心の注意が必要である。房室間溝の前面は脂肪で覆われていることも多く左冠動脈回旋枝が直接確認できないこともあるため、クランプする際にはステイプラーが左心耳ネックに対して深くならないようにすることと、そして必ず心電図を確認して虚血所見がないことを確認するべきである。直接冠動脈をクランプしなくとも周囲の組織が巻き込まれることで冠動脈に狭窄もしくは閉塞が生じる可能性も十分あるため、冠動脈損傷の予防として出血予防と同様に心拍動下で自然な形のままクランプすることが重要と考えている。

左心耳閉鎖のデバイスとしてAtrial Clip[®] (Century Medical, 東京) がわが国でも昨年頃から使用可能となった。術後3カ月時の左心耳閉鎖成功率が98.4%と良好な成績が報告され今後期待されるデバイスである¹⁰⁾。ただし現在わが国で使用できるデバイスは先端の角度が規定されているために心拍動下での使用には問題が残る。心拍動下では死角となる背側のネックをとらえることが不十分になる可能性があり、再クランプが可能ではあるとはいえ、脆弱な左心耳を何度も鉏子で把持をしたり、クランプをしたりするのは大出血のリスクもあるため、Off-pumpで行うにはリスクが伴う。また、ステイプラーと違って、一度リリースしてしまった後に左心耳が遺残していた場合、追加処置が難しい点などもあり、人工心肺使用症例では良い適応と考えられるが、Off-pump CABGでは注意が必要と考えられる。また、CABGを伴う症例では心表面に残ったデバイスがグラフトと干渉する可能性もあるため、グラフトの走行に注意が必要と考えている。

Friedmanらの最近の研究では1万524例の心房細動を有する開心術症例において左心耳閉鎖群と非閉鎖群を比較したところ、3年後の血栓塞栓症が有意に低く(4.2% vs 6.2%, $p < 0.001$)、全死因死亡についても有意に低かった(17.3% vs 23.9%, $p < 0.001$)と報告している¹¹⁾。心房細動患者の開心術では左心耳を閉鎖することで予後を改善させる可能性を示した論文であり、心房細動合併症例では可能な限り左心耳閉鎖を行うべきであると考えられる。Kimらは2,016例の開心術のうちPOAFを発症した260例のサブグループ解析で、術後のcerebrovascular accident (CVA)は左心耳閉鎖群145例中0例に対して、非閉鎖群115例中

7例と閉鎖群で有意に低かった(0.0% vs 6.1%, $p = 0.003$)と報告し、左心耳を閉鎖していればPOAFを発症してもCVAの発症が抑えられることを示した⁸⁾。これに対してYaoらは4,374名の左心耳閉鎖手術に対して8,590名のpropensity score-matchを行い、術前に心房細動を認めていた症例においては左心耳を閉鎖することで、術後の脳卒中や塞栓症、死亡率において有意な改善を認めたとしているが、術前に心房細動を認めていない症例においては左心耳を閉鎖しても、術後の脳卒中や塞栓症、死亡率に有意差は認めず、むしろ左心耳閉鎖術を行うことでPOAF発症率が上昇(27.7% vs 20.2%, $p < 0.001$)し、それによる外来受診や入院が増え、コストの問題が生じてくると述べている¹²⁾。予防的な左心耳閉鎖後にPOAF発症率が上昇することは、これまでもいくつかの報告があり、原因として左心耳閉鎖による左房内圧の急激な上昇や内皮細胞障害による炎症がPOAFを惹起する原因となると報告されている^{8,13,14)}。術前心房細動を有さない症例についても、理論上は血栓形成の温床となる左心耳を閉鎖することで術後の心原性脳梗塞予防になるはずであるが、その効果については証明されておらずコンセンサスは得られていない。これまでに報告されている左心耳閉鎖の研究では、その多くがさまざまな閉鎖方法を含んでいて不完全な閉鎖が含まれている可能性があること、術後の抗凝固療法について統一されていないこと、また、術中の手技に起因するような心原性脳梗塞以外の脳梗塞も含まれていて、脳梗塞の原因による分類がしっかりされていないといった問題点があり¹⁵⁾、左心耳切除による心原性脳梗塞の予防効果については正確な評価がされていないのが現状である。

今回、われわれは胸骨正中切開アプローチの予定手術症例に対して検証を行ったが、今後は肋間開胸アプローチ症例や循環動態が不安定に陥りやすい緊急症例に対しても適応を広めつつ、遠隔期の成績についても検証していく必要がある。

ま と め

- ・胸骨正中切開の開心術中に施行するステイプラーを使用した左心耳切除は、心停止時間を延長することなく心拍動下に施行可能であった。
- ・解剖学的に1度のステイプルのみでは切除しきれず、左心耳が遺残する症例があるため注意が必要である。
- ・ステイプラーによる左心耳切除は出血や冠動脈損傷といった合併症の予防、また、左心耳を残さないという点からも、心電図とTEEを確認しながら、十分なボリュームを満たした心拍動下の自然な形のまま切除すべきである。

文 献

- 1) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke; the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- 2) Ohtsuka T, Ninomiya M, Nonaka T et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 103-7.
- 3) Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB et al. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 924-9.
- 4) Inoue T, Yoshimoto A, Fujisaki M et al. Thoracoscopic left atrial appendectomy for a patient with thrombus in the left atrial appendage after anticoagulation therapy; report of a case. *Kyobu Geka* 2016; 69: 1041-4.
- 5) Mirow N, Vogt S, Iqbal M et al. Epicardial left atrial appendage closure-comparison of surgical techniques in an ex vivo model. *J Thorac Dis* 2017; 9: 757-61.
- 6) Healey JS, 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: 288-93.
- 7) Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1256-65.
- 8) Kim R, Baumgartner N, Clements J et al. Routine left atrial appendage ligation during cardiac surgery may prevent postoperative atrial fibrillation-related cerebrovascular accident. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 582-9.
- 9) Ohtsuka T. A new treatment strategy for stand-alone atrial fibrillation: total endoscopic cardiac surgery (WOLF-OHTSUKA Method). *Who Will Protect Atrial Fibrillation Patients from "Cerebral Infarction"?*. 1st ed. Inoue K, Kaneko H, ed. Osaka: Medica Publishing Co., Ltd.; 2017, pp 172-84.
- 10) Ailawadi G, Gerdtsch MW, Harvey RL et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1002-9.
- 11) Friedman DJ, Piccini JP, 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; 23: 365-74.
- 12) Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. *JAMA* 2018; 22: 2116-26.
- 13) Melduni RM, Schaff HV, Lee HC 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: 366-78.
- 14) Kato TS, Iwamura T, Endo D et al. Left atrial appendage closure reduces the incidence of postoperative cerebrovascular accident in patients undergoing cardiac surgery. *Circ J* 2015; 79: 2591-7.
- 15) Noelck N, Papak J, Freeman M et al. Effectiveness of left atrial appendage exclusion procedures to reduce the risk of stroke: a systematic review of the evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 395-405.