

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition und Klassifikation

Der Definition nach handelt es sich um eine Arrhythmie, die durch schnelle, irreguläre atriale Impulse (400-600/min), gestörte atriale Kontraktion und fehlende P-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG) gekennzeichnet ist; die QRS-Komplexe variieren hinsichtlich Morphologie, Amplitude und Zykluslänge, die Kammerfrequenz wird determiniert durch die atriale Aktivität und die „Filterfunktion“ des AV-Knotens (Robles De Medina 1978). In den American College Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) und European Society Cardiology (ESC) Richtlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns (VHF) ist VHF als „eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, charakterisiert von unkoordinierter atrialer Kontraktion mit konsequenter Reduktion der mechanischen Funktion“ definiert (1). Erstmals wurde VHF mittels Elektrokardiogramm (EKG) durch Willem Einthoven (1860–1927; Leiden/NL; Nobelpreis 1924) dokumentiert (Einthoven 1906).

Bei der klinischen Klassifikation des chronischen VHF, beschränken sich Camm und Fuster (1,2) auf drei Gruppen, deren Definition auf zeitlichem Verlauf und Therapieentscheidung basiert:

- **Paroxysmales Vorhofflimmern:** Terminiert spontan. Die Dauer der Episoden kann zwischen Minuten, Tagen oder auch Wochen schwanken.
- **Persistierendes Vorhofflimmern:** Eine spontane Konversion fehlt. Die Arrhythmie ist anhaltend, kann jedoch durch pharmakologische oder elektrische Maßnahmen in einen Sinusrhythmus (SR) überführt werden.
- **Permanentes Vorhofflimmern:** Eine Konversion in SR ist nicht möglich, weder durch antiarrhythmische Medikation noch mittels Elektrokardioversion.

Eine Klassifikation nach der Ätiologie ist problematisch, da im Einzelfall die Kausalität ungeklärt ist. Dagegen ist eine ätiologische Trennung in idiopathisches VHF, VHF bei kardiovaskulärer Grunderkrankung und VHF bei extrakardialer Grundkrankheit, im Hinblick auf unterschiedliche Therapiestrategien sinnvoll.

1.1.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern stellt die am häufigsten auftretende anhaltende Herzrhythmusstörung dar (1). Einige der wichtigsten epidemiologischen Daten hierzu wurden aus der Population der Framingham Studie (3, 4) erhoben. Die Inzidenz des VHF belief sich dabei auf 2% aller Personen, die älter als 22 Jahre waren. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, von weniger als 1% bei Menschen unter 60 Jahren auf 9% bei Menschen zwischen 80 und 89 Jahren.

Vorhofflimmern ist mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Jährlich wird bei 720.000 Patienten weltweit VHF diagnostiziert (5). In den USA wurde 1995 in Arztpraxen bei 1,3 Millionen Patienten die Primärdiagnose VHF gestellt, heute sind 2,3 Millionen erwachsene Amerikaner von VHF betroffen (6, 7). Bei den Krankenhauseinweisungen war es unter den Herzrhythmusstörungen die meist genannte Diagnose (7). Die Anzahl der Krankenhausentlassungen mit dieser primären Diagnose stieg von 110.000 im Jahre 1984 auf 270.000 im Jahre 1994 und auf 376.000 im Jahre 1999 (7, 8, 9). Seit dem VHF als altersbezogene Arrhythmie verstanden wird, spricht man auch von einer „neuen Epidemie“ in der westlichen Bevölkerung, bezogen auf einen stetig wachsenden Anteil an älteren Menschen (10).

Stewart fand in einer Studie heraus, dass sich die Kosten zur Behandlung des VHF in Großbritannien von 1995 bis 2000 fast verdoppelt haben auf 860 Millionen US Dollar (11). Dies entspricht 2,5 % aller Ausgaben des Gesundheitswesens in Großbritannien. Darin nicht enthalten sind die Kosten für die Rehabilitation nach einem durch VHF und Thrombusbildung verursachten Apoplex und die Kosten aufgrund einer Medikamententoxizität. Diese Daten demonstrieren, dass VHF ein bedeutendes Problem im Gesundheitswesen darstellt und weiter an Bedeutung zunehmen wird.

1.1.3 Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Patienten

Die Prävalenz von VHF bei der chirurgisch behandelten Mitralklappenerkrankung schwankt zwischen 26% und 58% (12, 13, 14). Bei über 70-jährigen Patienten mit Aortenklappenstenose beträgt sie ungefähr 16% (15). Bei 180 Patienten, die in der Zeit vom 01.10.1998 bis zum 30.09.1999 einen Aortenklappenersatz (AKE) im Sana Herzzentrum Cottbus erhielten, war präoperativ bei 44 Patienten (24%) ein chronisches VHF bekannt (16). Die Prävalenz von VHF bei Koronarer Herzerkrankung (KHK) ist mit unter 2% viel niedriger (17). In Zusammenhang mit einem Herzinfarkt tritt VHF vorübergehend bei rund 7% dieser Patienten auf und scheint mit einer schlechten Prognose einherzugehen (18, 19).

Eine retrospektiv durchgeführte Analyse von 1.400 Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2005 im Sana Herzzentrum Cottbus zur Operation aufgenommen worden waren, ergab, dass bei etwa 13% ein VHF vorlag. Die Inzidenz betrug 11% bei Patienten mit KHK, 18% bei Patienten mit Aortenklappenerkrankung und 28% bei Mitralklappenitium (MV), wobei der Anteil der Patienten mit rheumatischem MV sogar bei etwa 40% lag.

1.1.4 Ätiologie

Es gibt eine ganze Reihe von Erkrankungen, welche mit VHF einhergehen können. Bei ca. 70% der Patienten ist VHF durch verschiedene Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems verursacht. Die häufigste ist der Bluthochdruck, die zweithäufigste die koronare Herzerkrankung, gefolgt von Herzklappenerkrankungen und Herzinsuffizienz. Vorhofflimmern tritt ebenfalls oft bei anderen Formen paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien, zum Beispiel bei 10% bis 34% der Patienten mit Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrom auf (20). Auch das Syndrom des kranken Sinusknotens ist als Tachykardie-Bradykardie Syndrom mit VHF assoziiert.

Neben den kardialen Ursachen von VHF, zählen beispielsweise die Schilddrüsenüberfunktion (102, 103), einige Systemerkrankungen, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD), Pneumonie, Lungenembolie, Perikarditis, Diabetes mellitus (105) und noch einige andere zu den auslösenden Faktoren. Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, sowohl erhöhter sympathischer als auch erhöhter parasymphischer Tonus können als Arrhythmieauslöser in

Frage kommen. Schließlich wurde vor einigen Jahren sogar eine familiäre Form des VHF mit autosomal-dominantem Vererbungsmodus entdeckt (21). Bekannt ist auch das mit Alkoholexzessen einhergehende VHF, das so genannte „holiday heart“ Syndrom.

Auch postoperativ nach kardiochirurgischen Eingriffen (139, 140, 141, 142, 143, 144) und Thoraxoperationen ist das VHF von klinischer Bedeutung (22). Nicht adäquat dosierte Medikamente oberhalb des therapeutischen Bereiches können auch VHF hervorrufen.

Neben diesen unterschiedlichen Ätiologien gibt es VHF auch ohne feststellbare Ursache als so genanntes idiopathisches (Englisch: „lone“) VHF. Aus den Daten der oben erwähnten Framingham Population ist ersichtlich, dass 31% der Patienten mit VHF in diese Kategorie fallen (3). Diese Patienten sind oft jünger, haben teilweise weniger Symptome und eine bessere Prognose (23).

1.1.5 Pathophysiologie

In einer wegweisenden Arbeit konnte Haissaguerre 1998 erstmals nachweisen, dass ein mit häufigen supraventrikulären Extrasystolen assoziiertes intermittierendes Vorhofflimmern seinen Ursprung reproduzierbar in Foci in den proximalen Abschnitten der vier Pulmonalvenen (PV) hat (24). Foci können grundsätzlich in allen vier PV vorkommen, häufiger sind sie jedoch in der linken Superioren (LS) und rechten Superioren (RS) PV lokalisiert. Pathogenetisch haben diese Foci ihren Ursprung in den einstrahlenden myokardialen Faserbündeln der Pulmonalvenen. Die Theorie zur Aufrechthaltung von Vorhofflimmern durch eine „multiple wavelet reentry“ wurde 1959 von Moe entwickelt (25). Die elektrische atriale Aktivität durchläuft den Vorhof in multiplen Erregungswellen, von denen einige ein kreisendes Bewegungsmuster aufweisen (reentry). Diese Theorie konnte in den 80er Jahren von Allesie tierexperimentell bestätigt werden. Seine Arbeitsgruppe konnte auch zeigen, dass nach einer Phase mit VHF im Vorhof Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften des Gewebes stattfinden, und sich das Substrat derart verändert, so dass das Vorhofflimmern in der Lage ist, sich selbst zu unterhalten (26).

1.1.6 Hämodynamik

Bei Vorhofflimmern ist die Kontraktion der Vorhöfe aufgehoben. Wegen fehlender Vorhofaktion fehlt die präsysolische Füllung der Ventrikel. Die daraus resultierende Abnahme des Herzminutenvolumens wird auf 15-30% geschätzt. Der systolische Blutdruck fällt signifikant ab. Der pulmonalarterielle Druck und der Pulmonalkapillarverschlußdruck können ansteigen. Die Systolendauer ändert sich nur gering, wobei sich die Diastolendauer bei schneller Überleitung stark verkürzt (27, 28, 29). Die Füllungszeit, das Füllungsvolumen, die myokardiale Vordehnung und die Auswurfraction (EF) reduzieren sich, wobei für eine ausreichende Koronardurchblutung eine ausreichende Diastolendauer entscheidend ist. Daher können auch herzgesunde Menschen bei lang anhaltender sehr hoher Kammerfrequenz eine Herzinsuffizienz entwickeln.

1.1.7 Beeinflussung der Prognose durch Vorhofflimmern

In einer Datenanalyse der Framingham-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten mit stabilem Sinusrhythmus (SR) eine zweifach erhöhte Mortalitätsrate aufweisen (4). Das Schlaganfallrisiko, vornehmlich bei älteren Menschen, ist durch Bildung intraatrialer Thromben (insbesondere im Bereich des linken Herzohres) sogar um das Fünffache erhöht. Etwa 15 % aller zerebralen Insulte sind auf ein VHF zurückzuführen (30, 31). Besteht gleichzeitig eine valvuläre Herzerkrankung, erhöht sich das relative Hirninfarktrisiko um nahezu das 18fache. Patienten mit VHF und ischämischem Hirninfarkt haben dabei gegenüber Schlaganfallpatienten ohne VHF eine schlechtere Prognose und häufiger Rezidive (32).

1.1.8 Klinisches Bild

Bei Betrachtung der Klinik des VHF fällt auf, dass es sich auf sehr unterschiedliche Art und Weise präsentieren kann. Das Spektrum reicht dabei von asymptomatischen Patienten, die sich der Präsenz der Arrhythmie gar nicht bewusst sind, bis zu Patienten, die bei jeder Episode höchsten Leidensdruck empfinden.

Vorhofflimmern ist bei vielen Patienten nicht nur objektiv als Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit messbar, sondern es wird auch subjektiv mit Symptomen wie thorakalem Engegefühl, Müdigkeit, verringerter Belastbarkeit, Atembeschwerden, Herzrasen, Palpitationen sowie starken Angst- und Schwindelgefühlen auffällig. Des Weiteren kann es zu Komplikationen führen, die ganz entscheidenden Einfluss auf die Lebenserwartung und damit die Prognose der Patienten haben. Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) kann VHF zu Synkopen und Angina-pectoris Symptomatik bis hin zum akuten Myokardinfarkt führen (33).

1.2 Therapie des Vorhofflimmerns

1.2.1 Konservative Therapiekonzepte und Katheterablation

Grundsätzlich sind es vier Ziele, die bei der Therapie des VHF angestrebt werden:

1. Kontrolle der Kammerfrequenz
2. Vorbeugung systemischer Embolisierung durch Antikoagulation
3. Konversion in einen SR
4. Erhaltung des SR

Eine pharmakologische Behandlung ist in der Regel der erste Therapieansatz. Medikamente für die Frequenzkontrolle sind zum Beispiel Beta-Blocker oder Kalziumkanal-Antagonisten; bei Patienten mit Herzinsuffizienz finden auch Herzglykoside Verwendung. Die Effektivität einer pharmakologischen Therapie, das VHF in einen stabilen SR zu konvertieren, ist niedrig (1).

Befindet sich ein Patient länger als 48 Stunden im Vorhofflimmern, so sollte mit einer antithrombotischen Therapie begonnen werden, denn das Schlaganfallrisiko erhöht sich um das fünf- bis sechsfache (34). Die erforderliche Antikoagulation mit Dicumarolderivaten wie Marcumar, Falithrom usw., führt andererseits jedoch zu einem erhöhten Risiko für spontane und vital gefährdende Blutungen.

Die Konversion in einen Sinusrhythmus kann prinzipiell auf pharmakologischem oder elektrischem Wege erfolgen. Antiarrhythmika, welche hier zum Einsatz kommen, sind solche der Klassen IA, IC und III der Klassifikation nach Vaughan-Williams. Generell gilt, dass höhere Dosen dieser Medikamente effektiver hinsichtlich einer erfolgreichen Kardioversion sind, problematisch ist dabei ihr toxisches beziehungsweise proarrhythmische Potential, welches sich unter anderem im Auftreten von Bradykardien, verlängerter QT-Zeit und ventrikulären Arrhythmien ausdrückt.

Führt ein pharmakologischer Versuch nicht zum Erfolg oder besteht aufgrund der Symptomatik eine Indikation für eine dringende Kardioversion, so muss diese auf elektrischem Wege durchgeführt werden. Nach einer Elektrokardioversion war die SR-Konversionsrate 86% nach drei Tagen, 23% nach einem Jahr und 16% nach zwei Jahren (35). Eine Elektrokardioversion kombiniert mit antiarrhythmischer Medikation hat eine Erfolgsrate von 40% nach einem Jahr und 33% nach zwei Jahren (36).

Bezüglich der Therapieformen zur Erhaltung des Sinusrhythmus sind eine Reihe pharmakologischer und nichtpharmakologischer Konzepte zu nennen. Prinzipiell können zur Erhaltung des Sinusrhythmus die gleichen Medikamente wie zur pharmakologischen Kardioversion verwendet werden. Die Anwendung dieser Substanzen über einen längeren Zeitraum rückt jedoch deren potenzielle Toxizität und proarrhythmische Eigenschaften stärker in den Vordergrund. Das Antiarrhythmikum Chinidin (Klasse IA) beispielsweise zeigte in diesem Zusammenhang eine hohe Mortalitätsrate (37). Die Anwendung von Medikamenten der Klasse IC (z.B. Flecainid), hat vor allem durch die Erkenntnisse aus der CAST-Studie hinsichtlich ihrer proarrhythmischen Wirkungen starke Einschränkungen erfahren (38). Das zur selben Klasse gehörende Propafenon scheint diesbezüglich etwas weniger problematisch zu sein (39). Amiodaron als Klasse III-Antiarrhythmikum besitzt gegenüber Propafenon und Sotalol eine höhere Wirksamkeit hinsichtlich der Erhaltung des Sinusrhythmus bei gleichen proarrhythmischen Effekten (40).

Anders als bei der Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus bei Vorhofflattern, deren Indikation und klinischer Stellenwert klar zu definieren ist, sind die Optionen für eine Katheterablation bei Vorhofflimmern wesentlich komplexer. Beim Vorhofflimmern treten die Möglichkeiten der

Katheterablationstherapie gegenüber der medikamentösen Therapie mit Frequenz kontrollierenden Substanzen oder Antiarrhythmika in den Hintergrund. Bei unbefriedigender medikamentöser Frequenzkontrolle stellt die Ablation des AV-Knotens unter Schrittmacherschutz („Pace and Ablate“) eine folgerichtige Behandlungsoption dar. Bei Therapierefraktärität auf diverse Antiarrhythmika einschließlich Amiodaron kann vor allem bei jüngeren Patienten ohne organische Herzerkrankung das Verfahren der Pulmonalvenenisolation vorgeschlagen werden.

Bei der Pulmonalvenenisolation wird nach einer transeptalen Punktion in jeder PV ein Katheter zum zirkumferenziellen Mapping eingelegt (z. B. Lasso- oder Basketkatheter). Mit Hilfe dieses Mappingkatheters können die in die PV einstrahlenden myokardialen Faserbündel in Form von scharfen Spikes, die neben dem atrialen Elektrokardiogramm zur Darstellung kommen, identifiziert werden. Mit Hochfrequenzstrom wird Punkt für Punkt ablatiert, so dass um die PV eine Isolationslinie entsteht. Zwei therapeutische Strategien haben sich in den letzten Jahren durchgesetzt. Die segmentale Ablation im Ostium aller PV (41) und die zirkumferentielle PV Isolation (42). Die zweite Prozedur, vorgestellt von Pappone, weist bessere Ergebnisse auf (43). Es ist jedoch zu bedenken, dass trotz deutlich längerer Prozedur mit zusätzlichen Risiken eine dauerhafte Rezidivfreiheit nur bei 50-70% der Patienten erreicht wird.

Die sehr aufwändige Prozedur ist teilweise mit erheblichen Risiken verbunden: Neben der Gefahr der transeptalen Punktion (Perikarderguss, Tamponade mit Risiko unter 1%), dem Risiko einer Ösophagus- Perforation (insgesamt weniger als 30 Fälle weltweit registriert) und der Gefahr einer Embolie ins arterielle Gefäßsystem (Schlaganfallrisiko liegt bei etwa 2%) können durch die Ablation Pulmonalvenenstenosen induziert werden (44, 45, 46, 47, 50 ,51). Die Häufigkeit einer Pulmonalvenenstenose (aktuell beträgt das Risiko etwa 2%) konnte erst in letzter Zeit durch eine gezielte Applikation der Energie und der Vermeidung von Energieabgabe tief in die PV gesenkt werden (48,49).

Insgesamt ist die Pulmonalvenenisolation immer noch eine nicht als Routine anzusehende Prozedur, die aufgrund der nicht unerheblichen Risiken ausschließlich Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, trotz Einsatz einer maximalen medikamentösen Therapie, angeboten werden sollte. Besser sind die Ergebnisse bei jüngeren Patienten sowie bei paroxysmalem VHF.

Es ist jedoch damit zu rechnen, dass sich diese Therapieform in den kommenden Jahren weiterentwickeln wird (43).

1.2.2 Historische Entwicklung der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns

Die ersten chirurgischen Ansätze zur Therapie von ektopten atrialen Rhythmusstörungen wurden 1980 von Williams beschrieben (52). Seine linksatriale Isolationsoperation durch eine Inzision entlang des Septums konnte nur rechts atrial einen SR ermöglichen. Links atrial blieb das VHF bestehen. Damit konnte das Risiko der arteriellen Thromboembolie nicht reduziert werden.

Guiraudon beschrieb 1985 die Korridorprozedur (53). Hierbei wird ein Teil des Vorhofseptums gewissermaßen als Korridor vom Sinus- zum AV-Knoten vom restlichen Vorhofgewebe abgetrennt und damit elektrisch isoliert. Vorteilhaft war die Rhythmisierung der Ventrikel. Hohes Thromboembolie- Risiko, höhere Rezidivraten und Sinusknotendysfunktion waren die beschriebenen Komplikationen. Daher hat sich auch dieses Konzept nicht etabliert.

Den grundlegenden pathophysiologischen Erkenntnissen über die multiple Wellentheorie von Moe folgend und auch aufgrund eigener experimenteller Mappingversuche entwarfen Cox und seine Mitarbeiter in den achtziger Jahren die so genannte Maze Operation (Maze = Labyrinth, Irrgarten). Diese geht von der Theorie aus, dass sich bei einer Fragmentierung beider Vorhöfe mittels einer Schnitt- und Nahttechnik die Erregungsausbreitung nur vom Sinusknoten zum AV-Knoten auf einer Schiene bzw. Straße fortpflanzen kann. So ist es möglich, die Makro-Reentry-Kreisläufe auszuschalten und gleichzeitig die zusammenhängende erregbare Vorhofmasse so zu reduzieren, dass auch eine Entstehung und Aufrechterhaltung von Mikro-Reentry-Kreisläufen nicht mehr möglich war. 1986 wurde erstmalig die Cox-Maze Operation klinisch durchgeführt (54). Seitdem sind vier neue Versionen der Operation publiziert. Die Cox-Maze III ist die am häufigsten praktizierte Methode und hat eine eindrucksvolle Erfolgsrate von mehr als 95% bei 10 Jahren Follow-up. Die Schlaganfallrate in Langzeituntersuchungen ist kleiner als 1%. Die Cox-Maze Operation stellt damit den Goldstandard dar. Seitdem entwickelte sich die chirurgische Ablation supraventrikulärer Rhythmusstörung zu einer etablierten herzchirurgischen Methode (54, 55, 56, 57).

Den Vorteilen einer hohen Effektivität sowie einer deutlichen Abnahme des Thromboserisikos stehen jedoch auch einige Nachteile gegenüber: Deutliche Verlängerung der Operationszeit, erhöhter Blutverlust und eine verlängerte Intensivaufenthaltsdauer. Außerdem ist über eine bedeutende Morbidität einschließlich Schrittmacherimplantationen und linksatrialen Funktionsstörungen berichtet worden (58, 59). Aufgrund dieser chirurgisch aufwändigen Operationstechnik wurde die Cox-Maze Operation weltweit nie wirklich zur Routineoperation, und man bemühte sich um Alternativen, die in der Einführung der Ablationsverfahren gefunden wurden. Hierdurch wurde der Eingriff deutlich kürzer und für den Patienten sicherer.

1.2.3 Moderne Verfahren in der chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns

Vor diesem Hintergrund und den noch immer unbefriedigenden Resultaten der Katheterablation und der medikamentös-antiarrhythmischen Therapie wurde ein intraoperatives Ablationsverfahren zur Behandlung des Vorhofflimmerns entwickelt, welches erstmalig 1997 von Patwardhan und seinen Mitarbeitern beschrieben wurde (60). Das Läsionskonzept von Cox-Maze wurde beibehalten. Durch Anwendung von Radiohochfrequenz (RF)-Energie erfolgt eine lokale Destruktion myokardialer Strukturen mit späterer Vernarbung im Bereich der Vorhöfe. Nachdem Haissaguerre zeigen konnte, dass das Vorhofflimmern nahezu ausschließlich im linken Vorhof und dort überwiegend aus den PV heraus entsteht (20), konzentrierten sich viele chirurgische Arbeitsgruppen auf die alleinige linksatriale Behandlung. Dadurch konnte die Operationszeit erheblich verkürzt werden.

Zu den am häufigsten eingesetzten Ablationsverfahren zählen neben der Hochfrequenzablation die Mikrowellen-, Ultraschall- und Kryoablation. Keine Studie konnte bisher die Überlegenheit eines dieser Verfahren beweisen (61, 62). Alle diese Verfahren werden im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes wie Klappenoperationen oder koronare Bypassoperationen ergänzend angewendet, um neben dem eigentlichen Eingriff das Vorhofflimmern gleichzeitig zu beheben. Die chirurgische Ablation von alleinigem VHF ist nach anfänglichen Komplikationen mittlerweile seit mehreren Jahren sicher und sehr effektiv. Wenn medikamentöse und katheterinterventionelle Therapieansätze nicht erfolgsversprechend sind, sollte bei Patienten mit symptomatischem VHF eine chirurgische Intervention zur kurativen Behandlung in Erwägung gezogen werden.