

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von
persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Grabow
aus Berlin

Gutachter: 1. PD Dr. med. S. Beholz
2. Prof. Dr. med. H. Theres
3. PD Dr. med. habil. M. Knaut

Datum der Promotion: 30. Januar 2009

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Bedeutung von Vorhofflimmern	1
1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.....	2
1.3 Chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns.....	5
1.4 Prädiktoren für den Erfolg der chirurgischen Behandlung.....	7
1.5 Aufgabenstellung	8
2 Patienten und Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.2 Operation	9
2.2.1 Eingriffe.....	9
2.2.2 Operationstechnik	10
2.3 Ablationsverfahren	11
2.3.1 Mikrowellenablation	11
2.3.2 Radiofrequenzablation	12
2.4 Perioperative Therapie.....	12
2.5 Nachuntersuchung	13
2.6 EKG und Echokardiographie.....	13
2.7 Datenerhebung	13
2.8 Statistische Methoden.....	14

3 Ergebnisse.....	17
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	17
3.2 Perioperativer Verlauf	20
3.2.1 Allgemeine Daten	20
3.2.2 Perioperativer Herzrhythmus.....	22
3.3 Verlauf im Nachuntersuchungszeitraum	23
3.3.1 Allgemeine Daten	23
3.3.2 Herzrhythmus im Nachuntersuchungszeitraum.....	24
3.4 Sinusrhythmus-Konversionsrate nach linksatrialer Ablation	25
3.5 Präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation	28
3.5.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse	28
3.5.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit Interaktionsvariable	33
3.5.3 Multivariates Cox-Regressionsmodell.....	34
4 Diskussion.....	38
4.1 Sinusrhythmus-Konversionsrate.....	38
4.2 Präoperative Prädiktoren	43
4.3 Schlussfolgerungen und Limitationen	46
4.4 Ausblick	47
5 Zusammenfassung	49
6 Literaturverzeichnis	51
Anhang.....	60
Selbständigkeitserklärung	67

Danksagung	68
Lebenslauf.....	69
Publikationsliste	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Operative Eingriffe

Tabelle 2: Ablationsverfahren

Tabelle 3: Demographische Daten

Tabelle 4: Präoperative Daten

Tabelle 5: Herzgrunderkrankungen

Tabelle 6: Begleiterkrankungen

Tabelle 7: Präoperative Medikation

Tabelle 8: Perioperative Morbidität und Letalität

Tabelle 9: Perioperative Medikation

Tabelle 10: Morbidität im Nachuntersuchungszeitraum

Tabelle 11: Medikation im Nachuntersuchungszeitraum

Tabelle 12: Nachuntersuchungsdaten Sinusrhythmus versus kein Sinusrhythmus

Tabelle 13: Präoperative Daten versus Nachuntersuchungsdaten

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse präoperativer Variablen

Tabelle 15: Multivariates Cox-Regressionsmodell

Tabelle 16: Beispielpatienten für das multivariate Cox-Regressionsmodell

Tabelle 17: Präoperative Prädiktoren

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Läsionsmuster der linksatrialen, endokardialen Ablation

Abbildung 2: Perioperativer Herzrhythmus

Abbildung 3: Herzrhythmus im Nachuntersuchungszeitraum

Abbildung 4: Relative Häufigkeiten von Sinusrhythmus nach linksatrialer Ablation

Abbildung 5: Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns

Abbildung 6: Präoperativer linksatrialer Diameter

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Statistik für die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Statistik für den präoperativen linksatrialen Diameter

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern stellt die häufigste Form der anhaltenden supraventrikulären Tachyarrhythmie dar. Es besteht eine unkoordinierte, mechanisch ineffektive Vorhofaktion, die mit einer fortschreitenden Verschlechterung der Herzfunktion und einem erhöhten Risiko der lokalen Thrombenbildung verbunden ist. Im Elektrokardiogramm (EKG) ersetzen schnelle Schwingungen oder flimmernde Wellen, die in Amplitude, Form und im zeitlichen Einsetzen variieren, stetige P-Wellen. Die ventrikuläre Antwort ist unregelmäßig und hängt von den elektrophysiologischen Eigenschaften der leitenden Strukturen, dem Fehlen oder Vorhandensein von zusätzlichen leitenden Bahnen, vagalem und sympathischem Tonus sowie der Wirkung von Medikamenten ab (BELLET, 1971; PRYSTOWSKY, 1998).

In den Vereinigten Staaten von Amerika leiden etwa 2,3 Millionen Menschen an Vorhofflimmern (GO, 2001), in den Staaten der Europäischen Union sind es etwa 4,5 Millionen Menschen (FUSTER, 2006). Die mittlere Prävalenz dieser Herzrhythmusstörung liegt zwischen 0,4 % und 1,8 % für die Gesamtbevölkerung (FRITZ, 2006). Sie ist geschlechtsabhängig - Männer erkranken häufiger als Frauen - und steigt mit zunehmendem Alter sowie dem Grad der Herzinsuffizienz. Im Stadium NYHA (New York Heart Association) III bis IV beträgt die Prävalenz 30 % bis 50 % (CONSENSUS, 1987; MIDDLEKAUFF, 1991). Bei den unter 50-Jährigen tritt Vorhofflimmern selten auf, bei den über 60-Jährigen beträgt die Prävalenz 3,8 % und erhöht sich auf 9 % bei den über 80-Jährigen (GO, 2001).

Zur Entstehung von Vorhofflimmern prädestinieren Mitralklappenerkrankungen, alle Formen der Herzinsuffizienz, Entzündungen des Herzens, arterieller Hypertonus, Störungen der Sinusknotenfunktion und metabolisch-endokrine Störungen. Hämodynamische Folgen des Vorhofflimmerns sind ein Ausfall der mechanischen Vorhofaktion, eine inadäquat tachykarde Kammeraktion sowie ein verlangsamter Blutfluss in den meist dilatierten Vorhöfen, der zur lokalen Thrombusbildung führen kann und die Gefahr einer arteriellen Thrombembolie in sich birgt. Das Risiko eines Hirninfarkts ist bei Vorliegen von Vorhofflimmern 4- bis 5-fach erhöht (KANNEL, 1998). Die Letalitätsrate von Patienten mit Vorhofflimmern ist etwa doppelt so hoch wie die von Patienten mit Sinusrhythmus (KRAHN, 1995).

Die Behandlung von Vorhofflimmern umfasst 3 Ziele: Thrombembolieprophylaxe, Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle (FUSTER, 2006). Generell muss eine

Antikoagulationstherapie zur Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern für jeden Patienten unter Abschätzung der vorliegenden Risikofaktoren individuell festgelegt werden. Nicht alle Patienten mit Vorhofflimmern erfordern die gleiche Methode zur Thrombembolieprophylaxe (WATSON, 2006). Die Frequenzkontrolle, das heißt die Normalisierung der Kammerfrequenz, kann medikamentös durch Digitalis, Betablocker oder Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ erzielt werden. Die Rhythmuskontrolle lässt sich entweder durch medikamentöse Kardioversion mit Antiarrhythmika oder durch elektrische Kardioversion erreichen. Bei Vorhofflimmern, das länger als 48 Stunden besteht, erfolgt vor der Kardioversion eine Antikoagulation zur Thrombembolieprophylaxe sowie ein Ausschluss von Thromben im linken Vorhof, wobei die Antikoagulation auch nach erfolgter Kardioversion fortgesetzt wird, um das durch die atriale Dysfunktion nach Kardioversion erhöhte Thrombembolierisiko zu senken. Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe mit Antiarrhythmika nach elektrischer Kardioversion erhöht die Erfolgsaussichten der Behandlung (FUSTER, 2006).

Aufgrund unbefriedigender Resultate der pharmakologischen sowie der elektrischen Therapie in der Behandlung des Vorhofflimmerns wurde nach weiteren Therapiemöglichkeiten gesucht. Cox entwickelte in den 1980er Jahren mit der Maze-Operation ein erstes, erfolgreiches chirurgisches Verfahren zur Behandlung des Vorhofflimmerns, das später durch mehrere Modifikationen weiter optimiert wurde. In den letzten Jahren zeigten auch neu entwickelte intraoperative Ablationsverfahren im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe bei strukturellen Herzgrunderkrankungen sowie interventionelle Katheterablationsverfahren in der effektiven Behandlung des Vorhofflimmerns Erfolge.

1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Für die Entstehung von Vorhofflimmern werden 3 Hauptmechanismen als Ursachen diskutiert: spontan aktive, ektope Foki im Vorhof, Einzelkreiserregungen sowie multiple, kreisende Erregungen, sogenannte Reentry-Kreise (NATTEL, 2002).

Die von Moe und Kollegen um die 1960er Jahre beschriebene Multiple-Wavelet-Hypothese war lange Zeit die allgemein anerkannte Theorie für den elektrophysiologischen Mechanismus des chronischen Vorhofflimmerns. Moe hielt Vorhofflimmern für das Resultat von multiplen, höchst instabilen Erregungsfronten, die kontinuierlich kollidieren und auseinanderbrechen und dabei ein ständig wechselndes, chaotisches Erregungsmuster erzeugen (MOE, 1959; MOE, 1962; MOE, 1964). Allessie et al. bestätigten Mitte der 1980er Jahre diese Vorstellung. Lokale Differenzen der Refraktärzeit respektive der Leitungsgeschwindigkeit führen zu refraktären und somit

leitungsblockierenden Myokardarealen, um welche die Erregungsfront kreisen kann (ALLESSIE, 1985). Es folgten weitere Arbeiten, die eine zunehmende Inhomogenität der intraatrialen Erregungsleitung und vermehrte Abweichungen der atrialen Refraktärphase sowie eine damit verbundene verkürzte Wellenlänge der Erregungswelle als die wichtigsten elektrophysiologischen Mechanismen zur Entstehung von multiplen Reentry-Kreisen beschrieben (LAMMERS, 1993; BAYES DE LUNA, 1994; LE HEUZÉY, 1994).

Eine andere Erklärung für die Entstehung von Vorhofflimmern äußerte Lewis bereits in den 1920er Jahren. Er und Kollegen formulierten in der Mother-Ring-Theorie das Vorhandensein einer Einzelkreiserregungswelle, welche kontinuierlich kleine, instabile Erregungswellen hervorbringt und damit Auslöser von Vorhofflimmern ist (LEWIS, 1921; LEWIS, 1925). Eine neuere Studie unterstützte dieses Konzept und entwickelte es weiter (MANDAPATI, 2000).

Haissaguerre et al. sorgten Ende der 1990er Jahre für eine weitere wichtige Erkenntnis. Sie zeigten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern anhand erfolgreicher fokaler Ablation, dass ektope Foki in den Pulmonalvenen zu 94 % Auslöser des Vorhofflimmerns waren (HAISSAGUERRE, 1998). Dabei agiert der ektope Fokus ähnlich wie die primäre Einzelkreiserregungswelle als Generator für die von ihm ausgehenden, irregulären, hochfrequenten Erregungswellen (NATTEL, 2002). Die Tatsache, dass die Erfolgsrate einer isolierten Ablation der Pulmonalvenen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern geringer ist als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, widerlegt nicht das Konzept von ektope Foki, sondern legt nahe, dass bei persistierendem Vorhofflimmern neben den Foki in den Pulmonalvenen weitere Mechanismen wie Einzelkreiserregungen und multiple Reentry-Kreise eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang ist das häufige Vorhandensein von zusätzlichen linksatrialen Erkrankungen von Bedeutung (MANSOUR, 2006).

Neuere Studien scheinen die besondere Bedeutung des linken Vorhofs, insbesondere der hinteren Areale und der Pulmonalvenen als Ort für die Entstehung und Chronifizierung von arrhythmischer, elektrischer Aktivität zu bestätigen (MORILLO, 1995; MANDAPATI, 2000; MANSOUR, 2001). Weitere, seltenere Foki wurden durch Mappingstudien in der oberen Vena cava (TSAI, 2000; HSU, 2004), im Koronarsinus (JAIS, 1997), dem Marshall-Ligament (HWANG, 2000), der Crista terminalis sowie dem interatrialen Septum (LIN, 2003) beschrieben.

Der aktuelle Erkenntnisstand legt nahe, dass sich alle 3 Hauptmechanismen gegenseitig beeinflussen und fördern (DOBREV, 2006). Heutzutage allgemein anerkannt ist außerdem, dass die Entstehung von Vorhofflimmern ein Substrat und einen Trigger erfordert (FALK, 2001;

GILLINOV, 2002). Das Substrat kann eine Anomalie des Vorhofs in Form einer Fibrose oder Entzündung sein, was die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt (FALK, 1998). Trigger, die dann das Vorhofflimmern auslösen, können eine anomale Aktivität des vegetativen Nervensystems (LIU, 1997), akute oder chronische Veränderungen der atrialen Wandspannung (SATO, 1996) sowie ektope Foci oder lokale Faktoren (FALK, 2001) sein.

In den letzten Jahren hat außerdem der Nachweis von Veränderungen des Vorhofmyokards, die elektrophysiologische, kontraktile und strukturelle Eigenschaften der Vorhöfe betreffen, wesentlich zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge, welche die Entstehung oder die Chronifizierung von Vorhofflimmern erleichtern, beigetragen (SCHOTTEN, 2006). Diese Veränderungen werden unter dem Begriff „Atrial Remodelling“ zusammengefasst. Die Grundlagen hierfür lieferten Tierexperimente Mitte der 1990er Jahre (WIJFFELS, 1995; MORILLO, 1995), die zeigten, dass sich Vorhofflimmern selbst erhalten kann und mit längerer Dauer immer weniger auf Therapieversuche anspricht. Das elektrophysiologische Remodelling ist charakterisiert durch eine Verkürzung der Dauer des Aktionspotentials sowie der Refraktärzeit aufgrund eines verminderten Einstroms von Calciumionen in die atrialen Myozyten (VAN WAGONER, 1999). Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kreisenden Erregungen und die Chronifizierung der Arrhythmie wird gefördert (SCHOTTEN, 2006). Der verminderte Einstrom von Calciumionen und die Herunterregulation der kontraktile Proteine bewirken zusätzlich eine Abnahme der Kontraktilität (SCHOTTEN, 2003). Dieses Phänomen wird als kontraktiles Remodelling bezeichnet. Die Schwäche der atrialen Muskulatur begünstigt die Dilatation der durch erhöhten intraatrialen Druck gedehnten Vorhöfe (SCHOTTEN, 2003). Die makroskopisch zunehmende Vergrößerung der Vorhöfe geht histologisch mit zellulärer Hypertrophie, beschleunigtem Zelltod und Fibrosierung einher (ALLESSIE, 2002). Man fasst diese Veränderung unter dem Begriff „strukturelles Remodelling“ zusammen. Daraus resultieren ein Anstieg der atrialen Muskelmasse und Reizleitungsstörungen im Vorhof, welche die Stabilität der Kreiserregungen erhöhen und die Auslösung von Vorhofflimmern durch einzelne atriale Ektopien fördern. Neben Vorhofflimmern selbst können auch strukturelle Herzerkrankungen die Entstehung eines solchen Substrats für Vorhofflimmern verursachen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern steigt mit zunehmender Vergrößerung des Vorhofs. Daher sind insbesondere Mitralklappenerkrankungen und Herzinsuffizienz eng mit der Entstehung von Vorhofflimmern verknüpft (SCHOTTEN, 2006). Das elektrophysiologische und das kontraktile Remodelling setzen bereits binnen kurzer Zeit nach Auftreten von Vorhofflimmern ein und die Veränderungsprozesse sind in ähnlich kurzer Zeit nach

Wiederherstellung von Sinusrhythmus reversibel, wobei beim kontraktilem Remodelling die Abnahme der Kontraktilität bei über Wochen bestehendem Vorhofflimmern auch einige Tage bis Wochen nach Behandlung durch Kardioversion noch bestehen bleibt (MANNING, 1994). Dagegen ist der zeitliche Verlauf hinsichtlich Einsetzen und Rückbildung der Veränderungsprozesse beim strukturellen Remodelling deutlich länger und eine vollständige Rückbildung nach zu gravierenden strukturellen Veränderungen womöglich nicht mehr möglich.

Trotz des großen Erkenntnisgewinns in den letzten Jahren sind auch zukünftig klinische und experimentelle Arbeiten nötig, um die pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns weiter aufzuklären und damit neue Angriffsziele für eine verbesserte respektive patientenindividuelle Behandlung des Vorhofflimmerns aufzuzeigen.

1.3 Chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns

Die ersten beiden chirurgischen Konzepte zur Therapie von Vorhofflimmern, die der linksatrialen Isolationstechnik und der Korridoroperation, entstanden in den 1980er Jahren und waren nicht in der Lage, bei Patienten mit Vorhofflimmern einen Sinusrhythmus zu erreichen sowie das arterielle Thrombembolierisiko zu senken und wurden folglich wieder verlassen (DOLL, 2003).

Den pathophysiologischen Mechanismen der Multiple-Wavelet-Hypothese von Moe et al. folgend, entwickelten Cox und Kollegen nach eigenen Mappingstudien Ende der 1980er Jahre die klassische Maze-Operation (maze [engl.] = Irrgarten). Durch multiple biatriale Inzisionen, die nachfolgend zu linearen Vernarbungen führen, sollen alle möglichen Makro-Reentry-Kreisläufe ausgeschaltet und gleichzeitig die zusammenhängende erregbare Vorhofmasse verringert werden, so dass auch das Auftreten und die Aufrechterhaltung von Mikro-Reentry-Kreisläufen nicht mehr möglich ist (COX, 1991). Aufgrund einer hohen Inzidenz an Sinusknotendysfunktionen sowie eingeschränkter atrialer Transportfunktion wurden Modifikationen an der klassischen Schnittführung unternommen. Damit konnte der Anteil an postoperativ implantierten Herzschrittmachern deutlich gesenkt und die atriale Transportfunktion verbessert werden (COX, 1995; AD, 2000). Als Gold-Standard der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns ist bis heute die Maze-III-Operation nach Cox allgemein akzeptiert. Cox et al. berichteten von einer Erfolgsrate von etwa 99 % (COX, 2000). Diese hervorragenden Ergebnisse konnten jedoch von anderen Arbeitsgruppen bei gleicher Operationstechnik nicht reproduziert werden. McCarthy et al. erzielten eine Sinusrhythmus-Konversionsrate von etwa 90 % (MCCARTHY, 2000).

Trotz dieser sehr guten Resultate verhinderten die Komplexität und der große, zusätzliche intraoperative Zeitaufwand die weitverbreitete Anwendung des Maze-III-Verfahrens zur chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns (NAVIA, 2004). Verschiedene Arbeitsgruppen entwickelten deshalb vereinfachte Verfahren in Anlehnung an die Maze-III-Prozedur und unter Berücksichtigung der aktuellen pathogenetischen Erkenntnisse (SUEDA, 1997; TAKAMI, 1999; SZALAY, 1999). Der Schwerpunkt dieser partiellen Verfahren liegt auf linksatrialen Läsionen, insbesondere im Bereich der Pulmonalvenen, wobei die Sinusrhythmus-Konversionsrate etwa 80 % beträgt (TAKAMI, 1999). Weiterhin bietet sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung von modernen Ablationstechnologien eine viel versprechende Alternative zum klassischen „cut-and-sew“-Maze-Verfahren. Diese innovativen Ablationstechnologien benutzen verschiedene Energiequellen wie Radiofrequenzenergie, Mikrowellenenergie, Laser, Ultraschall oder Kryotherapie zum Erzeugen der atrialen Läsionen und können sowohl endokardial als auch epikardial eingesetzt werden. Im Vergleich zum „cut-and-sew“-Maze-Verfahren sind sie mit einem geringeren Risiko an perioperativen sowie postoperativen Komplikationen assoziiert. Von lebensbedrohlichen Komplikationen durch Ösophagusverletzungen nach Radiofrequenzablation wurde anfänglich berichtet (GILLINOV, 2001; MOHR, 2002). Diese traten in Einzelfällen auf und sind bei Verwendung moderner Ablationssysteme und intraoperativer Vorkehrungen wie dem Zurückziehen der TEE-Sonde (TEE = Transösophageale Echographie) vermeidbar. Mit jüngst entwickelten Verfahren kann zukünftig selbst ein thorakoskopisches und minimal invasives Vorgehen zur Behandlung von Vorhofflimmern möglich sein (GILLINOV, 2007).

Eine Indikation zur chirurgischen Behandlung von Vorhofflimmern sehen Fritz et al. bei Patienten mit medikamentös oder interventionell therapierefraktärem persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern sowie gleichzeitiger Indikation zu einem kardiochirurgischen Eingriff. Darüber hinaus ist auch bei Patienten mit alleinigem medikamentös oder interventionell therapierefraktärem Vorhofflimmern, hohem Leidensdruck, thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ein rhythmuschirurgischer Eingriff vertretbar (FRITZ, 2006).

Die in der Literatur beschriebene Erfolgsrate der „cut-and-sew“-Maze-Prozedur von etwa 90 % oder mehr, wobei als Erfolg studienabhängig die postoperative Sinusrhythmus-Konversion oder die Heilung von Vorhofflimmern galt (COX, 2000; MCCARTHY, 2000; ARCIDI, 2000; JESSURUN, 2000), liegt etwas über der in den meisten Studien beschriebenen Erfolgsrate der Ablation mit modernen Ablationstechnologien von etwa 70 % bis 80 % (SIE, 2001; WILLIAMS, 2001; MOHR, 2002; MANTOVAN, 2003; GEIDEL, 2003; SCHUETZ, 2003; KNAUT, 2004; LIM, 2004; CHIAPPINI,

2004; GEIDEL, 2006). Den Unterschied in der Sinusrhythmus-Konversionsrate zwischen den alternativen Ablationsverfahren und der klassischen „cut-and-sew“-Maze-Operation sahen Khargi et al. in einem 48 Studien umfassenden Review in dem durchschnittlich jüngeren Alter und der deutlich höheren Inzidenz von paroxysmalem Vorhofflimmern sowie von isoliertem Vorhofflimmern ohne Herzgrunderkrankungen in der „cut-and-sew“-Maze-Patientengruppe. Nach Korrektur dieser Parameter konnte kein signifikanter Unterschied in der postoperativen Sinusrhythmus-Konversionsrate zwischen den alternativen Ablationsverfahren und der klassischen „cut-and-sew“-Maze-Operation festgestellt werden (KHARGI, 2005).

1.4 Prädiktoren für den Erfolg der chirurgischen Behandlung

Verschiedene Arbeitsgruppen sind in den letzten Jahren der Frage nachgegangen, welche präoperativen Faktoren die Erfolgsaussichten der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns vorhersagen können.

Für die Maze-Operation durch Radiofrequenzablation als Begleitprozedur zu Mitralklappeneingriffen konnten Chen und Kollegen zeigen, dass der präoperative linksatriale Diameter sowie die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns unabhängige Prädiktoren für die Sinusrhythmus-Konversionsrate sind (CHEN, 2005). Für das „cut-and-sew“-Maze-Verfahren in Kombination mit Mitralklappeneingriffen fanden Gillinov et al. eine längere Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns, einen größeren präoperativen linksatrialen Diameter sowie höheres Patientenalter als Risikofaktoren für eine höhere Prävalenz von postoperativem Vorhofflimmern heraus (GILLINOV, 2005 B). Gaynor und Kollegen verglichen den Erfolg der einzelnen „cut-and-sew“-Maze-Verfahren I bis III nach Cox sowie der modifizierten Maze-Prozedur mit Radiofrequenzenergie nach Cox (Maze IV) untereinander. Als Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern ermittelten sie die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie die Variante des Maze-Verfahrens nach Cox. Die Maze-Prozeduren I und II hatten eine signifikant geringere Erfolgsrate als die späteren Varianten (GAYNOR, 2005).

Offen bleibt die Frage, welche präoperativen Faktoren Einfluss auf das Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach begleitender linksatrialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs nehmen. Die bisherige Datenlage kann diese Frage nicht ausreichend beantworten, denn in der überwiegenden Mehrzahl der vorhandenen Studien wurde im Gegensatz zur isolierten linksatrialen Ablation die aufwendigere biatriale „cut-and-sew“-Maze-Prozedur oder eine biatriale Ablation mit modernen Ablationstechnologien nach dem Maze-Verfahren durchgeführt, wobei die Maze-Prozedur, wenn sie begleitend zu einem

kardiochirurgischem Eingriff erfolgte, meist nur mit einem Eingriff an der Mitralklappe kombiniert wurde.

1.5 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit untersucht, welche präoperativen Faktoren die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer, endokardialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs vorhersagen können.

Die Daten des Patientenkollektivs wurden prospektiv erfasst und retrospektiv analysiert. Bei allen Patienten dieser Studie bestand präoperativ kontinuierliches Vorhofflimmern und bei allen Patienten war ein kardiochirurgischer Eingriff aufgrund isolierter oder kombinierter Herzgrunderkrankungen indiziert.

Anhand der im Rahmen der Nachuntersuchungen ermittelten Patientendaten soll als weiterer Gesichtspunkt dieser Arbeit überprüft werden, wie hoch die Sinusrhythmus-Konversionsrate innerhalb der ersten 12 Monate nach linksatrialer Ablation war. In diesem Zusammenhang sollen die Daten der Nachuntersuchungen zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus sowie die präoperativen Daten mit den Nachuntersuchungsdaten jeweils für die Patienten mit Sinusrhythmus und die Patienten ohne Sinusrhythmus verglichen werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst 162 konsekutive Patienten, die sich zwischen Januar 2003 und Dezember 2005 einem operativen Eingriff am Herzen kombiniert mit einer intraoperativen, endokardialen Ablation des linken Vorhofs unterzogen. Die Patienten waren durchschnittlich $69 \pm 8,7$ Jahre alt. Alle 162 Patienten hatten gemäß der aktuell gültigen Definitionen präoperativ persistierendes/kontinuierliches Vorhofflimmern, das mindestens einen Monat und ohne spontane Konversion in Sinusrhythmus bestand (COX, 2004; FUSTER, 2006). Die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns betrug durchschnittlich $62 \pm 87,7$ Monate und reichte von 1 Monat bis zu 540 Monaten. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Bei allen Patienten war ein kardiochirurgischer Eingriff aufgrund isolierter oder kombinierter Herzgrunderkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Erkrankungen der Herzklappen sowie Aneurysma der Aorta ascendens indiziert.

Der logistische EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde zur Beurteilung des operativen Risikos für jeden einzelnen Patienten mithilfe des „EuroSCORE Calculator“, der im Internet unter www.euroscore.org/EuroSCOREorg.xls heruntergeladen wurde, ermittelt (NASHEF, 1999).

Alle Patienten waren mit der anonymisierten Verwendung ihrer Daten in dieser Studie für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.

2.2 Operation

2.2.1 Eingriffe

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der einzelnen in Abhängigkeit von der jeweiligen Herzgrunderkrankungen der Patienten durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffe.

Eine Reduktionsplastik des linken Vorhofs erfolgte bei 1 Patienten (0,6 %).

Tabelle 1: Operative Eingriffe

	n	in %
Mitralklappeneingriffe gesamt	69	42,6
MKR isoliert	9	13,0
MKR kombiniert mit ACVB/TKR/sonstigem	11	15,9
MKE isoliert	34	49,3
MKE kombiniert mit ACVB/TKR/sonstigem	15	21,7
Aortenklappeneingriffe gesamt	38	23,5
AKE isoliert	32	84,2
AKE kombiniert mit ACVB/sonstigem	6	15,8
Aorten-Mitralklappeneingriffe gesamt	14	8,6
AKE + MKR mit/ohne ACVB	6	42,9
AKE + MKE mit/ohne ACVB	8	57,1
ACVB gesamt	39	24,1
ACVB isoliert	38	97,4
ACVB mit Aneurysktomie	1	2,6
Trikuspidalklappenrekonstruktion	1	0,6
Aorta-ascendens-Ersatz	1	0,6
Reoperation	10	6,2

MKR = Mitralklappenrekonstruktion

MKE = Mitralklappenersatz

AKE = Aortenklappenersatz

ACVB = aortokoronarer Venen-Bypass

TKR = Trikuspidalklappenrekonstruktion

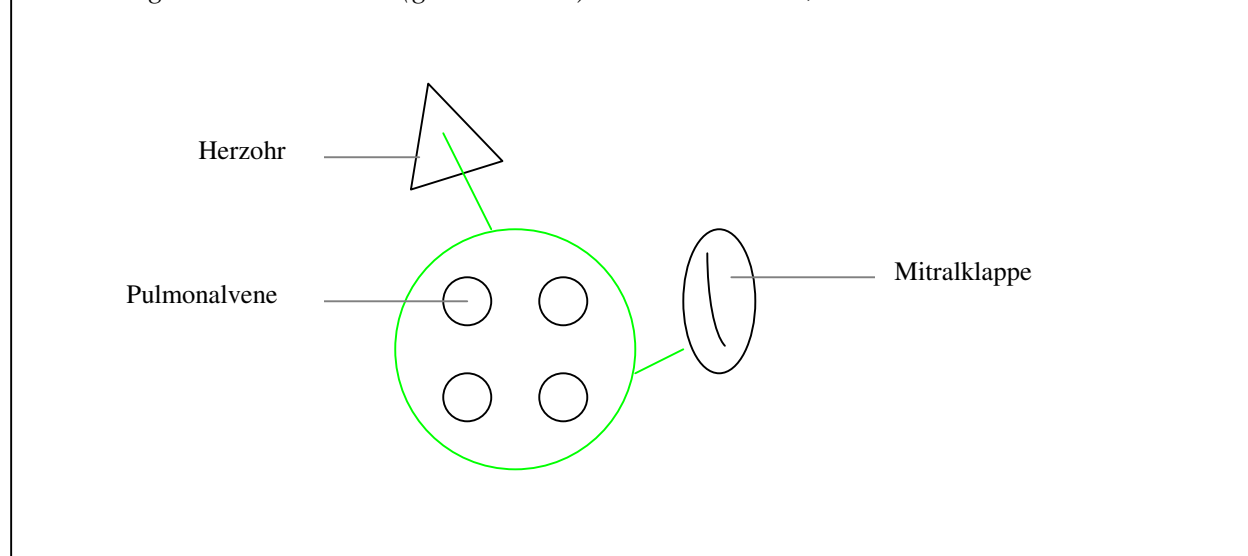
2.2.2 Operationstechnik

Alle Eingriffe wurden als Standardprozedur mit medianer Sternotomie, normothermer extrakorporaler Zirkulation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und kardioplegischem Herzstillstand durch antegrade, warme Blutkardioplegie durchgeführt.

Zur Durchführung der Ablation wurde nach Eröffnung des linken Vorhofs eine zirkuläre Ablationslinie um alle Pulmonalvenenostien appliziert, davon ausgehend eine Linie in das linke Herzohr und eine weitere zum posterioren Mitralklappenring. Siehe dazu die schematische Darstellung in Abbildung 1.

Eine Resektion des linken Herzohrs erfolgte nur bei Vorhandensein von Thromben (n = 2; 1,2 %).

Abbildung 1: Läsionsmuster (grüne Linien) der linksatrialen, endokardialen Ablation



Die linksatriale, endokardiale Ablation wurde in dieser Studie mit Mikrowellen- oder Radiofrequenzenergie durchgeführt. Die Wahl des Verfahrens erfolgte in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der jeweiligen Technik respektive nach dem persönlichem Ermessen des einzelnen Operators. Insgesamt gab es 7 verschiedene Operateure. Die jeweiligen Häufigkeiten der beiden Ablationsverfahren sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ablationsverfahren

	n	in %
Mikrowellenablation	93	57,4
Radiofrequenzablation	69	42,6

2.3 Ablationsverfahren

2.3.1 Mikrowellenablation

In dieser Studie wurde das System AFx[®] Flex 4 der Firma Guidant GmbH & Co. Medizintechnik KG, Gießen, verwendet. Mikrowellenablation funktioniert durch dielektrische Erwärmung des Gewebes (WILLIAMS, 2004). Über eine Ablationssonde werden Gewebsläsionen erzeugt. Die Ablationssonde, die mit einem mikrowellenerzeugenden Generator verbunden ist, welcher mit einer Frequenz von 2450 MHz und einer Maximalleistung von 40 Watt arbeitet, generiert ein Feld aus hochfrequenten, elektromagnetischen Wellen, das die Wassermoleküldipole im Gewebe

in Schwingung versetzt. Dadurch wird kinetische Energie erzeugt und es entsteht eine Erwärmung im ablatierten Gewebe, die zu einer Gewebsnekrose und späteren Fibrose führt.

2.3.2 Radiofrequenzablation

Alternativ wurde die unipolare Radiofrequenzablation mit Kühlung der Sondenspitze Cardioblate[®] der Firma Medtronic GmbH, Düsseldorf, eingesetzt. Durch die Wirkung des Gewebes als elektrischer Widerstand wird bei Übertragung der Radiofrequenzenergie über eine Sonde das Gewebe erwärmt und durch diese Wärmeentstehung geschädigt. Die Radiofrequenzenergie wird durch die Sonde über eine sehr kleine Fläche an das Gewebe abgegeben und hat somit eine hohe Stromdichte. Die Spitze der Sonde, mit der die Läsionslinien im Gewebe erzeugt werden, stellt die eine Elektrode dar, die zweite Elektrode befindet sich am Rücken des Patienten. Für eine effektive endokardiale Ablation soll Radiofrequenzenergie über eine Dauer von 60 Sekunden mit einer Zieltemperatur von 70° C appliziert werden (WILLIAMS, 2004). In dieser Studie wurde ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 484,2 kHz \pm 1% an 100 Ω Last durch einen Generator erzeugt und mit einer Maximalleistung von 25 Watt auf das Vorhofgewebe übertragen. Die Spitze der Ablationssonde wird kontinuierlich gekühlt, um eine Überhitzung und Karbonisierung des Endokards zu verhindern. So kann die Läsion ins Vorhofmyokard ausgedehnt werden, um eine transmurale Narbenbildung zu induzieren.

2.4 Perioperative Therapie

Alle Patienten wurden perioperativ mit Phenprocoumon und initial überlappend mit Heparin i.v. antikoaguliert. Phenprocoumon wurde mindestens über eine Dauer von 3 Monaten (INR 2,0 - 3,0) verordnet, wobei nach 3 Monaten bei Vorliegen von Sinusrhythmus im Langzeit-Elektrokardiogramm und mechanischer Vorhofaktion die Antikoagulation abgesetzt wurde, ausgenommen bei Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen. Bei diesen Patienten lag die Ziel-INR zwischen 2,5 und 3,5 bei Aortenklappenprothesen sowie 3,0 und 4,0 bei Mitralklappenprothesen.

Die antiarrhythmische Medikation im perioperativen Verlauf erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Indikationsstellung individuell abgestimmt auf die Patienten und wurde nach Entlassung in ambulanter Betreuung fortgesetzt. Entweder wurde die Medikation mit einem bereits präoperativ verordneten Betablocker perioperativ fortgesetzt oder es wurden Klasse-III-Antiarrhythmika verordnet (n = 83; 51,2 %).

Eine frühzeitige elektrische Kardioversion von wiederaufgetretenem Vorhofflimmern wurde bei symptomatischen Patienten respektive bei hämodynamischer Beeinträchtigung durchgeführt.

2.5 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchungen des Patientenkollektivs fanden nach 3, 6 und 12 Monaten sowie danach in jährlichen Abschnitten statt. Neben der Erfragung anamnestischer Daten wurde bei den Nachuntersuchungen auch jeweils ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet und eine transthorakale, echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Zur statistischen Auswertung der Nachuntersuchungsergebnisse wurden jeweils die letzten vorliegenden Nachuntersuchungsdaten herangezogen.

2.6 EKG und Echokardiographie

Der Herzrhythmus der Patienten wurde mittels eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKGs) bestimmt. Als Sinusrhythmus wurde ein regelmäßiger, atrialer Rhythmus, einschließlich Vorhofstimulation, AV-sequentieller Stimulation sowie vorhofgetriggelter Ventrikelstimulation, gewertet. Als persistierendes Vorhofflimmern im Nachuntersuchungszeitraum galt ein an zwei aufeinanderfolgenden Nachuntersuchungsterminen registriertes Vorhofflimmern. Bei der Feststellung eines erneuten Wechsels von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus zu einem späteren Nachuntersuchungstermin wurde nicht von persistierendem Vorhofflimmern ausgegangen.

Zur Messung von linksatrialem Diameter und linksatrialer Fläche, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und linksventrikulärem enddiastolischem Diameter sowie E- und A-Wellen-Amplitude des transmitralen Flusses im Rahmen der transthorakalen Echokardiographie wurden das M- und das B-Mode-Verfahren wie auch die Dopplertechnik verwendet. Als Standardeinstellungen zur echokardiographischen Bestimmung der genannten Größen wurden die parasternale, lange Achse und der apikale 4-Kammer-Blick gewählt.

2.7 Datenerhebung

Die Daten für diese Studie wurden prospektiv erfasst. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte präoperativ, perioperativ, am Entlassungstag und zu den Nachuntersuchungsterminen. Neben der Erfragung allgemeiner Patientendaten und anamnestischer Daten wurden präoperativ, perioperativ, am Entlassungstag und zu den Nachuntersuchungen jeweils ein EKG- und ein Echokardiographiebefund erstellt. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert. Dazu

wurden die relevanten Daten in MICROSOFT[®] EXCEL[®] 97 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim) eingegeben.

2.8 Statistische Methoden

Die Beschreibung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe deskriptiver Verfahren. Metrische Daten wurden, wenn nicht anders erwähnt, als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Nominale Daten wurden als absolute respektive relative Häufigkeiten angegeben.

Kategoriale Variablen wurden zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mittels Chi-Quadrat-Test oder für den Fall, dass mehr als 20 % der Zellen eine erwartete Zell-Häufigkeit < 5 hatten, mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Bei ordinal skalierten Variablen wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewendet. Für metrische Variablen erfolgte ein Test auf Normalverteilung, indem der Betrag der Schiefe in beiden zu vergleichenden Gruppen auf einen Wert < 1 und das Vorhandensein nur eines Häufigkeitsgipfels in den gruppenentsprechenden Histogrammen geprüft wurde. Waren beide Kriterien erfüllt, wurde zum Vergleich der beiden Gruppen der t-Test nach Student angewendet, in allen anderen Fällen der U-Test nach Mann-Whitney.

Verbundene, metrische Variablen (präoperative Daten versus Nachuntersuchungsdaten) wurden zum einen für die Patienten mit Sinusrhythmus und zum anderen für die Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung nach obengenannter Prüfung auf Normalverteilung mittels t-Test bei Erfüllung beider Kriterien oder Wilcoxon-Test in allen anderen Fällen verglichen. Zum Vergleich verbundener, ordinal skalierten Variablen (präoperative Daten versus Nachuntersuchungsdaten) diente der Wilcoxon-Test.

Das von David Cox im Jahre 1972 eingeführte Regressionsmodell (ALTMAN, 1991) wurde eingesetzt, um den Einfluss von mehreren unterschiedlichen präoperativen Faktoren auf die Zeit bis zum Wiedereintreten des Ereignisses „persistierendes Vorhofflimmern“ nach linksatrialer, endokardialer Ablation zu untersuchen. Vorübergehendes perioperatives Vorhofflimmern oder Vorhofflattern wurde bei späterem Sinusrhythmus nicht als Ereignis gewertet, da Studien belegen, dass sich eine Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus nach Ablation häufig nicht sofort nach dem Eingriff, sondern innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach diesem einstellt (GILLINOV, 2005 A; GILLINOV, 2007). Die perioperative Rhythmuskontrolle und die Rhythmuskontrollen zu den drei Nachuntersuchungstermin nach 3, 6 und 12 Monaten mittels EKG stellten die zeitlich festgelegten Kontrollabstände des Patientenkollektivs dar, aus denen sich für jeden Patienten die für die Cox-Regressionsanalyse notwendige Zeitvariable

vorhofflimmerfreie Zeit in Monaten bestimmen ließ. Die Patienten, bei denen das Ereignis bis zum Beobachtungsende nicht eingetreten war, galten als zensiert. Der Langzeitrhythmus dieser Patienten war Sinusrhythmus. Da die überwiegende Mehrheit der Patienten pünktlich zu den jeweiligen Nachuntersuchungsterminen erschienen war, konnte die Einteilung in 3, 6 und 12 Monate für die Cox-Regressionsanalyse beibehalten werden.

Als Zeitpunkt eines eingetretenen Ereignisses wurde der Mittelwert des zeitlichen Abstands zwischen dem letzten Nachuntersuchungstermin und dem vorletzten Nachuntersuchungstermin festgelegt. Bei Patienten mit perioperativem Vorhofflimmern und späterer Sinusrhythmus-Konversion ($n = 22$) wurde zur Bestimmung der vorhofflimmerfreien Zeit in Monaten ebenfalls der Mittelwert des zeitlichen Abstands zwischen perioperativer Rhythmuskontrolle und Rhythmuskontrolle zum Nachuntersuchungstermin gebildet. Patienten mit mehrfachem Wechsel zwischen Sinusrhythmus und Vorhofflimmern im Nachuntersuchungszeitraum ($n = 7$) wurden nicht in die Auswertung einbezogen, um die methodische Korrektheit der Cox-Regressionsanalyse zu gewährleisten. Aus dem gleichen Grund wurden die in dieser Studie verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt, da weder für die perioperativ noch für die im Nachuntersuchungszeitraum verstorbenen Patienten eine Aussage zu deren Herzrhythmus im Langzeitverlauf möglich war.

Es wurden 25 präoperativ erhobene Variablen jeweils einer univariaten Cox-Regressionsanalyse mit der Methode Einschluss unterzogen. Die Variablen wurden jeweils nach klinisch relevanten Gesichtspunkten und aufgrund eines potentiell vorhandenen Einflusses auf die Ereignisrate für die univariate Cox-Regressionsanalyse ausgewählt. Für jede Variable wurde getrennt untersucht, ob sich ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses ergibt. Die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant getesteten Variablen ($p < 0,05$) wurden mit Prüfung auf Interaktionseffekte in die multivariate Cox-Regressionsanalyse mit schrittweiser Vorwärts- und Rückwärts-Selektion übernommen.

Bei der schrittweisen Vorwärts-Selektion der Cox-Regressionsanalyse wurde zunächst die Variable in das Modell aufgenommen, bei der die stärkste Beziehung zur abhängigen Variable bestand, die also den kleinsten Signifikanzwert aufwies. Unter den verbliebenen Variablen wurde die Variable ausgewählt, deren Beitrag zum bestehenden Modell maximal war. Sobald der zusätzliche maximale Beitrag einer Variablen statistisch nicht mehr signifikant ($p > 0,05$) war, wurde das Verfahren beendet. Für die schrittweise Rückwärts-Selektion der Cox-Regressionsanalyse galt, dass zunächst alle Variablen in das Modell aufgenommen und dann nacheinander die Variablen entfernt wurden, die keinen signifikanten Beitrag ($p > 0,05$) zum

Modell leisteten. Sobald alle verbliebenen Variablen signifikant zum Modell beitrugen, war das Verfahren beendet.

Die Entscheidung, ob das Resultat der schrittweisen Vorwärts-Selektion oder das der schrittweisen Rückwärts-Selektion als Grundlage für das multivariate Cox-Regressionsmodell dienen sollte, wurde von der Ausprägung des Informationskriteriums (Akaikes Information Criterion = AIC) abhängig gemacht, wobei die minimale Varianz der Residuen als Maß für die Anpassungsgüte des Modells formuliert wurde. Das Modell mit dem niedrigsten Wert des Informationskriteriums, gegeben durch $AIC = -2 \text{ Log-Likelihood} + 2 \cdot \text{Anzahl der im Modell befindlichen Parameter}$, wurde gewählt (BOZDOGAN, 2000).

Kaplan-Meier-Kurven wurden jeweils für die durch die multivariate Cox-Regressionsanalyse ermittelten präoperativen Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern erstellt. Der Log-Rank-Test diente dem Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen Patientengruppen. Die Gruppenzuordnung der Patienten erfolgte durch vorher festgelegte Trennintervalle, wobei die Intervallgrenzen nach klinisch sinnvollen Gesichtspunkten gewählt wurden.

Die in MICROSOFT[®] EXCEL[®] 97 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim) eingegebenen Daten wurden für die statistische Auswertung aufbereitet und in das Statistikprogramm SPSS (Statistical package for the social sciences) in der Version 12.0 für Windows (SPSS GmbH Software, München), das für die statistische Analyse benutzt wurde, übertragen. Zur Erstellung von Tabellen und Diagrammen wurde MICROSOFT[®] EXCEL[®] 97 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim) eingesetzt. Die tabellarischen Ausgaben der multivariaten Cox-Regressionsanalyse im Anhang wurden mit SPSS in der Version 12.0 für Windows (SPSS GmbH Software, 2003) erzeugt. Die Kaplan-Meier-Diagramme wurden mit SPSS in der Version 13.0 für Windows (SPSS GmbH Software, 2003) erstellt.

P-Werte $\leq 0,05$ wurden als Hinweis auf statistische Signifikanz angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 85 männlichen (52,5 %) und 77 weiblichen (47,5 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von $69 \pm 8,7$ Jahren und einer Altersspanne von 40 bis 89 Jahren zusammen. Eine Übersicht zu den demographischen Daten liefert Tabelle 3.

Tabelle 3: Demographische Daten

Anzahl an Patienten	162
Alter (in Jahren)	$69 \pm 8,7$
Geschlecht (männlich/weiblich)	85/77
Größe (in cm)	$169 \pm 9,5$
Gewicht (in kg)	$77 \pm 15,0$
Körperoberfläche (in m ²)	$1,9 \pm 0,22$

Die präoperativ erhobenen Echokardiographiedaten sowie Daten zum präoperativen Vorhofflimmern sind in Tabelle 4 dargestellt. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck wurde mittels Linksherzkatheterisierung bestimmt.

Tabelle 4: Präoperative Daten

Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	$62 \pm 87,7$
LA-Diameter (in mm)	$50 \pm 8,2$
LA-Fläche (in cm ²)	$29 \pm 8,5$
LVEF (in %)	$50 \pm 12,7$
LVEDD (in mm)	$54 \pm 8,5$
LVEDP (in mmHg)	$15 \pm 6,2$
Logistischer EuroSCORE (in %)	$8,9 \pm 9,24$
NYHA Stadium I-II n (in %) ¹	40 (25,6 %)
NYHA Stadium III-IV n (in %) ¹	116 (74,4 %)
Thrombembolie (gesamt) ² n (in %)	31 (19,1 %)
Zerebrovaskulär n (in %)	26 (83,9 %)
Peripher n (in %)	6 (19,4 %)
Elektrische Kardioversion n (in %)	13 (8 %)
Herzschrittmacherimplantation (gesamt) n (in %)	11 (6,8 %)
Einkammersystem n (in %)	7 (63,6 %)
Zweikammersystem n (in %)	4 (36,4 %)

¹Bei 6 Patienten bestand keine Dyspnoe.

²Bei 1 Patienten war anamnestisch sowohl eine zerebrovaskuläre als auch eine periphere Thrombembolie bekannt.

LA = linksatrial

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck

NYHA = New York Heart Association

Tabelle 5 zeigt die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Herzgrunderkrankungen. Für die Mitral- und für die Aortenklappenerkrankungen wird jeweils angezeigt, wie sich die absolute Häufigkeit aus Stenose, Insuffizienz oder einer Kombination aus beidem zusammensetzt. An kombinierten Herzgrunderkrankungen litten 45,1 % der Patienten (n = 73).

Tabelle 5: Herzgrunderkrankungen (absolute Häufigkeiten)

	n	in %
Mitralklappenerkrankungen gesamt	96	59,3
Mitralklappenstenose	7	7,3
Mitralklappeninsuffizienz	69	71,9
Kombinierte Mitralklappenstenose und -insuffizienz	20	20,8
Aortenklappenerkrankungen gesamt	53	32,7
Aortenklappenstenose	41	77,4
Aortenklappeninsuffizienz	4	7,5
Kombinierte Aortenklappenstenose und -insuffizienz	8	15,1
Trikuspidalklappeninsuffizienz	12	7,4
Koronare Herzkrankheit (KHK) gesamt	86	53,1
1-Gefäß-KHK	19	22,1
2-Gefäß-KHK	24	27,9
3-Gefäß-KHK	43	50
Z.n. Intervention	24	27,9
Z.n. Infarkt	38	44,2

Sowohl isolierte als auch Kombinationen aus zwei oder mehreren Herzgrunderkrankungen kamen vor.

In Tabelle 6 sind die absoluten Häufigkeiten der für diese Studie relevanten Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs aufgeführt. Insgesamt 3 Patienten (1,8 %) hatten keine Begleiterkrankungen.

Tabelle 6: Begleiterkrankungen (absolute Häufigkeiten)

	n	in %
Patienten mit Begleiterkrankungen	159	98,1
Diabetes mellitus ¹	54	34
Arterielle Hypertonie ²	125	78,6
Pulmonale Hypertonie ³	104	65,4
COPD ⁴	33	20,8
Extrakardiale Gefäßerkrankungen (gesamt)	30	18,9
Zerebrovaskuläre Erkrankung ⁵	13	43,3
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ⁶	12	40
Aortenaneurysma/-verschluss	5	16,7
Z.n. Synkope	10	6,3
Z.n. tiefer Beinvenenthrombose (TVT)	10	6,3
Niereninsuffizienz (chronisch) ⁷	36	22,6
Hyperlipoproteinämie	89	56
Nikotinabusus	68	42,8

Sowohl isolierte als auch Kombinationen aus zwei oder mehreren Begleiterkrankungen kamen vor.

¹Als Kriterien des Diabetes mellitus galten eine Therapie mit oralen Antidiabetika oder eine Insulintherapie.

²Als Kriterien der arteriellen Hypertonie wurden ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg gewertet.

³Als pulmonale Hypertonie wurden eine invasiv gemessene Erhöhung des Mitteldrucks der Arteria pulmonalis auf > 25 mmHg in Ruhe respektive auf > 30 mmHg unter Belastung bei einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck < 15 mmHg gewertet.

⁴Als COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) wurde eine Atemwegsobstruktion ab GOLD-Stadium I (GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) gewertet (PAUWELS, 2001).

⁵Als zerebrovaskuläre Erkrankung galt ein Nachweis von Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

⁶Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit galt ab Vorliegen von Stadium I.

⁷Als chronische Niereninsuffizienz galt eine chronisch bestehende glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 90 ml/min pro $1,73$ m².

Die präoperative medikamentöse Therapie der Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt. Monotherapien fanden ebenso wie medikamentöse Ein- und Mehrfachkombinationen Anwendung. Eine Antikoagulation erhielten 88,9 % der Patienten (n = 144).

Tabelle 7: Präoperative Medikation (absolute Häufigkeiten)

	n	in %
Betablocker	112	69,1
Digitalis	83	51,2
Amiodaron	3	1,9
Propafenon	1	0,6
Calciumantagonisten	13	8

3.2 Perioperativer Verlauf

3.2.1 Allgemeine Daten

Die durchschnittliche Gesamtdauer der operativen Eingriffe des Patientenkollektivs betrug $209 \pm 50,3$ Minuten, die durchschnittliche Bypasszeit $116 \pm 35,9$ Minuten, die durchschnittliche Aortenabklemmzeit $84 \pm 30,0$ Minuten und die durchschnittliche Ablationszeit $11 \pm 1,9$ Minuten. Kein Patient ist in dieser Studie intraoperativ verstorben. Es traten keine Komplikationen durch die Ablationsprozedur auf.

Die Zeit auf der Intensivstation dauerte durchschnittlich $5 \pm 11,5$ Tage und die durchschnittliche Intubationsdauer betrug $25 \pm 51,9$ Stunden. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts lag bei $16 \pm 14,0$ Tagen.

Bei insgesamt 48 Patienten (29,6 %) traten im perioperativen Verlauf Komplikationen auf. Einen Überblick über die perioperative Morbidität und Letalität nach herzchirurgischem Eingriff und linksatrialer Ablation liefert Tabelle 8.

Tabelle 8: Perioperative Morbidität und Letalität (absolute Häufigkeiten)

	n	in %
Morbidität	48	29,6
Rethorakotomie bei Blutung	5	3,1
Perikarderguss (operative Entlastung)	4	2,5
Herzinsuffizienz (gesamt)	14	8,6
Intraaortale Ballonpumpe (IABP)	6	42,9
Linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD)	1	7,1
Respiratorische Insuffizienz (Reintubation)	14	8,6
Tracheotomie	10	6,2
Nierenversagen ¹	20	12,3
Thrombembolie (gesamt) ²	6	3,7
Zerebrovaskulär	5	83,3
Peripher	1	16,7
Infektionen (gesamt)	19	11,7
Sepsis	8	42,1
Mediastinitis	1	5,3
Pneumonie	13	68,4
Sonstige Infektionen	1	5,3
Letalität (30 Tage)	8	4,9

Kombinationen von perioperativen Komplikationen traten auf.

¹Als Nierenversagen wurde jede intermittierend oder kontinuierlich dialysepflichtige Niereninsuffizienz gezählt.

²Als Thrombembolie wurden Apoplex, transitorische ischämische Attacke, peripherer arterieller Verschluss gezählt.

Bei 5 Patienten (3,1 %) traten postoperativ zerebrovaskuläre, thrombembolische Komplikationen durch lokalisierte Hirninfarkte (n = 4) sowie multiple zerebrovaskuläre Thrombembolien im Rahmen einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (n = 1) auf. Transitorische ischämische Attacken (TIA) und prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite (PRIND) wurden nicht beobachtet.

Insgesamt verstarben innerhalb von 30 Tagen postoperativ 8 Patienten (4,9 %) durch Herzinsuffizienz (n = 1), Ruptur eines Aneurysmas der Aorta descendens (n = 1), Myokardinfarkt (n = 1), Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz (n = 1) sowie Multiorganversagen bei Sepsis (n = 4).

Tabelle 9 zeigt die perioperative Medikation. Die medikamentöse Therapie der Patienten wurde nach Entlassung aus dem stationären Bereich ambulant durch den Hausarzt oder den Kardiologen fortgeführt.

Tabelle 9: Perioperative Medikation (absolute Häufigkeiten)

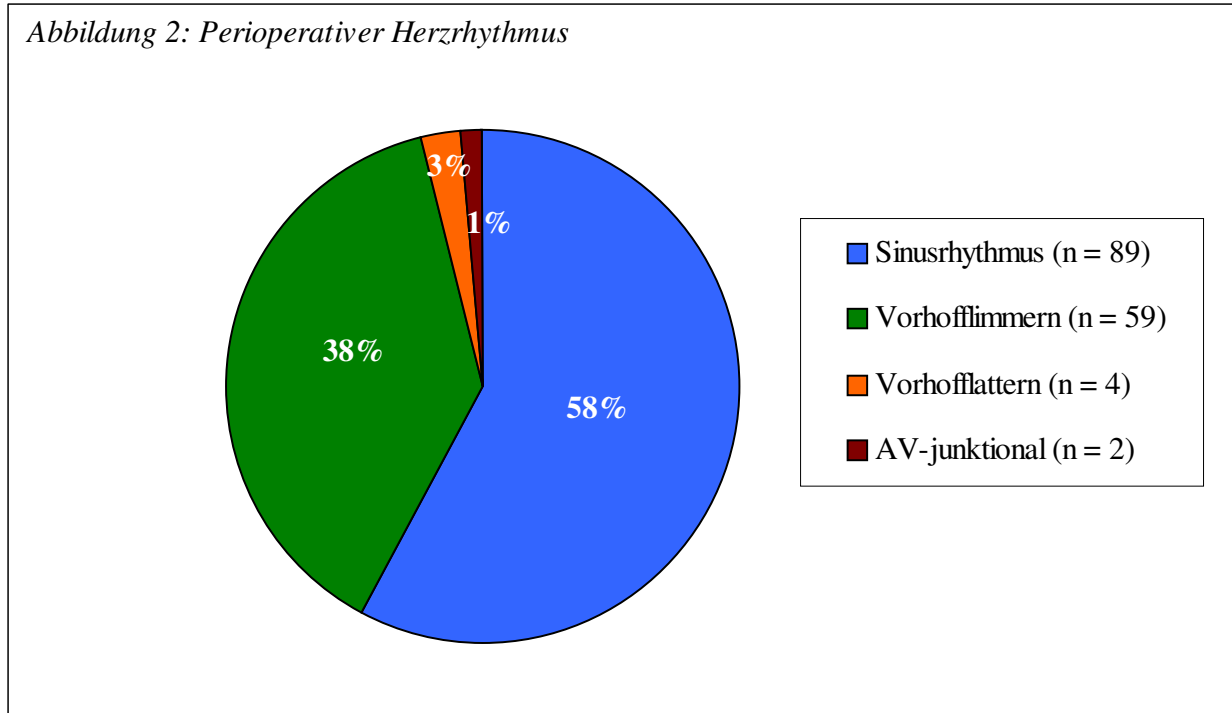
	n	in %
Betablocker	44	28,6
Digitalis	67	43,5
Klasse III-Antiarrhythmika	83	53,9
Sotalol	68	81,9
Amiodaron	15	18,1
Calciumantagonisten	1	0,6

Eine elektrische Kardioversion aufgrund von rekurrentem, symptomatischem Vorhofflimmern wurde perioperativ zwischen dem Operationstag und dem 20. postoperativen Tag bei 12 Patienten (7,4 %) durchgeführt, bei 8 Patienten (66,7 %) verlief die Kardioversion primär erfolgreich.

Bei insgesamt 7 Patienten (4,5 %) erfolgte perioperativ eine Herzschrittmacherimplantation aufgrund von AV-Block III. Grades (n = 4), Bradyarrhythmie (n = 1) sowie Sick-Sinus-Syndrom (n = 2). Ein Patient (14,3 %) erhielt ein Einkammersystem und 6 Patienten (85,7 %) erhielten ein Zweikammersystem. Darunter waren 6 Neuimplantationen (85,7 %) sowie 1 Wechsel (14,3 %) von einem Einkammersystem auf ein Zweikammersystem.

3.2.2 Perioperativer Herzrhythmus

Das Kreisdiagramm in Abbildung 2 zeigt die EKG-Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Entlassung. Sinusrhythmus bestand bei 58 % der Patienten (n = 89).



3.3 Verlauf im Nachuntersuchungszeitraum

3.3.1 Allgemeine Daten

Von insgesamt 138 Patienten lagen Nachuntersuchungsdaten vor.

Im Laufe des Nachuntersuchungszeitraums verstarben 12 Patienten (7,4 %) durch Sepsis nach abdominalchirurgischem Eingriff (n = 2), Herzinsuffizienz (n = 2), Hirnblutung bei Prothesenendokarditis (n = 1), chronische respiratorische Insuffizienz (n = 1) sowie Pneumonie (n = 3). In 3 Fällen war die Todesursache unbekannt.

4 Patienten (2,5 %) lehnten Nachuntersuchungen ab.

In Tabelle 10 ist die Morbidität des Patientenkollektivs im Nachuntersuchungszeitraum dargestellt. Als Morbidität wurden nur Erkrankungen gewertet, die im Zusammenhang mit der kardialen Grunderkrankung oder dem kardialen Eingriff standen.

Tabelle 10: Morbidität im Nachuntersuchungszeitraum (absolute Häufigkeiten)

	n	in %
Morbidität	25	18,1
Hospitalisierung (kardiale Ursache)	19	13,8
Herzinsuffizienz	12	8,7
Elektrische Kardioversion	5	3,6
Ablation (interventionell)	1	0,7
Herzschrittmacherimplantation	2	1,4
Einkammersystem	1	50
Zweikammersystem	1	50
Reoperation	2	1,4
Thrombembolie	0	0
Blutung	2	1,4
Infektionen gesamt	3	1,9
Pneumonie	2	1,4
Mediastinitis	1	0,7
Sepsis	1	0,7
Nierenversagen	4	2,9

Kombinationen von Komplikationen im Nachuntersuchungszeitraum traten auf.

Die elektrische Kardioversion erfolgte bei allen 5 Patienten aufgrund von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. Bei 4 Patienten (80 %) war die elektrische Kardioversion erfolgreich. 1 Patient wurde bei Vorhofflattern sowie zusätzlicher dekompensierter Herzinsuffizienz erfolgreich interventionell ablatiert.

1 Patient mit dekompensierter Herzinsuffizienz hatte eine Blutungskomplikation durch ein Ulcus ventriculi.

Eine Reoperation fand bei 1 Patienten aufgrund einer Dysfunktion der Aortenklappenprothese statt. Bei 1 Patienten wurde eine Reoperation zur Refixation des Mitralklappenrings durchgeführt.

Tabelle 11 zeigt die Medikation im Nachuntersuchungszeitraum. Ohne antiarrhythmische Therapie mit Klasse-III-Antiarrhythmika im Nachuntersuchungszeitraum waren insgesamt 108 Patienten (83,1 %).

Tabelle 11: Medikation im Nachuntersuchungszeitraum (absolute Häufigkeiten)

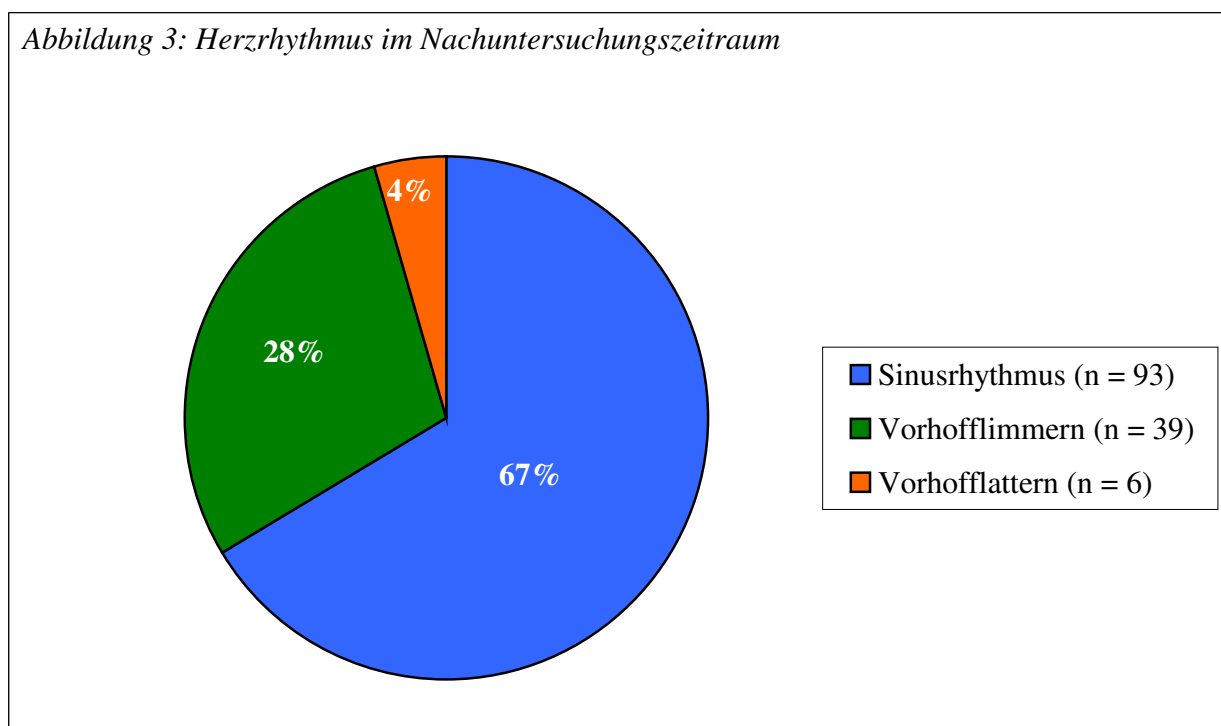
	n	in %
Betablocker	111	85,4
Amiodaron	14	10,8
Sotalol	8	6,2
Calciumantagonisten	3	2,3

Bei 8 Patienten lagen keine Angaben zur Medikation vor.

3.3.2 Herzrhythmus im Nachuntersuchungszeitraum

Das Kreisdiagramm in Abbildung 3 zeigt die EKG-Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ($9 \pm 4,0$ Monate). Sinusrhythmus bestand bei 67 % der Patienten ($n = 93$).

Abbildung 3: Herzrhythmus im Nachuntersuchungszeitraum



3.4 Sinusrhythmus-Konversionsrate nach linksatrialer Ablation

Abbildung 4 stellt die relativen Häufigkeiten in Prozent von Sinusrhythmus bei Patienten nach linksatrialer Ablation innerhalb der ersten 12 Monate nach dem operativen Eingriff dar. Es zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von Sinusrhythmus innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation sowie ein leichter Abfall nach 6 Monaten. 12 Monate nach Ablation stellt sich der Anteil von Patienten mit Sinusrhythmus bei 69 % ein.

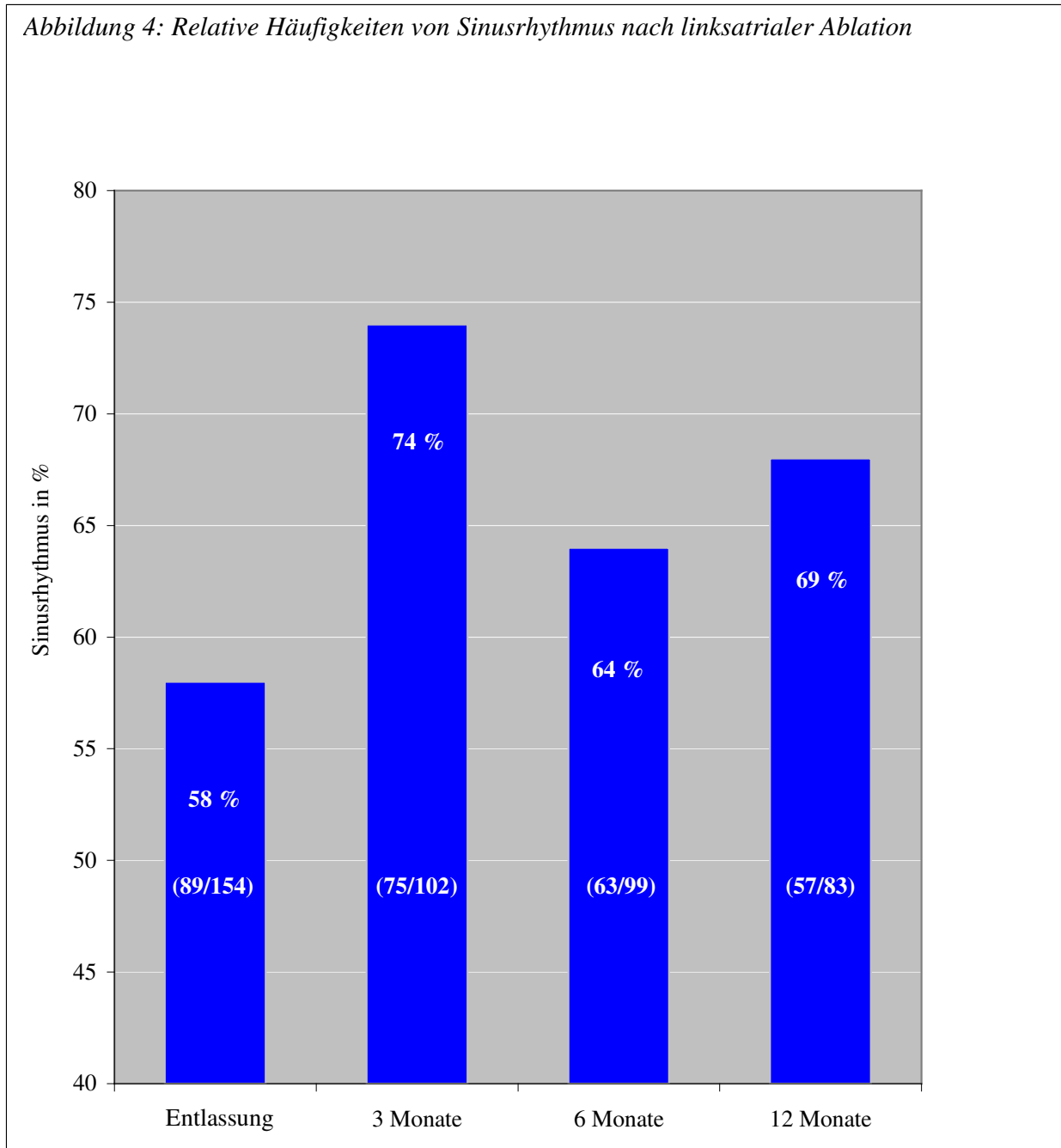


Tabelle 12 zeigt einen Vergleich der Nachuntersuchungsdaten von den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich für den durchschnittlichen linksatrialen Diameter, das NYHA (New York Heart Association) Stadium sowie die Zahl an Patienten mit subjektiv empfundenen Herzrasen.

Tabelle 12: Nachuntersuchungsdaten Sinusrhythmus versus kein Sinusrhythmus

	Sinusrhythmus (n = 93)	Kein Sinusrhythmus (n = 45)	p-Wert
Nachuntersuchungsmonate	9 ± 4,0	9 ± 3,8	0,903
NYHA Stadium I-II n (in %)	59 (85,5 %)	22 (66,7 %)	0,028
NYHA Stadium III-IV n (in %)	10 (14,5 %)	11 (33,3 %)	
Herzrasen n (in %)	7 (7,5%)	10 (22,2 %)	0,014
LA-Diameter (in mm)	42 ± 5,7	45 ± 8,0	0,017
LVEF (in %)	53 ± 10,8	52 ± 14,2	0,853
LVEDD (in mm)	53 ± 10,1	53 ± 8,1	0,925

NYHA = New York Heart Association

LA = linksatrial

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Von den 93 Patienten (67,4 %), bei denen zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung Sinusrhythmus bestand, hatten 76 Patienten (81,7 %) eine mechanische Vorhofkontraktion in Form einer A-Welle im transmitralen Einstromsignal (PW-Doppler). Die durchschnittliche E-Wellen-Amplitude betrug bei den Patienten mit Sinusrhythmus $137 \pm 39,6$ cm/s und die durchschnittliche A-Wellen-Amplitude lag bei $61 \pm 27,6$ cm/s. Das durchschnittliche E/A-Verhältnis betrug bei diesen Patienten $2,5 \pm 0,92$.

Tabelle 13 zeigt eine Gegenüberstellung von verbundenen präoperativen Daten und Nachuntersuchungsdaten jeweils für die Patienten mit Sinusrhythmus und die Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Signifikante Unterschiede ergaben sich in beiden Gruppen für das NYHA Stadium und den linksatrialen Diameter. Allerdings war das Ausmaß der linksatrialen Größenreduktion bei den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus vergleichbar (14,4 % versus 14,3 %).

Tabelle 13: Präoperative Daten versus Nachuntersuchungsdaten

	Patienten mit Sinusrhythmus			Patienten ohne Sinusrhythmus		
	Präoperativ	Nachuntersuchung	p-Wert	Präoperativ	Nachuntersuchung	p-Wert
NYHA Stadium I-II n (in %)	15 (22,7 %)	56 (84,8 %)	< 0,001	10 (31,3 %)	21 (65,6 %)	0,012
NYHA Stadium III-IV n (in %)	51 (77,3 %)	10 (15,2 %)		22 (68,8 %)	11 (34,4 %)	
LA-Diameter (in mm)	48 ± 8,2	42 ± 5,7	< 0,001	53 ± 9,1	45 ± 8,2	< 0,001
LVEF (in %)	51 ± 12,8	53 ± 10,8	0,152	52 ± 11,6	52 ± 14,3	0,983
LVEDD (in mm)	54 ± 8,2	52 ± 9,0	0,235	55 ± 8,5	54 ± 8,3	0,626

NYHA = New York Heart Association

LA = linksatrial

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

3.5 Präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation

3.5.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse

Als Vorstufe zur multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um jede ausgewählte präoperative Variable einzeln zu überprüfen und im Falle des Vorliegens einer Signifikanz diese Variablen für die multivariate Cox-Regressionsanalyse herauszufiltern.

Die 25 in Tabelle 14 aufgelisteten präoperativen Variablen wurden aufgrund eines potentiell vorhandenen Einflusses auf die Zeit bis zum Wiederauftreten des Ereignisses „persistierendes Vorhofflimmern“ nach linksatrialer Ablation einer univariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Die Anzahl der gültigen Fälle betrug maximal 131, wobei in maximal 44 Fällen das Ereignis eingetreten war.

Keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation hatten demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, die Herzgrunderkrankungen, die Begleiterkrankungen und die linksventrikuläre Funktion.

Dagegen zeigten die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns ($p < 0,001$) und der präoperative linksatriale Diameter ($p = 0,026$) jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation.

Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in den Abbildungen 5 und 6 wider, welche die mittlere Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie die mittlere Größe des präoperativen linksatrialen Diameters im Gruppenvergleich zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern nach Ablation wieder auftrat, darstellen.

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse präoperativer Variablen

	Hazard Ratio	95,0 % Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p-Wert
Alter (in Jahren)	1,027	0,991 - 1,065	0,146
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,858	0,471 - 1,566	0,618
Körperoberfläche (in m ²)	1,732	0,464 - 6,461	0,414
Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	1,004	1,002 - 1,007	< 0,001
LA-Diameter (in mm)	1,039	1,005 - 1,075	0,026
LVEF (in %)	1,009	0,983 - 1,034	0,509
LVEDD (in mm)	1,017	0,972 - 1,064	0,473
LVEDP (in mmHg)	1,027	0,966 - 1,093	0,389
Logistischer EuroSCORE (in %)	1,004	0,970 - 1,039	0,812
NYHA Stadium (I-II/III-IV)	1,011	0,519 - 1,969	0,974
Koronare Herzkrankheit (ja/nein)	0,864	0,478 - 1,560	0,627
Mitralklappenerkrankung (ja/nein)	0,810	0,512 - 1,688	0,810
Aortenklappenerkrankung (ja/nein)	1,266	0,650 - 2,315	0,528
Trikuspidalklappenerkrankung (ja/nein)	1,465	0,524 - 4,097	0,464
Diabetes mellitus (ja/nein)	1,290	0,697 - 2,385	0,416
Arterielle Hypertonie (ja/nein)	0,859	0,442 - 1,667	0,652
Pulmonale Hypertonie (ja/nein)	1,728	0,889 - 3,358	0,103
COPD (ja/nein)	1,200	0,577 - 2,497	0,626
Z.n. Synkope (ja/nein)	0,840	0,260 - 2,715	0,771
Niereninsuffizienz (ja/nein)	0,904	0,420 - 1,945	0,796
Zerebrovaskuläre Erkrankung (ja/nein)	1,400	0,551 - 3,557	0,477
PAVK (ja/nein)	1,729	0,680 - 4,392	0,244
Aortenaneurysma/-verschluss (ja/nein)	0,976	0,134 - 7,092	0,981
Thrombembolie zerebrovaskulär (ja/nein)	0,631	0,248 - 1,600	0,327
Thrombembolie peripher (ja/nein)	1,566	0,379 - 6,472	0,532

LA = linksatrial

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck

NYHA = New York Heart Association

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Abbildung 5: Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns

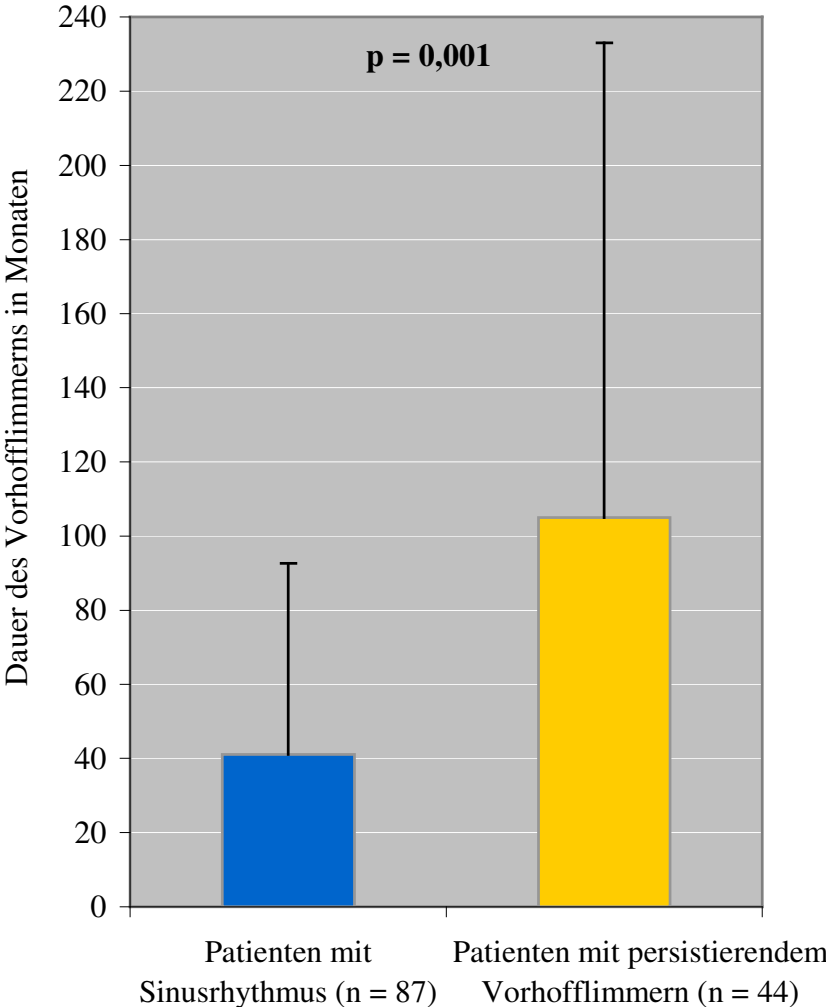
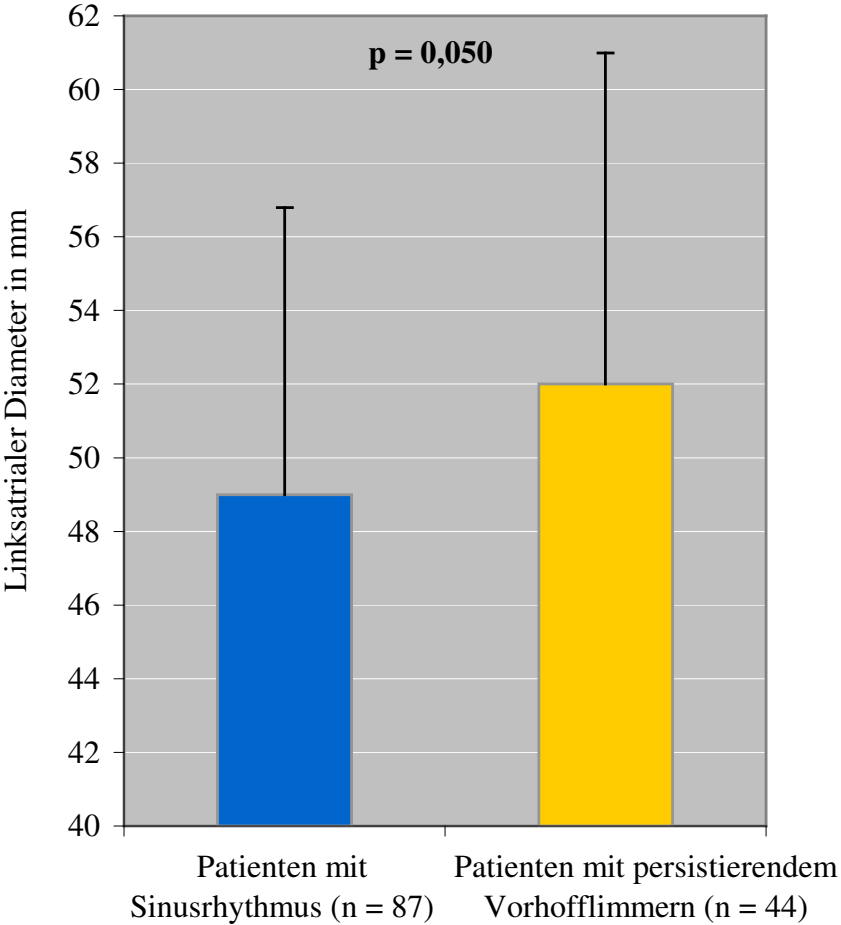


Abbildung 6: Präoperativer linksatrialer Diameter



Aus den in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant getesteten präoperativen Variablen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter wurde die Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter gebildet, um auf potentielle Interaktionseffekte dieser beiden Einflussgrößen hinsichtlich der Ereignisrate und der vorhofflimmerfreien Zeit zu testen. Diese Interaktionsvariable wurde ebenfalls einer univariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen und ergab ein höchst signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Dies weist darauf hin, dass die Wirkung einer Kombination von einer langen Dauer des Vorhofflimmerns und einem großen linksatrialen Diameter auf die Ereignisrate größer ist als die Summe der Einzelwirkungen von einer langen Dauer des Vorhofflimmerns und einem großen linksatrialen Diameter. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses wurde die Interaktionsvariable mit in die multivariate Cox-Regressionsanalyse einbezogen.

3.5.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit Interaktionsvariable

Die präoperativen Variablen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter sowie die Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter gingen aufgrund des jeweils in der univariaten Cox-Regressionsanalyse erhaltenen signifikanten Resultats als Variablen in die multivariate Cox-Regressionsanalyse ein. Insgesamt ergaben sich 115 gültige Fälle, wovon in 39 Fällen das Ereignis „persistierendes Vorhofflimmern“ eingetreten war.

Die gesamte Herleitung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit den einzelnen Schritten in der schrittweisen Vorwärts- sowie schrittweisen Rückwärts-Selektion findet sich als tabellarische Ausgabe des Statistikprogramms im Anhang.

Bei der schrittweisen Vorwärts-Selektion sind im höchst signifikanten Cox-Regressionsmodell ($p < 0,001$) die Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter ($p < 0,001$) und die Variable linksatrialer Diameter ($p = 0,045$) enthalten. Nicht im Modell befindet sich die Variable Dauer des Vorhofflimmerns mit einem nicht signifikanten p-Wert.

Die schrittweise Rückwärts-Selektion liefert ebenfalls ein höchst signifikantes Cox-Regressionsmodell ($p < 0,001$) und enthält die Variablen Dauer des Vorhofflimmerns ($p < 0,001$) und linksatrialer Diameter ($p = 0,017$). Aus dem Modell entfernt wurde die Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter mit einem nicht signifikanten p-Wert.

Das Cox-Regressionsmodell der schrittweisen Rückwärts-Selektion weist für das Informationskriterium (Akaike's Information Criterion) mit 345,839 einen niedrigeren Wert auf als das Informationskriterium des Cox-Regressionsmodell der schrittweisen Vorwärts-Selektion mit 346,511.

Damit gingen die in der schrittweisen Rückwärts-Selektion signifikant getesteten Variablen in das multivariate Cox-Regressionsmodell mit der Methode Einschluss ein.

3.5.3 Multivariates Cox-Regressionsmodell

Das multivariate Cox-Regressionsmodell umfasst 115 vollständige Datensätze. In 39 Fällen trat das Ereignis „persistierendes Vorhofflimmern“ nach linksatrialer Ablation ein. 76 Fälle sind zensiert, bei diesen Patienten war das Ereignis bis zum Beobachtungsende nicht eingetreten. Der Langzeitrhythmus dieser Patienten nach linksatrialer Ablation war Sinusrhythmus.

In das höchst signifikante multivariate Cox-Regressionsmodell ($p < 0,001$) als Variablen aufgenommen wurden die präoperativen Variablen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter. Siehe dazu Tabelle 15. Im Anhang ist die gesamte tabellarische Ausgabe des multivariaten Cox-Regressionsmodells durch das Statistikprogramm dargestellt.

Tabelle 15: Multivariates Cox-Regressionsmodell

	B	Hazard Ratio	95,0 % Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p-Wert
Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	0,004	1,004	1,002 - 1,007	< 0,001
Linksatrialer Diameter (in mm)	0,043	1,044	1,008 - 1,082	0,017

Als Resultat des multivariaten Cox-Regressionsmodells lässt sich festhalten, dass die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und der präoperative linksatriale Diameter als unabhängige Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation haben.

Zur Veranschaulichung des multivariaten Cox-Regressionsmodells soll Tabelle 16 mit den präoperativen Daten für die Dauer des Vorhofflimmerns und den linksatrialen Diameter von 5 Beispielpatienten aus dieser Studie dienen.

Die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt $t = 12$ Monate nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, errechnet sich mithilfe des multivariaten Cox-Regressionsmodells wie folgt.

Der rechnerische Ansatz des Modells lautet:

$$S(t) = S_0(t)^p.$$

$S_0(t)$ ist die basale Wahrscheinlichkeit, vorhofflimmerfrei zu sein, zum Zeitpunkt t . Der Exponent p bestimmt sich zu

$$p = e^{B_1 X_1 + B_2 X_2}.$$

Die Koeffizienten B_1 und B_2 werden durch die Cox-Regressionsanalyse geschätzt, X_1 und X_2 stehen für den jeweiligen Wert der beiden im Modell befindlichen präoperativen Variablen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter. Wird dieser rechnerische Ansatz auf Patienten dieser Studie angewandt, um den Wert der basalen Funktion, vorhofflimmerfrei zu sein, zum Zeitpunkt $t = 12$ Monate [$S_0(12 \text{ Monate})$] zu ermitteln, ergibt sich für einen Patienten mit einer vorhofflimmerfreien Zeit von 12 Monaten und Sinusrhythmus zum Beobachtungsende bei einer Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns (VHF-Dauer) von 12 Monaten und einem präoperativen linksatrialen Diameter (LA-Diameter) von 47 Millimetern folgende Gleichung:

$$S(12 \text{ Monate, VHF-Dauer} = 12 \text{ Monate, LA-Diameter} = 47 \text{ mm}) = S_0(12 \text{ Monate})^p.$$

$S(12 \text{ Monate, VHF-Dauer} = 12 \text{ Monate, LA-Diameter} = 47 \text{ mm})$ wird durch das Statistikprogramm als Variable der Funktion, vorhofflimmerfrei zu sein, mit einem Wert von 0,73320 für diesen Patienten angegeben. Der Koeffizient für die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns lautet $B_1 = 0,004$; der Koeffizient für den präoperativen linksatrialen Diameter lautet $B_2 = 0,043$ (siehe Tabelle 15). So ergibt sich für den Exponenten p :

$$p = e^{0,004 \cdot 12 + 0,043 \cdot 47} = 7,91690.$$

Damit erhält man $S_0(12 \text{ Monate})$, indem man die 7,91690te Wurzel aus 0,73320 zieht:

$$S_0(12 \text{ Monate}) = \sqrt[p]{S(12 \text{ Monate, VHF-Dauer} = 12 \text{ Monate, LA-Diameter} = 47 \text{ mm})}$$

$$S_0(12 \text{ Monate}) = \sqrt[7,91690]{0,73320} = 0,96156.$$

Der Wert 0,96156 ist der Wert der basalen Funktion, vorhofflimmerfrei zu sein. Von diesem Wert ausgehend, lässt sich für jede beliebige Kombination von Ausprägungen der beiden präoperativen Einflussgrößen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt $t = 12$ Monate nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, errechnen.

Tabelle 16: Beispielpatienten für das multivariate Cox-Regressionsmodell

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	6	12	24	60	120
Linksatrialer Diameter (in mm)	43	44	50	50	58
Wahrscheinlichkeit nach Cox-Regressionsmodell ¹	77,5 %	76,1 %	69,0 %	65,2 %	46,4 %
Beobachteter Rhythmus nach 12 Monaten	SR	SR	SR	VHF	VHF

¹Wahrscheinlichkeit, 12 Monate nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein

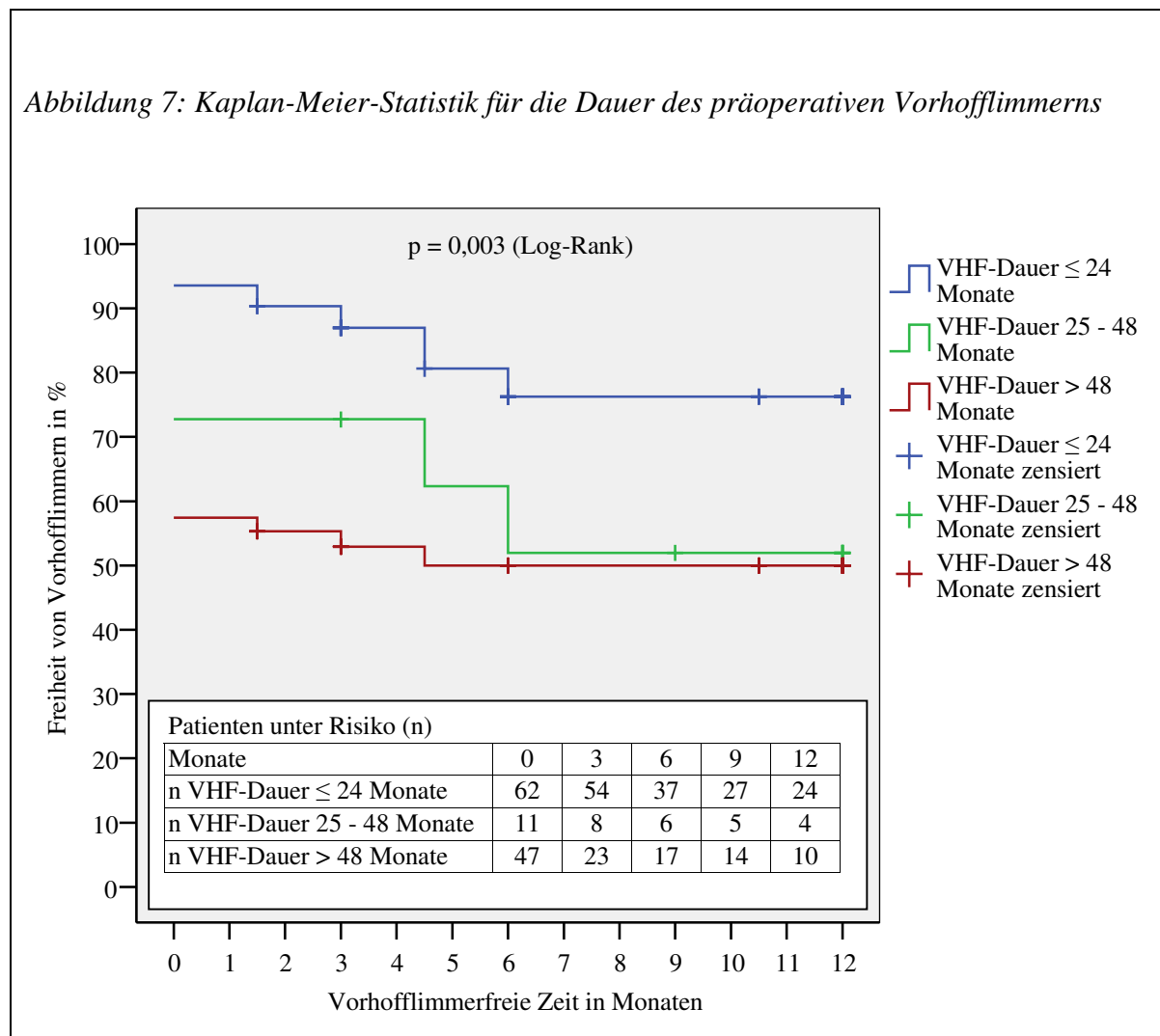
SR = Sinusrhythmus

VHF = Vorhofflimmern

Es zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit, 12 Monate nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, sinkt, je länger die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und je größer der präoperative linksatriale Diameter ist.

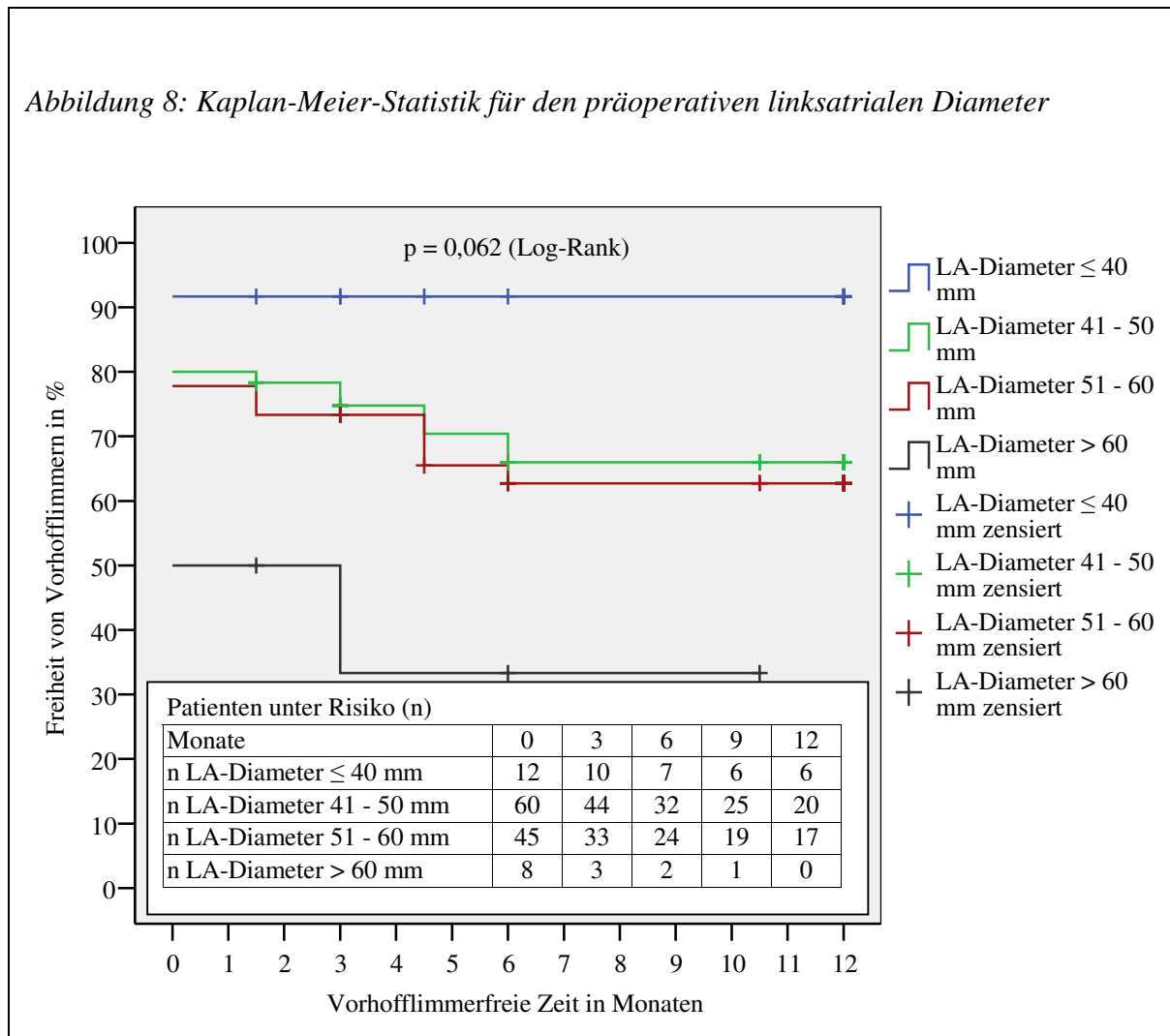
Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in den Abbildungen 7 und 8 wider, welche die Kaplan-Meier-Statistik für die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und den präoperativen linksatrialen Diameter darstellen.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Statistik für die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns



VHF-Dauer = Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns (in Monaten)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Statistik für den präoperativen linksatrialen Diameter



LA = Linksatrial

4 Diskussion

Die chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns ist heutzutage ein weitverbreitetes Verfahren und wird meist mit begleitenden kardiochirurgischen Eingriffen durchgeführt. Das gemeinsame Prinzip der verschiedenen chirurgischen Behandlungsmethoden ist das Erzeugen atrialer Läsionen mit daraus resultierender Narbenbildung und Fibrosierung des Myokardgewebes, um so kreisende Erregungen, sogenannte Reentry-Kreise, auszuschalten sowie ektope Foki als Entstehungsherde von arrhythmogener, elektrischer Aktivität zu isolieren. Trotz der hohen Erfolgsrate kann eine Konversion in Sinusrhythmus nicht bei allen Patienten erreicht werden. Das Vorhofflimmern besteht bei diesen Patienten nach dem rhythmuschirurgischen Eingriff weiter oder setzt im Verlauf wieder ein. Welche präoperativen Faktoren die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer, endokardialer Ablation im Rahmen unterschiedlicher kardiochirurgischer Eingriffe beeinflussen, war die Fragestellung dieser Arbeit.

Als unabhängige Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation ergaben sich die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie der präoperative linksatriale Diameter. Für demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, die kardialen Grunderkrankungen, die Begleiterkrankungen und die linksventrikuläre Funktion zeigte sich dagegen kein signifikanter Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern.

Die Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern nach Ablation wieder einsetzte, hatten eine signifikant längere Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns als die Patienten, bei denen nach Ablation Sinusrhythmus bestand. Ebenso hatten die Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern nach Ablation wieder auftrat, einen signifikant größeren, präoperativen linksatrialen Diameter als die Patienten, die nach Ablation erfolgreich in Sinusrhythmus konvertierten.

4.1 Sinusrhythmus-Konversionsrate

Die in dieser Studie erreichte perioperative Sinusrhythmus-Konversionsrate von 58 % deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (WILLIAMS, 2001; LIM, 2004; GILLINOV, 2005 A; HALKOS, 2005). Es ist bekannt, dass sich eine Konversion in Sinusrhythmus häufig nicht sofort nach Ablation, sondern innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate post operationem einstellt (GILLINOV, 2005 A; GILLINOV, 2007). Dieser Sachverhalt lässt sich womöglich durch die

elektrophysiologischen, kontraktilen sowie strukturellen Veränderungsprozesse des Vorhofmyokards, die mit Vorhofflimmern einhergehen und seine Chronifizierung begünstigen, erklären. Während das elektrophysiologische und das kontraktile Remodelling innerhalb kurzer Zeit reversibel sind, vollzieht sich die Umkehrung der durch Vorhofflimmern bedingten strukturellen Veränderungen wesentlich langsamer und braucht mehrere Monate oder ist sogar irreversibel (ALLESSIE, 2002).

Die Sinusrhythmus-Konversionsrate lag 12 Monate nach Ablation bei 69 %, wobei von den Patienten mit Sinusrhythmus 82,5 % ohne Medikation mit Klasse-III-Antiarrhythmika im Nachuntersuchungszeitraum waren. Diese Sinusrhythmus-Konversionsrate entspricht annähernd den Ergebnissen anderer Studien, die durch Ablation mit Mikrowellenenergie oder Radiofrequenzenergie im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs eine Sinusrhythmus-Konversionsrate von etwa 70 % bis 85 % erzielen konnten (SIE, 2001; WILLIAMS, 2001; MOHR, 2002; MANTOVAN, 2003; GEIDEL, 2003; SCHUETZ, 2003; WISSER, 2004; KNAUT, 2004; LIM, 2004; CHIAPPINI, 2004; BEUKEMA, 2005; CHEN, 2005).

Abweichungen der Resultate zwischen einzelnen Studien können bedingt sein durch Unterschiede hinsichtlich des Patientenalters, der Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns, dem Vorliegen von Herzgrunderkrankungen sowie dem chirurgischen Ablationsverfahren und Läsionsmuster.

In der vorliegenden Arbeit lag das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs bei $69 \pm 8,7$ Jahren und war deutlich höher als in anderen Studien, in denen es 58 bis 65 Jahre betrug (SIE, 2001; WILLIAMS, 2001; MOHR, 2002; MANTOVAN, 2003; WISSER, 2004; LIM, 2004; CHIAPPINI, 2004). Eine Auswirkung des höheren Patientenalters auf die Sinusrhythmus-Konversionsrate erscheint denkbar, denn Gillinov et al. konnten zeigen, dass höheres Patientenalter ein Risikofaktor für einen Anstieg der Prävalenz von postoperativem Vorhofflimmern nach Mitralklappeneingriff und „cut-and-sew“-Maze-Prozedur ist (GILLINOV, 2005 B; GILLINOV, 2006).

Es ist offensichtlich, dass bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern diese Arrhythmie meist länger besteht sowie häufiger mit isolierten oder kombinierten Herzgrunderkrankungen assoziiert ist als bei jüngeren Patienten. Die pathophysiologischen Veränderungen des Vorhofmyokards im Rahmen der Remodelling-Prozesse können bei länger bestehendem Vorhofflimmern wesentlich ausgeprägter sein, was sich auf das Ablationsergebnis bezüglich der Sinusrhythmus-Konversionsrate auswirkt. Tatsache ist, dass Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern geringer

ausgeprägte strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards aufweisen als Patienten mit valvulären oder koronaren Herzerkrankungen und Vorhofflimmern (MELO, 2004). Daraus ergeben sich bessere Behandlungsergebnisse für Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern als für Patienten mit struktureller Herzerkrankung und Vorhofflimmern (BALLAUX, 2005). Alle Patienten der vorliegenden Studie litten an valvulären respektive koronaren Herzerkrankungen, wobei bei 45,1 % der Patienten eine Kombination aus zwei oder mehreren Grunderkrankungen bestand, woraus sich häufig komplexe kardiochirurgische Eingriffe verbunden mit einem höheren operativen Risiko ergaben.

Erklärt wird die höhere Sinusrhythmus-Konversionsrate in der operativen Behandlung von Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern durch das häufige Fehlen ausgeprägter struktureller Herzschädigungen bei diesen Patienten. Je vorgeschädigter das Vorhofmyokard und die Herzstrukturen sind, desto schwieriger ist eine erfolgreiche Umkehr der Veränderungsprozesse (ALLESSIE, 2002) sowie die Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus.

Eine weitere Erklärung kann sich durch Unterschiede in dem chirurgischen Ablationsverfahren und den angewandten Läsionsmustern, linksatrial oder biatrial, ergeben. In dieser Studie wurden alle Ablationen mit Mikrowellenenergie oder Radiofrequenzenergie linksatrial und endokardial durchgeführt.

Trotz der guten Erfolge der Ablation mit Radiofrequenzenergie oder Mikrowellenenergie gilt die „cut-and-sew“-Maze-III-Operation nach Cox weiterhin als Gold-Standard zur chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns. Die in der Literatur beschriebene Erfolgsrate der „cut-and-sew“-Maze-III-Prozedur von 90 % oder mehr (COX, 2000; MCCARTHY, 2000; JESSURUN, 2000) liegt bis heute über der durch Ablation mit modernen Ablationstechnologien erzielten Erfolgsrate von etwa 70 % bis 80 % (SIE, 2001; WILLIAMS, 2001; MOHR, 2002; MANTOVAN, 2003; GEIDEL, 2003; SCHUETZ, 2003; KNAUT, 2004; LIM, 2004; CHIAPPINI, 2004; GEIDEL, 2006). Als mögliche Erklärung für diesen Unterschied wird die Unsicherheit über die Kontinuität und Transmuralität der durch die alternativen Energiequellen erzeugten Läsionen im Vorhofmyokard diskutiert (KHARGI, 2005). Khargi et al. sahen in ihrem 48 Studien und 3832 Patienten umfassenden Review den Unterschied in der Sinusrhythmus-Konversionsrate zwischen den alternativen Ablationsverfahren und der klassischen „cut-and-sew“-Maze-Operation auch in dem durchschnittlich jüngeren Alter und der deutlich höheren Inzidenz von paroxysmalem Vorhofflimmern sowie von isoliertem Vorhofflimmern in der „cut-and-sew“-Maze-Patientengruppe begründet. Nach Korrektur dieser Parameter fand sich kein signifikanter Unterschied in der Sinusrhythmus-Konversionsrate zwischen den alternativen

Ablationsverfahren und der klassischen „cut-and-sew“-Maze-Operation (KHARGI, 2005). Dagegen beschrieben Stulak und Kollegen hinsichtlich der postoperativen Freiheit von Vorhofflimmern einen signifikanten Vorteil der klassischen „cut-and-sew“- gegenüber der Radiofrequenzablation-Maze-Operation. Jedoch war die Zahl an Patienten, die sich einem begleitendem Eingriff an Aorten- oder Trikuspidalklappe unterziehen mussten, in der Radiofrequenzablationsgruppe signifikant höher (STULAK, 2007).

In der vorliegenden Studie wurde das linksatriale Vorgehen im Rahmen der Ablation entsprechend der aktuellen pathophysiologischen Erkenntnislage, die dem linken Vorhof eine besondere Bedeutung in der Entstehung und Chronifizierung von Vorhofflimmern zuschreibt (MORILLO, 1995; HAISSAGUERRE, 1998; KOTTKAMP, 1999; MANDAPATI, 2000; MANSOUR, 2001), gewählt.

Guden et al. konnten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und strukturellen kardialen Erkrankungen keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen Sinusrhythmus-Konversionsrate zwischen linksatrialer und biatrialer Radiofrequenzablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs finden (GUDEN, 2003). Zu dem gleichen Resultat kamen auch Williams und Kollegen, die keinen signifikanten Unterschied im Erfolg zwischen der linksatrialen und der biatrialen Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern feststellen konnten (WILLIAMS, 2001). Mack et al. fanden bei Patienten mit paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern ebenfalls keinen Unterschied im postoperativen Ergebnis zwischen linksatrialer und biatrialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs (MACK, 2005). In einer großen Meta-Analyse verglichen Barnett und Ad die Effektivität zwischen biatrialen und linksatrialen Läsionsmustern in der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns. Sie beschrieben eine Überlegenheit der biatrialen Läsionsmuster, mit denen postoperativ zu allen Zeitpunkten eine höhere Rate an Freiheit von Vorhofflimmern erzielt werden konnte als mit dem isolierten linksatrialen Vorgehen (BARNETT, 2006). Ein wesentlicher Nachteil dieser Meta-Analyse ist jedoch, dass darin das Patientenalter nicht berücksichtigt wurde.

Hinsichtlich des direkten Vergleichs zwischen der Ablation mit Mikrowellenenergie und der Ablation mit Radiofrequenzenergie stellten sich in den bisherigen Studien beide Verfahren als gleichwertig dar (WISSER, 2004; TOPKARA, 2006 A).

Ein Einfluss auf den Erfolg der rhythmuschirurgischen Behandlung ist darüber hinaus hinter der Art des operativen Eingriffs zu vermuten. In der operativen Behandlung des isolierten

Vorhofflimmerns ohne begleitenden kardiochirurgischen Eingriff erzielten Jessurun et al. eine Erfolgsrate von über 90 % (JESSURUN, 2000). Lönnerholm und Kollegen erreichten eine Sinusrhythmus-Konversionsrate von 90 %, wobei sie nicht ausschließlich, aber in der überwiegenden Mehrheit Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern operativ ohne begleitenden kardiochirurgischen Eingriff behandelten (LÖNNERHOLM, 2000). Dagegen wird für die begleitende, intraoperative Therapie des Vorhofflimmerns im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs in verschiedenen Studien eine vergleichsweise niedrigere Erfolgsrate zwischen 70 % und 80 % angegeben (IZUMOTO, 2000; SIE, 2001; WILLIAMS, 2001; BENUSSI, 2002; MANTOVAN, 2003; GEIDEL, 2003; GEIDEL, 2006).

Entscheidend auf das Ergebnis der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns wirkt sich außerdem die Art des vorliegenden Vorhofflimmerns aus. Paroxysmales Vorhofflimmern geht mit einer höheren Sinusrhythmus-Konversionsrate nach Ablation einher als persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern, welches vergleichsweise schwieriger zu behandeln ist (KHARGI, 2005). Ninet und Kollegen führten bei Patienten mit entweder paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eine epikardiale Ultraschallablation kombiniert mit einem operativen Eingriff am Herzen durch und erzielten nach 6 Monaten eine 100 %ige Freiheit von Vorhofflimmern bei den Patienten mit präoperativ paroxysmalem Vorhofflimmern, jedoch nur eine 80 %ige Freiheit von Vorhofflimmern bei den Patienten mit präoperativ persistierendem Vorhofflimmern (NINET, 2005). Überdies konnten Sanders et al. in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit kontinuierlichem Vorhofflimmern maßgeblich die Pulmonalvenen und weniger andere Vorhofareale für das Auftreten und die Erhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich sind und eine erfolgreiche Behandlung bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vergleichsweise leichter möglich ist (SANDERS, 2006). Dieses Ergebnis, dass den Pulmonalvenen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Vorhofflimmern zuschreibt, bestätigt die ursprünglich von Haissaguerre und Kollegen gemachte Entdeckung (HAISSAGUERRE, 1998).

Weiterhin wurde in dieser Studie bei den Patienten mit erfolgreicher Konversion in Sinusrhythmus ein signifikant besseres NYHA (New York Heart Association) Stadium, ein signifikant kleinerer linksatrialer Diameter sowie signifikant weniger subjektiv empfundenes Herzrasen im Vergleich zu den Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung beobachtet.

Allerdings war eine Verkleinerung des linken Vorhofs sowie eine Verbesserung des NYHA Stadiums nach Ablation und kardiochirurgischem Eingriff sowohl für die Patienten mit Sinusrhythmus als auch für die Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zu verzeichnen.

Bezogen auf die präoperativen Ausgangsdaten scheint das NYHA Stadium durch die erfolgreiche Konversion in Sinusrhythmus beeinflusst zu sein. So waren nur 15,2 % der Patienten mit Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im NYHA Stadium III bis IV, dagegen waren es 34,4 % der Patienten ohne erfolgreiche Konversion in Sinusrhythmus. Eine mögliche Ursache könnte in der wiederhergestellten mechanischen Vorhoffunktion bei Sinusrhythmus und der somit verbesserten Ventrikelfüllung zu finden sein. Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus scheint jedoch keinen Einfluss auf das Ausmaß der Reduktion des linksatrialen Diameters zu haben, da dieses bei den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus vergleichbar war (14,4 % versus 14,3 %).

Dies zeigt, dass sowohl der Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus durch den rhythmuschirurgischen Eingriff mittels Ablation als auch dem primären kardiochirurgischen Eingriff an den Herzklappen und/oder den Herzkranzgefäßen eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung in der Optimierung der Herzfunktion zukommt, wobei jedoch der relative Beitrag der Ablation daran mit den vorliegenden Daten nicht genau bestimmt werden kann.

4.2 Präoperative Prädiktoren

Als unabhängige Faktoren, die die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer, endokardialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs vorhersagen können, wurden in dieser Studie mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie der präoperative linksatriale Diameter ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Ablation sinkt mit zunehmend längerer Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und zunehmend größerem linksatrialen Diameter. Für demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, die Art der primären kardialen Erkrankung, die Begleiterkrankungen sowie die linksventrikuläre Funktion konnte in dieser Untersuchung kein Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation nachgewiesen werden.

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht der bisherigen Studien und den jeweils ermittelten präoperativen Prädiktoren. Die Studien, in denen das „cut-and-sew“-Maze-Verfahren oder die Radiofrequenzablation nach Maze durchgeführt wurden, sind unter biatriale Verfahren

zusammengefasst und den Studien, in denen isoliert linksatrial ablatiert wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 17: Präoperative Prädiktoren

Prädiktoren	Biatriale Verfahren	Linksatriale Ablation
Dauer des Vorhofflimmerns	CHEN, 2005 GILLINOV, 2005 B GAYNOR, 2005 GILLINOV, 2006 KIM, 2007	-
LA-Diameter/LA-Größe	KAMATA, 1997 CHEN, 2004 CHEN, 2005 GILLINOV, 2005 B GILLINOV, 2006 KIM, 2007	-
LVEF	-	FAYAD, 2005
Patientenalter	GILLINOV, 2005 B GILLINOV, 2006	-
Variante des Maze-Verfahrens	GAYNOR, 2005	-
Vorherige Mitralklappeneingriffe	-	FAYAD, 2005
Rheumatische Mitralklappenerkrankungen	-	FAYAD, 2005
Koronare Herzkrankheit	-	PASIC, 2001
Läsionsmuster	-	MANASSE, 2003
Größe der Vorhofflimmererregungswelle	KAMATA, 1997	-
Vorhofflimmern bei Entlassung	-	MANASSE, 2003

Unter biatriale Verfahren sind die „cut-and-sew“-Maze-Prozedur und die Radiofrequenzablation nach Maze zusammengefasst.

LA = linksatrial

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt, dass auch bei der linksatrialen Ablation die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und die präoperative linksatriale Größe die wichtigsten prädiktiven Einflussfaktoren für den Erfolg der rhythmuschirurgischen Behandlung sind. Es bestätigt die mehrheitlichen Feststellungen der Arbeitsgruppen, die ein biatriales Vorgehen gewählt hatten (CHEN, 2005; GILLINOV, 2005 B; GILLINOV, 2006; KIM, 2007). In den Studien, in denen eine linksatriale Ablation durchgeführt wurde, war dies bislang noch nicht nachgewiesen worden (MANASSE, 2003; FAYAD, 2005). Eine Erklärung hierfür mag sein, dass beispielsweise Manasse et al. mehrere verschiedene Läsionsmuster zur linksatrialen Ablation verwendeten (MANASSE, 2003), was das Ergebnis stärker als präoperative Faktoren beeinflusst haben könnte. So sind die isolierte Ablation der Pulmonalvenen und linksatriale Läsionsmuster, die keine

Läsion zum Mitralklappenring umfassen, weniger effektiv in der Behandlung des permanenten Vorhofflimmerns (GILLINOV, 2006).

Anhand der Kaplan-Meier-Statistik wurde in dieser Arbeit aufgezeigt, dass Patienten mit einer Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns unter oder bis zu 24 Monaten eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit haben, nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, als Patienten mit einem präoperativ über 24 Monate bestehenden Vorhofflimmern. Ähnlich verhält es sich bei der Größe des präoperativen linksatrialen Diameters. Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter unter oder bis zu 50 Millimetern haben eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, als Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter über 50 Millimetern. Bei Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter über 60 Millimetern sinkt die Wahrscheinlichkeit, nach linksatrialer Ablation vorhofflimmerfrei zu sein, sogar auf unter 40 %.

Die Frage, bis zu welcher Vorhofgröße respektive welcher Dauer des Vorhofflimmerns eine chirurgische Therapie sinnvoll ist, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden. Halkos et al. ermittelten für Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter von oder über 60 Millimetern eine signifikant niedrigere Rate an Freiheit von Vorhofflimmern nach Ablation im Vergleich zu Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter unter 60 Millimetern (HALKOS, 2005). Topkara und Kollegen stellten ebenfalls fest, dass ein vergrößerter linker Vorhof von über 60 Millimetern das Ergebnis eines rhythmuschirurgischen Eingriffs beeinflusst (TOPKARA, 2006 B). Mithilfe einer Diskriminanzanalyse fanden Chen et al. bei Patienten mit Mitralklappenerkrankungen heraus, dass die Sinusrhythmus-Konversionsrate nach Ablation bei Patienten mit einem präoperativen linksatrialen Diameter über 56,8 Millimetern oder einer Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns über 66 Monaten signifikant geringer ist als bei Patienten mit geringeren Werten für den präoperativen linksatrialen Diameter oder die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns (CHEN, 2005). Diese konkreten Werte hängen jedoch stark von der kardialen Grunderkrankung ab. So konnte aufgrund der sehr großen Heterogenität der Patienten der vorliegenden Studie bezüglich der kardialen Grunderkrankungen kein Trennwert gefunden werden.

Die Ablationsergebnisse bei Patienten mit einem präoperativ stark vergrößertem linken Vorhof und respektive oder einer langen Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sind vermutlich stark mit den pathophysiologischen Veränderungen des Vorhofmyokards, die mit Vorhofflimmern einhergehen, assoziiert. Den elektrophysiologischen Veränderungsprozessen folgt ein zunehmender Verlust der Kontraktilität des Vorhofmyokards. Durch die Abnahme der

Kontraktilität wird die Dilatation der Vorhöfe begünstigt, was das strukturelle Remodelling zunehmend vorantreibt. Je länger das Vorhofflimmern besteht, desto ausgeprägter sind diese Veränderungsprozesse und desto schwieriger ist ihre Rückbildung und damit eine erfolgreiche rhythmuschirurgische Behandlung mit Wiederherstellung des Sinusrhythmus sowie einer mechanischen Vorhofkontraktion zu erreichen. Eine linksatriale Reduktionsplastik kann deshalb bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem stark vergrößerten, linken Vorhof den Erfolg einer Ablationsbehandlung verbessern (SCHERER, 2006; SCHERER, 2007).

4.3 Schlussfolgerungen und Limitationen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in dieser Studie die linksatriale, endokardiale Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs als ein effektives, schnelles und sicheres Verfahren zur Behandlung von kontinuierlichem Vorhofflimmern darstellte. Die intraoperative Ablationsprozedur war mit keinen Komplikationen verbunden und führte bei über zwei Drittel der Patienten zu Sinusrhythmus.

Die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns und der präoperative linksatriale Diameter stellten sich als unabhängige Faktoren heraus, die die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs vorhersagen können. Eine Ablationsprozedur sollte folglich bei Patienten mit Vorhofflimmern frühzeitig in Erwägung gezogen werden, um das Ausmaß an Schädigungen des Vorhofmyokards durch länger bestehendes Vorhofflimmern und der daraus resultierenden funktionellen Beeinträchtigung des Herzens gering zu halten sowie die Erfolgsaussichten der Ablationsbehandlung zu erhöhen.

Anzumerken ist, dass die Ablationsprozeduren in dieser Studie mit 2 verschiedenen Technologien, in Abhängigkeit von Verfügbarkeit und nach dem persönlichen Ermessen des Operateurs, durchgeführt wurden. Jedoch zeigten frühere Arbeiten, die die Resultate der Ablation mit Mikrowellenenergie und Radiofrequenzenergie untereinander verglichen, keine signifikanten Unterschiede in der Erfolgsrate der beiden Verfahren (WISSER, 2004; TOPKARA, 2006 A).

Die chirurgischen Eingriffe wurden in dieser Studie von insgesamt 7 verschiedenen Operateuren vorgenommen, wobei alle Operateure die Ablation endokardial und linksatrial mit einem identischem Läsionsmuster durchführten. Ein Einfluss der Erfahrungheit des einzelnen Operateurs auf das Resultat der Ablation wäre denkbar, jedoch konnten Grubitzsch et al. keinen Zusammenhang zwischen der Erfahrungheit des Operateurs und der postoperativen

Sinusrhythmus-Konversionsrate sowie der postoperativen Morbidität und Letalität finden (GRUBITZSCH, 2007). Eine mögliche Verfälschung des Ablationsergebnisses aufgrund verschiedener Operateure ist folglich unwahrscheinlich.

Der postoperative Herzrhythmus der Patienten wurde zur Entlassung sowie nach 3, 6 und 12 Monaten im Rahmen der Nachuntersuchungen erfasst. Durch diese Untersuchungsabstände konnte bei den Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern im Nachuntersuchungszeitraum wiederauftrat, nicht der exakte Zeitpunkt des Eintretens des Vorhofflimmerns, sondern nur der Umstand, dass das Ereignis eingetreten war, festgestellt werden. Zwischenzeitliche Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern konnten ebenso nicht erfasst werden. Allerdings schafft die postoperative Rhythmusüberwachung durch ein 7-Tage-EKG auch keine lückenlose Kontrolle. Ein kontinuierliches Rhythmusmonitoring zum Beispiel mit implantierbaren Ereignisrekordern wäre erforderlich, ist aber durch den damit einhergehenden zeitlichen, organisatorischen und finanziellen Aufwand zur Zeit nicht zu realisieren.

4.4 Ausblick

Die chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns insbesondere bei gleichzeitiger Indikation zu einem kardiochirurgischen Eingriff hat sich in vielen Zentren als Routineverfahren etabliert. Dies erklärt sich durch die hohe Effektivität moderner Ablationsverfahren sowie durch deren Einfachheit, Verfügbarkeit und deren stetige Optimierung. Die Effektivität, Praktikabilität und Sicherheit von neuen Ablationstechnologien wie Ultraschall sowie von kürzlich entwickelten Verfahren, die ein thorakoskopisches und minimal invasives Vorgehen ermöglichen, werden in Zukunft zu untersuchen sein. Auch gilt es, die Weiterentwicklung interventioneller Katheterablationsverfahren zu berücksichtigen und deren Erfolge insbesondere den thorakoskopischen und minimal invasiven Verfahren gegenüberzustellen. Denn die Behandlung des isolierten Vorhofflimmerns wird mit zunehmender Praktikabilität und Sicherheit der Verfahren zukünftig an Bedeutung gewinnen. Die Ablationsverfahren werden auch weiterhin in Relation zu den pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zu setzen sein. Ebenso werden in der Behandlung des Vorhofflimmerns aktualisierte pathophysiologische Erkenntnisse zu berücksichtigen sein. Intraoperative Mappingverfahren oder eine Kombination aus chirurgischem Eingriff und Kathetermappingverfahren werden vermutlich an Bedeutung gewinnen. Eine erfolgreichere Behandlung von Vorhofflimmern wird nur möglich sein, wenn für

jeden Patienten individuell unter Abschätzung aller vorliegenden Einfluss- und Risikofaktoren die bestmögliche Therapiestrategie gefunden wird.

5 Zusammenfassung

Die chirurgische Behandlung des kontinuierlichen Vorhofflimmerns oft mit begleitenden kardiochirurgischen Eingriffen hat sich als erfolgreiche Therapiemethode etabliert. Dieser Erfolg ist sowohl der Pionierarbeit von Cox und seiner Entwicklung der „cut-and-sew“-Maze-Prozedur als auch der Einführung moderner Ablationstechnologien wie Radiofrequenzenergie oder Mikrowellenenergie, die gleichwertige und sichere Alternativen zur „cut-and-sew“-Technik darstellen, zu verdanken. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren nach präoperativen Faktoren, die den Erfolg der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns durch „cut-and-sew“-Maze-Operation oder biatriale Ablation als Begleitprozedur meist zu Mitralklappeneingriffen beeinflussen, gesucht. Offen blieb die Frage, wie es sich für die linksatriale Ablation verhielt. Durch die vorliegende Arbeit sollten präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach begleitender linksatrialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs identifiziert werden.

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2005 unterzogen sich 162 konsekutive Patienten mit kontinuierlichem Vorhofflimmern sowie strukturellen Herzerkrankungen in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte einem operativen Eingriff am Herzen kombiniert mit einer intraoperativen, linksatrialen Ablation mit Mikrowellenenergie (AFx[®] Flex 4 der Firma Guidant GmbH & Co. Medizintechnik KG, Gießen) oder Radiofrequenzenergie (Cardioablate[®] der Firma Medtronic GmbH, Düsseldorf). Die Erhebung der Daten erfolgte präoperativ, perioperativ, am Entlassungstag sowie nach 3, 6 und 12 Monaten im Rahmen der Nachuntersuchung. Kategoriale Variablen wurden zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten ohne Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mittels Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen, metrische Variablen mit dem t-Test nach Student oder dem U-Test nach Mann-Whitney. Verbundene Variablen wurden mittels gepaartem t-Test oder Wilcoxon-Test verglichen. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation herauszufinden. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als Hinweis auf statistische Signifikanz angesehen.

Das Alter des Patientenkollektivs betrug $69 \pm 8,7$ Jahre und die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns $62 \pm 87,7$ Monate. An Mitralklappenerkrankungen litten 59,3 % der Patienten ($n = 96$), an Aortenklappenerkrankungen 32,7 % ($n = 53$), an Trikuspidalklappeninsuffizienz 7,4 % ($n = 12$) sowie an koronarer Herzkrankheit 53,1 % ($n = 86$). Kombinierte kardiale

Erkrankungen hatten 45,1 % der Patienten (n = 73). Bei 29,6 % der Patienten (n = 48) traten im perioperativen Verlauf als perioperative Morbidität definierte Ereignisse auf, 8 Patienten (4,9 %) verstarben perioperativ. Morbidität und Letalität waren in keinem Fall durch die Ablationsprozedur bedingt. Sinusrhythmus bestand bei 58 % der Patienten (n = 89) zum Zeitpunkt der Entlassung. Im Nachuntersuchungszeitraum traten bei 25 Patienten (18,1 %) als Morbidität im Nachuntersuchungszeitraum definierte Ereignisse im Zusammenhang mit der kardialen Grunderkrankung oder dem kardialen Eingriff auf, 12 Patienten (7,4 %) verstarben. Sinusrhythmus bestand 3 Monate nach dem operativen Eingriff bei 74 % der Patienten (n = 75), nach 6 Monaten bei 64 % (n = 63) und nach 12 Monaten bei 69 % (n = 57). Bei den Nachuntersuchungsdaten ergaben sich zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus (n = 93) und den Patienten ohne Sinusrhythmus (n = 45) zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung signifikante Unterschiede für das postoperative NYHA (New York Heart Association) Stadium ($p = 0,028$) und den postoperativen linksatrialen Diameter, der bei den Patienten mit Sinusrhythmus $42 \pm 5,7$ Millimeter betrug und bei den Patienten ohne Sinusrhythmus bei $45 \pm 8,0$ Millimetern lag ($p = 0,017$). Von den Patienten mit Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung hatten 81,7 % (n = 76) eine mechanische Vorhoffkontraktion. Durch eine multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns ($p < 0,001$) sowie der präoperative linksatriale Diameter ($p = 0,017$) als unabhängige Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation ermittelt. Die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns betrug $41 \pm 51,6$ Monate für die Patienten mit Sinusrhythmus und $105 \pm 128,1$ Monate für die Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern nach Ablation wieder auftrat ($p = 0,001$). Der präoperative linksatriale Diameter lag bei $49 \pm 7,8$ Millimetern bei den Patienten mit Sinusrhythmus und bei $52 \pm 9,0$ Millimetern bei den Patienten, bei denen persistierendes Vorhofflimmern nach Ablation wieder auftrat ($p = 0,050$).

Die Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie der präoperative linksatriale Diameter haben als unabhängige Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs. Die Erfolgsaussichten der chirurgischen Behandlung des kontinuierlichen Vorhofflimmerns sinken mit längerer Dauer des präoperativen Vorhofflimmerns sowie größerem, präoperativen linksatrialen Diameter.

6 Literaturverzeichnis

Ad N, Pirovic EA, Kim YD, et al. Observations on the perioperative management of patients undergoing the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:63-67.

Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton, 1985:265-75.

Allessie MA, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991:387-93.

Arcidi JM Jr, Doty DB, Millar RC. The Maze procedure: the LDS Hospital experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:38-43.

Ballaux PK, Geuzebroek GS, Defauw JJ, van Hemel NM. The Maze operation as a surgical treatment of atrial fibrillation. *Acta Chir Belg* 2005;105:359-64.

Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1029-35.

Bayes de Luna A, Bayes Genis A, Guindo J, et al. Mechanisms favoring and triggering atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:19-25.

Bellet S. *Clinical disorders of the heart beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1971:223-33.

Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1050-56.

Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Ramdat Misier AR, Wellens HJJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089-95.

Bozdogan H. Akaike's Information Criterion and recent developments in information complexity. *J Math Psychol* 2000;44:62-91.

Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency Maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest* 2004;125:2129-34.

- Chen MC, Chang JP, Chang HW, et al. Clinical determinants of sinus conversion by radiofrequency Maze procedure for persistent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant mitral valvular surgery. *Am J Cardiol* 2005;96:1553-57.
- Chiappini B, Martín-Suàrez S, LoForte A, Arpesella G, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Cox/Maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: a comparative study. *Ann Thorac Surg* 2004;77:87-92.
- Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-83.
- Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RDB, Lappas DG. Modification of the MAZE procedure for atrial flutter and atrial fibrillation: I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:473-84.
- Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000;12:15-19.
- Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Europace* 2004;5:S20-29.
- Dobrev D. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz* 2006;31:108-12.
- Doll N, Fabricius AM, Gummert JF, et al. Die chirurgische Behandlung des therapierefraktären Vorhofflimmerns. *Z Kardiol* 2003;92:712-20.
- Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998;82:10N-17N.
- Falk RH. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-78.
- Fayad G, Le Tourneau T, Modine T, et al. Endocardial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: effect on cardiac rhythm, atrial size, and function. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1505-11.
- Fritz MKH, Deneke T, Reber D, Keyhan Falsafi MA, Laczkovics AM. Bedeutung der Rhythmuschirurgie für die Behandlung des Vorhofflimmerns. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A1965-70.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology

Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:104-11.

Geidel S, Lass M, Boczor S, Kuck KH, Ostermeyer J. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation during heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:160-65.

Geidel S, Ostermeyer J, Laß M, et al. Permanent atrial fibrillation ablation surgery in CABG and aortic valve patients is at least as effective as in mitral valve disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:91-95.

Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1239-40.

Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2210-17.

Gillinov AM, Wolf RK. Surgical ablation of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:169-77.A.

Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox Maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1653-60.B.

Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;82:502-14.

Gillinov AM. Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38:618-23.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-75.

Grubitzsch H, Beholz S, Dohmen PM, Dushe S, Liu J, Konertz W. Concomitant ablation of atrial fibrillation: are results associated with surgeon's experience? *J Card Surg* 2007;22:300-5.

Guden M, Akpınar B, Caynak B, et al. Left versus bi-atrial intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified Maze procedure for atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:252-58.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.

Halkos ME, Craver JM, Thourani VH, et al. Intraoperative radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:210-16.

Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1503-5.

Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.

Izumoto H, Kawazoe K, Eishi K, Kamata J. Medium-term results after the modified Cox/Maze procedure combined with other cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:25-29.

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-76.

Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw JAMT, et al. Results of Maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1559-67.

Kamata J, Kawazoe K, Izumoto H, et al. Predictors of sinus rhythm restoration after Cox Maze procedure concomitant with other cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;64:394-98.

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.

Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-65.

Kim YH, Lee SC, Her AY, et al. Preoperative left atrial volume index is a predictor of successful sinus rhythm restoration and maintenance after the Maze operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:448-53.

Knaut M, Tugtekin SM, Jung F, Matschke K. Microwave ablation for the surgical treatment of permanent atrial fibrillation - a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:742-46.

Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D, et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:772-80.

- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
- Lammers WJ, Allessie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz* 1993;18:1-8.
- Le Heuzey JY, Copie X, Henry P, et al. Mechanisms of atrial fibrillation: recent advances. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:41-45.
- Lewis T, Drury AN, Iliescu CC. Further observations upon the state of rapid re-exciations of the auricles. *Heart* 1921;8:311-40.
- Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. 3rd ed. London: Shaw & Sons, 1925:319-74.
- Lim SL, Chua YL. Surgery for atrial fibrillation. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:432-36.
- Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-83.
- Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol* 1997;273:H805-16.
- Lönnérholm S, Blomström P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomström-Lundqvist C. Effects of the Maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607-11.
- Mack CA, Milla F, Ko W, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using argon-based cryoablation during concomitant cardiac procedures. *Circulation* 2005;112:1-6.
- Manasse E, Gaita F, Ghiselli S, et al. Cryoablation of the left posterior atrial wall: 95 patients and 3 years of mean follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:731-40.
- Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194-99.
- Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535-40.
- Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2001;103:2631-36.

- Mansour M. Highest dominant frequencies in atrial fibrillation. A new target for ablation? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1408-9.
- Mantovan R, Raviele A, Buja G, et al. Left atrial radiofrequency ablation during cardiac surgery in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1289-95.
- McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D 3rd. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:25-29.
- Melo JQ, Santiago T, Gouveia RH, Martins AP. Atrial ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: principles and limitations. *J Card Surg* 2004;19:207-10.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-48.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
- Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-88.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
- Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:919-27.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
- Navia JL, Gillinov AM, McCarthy PM. Curative surgery for atrial fibrillation. Current status and minimally invasive approaches. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:155-68.
- Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803-9.

- Pasic M, Bergs P, Müller P, et al. Intraoperative radiofrequency Maze ablation for atrial fibrillation: the Berlin modification. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1484-91.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661-89.
- Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:965-72.
- Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive developing of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833-42.
- Scherer M, Therapidis P, Miskovic A, Moritz A. Left atrial size reduction improves the sinusrhythm conversion rate after radiofrequency ablation for continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:34-38.
- Scherer M, Therapidis P, Wittlinger T, Miskovic A, Moritz A. Impact of left atrial size reduction and endocardial radiofrequency ablation on continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery: three-year results. *J Heart Valve Dis* 2007;16:126-31.
- Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003;107:1433-39.
- Schotten U, Dobrev D, Kirchhof P, Kääb S, Lewalter T, Goette A. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A1743-48.
- Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, et al. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:475-80.
- Sie HT, Beukema WP, Ramdat Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Wellens HJJ. The radiofrequency modified Maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:443-47.

- Stulak JM, Dearani JA, Sundt TM, et al. Superiority of cut-and-sew technique for the Cox Maze procedure: comparison with radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1022-27.
- Sueda T, Nagata H, Orihashi K, et al. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1070-75.
- Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP. Midterm results after the Mini-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:306-11.
- Takami Y, Yasuura K, Takagi Y, et al. Partial Maze procedure is effective treatment for chronic atrial fibrillation associated with valve disease. *J Card Surg* 1999;14:103-8.
- The Consensus Study Group: effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Topkara VK, Williams MR, Barili F, et al. Radiofrequency and microwave energy sources in surgical ablation of atrial fibrillation: a comparative analysis. *Heart Surg Forum* 2006;9:E614-17.A.
- Topkara VK, Williams MR, Cheema FH, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation: the Columbia Presbyterian Experience. *J Card Surg* 2006;21:441-48.B.
- Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67-74.
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.
- Watson T, Lip GYH. Management of atrial fibrillation. *Herz* 2006;31:849-56.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- Williams MR, Steward JR, Bolling SF, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1939-44.
- Williams MR, Garrido M, Oz MC, Argenziano M. Alternative energy sources for surgical atrial ablation. *J Card Surg* 2004;19:201-6.

Wisser W, Khazen C, Deviatko E, et al. Microwave and radiofrequency ablation yield similar success rates for treatment of chronic atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1011-17.

Anhang

Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Die folgende Ausgabe des Statistikprogramms zeigt die schrittweise Vorwärts- sowie schrittweise Rückwärtsselektion der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant getesteten Variablen.

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	24,1%
	Zensiert	76	46,9%
	Insgesamt	115	71,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	47	29,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	47	29,0%
Insgesamt		162	100,0%

a. Abhängige Variable: Vorhofflimmerfreie Zeit in Monaten

Block 0: Anfangsblock

Variablen nicht in der Gleichung^a

	Score	df	Signifikanz
Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	15,054	1	,000
Linksatrialer Diameter (in mm)	5,110	1	,024
Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	17,075	1	,000

a. Chi-Quadrat-Residuen= 20,470 bei 3 df Sig. = ,000

Block 1: Methode = Vorwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)**Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^{c,d}**

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
		Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1 ^a	346,235	17,075	1	,000	10,733	1	,001	10,733	1	,001
2 ^b	342,511	20,470	2	,000	3,723	1	,054	14,456	2	,001

a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter

b. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 2: Linksatrialer Diameter (in mm)

c. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 356,968

d. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Vorwärts schrittweise (Likelihood Ratio)

Variablen in der Gleichung

Schritt	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
							Untere	Obere	
1	Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	,000	,000	15,586	1	,000	1,000	1,000	1,000
2	Linksatrialer Diameter (in mm)	,036	,018	4,004	1	,045	1,037	1,001	1,075
	Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	,000	,000	14,046	1	,000	1,000	1,000	1,000

Variablen nicht in der Gleichung^{a,b}

Schritt	Score	df	Signifikanz	
1	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	,088	1	,766
	Linksatrialer Diameter (in mm)	3,981	1	,046
2	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	,898	1	,343

a. Chi-Quadrat-Residuen= 4,893 bei 2 df Sig. = ,087

b. Chi-Quadrat-Residuen= ,898 bei 1 df Sig. = ,343

Modell bei entferntem Term

Term entfernt	Verlust-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1 Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	10,733	1	,001
Schritt 2 Linksatrialer Diameter (in mm)	3,723	1	,054
Schritt 2 Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	9,731	1	,002

Block 2: Methode = Rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^{c,d}

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
		Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1 ^a	341,727	20,470	3	,000	,785	1	,376	,785	1	,376
2 ^b	341,839	20,091	2	,000	,112	1	,738			

a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)

b. Variable entfernt in Schritt Nr. 2: Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter

c. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 356,968

d. Beginnen mit Block-Nr. 2. Methode = Rückwärts schrittweise (Likelihood Ratio)

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
							Untere	Obere	
Schritt 1	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	,007	,008	,873	1	,350	1,007	,992	1,022
	Linksatrialer Diameter (in mm)	,047	,022	4,778	1	,029	1,048	1,005	1,093
	Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmers*Linksatrialer Diameter	,000	,000	,115	1	,735	1,000	1,000	1,000
Schritt 2	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	,004	,001	14,669	1	,000	1,004	1,002	1,007
	Linksatrialer Diameter (in mm)	,043	,018	5,722	1	,017	1,044	1,008	1,082

Modell bei entferntem Term

Term entfernt	Verlust-Ch i-Quadrat	df	Signifikanz	
Schritt 1	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	,785	1	,376
	Linksatrialer Diameter (in mm)	4,416	1	,036
	Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmers*Linksatrialer Diameter	,112	1	,738
Schritt 2	Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	10,404	1	,001
	Linksatrialer Diameter (in mm)	5,298	1	,021

Variablen nicht in der Gleichung^a

	Score	df	Signifikanz	
Schritt 2	Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmers*Linksatrialer Diameter	,115	1	,734

a. Chi-Quadrat-Residuen= ,115 bei 1 df Sig. = ,734

Überlebenstabelle

Zeit	Grundwert für kumulative Hazardrate	Am Mittelwert der Kovariaten		
		Überlebens analyse	SE	Kumulative Hazardrate
,0	,020	,796	,032	,228
1,5	,023	,769	,035	,263
3,0	,026	,739	,037	,302
4,5	,034	,679	,042	,388
6,0	,039	,642	,045	,444

Kovariaten-Mittelwerte

	Mittelwert
Dauer des Vorhofflimmers (in Monaten)	61,835
Linksatrialer Diameter (in mm)	50,122
Interaktionsvariable Dauer des Vorhofflimmerns*Linksatrialer Diameter	3098,417

Multivariates Cox-Regressionsmodell

Die folgende Ausgabe des Statistikprogramms zeigt das multivariate Cox-Regressionsmodell mit den präoperativen Variablen Dauer des Vorhofflimmerns und linksatrialer Diameter (Methode = Einschluss).

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse	Ereignis ^a	39	24,1%
verfügbare	Zensiert	76	46,9%
Fälle	Insgesamt	115	71,0%
Nicht	Fälle mit fehlenden Werten	47	29,0%
verwendete	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
Fälle	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	47	29,0%
Insgesamt		162	100,0%

a. Abhängige Variable: Vorhofflimmerfreie Zeit in Monaten

Block 0: Anfangsblock

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

-2
Log-Likelihood
356,968

Block 1: Methode = Einschluss

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^{a,b}

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
341,839	20,091	2	,000	15,129	2	,001	15,129	2	,001

a. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 356,968

b. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluss

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	,004	,001	14,669	1	,000	1,004	1,002	1,007
Linksatrialer Diameter (in mm)	,043	,018	5,722	1	,017	1,044	1,008	1,082

Überlebenstabelle

Zeit	Grundwert für kumulative Hazardrate	Am Mittelwert der Kovariaten		
		Überlebens analyse	SE	Kumulative Hazardrate
,0	,020	,796	,032	,228
1,5	,023	,769	,035	,263
3,0	,026	,739	,037	,302
4,5	,034	,679	,042	,388
6,0	,039	,642	,045	,444

Kovariaten-Mittelwerte

	Mittelwert
Dauer des Vorhofflimmerns (in Monaten)	61,835
Linksatrialer Diameter (in mm)	50,122

Selbständigkeitserklärung

Ich, Christian Grabow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Präoperative Prädiktoren für die Zeit bis zum Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach linksatrialer Ablation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich vielmals bei Herrn PD Dr. med. S. Beholz, stellvertretender Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte.

Herrn Dr. H. Grubitzsch, Oberarzt in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte, gilt mein besonderer Dank für die stets zuverlässige Betreuung und Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Dipl. Soz. H. Orawa aus dem Institut für medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Campus Mitte für seine hilfreichen Kommentare zu meinen Fragen bezüglich der statistischen Analyse.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Publikationsliste

Teilergebnisse dieser Dissertation wurden in dem unten genannten Artikel veröffentlicht:

Grubitzsch H, Grabow C, Orawa H, Konertz W. Factors predicting the time until atrial fibrillation recurrence after concomitant left atrial ablation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;doi:10.1016/j.ejcts.2008.03.054.