

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Einfluss der präoperativen Dauer des Vorhofflimmerns auf den Erfolg  
der kombinierten MAZE/CABG-Operation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amani Suboh  
aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRACT DEUTSCH</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT ENGLISH</b> .....	<b>9</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>2. VORHOFFLIMMERN</b> .....	<b>11</b>
2.1 Definition und Klassifikation .....	11
2.1 Epidemiologie .....	12
2.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	12
2.3 Diagnostik .....	14
2.4 Komplikation und Mortalität .....	14
2.5 Risikoklassifikation .....	15
2.5.1 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC-Score .....	15
2.5.2 HAS BLED Score .....	16
2.5.3 EHRA-Score.....	16
<b>3 THERAPIE</b> .....	<b>17</b>
3.1 Medikamentöse Therapie.....	18
3.2 Interventionelle Therapie.....	19
3.3 Operative Therapie .....	19
3.3.1 COX-MAZE Operation .....	20
3.3.2 CABG Operation.....	21
<b>4 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN</b> .....	<b>22</b>
<b>5 METHODIK UND PATIENTEN</b> .....	<b>23</b>
5.1 Design der Studie.....	23
5.2 Patientenkollektiv.....	23
5.3 Erfassen der Patientendaten .....	24
5.4 Untersuchungsparameter.....	25
5.5 Operationsverfahren .....	26
5.5.1 Kombinierte MAZE/CABG-Operation.....	26

<b>5.6</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>28</b>
<b>6.1</b>	<b>Präoperative Daten .....</b>	<b>28</b>
6.1.1	Demographische Daten .....	28
6.1.2	Aufnahmebedingungen .....	29
6.1.3	Aufnahme EKG .....	29
6.1.4	Echokardiographischer Befund .....	30
6.1.5	Kardiale Vorerkrankungen .....	30
6.1.6	Nicht-kardiale Vorerkrankungen .....	31
6.1.7	Präoperative Medikation .....	35
<b>6.2</b>	<b>Intraoperative Daten .....</b>	<b>36</b>
6.2.1	Schnitt-Naht-Zeit, Aortenklemmzeit, Reperusionszeit .....	36
6.2.2	Tod intraoperativ .....	37
6.2.3	Rhythmus intraoperativ .....	37
<b>6.3</b>	<b>Postoperative Daten .....</b>	<b>37</b>
6.3.1	Rhythmus nach der MAZE/CABG-Operation .....	37
6.3.2	Erfolg der Konversion in SR nach Art des VHF zum letzten Zeitpunkt der Kontrolle .....	37
6.3.3	Erfolg der Konversion in SR nach Art des VHF im Verlauf des Follow up .....	38
<b>6.4</b>	<b>Sinusrhythmus versus Nicht-Sinusrhythmus .....</b>	<b>39</b>
6.4.1	Alter, Geschlecht und BMI .....	39
6.4.2	Echokardiographischer Befund .....	40
6.4.3	Kardiale Vorerkrankungen .....	41
6.4.4	Nicht-Kardiale Vorerkrankungen .....	41
6.4.5	Medikation .....	42
6.4.6	Mortalität .....	42
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>46</b>
<b>7.1</b>	<b>Diskussion der Methodik .....</b>	<b>46</b>
<b>7.2</b>	<b>Diskussion der präoperativen Daten .....</b>	<b>46</b>
7.2.1	Alter und Geschlecht .....	46
7.2.2	Body Mass Index (BMI) .....	47
7.2.3	Aufnahmebedingungen .....	48
7.2.4	Echokardiographie .....	48
7.2.5	EKG .....	49
7.2.6	Kardiale Vorerkrankungen .....	49
7.2.7	Nicht-kardiale Vorerkrankungen .....	49
7.2.8	Medikation .....	51
<b>7.3</b>	<b>Diskussion der intraoperativen Daten .....</b>	<b>51</b>
7.3.1	Rhythmus Intraoperativ .....	52
7.3.2	Mortalität .....	52
<b>7.4</b>	<b>Diskussion der postoperativen Daten .....</b>	<b>52</b>
7.4.1	Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom der Art des VHF .....	52
7.4.2	Sinusrhythmus .....	53
7.4.3	Mortalität .....	54

<b>8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>56</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>63</b>

## **Abstract Deutsch**

### **Hintergrund**

Vorhofflimmern (VHF) gehört zu den häufigsten kardialen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 1 - 2 %. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und liegt bei Patienten im Alter von 80 Jahren und älter bei 9 %. Folge dieser Rhythmusstörung können verschiedene Komplikationen sein wie Apoplex und Verschlechterung der Herzfunktion. Die modifizierte MAZE-Prozedur in Kombination mit einer Koronaren Bypass-Anlage (Coronary Artery Bypass Grafting-Operation - CABG) stellt eine operativ-therapeutische Möglichkeit dar, mit der Patienten, die unter KHK und VHF leiden, revaskularisiert und in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert werden können. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche Faktoren den therapeutischen Erfolg einer kombinierten CABG-MAZE-Operation beeinflussen und welche Rolle die Dauer des präoperativen VHF spielt.

### **Methoden**

In vorliegender klinischer Studie mit retrospektiv-deskriptivem Design wurde eine Gruppe 158 konsekutiv zwischen 2011 bis 2016 behandelter Patienten untersucht, die sich einer Kombinationsoperation aus CABG und MAZE unterzogen. Das VHF bestand paroxysmal (PAROXY-Gruppe n = 72; 45,6 %), persistent (PERSI-Gruppe n = 35; 22,2 %) und long-standing-persistent (LSP-Gruppe n = 51; 32,3 %). Die statistische Analyse erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests ( $p < 0,05$ ) sowie der uni-faktoriellen Varianzanalyse. Ergänzend wurde die Odds Ratio (OR) berechnet. Die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Kurve.

### **Ergebnisse**

In der PAROXY-Gruppe konnten 40 (55,6 %) Patienten durch die kombinierte CABG-MAZE-Prozedur in SR konvertiert werden. In den anderen Gruppen gelang die Konversion in SR lediglich bei 13 (37,1 %) Patienten der PERSI-Gruppe und 16 (31,4 %) Patienten der LSP-Gruppe mit signifikantem Unterschied zur PAROXY-Gruppe ( $p = 0,019$ ). Patienten mit einer präoperativen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) von größer 54 % sind häufiger in SR konvertiert. Beim Follow up nach 3 Jahren zeigte sich eine erfolgreiche Konversion vom VHF in den SR nach CABG-MAZE signifikant häufiger in der PAROXY-Gruppe (100%) verglichen mit 25% und 17% für die PERSI- und LSP-Gruppe.

Eine Niereninsuffizienz fand sich signifikant häufiger (OR 0,49;  $p = 0,034$ ) bei Patienten der PERSI- und LSD-Gruppe, wohingegen Alkohol-Abusus signifikant häufiger in der PAROXY-Gruppe vorkam (OR 6,0;  $p = 0,013$ ). Nikotin-Abusus (OR 2,98;  $p = 0,016$ ) und ein hoher Body-Mass-Index (BMI; OR 0,54;  $p = 0,028$ ) waren signifikant häufiger Patienten der LSP-Gruppe zugeordnet.

### **Schlussfolgerung**

Die MAZE-Prozedur in Kombination mit einer bei KHK indizierten CABG-Operation stellt eine gute operative Therapieoption dar, VHF in SR zu konvertieren. Paroxysmales VHF und eine gute RVEF scheinen sich günstig auf die Nachhaltigkeit der Konversionsrate auszuwirken. Patienten mit Niereninsuffizienz und anamnestischem Alkohol- und Nikotin-Abusus tragen ein erhöhtes Risiko, langfristig VHF zu entwickeln.

## **Abstract English**

### **Purpose**

Atrial fibrillation (AFib) is one of the most common diseases on elderly patients with a prevalence of 1-2%. The incidence of AFib rises by age and reaches highest value at the age of 80 years and older with 9%. AFib develops a growing cause of stroke and impaired heart function. The modified MAZE procedure is an option for surgical treatment of AFib. This in combination with coronary artery bypass grafting (CABG) can be offered to patients suffering from AFib and coronary artery disease (CAD). The present study focuses the correlation of patients' preoperative risk factors and therapeutic success of "AFib conversion into sinus rhythm (SR)" by combined CABG-MAZE-procedure.

### **Methods**

A Cohort of 158 patients suffering from CAD and AFib were consecutively operated on between 2011 and 2016 with combined CABG-MAZE procedure. Of those, 72 patients were found with paroxysmal AFib (PAROXY-group; 45.6 %), 35 patients with persistent AFib (PERSI-group; 22.2 %), and 51 patients with long-standing-persistent AFib (LSP-group; 32.3 %). Statistics were calculated by applying the chi-test and univariate ANOVA analysis. In addition, the odds ratio (OR) was calculated. The probability of survival was determined by using the Kaplan-Meier-Curve.

### **Results**

In the PAROXY-group 55.6 % of patients were converted to SR at the end of the CABG-MAZE procedure, while in the PERSI-group 13 (37.1 %) and the LSP-group 16 (31.4 %) only were free of AFib.

Patients with right ventricular ejection fraction (RVEF) higher than 54 % showed a better rate of conversion. When analyzed as a time-related event, freedom from recurrent AFib 3 years after the CABG-MAZE procedure was complete (100 %) for the PAROXY-group compared with 25% and 17 % for the PERSI- and LSP-group, respectively. Renal failure (OR 0.49;  $p = 0.034$ ) was significantly higher in the PERSI- and LSP-group, while alcohol abuse was higher in the PAROXY-group (OR 6.0;  $p = 0.013$ ). The rate of AFib in the LSP-group was 2.98 times

elevated in patients with a history of smoking ( $p = 0.016$ ) and high body-mass-index (BMI; OR 0,54;  $p = 0.028$ ).

### **Conclusion**

The combination of modified MAZE procedure with CABG may significantly improve the therapeutic outcome of patients suffering from combined CAD and AFib; particularly those patients with paroxysmally performing AFib and not-strongly reduced RVEF above 54 % will gain in this combined operation. Patients with renal failure, obesity, history of alcohol abuse and smoking are more likely to develop AFib in the long term.



## **1. Einleitung**

Vorhofflimmern (VHF) gilt mit einer Fallzahl von ca. fünf Millionen Menschen, als die am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung weltweit.

Dabei handelt es sich vorwiegend um eine Erkrankung des älteren Menschen. So ist die Inzidenz bei Kindern- und Jugendlichen bei unter 1 %, wohingegen die Fallzahl bei Patienten im Alter über 80 Jahre bei 9 % liegt (Psaty et al., 1997b, Krahn et al., 1995, Lloyd-Jones et al., 2004). Durch die steigenden Lebenserwartungen und Überlebensraten nach Komplikationen rechnet man mit einer deutlichen Prävalenzerhöhung in den nächsten 20 Jahren (Psaty et al., 1997b).

Neben dem Alter findet sich eine starke Assoziation mit dem Geschlecht. Multiple Studien belegen ein 1,5 mal höheres Erkrankungsrisiko in der männlichen Bevölkerung (Benjamin et al., 1994). Des Weiteren findet sich eine höhere Erkrankungsrate in der weißen Bevölkerung als in der schwarzen Bevölkerung (Henry and Ad, 2014).

Die schwerwiegendsten Folgen des VHF sind Schlaganfälle und Thrombembolien, woraus sich eine hohe Rate an Morbidität und Mortalität ergibt (Gajewski, J. & Singer 1981). Das relative Mortalitätsrisiko liegt bei 1,5 für Männern und 1,9 für Frauen (Wolf et al., 1991). Henry et al. beschreiben VHF als die Ursache für einen von vier Schlaganfällen in der älteren Bevölkerung. Paroxysmales Vorhofflimmern wird bei einer Inzidenz von 10 - 40 % als die häufigste Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben (LaPar et al., 2014, Perrier et al., 2017).

So ist die Effizienz von konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten ein entscheidender Gegenstand in der Forschung und soll in dieser Arbeit für die verschiedenen Einteilungen des VHF erarbeitet werden.

## **2. Vorhofflimmern**

### **2.1 Definition und Klassifikation**

Die erstmalige Vorstellung des VHF-Patienten beim Arzt gilt das Datum der Erstdiagnose des VHF. Dabei spielen Dauer und Intensität der Symptome bzw. der Begleiterkrankungen keine Rolle (E.D. et al 2010).

Die Einteilung kann nach elektrophysiologischen und klinischen Kriterien erfolgen. Letztere wird in dieser Arbeit nach den „European guidelines for the management of atrial fibrillation“ der "European Society of Cardiology" (ESC) wie folgt erläutert (Kirchhof et al., 2016a):

**Paroxysmales VHF:** endet üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Obwohl Paroxysmen von VHF bis zu 7 Tage oder sogar länger anhalten können, ist die Zeitdauer von 48 Stunden klinisch bedeutsam.

**Persistierendes VHF:** liegt vor, wenn VHF länger als 7 Tage andauert oder von einem Arzt mittels Medikamenten beendet wird.

**Lang anhaltend persistierendes VHF (long standing persistent = LSP):** dauert ein Jahr oder länger.

**Permanentes VHF:** liegt vor, wenn die Permanenz der Herzrhythmusstörung durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird. Hierbei werden vom Arzt keine weiteren Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle in Erwägung gezogen. Wird eine Frequenz-Kontrolle eingeleitet, bezeichnet man diese Form als lang anhaltend persistierendes VHF.

## 2.1 Epidemiologie

Durch die in den Industrieländern steigende Lebenserwartung und verbesserte Krankenversorgung hat sich die Prävalenz in den letzten Jahren stark erhöht. Mittlerweile leidet einer von 25 Menschen im Alter über 60 Jahre und einer von 10 Menschen im Alter über 80 Jahre an der Rhythmusstörung. Insgesamt sind weltweit 1 % der allgemeinen Bevölkerung und 6 % der Menschen im Alter über 65 Jahre betroffen (Cox, 2014). Bei den Menschen im Alter über 80 Jahre beträgt die Fallzahl 9 % (Go et al., 2001). Henry et al. sowie Krijthe et al. gehen von einer drei- bis fünffachen Erhöhung der Fallzahlen im Jahre 2050 aus.

## 2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

VHF ist mit verschiedener kardialer sowie nicht-kardialer Co-Morbidität assoziiert. Diabetes Mellitus (OR 1,4 für Männer und 1,6 für Frauen), Herzinsuffizienz (OR 4,5 für Männer und 5,9 für Frauen), Hypertonus (OR 1,5 für Männer und 1,4 für Frauen) wurden als signifikante Risikofaktoren für VHF ermittelt (Wolf et al., 1987). Hierbei findet sich ebenfalls eine Geschlechterdifferenz, da Männer häufiger in Folge eines myokardialen Infarktes (OR 1,4) VHF entwickeln, wohingegen bei Frauen die Herzinsuffizienz als häufigster Risikofaktor beschrieben wurde (Wolf et al., 1991, Psaty et al., 1997a).

Die am besten untersuchten Ursachen für die Entwicklung von akutem VHF sind der Myokardinfarkt (5 -10 % aller Patienten mit Infarkt) und kardio-thorakale Operationen mit

einem Risiko von 40 % (Donald et al. ). Klinisch manifestiert sich permanentes VHF bei Patienten mit langjährigem Hypertonus und KHK.

Patienten mit paroxysmalem VHF haben zu 50 % keine klinische Co-Morbidität, während die Prozentzahl mit der Dauer des VHF proportional bis auf 20 % sinkt.

Im Laufe der Jahre haben sich verschiedene biochemische, elektrophysiologische und genetische Erklärungsansätze etabliert, um die Pathophysiologie zur Entstehung des VHF verstehen und besser behandeln zu können. Hierbei spielt vor allem das Ectopic firing eine entscheidende Rolle, das eine Initiation elektrischer Impulse außerhalb des Sinusknotens beschreibt. Als Ursprungsort wurden in ca. 90 % der Fälle die Pulmonalvenen identifiziert (Abo-Salem et al., 2015).

Der von Schoels et al. beschriebene Grundgedanke über den Zusammenhang zwischen der Stabilität fibrillatorischer Rhythmen und das Vorhandensein einer kritischen Mindestmasse erregbaren Gewebes bildet den Grundbaustein für weitere Hypothesen zur Pathophysiologie des VHF (Schoels, 2002):

- Reentry Mechanismus

Der am besten untersuchte Patho-Mechanismus basiert auf der Vorstellung, dass sich VHF durch das Vorhandensein mehrerer Reentry-Kreise langfristig etabliert. Die daraus resultierende unkontrollierte Aktivierung des Vorhofs verhindert dessen Kontraktion. Kernaspekt dieser Überlegung ist die Dauer der Refraktärzeit, die für die Entstehung der Reentry-Kreise hauptsächlich verantwortlich ist, wodurch die Etablierung dieser Kreise im Gewebe begünstigt wird (Wakili et al., 2011), (Allessie et al., 2001).

- Atrial Remodeling

Experimentell erzeugtes VHF führt sowohl zu einer progressiven Verkürzung der artrialen Refraktärzeit als auch zum Verlust der Frequenzadaption. Dadurch erklärt sich der selbst aufrechterhaltende Charakter des VHF, initiiert durch eine zelluläre Überladung der Vorhofmyozyten mit Kalziumionen. Durch den steigenden Einstrom von Ionen kommt es zu einer Hemmung von L-Kalziumkanälen und daraus folgend eine Verkürzung des Aktionspotentials und damit zu einer Verringerung der effektiven Refraktärzeit (ERP), (Tsai et al., 2004). Zellulär zeigt sich dies durch die Akkumulation von Kollagen am zerstörten Parenchym. Dabei formt sich eine elektrische Barriere. Hierbei kommt es zu einem Zusammenspiel profibrotischer Mediatoren wie Angiotensin

II, platelet-derived tissue growth factor (PDGF) sowie TGF-beta 1. Die verstärkte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zeigt im Model eine vermehrte Anfälligkeit des Myokards für atriale Fibrose und VHF (Wakili et al., 2011, Tsai et al., 2004, Huang et al., 2011).

Dieser Zustand ist nach erfolgreicher Terminierung reversibel (Allessie et al., 2001).

#### - Genetische Prädisposition

Verschiedene Studien zeigten das Vorhandensein genetischer Komponenten für die Ausbildung von VHF. Hierbei spielen sowohl Variationen von Ionenkanälen als auch Polymorphismen des Angiotensinogen-Gens (Allel M235, Allel G-6, Allel G-217) sowie Insertions/Deletions-Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE) eine Rolle. Durch „Linkage“-Analysen werden auf Chromosom 10q (10q22-24), 6q (6q14-16) und 5p (5p6) die dafür verantwortlichen Genloki vermutet. Bis dato gibt es noch keine genauen Daten bzgl. der Häufigkeit der genetischen Prädisposition bei VHF (Allessie et al., 2001, Brugada et al., 1997).

### **2.3 Diagnostik**

Laut der ESC wird VHF nach folgenden diagnostischen Kriterien definiert (Kirchhof et al., 2016b):

- Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle, das heißt, die RR-Intervalle folgen nicht einem sich wiederholenden Muster.
- Es gibt keine eindeutig abgrenzbaren p-Wellen im EKG. Scheinbar reguläre elektrische Aktivität kann in einigen EKG-Ableitungen sichtbar sein.
- Die Vorhof-Zykluslänge (wenn abgrenzbar), d.h. das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen, ist typischerweise variabel und kleiner als 200 ms (Frequenz > 300/min)

### **2.4 Komplikation und Mortalität**

VHF ist eine signifikante Ursache für Mortalität und Morbidität im Alter (Kannel et al., 1998, Krahn et al., 1995, Sankaranarayanan et al., 2015, Benjamin et al., 1998).

Dies ist zum einen bedingt durch zunehmende Fibrosierung des Vorhofgewebes sowie Entstehung und weitere Ausprägung der KHK im Alter; beide sind assoziiert mit der Entstehung von VHF (Kawaguchi et al., 1996, Benjamin et al., 1998). VHF bedingt den Verlust der atrialen

Pumpfunktion, sodass die aktive Füllung der Ventrikel entfällt (Allessie et al., 2001). Dadurch reduziert sich die kardiale Gesamt-Pumpfunktion um 20 bis 25 %.

Durch die reduzierte Pumpfunktion des Herzens kommt es zu körperlichen Einschränkungen in Form von Dyspnoe, Angina pectoris und Fatigue. Bei Herzinsuffizienz erhöht sich diastolisch langfristig der linksventrikuläre Druck, gleichzeitig vermindert sich das Schlagvolumen und die Kontraktilität. Weiterhin stellt VHF einen eigenständigen Risikofaktor für Demenz und kognitive Dysfunktionen dar, die mit einer gesteigerten Mortalität verbunden sind (Lin et al., 2018, Hart et al., 1998).

Menschen im Alter zwischen 55 - 94 Jahre mit VHF haben ein 1,5 - 1,9 höheres Mortalitätsrisiko als Menschen ohne VHF. Dies ist hauptsächlich bedingt durch Schlaganfall, eine der häufigsten Komplikationen von VHF (Odutayo et al., 2016). So werden 35 % der Patienten mit VHF im Laufe ihres Lebens einen Schlaganfall erleiden. Patienten mit zugrundeliegendem VHF haben bei Auftreten eines Schlaganfalls ein schlechteres Outcome als die Vergleichsgruppe ohne VHF (Hart et al., 1998, Steinberg et al., 2014, Cox, 2014).

## **2.5 Risikoklassifikation**

### **2.5.1 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

Mittels des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores wird anhand verschiedener Punkte (siehe Tab. 1) das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls evaluiert. Je nach Punktzahl wird eine therapeutische Prophylaxe mittels Cumarinen, direkter oraler Antikoagulation oder ASS empfohlen (Lin et al., 2018, Kirchhof et al., 2016b).

<b>Riskfactors</b>	<b>Points</b>
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age (> 75 years)	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Vascular disease	1
Age (65 - 74 years)	1
Gender category: female	1

**Tabelle 1:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Score nach den ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation, 2010 version

### 2.5.2 HAS BLED Score

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit VHF, die eine prophylaktische antikoagulative Therapie erhalten haben, hat sich in der Klinik der "Has Bled score" etabliert, der ähnlich wie der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Score aufgebaut ist. Abhängig von der Punktzahl ist eine regelmäßige medikamentöse Neuevaluation notwendig (Kirchhof et al., 2016b).

<b>Riskfactors</b>	<b>Points</b>
Hypertension	1
Abnormal renal/liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding tendency	1
Labile INR	1
Age > 65 years	1

**Tabelle 2:** HAS BLED Score nach den ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation, 2016 version

### 2.5.3 EHRA-Score

Der EHRA Score dient als Entscheidungshilfe für die Indikationsstellung zur rhythmuserhaltenden Therapie. Hierbei wird die Schwere der Symptome unter VHF kategorisiert

(siehe Tab. 3). Ab einem EHRA II wird eine Kombination von frequenzregulierender und rhythmisierender Therapie empfohlen (Kirchhof et al., 2016b).

<b>EHRA class</b>	<b>Explanation</b>
<b>EHRA I</b>	No symptoms
<b>EHRA II</b>	Mild symptoms normal daily activity not affected
<b>EHRA III</b>	Severe symptoms normal daily activity affected
<b>EHRA IV</b>	Disabling symptoms normal daily activity discontinued

**Tabelle 3:** EHRA score nach den ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation, 2016 version

### 3 Therapie

VHF gilt als große therapeutische Herausforderung sowohl in der ambulanten Versorgung als auch in der Klinik. Das therapeutische Ziel ist die Erlangung und langfristige Etablierung von Sinusrhythmus (SR). Hierbei wird die Rhythmus-Kontrolle als auch die Frequenz-Kontrolle bzw. -Begrenzung verfolgt (ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation, 2016 version). Gleichzeitig sind prophylaktische Maßnahmen gegen VHF-typische Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse zu ergreifen. Der Apoplex zählt zu den gefährdetsten Komplikationen (Joshabayev and Bolatbekov, 2016).

Als therapeutische Optionen haben sich medikamentöse, interventionelle und operative Maßnahmen etabliert (Abo-Salem et al., 2015). Als Prophylaxe gegen Apoplex bei VHF wird die medikamentöse Antikoagulation durchgeführt.

Die Konversion von VHF in SR wird angestrebt, um die unter 2.4 genannte pathophysiologische Kaskade zu stoppen bzw. umzukehren, und, um Symptome wie Angst und Erschöpfung, die mit der Herzrhythmusstörung vergesellschaftet sind, zu mindern. Gleichzeitig soll das Risiko von lebenslimitierenden Komplikationen sinken (Joshabayev and Bolatbekov, 2016). Bisher erweist sich keine der therapeutischen Anstrengungen als langfristig zufriedenstellend.

### 3.1 Medikamentöse Therapie

Hauptziel der medikamentösen Therapie bei VHF ist zum einen die Restauration des SR und diesen dann permanent zu etablieren. Neben der Rhythmus-Kontrolle ist die der Frequenz bzw. ihre Begrenzung und die Prävention thromboembolischer Ereignisse, s.o..

Der typische Patient mit unbehandeltem VHF kann ein Brady/Tachykardie-Syndrom mit einer zeitweise erniedrigten bzw. erhöhten Herzfrequenz (HF) von bis unter 40 bzw. über 160 Schläge/min entwickeln. "Unkontrolliert" wird VHF bezeichnet, wenn die HF scheinbar wahllos und plötzlich von brady- zu tachykard hin und her springt. Therapeutisch kommen  $\beta$ -Blocker, Digitalis und Calcium-Kanalblocker zum Einsatz (Aimo et al., 2018). Als Zielwert der Frequenz-Kontrolle wird ein Wert unter 110 Schläge/min angestrebt, bei belastenden Symptomen ein Wert von unter 80 Schläge/min. Mittel erster Wahl sind hierbei  $\beta$ -Blocker; alternativ werden Calcium-Kanalblocker vom Verapamil-Typ empfohlen. Scheitert eine Monotherapie mit einem dieser Substanzen, wird eine Kombination mit Digitalisglykosid oder Amiodaron empfohlen (Kirchhof et al., 2016b, Leonardi and Bissett, 2005).

Im Falle einer Bradyarrhythmia absoluta stehen Atropin und/oder eine temporäre Herzschrittmacher-Stimulation (transvenöser Einschwemmer) zur Verfügung; bei Extremformen des Brady/Tachykardie-Syndroms bei VHF kommt die kombinierte pharmakologisch-elektrische Kardioversion zum Einsatz (Kirchhof et al., 2016a). Bei all diesen Akut-Maßnahmen ist auf einen ausgeglichenen Elektrolyt-Haushalt mit vor allem hoch-normalem Kaliumspiegel im Serum zu achten. Hält VHF über 48 Stunden hinaus an, steigt das Thromboembolierisiko signifikant, weshalb eine zeitnahe Konversion in SR anzustreben ist. Gelingt diese Konversion in SR nicht, wird die Medikation mit Antikoagulantien begonnen. Damit lässt sich das Risiko eines Schlaganfalls um 61 % zu senken (Akhtar et al., 1998, Kirchhof et al., 2016a, Aimo et al., 2018). Mittel der Wahl ist Phenprocoumon oder Warfarin mit einem therapeutischen Ziel-INR von 2,0 - 3,0, worunter sich das Risiko für eine intrakranielle Blutungen kaum erhöht. Vergleichsweise schwächer wirkt hierbei Azetylsalizylsäure (ASS) und wird deshalb als Thromboembolie-Prophylaxe nicht mehr empfohlen (Akhtar et al., 1998, Aimo et al., 2018).

Der zeitnahe Einsatz von AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern zielt auf den zuvor (siehe 2.2) erwähnten Einfluss des RAAS-Systems auf Ausbildung und Permanenz des VHF ab. Auch die profibrotischen Mechanismen und histologisch nachweisbaren Umbauprozesse der atrialen Myozyten sind hiervon betroffen (Aimo et al., 2018, Tsai et al., 2004).



Therapeutisches Hauptziel bei VHF ist die Kardioversion in SR. Ajmalin, Amiodaron, Digitalis, Dronedaron, Flecainid, Metoprolol, Propafenon, Sotalol und Verapamil stehen als Wirkstoffe der pharmakologischen Gruppen der Vaughan-Williams-Klassifikation (hier in alphabetischer Reihenfolge) als medikamentöse Optionen zur kurz- bzw. mittelfristigen Rhythmuskontrolle zur Verfügung (Altman et al., 2014, Kirchhof et al., 2016a). Als Akutmaßnahme zur Kardioversion steht die elektrische Kardioversion in Form von biphasischem Gleichstrom über einen Defibrillator zur Verfügung (Kirchhof et al., 2016a). Der Erfolg wird hierbei von verschiedenen Faktoren wie unbehandelte Ursachen der Rhythmusstörung, fortgeschrittene Herzerkrankungen oder Störungen des Elektrolyt-Haushalts (hepatisch-metabolisch/nephrologisch/endokrinologisch bedingt) bestimmt.

Der medikamentöse Therapieversuch erwirkt häufig weder die Akut-Konversion in noch die Permanenz von SR, weshalb sich nicht-medikamentöse Interventionen etablieren.

### **3.2 Interventionelle Therapie**

Durch die unbefriedigenden Ergebnisse der pharmakologischen Therapieoptionen wurde nach effektiven, nicht-pharmakologischen Ansätzen gesucht, die einen langanhaltenden Erfolg versprechen (Roy et al., 2008, Akbarzadeh et al., 2015).

Hierbei haben sich interventionelle Katheter-geführte Möglichkeiten etabliert wie die Ablation am linken Vorhof, die mit einer Verödung sowohl des inneren und/oder des äußeren Gewebes verbunden ist. Die Verödung kann thermisch (heiß versus kalt) oder radio-elektromagnetisch erfolgen. Grundlage dieser Methodik ist die Isolation der Einmündungsstellen der Pulmonalvenen in das linke Atrium (LA) zur Eliminierung pathologischer elektrischer Impulse (Abo-Salem et al., 2015, Dunning et al., 2013, Altman et al., 2014).

### **3.3 Operative Therapie**

Die Indikation für chirurgische Therapien wird für Patienten gestellt, bei denen die maximalen medikamentösen und interventionellen Möglichkeiten ausgeschöpft und gescheitert sind oder bei denen durch die Chronifizierung der Erkrankung eine medikamentöse Therapie bekanntermaßen keinen Nutzen erbringen würde (Badhwar, 2016).

Hinzu kommt - laut Leitlinien der ESC - eine Indikationsstellung für eine begleitende chirurgische Therapie als Kombinationseingriff bei Patientin, die eine Empfehlung für eine Operation am offenen Herzen haben. Dies wird in den Leitlinien der ESC wie folgt formuliert:

“Maze surgery, preferably biatrial, should be considered in patients undergoing cardiac surgery to improve symptoms attributable to AF, balancing the added risk of the procedure and the benefit of rhythm control therapy. (Class of recommendation: IIa, Level of evidence: A); (Kirchhof et al., 2016a)“.

Als weiteres Argument für eine chirurgische Operation werden auftretende Symptome wie Dyspnoe und Erschöpfung angesehen, die vor allem zum Zeitpunkt der Rhythmusstörung auftreten. Zwar sind chronische Formen besser an diesen Zustand adaptiert, jedoch können die Symptome weiterhin die Lebensqualität stark einschränken (Abo-Salem et al., 2015, Dunning et al., 2013).

Trotz der ausgesprochenen Empfehlungen wird je nach Datenlage nur bei ca. 40 % der Patienten mit zutreffender Indikation eine chirurgische Operation vorgenommen. Als Ursache wird das mit kardiochirurgischen Eingriffen einhergehende Risiko angesehen (Jessurun et al., 2000, Kirchhof et al., 2016a, Badhwar, 2016).

### **3.3.1 COX-MAZE Operation**

Die Cox-Maze-Operation wurde erstmals 1987 vom Herzchirurgen James L. Cox beschrieben (Cox, 2014), (Badhwar, 2016). Dabei werden im linken und rechten Vorhof Schnittführungen durchgeführt, die beim erneuten Vernähen der durchgeführten Schnitte zur Isolierung einzelner Herzabschnitte führen und so die unkoordinierten Erregungen in bestimmte Bahnen lenken. Dabei wird gleichzeitig noch genug Depolarisation des Vorhofs zugelassen (Joshiyayev and Bolatbekov, 2016, Cui et al., 2008).

Diese Methode wurde in den letzten Jahren weiterentwickelt. So wurde die chirurgische Schnittführung der klassischen Cox-Maze Operation im Jahre 1996 durch die Hochfrequenzablation modifiziert, bei der die Schnitte durch Verödungslinien ersetzt werden (Henry and Ad, 2014). Kern des Prozederes ist die Isolierung und Verödung der Lungenvenen an ihrem Eintritt ins LA mittels Ablation am schlagenden Herzen durch Radiofrequenz oder Kryotechniken (Cox, 2014). Die chirurgisch durchgeführte Operation kann sowohl konventionell als offener operativer Eingriff oder minimal-invasiv, ggf. thorakoskopisch als „stand-alone“ Eingriff durchgeführt werden (Cui et al., 2008).

Die Indikation zur ergänzenden/kombinierten MAZE-Prozedur können die folgenden sein (Cox, 2014):

1. Die symptomatischen Patienten sprechen nicht auf medikamentöse Therapien an.

2. Ein VHF-Rezidiv nach Katheter basierter Ablationstherapie.
3. Keine Möglichkeit zur langfristigen Antikoagulation durch ein erhöhtes Blutungsrisiko.
4. Bei chronischem oder persistentem VHF
5. Bei bekannter Kardiomyopathie

Als relative Kontraindikationen für die modifizierte MAZE-Prozedur gelten (Cox, 2014, Altman et al., 2014):

1. Das Vorliegen von signifikanten linksventrikulären Dysfunktionen, die dem VHF nicht zugeschrieben werden
2. Kardiale sowie nicht-kardiale Erkrankungen, die allgemein ein erhöhtes Operationsrisiko mit sich bringen

Die Erfolgsrate wird in "Ein-Jahres-Freiheit-von-VHF" angegeben und beträgt zwischen 50 und 90 % je nach Studienlage, Co-Morbidität der Patienten und Operationstechnik (Badhwar, 2016, Henry and Ad, 2014, Weimar et al., 2011).

### **3.3.2 CABG Operation**

Das Prinzip der CABG-Operation beruht auf der vaskulären Überbrückung der koronaren Stenose mittels autologer Gefäße. Meist werden die Arteria thoracica interna (sog. Mammaria), Arteria radialis oder Vena saphena magna als auto-transplantierte Gefäße zum Umgehungskreislauf über eine Stenose genutzt, um die stenotisch bedingt reduzierte Herzdurchblutung zu steigern. Alternativ kann auch die Vena saphena parva oder - wie anekdotisch beschrieben - die Arteria gastroepiploica verwendet werden. Die Operation erfolgt entweder am cardioplegierten (on-pump-Technik; stillstand-Modus) oder am schlagenden Herzen mit (on-pump-Technik; beating empty-Modus) oder ohne (off-pump-Technik; beating working-Modus) Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Als Indikation zum CABG gilt eine hochgradige Stenose der Arteria coronaria sinistra (Hauptstammstenose), Koronare Dreifäßerkrankung (KHK-3) und eine schlechte Pumpfunktion des Ventrikels. Die Prognose bei Verwendung einer auto-transplantierten Arterie ist physiologisch bedingt günstiger als bei Verwendung einer auto-transplantierten Vene (Abad et al., 2018, Abo-Salem et al., 2015). Die Indikation zum CABG ist abzugrenzen gegen die Percutane Coronare Intervention (PCI) mit koronarer Angioplastie bzw. Platzierung einer koronaren Gefäßstütze (Stent), siehe SYNTAX-Score (Head et al., 2014).

Die myokardiale Ischämie gilt als häufigste Ursache von Arrhythmien allgemein (Clark et al., 1997). Somit stellen die CABG-Operation wie auch die PCI per se eine therapeutische Option für Patienten dar, die an einer KHK erkrankt sind und an Arrhythmien wie VHF leiden.

#### 4 Fragestellung und Hypothesen

Hauptfrage vorliegender Arbeit lautet: Welchen Einfluss hat die präoperative Dauer des VHF auf den Erfolg der kombinierten MAZE/CABG-Operation?

Zusätzliche Fragen stellen sich folgend:

- Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit paroxysmalem, persistentem und LSP-VHF?  
Durch unterschiedlich lang andauerndes VHF und Veränderungen im Vorhofgewebe kommt es möglicherweise zu einem schlechteren Ergebnis bei Patienten mit LSP-VHF. Bisherige Studienergebnisse zeigen für die Katheter-gestützte Ablation keine durchschlagende Erfolge (Di Biase et al., 2013). Die LA-Ablation hat bei Patienten mit paroxysmalem VHF ohne Zeichen einer strukturellen Herzerkrankung eine gute Erfolgsrate von ca. 80 % und wird als "first-line"-Therapie deklariert. (Akbarzadeh et al., 2015). Bei Patienten mit LSP-VHF war der Erfolg hingegen vergleichsweise schlecht (Di Biase et al., 2013).
- Welche kardialen Vorerkrankungen bedingen eine Chronifizierung von VHF?  
Bis dato gibt es keine Daten bzgl. der Häufigkeit bestimmter Erkrankungen in einer der drei Klassifikationsgruppen. So gibt es hauptsächlich Daten über das Auftreten von kardialen Erkrankungen, die am häufigsten in Kombination mit VHF auftreten. Dazu gehören langjährige Hypertonie, Mitralklappeninsuffizienz und koronare Herzerkrankung (Wolf et al., 1991). Die für die vorliegende Arbeit untersuchten Erkrankungen werden nachfolgend in den präoperativen Daten genannt.
- Finden sich Faktoren, die das Outcome der Operation negativ beeinflussen?  
Laut der Studie von Feng-Chun Tsai et al. sind Faktoren wie Dauer des VHF, präoperative LA-Dimension/Geometrie, Pathologie der Mitralklappen und postoperatives LA-Re-Modeling die entscheidenden Faktoren, die den Erfolg der Cox-Maze Operation beeinflussen (Tsai et al., 2015).
- Welche nicht-kardialen Vorerkrankungen treten häufiger bei den verschiedenen Klassifikationen auf?

Studien nennen Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus als häufigste nicht-kardiale Vorerkrankungen bei VHF (Psaty et al., 1997b). Weitere Studien zeigen eine Hyperthyreose als häufigste extrakardiale Ursache für VHF mit einem fünffachen Risiko (Brandes et al., 2018). Wie zuvor erwähnt existieren bis heute kaum Erkenntnisse über die Häufung von nicht-kardialen Vorerkrankungen für die unterschiedlichen Klassen (Dauer des VHF) von VHF. Die für die vorliegende Arbeit untersuchten Erkrankungen werden nachfolgend in den präoperativen Daten genannt.

- Welche demographische Daten spielen eine Rolle für die Entwicklung von VHF in den jeweiligen Gruppen?

Allgemein gelten hohes Alter, männliches Geschlecht und Adipositas als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzrhythmusstörung (Brandes et al., 2018, Psaty et al., 1997a). Bis dato gibt es keine Daten bzgl. der Häufigkeit eines demographischen Wertes in einer der drei untersuchten Klassen.

- Welche Mortalität hat die MAZE/CABG-Operation?

Die Studienlage schwankt zwischen 1,4 und 3,4 %. Daten bzgl. der kombinierten MAZE/CABG gibt es bis dato, bezogen auf die Abhängigkeit der Dauer des VHF, nicht (Badhwar, 2016, Akbarzadeh et al., 2015, Lawrance et al., 2015).

## **5 Methodik und Patienten**

### **5.1 Design der Studie**

Das Design vorliegender Studie wurde angelegt als retrospektive und deskriptive Analyse von Patienten, die sich einer Operationsart (MAZE/CABG) unterzogen. Der Vergleich der zu bildenden drei Subgruppen (nach zeitlicher Dauer des präoperativen VHF) gegeneinander ist ebenfalls eine retrospektive und deskriptive Analyse.

### **5.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst 159 Patienten, die sich im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) im Zeitraum zwischen 01.01.2011 und 31.12.2016 konsekutiv einer kombinierten MAZE/CABG-Operation unterzogen. Alle Patienten erfüllten die Indikation zur operativen Bypass-Anlage und litten an VHF.

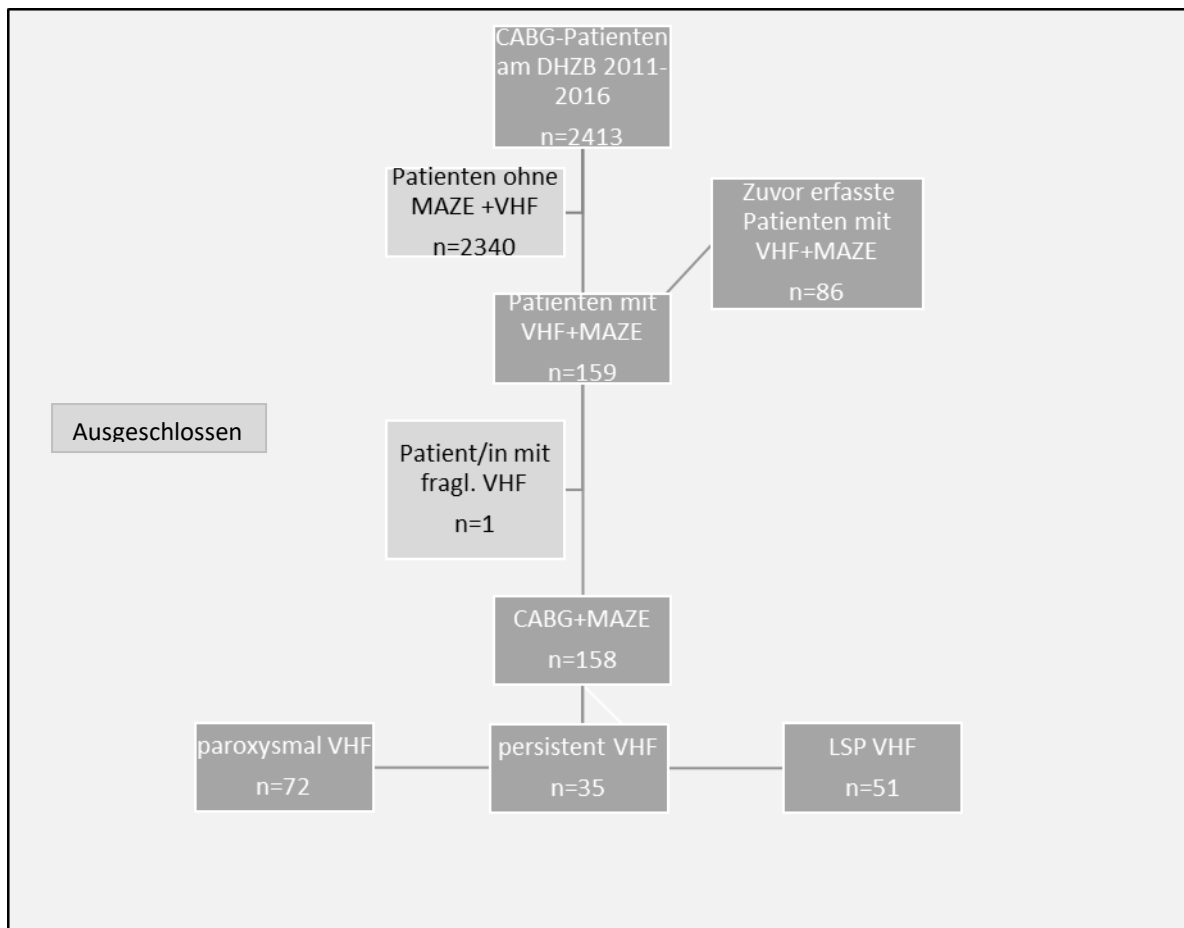
Entscheidend war die Ermittlung der präoperativen Dauer des VHF, um die Patienten folgenden drei Gruppen (zu den Definitionen siehe 2.1) zuzuordnen.

„PAROXY - für paroxysmales VHF

"PERSI" - für persistierendes VHF

"LSP" - für Long-Standing-Persistent-VHF

Von den 159 Patienten wurde eine Patientin exkludiert, da von ihr keine Daten bzgl. der Art des VHF zugänglich waren. Abb. 1 zeigt schematisch den Ein- und Ausschlussprozess für das Patientenkollektiv und die untersuchten Subgruppen.



**Abbildung 1:** Ein- und Ausschlussprozess zur Rekrutierung des Patientenkollektivs. LSP = long standing persistent; VHF = Vorhofflimmern; DHZB = Deutsches Herzzentrum Berlin; CABG =coronary artery bypass grafting

### 5.3 Erfassen der Patientendaten

Die akquirierten Daten stammen aus Papier-gestützten und digital-geführten Patientenakten des DHZB. Der Zugang zu ersten führte über die Abfrage aus dem DHZB-Archiv, der Zugang zu zweiten über die elektronische Abfrage des DHZB-Servers.

Die Patientendaten wurden digital aus den EDV-gestützten Programmen "m-life", "emtek", "medfolio" und "cardis" des DHZB abgerufen.

Die prä- sowie postoperativen Patientendaten wurden aus den Arztbriefen der zuweisenden Ärzte und Krankenhäuser, der des DHZB und Paulinen-Krankenhauses entnommen, sowie im späteren follow up aus (vis-a-vis oder telefonisch) Befragungen der Patienten an Hand eines standardisierten Fragebogens (siehe Tab. 4). Im Rahmen dieser Befragung wurden Informationen zu folgenden Themen erfasst: allgemeines Wohlbefinden und Belastbarkeit, Puls, Herzrhythmus, Belastbarkeit und Schlafverhalten (flach oder erhöhter Oberkörper, Nykturie). Zudem wurden Hausärzte und Kardiologen der Patienten hinzugezogen. Die Informationen zum Über- bzw. Ableben der Patienten wurden durch Angaben von Angehörigen erfasst, hauptsächlich jedoch aus dem DHZB-Archiv nach Rückmeldung des Berliner Einwohnermeldeamtes entnommen. Die Datenerfassung wurde im Juni 2017 beendet und erfolgte stets unter Berücksichtigung der gesetzlichen Richtlinien der Datenschutzbestimmungen.

Parameter	Spezifikation	prä-OP	post-OP	BESSER als prä-OP	SCHLECHTER als prä-OP
Allgemeines Befinden	Wie geht es Ihnen ?			X	X
Belastbarkeit	Belastbarkeit im Alltag			X	X
Puls	Wie ist Ihr Puls? - regelmäßig (R) - unregelmäßig (U)	X	X		

**Tabelle 4:** Standardisierte Fragen an Patienten im follow up

#### 5.4 Untersuchungsparameter

Allgemeine Daten: Alter (Jahre)

Geschlecht (männlich / weiblich)

body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>)

Präoperative Daten: EKG: Rhythmus, Frequenz, Lagetyp, Erstdiagnose und Art des VHF (paroxysmal, persistent, LSP)

Echokardiographie: LVEF, LVEDD, RVEF, RVEDD

Medikation: Antiarrhythmika (Ajmalin, Amiodaron, Dronedaron, Xylökain),  $\beta$ -Blocker (Metoprolol, Bisoprolol, Sotalol), Digitalis, Katecholamine (Suprarenin, Noradrenalin, Dobutamin), Antikoagulantien (Heparin, DOAKS, Phenprocoumon, Warfarin),

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH; ASS, Clopidogrel)

Kardiale Vorerkrankungen: KHK, Klappenvitien (Stenose/Insuffizienz der Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und/oder Pulmonalklappe), Myokardinfarkt (Anzahl), Herzinsuffizienz inklusive NYHA-Klassifikation, Kardiomyopathien, Arterielle Hypertonie, Kardiale Voroperationen

Nicht-kardiale Vorerkrankungen: Diabetes mellitus (DM; Insulintherapiert ITDM, Nicht-Insulin therapiert NITDM), Cortison-therapierte Erkrankungen (Rheumatischer Formenkreis), COPD inkl. Stadium I - IV, Niereninsuffizienz inkl. Stadium I - IV, Schilddrüsen (SD)-Erkrankungen (Hyperthyreose, Hypothyreose, Hashimoto, Morbus Basedow), Apoplex (inklusive Anzahl), Alkohol (C<sub>2</sub>)-Abusus, Nikotin-Abusus, neurologische und psychische Erkrankung, Neoplasien

Intraoperative Daten: Indikation zur OP (elektiv, dringlich, Notfall), Dauer (min) der OP als Schnitt-Naht-Zeit (SNZ), Aortenklemm-Zeit (AoXZ), Reperfusionzeit (ReperfZ), Herzrhythmus zum OP-Ende (SR versus Nicht-SR).

Postoperative Daten: Herzrhythmus (SR vs Nicht-SR) und Überleben, jeweils an POD1, POD 3, POD7, POD14, POD30, POM3, POM6, POJ1, POJ3

## **5.5 Operationsverfahren**

### **5.5.1 Kombinierte MAZE/CABG-Operation**

Bei der Operation handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff am offenen Herzen in Vollnarkose. Zuvor wurden die Patienten über Operation und Narkose aufgeklärt, sowie deren Einverständnis eingeholt.

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgten die mediane Längssternotomie, Eröffnung des Perikards, Präparation der linksseitigen Mammaria und Gewinnung der Vena saphena magna. Nach Gabe von Heparin, Kanülierung der Aorta ascendens sowie des



rechten Vorhofs wurde die Extrakorporale Zirkulation (EKZ) in Normothermie begonnen (Westphal et al., 2015).

Die modifizierte MAZE-Prozedur wurde in epicardialer Technik unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Hierbei wurden die Lungenvenen an der EKZ (rechts am leerschlagenden Herzen, links in Cardioplegie) isoliert und sodann die Einmündungsstellen in den linken Vorhof mittels Radiofrequenz-Energie abladiert. Dabei wurden die Lungenvenen an den Einmündungsstellen in das LA umfahren, mittels Bändchen angeschlungen, und mit einer elektrischen Klemme transmural thermokoagulierte.

Die konventionelle CABG-Operation wurde ebenfalls an der EKZ durchgeführt. Hierbei wurden die distalen Bypass-Anastomosen in cardioplegischem Stillstand angelegt, die der proximalen an der Aorta am leerschlagenden Herzen (Westphal et al., 2015, Cox, 2014, Badhwar, 2016).

Beide Eingriffe, die modifizierte MAZE-Prozedur und die konventionelle CABG-Operation, fanden als Kombinationseingriff statt.

Nach Einlage eines LA-Druckmesskatheters und Fixierung von temporären epicardialen SM-Drähten erfolgten die Beendigung der EKZ, der Abgang von der HLM, die Dekanulierung, Gabe von Protamin, Einziehen von Thoraxdrainagen, Thoraxverschluss mit Sternumosteosynthese, Wundverschluss und anschließender Verlegung auf die Intensivstation (Westphal et al., 2015).

## **5.6 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden in dem Programm Excel.windows Version 2013 (Microsoft) gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit Frau Julia Stein, Statistikerin am DHZB. Dabei wurden die Daten mit dem Programm SPSS 23 analysiert. Die bildliche Darstellung erfolgte mit Excel.windows 2013, GraphPad Prism 7 und SPSS 23. Die ein-faktorielle Varianzanalyse (uni-faktorielle ANOVA) wurde verwendet, um Mittelwerte mehrerer unabhängiger Gruppen zu untersuchen, die durch einen unabhängigen Faktor kategorisiert werden. Zuvor wurde die Voraussetzung zur Anwendung des Testverfahrens überprüft. Kontinuierliche Daten werden mit Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Binomische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat 4 Felder Test ausgewertet und in Absolut- oder

Prozentzahlen angegeben. Der Exakte Fisher-Test wurde als Ergänzung zum Chi-Quadrat 4 Felder Test herangezogen. Um eine Aussage zur Stärke eines Zusammenhangs zwischen Merkmalen zu erhalten, wurde die Odds Ratio (OR) ergänzend bestimmt. Die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde an Hand der Kaplan-Meier-Kurve erstellt, mit deren Hilfe der Log Rank (Mantel-Cox) Test erfolgte. Dabei wurde auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die verschiedenen Stufen der untersuchten Gruppen getestet. Die Angaben zum Überleben werden in Prozenten mit Standardfehler ausgewiesen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt ( $p < 0,05$ ). Signifikante Ergebnisse werden in Tabellen in Rot mit Stern\* markiert.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Präoperative Daten

#### 6.1.1 Demographische Daten

In der Studiengruppe zeigt sich ein mittleres Alter von ca. 70 Jahren, das in den drei Subgruppen PAROXY, PERSI und LSP nicht signifikant variiert, siehe Tab. 5. Die Geschlechterverteilung, wie in Tab. 5 aufgeführt, zeigt eine gute Verteilung und Vergleichbarkeit ohne signifikante Unterschiede.

Beim BMI finden sich zwischen den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP signifikante Unterschiede ( $p = 0,028$ ), siehe Tab. 5. So liegt der mittlere BMI in der Gruppe LSP bei 29,4 kg/m<sup>2</sup>, in der Gruppe PERSI bei 28,6 kg/m<sup>2</sup> und in der Gruppe PAROXY bei 27,3 kg/m<sup>2</sup>.

	PAROXY	PERSI	LSP	p-Wert	OR
<b>n 158</b>	72	35	51		
<b>Alter (Jahre)</b>	70,8±7,9	70,1±8,7	70,2±8,0	0,867	
Geschlecht (%)					
<b>Weiblich</b>	13,9	17,1	23,5		
<b>Männlich</b>	86,1	82,9	76,5	0,384	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3±4,3	28,6±5,5	29,4±6,4	<b>0,028*</b>	0,54

**Tabelle 5:** Alter, Geschlecht und BMI der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich; BMI = Body Mass Index

### 6.1.2 Aufnahmebedingungen

Bei den Aufnahmebedingungen zeigen sich zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP keine signifikanten Unterschiede. So wurden die meisten Patienten elektiv aufgenommen und als solche operiert. Die Indikationen zur OP wurden unterteilt in elektiv, dringend und als Notfall, siehe Tab. 6.

Hinsichtlich der Operateure gibt es keine signifikanten Häufungen in den untersuchten Gruppen.

OP-Indikation	PAROXY	PERSI	LSP	p-Wert
Elektiv	83,6 (56)	81,9 (27)	73,5 (36)	
Dringend	15,0 (10)	15,2 (5)	22,4 (11)	
Notfall	1,5 (1)	3,0 (1)	4,1 (2)	0,686

**Tabelle 6:** OP-Indikationen der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich als Prozent- und Absolutangabe (%; n) bei  $\Sigma = 158$

### 6.1.3 Aufnahme EKG

Die bei Aufnahme der Patienten ins DHZB dokumentierten EKG-typischen Daten sind in Tab. 7 dargestellt. Diese konnten bei 134 Patienten (84,8 %) präoperativ im DHZB erfasst werden. Hierbei präsentiert sich der „Linkstyp“ als häufigster Lagetyp der drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP.

	PAROXY	PERSI	LSP	p-Wert
<b>Art VHF</b>	45,6 (64)	22,2 (28)	32,3 (42)	
<b>HF</b>	82±24	78±19	84±22	0,546
<b>Lage-Typ</b>				
Links-	44,4 (32)	45,7 (16)	39,2 (20)	
Rechts-	0	2,9 (1)	5,9 (3)	
Steil-	4,2 (3)	5,7 (2)	5,9 (3)	
Indifferenz-	13,9 (10)	14,3 (5)	9,8 (5)	
übLT	26,4 (19)	8,6 (3)	21,6 (11)	
andere	0	2,9 (1)	0	

**Tabelle 7:** Präoperative EKG Parameter der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP. Angaben in Prozent- und Absolutzahlen "% (n)". HF = Herzfrequenz; üLT = überdrehter Linkstyp

#### 6.1.4 Echokardiographischer Befund

Die Echokardiographie wurde zwei bis drei Tage vor der Operation durchgeführt. Im Vergleich zeigen sich zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP keine signifikanten Unterschiede, siehe Tab. 8.

	<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>LVEF (%)</b>	46,2±13,0	47,2±10,2	45,6±10,4		0,824
<b>LVEDD (mm)</b>	50,4±7,7	50,4± 6,9	50,9± 7,3		0,941
<b>RVEDD (mm)</b>	29,6±4,1	31,5±4,6	30,8± 3,2		0,095
<b>RVEF (%)</b>	53,4±7,1	54,8±6,2	50,3±10,3		0,059
<b>MI &gt; I° (%)</b>	73,6 (39)	76,9 (20)	82,1 (32)	118	0,633
<b>AS &gt; I° (%)</b>	12,7 (7)	23,1 (6)	18,9 (7)	118	0,398

**Tabelle 8:** Präoperative echokardiographische Daten der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich: LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; RVEDD = Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; AS = Aortenklappenstenose.

#### 6.1.5 Kardiale Vorerkrankungen

Bei den kardialen Vorerkrankungen (siehe Tab. 9) finden sich im direkten Vergleich der drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP keine signifikanten Unterschiede. So treten die kardialen Erkrankungen nahezu gleichhäufig auf.

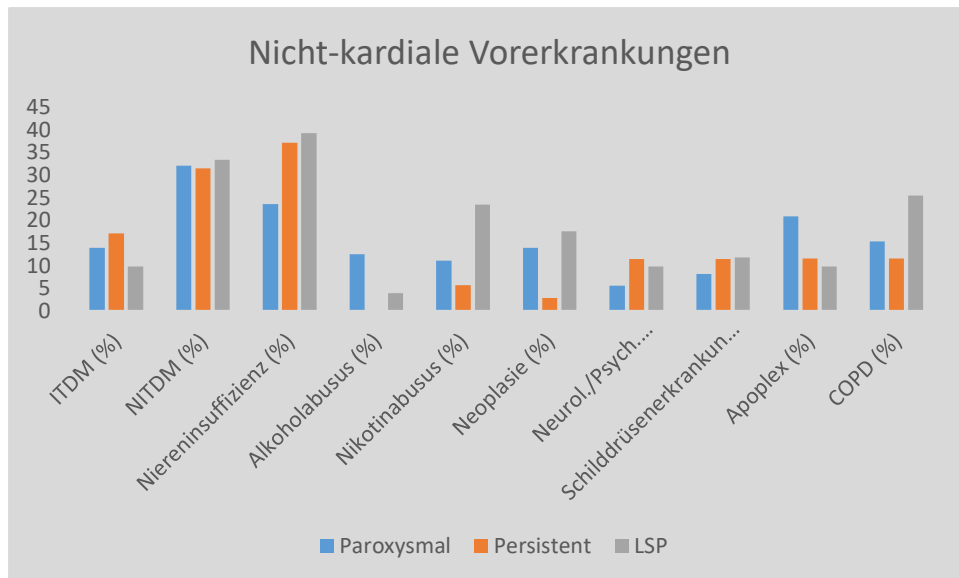
	<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>p-Wert</b>
DKMP	0	0	0	1
Herzinsuffizienz	36,1 (25)	38,2 (13)	43,1 (19)	0,721
NYHA I	1,4 (1)	5,9 (2)	6,1 (3)	
NYHA II	15,7 (11)	23,5 (8)	18,4 (9)	
NYHA III	11,4 (8)	8,8 (3)	14,3 (7)	
NYHA IV	7,1 (5)	0	0	0,388
1 Herzinfarkt	38,9 (28)	32,4 (11)	25,5 (13)	
2 Herzinfarkte	2,8 (2)	2,8 (1)	5,9 (3)	0,564
KHK-1	1,4 (1)	5,7 (2)	2 (1)	
KHK-2	18,1 (13)	2,8 (1)	13,7 (7)	
KHK-3	80,5 (58)	88,6 (31)	82,4 (42)	0,080
Art. Hypertonie	94,4 (68)	91,4 (32)	100 (51)	0,834

**Tabelle 9:** Kardiale Vorerkrankungen der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich. Angaben in Prozent- und Absolutzahlen "% (n)" bei  $\Sigma = 153$ . DKMP = Dilatative Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association; KHK-1-3 = Koronare Herzkrankheit 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung; Art. = Arterielle.

## 6.1.6 Nicht-kardiale Vorerkrankungen

### 6.1.6.1 Gesamtvergleich

Bei der Betrachtung der nicht-kardialen Vorerkrankungen (siehe 5.4) zeigt sich im direkten Vergleich zwischen den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP ein signifikanter Unterschied. So gaben signifikant mehr Patienten der Gruppe LSP einen Nikotin-Abusus in der Anamnese an ( $p = 0,046$ ) als in den anderen beiden Gruppen, siehe Abb. 3.



**Abbildung 3:** Nicht-kardiale Vorerkrankungen der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich. ITDM = Insulin therapierter Diabetes mellitus; NITDM = Nicht Insulin therapierter Diabetes mellitus; COPD= Chronic Obstructive Pulmonary Disease

#### 6.1.6.2 PAROXY-Gruppe

Bei der Untersuchung der nicht-kardialen Vorerkrankungen zeigen sich zwischen der Gruppe PAROXY im Vergleich zu den Gruppen PERSI und LSP zwei signifikante Unterschiede, Niereninsuffizienz und Alkohol-Abusus, siehe Tab. 10. Auch die Berücksichtigung aller abgelaufener Schlaganfälle zeigte keine nennenswerten Unterschiede.

	<b>PAROXY</b>	<b>Nicht- PAROXY</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR</b>
DM	32,0 (23)	32,6 (28)	0,536	
ITDM	13,9 (10)	12,8 (11)	0,511	
NI	23,6 (17)	38,4 (33)	<b>0,034*</b>	0,49
COPD 1	9,7 (7)	14,0 (12)		
COPD 2	1,4 (1)	3,5 (3)		
COPD 3	4,2 (3)	2,3 (2)	0,651	
1 Apoplex	16,7 (12)	9,3 (8)		
2 Apoplexe	2,8 (2)	1,2 (1)		
3 Apoplexe	1,4 (1)	0	0,234	
C <sub>2</sub> -Abusus	12,5 (9)	2,3 (2)	<b>0,013*</b>	6,0
N-Abusus	11,1 (8)	16,3 (14)	0,369	
Neoplasie	13,9 (10)	11,6 (10)	0,425	
Neuro./Psych.	5,6 (4)	10,5 (9)	0,205	
SD	8,1 (7)	11,6 (10)	0,396	

**Tabelle 10:** Nicht-kardiale Vorerkrankungen der Gruppe PAROXY im Vergleich zu den Gruppen PERSI und LSP (Nicht-PAROXY).  
DM = Diabetes mellitus; ITDM = Insulin therapierter DM; NI = Niereninsuffizienz; C<sub>2</sub> = Alkohol; N = Nikotin; Neuro./Psych. = Erkrankungen des neurologisch-psychiatrischen Formenkreises; SD = Schilddrüsenerkrankungen.

### 6.1.6.3 PERSI-Gruppe

Bei der Untersuchung der nicht-kardialen Vorerkrankungen zeigen sich zwischen der Gruppe PERSI im Vergleich zu den Gruppen PAROXY und LSP (Nicht-PERSI) keine signifikanten Unterschiede.

	<b>PERSI</b>	<b>Nicht-PERSI</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR</b>
DM	31,4 (11)	32,5 (40)	0,903	
ITDM	17,1 (6)	12,2 (15)	0,447	
NI	37,1 (13)	30,1 (37)	0,428	
COPD 1	8,6 (3)	13,0 (16)		
COPD 2	2,9 (1)	2,4 (3)		
COPD 3	0	4,1 (5)	0,723	
1 Apoplex	8,6 (3)	13,8 (17)		
2 Apoplexe	2,9 (1)	1,6 (2)		
3 Apoplexe	0	0,8 (1)	0,645	
C <sub>2</sub> -Abusus	0	8,9 (11)	0,124	
N-Abusus	5,7 (2)	16,3 (20)	0,166	
Neoplasie	2,9 (1)	15,4 (19)	0,079	
Neuro./Psych	11,4 (4)	7,3 (9)	0,487	
SD	11,4 (4)	10,6 (13)	1,000	

**Tabelle 11:** Nicht-kardiale Vorerkrankungen der Gruppe PERSI im Vergleich zu den Gruppen PAROXY und LSP (Nicht-PERSI). DM = Diabetes mellitus; ITDM = Insulin therapierter DM; NI = Niereninsuffizienz; C<sub>2</sub> = Alkohol; N = Nikotin; Neuro./Psych. = Erkrankungen des neurologisch-psychiatrischen Formenkreises; SD = Schilddrüsenerkrankungen.

#### 6.1.6.4 LSP-Gruppe

Bei der Untersuchung der nicht-kardialen Vorerkrankungen zeigt sich zwischen der Gruppe LSP im Vergleich zu den Gruppen PAROXY und PERSI (Nicht-LSP) ein signifikanter Unterschied, Nikotin-Abusus, siehe Tab. 12. Auch die Berücksichtigung aller abgelaufener Schlaganfälle zeigte keine nennenswerten Unterschiede.



	<b>LSP</b>	<b>Nicht-LSP</b>	<b>p-Wert</b>	<b>OR</b>
DM	33,3 (17)	31,8 (34)	0,857	
ITDM	9,8 (5)	15,0 (16)	0,458	
NI	39,2 (20)	28,0 (30)	0,200	
COPD 1	17,6 (9)	9,3 (10)		
COPD 2	3,9 (2)	1,9 (2)		
COPD 3	3,9 (2)	2,8 (3)	0,277	
1 Apoplex	9,8 (5)	14,0 (15)		
2 Apoplexe	0	2,8 (3)		
3 Apoplexe	0	0,9 (1)	0,677	
C2-Abusus	3,9 (2)	8,4 (9)	0,505	
N-Abusus	23,5 (12)	9,3 (10)	<b>0,016*</b>	2,98
Neoplasie	17,6 (9)	10,3 (11)	0,208	
Neuro./Psych.	9,8 (5)	7,5 (8)	0,758	
SD	11,8 (6)	10,3 (11)	0,904	

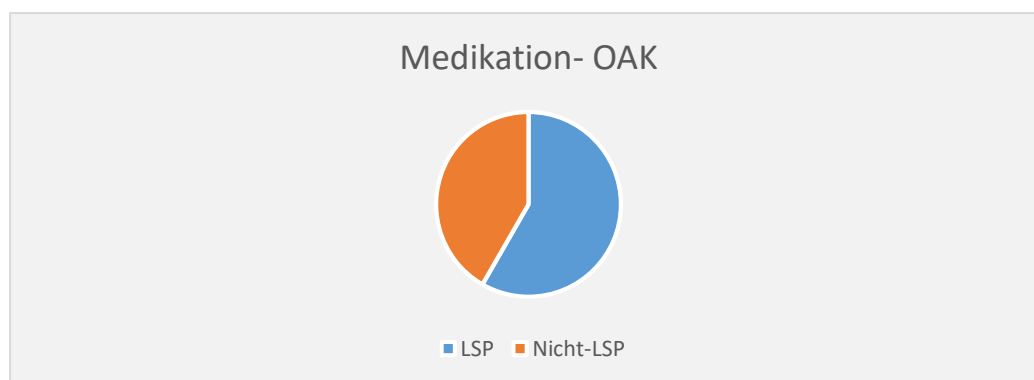
**Tabelle 12:** Nicht-kardiale Vorerkrankungen der Gruppe LSP im Vergleich zu den Gruppen PAROXY und PERSI (Nicht-LSP). DM = Diabetes mellitus; ITDM = Insulin therapierter DM; NI = Niereninsuffizienz; C<sub>2</sub> = Alkohol; N = Nikotin; Neuro./Psych. = Erkrankungen des neurologisch-psychiatrischen Formenkreises; SD = Schilddrüsenerkrankungen.

### 6.1.7 Präoperative Medikation

Bei der Betrachtung der präoperativen Medikation (siehe 5.4) zeigt sich im direkten Vergleich zwischen den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP ein Unterschied. So standen signifikant mehr Patienten der Gruppe LSP unter oralen Antikoagulantien (OAK) mit Phenprocoumon als Patienten der Gruppen PAROXY und PERSI (Nicht-LSP-Gruppe), siehe Tab. 13 und Abb. 3.

Substanz	PAROXY	PERSI	LSP	p-Wert
Amiodaron	9,7 (7)	8,6 (3)	11,8 (6)	0,889
Digitalis	8,3 (6)	17,1 (6)	19,6 (10)	0,155
Bisoprolol	16,7 (12)	17,1 (6)	21,6 (11)	0,805
Metoprolol	55,6 (40)	48,6 (17)	45,1 (23)	0,493
Sotalol	0	0	0	1
Katecholamine	1,4 (1)	0	0	1
Phenprocoumon	23,6 (17)	31,4 (11)	49,0 (25)	0,011*
Heparin	20,9 (15)	20,0 (7)	19,6 (10)	0,799
DOAK	12,5 (9)	11,4 (4)	13,7 (7)	0,057
ASS	23,6 (17)	34,3 (12)	19,6 (10)	0,703
Clopidogrel	12,5 (9)	5,7 (2)	3,9 (2)	0,239

**Tabelle 13** : Prämedikation der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich. Angaben in Prozent- und Absolutzahlen "% (n)".



**Abbildung 3**: OAK der Gruppen LSP und Nicht-LSP im Vergleich. OAK = Orale Antikoagulation; LSP = Long Standing Persistent

## 6.2 Intraoperative Daten

### 6.2.1 Schnitt-Naht-Zeit, Aortenklemmzeit, Reperfusionzeit

Beim Vergleich der operationsspezifischen Zeitendauer (min) wie Schnitt-Naht-Zeit (SNZ), Aortenklemmzeit (AoXZ) und Reperfusionzeit (ReperfZ) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen PAROXY, PERSI und LSP, siehe Tab. 14.

	<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>p-Wert</b>
SNZ	251±75	273±66	248±63	0,219
AoXZ	55±19	56±21	57±26	0,845
ReperfZ	36±20	38±17	36±16	0,839

**Tabelle 14:** Operationsspezifische Zeitendauer (min) von Schnitt-Naht-Zeit (SNZ), Aortenklammzeit (AoXZ) und Reperfusionzeit (ReperfZ) der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich

### 6.2.2 Tod intraoperativ

Intraoperativ verstarb kein Patient.

### 6.2.3 Rhythmus intraoperativ

Bei Operationsende waren signifikant mehr Patienten der PAROXY-Gruppe in SR konvertiert als Patienten der anderen beiden Gruppen PERSI und LSP (Nicht-PAROXY); zudem waren signifikant weniger Patienten der PERSI-Gruppe in SR konvertiert als Patienten der anderen beiden Gruppen PAROXY und LSP (Nicht-PERSI), siehe Tab. 15.

	<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>p</b> PAROXY vs. Nicht- PAROXY	<b>p</b> PERSI vs. Nicht- PERSI	<b>p</b> LSP vs. Nicht- LSP	<b>p</b> gesamt
	n	n	n				
	72	35	51				
<b>SR</b>	58	35	47	<b>0,033*</b>	<b>0,044*</b>	0,388	0,078
<b>%</b>	80,1	100	92,2				

**Tabelle 15:** Patienten (n) mit intraoperativer Sinusrhythmus (SR) der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich.

## 6.3 Postoperative Daten

### 6.3.1 Rhythmus nach der MAZE/CABG-Operation

Nach erfolgter MAZE/CABG-Operation boten die Patienten bei Ankunft auf der Intensivstation bei der ersten Rhythmuskontrolle in 43,7 % der Fälle SR.

### 6.3.2 Erfolg der Konversion in SR nach Art des VHF zum letzten Zeitpunkt der Kontrolle

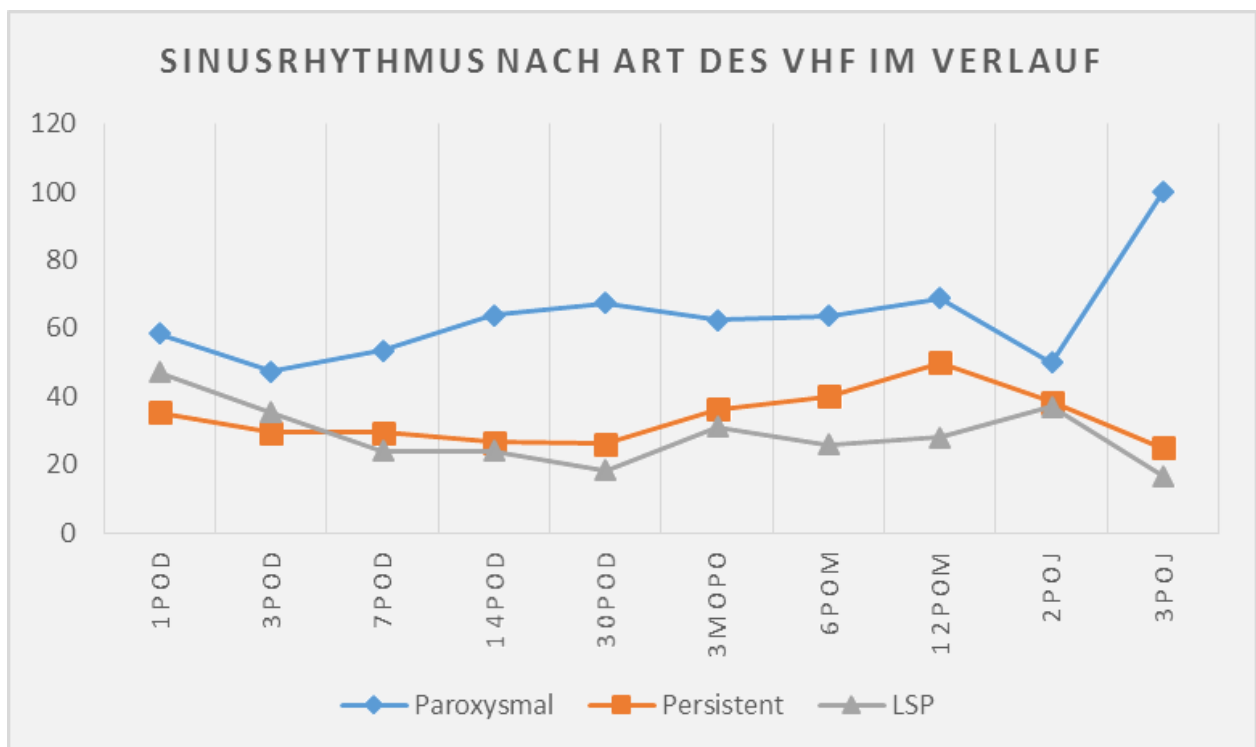
Der postoperative Rhythmus zeigt sich in signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP zum letzten Zeitpunkt der Rhythmuskontrolle, siehe Tab. 16.

	PAROXY	PERSI	LSP	p-Wert
SR	55,6 (40)	37,1 (13)	31,4 (16)	0,020*

**Tabelle 16:** Postoperativer Sinusrhythmus (SR; "%(n)") der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich.

### 6.3.3 Erfolg der Konversion in SR nach Art des VHF im Verlauf des Follow up

Die erfolgreiche Konversion in SR in Abhängigkeit von Art und Dauer des VHF im Verlauf des Follow up der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP war am prägnantesten für Patienten der PAROXY-Gruppe, siehe Abb. 4 und Tab. 17.



**Abbildung 4:** Der Verlauf des Sinusrhythmus (SR) in Abhängigkeit von Art und Dauer des VHF ab dem ersten postoperativen Tag (POD1) bis zum dritten postoperativen Jahr (POJ3) für die Gruppen PAROXY, PERSI und LSP.

		<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
	<b>SR</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>PAROXY</b>	<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	<b>alle</b>
					<b>vs. Nicht-</b>	<b>vs.</b>	<b>vs.</b>	
					<b>PAROXY</b>	<b>Nicht-</b>	<b>Nicht-</b>	
						<b>PERSI</b>	<b>LSP</b>	
POD1	ja	42 (58,3)	12(35,3)	24(47,1)				
	nein	30 (41,7)	22(64,7)	27(52,9)	<b>0,033*</b>	0,044*	0,388	0,078
POD3	ja	34 (47,2)	24 (79,6)	18(35,3)				
	nein	38 (52,8)	10 (29,4)	33(63,7)	<b>0,048*</b>	0,122	0,285	0,163
POD7	ja	38 (53,5)	10 (29,4)	12(24,0)				
	nein	33 (46,5)	24 (79,6)	38(76,0)	<b>0,000*</b>	0,144	<b>0,007*</b>	<b>0,002*</b>
POD14	ja	44 (63,8)	9 (26,5)	11(22,9)				
	nein	25 (36,2)	25 (73,5)	37(77,1)	<b>0,000*</b>	0,025	<b>0,001*</b>	<b>0,000*</b>
POD30	ja	35 (67,3)	9 (34,6)	7(17,9)				
	nein	17 (32,7)	17 (65,4)	32(82,1)	<b>0,000*</b>	0,206	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>
POM3	ja	25 (62,5)	8 (36,4)	9(31,0)				
	nein	15 (37,5)	14 (63,6)	20(69,0)	<b>0,005*</b>	0,209	<b>0,039*</b>	<b>0,020*</b>
POM6	ja	21 (63,6)	8 (40,0)	7(26,0)				
	nein	12 (36,4)	12 (60,0)	20(74,0)	<b>0,005*</b>	0,399	<b>0,013*</b>	<b>0,011*</b>
POJ1	ja	22 (68,8)	9 (50,0)	7(28,0)				
	nein	10 (31,2)	9 (50,0)	18(72,0)	<b>0,006*</b>	0,581	<b>0,005*</b>	<b>0,009*</b>
POJ2	ja	13 (50,0)	5 (38,5)	7(36,8)				
	nein	13 (50,0)	8 (61,5)	12(63,2)	0,245	0,477	0,350	0,631
POJ3	ja	5 (100)	1 (25,0)	1(16,7)				
	nein	0 (0)	3 (75,0)	5(83,3)	<b>0,007*</b>	0,338	0,084	<b>0,016*</b>

**Tabelle 17:** Sinushytmus (SR) im Verlauf für die Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich.

## 6.4 Sinusrhythmus versus Nicht-Sinusrhythmus

### 6.4.1 Alter, Geschlecht und BMI

Die Altersverteilung beider Gruppen SR und Nicht-SR ist mit gut 71 und fast 70 Jahren in beiden Gruppen ähnlich, siehe Tab. 18.

Die Geschlechterhäufigkeit beider Gruppen SR und Nicht-SR zeigt keine signifikanten Unterschiede (Anteil in den SR konvertierte Männer:Frauen - 4:1). So sind ähnlich viele Männer und Frauen in SR konvertiert bzw. haben keinen SR entwickelt, siehe Tab. 18.

Der BMI mit gut 28 kg/m<sup>2</sup> der Patienten beider Gruppen SR und Nicht-SR zeigt keine nennenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe Tab. 18.

	SR	Nicht-SR	p-Wert
<b>Alter</b> (Jahre)	69,7±8,4	71,11±7,8	0,260
<b>Frauen</b> (%)	20,3 (14)	15,7 (14)	0,457
<b>Männer</b> (%)	79,7 (55)	84,3 (75)	0,457
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	28,6±5,1	28,3±5,7	0,739

**Tabelle 18:** Alter, Geschlecht und BMI der Gruppen Sinusrhythmus (SR) und Nicht-SR im Vergleich. Geschlechter-Angaben in Prozent- und Absolutzahlen "% (n)". BMI = Body-Mass-Index

#### 6.4.2 Echokardiographischer Befund

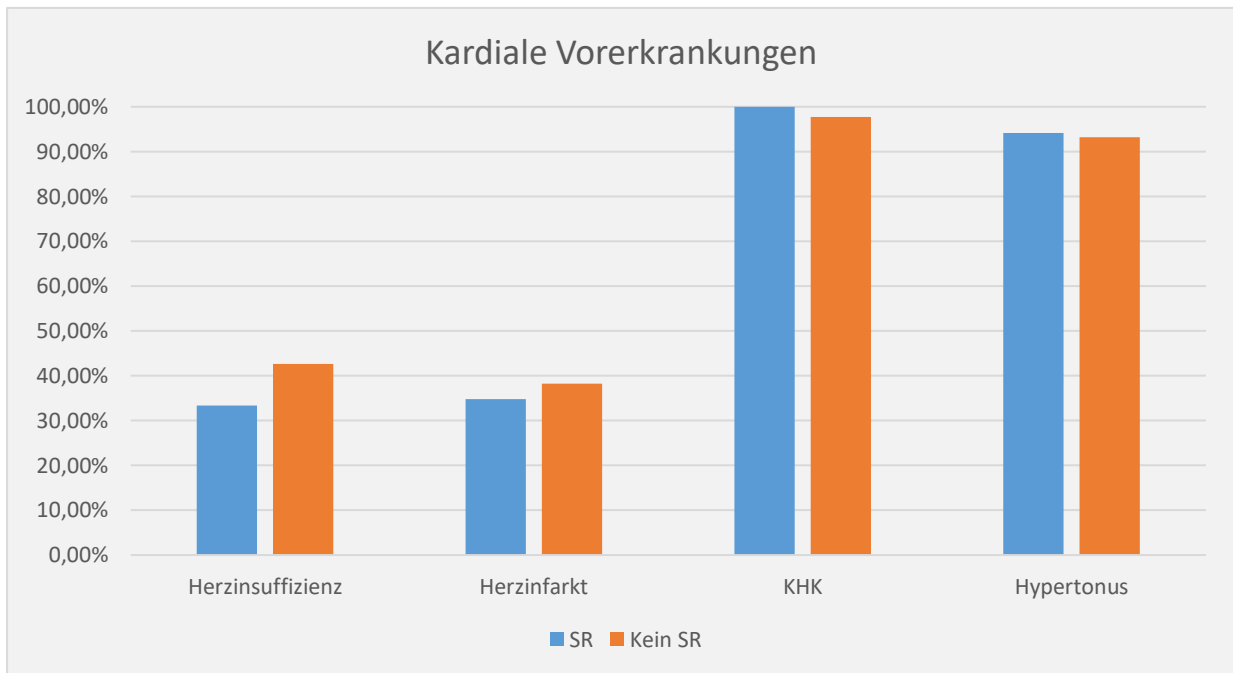
Die echokardiographischen Befunde zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Patienten beider Gruppen SR und Kein-SR. Allerdings fällt die numerisch signifikant höhere RVEF der Gruppe SR auf. Wie auch die geringfügig bessere LVEF (plus 0,6 %) bleibt dies (plus 2,6 %) ohne klinisches Korrelat.

	SR	Nicht-SR	n	p-Wert
<b>LVEF</b> (%)	46,57±12,65	45,97±10,71	155	0,748
<b>LVEDD</b> (mm)	51,11±7,40	50,18±7,39	146	0,453
<b>RVEF</b> (%)	54,33±6,84	51,49±8,99	135	0,045*
<b>RVEDD</b> (mm)	30,10±3,46	30,61±4,35	126	0,479
<b>MI</b>	42	49	118	0,391
<b>AS</b>	11	9	118	0,708

**Tabelle 19:** Präoperative echokardiographische Befunde der Gruppen Sinusrhythmus (SR) und Nicht-SR im Vergleich. Angaben zu Mitralklappeninsuffizienz (MI) und Aortenklappenstenose (AS) in Prozent- und Absolutzahlen "% n". LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, RVEDD = Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser.

### 6.4.3 Kardiale Vorerkrankungen

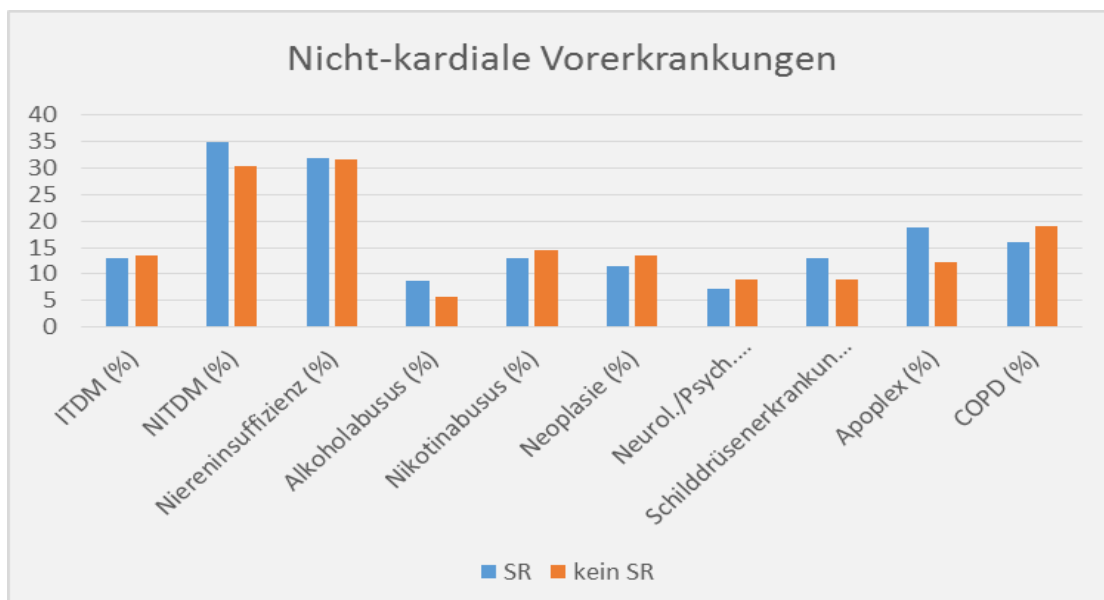
Die Häufigkeit kardialer Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen SR und Nicht-SR weist keine signifikanten Unterschiede auf, siehe Abb. 5.



**Abbildung 5:** Kardiale Vorerkrankungen der Gruppen Sinusrhythmus (SR) und Nicht-SR im Vergleich; KHK = Koronare Herzkrankheit.

### 6.4.4 Nicht-Kardiale Vorerkrankungen

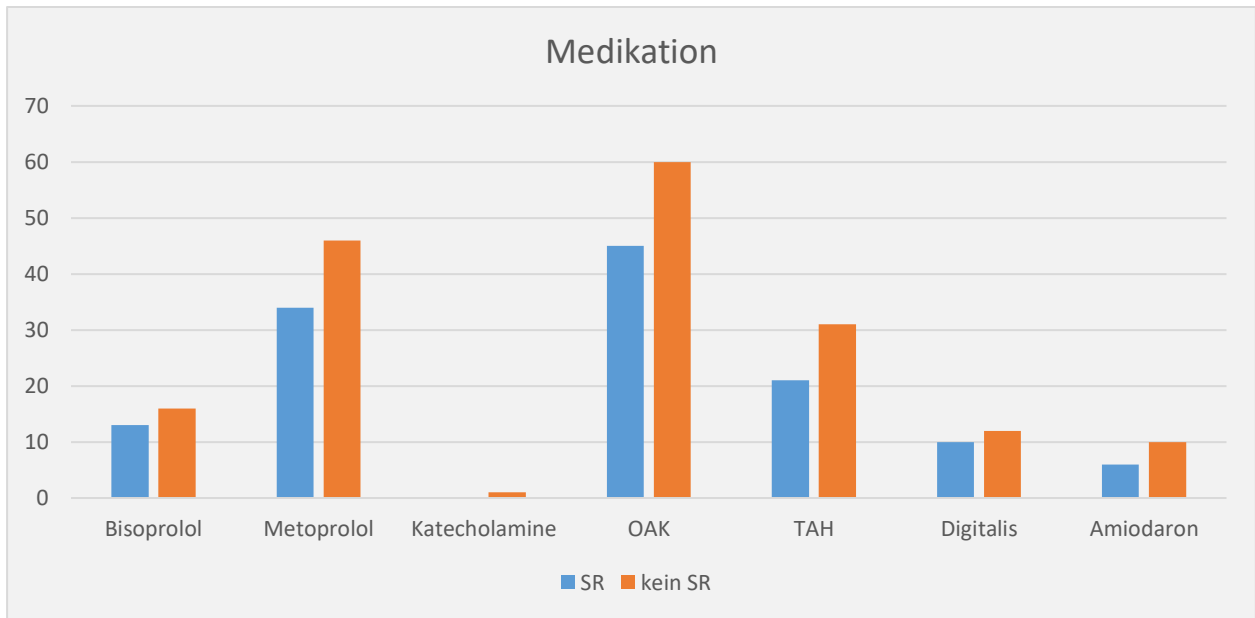
Die Häufigkeit nicht-kardialer Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen SR und Nicht-SR weist keine signifikanten Unterschiede auf, siehe Abb. 6.



**Abbildung 6:** Nicht-kardiale Vorerkrankungen der Gruppen Sinusrhythmus (SR) und Nicht-SR im Vergleich.  
 ITDM = Insulin therapiertes Diabetes mellitus; NITDM = Nicht ITDM; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Neurol./Psych. = Erkrankungen des neurologisch-psychiatrischen Formenkreises.

### 6.4.5 Medikation

Die Zusammenstellung der präoperativ verordneten Medikation der Patienten beider Gruppen SR und Nicht-SR weist keine signifikanten Unterschiede auf, siehe Abb. 7.



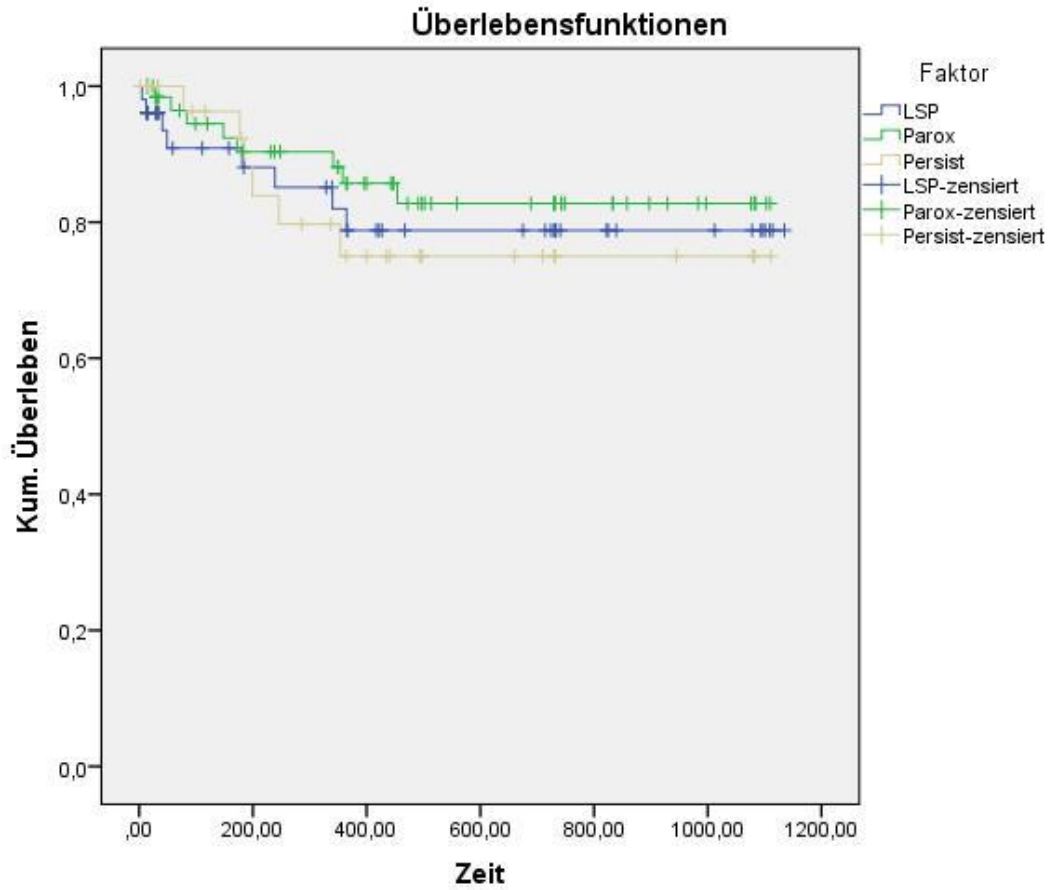
**Abbildung 7:** Präoperativ verordnete Medikation der Patienten beider Gruppen Sinusrhythmus (SR) und Nicht-SR im Vergleich; OAK = orale Antikoagulantien; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer.

### 6.4.6 Mortalität

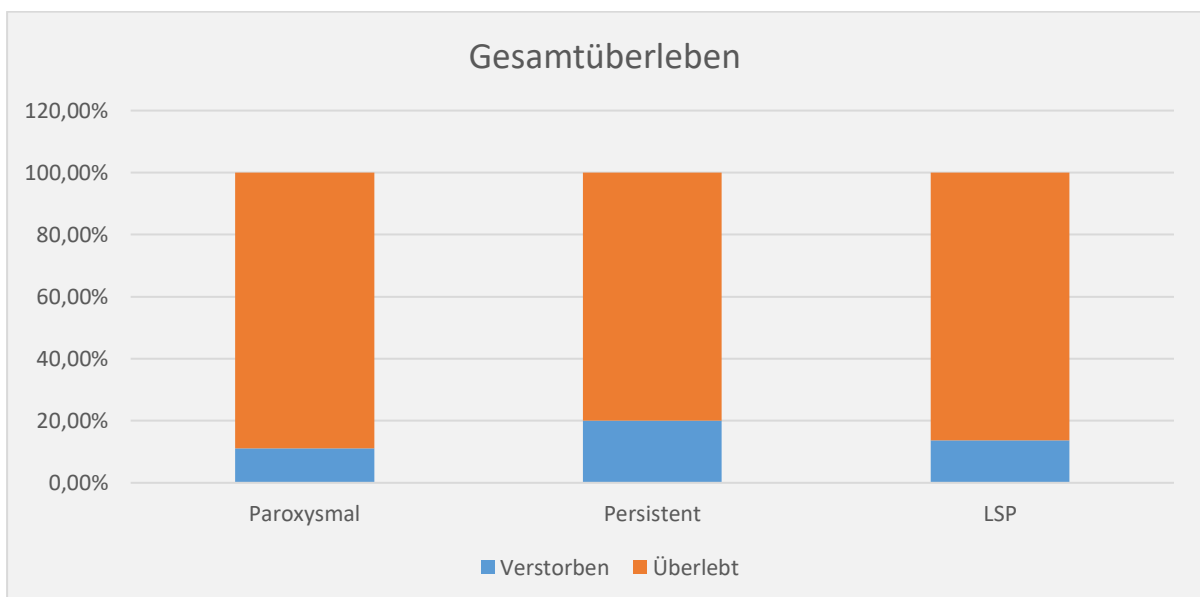
Die Mortalität der Patienten der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP weist keine signifikanten Unterschiede auf, siehe Abb. 8 und 9 sowie Tab. 20 und 21. Allerdings fällt ein über 10 Prozent besseres Überleben der Patienten der PAROXY-Gruppe vs der der PERSI-Gruppe nach dem ersten postoperativen Jahr (POJ 1) auf, das statistisch kein Signifikanzniveau erreicht.

Auch im Vergleich der Gruppen SR versus Nicht-SR weist die Mortalität der Patienten der genannten Gruppen einen ähnlichen Verlauf auf, siehe Abb. 10.





**Abbildung 8:** Postoperative Mortalität der Patienten der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich. LSP = Long Standing Persistent.



**Abbildung 9:** Gesamtüberleben der Patienten der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich. LSP = Long Standing Persistent.

Überleben	PAROXY	PERSI	LSP	<b>P</b> PAROXY vs. Nicht- PAROXY	<b>P</b> PERSI vs. Nicht- PERSI	<b>P</b> LSP vs. Nicht- LSP
POD 1	100	100	100			
POD 3	100	100	100			
POD 7	100	100	100			
POD 14	100	100	98,0	0,544	0,778	0,323
POD 30	98,6	100	96,1	0,567	0,351	0,244
POM 3	95,8	100	92,2	0,598	0,149	0,152
POM 6	93,1	97,1	88,2	0,778	0,230	0,148
POJ 1	90,3	80,0	86,3	0,227	0,185	0,912
POJ 2	88,9	80,0	86,3	0,369	0,82	0,960

**Tabelle 20:** Postoperatives Überleben (%) der Patienten der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich.  
Zeitpunkte isoliert; POD = postoperativ die/day; POM = postoperativer Monat; POJ = postoperatives Jahr

<b>p</b> PAROXY vs Nicht-PAROXY	<b>p</b> PERSI vs Nicht-PERSI	<b>p</b> LSP vs Nicht-LSP
0,350	0,352	0,659

**Tabelle 21:** Signifikanzniveau für kumulatives Langzeitüberleben der Gruppen PAROXY, PERSI und LSP im Vergleich; vs = versus.

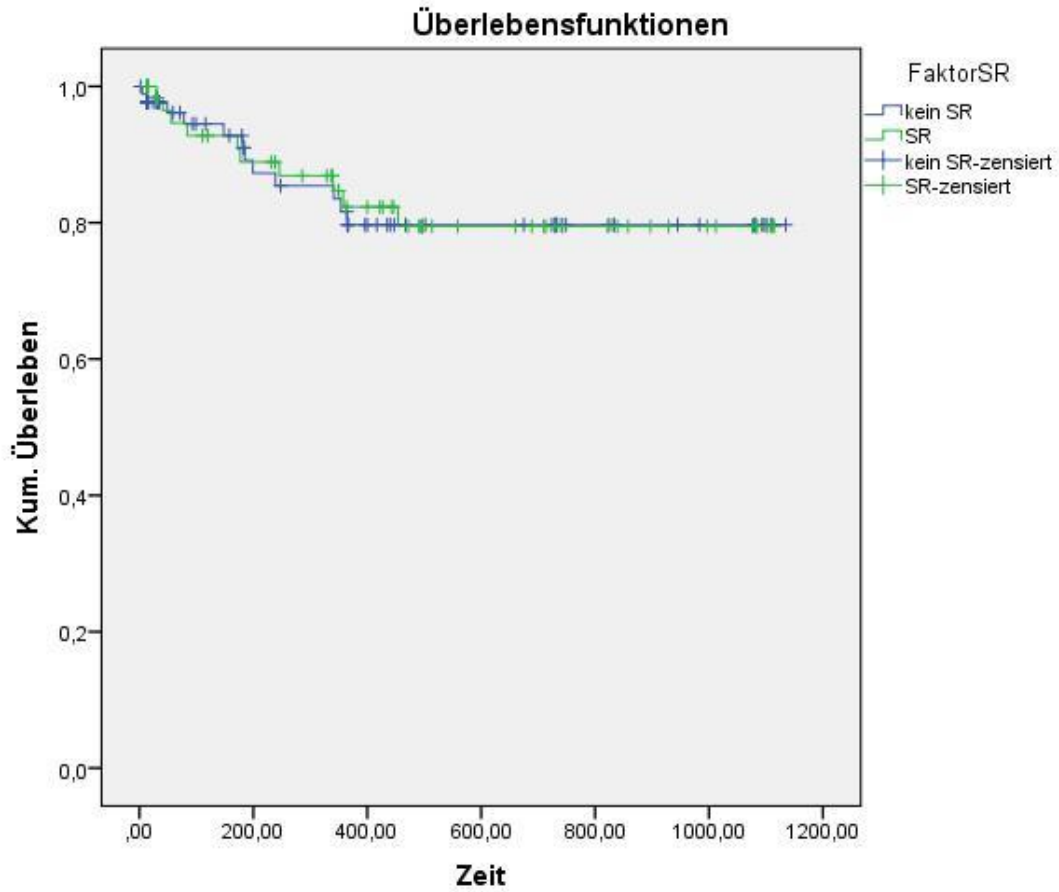


Abbildung 13: Postoperative Mortalität der Gruppen Sinusrhythmus und kein Sinusrhythmus im Vergleich SR=Sinusrhythmus

## **7 Diskussion**

### **7.1 Diskussion der Methodik**

In vorliegender Arbeit wurden Daten von 158 Patienten in Abhängigkeit von der präoperativen Dauer ihres VHF retrospektiv aufgearbeitet, die sich im Zeitraum 2011 bis 2016 einer kombinierten MAZE/CABG-Operation unterzogen haben. Die Vollständigkeit der perioperativen Daten war nahezu komplett. Fünf Patienten konnten nach POD14 nicht nachkontrolliert werden, weil sie nicht mehr erreichbar waren oder durch den nachbehandelnden Kardiologen keine Auskunft gegeben wurde. Durch die Patienten-individuellen unterschiedlichen zeitlichen Abstände zur jeweiligen Operation ist ein unterschiedliches Nachkontrollspektrum von sechs Monaten bis drei Jahren vorhanden. So konnten 80 Patienten bis POM 6 nachkontrolliert werden. Die Fragen des Interviews waren sowohl für die Patienten, als auch für die zuständigen Kardiologen und Hausärzte standardisiert, um eine statistische Aufarbeitung zu ermöglichen. Das positive Outcome wird durch das Vorhandensein eines Sinusrhythmus beim letzten Follow Up definiert, wohingegen alle anderen Rhythmen als negatives Outcome gewertet wurden. Um genauere Angaben über den Herzrhythmus mittels kontinuierlicher Rhythmusmessung (z.B. durch subcutan zu implantierende Loop-Recorder) machen zu können, wäre jedoch eine prospektive Studie mit einer größeren Fallzahl nötig. Dadurch wäre unter anderem eine statistische Analyse mittels ordinärer Regression möglich gewesen. Ergänzend müssten mehr Frauen in die Studie eingeschlossen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit und validere Aussagekraft zu ermöglichen.

### **7.2 Diskussion der präoperativen Daten**

Insgesamt zeigt sich zwischen den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP eine gute Vergleichbarkeit bezüglich der präoperativen Daten (Aufnahmekriterien, Alter, Geschlecht, BMI, EKG, Echokardiographie, kardiale Vorerkrankungen, nicht-kardiale Vorerkrankungen, Medikation). In wenigen, klinisch nicht relevanten Punkten bestehen signifikante Unterschiede.

#### **7.2.1 Alter und Geschlecht**

Die demographischen Daten zum Auftreten und der Verteilung von VHF zeigen ähnliche Werte wie die in der Literatur angeben. So liegt hierbei das mittlere Alter der untersuchten Patienten bei 70 Jahren (S.Go, Alan et al.).

Ähnliche Daten finden sich zur Geschlechtsverteilung. Insgesamt sind in vorliegender Arbeit 82,3 % der Patienten männlich und 17,7 % weiblich. Damit werden die Angaben der Literatur repliziert, die eine Androtropie bei VHF aufweisen. Jedoch ist hier anzumerken, dass es in der Literatur keine vergleichbaren Daten bzgl. der Geschlechtsverteilung und der Dauer des VHF gibt.

### **7.2.2 Body Mass Index (BMI)**

Beim BMI zeigen sich Unterschiede in Abhängigkeit von der Dauer des VHF. So zeigt sich ein höherer BMI in der Cohortengruppe LSP im Vergleich zu den Gruppen PAROXY und PERSI. Ein hoher BMI könnte ein Faktor sein, der Patienten in einen langfristigen VHF überführen könnte und eine Spontanrekonversion in Sinusrhythmus, wie es bei einigen Patienten mit paroxysmalem VHF vergleichsweise der Fall sein kann, erschweren könnte. So zeigte sich, dass ein niedriger BMI mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines langfristigen VHF korreliert (OR 0,54). Insgesamt hatten jedoch alle drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP einen hohen Mittelwert des BMI (PAROXY 27,3 kg/m<sup>2</sup> vs. PERSI 28,6 kg/m<sup>2</sup> vs. LSP 29,4 kg/m<sup>2</sup>). So gilt in der Literatur Adipositas als ein wichtiger, modifizierbarer Risikofaktor für VHF (Brandes et al., 2018, Rosengren et al., 2009). Adipositas begünstigt die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und somit die Entwicklung von VHF. Adipositas kann zum einen durch einen erhöhten Körperfettanteil, als auch durch Wassereinlagerungen durch die oft vergesellschaftete Herzinsuffizienz bedingt sein. Dies wird in der wissenschaftlichen Literatur als auch in dieser Studie nicht erfasst.

Vorstellbar ist allerdings auch die Kausalität in umgekehrter Abfolge. VHF verursacht Herzinsuffizienz, die wiederum eingeschränkte Belastbarkeit, was zu Adipositas führen kann. Beide Mechanismen können einfach ineinandergreifen und sowohl VHF als auch Adipositas verstärken.

Rosengren et al. beschreiben, dass das männliche Geschlecht in Kombination mit Adipositas eine Rolle in der Bildung eines nicht-paroxysmalen VHF spielen kann, jedoch wurde hierbei keine gesonderte Betrachtung bzgl. Persistenz und LSP vorgenommen (Rosengren et al., 2009).

Diese Studien belegen den hilfreichen Einfluss von Gewichtsreduktion auf die Erfolgsaussichten für die Behandlung des VHF.

### 7.2.3 Aufnahmebedingungen

Die Patienten wurden hauptsächlich elektiv zur MAZE/CABG-Operation aufgenommen. Notfälle traten weniger als 5 % auf. Dies könnte durch die gute Anbindung an einen ambulanten Facharzt bedingt sein und die Tatsache, dass die VHF-Symptomatik häufig nicht akut auftrat und sich erst im Laufe der Erkrankung demaskierte. Die Indikation für diese Operation wird wie zuvor beschrieben unter verschiedenen Aspekten gestellt.

### 7.2.4 Echokardiographie

Laut der Studie von Wysokinski et al. findet sich ein Zusammenhang zwischen VHF und der Verschlechterung kardialer Funktionen (Wysokinski et al., 2005). Das Zusammenspielen von VHF und hohem Alter begünstigt die Verschlechterung der linksventrikulären Funktionen und damit das Ergebnis bei operativen Therapien (Clark et al., 1997). Diese Ergebnisse konnten in dieser Studie trotz des hohen Alters der Patienten nicht repliziert werden. Die Werte für Herzfunktion und -geometrie (LVEF, LVEDD, RVEF und RVEDD) ergaben hierbei keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen, jedoch hatten Patienten, die SR entwickelt haben, numerisch signifikant höhere RVEF-Werte (plus 2,8 %) als in der Gruppe Nicht-SR.

Allgemein ist die RVEF ein Prädiktor für das Überleben bei idiopathischer Dilatativer Kardiomyopathie (DKMP) und ist somit ein wichtiger Wert zur Beurteilung der Herzleistung (Juilliere et al., 2013). Die Gruppe SR (RVEF 54,3 %) weist einen um 2,8 Prozent höheren RVEF-Wert im Vergleich zur Gruppe Nicht-SR (RVEF 51,5 %) auf. Eine größere RVEF könnte darauf hindeuten, dass noch keine ausgeprägten Re-Remodelling-Prozesse abgelaufen sind und somit eine Konversion in Sinusrhythmus möglich war. Echokardiographische Daten waren für vergleichbare Patientenkollektive in der Literatur nicht zu finden.

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF gehören Herzvittien im Sinne von Klappenfunktionsstörungen. Mitralklappenfunktionsstörungen sind hierbei am häufigsten mit VHF assoziiert, was sich in der vorliegenden Arbeit bestätigt (Benjamin et al., 1994). Laut der Studie von Abe et al. ist eine Mitralklappenstenose in Kombination mit VHF ein ungünstiger Faktor für die langfristige Prognose (Abe et al., 2001).

### 7.2.5 EKG

Das überzählige Auftreten von VHF präoperativ ist dem Studiendesign geschuldet. Der häufigste Lagetyp ist der Linkstyp. Insgesamt findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf den Lagetyp.

Hierbei fällt jedoch auf, dass die Patienten der drei untersuchten Gruppen PAROXY, PERSI und LSP keine erhöhte Herzfrequenz aufweisen. Dies steht im Widerspruch zu anderen wissenschaftlichen Publikationen, die eine Assoziation zwischen hoher Herzfrequenz und Entwicklung von VHF beschreiben (Kannel et al., 1998, Perrier et al., 2017, Kirchhof et al., 2016a). Dies lässt sich durch bereits erfolgte medikamentöse Therapie mit Betablockern und damit resultierender normaler bis hochnormaler Herzfrequenz erklären.

### 7.2.6 Kardiale Vorerkrankungen

Auftreten und Verteilung kardialer Vorerkrankungen zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP sind nahezu gleich (keine signifikanten Unterschiede). So haben insgesamt 36,7 % der Patienten einen vorangegangenen Myokardinfarkt und 32,9 % eine bekannte Herzinsuffizienz. In allen Vergleichsgruppen ist die häufigste Vorerkrankung die KHK (3 Gefäß) mit ca. 80 % und die Arterielle Hypertonie mit ca. 95 %. Damit werden die Daten aus den Studien repliziert, die von einem gehäuften Auftreten der genannten kardialen Erkrankungen in Bezug auf die Entwicklung der Rhythmusstörung berichten (Chamberlain et al., 2011, Allessie et al., 2001, Lake et al., 1989). Überraschenderweise zeigt sich bis auf einen Patienten kein Auftreten von Hypertropher (ggf. Obstruktiver) Kardiomyopathie (HOCM) in den untersuchten Gruppen. In der wissenschaftlichen Literatur stellt Hypertrophie einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von VHF dar. Dies könnte der Studienpopulation geschuldet sein.

Bezogen auf die Grundfragestellung nach einer Häufung einer oder mehrere Vorerkrankungen in einer der Gruppen PAROXY, PERSI, LSP, SR, Nicht-SR, lässt sich feststellen, dass es keine nennenswerten Unterschiede gibt.

### 7.2.7 Nicht-kardiale Vorerkrankungen

Beim Vergleich der Gruppe PAROXY mit der Gruppe Nicht-PAROXY (PERSI und LSP) zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Niereninsuffizienz. So ist das Risiko, eine Niereninsuffizienz zu haben, für Patienten der Gruppe PAROXY 0,49 mal kleiner als für Patienten der Gruppe Nicht-PAROXY. Odutayo et al. beschreiben eine signifikante Assoziation von Nierenerkrankungen und VHF (Odutayo et al., 2016).

Laut der Studie von Kulkarni et al. findet sich ein Zusammenhang zwischen VHF und chronischer Niereninsuffizienz. So zeigt sich VHF häufiger in der Cohortengruppe mit Niereninsuffizienz im Vergleich zur Gruppe ohne Nierenerkrankung (Kulkarni et al., 2012, Bhatia et al., 2018). Eine mögliche Erklärung wäre die Aktivität des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des kardialen Remodelings, die eine VHF-Entwicklung begünstigen würden (Bhatia et al., 2018). In der wissenschaftlichen Literatur wurde eine gesonderte Betrachtung der unterschiedlichen VHF-Kategorisierungen nicht vorgenommen.

Die Studie von McAlister stellt einen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz dar. So leiden die Patienten der Studie gehäuft unter Niereninsuffizienz in Folge der Herzinsuffizienz (McAlister, 2002). Dies kann in dieser Arbeit nicht repliziert werden, weil keine vermehrte Häufung von Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz vorlag.

Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der gehäuften Angabe eines Alkohol-Abusus in der Anamnese der Gruppe PAROXY im Vergleich zur Gruppe Nicht-PAROXY. Die Wahrscheinlichkeit ist 6 mal größer für Patienten mit paroxysmalem VHF. In der Literatur zeigt sich ein eine Risikoerhöhung für VHF durch regelmäßigen Alkoholkonsum. So steigt das Risiko bei einem Alkohol-Konsum von mehr als 36 g/Tag (>3 Drinks/Tag), jedoch wurde auch hierbei keine Einteilung in die drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP vorgenommen (Mukamal et al., 2005, Psaty et al., 1997a, Kannel et al., 1998).

In der Gruppe LSP findet sich ein signifikant höheres Auftreten von Nikotin-Abusus. In der Literatur zeigt sich, dass aktuelle und ehemalige Raucher mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines VHF assoziiert sind. Bis dato gibt es jedoch keine Daten darüber, ob zwischen den drei VHF-Einteilungen signifikante Unterschiede bestehen (Heeringa et al., 2008).

In den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP fand sich eine Häufung von Diabetes mellitus Typ 2. Dies könnte zum einen durch den erhöhten BMI bedingt sein, der eine Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen begünstigt. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen. Durch die bekannte Assoziation von Diabetes mellitus und VHF war die Häufung zu erwarten (Benjamin et al., 1994).

Dahlqvist et al. beschrieben einen Zusammenhang zwischen Diabetes Typ 1 und VHF. Frauen haben ein 50 % höheres Risiko für die Ausbildung der Rhythmusstörung in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 1. Das Risiko steigt mit dem Auftreten bzw. Vorhandensein von Nierenfunktionsstörungen und einer eingeschränkten Glukoseverwertung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Dahlqvist et al. konnte in dieser Arbeit keine hohe Anzahl an Patienten mit



Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet werden. Dies kann bedingt sein durch die geringe Anzahl an weiblichen Patienten (Dahlqvist et al., 2017).

### **7.2.8 Medikation**

Die präoperative Medikation der Patienten aller Gruppen (PAROXY, PERSI, LSP, SR, Nicht-SR) ist nahezu gleich mit Ausnahme der Antikoagulation. Diese ist für Patienten der Gruppe LSP signifikant mehr bzw. häufiger als für Patienten der übrigen Gruppen. Bei den oralen Antikoagulantien wurden in dieser Arbeit die DOAK vom Anti-FIIa-Typ (Dabigatran), sowie vom Anti-FXa-Typ (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) zusammengefasst und gemeinsam untersucht.

In multiplen Studien, darunter auch die von You et al, wird die Gabe von Antithrombotica für Patienten empfohlen, die bei VHF einen  $CHA_2DS_2$ -VASc-Score größer als 2 erlangt haben (You et al., 2012). Ein Vergleich zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP ist bis dato nicht vorhanden. So könnte die gehäufte Einnahme von OAKs durch die langjährige VHF-Dauer bedingt sein (Mahapatra et al., 2011). Hierbei ist zu beachten, dass aus den Patientendaten nicht ersichtlich ist, ob die Medikation für die Operation pausiert wurde oder primär nicht angesetzt worden war.

Insgesamt wurden 105 Patienten mit oralen Antikoagulantien behandelt. Es fand sich eine Antikoagulation mit Heparin, Phenprocoumon und/oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bei 56,9 % (PAROXY), 62,9 % (PERSI), 82,4 % (LSP) der Patienten vorgenannter Gruppen. Auffällig ist, dass Patienten der Gruppe LSP präoperativ im Vergleich zu denen der Gruppe Nicht-LSP signifikant häufiger oral antikoaguliert wurden. Studien beschreiben hierzu die Häufung klinischer Co-Morbiditäten bei länger andauerndem VHF, die einen hohen  $CHA_2DS_2$ -VASc-Score nach sich ziehen und damit eine Indikation für die Antikoagulation stellen (Roy et al., 2008).

### **7.3 Diskussion der intraoperativen Daten**

In der Arbeit kann gezeigt werden, dass es in den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP zu keinen signifikanten Unterschieden bzgl. der Operationsdauer, Aortenklemmzeit, und Reperusionszeit kommt. Bedingt kann dies unter anderem auch dadurch sein, dass alle Patienten im selben Klinikum operiert wurden und die Aufnahmekriterien gleich waren. So waren verschiedene Operateure ohne signifikante individuelle Häufung in den Gruppen für die Eingriffe zuständig. Damit kann ein Bias aufgrund verschiedener Operationsleistungen

ausgeschlossen werden. In der Literatur finden sich lediglich Vergleichsdaten zur Aortenklemmzeit (Pokushalov et al., 2011), die denen der in der Arbeit erfassten Daten entsprechen (durchschnittliche Aortenklemmzeit MAZE/CABG 59min). Zur Operationsdauer (SNZ) und Reperfusionzeit (ReperfZ) gibt es bis dato keine Vergleichsdaten.

### **7.3.1 Rhythmus Intraoperativ**

Intraoperativ gab es anders als erwartet kaum Unterschiede zwischen den drei Gruppen PAROXY, PERSI und LSP. So hatten mehr als die Hälfte der Patienten einen Sinusrhythmus. Dies ist vor dem Hintergrund überraschend, dass die Konversionswahrscheinlichkeit für Patienten mit LSP-VHF in der Literatur als schlechter angegeben ist als für Patienten mit paroxysmalem oder persistenten VHF. Bis dato gibt es in der Literatur keine Angaben zum intraoperativen Rhythmus nach kombinierter MAZE/CABG.

### **7.3.2 Mortalität**

In der vorliegenden Arbeit konnte für die kumulative Überlebenszeit der drei untersuchten Gruppen PAROXY, PERSI und LSP keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Dies kann zum einen durch das intraoperative Management als auch durch die elektive Indikationsstellung zur Operation bedingt sein.

## **7.4 Diskussion der postoperativen Daten**

### **7.4.1 Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom der Art des VHF**

Um den Erfolg einer MAZE-Prozedur und damit auch den der MAZE/CABG-Operation zu evaluieren, ist es wichtig, ein Follow-Up jenseits der ersten drei postoperativen Monate zu ermöglichen, um die Erfolgsrate bestimmen zu können (Cox, 2014).

In vorliegender Arbeit zeigen sich signifikante Unterschiede in der Konversionsrate zwischen den drei untersuchten Gruppen PAROXY, PERSI und LSP. Ab dem dritten postoperativen Tag steigt die Anzahl der Patienten mit Sinusrhythmus an (47,2 % PAROXY vs. 29,4 % PERSI vs. 35,3 % LSP). Die Gruppe PAROXY steigt daraufhin weiter kontinuierlich an, während die Gruppen PERSI und LSP im Verlauf des Follow Up undulierende Werte bieten. So verzeichneten nach dem ersten postoperativen Jahr 69 % der Patienten der Gruppe PAROXY, 50 % der Patienten der Gruppe PERSI, und 28 % der Patienten der Gruppe LSP Sinusrhythmus. Nach dem dritten postoperativen Jahr waren alle untersuchten Patienten (5/5) der Gruppe

PAROXY (100 %), 25 % der Patienten (1/4) der Gruppe PERSI, und 17 % der Patienten (1/6) der Gruppe LSP im Sinusrhythmus.

Diese Werte können dadurch bedingt sein, dass die Zahl der Patienten, bei denen ein 3-Jahres Follow Up möglich war, im Vergleich zur Gesamtzahl, stark erniedrigt ist. So konnten nur 15 von 158 Patienten der Studie (9,5 %) nach 3 Jahren erfasst werden.

Die schlechten Ergebnisse der Gruppen PERSI und LSP könnten auf die länger andauernden pathophysiologischen Remodelling-Prozesse hindeuten, die die Konversionsrate verringern und somit die in der Literatur beschriebene therapeutische Herausforderung erklären.

Jessurun ER et al. haben in ihrer Studie „Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation“ im Hinblick auf das Outcome der Patienten mit paroxysmalem VHF ein ähnliches Ergebnis wie das der vorliegenden Studie mit einer Cohortenzahl von  $n = 41$  beschrieben, jedoch wurde hierbei nur die MAZE III Operation ohne CABG durchgeführt. Die Patienten hatten ein Follow up nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ. Dabei zeigte sich, dass beim 12-Monate-Follow up 85 % der Patienten einen Sinusrhythmus entwickelt hatten (Jessurun et al., 2000).

Cui YQ et al. beschreiben ein gegenteiliges Ergebnis. In ihrer Studienkohorte unterzogen sich 45 Patienten mit einem LSP-VHF einer modifizierten Cox-mini-Maze-Operation mittels uni- und bipolarer Sonden mit Radiofrequenz-Systemen. Hierbei konnten 94 % der Patienten nach 6 Monaten, 87 % der Patienten nach 12 Monaten, 82 % der Patienten nach 24 Monaten in Sinusrhythmus überführt werden. Dieses vergleichsweise positive Ergebnis könnte durch die Methodik der Operation bedingt sein. So wurde, wie zuvor erwähnt, eine modifizierte Cox mini-Maze ohne CABG vollzogen. Daten zum BMI und zu den Vorerkrankungen der Patienten lagen nicht vor (Cui et al., 2008).

Eine weitere Studie von Ad N et al. repliziert ähnliche Werte wie die von Cui YQ et al. So wurden hierbei 133 Patienten mit persistentem (22 %) und LSP-VHF (78 %) nach erfolgter alleiniger Cox-Maze III/IV-Operation untersucht. Nach einem Follow up von 5 Jahren waren 73 % der Patienten frei von VHF (Ad et al., 2017).

#### **7.4.2 Sinusrhythmus**

Der Vergleich der Gruppen Sinusrhythmus vs Nicht-Sinusrhythmus zeigen sich wenige signifikante Unterschiede. Nach kombinierter MAZE/CABG-Operation konvertierten 44 % der Patienten in Sinusrhythmus, wohingegen 56 % keinen Sinusrhythmus entwickelten. Dadurch

ergibt sich eine gute Vergleichbarkeit bzgl. möglicher weiterer Unterschiede im perioperativen Verlauf.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Daten bzgl. des Erfolgs der alleinigen MAZE-Operation. So konnten in einer Studie 1,2 % der Patienten nicht in Sinusrhythmus überführt werden (Cox, 2014, Badhwar, 2016).

Laut Kawaguchi et al. liegt die Erfolgsrate der alleinigen MAZE-Operation bei 84,1 %. Dabei wurden die verschiedenen Formen der Operation zusammengefasst und ausgewertet. Die Patientenpopulation innerhalb der Studie hatte kein einheitliches Prozedere und erschwert die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit. Hinzu kommt eine jüngere Cohortengruppe mit einem mittleren Alter von 51,3 Jahren und einer Frauendominanz (M:W = 248:312), (Kawaguchi et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit ist die untersuchte Studienpopulation älter (über 70 Jahre) und weist eine hohe Anzahl an männlichen Patienten (M:W = 4:1) auf.

Bei der Betrachtung der Daten zur alleinigen CABG-Operation gehören Patienten mit VHF zur "high risk"-Gruppe, die ein schlechtes Outcome vorweisen (Quader et al., 2004). Bei der kombinierten MAZE/CABG-Operation finden sich bei einer Cohortengröße von 70 Patienten Daten von 94 %, die in den Sinusrhythmus überführt werden konnten, was in dieser Arbeit nicht repliziert worden ist. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass in vorliegender Arbeit die Patienten an unterschiedlich lang präoperativ bestehendem VHF litten und daher das Outcome auf schwerwiegende Befunde fokussiert war. So gelten laut Benjamin et al. hohes Alter und permanentes VHF als Prädiktoren für das Scheitern der MAZE-Operation. Konversionsdaten waren für vergleichbare Patientenkollektive in der Literatur nicht zu finden (Benjamin et al., 1994).

### **7.4.3 Mortalität**

In vorliegender Arbeit finden sich keine signifikanten Unterschiede in der kumulativen Überlebenszeit zwischen den Gruppen PAROXY, PERSI und LSP. Die 1-Jahres-Mortalität liegt in der Gruppe PAROXY bei 9,7 %, in der Gruppe PERSI bei 20,0 % und in der Gruppe LSP bei 13,7 %. Dies ist besonders interessant vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Komorbiditäten der jeweiligen Gruppen. Präoperatives Vorhofflimmern stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Sterblichkeit dar (Brandes et al., 2018). So verdoppelt das Vorliegen von VHF das Mortalitätsrisiko in beiden Geschlechtern (Benjamin et al., 1994). Hierbei ist zu beachten, dass es keine Hinweise für die Todesursache der

Studienpatienten gab. Zukünftige Studien könnten zwischen Vorhofflimmern und davon unabhängigen Todesursachen differenzieren, um somit die Todesursache zu präzisieren.

Angaben bzgl. der postoperativen Mortalität nach kombinierter MAZE/CABG-Operation schwanken in der Literatur. So wurde eine intraoperative Mortalität von 1,4 % beschrieben, welches in der vorliegenden Arbeit (0 Prozent !) nicht repliziert wurde (Akbarzadeh et al., 2015).

Im Follow up schwanken die Mortalitätswerte zwischen 3,2 % und 5,6 % (Schaff, 2015), (Je, HG et al.). Hierbei ist anzumerken, dass die Daten des postoperativen Follow-Ups nur für die alleinige MAZE-Operation gelten.

Niv, Ad et al. beschreiben ein geringeres Risiko für postoperative Mortalität bei der Ergänzung der MAZE-Operation zur CABG und eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität. Dies ist besonders interessant vor dem Hintergrund des durchschnittlich schlechteren präoperativen klinischen Zustands von Patienten mit einer Indikation für eine CABG-Operation.

Die Studie von Cui et al. betrachtet die Mortalität von Patienten mit LSP-VHF, die eine alleinige Cox-mini-Maze-Prozedur erhalten haben. Das postoperative Überleben nach 24 Monaten lag bei 100 %. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass keine CABG erfolgt ist. Patienten, die eine Indikation für eine CABG erfüllen, haben zu Beginn eine höhere Rate an Co-Morbiditäten und dadurch ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (Quader et al., 2004), (Cui et al., 2008). Die CABG-Operation ist per se ein viel größerer und risikobehafteter Eingriff als die alleinige MAZE-Prozedur, so daß sich alleine dadurch ein weitaus höheres Risikoprofil ergibt.

## 8 Schlussfolgerung

Die MAZE/CABG-Operation stellt eine gute chirurgische Methode zur Behandlung von VHF dar. So profitieren vor allem die Patienten, die ein paroxysmales VHF entwickelt haben, von der Operation. Sie erzielten mit einer Konversionsrate von 68,8 % im ersten Jahr postoperativ gute Langzeitergebnisse. Den geringsten Nutzen zeigt die Gruppe des LSP-VHF und stellt somit weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Die Gruppe PERSI liegt bei der Erfolgsrate im Mittelfeld und könnte einen Nutzen davontragen. Dies müsste durch weiterführende Studien evaluiert werden. Insgesamt ist festzuhalten, dass aufgrund der Ergebnisse dieser Dissertation eine ergänzende Maze-Operation zum CABG zu empfehlen ist für Patienten, die an einer operationspflichtigen KHK und VHF leiden, und somit das Outcome positiv beeinflusst werden kann.

Als weiterer Faktor spielt die präoperative RVEF eine Rolle beim postoperativen Outcome der Patienten. So zeigte sich, dass Patienten mit niedriger RVEF (kleiner 54 %) seltener in den Sinusrhythmus konvertiert werden konnten.

Ein erhöhter BMI scheint eine entscheidende Rolle für die Ausbildung eines langfristigen VHF zu spielen. Eine Evaluierung des Ernährungszustands und Behandlung wäre eine gute supportive therapeutische Option, zumal ein hoher BMI mit weiteren kardialen sowie nicht-kardialen Erkrankungen vergesellschaftet ist. Gleichzeitig spielt der Lebensstil bezogen auf den Alkohol- und Nikotinkonsum eine Rolle bei der Entwicklung der Rhythmusstörung. So könnte eine Karenz mit balancierter Energiezufuhr, die noch evaluiert werden sollten, das Fortschreiten der Erkrankung bremsen.

Interessant ist hierbei die Niereninsuffizienz, die bereits in einigen Studien als negativ prädiktiver Wert für die Chronifizierung von VHF bestimmt wurde. Hier könnte ebenfalls präventiv agiert werden, indem frühzeitig eine Therapie eingeleitet wird.

Die postoperative Mortalität ist, verglichen mit der Literatur, hoch. Hierzu wären weitere Studien interessant, um die Kausalität zu bestimmen. Denkbar wäre, dass die genannten Vorerkrankungen, wie Niereninsuffizienz und Alkoholabusus, eine hohe Mortalität bewirkt haben.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung	LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
AoXZ	Aortenklammzeit	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Art	Arteriell	Mammaria	A thoracica interna
AS	Aortenklappenstenose	MAZE	MAZE-Operation
BMI	Body-Mass-Index	MI	Mitralinsuffizienz
CABG	Coronary artery bypass graft-Operation	min	Minute(n)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit	n	Anzahl
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin	NI	Niereninsuffizienz
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie	NITDM	Nicht-ITDM
DM	Diabetes mellitus	Neurol.	Neurologische
DOAC	direkte orale Antikoagulantien	NYHA	New York Heart Association
EF	Ejektionsfraktion	OAK	orale Antikoagulantien
EKG	Elektrokardiogramm	OP	Operation
EKZ	Extrakorporale Zirkulation	p	Signifikanzniveau
ESC	European Society of Cardiology	POD	Postoperative die/day(s)
HF	Herzfrequenz	POJ	Postoperatives Jahr
HLM	Herz-Lungen-Maschine	POM	Postoperativer Monat
HOCM	Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie	Psych.	Psychiatrische
ITDM	Insulin-therapierter Diabetes mellitus	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
KHK 1-3	Koronare Herzkrankheit, 1 - 3 Gefäße betroffen	ReperfZ	Reperfusionzeit
LA	left atrium	RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LSP	long-standing persistent	RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

SD Schilddrüse

SNZ Schnitt Naht Zeit

SR Sinusrhythmus

TAH Thrombozytenaggregationshemmer

VHF Vorhofflimmern

vs versus



## 9 Literaturverzeichnis

<Report7127fe96-ed4d-440c-a957-3137e66b4b27.pdf>.

- ABAD, C., URSO, S. & CLAVO, B. 2018. Combined surgery of mitral valve and atrial fibrillation. A demonstrated better alternative. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- ABE, S., MATSUBARA, T., HORI, T., NAKAGAWA, I., IMAI, S., OZAKI, K., MEZAKI, T., NASUNO, A., TANAKA, T., TAMURA, Y., YAMAZOE, M. & AIZAWA, Y. 2001. [Effect of percutaneous transvenous mitral commissurotomy for the preservation of sinus rhythm in patients with mitral stenosis]. *J Cardiol*, 38, 29-34.
- ABO-SALEM, E., LOCKWOOD, D., BOERSMA, L., DENEKE, T., PISON, L., PAONE, R. F. & NUGENT, K. M. 2015. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 26, 1027-1037.
- AD, N., HOLMES, S. D. & FRIEHLING, T. 2017. Minimally Invasive Stand-Alone Cox Maze Procedure for Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Perioperative Safety and 5-Year Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10.
- AIMO, A., GIUGLIANO, R. P. & DE CATERINA, R. 2018. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves. *Circulation*, 138, 1356-1365.
- AKBARZADEH, F., PARVIZI, R., SAFAIE, N., KARBALAEI, M.-M., HAZHIR-KARZAR, B. & BAGHERI, B. 2015. Freedom from atrial fibrillation after cox maze III ablation during follow-up. *Nigerian medical journal : journal of the Nigeria Medical Association*, 56, 59-63.
- AKHTAR, W., REEVES, W. C. & MOVAHED, A. 1998. Indications for anticoagulation in atrial fibrillation. *Am Fam Physician*, 58, 130-6.
- ALLESSIE, M. A., BOYDEN, P. A., CAMM, A. J., KLÉBER, A. G., LAB, M. J., LEGATO, M. J., ROSEN, M. R., SCHWARTZ, P. J., SPOONER, P. M., WAGONER, D. R. V. & WALDO, A. L. 2001. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 103, 769-777.
- ALTMAN, R. K., PROIETTI, R., BARRETT, C. D., PAOLETTI PERINI, A., SANTANGELI, P., DANIK, S. B., DI BIASE, L. & NATALE, A. 2014. Management of refractory atrial fibrillation post surgical ablation. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3, 91-97.
- BADHWAR, V. 2016. Modifying the Cox maze procedure: Who should get a U? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151, 1070-2.
- BENJAMIN, E. J., LEVY, D., VAZIRI, S. M., D'AGOSTINO, R. B., BELANGER, A. J. & WOLF, P. A. 1994. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*, 271, 840-4.
- BENJAMIN, E. J., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., SILBERSHATZ, H., KANNEL, W. B. & LEVY, D. 1998. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation*, 98, 946-952.
- BHATIA, H. S., HSU, J. C. & KIM, R. J. 2018. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol*, 41, 1395-1402.
- BRANDES, A., SMIT, M. D., NGUYEN, B. O., RIENSTRA, M. & VAN GELDER, I. C. 2018. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 7, 118-127.
- BRUGADA, R., TAPSCOTT, T., CZERNUSZEWICZ, G. Z., MARIAN, A. J., IGLESIAS, A., MONT, L., BRUGADA, J., GIRONA, J., DOMINGO, A., BACHINSKI, L. L. & ROBERTS, R. 1997. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 336, 905-11.
- CHAMBERLAIN, A. M., AGARWAL, S. K., FOLSOM, A. R., SOLIMAN, E. Z., CHAMBLESS, L. E., CROW, R., AMBROSE, M. & ALONSO, A. 2011. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*, 107, 85-91.
- CLARK, D. M., PLUMB, V. J., EPSTEIN, A. E. & KAY, G. N. 1997. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1039-45.
- COX, J. L. 2014. A brief overview of surgery for atrial fibrillation. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3, 80-88.

- CUI, Y. Q., SUN, L. B., LI, Y., XU, C. L., HAN, J., LI, H. & MENG, X. 2008. Intraoperative modified Cox mini-maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 85, 1283-9.
- DAHLQVIST, S., ROSENGREN, A., GUDBJORNSDOTTIR, S., PIVODIC, A., WEDEL, H., KOSIBOROD, M., SVENSSON, A. M. & LIND, M. 2017. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5, 799-807.
- DI BIASE, L., SANTANGELI, P. & NATALE, A. 2013. How to ablate long-standing persistent atrial fibrillation? *Curr Opin Cardiol*, 28, 26-35.
- DUNNING, J., NAGENDRAN, M., ALFIERI, O. R., ELIA, S., KAPPETEIN, A. P., LOCKOWANDT, U., SARRIS, G. E. & KOLH, P. H. 2013. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44, 777-91.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. 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*, 285, 2370-5.
- HART, R. G., SHERMAN, D. G., EASTON, J. D. & CAIRNS, J. A. 1998. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*, 51, 674-81.
- HEAD, S. J., FAROOQ, V., SERRUYS, P. W. & KAPPETEIN, A. P. 2014. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*, 100, 169-177.
- HEERINGA, J., KORS, J. A., HOFMAN, A., VAN ROOIJ, F. J. & WITTEMAN, J. C. 2008. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*, 156, 1163-9.
- HENRY, L. & AD, N. 2014. Performance of the Cox Maze procedure—a large surgical ablation center's experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 3, 62-69.
- HUANG, G., XU, J. B., LIU, J. X., HE, Y., NIE, X. L., LI, Q., HU, Y. M., ZHAO, S. Q., WANG, M., ZHANG, W. Y., LIU, X. R., WU, T., ARKIN, A. & ZHANG, T. J. 2011. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 41, 719-33.
- JESSURUN, E. R., VAN HEMEL, N. M., DEFAUW, J. A., STOFMEEL, M. A., KELDER, J. C., DE LA RIVIERE, A. B. & ERNST, J. M. 2000. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 101, 1559-67.
- JOSHIBAYEV, S. & BOLATBEKOV, B. 2016. *Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation.*
- JUILLIERE, Y., JOURDAIN, P., SUTY-SELTON, C., BEARD, T., BERDER, V., MAITRE, B., TROCHU, J. N., DROUET, E., PACE, B., MULAK, G. & DANCHIN, N. 2013. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: a propensity analysis. *Int J Cardiol*, 168, 388-95.
- KANNEL, W. B., WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82, 2n-9n.
- KAWAGUCHI, A. T., KOSAKAI, Y., SASAKO, Y., EISHI, K., NAKANO, K. & KAWASHIMA, Y. 1996. Risks and Benefits of Combined Maze Procedure for Atrial Fibrillation Associated With Organic Heart Disease. It was presented at the 43rd Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Atlanta, Georgia, March 1994. *Journal of the American College of Cardiology*, 28, 985-990.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P., AGEWALL, S., CAMM, J., BARON ESQUIVIAS, G., BUDTS, W., CARERJ, S., CASSELMAN, F., COCA, A., DE CATERINA, R., DEFTEREOS, S., DOBREV, D., FERRO, J. M., FILIPPATOS, G., FITZSIMONS, D., GORENEK, B., GUENOUN, M., HOHNLOSER, S. H., KOLH, P., LIP, G. Y. H., MANOLIS, A., MCMURRAY, J., PONIKOWSKI, P., ROSENHEK, R., RUSCHITZKA, F., SAVELIEVA, I., SHARMA, S., SUWALSKI, P., TAMARGO, J. L., TAYLOR, C. J., VAN

- GELDER, I. C., VOORS, A. A., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEPPENFELD, K. 2016a. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50, e1-e88.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016b. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37, 2893-2962.
- KRAHN, A. D., MANFREDA, J., TATE, R. B., MATHEWSON, F. A. & CUDDY, T. E. 1995. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*, 98, 476-84.
- KULKARNI, N., GUKATHASAN, N., SARTORI, S. & BABER, U. 2012. Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: A Contemporary Overview. *Journal of atrial fibrillation*, 5, 448-448.
- LAKE, F. R., CULLEN, K. J., DE KLERK, N. H., MCCALL, M. G. & ROSMAN, D. L. 1989. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med*, 19, 321-6.
- LAPAR, D. J., SPEIR, A. M., CROSBY, I. K., FONNER, E., JR., BROWN, M., RICH, J. B., QUADER, M., KERN, J. A., KRON, I. L. & AILAWADI, G. 2014. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*, 98, 527-33; discussion 533.
- LAWRANCE, C. P., HENN, M. C. & DAMIANO, R. J., JR. 2015. Concomitant Cox-Maze IV techniques during mitral valve surgery. *Annals of cardiothoracic surgery*, 4, 483-486.
- LEONARDI, M. & BISSETT, J. 2005. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*, 20, 417-23.
- LIN, L. Y., YANG, L. W., SHANG, Y. Y., LI, Y. H., ZHONG, M., ZHANG, W. & ZHU, H. 2018. Role of the CHADS2 Score in the Evaluation of Carotid Atherosclerosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Carotid Artery Ultrasonography. *Biomed Res Int*, 2018, 4074286.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 110, 1042-1046.
- MAHAPATRA, S., LAPAR, D. J., BHAMIDIPATI, C. M., MCDANIEL, G., KAMATH, S., BUNCH, T. J. & AILAWADI, G. 2011. Incidence, risk factors, and consequences of new-onset atrial fibrillation following epicardial ablation for ventricular tachycardia. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 13, 548-554.
- MCALISTER, F. A. 2002. Atrial fibrillation, shared decision making, and the prevention of stroke. *Stroke*, 33, 243-4.
- MUKAMAL, K. J., TOLSTRUP, J. S., FRIBERG, J., JENSEN, G. & GRONBAEK, M. 2005. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 112, 1736-42.
- ODUTAYO, A., WONG, C. X., HSIAO, A. J., HOPEWELL, S., ALTMAN, D. G. & EMDIN, C. A. 2016. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 354, i4482.
- PERRIER, S., MEYER, N., HOANG MINH, T., ANNOUNE, T., BENTZ, J., BILLAUD, P., MOMMEROT, A., MAZZUCOTELLI, J. P. & KINDO, M. 2017. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting: A Bayesian Analysis. *Ann Thorac Surg*, 103, 92-97.
- POKUSHALOV, E., ROMANOV, A., CORBUCCI, G., ARTYOMENKO, S., TUROV, A., SHIROKOVA, N. & KARASKOV, A. 2011. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22, 369-75.
- PSATY, B. M., MANOLIO, T. A., KULLER, L. H., KRONMAL, R. A., CUSHMAN, M., FRIED, L. P., WHITE, R., FURBERG, C. D. & RAUTAHARJU, P. M. 1997a. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation*, 96, 2455-2461.

- PSATY, B. M., MANOLIO, T. A., KULLER, L. H., KRONMAL, R. A., CUSHMAN, M., FRIED, L. P., WHITE, R., FURBERG, C. D. & RAUTAHARJU, P. M. 1997b. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 96, 2455-61.
- QUADER, M. A., MCCARTHY, P. M., GILLINOV, A. M., ALSTER, J. M., COSGROVE, D. M., 3RD, LYTLE, B. W. & BLACKSTONE, E. H. 2004. Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg*, 77, 1514-22; discussion 1522-4.
- ROSENGREN, A., HAUPTMAN, P. J., LAPPAS, G., OLSSON, L., WILHELMSEN, L. & SWEDBERG, K. 2009. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*, 30, 1113-20.
- ROY, D., TALAJIC, M., NATTEL, S., WYSE, D. G., DORIAN, P., LEE, K. L., BOURASSA, M. G., ARNOLD, J. M., BUXTON, A. E., CAMM, A. J., CONNOLLY, S. J., DUBUC, M., DUCHARME, A., GUERRA, P. G., HOHNLOSER, S. H., LAMBERT, J., LE HEUZEY, J. Y., O'HARA, G., PEDERSEN, O. D., ROULEAU, J. L., SINGH, B. N., STEVENSON, L. W., STEVENSON, W. G., THIBAUT, B. & WALDO, A. L. 2008. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358, 2667-77.
- SANKARANARAYANAN, R., KIRKWOOD, G., VISWESWARIAH, R. & FOX, D. J. 2015. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Current cardiology reviews*, 11, 190-198.
- SCHAFF, H. V. 2015. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation — When, Why, and How? *New England Journal of Medicine*, 372, 1465-1467.
- SCHOELS, W., BAUER, A., BECKER, R. ET AL. 2002. Vorhofflimmern: Pathophysiologie. *Herz*. München: Urban & Vogel
- STEINBERG, B. A., KIM, S., FONAROW, G. C., THOMAS, L., ANSELL, J., KOWEY, P. R., MAHAFFEY, K. W., GERSH, B. J., HYLEK, E., NACCARELLI, G., GO, A. S., REIFFEL, J., CHANG, P., PETERSON, E. D. & PICCINI, J. P. 2014. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*, 167, 735-42.e2.
- TSAI, C. T., LAI, L. P., LIN, J. L., CHIANG, F. T., HWANG, J. J., RITCHIE, M. D., MOORE, J. H., HSU, K. L., TSENG, C. D., LIAU, C. S. & TSENG, Y. Z. 2004. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*, 109, 1640-6.
- TSAI, F.-C., HO, H.-T., CHANG, J.-P., TSAI, F.-C., CHU, J.-J. & LIN, P.-J. 2015. The Prognostic Scoring System Establishment and Validation for Chronic Atrial Fibrillation Patients Receiving Modified Cox-Maze IV and Concomitant Cardiac Surgery. *PLOS ONE*, 10, e0126300.
- WAKILI, R., VOIGT, N., KAAB, S., DOBREV, D. & NATTEL, S. 2011. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*, 121, 2955-68.
- WEIMAR, T., BAILEY, M. S., WATANABE, Y., MARIN, D., MANIAR, H. S., SCHUESSLER, R. B. & DAMIANO, R. J., JR. 2011. The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*, 31, 47-54.
- WESTPHAL, T., ZIPFEL, B., WASSILEW, K., RAKITA, L., HETZER, R. & BARETTI, R. 2015. Sinus Rhythm Recovers after Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Combined with Maze Procedure and Parallels the Rate of Recovery after Sole CABG. *Thorac cardiovasc Surg*, 63, OP53.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1987. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 147, 1561-4.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-8.
- WYSOKINSKI, A., ZAPOLSKI, T., PRZEGALINSKI, J. & RYMAR, B. 2005. [Calcific valvular heart disease in patients with aortic and peripheral atherosclerosis]. *Pol Arch Med Wewn*, 114, 924-9.
- YOU, J. J., SINGER, D. E., HOWARD, P. A., LANE, D. A., ECKMAN, M. H., FANG, M. C., HYLEK, E. M., SCHULMAN, S., GO, A. S., HUGHES, M., SPENCER, F. A., MANNING, W. J., HALPERIN, J. L. & LIP, G. Y. H. 2012. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e531S-e575S.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Amani Suboh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der präoperativen Dauer des Vorhofflimmerns auf den Erfolg der kombinierten MAZE/CABG-Operation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Keine Publikationen erfolgt.

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit an erster Stelle bei Herrn Privatdozent Dr. med. Rufus Baretta bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Durch Sie habe ich vieles in Bezug auf wissenschaftliches Arbeiten gelernt, ihre Begeisterung für die Forschung war stets sehr inspirierend und begleitete mich bei der Erstellung dieser Arbeit.

Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich hiermit herzlich bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums Berlin für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen für die Dissertation bedanken.

Besonders danken möchte ich meinen Freunden für die Unterstützung und vielen lieben motivierenden Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation. Ohne euch wäre die Zeit nur halb so schön gewesen.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Besonders danke ich meiner Großmutter, die mich seit meiner Kindheit geprägt hat. Ihr widme ich diese Arbeit.