

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

DISSERTATION

„Computerassistierte histomorphometrische Untersuchung des
Vorhofmyokards bei Patienten mit Vorhofflimmern“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Oliver Schmiady
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. R. Meyer
 2. Prof. Dr. med. G. Mall
 3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. H. Goos

Datum der Promotion: 07.09.2012

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie des Vorhofflimmerns	7
1.2	Klassifikation von Vorhofflimmern	9
1.3	Historischer Überblick und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	10
1.4	Therapie des Vorhofflimmerns	14
1.4.1	Therapieprinzipien und Therapieziele	14
1.4.2	Medikamentöse und interventionelle Therapieprinzipien	15
1.4.3	Indikation zur chirurgischen Behandlung	19
1.4.4	Entwicklung und Verfahren der Rhythmuschirurgie	19
1.4.5	Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern	22
1.5	Pathologische Veränderungen am Vorhofmyokard bei Patienten mit Vorhofflimmern	23
2	Arbeitshypothese und Aufgabenstellung	27
3	Material und Methode	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.1.1	Patienten mit Vorhofflimmern	28
3.1.2	Vergleichsgruppe	30
3.2	Methodik	32
3.2.1	Probengewinnung und histologische Aufarbeitung	32
3.2.2	Technische Komponenten der histomorphometrischen Untersuchung	33
3.2.3	Morphometrische Untersuchung der Vorhofmyozyten	33
3.2.4	Bestimmung der Endokarddicke der Vorhöfe	35
3.2.5	Quantitative Fibrosemessung	36
3.3	Statistik	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Durchmesser der Vorhofkardiomyozyten	40
4.2	Bindegewebsgehalt der Vorhöfe	44
4.2.1	Gesamtbindegewebe der Vorhöfe	44
4.2.2	Anteil der Fibrose am Gesamtbindegewebe	45
4.2.3	Anteil des Narbengewebes am Gesamtbindegewebe	46
4.3	Endokarddicke der Herzvorhöfe	47
5	Diskussion	48
5.1	Vorhofkardiomyozytendurchmesser	48
5.1.1	Diskussion der Vermessungsmethodik	48
5.1.2	Diskussion der erhobenen morphometrischen Messwerte	51
5.1.3	Vorhofkardiomyozytendurchmesser und Vorhofflimmern	54
5.2	Fibroseauswertung	55
5.3	Endokarddicke der Herzvorhöfe im Vergleich	61
5.4	Die Ergebnisse in Zusammenschau mit den derzeitigen pathophysiologischen Modellvorstellungen über Vorhofflimmern	62
5.5	Die Ergebnisse im klinischen Kontext	64

6 Zusammenfassung.....	66
7 Literaturverzeichnis.....	68
Anhang: Abbildungen und Tabellen.....	83
Tabellenverzeichnis.....	88
Abbildungsverzeichnis.....	89
Abkürzungsverzeichnis.....	91
Erklärung an Eides Statt.....	93
Danksagung.....	94
Publikationsliste.....	95

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung des Menschen⁽⁵³⁾. Es ist die Ursache für circa 60 Prozent aller Arrhythmien⁽⁵⁵⁾. Nach Krankenhausstatistiken in den U.S.A. ist Vorhofflimmern für weit mehr Krankenhauseinweisungen und für längere stationäre Aufenthalte verantwortlich als jede andere Herzrhythmusstörung^(19, 169). Das Vorhofflimmern ist in den meisten Fällen erworben. In einigen Fällen ist eine familiäre Häufung mit autosomal dominantem Erbgang beschrieben⁽²⁵⁾. Patienten mit Vorhofflimmern weisen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate auf⁽¹⁸⁾. In großen epidemiologischen Studien, wie der Framingham-Studie, konnte gezeigt werden, dass chronisches Vorhofflimmern die Letalitätsrate verdoppelt⁽⁸²⁾. Die mittlere Prävalenz dieser Herzrhythmusstörung beträgt für die Gesamtbevölkerung 0,4 bis 1,8 Prozent und nimmt mit steigendem Lebensalter und zusätzlich begleitenden Risikofaktoren kontinuierlich zu⁽⁵⁵⁾. Aufgrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen Überalterung der Gesellschaft wird die klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns in den kommenden Jahrzehnten zunehmen.

Vorhofflimmern ist definiert durch eine schnelle, unkoordinierte und unregelmäßige Erregung des Vorhofmyokards mit 400-600 Kontraktionen pro Minute. Das Elektrokardiogramm (EKG) ist charakterisiert durch das Fehlen einer geordneten Vorhoferregung in Kombination mit einer unregelmäßigen Überleitung der Erregung auf das Ventrikelmyokard. Anstelle einer isomorphen P-Welle lassen sich Flimmerwellen identifizieren, die sich in Amplitude, Form und zeitlicher Abfolge unterscheiden. Die QRS-Komplexe folgen in absoluter Arrhythmie aufeinander.

Aufgrund der veränderten Hämodynamik im Bereich der Vorhöfe steigt das Risiko für thrombembolische Komplikationen⁽¹⁶⁸⁾. Vorhofflimmern ist somit ein wesentlicher und unabhängiger Risikofaktor für arterielle Embolien. Es ist verantwortlich für circa 15 % aller zerebralen Insulte^(9, 18). Aufgrund des Fehlens einer geordneten Erregung und Kontraktion der Vorhöfe können sich diese nicht mehr effektiv an der Ventrikelfüllung beteiligen. Hinzu kommt eine ohnehin reduzierte Ventrikelfüllung durch eine Verkürzung der Diastolendauer bei tachykarder Herzfrequenz. Es kommt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) um bis zu 20 %⁽¹⁴⁴⁾. Bei gleichzeitig erhöhtem Energiebedarf des Vorhofmyokards, welches bis zu zehnmal häufiger in der Minute kontrahieren muss, kann es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Bedarf kommen. Eine vorbestehende Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit kann auf diese Weise verstärkt werden bzw. dekomensieren. Subjektiv werden von den Betroffenen Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Luftnot, Müdigkeit, Leistungsminderung und Brustschmerz beschrieben^(53, 81). Somit wirkt sich das Vorhofflimmern direkt auf die Lebensqualität der Erkrankten aus. In verschiedenen Studien konnte ein deutlicher Abfall der Lebensqualität symptomatischer Patienten gegenüber der Normalbevölkerung gezeigt werden⁽⁸⁰⁾. Allerdings sind bei weitem nicht alle Patienten mit Vorhofflimmern symptomatisch. Savelieva und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei mehr als einem Drittel der Patienten Vorhofflimmern völlig asymptomatisch ist und keinen Einfluss auf die Lebensqualität ausübt⁽¹³⁸⁾. Gerade diese Patienten sind gefährdet, da sie oftmals zu spät diagnostiziert und behandelt werden.

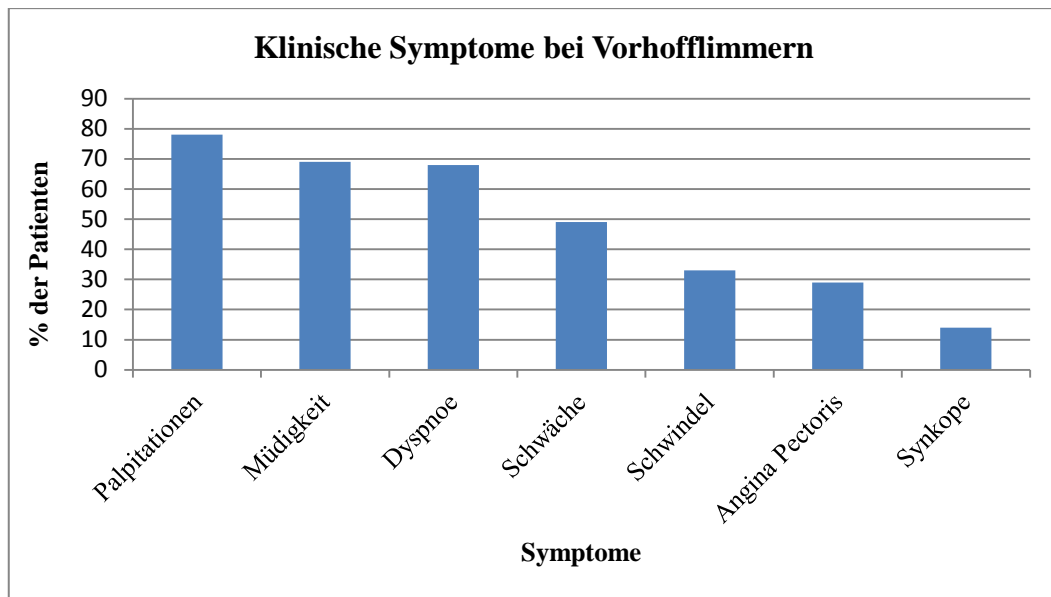


Abbildung 1: Klinische Symptome bei Patienten mit Vorhofflimmern (modifiziert nach Jung W. et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998)

Aufgrund der Prävalenz und der genannten Komplikationen stellt die Therapie des Vorhofflimmerns einschließlich seiner Komplikationen einen erheblichen Kostenfaktor im Gesundheitssystem dar. Somit ist Vorhofflimmern auch aus volkswirtschaftlicher Sicht von großer Bedeutung⁽¹³⁰⁾.

Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern spielen neben elektrophysiologischen Veränderungen, die unter dem Schlagwort elektrophysiologisches Remodeling zusammengefasst werden, Veränderungen auf struktureller Ebene eine bedeutende Rolle. Durch Vorgänge wie Fibrosierung, Hypertrophie, Myolyse und inflammatorische Prozesse kommt es zur Ausbildung eines arrhythmogenen Substrates, welches zur Veränderung der Leitungseigenschaften im Bereich der Vorhöfe beiträgt. Die Induktion und Aufrechterhaltung kreisender Erregungen als pathophysiologisches Korrelat zum Vorhofflimmern wird so erleichtert⁽⁸⁸⁾. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die strukturellen Veränderungen am Vorhofmyokard bei Patienten mit Vorhofflimmern zu beschreiben und zu quantifizieren.

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die in der klinischen Praxis am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung des Menschen. Allgemeingültige Daten über die generelle Häufigkeit des Vorhofflimmerns in einem repräsentativen Querschnitt der Gesamtbevölkerung sind schwer zu erheben. Die meisten zur Verfügung stehenden Daten stützen sich daher auf die Framingham-Studie^(53, 83). Nach den aktuellen Leitlinien der „European Society of Cardiology“ sind 1-2 % der Bevölkerung von dieser Form der Herzrhythmusstörung betroffen⁽²⁹⁾. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist stark altersabhängig. Sie variiert zwischen 0,1 % bei den unter 55-Jährigen und erreicht, je nach Studi-

enkollektiv, bis zu über 9 % in der Altersgruppe der 80-89-Jährigen⁽⁵⁴⁾. Ab dem fünfzigsten Lebensjahr verdoppelt sich die Prävalenz des Vorhofflimmerns mit jeder vollendeten Lebensdekade⁽⁸³⁾. In allen Altersgruppen sind Männer stärker betroffen als Frauen⁽¹⁶⁷⁾. Insgesamt haben Männer ein 1,5-fach höheres Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken als Frauen. Aufgrund der längeren Lebenserwartung und dem damit verbundenen größeren Anteil älterer Frauen als Männer in der Gesamtbevölkerung sind die Gesamtzahlen der Betroffenen in beiden Geschlechtern gleich⁽⁶³⁾.

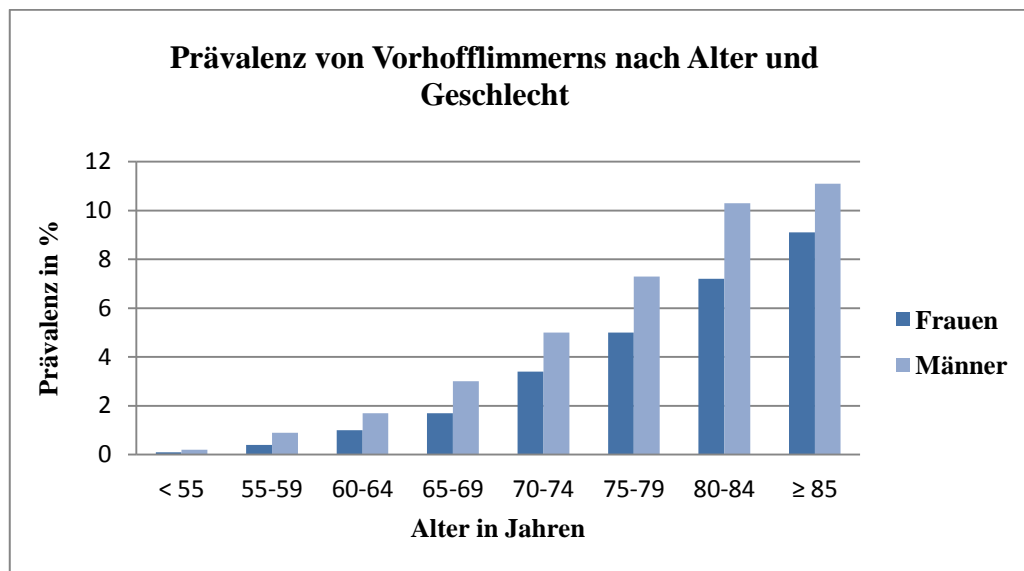


Abbildung 2: Prävalenz von Vorhofflimmern, unterteilt nach Alter und Geschlecht (modifiziert nach Alan S. Go, Elaine M. Hylek et al. JAMA 2001)

In den kommenden 40 Jahren wird mit einer drastischen Zunahme dieser Arrhythmieform gerechnet. Sind derzeit rund 2,2 Millionen US Bürger betroffen, so werden es laut Schätzungen im Jahr 2050 5,6 Millionen sein⁽⁶³⁾. Dieser nahezu 2,5-fache Anstieg spiegelt den aufgrund der steigenden Lebenserwartung wachsenden Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft sowie die Zunahme Vorhofflimmern begünstigender Risikofaktoren wider.

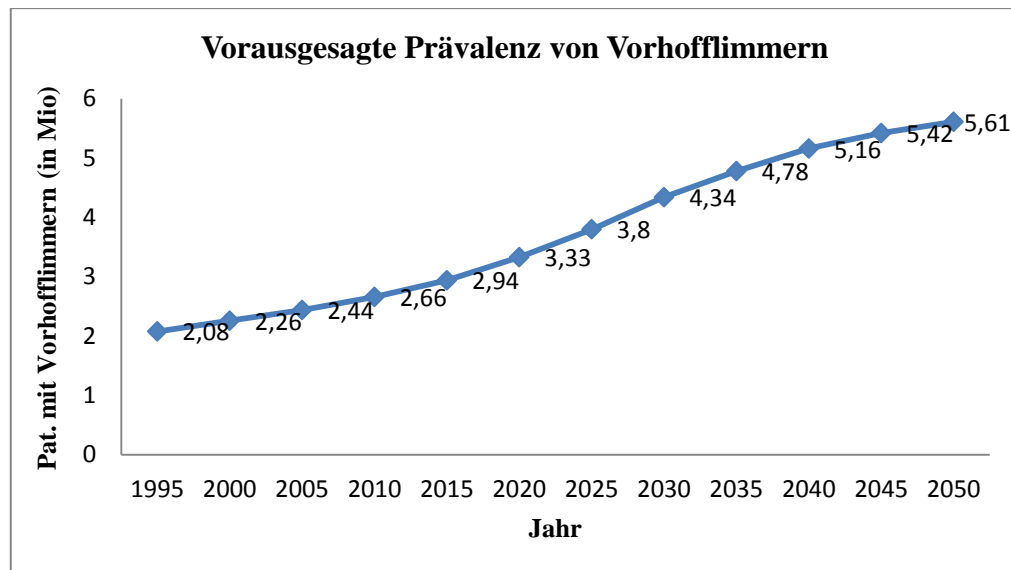


Abbildung 3 :Vorausgesagte Zunahme der Anzahl von erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern in den nächsten Jahrzehnten. Pat. = Patienten (modifiziert nach Alan S. Go, Elaine M. Hylek et al. JAMA 2001)

Verschiedene kardiale und nicht kardiale Faktoren sind mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert. Hierzu zählen: Arterielle Hypertonie, Erkrankungen des Stoffwechsels wie Diabetes mellitus und Hyperthyreose, Rauchen, Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt, hypertrophe Kardiomyopathie, Myokarditis, Perikarditis, Klappenvitien sowie angeborene und erworbene Herzfehler. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und Bedeutung als unabhängige Risikofaktoren sowohl für Vorhofflimmern als auch für einige der oben genannten Erkrankungen nehmen die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus eine Sonderstellung unter den oben genannten Risikofaktoren ein. In der Framingham Studie waren Herzfehler, Myokardinfarkt und Klappenvitien am engsten mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert⁽⁵⁴⁾. Weder starkes Übergewicht noch Alkohol konnten in dieser Studie als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden.

1.2 Klassifikation von Vorhofflimmern

Während in älteren Literaturquellen meist nur zwischen intermittierendem und chronischem Vorhofflimmern unterschieden wird, hat sich neuerdings eine präzisere Klassifikation von Vorhofflimmern durchgesetzt^(29, 96). Nach dieser Klassifikation unterscheidet man folgende fünf Typen:

1. **Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern:** In diese Form des Vorhofflimmerns fällt jedes erstmalig diagnostizierte Vorhofflimmern unabhängig von Dauer und Symptomatik.
2. **Paroxysmales Vorhofflimmern:** Unter paroxysmalem Vorhofflimmern wird eine Arrhythmie-Episode verstanden, welche innerhalb von sieben Tagen und meist innerhalb von weniger als 48 Stunden spontan terminiert.

3. **Persistierendes Vorhofflimmern:** Persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Arrhythmie länger als sieben Tage anhält oder aber einer Kardioversionsbehandlung (elektrische oder medikamentöse Kardioversion) bedarf.
4. **„Long-standing persistent“ Vorhofflimmern:** Hierunter versteht man Vorhofflimmern, welches länger als ein Jahr anhält, bevor sich zu einem rhythmuserhaltenden Therapieansatz entschieden wird.
5. **Permanentes Vorhofflimmern:** Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Rhythmusstörung nicht mehr durch eine Kardioversion beendet werden kann oder aber innerhalb von 24 Stunden neuerlich auftritt bzw. laut ESC- Guidelines (ESC = European Society of Cardiology), wenn die Rhythmusstörung von dem Patienten und dem behandelnden Arzt toleriert wird und keine rhythmusstabilisierenden Therapieansätze verfolgt werden⁽²⁹⁾.

1.3 Historischer Überblick und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Im Jahre 1628 beschrieb William Harvey erstmals einen unregelmäßigen Puls beim Menschen^(73, 86). Schon damals erklärte er dieses Phänomen mit dem Fibrillieren der Vorhöfe des Herzens. Seine Theorie stützte er auf Beobachtungen, die er in vivo an Tierherzen (Frosch, Fisch, Hund) durchführte. Hierbei erkannte er unmittelbar nach Aussetzen des regulären Herzschlages ein ungeordnetes Kontrahieren der Vorhöfe⁽¹⁰⁸⁾. 1874 griff Vulpian diesen Gedanken wieder auf. Er zeigte an einem Hundemodell den Zusammenhang zwischen dem Fibrillieren der Herzvorhöfe und dem Auftreten einer Arrhythmie⁽¹⁶⁰⁾.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts rückte das Vorhofflimmern zunehmend in den Interessensfokus der Wissenschaft. Ein wichtiger Meilenstein für die Erforschung elektrischer Vorgänge am Herzen war die Entwicklung des Elektrokardiografen (EKG) durch den niederländischen Arzt Willem Einthoven im Jahre 1903. 1906 gelang es Einthoven erstmalig ein Vorhofflimmer-EKG abzuleiten⁽¹⁰³⁾. Er stellte jedoch noch keinen Zusammenhang zwischen dem aufgezeichneten EKG und der Herzrhythmusstörung her. Mit Hilfe der nun neu zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethode der Elektrokardiographie gelang es Rothberger und Winterberg 1909 den Nachweis einer direkten Beziehung zwischen absoluter Arrhythmie und Vorhofflimmern („aurikuläre Fibrillation“) zu führen⁽¹³³⁾. Um das Jahr 1914 entwickelten Mines und Garry erste pathophysiologische Modelle, die das Phänomen Vorhofflimmern erklären sollten^(58, 113). Ihrer Vorstellung nach wird Vorhofflimmern durch das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Erregungskreisläufe im Bereich des Vorhofmyokards aufrecht erhalten, deren Ausbreitung das Vorhandensein einer kritischen, erregbaren Muskelmasse voraussetzt. Schon damals forderte Mines das zur Initiierung von Vorhofflimmern die Wellenlänge der Erregung kürzer als das zur Erregungsausbreitung zur Verfügung stehende Myokardareal sein muss⁽¹¹²⁾. In diesem Modell des Vorhofflimmerns kreist die Erregungsfront auf gleicher Bahn um einen nicht erregbaren Fokus. In diesem geschlossenen Erregungskreis muss die Zeit, die die Erregungswelle braucht um den Kreis zu umlaufen, größer sein als die Refraktärzeit des beteiligten Myokards. Nur so ist sichergestellt, dass die Erregungsfront wieder auf erregbares Myokard trifft und sich fortpflanzen kann.

Es gilt folgender Zusammenhang: $CT > RP$

$CT = PL/CV$

CT = circuit time = Zeit für eine Umrundung

CV = conduction velocity = Leitungsgeschwindigkeit

PL = path length = Strecke die die Erregung durchlaufen muss

RP = refractory period = Refraktärzeit

In den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts definierte Sir Thomas Lewis den Begriff des stabilen „Reentry-Kreislaufes“⁽⁹⁷⁾. Im Gegensatz zu der von Mines und Garrey entworfenen Theorie über Vorhofflimmern war in dem Modell von Lewis ein einziger „Reentry-Kreislauf“ für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ausreichend.

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts erweiterte Gordon Moe das Modell der multiplen Erregungskreisläufe. In seiner „multiple wavelet“ Hypothese postulierte Moe, dass dem Vorhofflimmern multiple Erregungskreisläufe zugrunde liegen, die um einen funktionell refraktären Myokardbezirk kreisen. Im Mittelpunkt seines Modells stehen multiple, höchst instabile Erregungsfronten. Ein Teil der Erregungsfronten trifft auf refraktäres Myokard und wird ausgelöscht. Der andere Teil der Erregungsfronten setzt sich in bereits wieder erregbarem Myokard fort und hält somit die Erregung aufrecht. Auf diese Weise entsteht ein ständig wechselndes, chaotisches Erregungsmuster, wie es dem Vorhofflimmern zugrunde liegt⁽¹¹⁴⁾. Neu an Gordon Moe's Theorie ist, dass die Erregungsfronten nicht auf immer gleichen Bahnen um einen fest definierten Mittelpunkt, z.B. ein Areal Narbengewebe, kreisen. In diesem Modell lässt sich kein immer gleicher Ausgangspunkt der Erregungskreisläufe mehr definieren, zu dem die Erregungsfront zurückkehrt, um sich von Neuem auf gleicher Bahn fortzupflanzen. Stattdessen kreisen die Erregungsfronten um variable Zentren, welche sich aus dem Zusammenspiel zwischen Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit des Vorhofmyokards ergeben. Auf diese Weise wurde der Begriff der funktionellen „Reentry-Kreisläufe“ geprägt.

Unterstützung fand die Theorie von Moe und Mitarbeitern im Jahre 1985 durch die Arbeitsgruppe um Alessie⁽⁶⁾. Ihnen gelang der Nachweis funktioneller „Reentry-Kreisläufe“ nach künstlich erzeugtem Vorhofflimmern an perfundierten Herzen von Hunden.

Rosenbluth und Mitarbeiter waren die Ersten, die das Kreisen einer Erregungswelle um ein künstlich gesetztes Hindernis im Vorhofmyokard experimentell nachweisen konnten⁽¹³¹⁾. In ihrer Versuchsanordnung zerstörten sie das die Einmündungsstellen der Vena Cava verbindende Myokard. Auf diese Weise schufen sie ein anatomisches Hindernis für die elektrische Leitung der Erregung im rechten Vorhof, dessen Peripherie eine geeignete Bahn für eine zirkuläre Erregungsausbreitung darstellte.

Neue Forschungsansätze belegen, dass es auch ohne ein strukturelles anatomisches Korrelat zu kreisenden Erregungen im Vorhofmyokard und damit zu Vorhofflimmern kommen kann. Wijffels und Mitarbeiter zeigten in einem Tiermodell, dass länger andauernde, tachykarde Aktivierung die elektrischen Eigenschaften von Vorhofmyokardzellen dahingehend verändert, dass Reentrys ermöglicht werden⁽¹⁶³⁾. Sie gaben ihrer Arbeit den passenden Titel „Atrial fibrillation

begets atrial fibrillation“. Bei Vorhofflimmern kontrahieren die Vorhöfe mit einer Frequenz von 400-600 Schlägen die Minute. Mit jedem Aktionspotential dringt Calcium durch spannungsabhängige Calciumkanäle vom L-Typ in die Herzmuskelzelle. Auf diese Weise kommt es zu einer Calciumüberladung im Innern der Zelle⁽¹⁴⁹⁾. Die Zelle versucht der potentiell toxischen Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration entgegen zu wirken, indem sie über spannungsabhängige und calciumkonzentrationsabhängige Mechanismen den Calciumeinstrom während der Plateauphase des Aktionspotentials vermindert⁽³⁹⁾. Hält das Vorhofflimmern länger an, so werden weitere Schutzmechanismen auf molekularer Ebene aktiviert. Es kommt zu einer Herabregulation der messenger RNA für die porenbildende α -Untereinheit des L-Typ Calciumkanals und damit zu einer Abnahme dieses Calciumkanaltypes auf der Zelloberfläche^(26, 92, 174). Alle genannten Schutzmaßnahmen der Zelle führen dazu, dass der nach intrazellulär gerichtete Calciumeinstrom während des Aktionspotentials vermindert ist. Da genau dieser Calciumstrom für die Aufrechterhaltung der Plateauphase des Aktionspotentials verantwortlich ist, kommt es zu einer Abnahme der Aktionspotentialdauer und damit verbunden zu einer Abnahme der Refraktärzeit. Eine einfallende Erregungsfront kann die Herzmuskelzelle nun wieder depolarisieren. Auf diese Weise wird das Vorhofflimmern aufrecht gehalten.

Ein Jahr nach Erscheinen der Arbeit „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ demonstrierte die Arbeitsgruppe um Tadashi Satoh, wie Dehnung des Vorhofmyokards unter akuter Volumenbelastung über eine Verlängerung der Refraktärzeit der Herzmuskelzellen die Entstehung von Vorhofflimmern triggern kann⁽¹³⁷⁾. Unter Volumenbelastung werden die verschiedenen Myokardareale entsprechend ihrer Wanddicke unterschiedlich stark gedehnt. Dünne Areale, wie die freie Wand des rechten Atriums, werden mehr gedehnt als verhältnismäßig dicke Regionen, wie beispielsweise die Crista terminalis. In dünnen Vorhofregionen verlängert sich dementsprechend die effektive Refraktärzeit mehr als in den dicken Regionen. Es kommt zu einer räumlich inhomogenen Veränderung der Refraktärzeit, welche wiederum eine inhomogene Erregbarkeit des Vorhofmyokards bedingt. Somit sind die Voraussetzungen für den Wiedereintritt von Erregungswellen geschaffen.

Einen weiteren Pathomechanismus für die Entstehung von Vorhofflimmern konnte die Arbeitsgruppe um Haissaguerre aus Bordeaux herausarbeiten. Im Jahre 1994 zeigte sie in einer Studie an 45 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, dass die für das Vorhofflimmern verantwortlichen Foki und Trigger überwiegend (zu 94 %) in den linksatrialen Einmündungen der Lungenvenen liegen⁽⁷¹⁾. Der ektope Fokus generiert dabei spontan irreguläre, hochfrequente Impulse und löst hierüber Vorhofflimmern aus. Die Beteiligung spontan aktiver ektooper Foki bei der Entstehung von Vorhofflimmern wurde zuvor von Engelmann und Winterberg erörtert⁽¹¹⁹⁾. Haissaguerres Arbeitsgruppe gelang nun die anatomische Lokalisation dieser Foki.

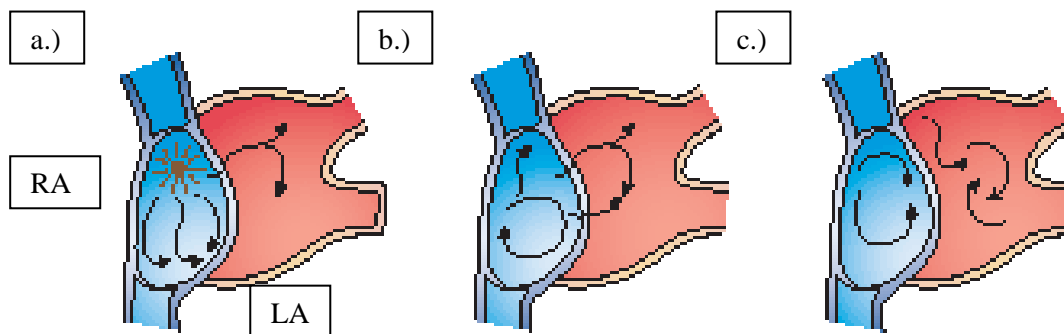


Abbildung 4: Derzeitige pathophysiologische Konzepte über Vorhofflimmern:

a.) Ektope Foci, b.) „multiple wavelet“, c.) Singulärer Reentry-Kreislauf von dem mehrere abgegrenzter Reentry-Kreise ausgehen (modifiziert nach Nattel S., Nature 2002⁽¹¹⁷⁾)

RA =Rechtes Atrium; LA = Linkes Atrium

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dem Vorhofflimmern eine komplexe, multifaktorielle und bisher nur unvollständig verstandene Pathogenese zu Grunde liegt. Wie weiter oben aufgezeigt wurde, gibt es derzeit drei anerkannte Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern: Die der multiplen kreisenden Erregungen, die des Einzelerregungskreislaufes und die der ektopen elektrischen Aktivität. Mappinguntersuchungen an flimmernden Herzvorhöfen zeigten, dass die drei genannten Hauptmechanismen bei der Entstehung und anschließenden Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern miteinander interagieren, sich beeinflussen und ihre Auftretenswahrscheinlichkeit fördern können⁽⁴⁷⁾. Jalife und Mitarbeiter demonstrierten wie ektope Foki die Entstehung eines Einzelerregungskreislaufes triggern können⁽⁷⁹⁾. Ektope Aktivitäten und durch Einzelerregungskreisläufe ausgelöste Tachykardien können ihrerseits durch ein elektrisches Remodeling des Vorhofflammerschleifenmyokards die Entstehung von multiplen Reentry- Kreisläufen triggern⁽³³⁾. Gerade bei Patienten mit länger bestehendem, permanentem Vorhofflimmern scheint das Modell der multiplen Reentry-Kreisläufe die gemeinsame Endstrecke im pathogenetischen Prozess darzustellen⁽⁴⁷⁾.

Aus dem Gesagten wird deutlich, dass die Grundlagen von Vorhofflimmern komplex sind. Nach derzeitigem Stand der Forschung sind an der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern drei Faktoren beteiligt. Zum einen braucht es für das Zustandekommen von Vorhofflimmern einen Auslösemechanismus, auch Trigger genannt. Dieser ist für sich alleine genommen harmlos und tritt ebenso bei Menschen ohne Herzrhythmusstörungen auf. Im Zusammenspiel mit einem Initiator kann der Trigger jedoch die Arrhythmie auslösen. Damit die ansonsten instabile, sich mit hoher Wahrscheinlichkeit selbstlimitierende Arrhythmie zu einer stabilen und anhaltenden Rhythmusstörung wird, bedarf es einem geeigneten Substrat^(47, 118). Abbildung 5 veranschaulicht das Zusammenspiel von Trigger, Initiator und Substrat.

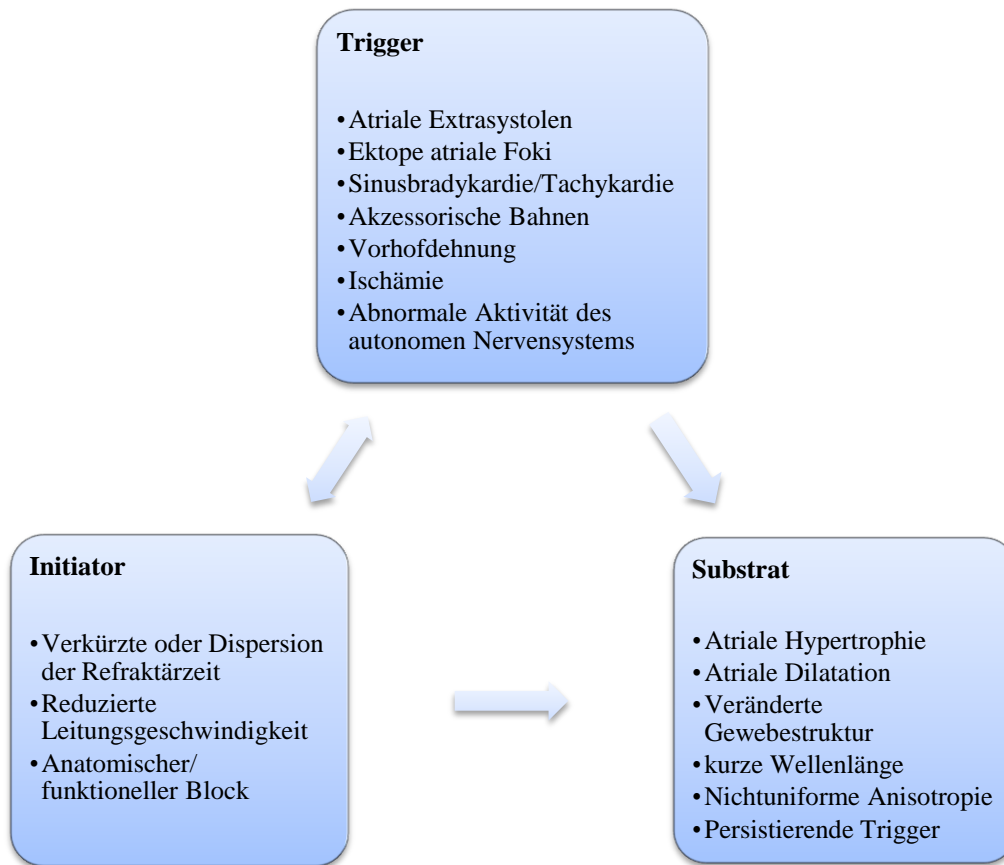


Abbildung 5: Zusammenspiel von Trigger, Initiator und geeignetem Substrat bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern

1.4 Therapie des Vorhofflimmerns

1.4.1 Therapieprinzipien und Therapieziele

Die Therapie des Vorhofflimmerns hat im Wesentlichen zwei Aufgabenstellungen zu erfüllen: Erstens soll durch eine individualisierte Behandlung im Sinne einer Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle Symptomfreiheit oder zumindest weitgehende Symptomarmut für den Patienten erreicht werden. Zweitens muss durch eine geeignete antithrombotische Therapie das Auftreten von Vorhofflimmern- assoziierten kardiogenen Thrombembolien, besonders von Schlaganfällen vermieden werden.

Wie unter Punkt eins angeführt, unterscheidet man bei der Behandlung von Vorhofflimmern zwei Therapieprinzipien: Die Frequenz- und die Rhythmuskontrolle. Bei der Frequenzkontrolle ist man bemüht, durch Modifikation der atrioventrikulären Leitungseigenschaften die Kammerfrequenz des Herzens zu optimieren. Das Flimmern der Vorhöfe wird nicht beseitigt. Die Rhythmuskontrolle beinhaltet dagegen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus und damit verbunden der atrialen Transportfunktion.

Welche der genannten Therapiestrategien dabei verfolgt werden sollte, muss im Einzelfall für jeden Patienten individuell entschieden werden. Hierbei spielen die durch das Vorhofflimmern hervorgerufene klinische Symptomatik, die Stärke der hämodynamischen Beeinträchtigung, Begleiterkrankungen, Alter und Lebensstil des Patienten, Art und Dauer des Vorhofflimmerns, angestrebte Therapieziele und die Sicherheit der Therapie eine entscheidende Rolle. Festzuhalten bleibt, dass es sich bei der Frequenz- und Rhythmuskontrolle zwar um unterschiedliche Therapieziele handelt, diese jedoch in der Praxis eng ineinandergreifen. So würde man beispielsweise in der Praxis bei einem akut auftretenden symptomatischen Vorhofflimmern zunächst eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz anstreben. Nachdem dies gelungen ist, könnte man im weiteren Verlauf Maßnahmen zur Kardioversion und zum Erhalt des Sinusrhythmus ergreifen. Bei hämodynamisch instabilen Patienten könnte auch die elektrische Kardioversion eine geeignete erste und rasche Therapiemaßnahme darstellen.

Bisher konnte für keine der beiden Therapiestrategien ein Überlebensvorteil gezeigt werden. In einer On-Treatment-Analyse der AFFIRM-Studie (AFFIRM = Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) wurde zwar gezeigt, dass der Erhalt des Sinusrhythmus signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert war, doch wurde dieser Vorteil durch eine erhöhte Sterblichkeit, welche vor allem durch das Auftreten eines Schlaganfalls bedingt war, ausgeglichen⁽¹⁷⁰⁾. Ursache des Schlaganfalls war in den meisten Fällen ein vorzeitiges Absetzen der Antikoagulation in der Patientengruppe, die erfolgreich im Sinusrhythmus gehalten werden konnten⁽³⁶⁾. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigte sich (RACE-Studie = Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation und STAF-Studie = Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation), dass der Sinusrhythmus nur in weniger als 50 % der Fälle erhalten werden konnte^(31, 154). Es stellt sich hier die Frage, wie die Studien ausgefallen wären, wenn es gelänge, bei einer größeren Anzahl von Patienten einen Sinusrhythmus durchgehend herzustellen, und wenn man die orale Antikoagulation konsequent weiter geführt hätte. Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiestrategien (Frequenz- versus Rhythmuskontrolle) gezeigt werden^(31, 74, 154, 170). Zwar war die Belastbarkeit im sechs Minuten Geh-Test bei Patienten unter Rhythmuskontrolle im Vergleich gegenüber den frequenzkontrollierten Patienten signifikant verbessert, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die subjektiv wahrgenommene Symptomatik oder Lebensqualität⁽⁷⁴⁾.

Aus sozioökonomischer Sicht ist die Therapie der Rhythmuskontrolle mit einer erhöhten Rate stationärer Aufenthalte und einem höheren finanziellen Aufwand gegenüber der Frequenzkontrolle verbunden^(74, 154, 170).

Zum jetzigen Zeitpunkt muss man aus dem Gesagten schlussfolgern, dass weder die Frequenzkontrolle, noch die Rhythmuskontrolle bezüglich Lebensqualität und Prognose der jeweils anderen Therapiestrategie überlegen ist⁽⁶⁸⁾.

1.4.2 Medikamentöse und interventionelle Therapieprinzipien

Für welches der beiden Therapieprinzipien man sich bei der Behandlung des Vorhofflimmerns entscheidet ist abhängig von individuellen Faktoren wie Alter und Aktivität des Patienten, Pati-

entenwunsch, Begleiterkrankungen, Dauer, Art und Symptomatik des Vorhofflimmerns, Ziel der Behandlung, Erfolgsaussicht sowie Risiken und Nebenwirkungen der jeweiligen Therapiemethode.

Am Anfang einer jeden Therapie steht entsprechend der Therapiealgorithmen der aktuellen Guidelines der europäischen und deutschen Fachgesellschaft für Kardiologie die Klassifikation des Vorhofflimmerns⁽²⁹⁾. Hierbei wird unterschieden, ob es sich um ein erstmalig festgestelltes Vorhofflimmern oder um ein Rezidiv handelt und ob paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern vorliegt. Handelt es sich um eine spontan terminierende Episode von erstmalig festgestelltem Vorhofflimmern, ist in der Regel keine antiarrhythmische Therapie erforderlich, vorausgesetzt, es besteht keine Symptomatik bzw. hämodynamische Beeinträchtigung. Die Evaluation zur Durchführung einer oralen Antikoagulation sollte auch beim erstmalig festgestellten Vorhofflimmern erfolgen, sofern keine eindeutig vermeidbaren Vorhofflimmer(n)-auslösenden Faktoren vorliegen. Falls das Vorhofflimmern persistiert, muss unter Berücksichtigung einer adäquaten Antikoagulation und Frequenzkontrolle die Entscheidung gefällt werden, die Entwicklung über das persistierende hin zum permanenten Vorhofflimmern zu akzeptieren oder aber zumindest einen Kardioversionsversuch zu unternehmen. Auch symptomatische Patienten profitieren in Hinblick auf eine deutliche Verbesserung der Symptome durch Wiederherstellung einer geordneten AV-Funktion in besonderem Maße von einem rhythmuskontrollierenden Therapieansatz. Hierbei sollte vor dem Hintergrund des elektrischen Remodelings eine möglichst frühzeitige Kardioversion angestrebt werden. Zur Vermeidung von thrombembolischen Komplikationen ist vor Durchführung einer Kardioversion bei Vorhofflimmern, welches länger als 48 Stunden besteht oder dessen Dauer nicht sicher bestimmt werden kann, eine mindestens dreiwöchige Antikoagulation bzw. eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von intraatrialen Thromben durchzuführen. Nach erfolgreicher Kardioversion schließt sich die weitere Antikoagulation in Abhängigkeit des vorliegenden Risikoprofils an.

Bei der Kardioversion unterscheidet man zwischen pharmakologischer und elektrischer Kardioversion. Einen prospektiven Vergleich zwischen beiden Kardioversionsmethoden gibt es bisher nicht. Heutzutage wird aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und des geringen Risikos an den meisten Kliniken die elektrische Kardioversion bevorzugt. Mehrere Studien haben belegt, dass die effektivste Stromapplikation mittels anteroposteriorer Elektrodenposition zu erzielen ist, die daher bevorzugt verwendet werden sollte⁽⁸⁴⁾. Auch zeigt sich eine biphasische Schockapplikation der monophasischen überlegen. Vor der elektrischen Kardioversion müssen die Serumelektrolyte kontrolliert werden, um eine Hypokaliämie auszuschließen, die vor einer Kardioversion korrigiert werden sollte. Eine Digitalisüberdosierung stellt eine Kontraindikation zur elektrischen Kardioversion dar.

Bei der medikamentösen Therapie mit Antiarrhythmikern müssen besonders die proarrhythmischen Nebenwirkungen dieser Substanzen berücksichtigt werden. Die derzeit in Deutschland zur pharmakologischen Kardioversion zur Verfügung stehenden Medikamente sind die Antiarrhythmika der Klasse IC (Flecainid und Propafenon) sowie die Klasse III Antiarrhythmika Amiodaron und Sotalol. Sotalol wird hierbei aufgrund seiner nur gering kardiovertierenden Potenz und seines Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfohlen. Auch das Klasse IA Antiarrhythmikum Chinidin (in Deutschland nicht zugelassen) sollte aufgrund seiner proarr-

hythmischen Potenz nur bei Patienten verwendet werden, die zuvor schon einmal effektiv mit diesem Medikament behandelt wurden und bei denen eine organische Herzerkrankung sicher ausgeschlossen wurde. Bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung (insbesondere bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Herzinsuffizienz) muss die Verabreichung von Klasse I Antiarrhythmika aufgrund des erhöhten Risikos proarrhythmischer Nebenwirkungen vermieden werden. Bei diesen Patienten stellt Amiodaron das Medikament der Wahl dar. Allgemein erscheinen Klasse III Antiarrhythmika bei kurzzeitig bestehendem Vorhofflimmern weniger effektiv als Medikamente der Klasse IC, sind jedoch effektiver bei bereits länger bestehendem Vorhofflimmern⁽⁷⁵⁾. Nach erfolgreicher Kardioversion kommt es ohne Gabe einer medikamentösen Rezidivprophylaxe bei etwa 70 % der Patienten innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate zu einem neuerlichen Auftreten der Arrhythmie⁽¹⁵⁴⁾. Um nach erfolgreicher Kardioversion einen längerfristigen Sinusrhythmus zu unterstützen, können besonders nach Vorhofflimmerrezidiven antiarrhythmische Medikamente zur Rhythmusstabilisierung nach Kardioversion zum Einsatz kommen. Derzeit wird empfohlen, sich bei der Auswahl eines passenden Antiarrhythmikums primär an Vorliegen und Art der kardiovaskulären Grundkrankheit zu orientieren⁽⁵⁷⁾. Hierfür bieten sich bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen die Klasse IC Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon an. Sie besitzen eine natriumkanal-blockierende Wirkung und führen so zu einer Verlängerung der atrialen Refraktärzeit sowie zu einer intraatrialen Leitungsverzögerung. Bei Patienten mit funktionellen Herzerkrankungen kommen hingegen Antiarrhythmika der Klasse III wie Sotalol und Amiodaron zum Erhalt des Sinusrhythmus in Betracht. Diese kaliumkanalblockierenden Substanzen führen zu einer Repolarisationsverlängerung und besitzen daher das potentielle Risiko, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes auszulösen. Die Verwendung von Sotalol ist auch hier aufgrund der genannten proarrhythmischen Nebenwirkungen, besonders bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und Herzinsuffizienz, rückläufig. Auch konnte kein Vorteil in Bezug auf die Rezidivprophylaxe im Vergleich mit einem selektiven β -Blocker gezeigt werden. Zu erwähnen ist, dass β -Blocker insgesamt nur eine moderate Wirkung in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven haben, sich aber besonders gut in Fällen von belastungsabhängigem Vorhofflimmern oder bei Thyreotoxikose eignen. Als relativ neue Therapieoption steht der Multikanalblocker Dronedaron zur Verfügung, der sich ebenfalls als effektiv in der Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns erwiesen hat⁽⁹³⁾. Der Stellenwert dieser Substanz in der Therapie des Vorhofflimmerns ist in zukünftigen Studien genauer zu ermitteln.

Seit den ersten transvenösen Katheterablationsversuchen, in denen versucht wurde, durch endokardiale Ablationstechniken die chirurgische MAZE-Operation nachzuahmen, sind derartige interventionelle Ablationen zunehmend modifiziert, verfeinert und in der Anwendung sicherer geworden und nehmen einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung des Vorhofflimmerns ein⁽¹²¹⁾. Ein großer Schritt in der Erfolgsgeschichte der interventionellen Katheterablation war die Entdeckung, dass Foki in den Pulmonalvenen Vorhofflimmern induzieren können⁽⁷¹⁾. Die Ablationstechniken wurden nun so modifiziert, dass eine komplette Isolierung der Pulmonalvenen im Bereich des Ostiums ermöglicht wurde. Publierte Erfolgsraten für die interventionellen Ablationsverfahren liegen zwischen 90 % bei paroxysmalem Vorhofflimmern und 80 % bei persistierendem Vorhofflimmern^(30, 164). Bedeutende Komplikationen bei den Ablationsverfahren sind thrombembolische Ereignisse, die Entstehung von Pulmonalvenenstenosen,

Herzbeutelamponade und die Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel. Hierbei steigt das Risiko für die genannten Komplikationen und die Dauer des Eingriffes mit zunehmender Komplexität des Falls. Dies beruht darauf, dass bei Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern oder strukturellen Herzerkrankungen infolge der strukturellen Umbauprozesse im Herzmuskelgewebe oftmals weitere Ablationsschritte und Rezidiveingriffe vonnöten sind. Nach den im Jahre 2006 erschienenen Leitlinien sollte bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen nach erfolgreicher Kardioversion zunächst der Versuch des Rhythuserhalts mit Hilfe eines Ic-Antiarrhythmikums oder Sotalol erfolgen. Bestehen Kontraindikationen gegen diese Medikamente oder zeigt die Therapie keinen Erfolg kann gemeinsam mit dem Patienten über eine Katheterablation nachgedacht werden. Bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen sollte zunächst ein Therapieversuch mit Amiodaron oder ggf. mit Sotalol erfolgen. Bei Ineffektivität oder bestehenden Kontraindikationen rückt die Katheterablation an die nächste Stelle im Behandlungsalgorithmus. Vor Durchführung einer Katheterablation sollte die Therapie mit mindestens einem geeigneten Antiarrhythmikum in höchstmöglicher Dosierung erfolgen. Des Weiteren sollte nochmals zusammen mit dem Patienten unter Berücksichtigung der Symptomatik, des Leidensdrucks und des Patientenwunsches die Dringlichkeit der interventionellen Behandlung geprüft und in Form einer Risiko-Nutzen-Analyse abgewogen werden. Besonders geeignet für die interventionelle Ablation sind junge Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern und ohne strukturelle Begleiterkrankungen, da hier den Pulmonalvenentriggern eine übergeordnete Bedeutung zugemessen werden kann und eine Ablation aufgrund des nur wenig veränderten Vorhofmyokards recht sicher und mit guten Erfolgsaussichten durchgeführt werden kann. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und ausgeprägten kardialen Begleiterkrankungen stellen eine deutlich größere Herausforderung für die Katheterablation dar, da hier zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation eine Mitbehandlung des veränderten atrialen Substrates durch atriale Linien, Defragmentationstechniken etc. notwendig ist. Durch die erhöhte Komplexität steigt hier, wie oben beschrieben, das Risiko für Komplikationen und die Erfolgsrate der Intervention ist geringer⁽⁹¹⁾.

Neben dem rhythmuskontrollierenden Therapieansatz stellt die Frequenzkontrolle in Kombination mit einer Antikoagulation, insbesondere bei nur wenig symptomatischen sowie älteren Patienten mit bereits länger bestehendem Vorhofflimmern, eine sinnvolle Therapieoption dar. Mittels pharmakologischer Beeinflussung der AV-Knoten-Leitung versucht man trotz flimmernder Vorhöfe eine Frequenzkontrolle der Herzkammern zu erzielen. Hierbei müssen sowohl zu langsame als auch zu schnelle Kammerfrequenzen vermieden werden. Wissenschaftlich fundierte Daten über die anzustrebende Zielfrequenz gibt es derzeit nicht. Laut der aktuellen Leitlinien wird eine Frequenzkontrolle als erfolgreich betrachtet, wenn die ventrikuläre Ruhfrequenz zwischen 60 und 80/Min. liegt und unter moderater Belastung auf maximal 90-115/Min. ansteigt⁽²⁹⁾. Für die medikamentöse Frequenzkontrolle stehen Betablocker, Kalziumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ, Digitalis und Amiodaron sowie seit Neuerem auch Dronedaron zur Verfügung. Die Wahl des für den einzelnen Patienten geeigneten Medikamentes orientiert sich am Lebensstil sowie an zugrundeliegenden kardialen und extrakardialen Begleiterkrankungen. Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und ohne akzessorische Leitungsbahnen sind die Gabe eines Betablockers oder eines Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ Mittel der ersten Wahl. Bei unzureichender Frequenzkontrolle unter den genannten Medikamenten

kann ergänzend ein Digitalispräparat mit in den Therapieplan aufgenommen werden. Hierbei ist zu beachten, dass Digitalis-Glykoside nicht in der Lage sind, die Ventrikelfrequenz unter körperlicher Belastung adäquat zu begrenzen und daher die Rolle eines Kombinationspartners übernehmen. Bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz kommen Digitalispräparate und Amiodaron zum Einsatz.

Bei Versagen der medikamentösen Therapie kann eine AV-Knoten Ablation mittels Katheter durchgeführt werden. Da dieses Verfahren eine nachfolgende Schrittmachertherapie erfordert, stellt es nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine sinnvolle Behandlungsoption dar⁽¹³²⁾. Eine AV-Knoten Ablation muss, da das Flimmern der Vorhöfe nicht beeinflusst wird, von einer lebenslangen Antikoagulationsbehandlung entsprechend Risikostratifikation begleitet werden.

1.4.3 Indikation zur chirurgischen Behandlung

Eine Indikation zur operativen Behandlung des Vorhofflimmerns stellen Patienten mit medikamentös oder interventionell therapierefraktärem persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern dar, bei denen aufgrund einer weiteren Herzerkrankung (Klappenitium, koronare Gefäßkrankheit) die Indikation zu einer Herzoperation gegeben ist. Ebenfalls sollte bei Patienten mit medikamentösem therapierefraktärem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und hohem Leidensdruck die Indikation zur chirurgischen Intervention enger gestellt werden, besonders wenn vorangegangene Kardioversionsversuche und Katheterablationen erfolglos blieben. Gleiches gilt für junge Patienten, die bereits ein thrombembolisches Ereignis hatten und, oder unter einer stark eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion leiden⁽⁵⁵⁾.

1.4.4 Entwicklung und Verfahren der Rhythmuschirurgie

Das zunehmende Verständnis über die dem Vorhofflimmern zugrundeliegenden Pathomechanismen und die unbefriedigenden Ergebnisse der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns führten zur Entwicklung chirurgischer Verfahren zur Behandlung dieser Rhythmusstörung.

Die ersten chirurgischen Behandlungsansätze zur Therapie von ektopten atrialen Rhythmusstörungen wurden 1980 von Williams beschrieben⁽¹⁶⁵⁾. Das von Williams und Mitarbeitern beschriebene Operationsverfahren wurde später auch bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt. Ziel der Operation war die komplette elektrische Isolierung des linken Vorhofes von dem rechten Vorhof. Erreicht wurde dies durch eine Inzision entlang des Septums. Vorhofflimmern, das seinen Ursprung oft im linken Vorhof nimmt, konnte so nicht mehr auf den rechten Vorhof übertragen werden. Die vom Sinusknoten initiierte elektrische Erregung breitete sich nun wieder geordnet über das rechte Vorhofmyokard und den AV-Knoten auf die Ventrikel aus. Bei den meisten Patienten konnte postoperativ in den rechtsatrialen Myokardabschnitten ein Sinusrhythmus abgeleitet werden. Der linke Vorhof flimmerte weiter. Das Risiko der arteriellen Thrombembolie

wurde mittels dieser Operationstechnik nicht verbessert. Gleiches gilt für die linkskardiale Pumpfunktion.

Ein ähnliches Konzept verfolgte die von Guiraudon Mitte der achtziger Jahre des 20. Jahrhunderts entwickelte Korridorprozedur. Bei dieser Operationstechnik wird ein schmaler Korridor geschaffen, der den Sinusknoten mit dem AV-Knoten verbindet. Das in diesem Korridor liegende Myokard ist durch chirurgische Inzisionen mit späterer Narbenbildung elektrisch vom übrigen Vorhofmyokard isoliert. Der vom Sinusknoten vorgegebene Rhythmus kann über den Korridor zu den Ventrikeln weitergeleitet werden und sorgt dabei für eine gleichmäßige Erregung der Ventrikel. Die Vorhöfe, welche außerhalb des Korridors liegen, befinden sich weiterhin im Vorhofflimmern. Somit ist auch bei diesem chirurgischen Verfahren das Thrombembolierisiko nicht beseitigt. 1990 berichtete die Arbeitsgruppe um Guiraudon, dass sieben von neun Patienten nach dieser Operation frei von Vorhofflimmern wären⁽⁷⁰⁾. In einer Langzeit-Beobachtungsstudie dieser Operationstechnik traten nach fünf Jahren in der Hälfte der Fälle im Korridor atriale Tachykardien, Vorhofflattern, Vorhofflimmern oder erhebliche Sinusknotendysfunktionen auf⁽¹⁵⁵⁾. Mit keinem der beiden vorgestellten Therapiekonzepte gelang es auf Vorhofebene einen stabilen Sinusrhythmus zu etablieren. Das Thrombembolierisiko für den Patienten blieb trotz Operation bestehen. Für den Patienten ergaben sich keine entscheidenden Vorteile, so dass diese Therapiekonzepte aufgegeben wurden.

Den bestehenden pathophysiologischen Erkenntnissen über die multiple Wellentheorie von Moe und Abildskow aus dem Jahre 1959 und eigenen Mappinguntersuchungen folgend, entwarfen Cox und Mitarbeiter im Jahr 1991 die Maze 1 Operation⁽⁴³⁾. Ziel der Operation war es, durch eine bestimmte Schnitt- und Nahttechnik mit nachfolgender Vernarbung eine Fragmentierung des Vorhofmyokards zu erreichen und auf diese Weise die für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich gemachten Erregungskreisläufe zu durchbrechen, sowie die zur Entstehung von Mikro-Reentry-Kreisläufen benötigte kritische Herzmuskelmasse zu reduzieren. Die bei der Operation gewählte Schnittführung erinnert an ein Labyrinth und war maßgebend bei der Namensgebung dieses Verfahrens (maze [engl.] = Labyrinth, Irrgarten). Die Pulmonalvenen wurden bei der Operation vollkommen isoliert. Sinusknoten und AV-Knoten waren ähnlich wie bei der Korridoroperation miteinander verbunden und gewährleisteten somit die Erregungsausbreitung vom Sinusknoten auf das Kammermyokard. Auch die beiden Herzohren, die aufgrund der geänderten Hämodynamik während des Vorhofflimmerns einen bevorzugten Ort der Thrombenentstehung darstellen, wurden entfernt⁽⁴⁰⁾. Durch die genannten Maßnahmen konnte ein Sinusrhythmus auf der gesamten Vorhofebene hergestellt werden. Die Operation erforderte den Einsatz der Herzlungenmaschine am kardioplegiertem Herzen. Die ersten 32 in der Pionierphase operierten Patienten zeigten eine hohe Inzidenz an postoperativer Sinusknotendysfunktion sowie eine eingeschränkte atriale Transportfunktion⁽¹⁾. Mittels einer geänderten Schnittführung in der MAZE II Operation konnte der prozentuale Anteil an postoperativ implantierten Herzschrittmachern von 56 % auf 25 % gesenkt werden⁽⁴²⁾. Die besonders linksatrial eingeschränkte Transportfunktion erklärte Cox mit der durch die Schnittführung und der Durchtrennung des Bachmannschen Bündels einhergehenden Verzögerung der Erregungsausbreitung vom Sinusknoten zum linken Vorhof. Die erneute Änderung der Schnittführung führte zur MAZE III Operation. Bis heute gilt die Maze-III-Operation als Gold-Standard in der chirurgischen Behandlung

des Vorhofflimmerns. Die Arbeitsgruppe um Cox berichtet von einer Erfolgsrate von etwa 99 %⁽⁴¹⁾. Dieses exzellente Ergebnis konnte allerdings bis dato von keiner anderen Arbeitsgruppe reproduziert werden. In den Händen anderer Operateure wird bei gleicher Operationstechnik eine Sinusrhythmus-Konversionsrate von etwa 90 % erreicht^(107, 141). Bei der von Cox beschriebenen Maze-Operation handelt es sich um einen sehr komplexen kardiochirurgischen Eingriff mit Verlängerung der intraoperativen Ischämiezeit. Um dem wachsenden Patientenkollektiv von zunehmend älteren und multimorbiden Patienten gerecht zu werden, entwickelte man weniger zeitaufwändige und schonendere chirurgische Verfahren. 1997 entwickelte Patwardhan ein intraoperatives Ablationsverfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern. Mittels Hochfrequenzenergie setzte er auf Vorhofebene transmurale Narben, welche dem Läsionskonzept der Maze-Operation nachempfunden waren⁽¹²⁴⁾. Nach Mappinguntersuchungen am Vorhofmyokard und der Entdeckung der Arbeitsgruppe um Hassaguerre, dass Vorhofflimmern durch ektope Foci im Bereich der Pulmonalvenen unterhalten wird, konzentrierte man sich bei der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns zunehmend auf den linken Vorhof. Durch die gezielte Isolierung der Pulmonalvenen gelang Melo und Sueda in 60-80 % eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus^(111, 148). In den folgenden Jahren wurde das Therapiespektrum um verschiedene endo- und später auch epikardiale Ablationsverfahren, die mit verschiedenen Energieformen arbeiten, erweitert. Die unipolare Hochfrequenzenergie ist hierbei das weltweit am häufigsten eingesetzte Therapieverfahren. Im Durchschnitt liegt die Erfolgsrate dieses Verfahrens bei circa 80 %. Bei Patienten mit „lone atrial fibrillation“ konnten Erfolgsraten von über 95 % erzielt werden⁽⁴⁹⁾. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt in der schlechten Steuerbarkeit der Eindringtiefe, was zu Verletzungen umliegender Gewebestrukturen, wie dem Ösophagus, führen kann⁽⁴⁸⁾. Durch die entstehende Wärmeenergie kommt es zu einer Zerstörung des Endothels und damit verbunden zu einer vorübergehend erhöhten Thrombemboliegefahr. Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist die epikardiale bipolare Hochfrequenzablation. Bei diesem Verfahren wird das zu abladierende Gewebe zwischen zwei Elektroden des Ablationsgerätes positioniert und unter gleichmäßiger Energieabgabe koaguliert. Der wesentliche Vorteil dieser Methode ist, dass sie auch am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt werden kann. Allerdings ist auf diese Weise nur die Isolation der Lungenvenen und Herzohren möglich. Ein weiteres hyperthermes Verfahren stellt die Mikrowellenablation dar. Wie bei der Hochfrequenzablation wird hier das Gewebe nach einem bestimmten Ablationsmuster erhitzt. Die Erfolgsraten sind nach den bisher publizierten Daten vergleichbar mit den Ergebnissen der Hochfrequenzablation und liegen je nach Patientenkollektiv und Zentrum zwischen 60 und 80 %⁽⁸⁷⁾. Als weiteres sowohl endo- wie auch epikardial anwendbares Verfahren erlebte die Kryoablation in den letzten Jahren eine Renaissance. Mittels einer Argon gekühlten Sonde wird das Gewebe auf -160° C gekühlt und somit elektrisch isoliert. Das Endothel bleibt dabei intakt. Die Erfolgsrate dieses Verfahrens liegt bei 70-75 %⁽⁵⁰⁾. Über neuere Verfahren wie die Laser- oder Ultraschalltherapie des Vorhofflimmerns gibt es zurzeit noch keine validen klinischen Daten.

1.4.5 Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern

Das Fehlen einer geordneten mechanischen Vorhofkontraktion bei fibrillierenden Vorhöfen mit daraus resultierendem erhöhtem intraatrialen Druck und vermehrter Dehnung sowie Dilatation der Vorhöfe schaffen bei Vorhofflimmern die Voraussetzung für die Stase des Blutes und damit für die Formation von Thromben. Wie eingangs erwähnt ist Vorhofflimmern mit einem deutlich erhöhten thrombembolischem Risiko assoziiert. Etwa ein Sechstel der ischämischen Schlaganfälle bei Patienten, die das 60. Lebensjahr überschritten haben, wird durch Vorhofflimmern verursacht^(166, 168). Als besonders wichtige Risikofaktoren in Bezug auf das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern gelten ein vorangegangenes thrombembolisches Ereignis, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung^(77, 147). Bezugnehmend auf das Alter steigt das Schlaganfallrisiko kontinuierlich ab dem 65. Lebensjahr, so dass Patienten ab dem 75. Lebensjahr ein signifikant erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Schlaganfalls haben und von einer oralen Antikoagulation profitieren. Um das individuelle Schlaganfallrisiko eines Patienten abschätzen zu können und entsprechend eine Therapie mit Antikoagulantien einzuleiten, wurden verschiedene Risikoscores entwickelt, von denen sich der CHADS₂-Score (Akronym aus dem Englischsprachigen für: Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes und Stroke) durchgesetzt hat. Der CHADS₂-Score basiert auf einem Punktesystem, wobei zwei Punkte für einen stattgehabten Insult bzw. TIA und jeweils ein Punkt für Alter (≥ 75 Jahre), arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz vergeben werden. Der CHADS₂-Score eignet sich als initiales, einfaches Werkzeug vor allem für fachfremde Kollegen zur Evaluation einer indizierten Antikoagulation. Bei ≥ 2 Punkten ist eine orale Antikoagulation indiziert. Da bei einer international normalized ratio (INR) von ≤ 2 kein ausreichender Thrombembolieschutz besteht und ab einem INR-Wert von 4 das Blutungsrisiko deutlich ansteigt, wird ein Ziel INR-Bereich von 2-3 (Optimum 2,5) angestrebt. Bei Patienten mit null Punkten hingegen übersteigt das Risiko, unter Antikoagulation eine schwere Blutung zu erleiden, den Nutzen einer solchen Therapie, weswegen höchstens eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100-300 mg/Tag angezeigt ist⁽²⁹⁾. Bei einem CHADS₂-Score von 0-1 oder bei Patienten, bei denen eine genauere Beurteilung des Schlaganfallrisikos gewünscht ist, wird die Verwendung eines umfassenderen und mehr Risikofaktoren enthaltenden Score- Systems dem sogenannten CHA₂DS₂-VASc- Score (Akronym aus dem Englischsprachigem für: Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 wird doppelt gezählt, Diabetes, Stroke wird doppelt gezählt, Vascular disease, Age 65-74 und Sex female) empfohlen. Eine thrombembolische Prophylaxe muss unabhängig von der gewählten rhythmisierenden oder frequenzkontrollierenden Therapiestrategie nach vorliegenden Risikofaktoren erfolgen. Wenn gemäß dem Gesagten eine Entscheidung gegen eine orale Antikoagulation getroffen wird, sollte regelmäßig ein Screening bezüglich neu auftretender Risikofaktoren erfolgen, die dann womöglich eine Antikoagulation nötig machen.

Welchen Stellenwert der direkte Thrombininhibitor Dabigatran etexilate und die direkten Faktor Xa Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zukünftig in der antithrombotischen Therapie des Vorhofflimmerns einnehmen werden, bleibt abzuwarten. Erste größere Studien zur Anwendung von Dabigatran etexilate und Rivaroxaban scheinen vielversprechend und in Bezug auf die Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen einer oralen Antikoagulation mit Marcumar, bei je

nach Dosierung teils sogar niedrigerem Blutungsrisiko und einfacherer Anwendung, nicht unterlegen zu sein^(35, 90, 122).

1.5 Pathologische Veränderungen am Vorhofmyokard bei Patienten mit Vorhofflimmern

Der zunehmende Wissenszuwachs über die pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns weckten das Interesse an den dieser Rhythmusstörung zugrundeliegenden strukturellen Veränderungen. In den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts begannen erste Arbeitsgruppen die histologischen Veränderungen am Vorhofmyokard bei Patienten mit Vorhofflimmern zu untersuchen. 1983 beschrieb die Arbeitsgruppe um Mary-Rabine degenerative Veränderungen am Vorhofmyokard von Patienten mit Vorhofflimmern⁽¹⁰⁵⁾. Auffällig waren der Verlust von Myofibrillen sowie zahlreiche intrazelluläre Glykogeneinlagerungen, die an die Stelle der untergegangenen Myofibrillen traten. Weitere Veränderungen betrafen die Mitochondrien sowie das sarkoplasmatische Retikulum. 1997 publizierten Andrea Frustaci und Mitarbeiter erstmals eine Arbeit über die histologischen Veränderungen bei Patienten mit sog. „lone atrial fibrillation“⁽⁵⁶⁾. Hierbei handelt es sich um eine Form des Vorhofflimmerns, die in Abwesenheit von kardialen Begleiterkrankungen ideopathisch entsteht. Neben Biopsien aus dem Ventrikel wurden in dieser Studie auch Biopsien aus dem rechtsatrialen Septum untersucht. Als Kontrolle dienten Biopsien von Patienten mit einem Wolf-Parkinson-Syndrom. Bei zwei Patienten aus der Vorhofflimmergruppe konnten Areale mit Zellhypertrophie sowie interstitieller Fibrose nachgewiesen werden. Der mittlere Zelldurchmesser der Kardiomyozyten im rechten Atrium lag bei diesen Patienten mit 28,7 µm bzw. 25,3 µm deutlich über dem mittleren Durchmesser der Vergleichsgruppe von 8,8 µm. Um den Zusammenhang zwischen den bisher beschriebenen Veränderungen am Vorhofmyokard und dem Auftreten bzw. dem Vorhandensein tachykarder Rhythmusstörungen zu belegen, führten Ausma und Mitarbeiter 1997 erste tierexperimentelle Studien durch^(12, 13). Nach tachykarder Stimulation des Vorhofmyokards von Ziegen und anschließender licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchung des Myokards zeigten sich folgende Veränderungen:

- Verlust der Myofibrillen, besonders perinukleär
- Vermehrte Glykogeneinlagerungen
- Schmale, längliche und abnorm geformte Mitochondrien
- Intrazelluläre Vakuolen
- Zunahme der extrazellulären Matrix
- Homogene Verteilung des Heterochromatins im Zellkern
- Zellhypertrophie

Neben dieser Arbeit von Ausma und Mitarbeitern konnten Li und Kollegen an Hunden eine Zellhypertrophie der Vorhofkardiomyozyten sowie eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes unter Vorhofflimmern nachweisen⁽⁹⁸⁾. Die Arbeitsgruppe von Morillo, die ebenfalls mit einem Hundemodell arbeitete, beschrieb eine Myozytenhypertrophie und ultrastrukturelle Veränderungen am Vorhofmyokard⁽¹¹⁵⁾. Fibrotische Veränderungen, wie eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, konnten von dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden.

Nach neueren Mappinguntersuchungen und der Beschreibung ektopter Foci als Quelle des Vorhofflimmerns durch Haissaguerre rückte die hintere Wand des linken Vorhofes in den Interessensfokus der Forschung. Domenico Corradi untersuchte das Myokard der Hinterwand des linken Vorhofes bei Patienten mit Vorhofflimmern, um zu überprüfen, ob dieses Vorhofareal besondere strukturelle Merkmale aufweist, die es als Entstehungsort für tachykarde Rhythmusstörungen prädisponieren⁽³⁸⁾. In die Studie eingeschlossen wurden 33 Patienten mit Vorhofflimmern, welches in Kombination mit einem Mitralklappenvitium bestand. Als Vergleichsgruppe dienten Myokardproben, die im Rahmen einer Autopsie bei 16 Patienten gewonnen wurden. Von jedem Patienten wurden Myokardproben aus der Hinterwand des linken Vorhofes sowie aus dem linken Herzohr entnommen und untersucht. Aus der Arbeit von Corradi lassen sich vier Aussagen über den Fibrosegehalt der Vorhöfe in den Untersuchten Patientengruppen ableiten:

1. In der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern bestehen im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes signifikant stärkere fibrotische Veränderungen als im linken Herzohr.
2. In beiden Vorhofarealen ist in der Vorhofflimmergruppe der Fibrosegehalt größer als in der Vergleichsgruppe.
3. Es kann kein Unterschied zwischen Patientenalter und Grad der interstitiellen und perivaskulären Fibrosierung gefunden werden.
4. In keiner der beiden Gruppen gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Grad der interstitiellen Fibrose und Art des Mitralklappenvitiums (Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz und kombiniertes Mitralklappenvitium).

Die Arbeitsgruppe von Corradi ist eine der wenigen, die sowohl den interstitiellen als auch den perivaskulären Fibrosegehalt des untersuchten Myokardareals quantitativ untersucht hat. Tabelle 1 zeigt den Mittelwert sowie die Standardabweichung der Fibrose in den untersuchten Vorhofarealen.

Tabelle 1: Fibrosegehalt des linken Vorhofes nach Corradi 2004

	Interstitielle Fibrose (in Prozent) %	
	Linkes Herzohr	Hinterwand des linken Vorhofes
Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenvitium	2,51 ± 1,4	7,16 ± 3,26
Vergleichsgruppe	0,74 ± 0,68	1,23 ± 0,75

Des Weiteren beschreibt die Arbeit eine Zunahme des subendokardialen Bindegewebes und damit verbunden eine Zunahme der Endokardstärke. Diese Ergebnisse werden allerdings nicht genauer quantifiziert. In einer zweiten Studie von Corradi und Mitarbeitern werden neben fibrotischen Veränderungen auch die Herzmuskelzellen im Bereich des linken Vorhofes vermes-

sen⁽³⁷⁾. Das Studiendesign ist stark an der zuvor beschriebenen Arbeit orientiert. Untersucht wurden Myokardproben von 28 Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenvitien. Dem gegenübergestellt wurden zwölf Autopsiekontrollen. Wieder wurden Proben aus dem Bereich des linken Herzhohes und der Hinterwand des linken Vorhofes entnommen. Um Aussagen über den Herzmuskelzellendurchmesser zu gewinnen, wurden pro Myokardprobe 50 Herzmuskelzellen vermessen. Die Tabellen 2 und 3 fassen die Ergebnisse der Arbeit zusammen.

Tabelle 2: Myozytendurchmesser des linken Vorhofes nach Corradi 2005

	Mittlerer Myozytendurchmesser in μm	
	Linkes Herzohr	Hinterwand des linken Vorhofes
Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenvitium	18,5 \pm 2	19,0 \pm 1,5
Vergleichsgruppe	11,9 \pm 0,8	12,1 \pm 1,3

Tabelle 3: Fibrosegehalt des linken Vorhofes nach Corradi 2005

	Interstitielle Fibrose (in Prozent) %	
	Linkes Herzohr	Hinterwand des linken Vorhofes
Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenvitium	2,8 \pm 1,35	7,49 \pm 3,34
Vergleichsgruppe	0,54 \pm 0,5	1,10 \pm 0,69

Der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrrix und der Vermessung der Herzmuskelzellen widmet sich auch die Arbeit von Boldt und Kollegen⁽²¹⁾. In ihre Versuchsanordnung einbezogen sind sowohl Patienten mit lone atrial fibrillation als auch Patienten mit Vorhofflimmern in Kombination mit einem Mitralklappenvitium. Dem gegenüber gestellt wird eine Vergleichsgruppe aus Patienten, die sich im Sinusrhythmus befinden. Auch diese Gruppe wird unterteilt in eine Patientengruppe mit Sinusrhythmus und eine Gruppe mit Sinusrhythmus und Mitralklappenvitium. Untersucht wurden Myokardproben aus dem linken Atrium, die im Rahmen einer Operation am offenen Herzen gewonnen wurden. Für die histologische Beurteilung der Fibrose wurden die Schnitte nach Sirius rot gefärbt. In den Myokardproben der Patienten, die unter Vorhofflimmern litten, zeigte sich eine deutliche Zunahme des Bindegewebes. Die Muskelbündel waren umgeben von dicken Bindegewebsfasern. Auch zwischen den einzelnen Herzmuskelzellen war eine Bindegewebszunahme zu verzeichnen. Im Western Blot zeigte sich eine signifikante Vermehrung

von Kollagen Typ I und III. Im Vergleich der Patienten mit lone atrial fibrillation und Patienten mit Vorhofflimmern in Kombination mit einem Mitralklappenvitium ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf den Faseranteil an Kollagen Typ I. Für Kollagen Typ III konnte eine erhöhte Expression in der Vorhofflimmergruppe mit Klappendefekt nachgewiesen werden. Bei der Vermessung des mittleren Herzmuskelzelldurchmessers zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten im Sinusrhythmus. Der mittlere Zelldurchmesser der Vorhofkardiomyozyten betrug bei den Patienten mit Vorhofflimmern $18,5 \pm 0,5 \mu\text{m}$ und in der Vergleichsgruppe $18,9 \pm 0,4 \mu\text{m}$. Die für den Herzmuskelzelldurchmesser im Vorhof ermittelten Werte korrelieren mit den Ergebnissen von Sofus Wideröe. In seiner histologischen Studie über die Muskulatur des Herzens untersuchte dieser neben dem Ventrikelmuskel auch das Vorhofmyokard⁽¹⁶²⁾. In seiner Arbeit vergleicht er unter anderem das rechts- und linksseitige Vorhofmyokard eines jungen Mannes, der an einer Pneumonie verstorben war, mit dem eines 35jährigen Patienten mit Mitralklappenstenose. Vermessen wurden nur reine Querschnitte von Herzmuskelzellen. Insgesamt wurden pro Patient zwischen 250 und 350 Zellen vermessen. Tabelle 4 zeigt die von Sofus Wideröe ermittelten Werte des Herzmuskelzelldurchmessers für beide Vorhöfe. Die von ihm angegebenen Werte sollen zum einen als Basisdaten für den mittleren Durchmesser eines Vorhofkardiomyozyten beim Gesunden dienen, zum anderen den Einfluss einer Druckbelastung im Rahmen einer Mitralklappenstenose auf den Vorhofmyozytendurchmesser demonstrieren.

Tabelle 4 : Durchmesser der atrialen Kardiomyozyten nach Wideröe

	Querschnitt der Herzmuskelzellen (Länge x Breite) in μm	
	Rechter Vorhof	Linker Vorhof
Patienten mit Mitralklappenstenose	22,5 x 17,5	26 x 22
Vergleichspatienten ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen	17 x 13	16 x 12

In der von Wideröe veröffentlichten Arbeit wird deutlich, dass eine Zellhypertrophie auf Vorhofebene, neben dem Vorhofflimmern, auch unter anderen krankhaften Bedingungen entstehen kann. Dass die gezeigten Veränderungen wie Fibrosebildung, Herzmuskelzellhypertrophie und Zunahme der Endokardstärke keine für das Vorhofflimmern pathognomonischen Veränderungen sind, zeigt die Untersuchung der Arbeitsgruppe um Connelly⁽³⁴⁾. Sie untersuchte die Herzohren von Patienten, die sich zur Therapie eines bis dato erfolglos behandelten Vorhofflimmerns einer MAZE-Operation unterzogen hatten. Zum Vergleich wurden Myokardproben aus den Herzohren Verstorbener gewonnen. Die Vergleichsgruppe wurde nochmals unterteilt in Patienten mit koronarer Herzkrankheit und in solche, bei denen keine pathologischen Gefäßveränderungen nachweisbar waren. In der Auswertung zeigte sich eine signifikante Zunahme der interstitiellen Fibrose bei den Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu der gesunden Vergleichsgruppe.

Auch waren die Herzmuskelzellen in der Patientengruppe, die sich der MAZE-Operation unterzogen hatten, signifikant größer. Festzuhalten ist, dass auch die Vergleichsgruppe ohne Vorhofflimmern, aber mit einer bekannten koronaren Gefäßkrankheit diese Veränderungen zeigt. Zwischen der Vorhofflimmergruppe und der an einer koronaren Herzkrankheit leidenden Patienten konnten in Hinblick auf die genannten Parameter keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden.

Betrachtet man die derzeit veröffentlichten Arbeiten, in denen auf die Herzmuskelzellgröße und den Fibrosegehalt auf Vorhofebene eingegangen wird, so vermisst man Studien, die am menschlichen Vorhofmyokard durchgeführt wurden, beide Vorhofseiten mit einbeziehen und absolute Zahlenwerte für den Herzmuskelzelldurchmesser bzw. den Fibrosegehalt liefern. Wie in den im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Arbeiten deutlich geworden ist, wurde bei der Untersuchung des Vorhofmyokards meist nur eine Vorhofseite berücksichtigt^(21, 37, 38, 65, 136). Ein direkter Vergleich zwischen den Vorhofseiten fehlt. Die Frage, ob beide Vorhofseiten gleichermaßen von den beschriebenen Umbauvorgängen betroffen sind, bleibt ungeklärt.

Des Weiteren beschränkt sich ein Großteil der zu der oben genannten Thematik gefundenen Publikationen auf eine rein deskriptive Darstellung der Veränderungen im Myokard, d.h. es wird darauf eingegangen, ob eine Fibrosierung oder Zellhypertrophie sichtbar war, ohne diese mit Größenangaben zu belegen^(28, 34, 145). Diese Arbeiten lassen eine Quantifizierung der Ergebnisse vermissen. Eine quantitative Angabe würde einen besseren Überblick über das Ausmaß der gefundenen Veränderungen geben und einen genaueren Vergleich mit anderen Arbeiten ermöglichen.

Andere der bisher durchgeführten Studien arbeiten mit einem Tiermodell^(11-13, 52, 98, 120, 144, 151). Die hier gewonnenen Erkenntnisse und Daten können aufgrund der Speziesunterschiede nicht ohne kritische Prüfung auf das menschliche Myokard übertragen werden.

2 Arbeitshypothese und Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig sowohl das links- als auch das rechtsseitige Vorhofmyokard bei Patienten mit Vorhofflimmern. Mittels Einsatz bildgebender Verfahren sollen morphologische, beziehungsweise morphometrische Basisdaten über das Vorhofmyokard in diesem Patientenkollektiv gewonnen werden. Ziel ist es, die bisher in der Literatur beschriebenen Veränderungen des Vorhofmyokards wie myozytäre Hypertrophie und Fibrosierung nachzuweisen und erstmals systematisch zu quantifizieren. Die aus der beidseits durchgeführten quantitativen Vermessung des Vorhofmyokards gewonnenen Daten werden denen einer Vergleichsgruppe ohne Vorhofflimmern gegenübergestellt. Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sollen dabei herausgearbeitet werden.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- In welchem Umfang kommt es zu Zellhypertrophie und interstitiellen Veränderungen wie Fibrosierung und Narbenbildung am Vorhofmyokard unter der Kondition Vorhofflimmern?
- Welchen mittleren Zelldurchmesser haben die Vorhofkardiomyozyten bei Patienten mit Vorhofflimmern?
- Welche Stärke hat das Endokard der Vorhöfe (Vergleich rechter und linker Vorhof) bei Patienten mit Vorhofflimmern?
- Unterscheidet sich das Vorhofmyokard von Patienten mit Vorhofflimmern bezüglich Hypertrophiegrad, interstitiellen Veränderungen und Stärke des Endokards vom Vorhofmyokard einer Vergleichsgruppe ohne Vorhofflimmern?
- Gibt es einen Unterschied in Hinblick auf die genannten Veränderungen zwischen dem rechten und dem linken Atrium?
- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Zellhypertrophie, Fibrosierung, Vernarbung und Stärke des Endokards?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Ausmaß der interstitiellen Veränderungen?
- Sind die beschriebenen Veränderungen spezifisch für Vorhofflimmern und kann dieses Krankheitsbild mit Hilfe der genannten Parameter morphologisch beziehungsweise morphometrisch charakterisiert werden?

3 Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patienten mit Vorhofflimmern

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst insgesamt 37 Patienten. Hiervon litten 16 Patienten an Vorhofflimmern. Diesem Patientenkollektiv wurden 21 Patienten ohne Vorhofflimmern als Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Die Vorhofflimmergruppe bestand aus sieben männlichen (43,8 %) und neun weiblichen (56,2 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von $63,9 \pm 2,8$ Jahren. Das Altersminimum lag bei 33 Jahren, das Altersmaximum bei 76 Jahren. Eine Übersicht über die demographischen Daten dieser Patientengruppe liefert Tabelle 5.

Tabelle 5: Demographische Daten der Patientengruppe mit Vorhofflimmern

Anzahl an Patienten	16
Durchschnittliches Alter (Jahre)	$63 \pm 2,8$
Geschlecht	
männlich	7
weiblich	9

Alle 16 Patienten unterzogen sich in den Jahren 1999-2000 in der Klinik für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums Berlin einer Operation am offenen Herzen. In 88 % der Fälle war diese Operation kombiniert mit einer MAZE Operation zur Therapie des Vorhofflimmerns. Alle Patienten hatten gemäß den aktuellen Definitionen präoperativ persistierendes beziehungsweise permanentes Vorhofflimmern. Durchschnittlich betrug die Dauer des Vorhofflimmerns $8,4 \pm 8,8$ Jahre, mit einer Bandbreite von drei Monaten bis 21 Jahren. Alle Patienten litten an kardialen Erkrankungen mit Indikation zur Operation wie Klappenitium oder koronarer Herzkrankheit. Die Häufigkeitsverteilung der kardialen Erkrankungen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Kardiale Erkrankungen in dem Vorhofflimmerkollektiv

	Anzahl der Patienten
Mitralklappenerkrankungen	6
Mitralklappenstenose	1
Mitralklappeninsuffizienz	4
Kombinierte Mitralklappenstenose und -insuffizienz	1
Aortenklappenerkrankungen	3
Aortenklappenstenose	1
Aortenklappeninsuffizienz	1
Kombinierte Aortenklappenstenose und –insuffizienz	1
Kombinierte Mitralklappen- und Aortenklappenerkrankungen	4
Kombinierte Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz	1
Kombinierte Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz + AS	1
Kombinierte Mitralklappen- und Aortenklappeninsuff. + MS und AS	1
Kombinierte Mitralklappen- und Trikuspidalklappenerkrankungen	1
Kombinierte Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz	1
Kombinierte Mitralklappen-, Aorten- und Trikuspidalklappenerkrankungen	1
Kombinierte Mitralklappen-, Aorten- und Trikuspidalklappeninsuffizienz +MS	1
Offenes foramen ovale	1
Koronare Herzkrankheit (KHK)	8
1-Gefäß- KHK	2
2-Gefäß KHK	2
3-Gefäß KHK	4

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die in diesem Patientenkollektiv durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffe.

Tabelle 7: Kardiochirurgische Eingriffe in der Vorhofflimmergruppe

	Anzahl der Patienten
Patienten Kardiochirurgische Eingriffe insgesamt	16
LA- MAZE mit RF- Ablation	14
Mitralklappenersatz	9
Mitralklappenrekonstruktion	3
Aortenklappenersatz	4
Aortenklappenrekonstruktion	1
ACVB gesamt	9
Einfach ACVB	4
Zweifach ACVB	4
Dreifach ACVB	1

In Tabelle 8 sind relevante Begleiterkrankungen der Patienten mit Vorhofflimmern dargestellt.

Tabelle 8: Begleiterkrankungen in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern

	Anzahl der Patienten
Patienten mit Begleiterkrankungen	14
Arterielle Hypertonie	7
Diabetes mellitus Typ 2	2
Hypercholesterinämie	3
Pulmonale Hypertonie	1
Euthyreotes Struma Nodosa	2
Hypothyreose	1
Chronische Niereninsuffizienz	1
PAVK bds.	3
Z.n. apoplektischem Insult	1
Z.n. tiefer Beinvenenthrombose	1
Nierenarterienstenose bds.	1

3.1.2 Vergleichsgruppe

Die aus 21 Patienten bestehende Vergleichsgruppe setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen. Bei elf untersuchten Organen handelt es sich um Spenderherzen, die im Rahmen einer Herzklappenentnahme für das Homograft Labor am Deutschen Herzzentrum Berlin evaluiert wurden. Das Gewebematerial aus zehn Herzen stammt aus der Autopsie von Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben waren. Todesursachen waren Krebsleiden (Bronchialkarzinom und Carcinoma of unknown primary) oder ein ischämischer zerebraler Insult. Alle Myokardproben der Vergleichsgruppe stammen aus dem Jahr 2009. Einen Überblick über die Aufteilung der Vergleichsgruppe liefert Abbildung 6.

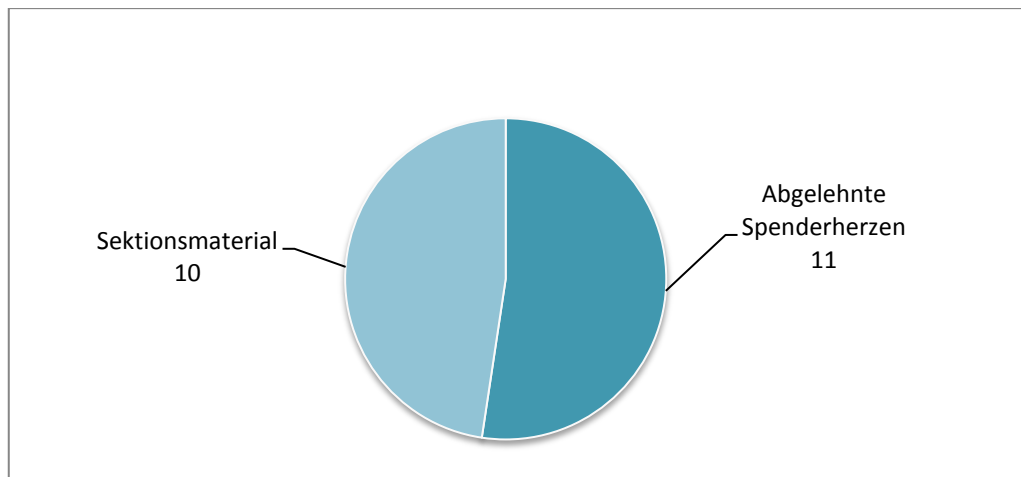


Abbildung 6: Zusammensetzung der Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 14 (66,7 %) männlichen und 7 (33,3 %) weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von $50,2 \pm 14,4$ Jahren zusammen. Die Altersspanne reichte von 10 bis 72 Jahren. Eine Übersicht über die demographischen Daten liefert Tabelle 9.

Tabelle 9: Demographische Daten der Vergleichsgruppe

Anzahl an Patienten	21
Durchschnittliches Alter (Jahre)	$50 \pm 15,4$
Geschlecht	
männlich	14
weiblich	7

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Erkrankungen in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 10: Krankheiten in der Vergleichsgruppe

	Anzahl der Patienten
Arterielle Hypertonie	2
Diabetes mellitus Typ 2	1
Euthyreotes Struma nodosum	1
Lungenarterienembolie	2
Chronische Niereninsuffizienz	2
Akutes Nierenversagen	1
PAVK	1
Pneumonie	2
Aortenklappeninsuffizienz	2
Mitralklappeninsuffizienz	3
Trikuspidalklappeninsuffizienz	3
Koronare Gefäßkrankheit (gesamt)	12
1-Gefäß-Krankheit	4
2-Gefäß-Krankheit	2
3-Gefäß-Krankheit	7

3.2 Methodik

3.2.1 Probengewinnung und histologische Aufarbeitung

In dem Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern erfolgte die Probeentnahme im Rahmen einer offenen Herzoperation. In 88 % der Fälle war der Eingriff kombiniert mit einer MAZE Operation zur Behandlung des Vorhofflimmerns. Alle Gewebeproben wurden aus der Hinterwand des rechten beziehungsweise des linken Vorhofes entnommen. Intraoperativ konnte bei 13 Patienten eine Myokardprobe sowohl aus dem rechten als auch aus dem linken Vorhof entnommen werden. Bei zwei Patienten war ausschließlich die rechtsatriale, bei einem Patienten die linksatriale Gewebeprobe auswertbar. Insgesamt standen von 15 Patienten Gewebeproben aus dem rechten und von 14 Patienten aus dem linken Vorhof zur Verfügung. Die Vorhofmyokardproben aus den Spenderorganen der Vergleichsgruppe wurden im Rahmen der Klappengewinnung entnommen. Von allen elf Spenderherzen konnten verwertbare Gewebeproben aus der Hinterwand beider Vorhöfe gewonnen werden. Von zehn Patienten der Vergleichsgruppe wurden die Myokardproben während der Autopsie entnommen. Insgesamt standen von den 21 Patienten der Vergleichsgruppe aus jedem der beiden Vorhöfe ein bis zwei Myokardproben zur Verfügung.

Die aus den Vorhöfen entnommenen Gewebeproben wurden unmittelbar nach der Entnahme mittels Immersionsfixierung in 8 % gepuffertem Formalin für mindestens 24 Stunden fixiert. Durch die sofortige Fixation sollten autolytische Prozesse so gering wie möglich gehalten werden. Vor der Einbettung der Proben in Paraffin mussten diese entwässert werden, damit das lipophile Paraffin die Proben durchdringen konnte. Da sich das Einbettungsmedium Paraffin nicht in dem für die Entwässerung verwendeten Alkohol löste, benutzte ich Xylol als Intermedium. Nach der Behandlung der Gewebeschnitte mit Xylol für 60 Minuten, wurden die Gewebeproben unter Verwendung einer Ausgießstraße der Firma Leica (Modell EG 1160) in Paraffin eingebettet. Nach Aushärtung der Paraffinblöcke auf einer Kühlplatte bei -5°C wurden am Schlittenmikrotom (Firma Microm Typ HM 430) $2\ \mu\text{m}$ dicke Gewebeschnitte angefertigt. Anschließend wurden die Gewebeschnitte in ein 58°C warmes Wasserbad überführt und auf Objektträger aufgezogen. Nach Trocknung bei 60°C im Inkubator standen die Gewebeschnitte für die Färbung zur Verfügung. Gefärbt wurde mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) und Siriusrot. Für beide Färbetechniken musste zunächst das Paraffin aus den Gewebeschnitten herausgelöst werden. Dies erfolgte durch das Intermedium Xylol. Um die Aufnahme der wässrigen Farbstofflösungen zu ermöglichen, wurden die Gewebeschnitte zur Rehydrierung für jeweils eine Minute in absteigende Alkoholreihen überführt (100 % Alkohol 1 Minute, 90 % Alkohol 1 Minute, 70 % Alkohol 1 Minute). Anschließend erfolgte eine einminütige Spülung mit aqua dest.

Als Übersichtsfärbung diente die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung). Hämatoxylin ist ein farbloser Pflanzenfarbstoff, der durch Alkoholextraktion aus Blauholz gewonnen wird. Um seine färbenden Eigenschaften zu entwickeln, muss er zu Hämalan aufbereitet werden. Hämalan ist ein basischer Farbstoff, der alle sauren beziehungsweise basophilen Strukturen blau färbt. Hierzu zählen insbesondere der Zellkern mit der darin enthaltenen Desoxyribonukleinsäure (DNA) und das mit Ribosomen angereicherte raue endoplasmatische Retikulum (rER). Eosin ist ein synthetischer saurer Farbstoff. Er färbt alle acidophilen beziehungsweise basischen Strukturen rot. Hierzu zählen vor allem das Zellplasma mit den Zellplasmaproteinen und die

Interzellulärsubstanz. Nach dem Färbeprozess erscheinen die Kerne blauschwarz bis violett und das Plasma rosa bis rot. Für die Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde, wie in Abbildung 7 im Anhang dargestellt, nach Spülung mit destilliertem Wasser mit Hämalaun und Eosin gefärbt.

Bei der Siriusrot-Färbung handelt es sich um eine Bindegewebsfärbung. Die Färbung dient der besseren Darstellung der kollagenen Anteile des Myokards. Kollagen stellt sich in dieser Färbung rot, Herzmuskelzellen gelblich dar. Nach der oben beschriebenen Rehydrierung der Gewebeschnitte in einer absteigenden Alkoholreihe wurden die Schnitte für 20 Minuten mit Elastica-van-Gieson (EvG) gefärbt. Das ausführliche Protokoll der Färbung ist unter Abbildung 8 im Anhang zu finden. Nach Eindeckung mittels Eukitt und Deckglas standen die Präparate für die histomorphometrische Untersuchung zur Verfügung.

3.2.2 Technische Komponenten der histomorphometrischen Untersuchung

Die histomorphometrischen Untersuchungen des Vorhofmyokards wurden an einem Gerätesystem bestehend aus Mikroskop, Videokamera und Computer mit Bildschirm durchgeführt. Als Grundkomponente für alle Messungen diente ein Mikroskop der Firma Zeiss (Typ Anxioskop) mit passendem Okular der Marke Zeiss (Typ E-PJ 10x/20), eine Sony 3 CCD Color Video Kamera (12V, Modell DXC-930P) mit installiertem Kamera Zoom, ein Computer der Firma Inteq mit integriertem Pentium II Prozessor, 233 MHz und dem Betriebssystem Windows 95 sowie ein Farbmonitor der Firma BenQ (Typ FP 91 G Serie). Die gewonnenen Daten wurden zunächst in tabellarischer Form in dem Officeprogramm Excel (Version 1997) hinterlegt. Die Objektivgröße sowie der Kamera Zoom wurden entsprechend den Anforderungen der jeweils durchgeführten Vermessungsmethode optimal gewählt (siehe 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5).

3.2.3 Morphometrische Untersuchung der Vorhofmyozyten

Zur Ermittlung des Myozytendurchmessers wurde das Softwareprogramm Easy Measure® der Firma Inteq, Informationstechnik GmbH verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Imaging- und Mess-Software für Forschung und Industrie, die auf die Bedürfnisse der Pathologie abgestimmt wurde. In einem über die Kamera aufgenommenem Live-Bild lassen sich verschiedene Objektparameter wie Durchmesser, Abstand, Umfang und Dicke von Strukturen ermitteln.

Die Vermessung des Myozytendurchmessers erfolgte an mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Schnitten. Die Schichtdicke betrug maximal zwei Mikrometer (2 µm). Gearbeitet wurde mit einer 200-fachen Vergrößerung unter Verwendung eines Objektivs der Marke Zeiss (Typ Plan-Neofluar 20x/0,50). Der Kamerazoom wurde auf eins eingestellt. Insgesamt wurden 36 rechtsatriale und 35 linksatriale Myokardproben vermessen. Jedes Präparat wurde meanderförmig abgefahren und auf vermessbare Zellen hin untersucht. Mit dieser Vorgehensweise sollte vermieden werden, dass einzelne Zellen doppelt erfasst wurden. Außerdem sollte sichergestellt werden, dass die Messungen über das gesamte Präparat verteilt und damit für das gesamte Vorhofmyokard repräsentativ waren. Um möglichst genaue Messergebnisse zu bekom-

men, wurden nur Myozyten mit eindeutig identifizierbaren Zellgrenzen und Zellkernen vermessen. Alle Messungen erfolgten an quer angeschnittenen Myozyten auf einer Ebene, in der der Zellkern komplett als Kreisstruktur sichtbar war. Ermittelt wurde immer der kürzeste Durchmesser auf der genannten Ebene.

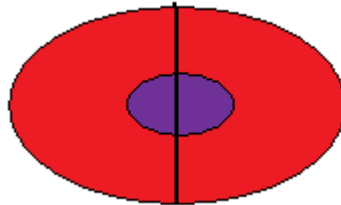


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Myozyten mit eingezeichneter Vermessungsebene.

Nach Identifizierung der richtigen Vermessungsebene wurde unter Verwendung der Funktion „Distance“ eine senkrechte Linie zwischen die zu vermessenen Zellgrenzen eines Myozyten gelegt. Hierfür markierte man mit Hilfe der Computermaus am Bildschirm den Ausgangspunkt der Messung an der Zellgrenze des Myozyten und verband diesen senkrecht mit dem zweiten Messpunkt auf der gegenüberliegenden Zellseite. Aus der Länge der gezogenen Linie zwischen beiden Messpunkten ermittelte das Computerprogramm Easy-Measure® nach Angabe der Vergrößerung und Zoomeinstellung die tatsächliche Distanz in μm . Auf diese Weise gelang es, die vom Mikroskop erfassten Zellen exakt in der Maßeinheit μm zu vermessen. Die gewonnenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Office 1997) übertragen und standen so für die Auswertung zur Verfügung.

Um eine statistisch aussagekräftige Anzahl von Herzmuskelzellen zu vermessen, wurde folgende Methodik angewandt: Von drei durchgeführten Messungen wurde der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (S) berechnet. Anschließend wurde diese Population um drei weitere Messwerte erweitert und erneut der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Mittelwert und Standardabweichung bezogen sich nun auf insgesamt sechs Messungen. Dieses Verfahren wurde so lange fortgeführt, bis sich die aufeinanderfolgenden Mittelwerte und Standardabweichungen nicht mehr signifikant voneinander unterschieden. Dies war der Fall, wenn der Quotient aus Standardfehler des Mittelwertes und der Standardabweichung $\leq 0,10$ wurde. Eine im Vorfeld durchgeführte Probemessung an Myozyten zeigte, dass dieser Wert nach rund 80 - 200 Messungen erreicht wurde. Um bei jedem Patienten und für jede Vorhofseite gleich viele Zellen zu vermessen und einen aussagekräftigen Wert zu gewinnen, wurden insgesamt 252 Zellen pro Patient und Vorhofseite vermessen.

3.2.4 Bestimmung der Endokarddicke der Vorhöfe

Die Vermessung der Endokarddicke erfolgte, wie unter 3.2.3 für den Kardiomyozytendurchmesser beschrieben, halbautomatisch mittels computergestütztem Bildanalyse-System und der Software Easy Measure®. Die Messungen wurden an mit Siriusrot gefärbten Gewebeschnitten durchgeführt. In dieser Bindegewebsfärbung lässt sich das Endokard, welches in kräftigen Rottönen erscheint, besonders gut von seiner Umgebung abgrenzen. Die Schnittstärke der Präparate betrug maximal 2 µm. Insgesamt wurde in 35 linksatrialen und 36 rechtsatrialen Myokardproben der Endokarddurchmesser bestimmt. Um das teilweise deutlich verdickte Endokard übersichtlich darzustellen und vermessen zu können, wurde mit einer 50-fachen Vergrößerung und einem Kamerazoom von 0,8 gearbeitet. Die Mikroskop- und Kameraeinstellungen wurden in die Messsoftware Easy Measure übernommen, um exakte Angaben über die Endokarddicke in µm zu erhalten. Für jede Messung wurde das Präparat so im Mikroskop eingespannt, dass das Endokard genau senkrecht vermessen werden konnte. Mit dieser Technik wurde der kürzeste Weg zwischen zwei Messpunkten erfasst. Die beiden Messpunkte wurden an dem auf dem Bildschirm übertragenem Mikroskopbild mittels Computermaus festgelegt. Messpunkt Nummer eins markierte das der Herzhöhle zugewandte Endokard, der senkrecht hierzu festgelegte Messpunkt Nummer zwei die Lamina fibrotica externa.

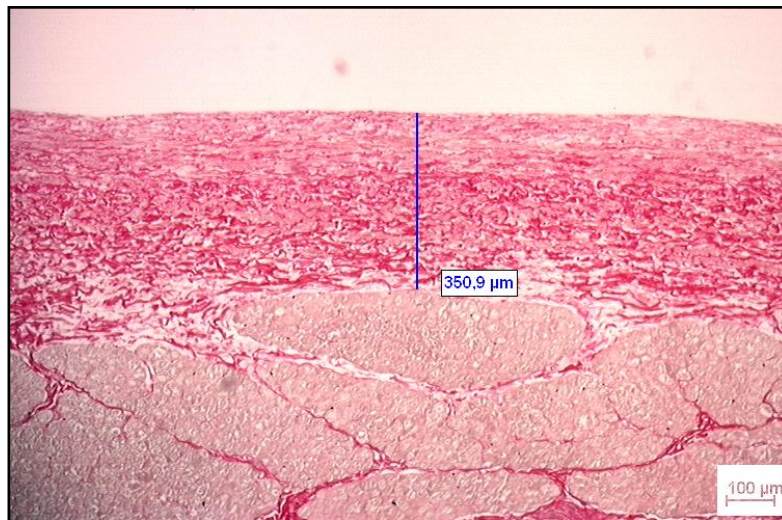


Abbildung 10: Endokard mit eingezeichneter Vermessungslinie

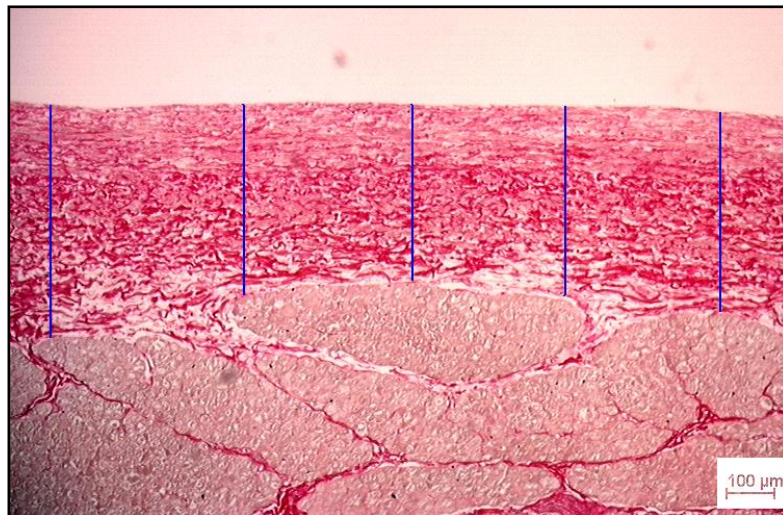


Abbildung 11: Endokard mit gleichmäßig angeordneten Vermessungslinien

Die Messpunkte waren gleichmäßig über die gesamte Schnittlänge des Präparates verteilt. Die gewonnenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Exel (Microsoft Office, 2007) überführt. Insgesamt wurde an 30 verschiedenen Stellen pro Patient und Atrium das Endokard vermessen.

3.2.5 Quantitative Fibrosemessung

Als Grundlage für die Vermessung der Fibrose dienten die unter 3.2.2 genannten Hardware Komponenten und das Softwareprogramm KS 400 Release 3.1. Hierbei handelt es sich um ein von Prof. R. Meyer und Dipl. Ing. T. Betz zur Bindegewebsmessung entwickeltes Computerprogramm. Das vom Mikroskop erfasste Lichtsignal wird mittels eines analog-digital-Konverters in Zahlenwerte umgewandelt. Diese werden vom Computersystem verarbeitet. Das Programm arbeitet umso genauer, je besser der Kontrast zwischen den zu vermessenden Strukturen ist. Die Fibrosemessung wurde aus diesem Grunde an mit siriusrot gefärbten Gewebeschnitten durchgeführt. Die maximale Schichtdicke betrug 2 µm. Gearbeitet wurde mit einer 200-fachen Vergrößerung. Der Kamerazoom betrug eins. Nach vorangehender Kalibrierung ist das Computerprogramm in der Lage, die Intensität der Rotfärbungen zu erkennen und daraus den prozentualen Anteil der Fibrose pro µm² und in Prozent (%) zu berechnen. Beim Kalibriervorgang muss der Untersucher die Sensitivität der Software so einstellen, dass nur Fibroseareale und keine artifiziellen Farbablagerungen erkannt werden. Während des Messvorganges werden die Rottöne des Gewebeschnittes in Grautöne transferiert. Anschließend wird der Grauton, der dem fibrotischen Bindegewebe zuzuordnen ist, quantitativ vom System erfasst. Für jeden Bildpunkt wird von dem System ein Zahlenwert in µm festgelegt. Auf diese Weise lässt sich eine in Pixeln erfasste Fläche in der Maßeinheit µm² darstellen. Narbengewebe konnte vom Untersucher selektiv markiert und bestimmt werden. Dieser Schritt erlaubte die Erfassung des Narbengewebes als Anteil der Gesamtfläche der Fibrose in Prozent (%). Mit Hilfe der nun zur Verfügung stehenden Daten konnte der Anteil an reiner Fibrose (Gesamtfläche der Fibrose abzüglich des Narbengewebes) sowohl in

Quadratmikrometern (μm^2) als auch in Prozent (%) berechnet werden. Die folgenden Abbildungen zeigen die einzelnen Schritte bei der Fibrosevermessung und der Bestimmung des Narbenanteils im Myokardschnitt:

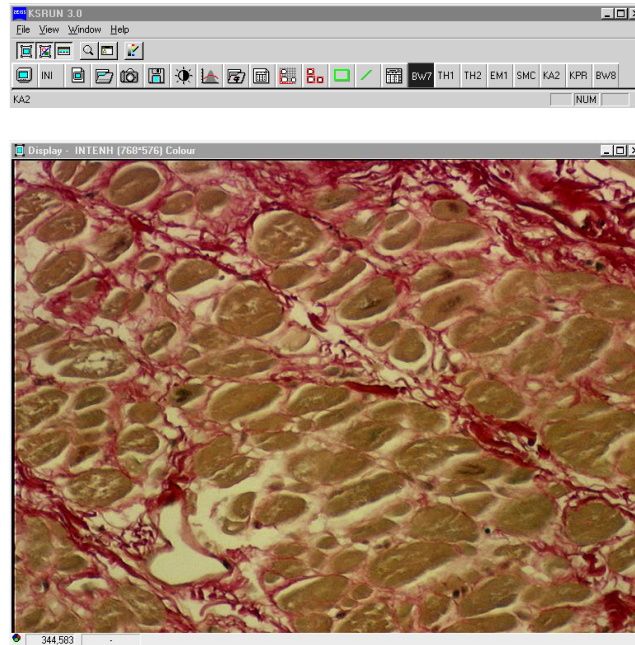


Abbildung 12: Wahl eines geeigneten Vermessungsareals

Zu Beginn der Messung wird im Gewebsschnitt ein Bezirk aufgesucht, in dem sowohl fibrotisch verändertes Myokard als auch Narbengewebe zu finden sind.

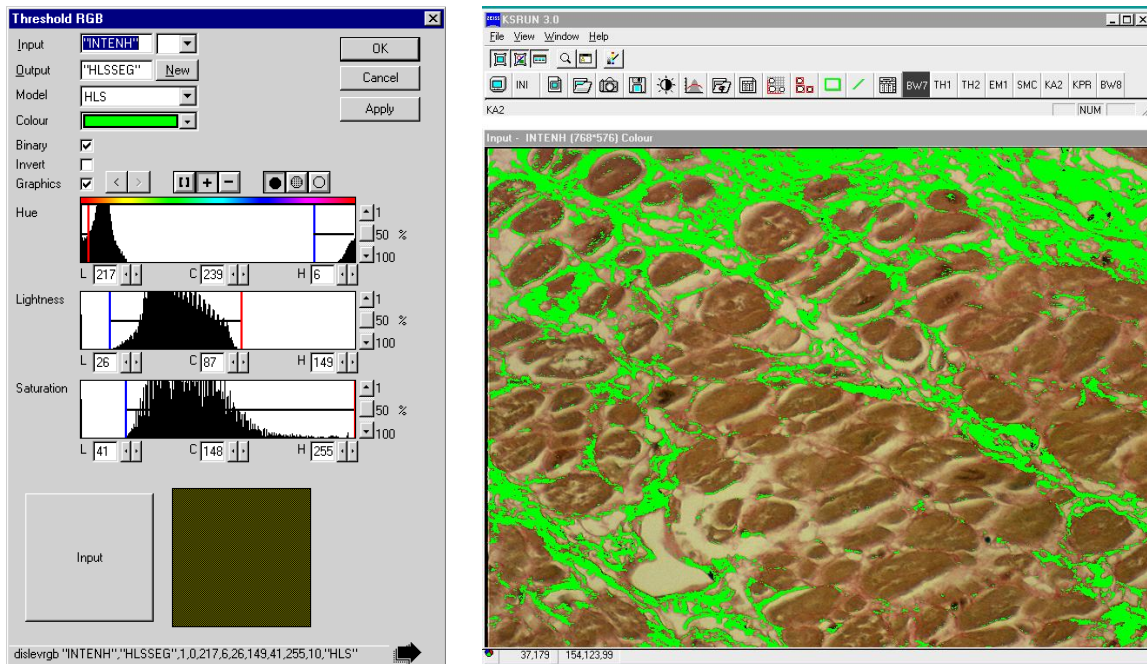


Abbildung 13: Anlernen des Systems zur Fibrosemessung

In Abbildung 13 ist dargestellt, wie der Untersucher manuell die Farberkennung des Systems so einstellt, dass Fibroseareale von der Software erkannt werden können. In einem weiteren Arbeitsschritt können Narben im Gewebe gesondert markiert und erfasst werden.

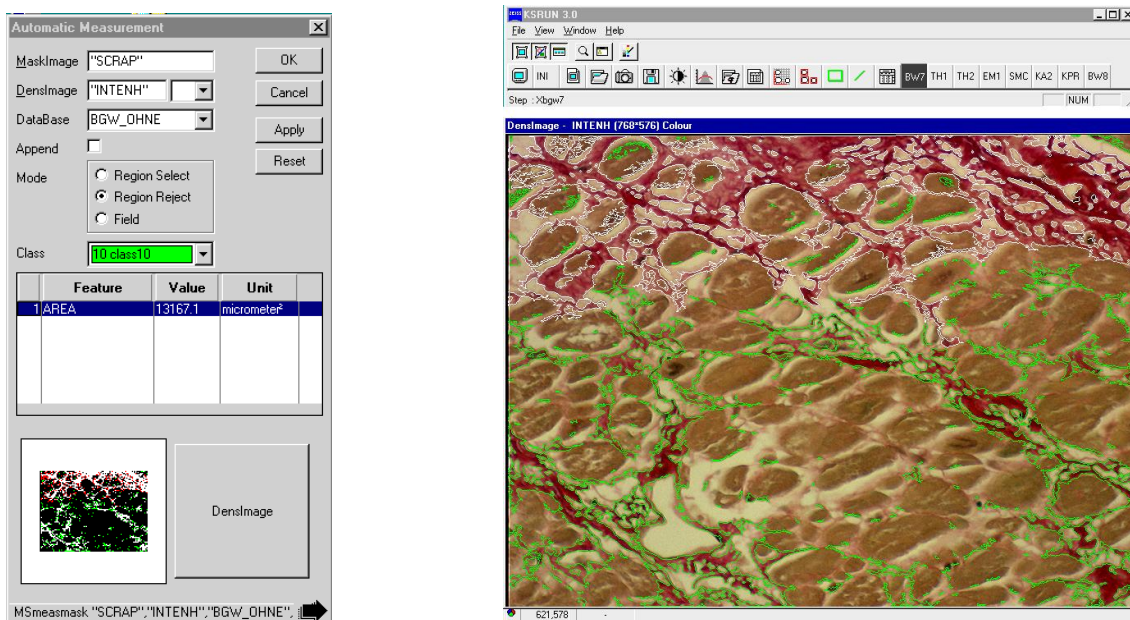


Abbildung 14: Selektion des Narbengewebes

Für die Fibrosemessung wurde jeder Gewebeschnitt in vier gleich große Areale aufgeteilt. So sollte sichergestellt werden, dass alle Bereiche der Gewebeprobe bei der Vermessung zu glei-

chen Anteilen berücksichtigt werden. In jedem dieser Areale wurden zwölf sich nicht überlappende mikroskopische Gesichtsfelder erfasst. Dies entspricht einer Myokardfläche von 1 mm² pro Gewebsareal. In jedem Gewebeschnitt wurden somit 4 mm² Vorhofgewebe quantitativ vermessen. Die gewonnenen Messdaten wurden in einem zweiten Arbeitsschritt in eine Microsoft Excel Tabelle (Version 1997) überführt. Hier wurde für jedes der vier Myokardareale der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Abbildung 15 im Anhang zeigt exemplarisch die bei der Vermessung eines Myokardareals mittels 12 Einzelmessungen gewonnenen Daten.

Neben der gemessenen Gesamtfläche der Fibrose in μm^2 und dem prozentualen Anteil der Fibrose am Gesamtschnitt wurde als Differenz aus der Gesamtfläche der Fibrose in μm^2 und dem anteiligen Narbengewebe die reine Fibrose im Schnitt in μm^2 und Prozent (%) angegeben. Der flächenmäßige Anteil der Gesamtfibrose sowie der reinen Fibrose wurde graphisch dargestellt. In einem dritten Arbeitsschritt wurden die Daten der vier Einzelmessungen zusammengefasst. Insgesamt standen 48 Einzelmessungen (dies entspricht einer Myokardfläche von 4 mm²) pro Patient und Atrium für die statistische Auswertung zur Verfügung.

3.3 Statistik

Für die statistische Auswertung stand das Material von 37 Patienten zur Verfügung. Insgesamt wurden 35 linke sowie 36 rechte Herzvorhöfe histomorphometrisch untersucht. Wie im Teil „Material und Methodik“ beschrieben, wurden zur Ermittlung des Myozytendurchmessers, des Fibrosegehalts und der Endokardstärke multiple Messungen in jeder der Untersuchungsgruppen vorgenommen. Aus der Gesamtzahl aller an einer Myokardprobe gewonnenen Einzeldaten wurden das arithmetische Mittel (\bar{x}), der Median, die Standardabweichung (s) und die Varianz bestimmt. Alle in der Arbeit vorliegenden Daten und Berechnungen wurden computergestützt mit den Softwareprogrammen Microsoft Excel (1997 und 2007) und SPSS (14.0 für Windows) erstellt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Box-Plots. Die anschließende Signifikanzberechnung beim Gruppenvergleich erfolgte durch eine Varianzanalyse (ANOVA = ANalysis Of VAriance) mit wiederholten Messungen. Die einfache ANOVA mit wiederholten Messungen wurde herangezogen, um zu testen, ob Mittelwerte gleich waren oder nicht. Diese Mittelwerte schließen den Mittelwert unterschiedlicher Messungen und den Mittelwert unterschiedlicher Objekte mit ein. Die hier verwendete ANOVA eignet sich, um mehr Informationen über die Qualität eines Regressionsmodells zu erhalten. Bei der ANOVA werden die Varianzen innerhalb eines Modells auf mehrere Teile aufgespalten, welche dann miteinander in Beziehung gesetzt werden können. Hierbei lassen sich zwei Fälle unterscheiden:

- Analyse der Varianzen ohne wiederholte Messungen
- Analyse der Varianzen mit wiederholten Messungen.

Der in der vorliegenden Arbeit angewandte zweite Fall ist wirksamer und erlaubt es, mehr Informationen über das verwendete Modell zu sammeln. Für die normale Varianzanalyse ist eine Stichprobe erforderlich, die einer Normalverteilung folgt. Da für die hier vorliegende Stichprobe für wiederholte Messungen der Fall einer Normalverteilung nicht erfüllt wird, wurde die oben erwähnte spezielle ANOVA verwendet. Mit Hilfe der durchgeführten Varianzanalyse wurde

untersucht, ob und inwiefern sich die Erwartungswerte der metrischen Zufallsvariablen in den beiden untersuchten Patientenkollektiven unterscheiden. Auf diese Weise wurde getestet, ob die Varianz zwischen den beiden untersuchten Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen, und somit, ob die Gruppeneinteilung sinnvoll gewählt wurde bzw. ob sich die beiden Gruppen in Hinblick auf das untersuchte Merkmal signifikant voneinander unterscheiden. Ist zum Beispiel die Streuung innerhalb der Gruppe gleich null, während gleichzeitig eine große Streuung zwischen den Gruppen vorliegt, ist dies gleichbedeutend damit, dass die einzelnen Gruppen sehr unterschiedliche Mittelwerte aufweisen, innerhalb der Gruppen hingegen alle Werte gleich sind. In einem solchen Fall ist es äußerst wahrscheinlich, dass sich die Mittelwertunterschiede nicht zufällig ergeben haben, sondern aus Mittelwertunterschieden in der Gesamtheit herrühren. Wenn umgekehrt die Gruppenmittelwerte nur eine sehr geringe Streuung aufweisen, die Streuung innerhalb der Gruppe dagegen sehr groß ist, ist zu vermuten, dass sich die Mittelwerte in der Grundgesamtheit nicht wesentlich voneinander unterscheiden. In der durchgeführten Untersuchung stellt das Vorhofflimmern eine unabhängige Variable dar. Myozytendurchmesser, Fibrosegrad und Endokardstärke sind abhängige Variablen.

Ein wesentlicher Unterschied der hier angewandten ANOVA mit wiederholten Messungen gegenüber dem t-Test bei unabhängigen Stichproben besteht darin, dass mit der ANOVA mehrere Mittelwerte miteinander verglichen werden können, während der t-Test lediglich den Vergleich von zwei Mittelwerten ermöglicht. Die mit Hilfe der ANOVA getestete Nullhypothese besagt, dass zwischen den Mittelwerten der untersuchten Gruppen (Patienten mit Vorhofflimmern und Vergleichsgruppe ohne Vorhofflimmern) kein Unterschied besteht. Die Alternativhypothese besagt hingegen, dass zwischen den beiden Gruppen bei mindestens zwei Mittelwerten ein Unterschied besteht. Das angewandte Signifikanzniveau wird durch den Wert p angegeben:

- $P < 0.2$ (Tendenz)
- $P < 0.1$ (Trend)
- $P < 0.05$ (Signifikanz)

4 Ergebnisse

4.1 Durchmesser der Vorhofkardiomyozyten

Bei 13 der 16 Patienten mit Vorhofflimmern konnten Myokardproben aus beiden Vorhöfen gewonnen werden. Bei zwei Patienten standen nur Proben aus dem rechten und bei einem Patienten nur Gewebe aus dem linken Vorhof für die Messungen zur Verfügung. Insgesamt wurden in der Vorhofflimmergruppe 3780 rechtsatriale und 3528 linksatriale Kardiomyozyten vermessen. Bei den 21 Patienten der Vergleichsgruppe gelang es von jedem Patienten sowohl rechts als auch linksatriale Gewebeproben zu erhalten. Hier wurden in jedem der beiden Vorhöfe 5292 Herzmuskelzellen vermessen. Betrachtet man beide Gruppen zusammen, so standen für die Auswertung die Ergebnisse von 17 892 Einzelmessungen zur Verfügung. Die an jedem Präparat gewonnenen Messwerte sind in Tabelle 11 im Anhang aufgeführt.

Bei dem Vergleich des mittleren Herzmuskelzelldurchmessers der Vorhofflimmergruppe mit der Vergleichsgruppe sowie bei dem Vergleich der beiden Vorhofseiten innerhalb der untersuchten Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Fasst man die für den rechten und linken Vorhof ermittelten Werte des mittleren Myozytendurchmessers zusammen, so sind die Vorhofkardiomyozyten in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern (17,2 μm) signifikant größer als in der Vergleichsgruppe (16 μm); $p = 0,02$. Die Signifikanz bleibt beim Einzelvergleich der beiden Vorhofseiten zwischen den untersuchten Gruppen erhalten. Die Kardiomyozyten des linken Vorhofes sind mit 18,2 μm in der Vorhofflimmergruppe beziehungsweise 16,7 μm in der Vergleichsgruppe signifikant größer als die Zellen im rechten Vorhof (16,2 μm beziehungsweise 15,3 μm). Es zeigt sich keine Wechselwirkung zwischen den Untersuchungsgruppen ($p = 0,711$). Die Werte bei den Patienten mit Vorhofflimmern liegen mit 6 % für das rechte Atrium und mit 8 % für das linke Atrium über dem Durchmesser der Vergleichsgruppe.

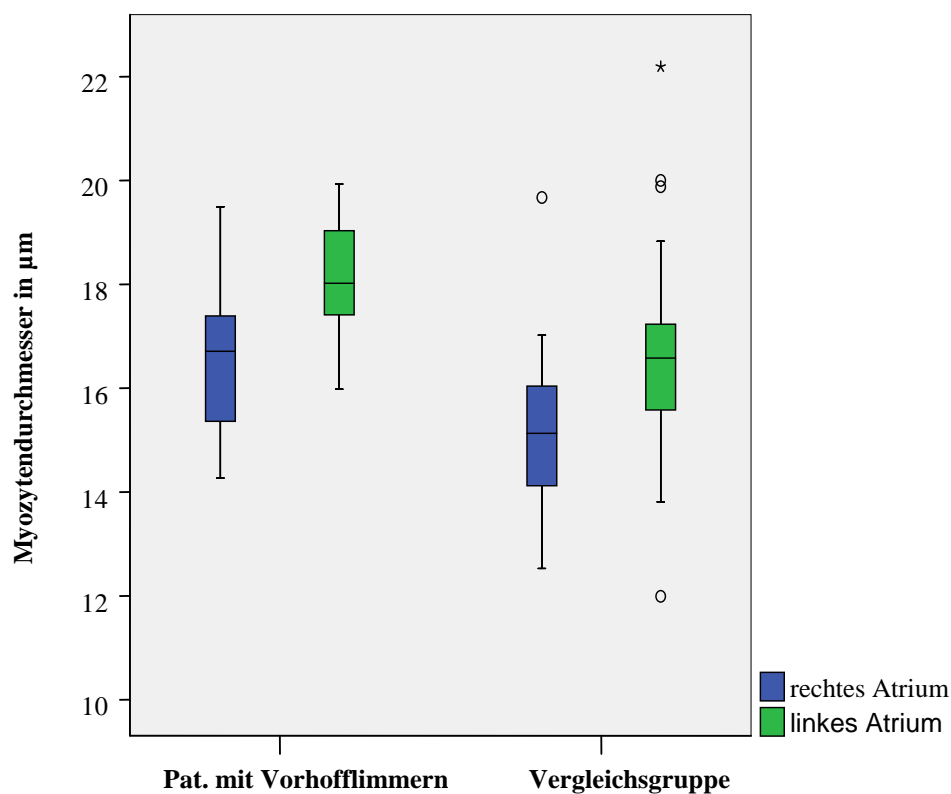


Abbildung 16: Durchschnittlicher Vorhofkardiomyozytendurchmesser des rechten und linken Atriums bei Patienten mit Vorhofflimmern und in der Vergleichsgruppe

Die unterschiedlichen Kardiomyozytendurchmesser zwischen den beiden untersuchten Gruppen und den Vorhofseiten spiegelt sich in der prozentualen Verteilung der Kardiomyozytengröße innerhalb der Gruppen wider. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern finden sich in der Myokardprobe deutlich mehr Kardiomyozyten mit Zelldurchmessern über 22 μm (linker Vorhof) beziehungsweise 19 μm (rechter Vorhof) als in der Vergleichsgruppe. Die deutlich hypertrophierten Herzmuskelzellen sind in der Vorhofflimmergruppe im Vergleich zu der Vergleichsgruppe überrepräsentiert. Betrachtet man die zugehörigen Grafiken, in denen die Kardiomyozyten

anhand der ermittelten Durchmesser in Subklassen von je 3 μm Unterschied eingeteilt wurden, so fällt eine Rechtsverschiebung hin zu größeren Herzmuskelzelldurchmessern in der Vorhofflimmergruppe auf. Diese Rechtsverschiebung besteht auch im Vergleich zwischen dem rechten mit dem linken Vorhof innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen.

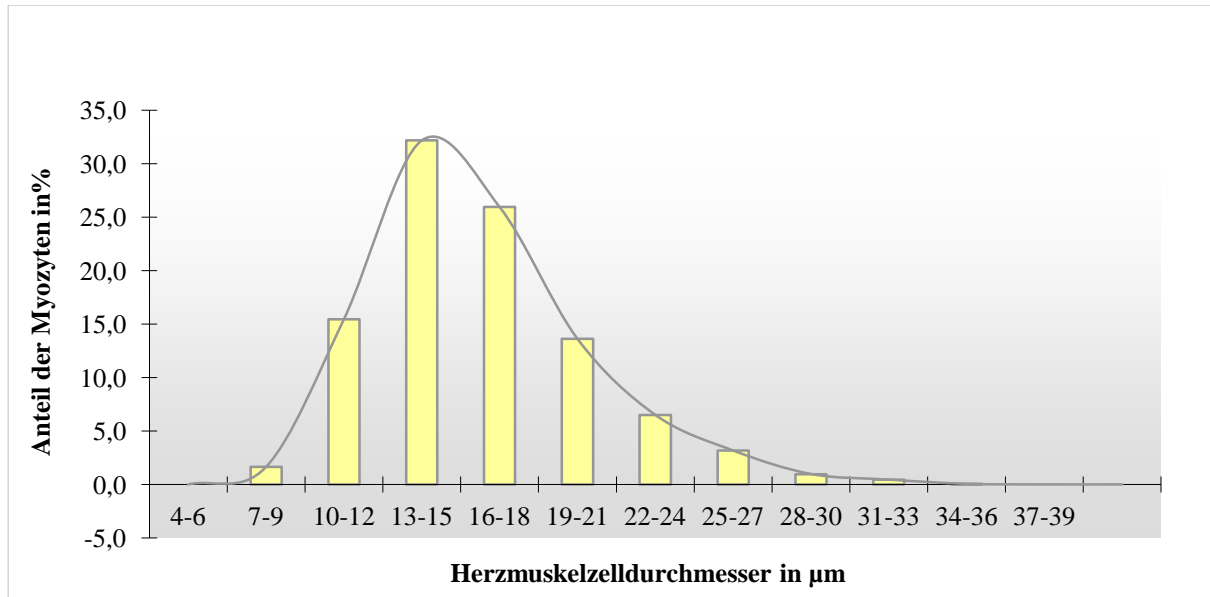


Abbildung 17: Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im rechten Vorhof der Patienten mit Vorhofflimmern

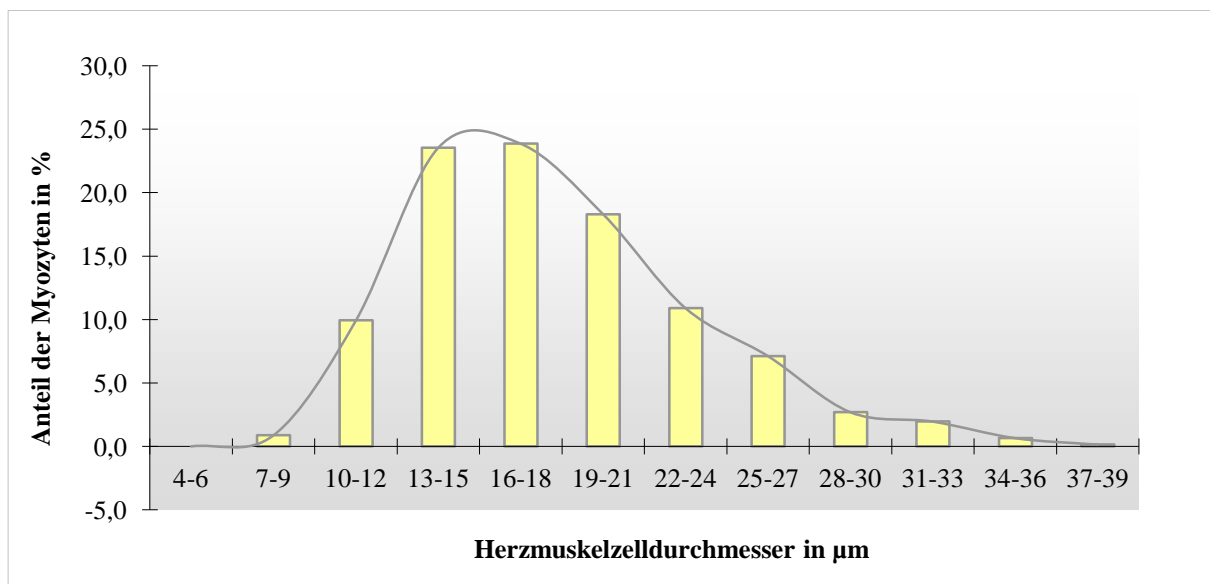


Abbildung 18: Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im linken Vorhof der Patienten mit Vorhofflimmern

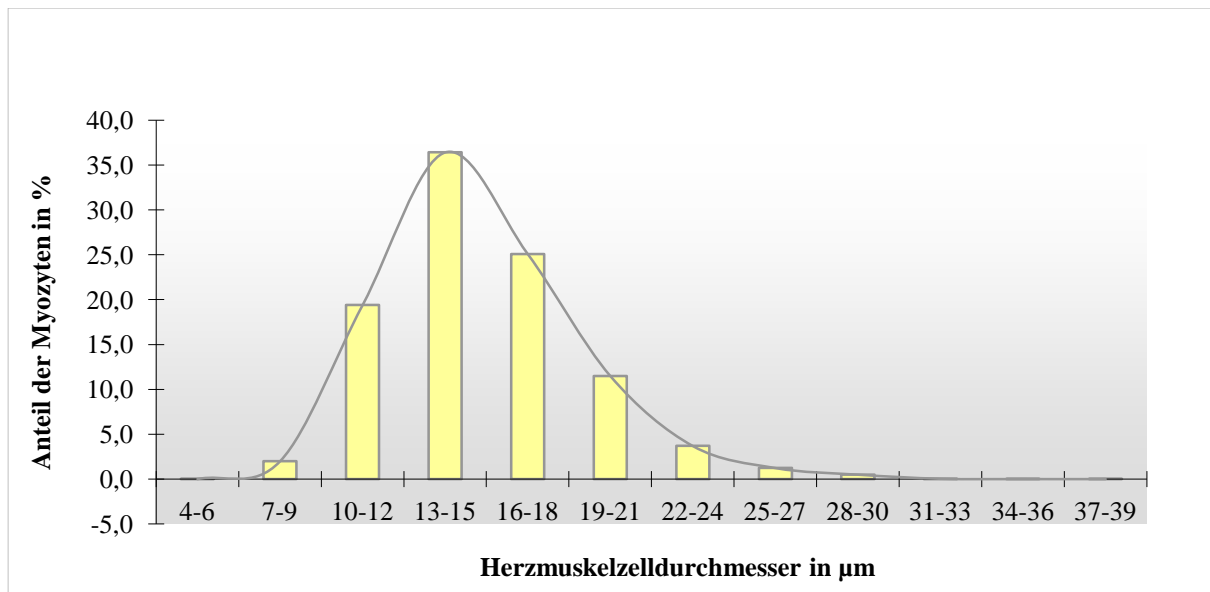


Abbildung 19: Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im rechten Vorhof der Vergleichsgruppe

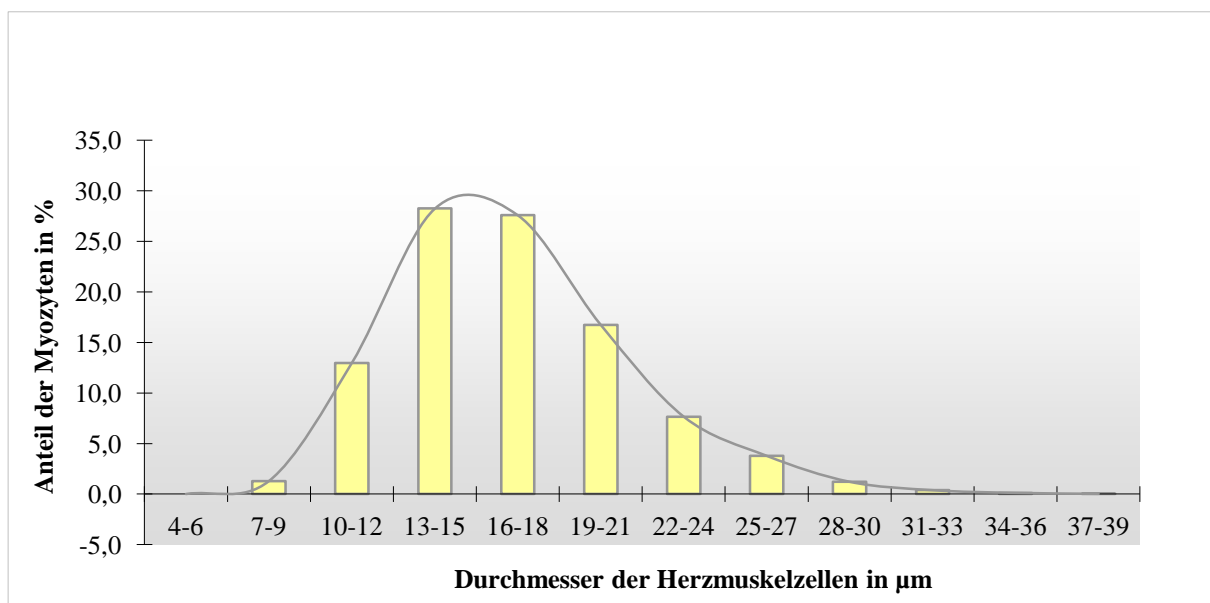


Abbildung 20: Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im linken Vorhof der Vergleichsgruppe

Der mittlere Myozytendurchmesser für die untersuchten Gruppen liegt im weiblichen Geschlecht bei 15,3 µm für den rechten und bei 17,5 µm für den linken Vorhof. Diese Werte liegen im Bereich der für das männliche Geschlecht ermittelten Myozytendurchmesser. Bei den männlichen Patienten wurde für den rechten Vorhof ein mittlerer Myozytendurchmesser von 15,9 µm und für den linken Vorhof ein Durchmesser von 17,1 µm ermittelt. Der Myozytendurchmesser in den Geschlechtern unterscheidet sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,477$).

Die Myozytendurchmesser in den einzelnen Altersgruppen unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. Ein Zusammenhang zwischen Myozytengröße und Alter besteht nicht.

4.2 Bindegewebsgehalt der Vorhöfe

Tabelle 12 im Anhang zeigt die Ergebnisse der Fibrosemessung an den Herzvorhöfen. An jeder der zur Verfügung stehenden Myokardproben wurden durch 48 Einzelmessungen 4 mm² Myokardgewebe vermessen. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Gesamtfibrose sowie der puren Fibrose am Vorhofmyokard. Der Wert für den narbigen Anteil des Bindegewebes präsentiert den prozentualen Anteil von Narbengewebe am Gesamtbindegewebe.

4.2.1 Gesamtbindegewebe der Vorhöfe

Der durchschnittliche Bindegewebsanteil in dem Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern ist mit 16,7 % für den rechten und mit 19,5 % für den linken Vorhof signifikant größer als in der Vergleichsgruppe (rechter Vorhof 10,9 %, linker Vorhof 13 %); $p = 0,0001$. Sowohl in der Vorhofflimmern- als auch in der Vergleichsgruppe ist der Gesamtbindegewebsanteil im linken Vorhof signifikant größer als im rechten ($p = 0,0001$). Eine Wechselwirkung lässt sich nicht erkennen.

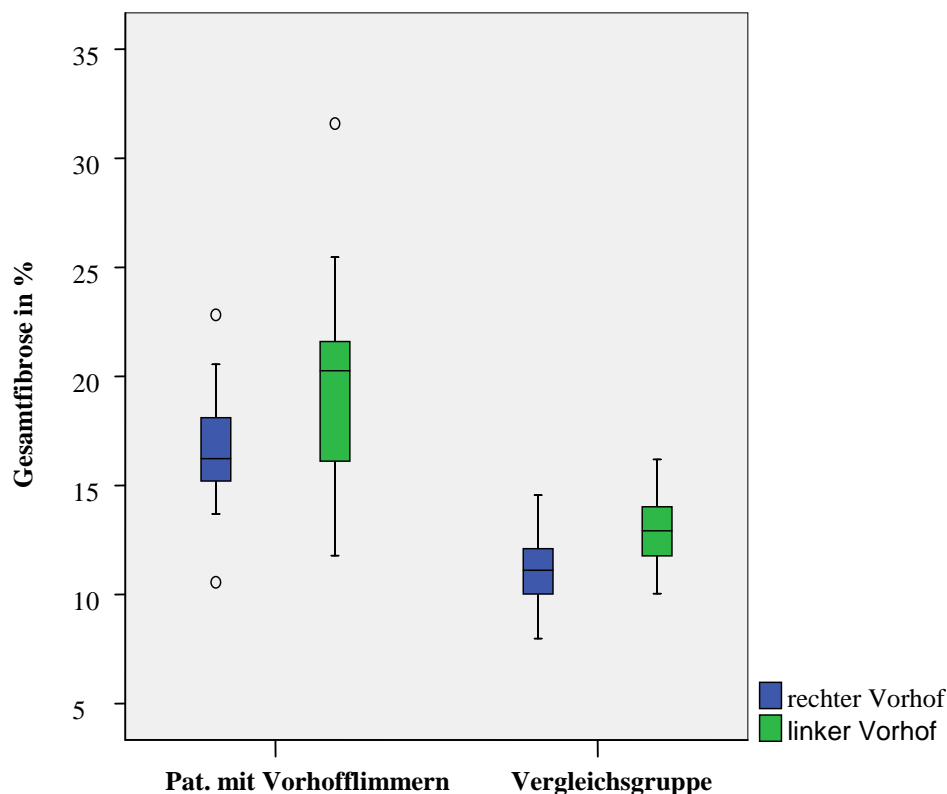


Abbildung 21: Auswertung der Gesamtfibrose in % der gemessenen Fläche der Herzquerschnitte, nach Patientenkollektiv und Vorhofseite

Ein Unterschied des Gesamtbindegewebes zwischen den Geschlechtern besteht nicht ($p = 0,409$). Sowohl bei den untersuchten Männern als auch bei den Frauen ist die oben beschriebene Signifikanz zwischen Vorhofflimmer- und Vergleichsgruppe sowie zwischen den beiden Vorhofseiten festzustellen.

Eine Abhängigkeit zwischen Alter und Gesamtfibrosegehalt in den Myokardproben besteht nicht.

4.2.2 Anteil der Fibrose am Gesamtbindegewebe

Der Gehalt an reinem interstitiellen Bindegewebe ist im Vorhofmyokard der Patienten mit Vorhofflimmern deutlich höher als im Vorhofmyokard der Vergleichsgruppe ohne Vorhofflimmern ($p < 0,0001$). Die Zunahme des reinen Bindegewebes hat einen entscheidenden Anteil an den das Gesamtbindegewebe betreffenden Veränderungen. In dem Vorhofflimmerkollektiv beträgt der Anteil der reinen Fibrose im rechten Vorhof 13,7 % und im linken Vorhof 14,8 %. In der Vergleichsgruppe ergab die quantitative Vermessung mit 8,5 % für den rechten und mit 10,9 % für den linken Vorhof deutlich kleinere Werte. Betrachtet man alle untersuchten Patienten, so zeigt der linke Vorhof signifikant mehr rein fibrotische Veränderungen als der rechte ($p < 0,0001$). Der in der Vergleichsgruppe deutlich ausgeprägte Unterschied zwischen rechtem und linkem Vorhof ($p = 0,001$), erreicht in der Vorhofflimmergruppe keine Signifikanz ($p = 0,196$).

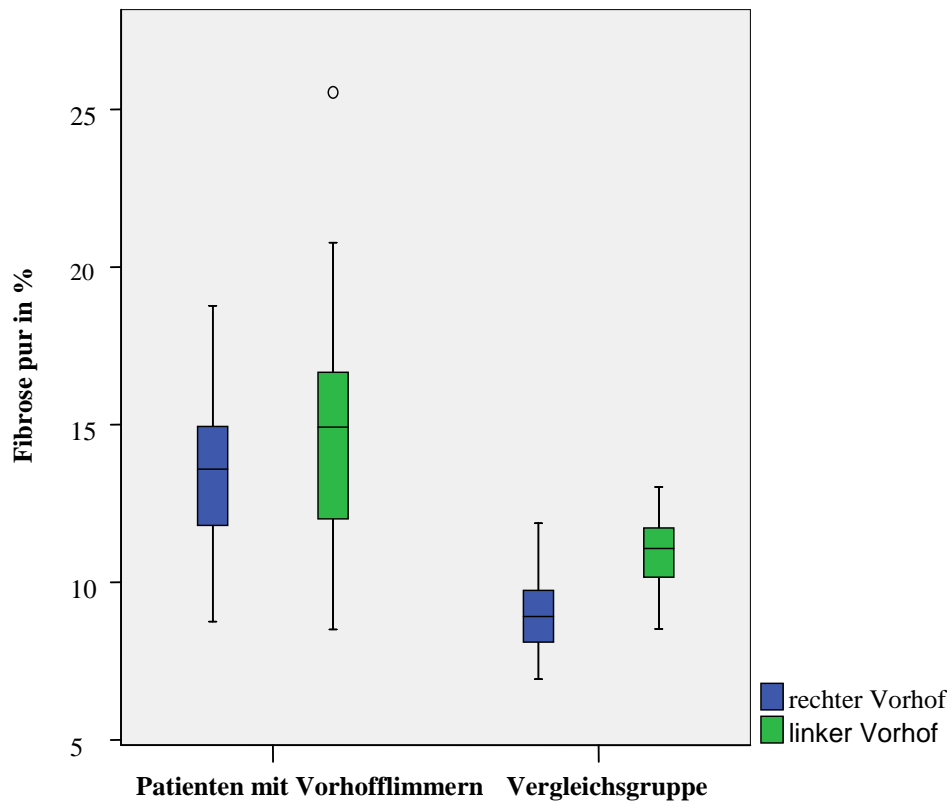


Abbildung 22: Auswertung des reinen Bindegewebsanteils in % der gemessenen Fläche der Herzquerschnitte, nach Patientenkollektiv und Vorhofseite

Die beschriebenen bindegewebigen Veränderungen betreffen beide Geschlechter gleichermaßen. Männliche und weibliche Patienten unterscheiden sich hinsichtlich des reinen Fibrosegehalts nicht ($p = 0,729$). Eine altersabhängige Zunahme des reinen interstitiellen Bindegewebes konnte nicht nachgewiesen werden.

4.2.3 Anteil des Narbengewebes am Gesamtbindegewebe

Der prozentuale Narbenanteil des Gesamtbindegewebes ist in dem unter Vorhofflimmern leidenden Patientenkollektiv signifikant größer ($p = 0,001$) als in der Vergleichsgruppe. Der Anteil narbiger Veränderungen am Gesamtbindegewebe beträgt für den rechten Vorhof der Vorhofflimmergruppe 16,8 %, für den linken Vorhof 22,3 %. Dies ist ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) zwischen den beiden Vorhofseiten in dem genannten Patientenkollektiv. In der Vergleichsgruppe sind die ermittelten Werte für den narbigen Anteil am Gesamtbindegewebe beidseits kleiner. Zwischen der rechten (12,9 %) und der linken Vorhofseite (13,9 %) besteht in der Vergleichsgruppe für den Narbenanteil kein signifikanter Unterschied ($p = 0,305$). Es ergibt sich eine Wechselwirkung zwischen den beiden Patientenkollektiven ($p = 0,016$).

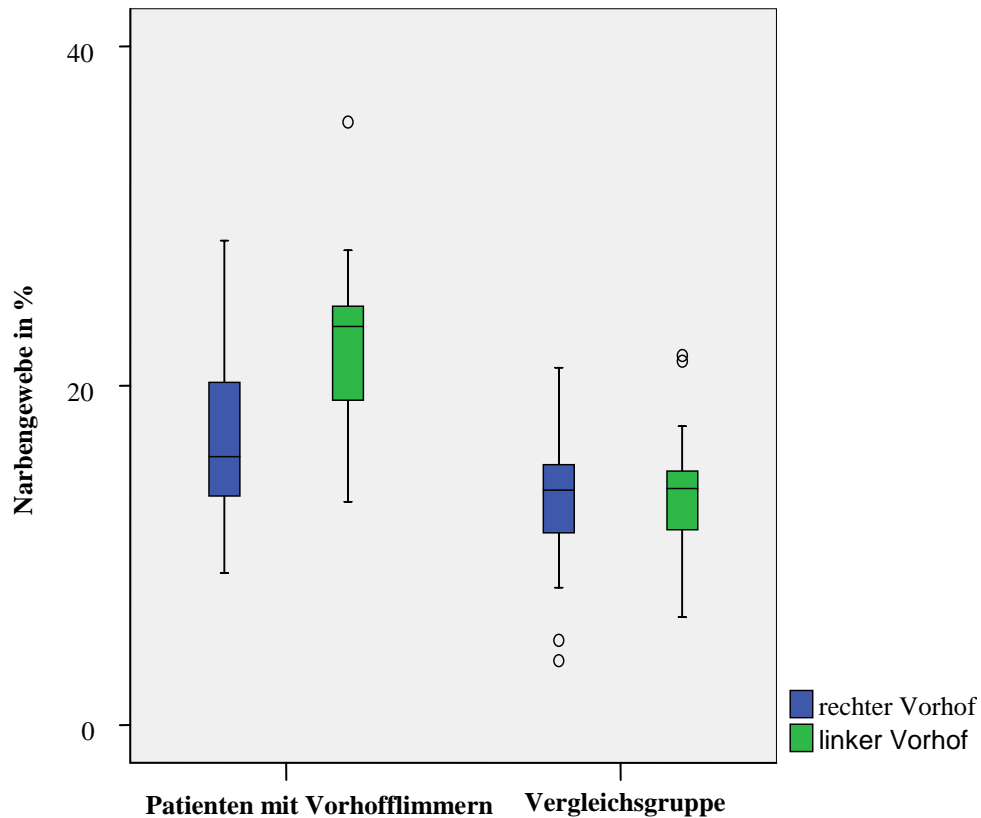


Abbildung 23: Auswertung des Narbengewebes in % der Gesamtfibrose nach Patientenkollektiv und Vorhofseite

Betrachtet man das Narbengewebe für beide Geschlechter gesondert, so besteht auch innerhalb der Geschlechter ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und der Vergleichsgruppe. Zwischen männlichen und weiblichen Patienten ergibt sich weder für die Vorhofseite noch für die zwei Patientenkollektive ein signifikanter Unterschied ($p = 0,183$). Da das Narbengewebe mit in die Bestimmung des Gesamtbindegewebes eingeht, hat es Anteil an der zuvor beschriebenen Zunahme des Gesamtbindegewebgehalts in dem Vorhofflimmerkollektiv.

Innerhalb beider Untersuchungsgruppen kommt es zu keiner altersabhängigen Zunahme des Narbengewebes.

4.3 Endokarddicke der Herzvorhöfe

Die bei der Vermessung der Endokarddicke ermittelten Werte sind in Tabelle 13 im Anhang abgebildet. Gezeigt werden die Mittelwerte (\bar{x}) und die Standardabweichung (s) der 30 Einzelmessungen, die an jeder Vorhofseite eines Patienten durchgeführt wurden.

Auffällig ist, dass die Endokardstärke bei Patienten mit Vorhofflimmern in beiden Vorhöfen (rechts 225,8 μm , links 251,7 μm) geringer ist als in der Vergleichsgruppe (rechts 261,4 μm , links 370,9 μm). Der Unterschied in der Endokardstärke zwischen den beiden Patientenkollektiven ist signifikant ($p = 0,007$). Werden die Werte der beiden Patientengruppen zusammengefasst, so ist das Endokard im rechten Vorhof signifikant dünner als im linken ($p = 0,001$).

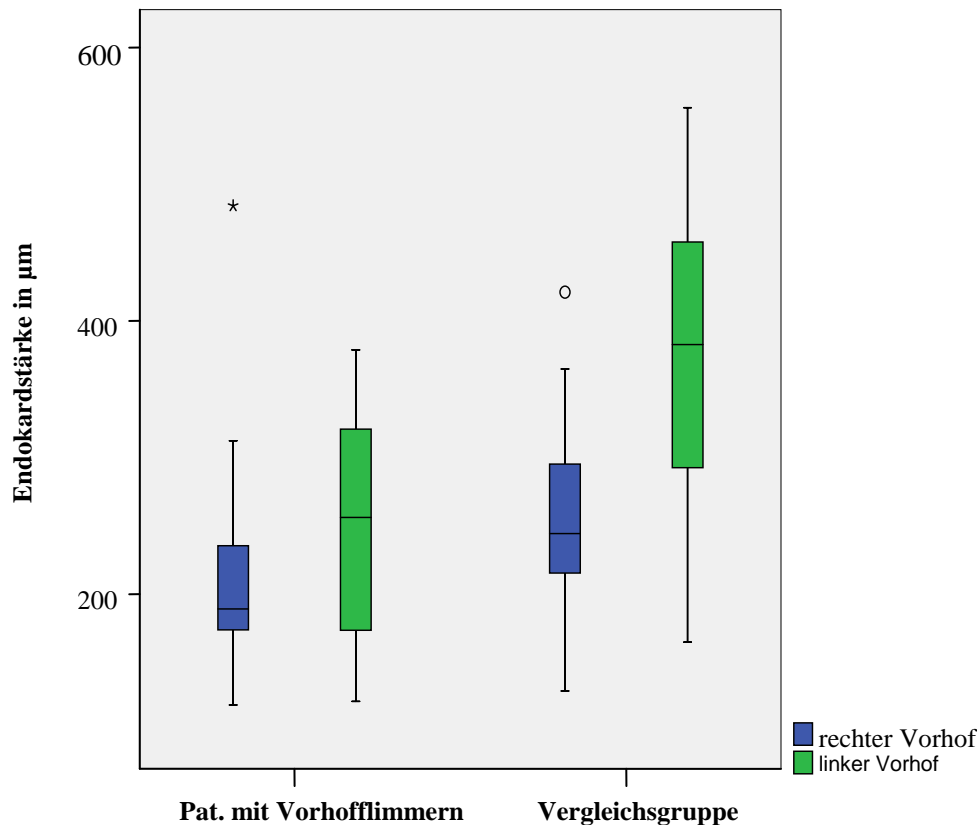


Abbildung 24: Endokardstärke in μm nach Patientenkollektiv und Vorhofseite

Der Vergleich zwischen den Geschlechtern lässt keinen Unterschied in der Endokardstärke der Vorhöfe zwischen Männern und Frauen erkennen ($p = 0,462$). Eine Abhängigkeit der Endokardstärke vom Patientenalter konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht gezeigt werden.

5 Diskussion

5.1 Vorhofkardiomyozytendurchmesser

5.1.1 Diskussion der Vermessungsmethodik

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur morphometrischen Charakterisierung des menschlichen Vorhofmyokards bei Patienten mit Vorhofflimmern. Im Mittelpunkt der Untersu-

chungen stand die Erfassung des Herzmuskelzelldurchmessers, der Endokardstärke und des Bindegewebeanteils in den Vorhöfen (rechter sowie linker Vorhof).

Die Ermittlung des Zelldurchmessers wird dadurch erschwert, dass Zellgröße und Form von verschiedenen Faktoren mit beeinflusst werden⁽¹²⁷⁾. Die Zellgröße scheint dabei abhängig von Alter, Ätiologie einer bestehenden Erkrankung und Anzahl der Zellkerne innerhalb einer Herzmuskelzelle zu sein. Ein Problem bei der Vermessung von Kardiomyozyten stellt deren noch nicht abschließend erforschte dreidimensionale Struktur dar. Thiedemann und Mitarbeiter beschrieben bei der Untersuchung von Gewebeproben aus dem linken Vorhof von Patienten mit Mitralklappenitium und Vorhofflimmern verschiedene Zellformen⁽¹⁵⁰⁾. Die Mehrzahl der Herzmuskelzellen zeigte dabei ein spindelförmiges Aussehen. Den größten Zelldurchmesser hatten die Zellen auf Ebene des Zellkerns. Andere Zellen hatten sich aus dem Gewebsverband herausgelöst und eine irreguläre Form angenommen. Sie zeigten an ihren Enden fingerförmige Ausstülpungen mit Ausläufern in das Interstitium. Gerdes geht bei der Formbeschreibung hingegen davon aus, dass der Querschnitt eines Myozyten nicht rund, sondern elliptisch ist⁽⁶¹⁾. Die angesprochene Arbeit legt nahe, dass die Form des Querschnittes einer Herzmuskelzelle sehr variabel ist und eine einfache Beschreibung des Durchmessers, die auf alle Zellen zutrifft, damit nicht möglich erscheint.

Die Vermessung der Vorhofkardiomyozyten sollte sich nach dem Gesagten an bestimmten Standards orientieren, um die gewonnenen Werte besser miteinander vergleichen zu können. Die von Thiedemann beschriebene Form der Herzmuskelzellen setzt voraus, dass man die Zellen einheitlich an genau definierten Stellen vermisst. Über die Gesamtlänge des Myozyten bestehende physiologische Unterschiede im Durchmesser werden so entsprechend berücksichtigt. Die lichtmikroskopische Vermessung des Zelldurchmessers muss mit besonderer Vorsicht betrachtet werden, da die Zellen des Vorhofes seitliche Zellgrenzen besitzen, die im lichtmikroskopischen Bild nicht immer gut sichtbar sind. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Messung an zuvor aus dem Zellverband isolierten Zellen. Auch dieser Ansatz birgt methodische Probleme, die im Folgenden genauer diskutiert werden.

Bei der Vermessung von isolierten Zellen findet eine Selektion statt. Nur Zellen, die nach dem Isolationsverfahren noch vollständig erhalten sind, können vermessen werden. Man erhält somit zwar ein Verteilungsmuster für die Zellgröße, kann aber nicht sicher sein, ob dieses auch dem tatsächlichen Zustand *in vivo* entspricht. Besonders unter pathologischen Bedingungen finden sich im Vorhofmyokard Zellen, die ultrastrukturelle Veränderungen aufweisen. Hierzu zählen die bereits in Kapitel 1.5 genannten Strukturabnormitäten wie Verlust von Myofibrillen oder intrazelluläre Vakuolen. Derartig veränderte Zellen werden nach Zellisolation nur noch selten gesehen. Vermutlich wurden sie bei dem Verfahren der Zellisolation zerstört und stehen damit für eine Auswertung nicht mehr zur Verfügung. Das in der vorliegenden Arbeit angewandte Verfahren besitzt diese Nachteile nicht. Bei der histologischen Aufarbeitung der Gewebeproben blieben die Myozyten im Zellverband erhalten, unabhängig davon, ob sie von einer Pathologie betroffen waren oder nicht. Für die morphometrische Vermessung wurde der minimale Durchmesser eines Vorhofkardiomyozyten erfasst. Dieser ist, wie Baandrup darstellte, im Unterschied zum maximalen Durchmesser unabhängig von der Schnittführung⁽¹⁵⁾. Baandrup ging davon aus, dass eine Herzmuskelzelle eine nahezu zylindrische Gestalt hat. Bei der Anfertigung von Gewe-

beschnitten wäre demnach genaustens darauf zu achten, dass die Myozyten senkrecht angeschnitten werden. Jede Änderung des Schnittwinkels in Bezug zur Längsachse des Myozyten würde zu einer Zunahme des maximalen Zelldurchmessers führen. Der minimale Zelldurchmesser kann hingegen, wie in Abbildung 25 dargestellt ist, auch am schräg angeschnittenen Myozyten zuverlässig ermittelt werden und liefert reproduzierbare Ergebnisse.

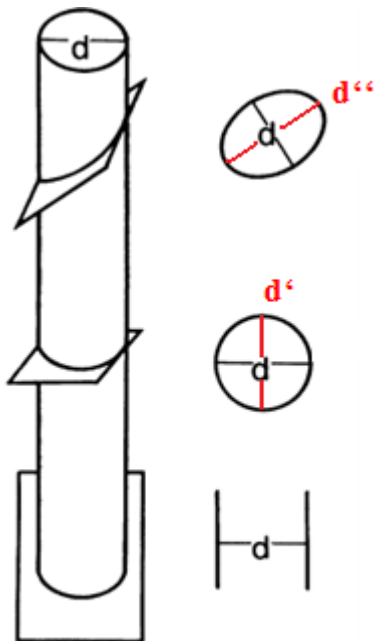


Abbildung 25: Abhängigkeit des minimalen und maximalen Durchmessers eines Zylinders vom Schnittwinkel (modifiziert nach Baandrup 1981). Der minimale Durchmesser (d) ist unabhängig vom Anschnittswinkel wohingegen der maximale Durchmesser mit zunehmender Abweichung der Schnittebene vom 90° Winkel zunimmt ($d' < d''$).

Der oben erwähnten Beobachtung von Thiedemanns, dass die Herzmuskelzelle ihren größten Durchmesser auf Höhe des Zellkerns hat, wurde in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen, indem der Zelldurchmesser immer auf Zellkernhöhe ermittelt wurde. Das heißt, es wurden nur Messungen an senkrecht angeschnittenen Myozyten, in denen der Zellkern als kompletter Kreis mit intakter Membran sichtbar war, durchgeführt. Man kann davon ausgehen, dass durch diese Vorgehensweise jede Herzmuskelzelle an ihrer breitesten Stelle vermessen wurde.

Der histologische Aufbau des Myokards zeigt einige Besonderheiten, die bei der Größenvermessung von Herzmuskelzellen berücksichtigt werden müssen. In mehreren Studien, die am Ventrikelmyokard von Ratten durchgeführt wurden, konnten regionale Unterschiede der Herzmuskelzellgröße festgestellt werden. Der Durchmesser der Herzmuskelzellen ist demnach in endomyokardialen Bereichen der Herzmuskelwand größer als in epikardialen^(20, 104, 152). Diese Ergebnisse konnten von der Arbeitsgruppe um Gerdes bestätigt werden⁽⁶²⁾. Er konnte weiterhin zeigen, dass die regionalen Unterschiede der Zellgröße eher auf einen veränderten Breiten- durchmesser als auf Änderungen der Zelllänge zurückzuführen sind. Ein Gefälle der Herzmuskelzellgröße von endo- nach epikardial scheint charakteristisch für das Säugetierherz zu sein.

Eine derartige Veränderung konnte auch am Hunde- und Menschenherzen gezeigt werden^(60, 146). Am Hundemodell konnte eine erhöhte Wandspannung in endomyokardialen Bereichen gegenüber epikardialen Regionen nachgewiesen werden^(24, 85). Der gefundene Größenunterschied der Herzmuskelzellen in den genannten Herzbereichen könnte demnach die regionalen Unterschiede in der Wandspannung widerspiegeln. Der in der Literatur zunächst am Ventrikelmyokard beschriebene Größenunterschied zwischen endo- und epikardialen Kardiomyozyten findet sich auch auf Vorhofebene⁽¹³⁶⁾. Bei der Vermessung ist demnach streng darauf zu achten, dass man zu gleichen Anteilen sowohl endo- als auch epikardial gelegene Zellen vermisst oder eindeutig zwischen endo- und epikardialen Messpunkten unterscheidet. Andernfalls könnten die ermittelten Daten von verschiedenen Patienten durch diese regionalen Unterschiede verfälscht werden. In der vorliegenden Studie begegnete man dem Problem dadurch, dass man den gesamten Myokardschnitt in vier Regionen unterteilte. Aus jeder Region wurden gleich viele Messungen erhoben, indem man das Präparat meanderförmig absuchte. So wurde vermieden, dass z.B. überwiegend endokardiale Zellen vermessen wurden und falsch große Werte entstanden.

5.1.2 Diskussion der erhobenen morphometrischen Messwerte

Die Untersuchung des Zelldurchmessers von Vorhofkardiomyozyten in der vorliegenden Studie erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven. Es konnte gezeigt werden, dass der mittlere Myozytendurchmesser bei Patienten mit Vorhofflimmern größer als in einer vergleichbaren Vergleichsgruppe ohne diese Rhythmusstörung war. Für die Kardiomyozyten des linken Vorhofs wurde in der Patientengruppe mit VHF ein mittlerer Durchmesser von 18,2 μm ermittelt. In der Vergleichsgruppe lag der mittlere Kardiomyozytendurchmesser des linken Vorhofs bei 16,7 μm . Für den rechten Vorhof ergaben sich Werte von 16,2 μm bei den Patienten mit Vorhofflimmern bzw. 15,3 μm in der Vergleichsgruppe.

Die gewonnenen Daten decken sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Domenico Corradi⁽³⁷⁾. Corradi und Mitarbeiter untersuchten das Myokard des linken Herzohres und der Hinterwand des linken Vorhofes bei 28 Patienten mit Vorhofflimmern. Die Gewebeproben wurden wie in der vorliegenden Studie im Rahmen eines Klappenchirurgischen Eingriffs vor Durchführung einer Radiofrequenzablation entnommen. Als Vergleichsgruppe dienten Gewebeproben die im Rahmen einer Autopsie innerhalb 24 Stunden nach Eintritt des Todes gewonnen wurden. Für das linke Herzohr wurde ein mittlerer Myozytendurchmesser von $18,5 \pm 2 \mu\text{m}$ bei den Patienten mit Vorhofflimmern und von $11,9 \pm 0,8 \mu\text{m}$ in der Vergleichsgruppe ermittelt. Der Zelldurchmesser im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes wurde in der Vorhofflimmergruppe mit $19 \pm 1,5 \mu\text{m}$ und in der Vergleichsgruppe mit $12,1 \pm 1,3 \mu\text{m}$ angegeben. Während die Werte für den Herzmuskelzellendurchmesser des linken Vorhofes annähernd identisch mit denen der Arbeitsgruppe von Corradi sind, fallen Unterschiede in der Vergleichsgruppe auf. Hier wurden von Corradi et al. kleinere Werte ermittelt. Grund für diese Diskrepanz mag die unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Vergleichsgruppen sein. Während Klappenvitien und das Vorliegen einer koronaren Gefäßerkrankung für Corradi Ausschlusskriterien waren, befanden sich in der hier vorliegenden Studie auch Patienten mit den genannten Krankheitsbildern. Dies wurde ge-

duldet, da das wesentliche Unterscheidungsmerkmal zwischen den untersuchten Gruppen das Vorhofflimmern war.

Auch die Arbeitsgruppe von A. Boldt untersuchte den Myozytendurchmesser bei Patienten mit Vorhofflimmern. In die Untersuchungsgruppe wurden 56 Patienten mit lone atrial fibrillation und 46 Patienten mit Mitralklappenvitium in Kombination mit einem Vorhofflimmern eingeschlossen. 16 Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden, sowie Patienten im Sinusrhythmus und einem Mitralklappenvitium bildeten die Vergleichsgruppe. Vermessen wurden ausschließlich Vorhofkardiomyozyten aus dem linken Vorhof. Leider wird in dieser Arbeit nicht beschrieben, mit welcher Methode der Zelldurchmesser ermittelt wurde. Mögliche Diskrepanzen könnten also auf unterschiedliche Vermessungstechniken zurückzuführen sein. Auch wird bei der Auswertung der Ergebnisse nicht zwischen Patienten mit alleinigem Vorhofflimmern und solchen mit Vorhofflimmern und Mitralklappenvitium unterschieden. Gerade hier wäre es interessant zu prüfen, ob sich das vorhandene Klappenvitium zusätzlich auf die Zellgröße auswirkt. Der angegebenen Myozytendurchmesser von im Mittel $18,9 \pm 0,4 \mu\text{m}$ bei allen Patienten mit Vorhofflimmern korreliert sehr gut mit den selbst erhobenen Werten. Bemerkenswert ist, dass in der von Boldt durchgeführten Studie kein signifikanter Unterschied zu der Vergleichsgruppe gefunden wurde. Bei 9 der 15 Patienten aus der Vergleichsgruppe erfolgte die Probenentnahme im Rahmen einer koronaren Bypassoperation. Ein Grund für die ebenfalls recht hohen Werte in der Vergleichsgruppe ($18,5 \pm 0,5 \mu\text{m}$) mag also darin bestehen, dass die Gewebeproben bereits vor Entnahme durch ischämische Ereignisse vorgeschädigt waren.

In direkter Nachbarschaft zu einem Infarktareal befindet sich minderdurchblutetes Herzmuskelgewebe, das sich in einem Zustand verminderter Funktion befindet. Dieses Herzmuskelareal, welches vitale, aber in seiner Kontraktilität eingeschränkte Kardiomyozyten enthält, bezeichnet man als Hibernating Myocardium⁽⁴⁵⁾. Das hibernating Myokardium ist morphologisch durch ein heterogenes Erscheinungsbild gekennzeichnet. Neben normal großen Kardiomyozyten existieren deutlich atrophische und hypertrophische Zellen^(22, 89). Ultrastrukturell findet man eine Aufhebung der typischen intrazellulären Anordnung der Zellorganellen. Besonders perinukleär kommt es zum Verlust von Sarkomeren und damit von kontraktilen Myofibrillen. Die frei werdenden Räume werden durch Glykogeneinlagerungen ausgefüllt. Im Zellkern selbst findet sich eine homogene Verteilung des Heterochromatins. Ein häufig anzutreffendes Phänomen bei der ultrastrukturellen Betrachtung von Kardiomyozyten im Grenzzonenbereich eines Herzinfarktes ist das Vorhandensein zahlreicher intrazellulärer Vakuolen. Auch Zellorganellen wie die Mitochondrien zeigen Formveränderungen. Vermehrt trifft man auf verkleinerte oder in die Länge gezogene Mitochondrien. Auch rundliche Formen, die an einen Donut erinnern und dementsprechend benannt werden, kommen vor⁽⁵¹⁾. Diese Veränderungen ähneln den am Anfang der vorliegenden Arbeit von Mary-Rabine beschriebenen strukturellen Auffälligkeiten am Vorhofmyokard bei Patienten mit atrialen Rhythmusstörungen⁽¹⁰⁵⁾. In beiden Fällen kommt es zur Ausbildung eines neuen Phänotypes, der dem fetaler Myozyten ähnelt⁽³⁾. Dieser auch als Dedifferenzierung bezeichnete Prozess äußert sich in einer Re-Expression von α -smooth muscle actin und dem Verlust von Desmin sowie Cardiotin⁽¹³⁾. Auch im Bereich der Gap Junctions, die einen wesentlichen Beitrag zur Erregungsförderung zwischen den einzelnen Myozyten leisten, kommt es zu Umbauprozessen, die sich in einem teilweisen Verlust bzw. der heterogenen Umverteilung von

Connexin 40 bemerkbar machen. Festzuhalten bleibt, dass der hier untersuchte Parameter, die Myozytengröße bzw. der Myozytendurchmesser, sowohl bei Vorhofflimmern als auch bei chronischer Myokardischämie in Richtung Hypertrophie verändert ist.

Andrea Frustaci und Christine Aimé-Sempé untersuchten ebenfalls Myokardproben von Patienten mit Vorhofflimmern. Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Arbeiten gewannen sie das Gewebe aus dem rechten Vorhof. Christine Aimé-Sempé schloss 14 Patienten mit Vorhofflimmern in ihre Studie ein. 36 Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden, bildeten die Vergleichsgruppe. Untersucht wurde Gewebe aus dem rechten Herzohr. Die Probeentnahme erfolgte im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs bei bestehendem Klappenitium oder im Rahmen einer koronararteriellen Bypassoperation. Ermittelt wurde der kürzeste Myozytendurchmesser am querschnittenen Präparat. Es konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen gezeigt werden. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern betrug der mittlere Durchmesser der Kardiomyozyten im Bereich des rechten Herzohres $21,2 \pm 0,3 \mu\text{m}$. Bei der Vergleichsgruppe konnte lediglich ein Wert von $11,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$ ermittelt werden⁽²⁾. Bei der Studie von Andrea Frustaci stammten die Gewebeproben aus dem Bereich des rechten Vorhofseptums. In keiner der Biopsien aus der Vergleichsgruppe konnte eine Zellhypertrophie nachgewiesen werden. Der mittlere Myozytendurchmesser betrug $8,8 \mu\text{m}$. Bei zwei Patienten aus der Vorhofflimmergruppe zeigten sich Areale mit hypertrophen Kardiomyozyten. Es wurde ein mittlerer Zelldurchmesser von $28,7 \mu\text{m}$ bzw. $25,3 \mu\text{m}$ ermittelt. Die beschriebene Zellhypertrophie bei diesen Patienten beschränkte sich auf die Biopsien aus dem Gebiet des rechten Vorhofes. In Proben aus dem Ventrikelmyokard konnte keine Hypertrophie nachgewiesen werden. Die Untersuchungsergebnisse von Andrea Frustaci sind von besonderem Interesse, da die Gewebeproben von Patienten mit lone atrial fibrillation stammten. Auch bei diesen Patienten, bei denen der Grund für das Auftreten der Rhythmusstörung laut Definition unbekannt ist, zeigt das Vorhofmyokard strukturelle Veränderungen. Da bei den untersuchten Patienten keine weiteren kardialen Erkrankungen gefunden wurden, ist die Zellhypertrophie in engem Zusammenhang mit dem Vorhofflimmern zu sehen. Fraglich bleibt, ob die Hypertrophie bereits vor Eintritt des Vorhofflimmerns bestand und als Auslöser der Rhythmusstörung betrachtet werden muss oder ob sie, wie Ausma und Morillo zeigten, in Folge des Vorhofflimmerns entstand^(12, 115).

Morillo veröffentlichte 1995 eine der ersten Studien zu ultrastrukturellen Veränderungen an Vorhofkardiomyozyten bei Vorhofflimmern. Hierbei konnten am Vorhofmyokard von Hunden, bei denen für sechs Wochen mittels tachykarder Stimulation Vorhofflimmern simuliert wurde, verschiedene Licht- und Elektronmikroskopische Veränderungen nachgewiesen werden. Hierzu zählte neben einer Zunahme der Zellgröße auch die perinukleäre Anreicherung von Glykogen. Auch Ausma beschrieb in dem von ihm entwickelten Tiermodell eine Zellhypertrophie sowie eine Ansammlung von Glykogengranula innerhalb der Vorhofkardiomyozyten^(12, 13). Eine Glykogenakkumulation in den Myozyten bei Patienten mit Vorhofflimmern bzw. bei im Tiermodell induziertem Vorhofflimmern konnte mehrfach auch von anderen Forschungsgruppen nachgewiesen werden^(37, 46, 52, 151). Zwar bleibt der genaue Grund für diese Beobachtung unbekannt, doch lässt sich postulieren, dass die Anreicherung von Glykogengranula auf einer Änderung des Energiemetabolismus der Herzmuskelzelle beruht⁽¹⁶¹⁾. White wies eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um das Dreifache sowie eine deutliche Reduktion der Flussreserve unter

Vorhofflimmern nach. Als Folge des unter Vorhofflimmern veränderten Verhältnisses von Sauerstoffversorgung zu Sauerstoffbedarf verstoffwechselt der Kardiomyozyt zunehmend Glucose anstelle von Fettsäuren. Die Einlagerung von Glykogenpartikeln könnte ein Grund für die gefundene Vergrößerung des Herzmuskelzelldurchmessers sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte neben einer verstärkten Muskelzellhypertrophie zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und der Vergleichsgruppe ein Größenunterschied zwischen den beiden Vorhofseiten gefunden werden. Die Vorhofkardiomyozyten im Bereich des linken Vorhofs sind mit 18,2 μm in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern bzw. 16,7 μm in der Vergleichsgruppe signifikant größer als die Herzmuskelzellen innerhalb des rechten Vorhofs. Im rechten Vorhof betrug der mittlere Kardiomyozytendurchmesser 16,2 μm in der Vorhofflimmergruppe und 15,3 μm in der Vergleichsgruppe. Li und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls einen Größenunterschied bei der Vermessung von Herzmuskelzellen zwischen den Vorhofseiten⁽⁹⁹⁾. Sie stellten fest, dass die Myozyten des linken Vorhofs im Durchschnitt 13 % größer sind als im rechten. Die Messungen von Li wurden allerdings am Hundemyokard durchgeführt und sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Der in dieser Arbeit gefundene Unterschied des Herzmuskelzelldurchmessers zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten ohne dieser Rhythmusstörung sowie zwischen den beiden Vorhofseiten kann am ehesten mit den unter Vorhofflimmern geänderten kontraktiven Eigenschaften und den Druckverhältnissen innerhalb der Vorhöfe erklärt werden. Durch die ungeordnete Erregungsausbreitung bei Vorhofflimmern ist keine geordnete Kontraktion der Vorhöfe möglich. Die sich nur in einem schwachen Kontraktionszustand befindenden Vorhofareale werden so einer passiven Dehnung der Herzwand ausgesetzt, die sich wiederum aus den intraatrialen Druckverhältnissen ergibt. Diese direkt auf die Myozyten wirkende passive Spannung könnte eine Zunahme der Zellgröße erklären^(134, 171). Je größer die auf das Myokard wirkende Spannung, die sich aus den intraatrialen Drücken ergibt, desto stärker wäre demnach die Größenzunahme. Die Abhängigkeit der Zellgröße von den intraatrialen Druckverhältnissen konnte von Wideröe gezeigt werden⁽¹⁶²⁾. Er untersuchte in seiner Studie über Hypertrophie das Myokard sowohl der Ventrikel als auch der Vorhöfe. Vermessen wurden ausschließlich reine Querschnitte. Bei dem Vergleich mehrerer Gewebeproben stellte er eine deutliche Hypertrophie der Zellen der Vorhöfe bei Patienten mit Mitralstenose fest. Nach Wideröe ist die Hypertrophie in denjenigen Herzabschnitten am stärksten ausgeprägt, an welche die größten funktionellen Aufgaben gestellt werden.

5.1.3 Vorhofkardiomyozytendurchmesser und Vorhofflimmern

Der dem Vorhofflimmern zugrundeliegende Pathomechanismus besteht im Wiedereintritt bzw. Kreisen von Erregungswellen. Grundvoraussetzung für die Entstehung dieser Reentry-Kreisläufe sind eine inhomogene Erregbarkeit des Vorhofmyokards und eine Verkürzung der atrialen Erregungswellenlänge. Ein Reentry kann nur entstehen, wenn sich das Aktionspotential auf bereits kontrahierte, nicht mehr in der Refraktärzeit befindliche Zellen ausbreiten kann. Die Zeit, die die Erregungswelle benötigt, um den Reentrykreis zu durchlaufen, muss folglich größer sein als die Refraktärzeit. Aufgrund des unterschiedlichen Kopplungsgrades der Myozyten längs und quer zur Faserrichtung weist das Vorhofmyokard schon unter physiologischen Bedingungen eine In-

homogenität in der Erregungsausbreitung auf. Diese Eigenschaft der Kardiomyozyten, nach verschiedenen Richtungen unterschiedliche physikalische Eigenschaften zu zeigen, wird mit dem Begriff der Anisotropie bezeichnet. Sie beschreibt die unterschiedliche Ausbreitungsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale im Myokard in longitudinaler und transversaler Richtung. Die Leitungsgeschwindigkeit transversal der Muskelfaserrichtung ist langsamer als bei parallel zur Faserrichtung erfolgender Ausbreitung. Der Grund liegt in der Größe und Form der Kardiomyozyten sowie der Verteilung von gap junctions entlang der Zellmembran. Die Erregungsausbreitung zwischen den einzelnen Kardiomyozyten erfolgt über gap junctions. Deren Widerstand ist zwar wesentlich geringer als in Zellmembranbereichen ohne gap junctions, aber um einiges größer als der zytoplasmatische intrazellulärer Widerstand. Aufgrund der elliptischen Form eines Myozyten müssen eintreffende Aktionspotentiale bei ihrer Ausbreitung in transversaler Richtung mehr Zellgrenzen und damit gap junctions passieren als bei der Fortpflanzung über die entsprechende Entfernung in longitudinaler Richtung. Bei Ausbreitung transversal zur Muskelfaserrichtung muss ein höherer Widerstand überwunden werden. Hieraus resultiert eine langsamere Ausbreitung des Aktionspotentials⁽¹²⁶⁾. Das Verhältnis von Zelllänge zu -breite beträgt an isolierten ventrikulären Myozyten im Hundeherzen ca. 6:1. Aus der unterschiedlichen Form und der komplexen Überlappung der Kardiomyozyten im dreidimensionalen Gewebeverband mit seiner speziellen Verteilung von seit-zu-seit und end-zu-end Kontakten der Myozyten ergibt sich ein effektives Länge-zu-Breite-Verhältnis von nur 3,4:1. Dieses beschreibt die Anzahl der Zellgrenzen, die pro Streckeneinheit vom Aktionspotential passiert werden müssen^(76, 135). Das so ermittelte Längen-Breiten-Verhältnis entspricht dem Anisotropieverhältnis im Arbeitsmyokard. Hier beträgt das Verhältnis der Weiterleitungsgeschwindigkeit von longitudinaler zu transversaler etwa 3:1. Aufbauend auf diese Erkenntnisse ist anzunehmen, dass die in dieser Arbeit gezeigte Zellhypertrophie bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer Verstärkung der Anisotropie im Vorhofmyokard führt. Die so entstehende Inhomogenität der Erregungsausbreitung prädisponiert die Ausbildung von Reentrykreisläufen.

5.2 Fibroseauswertung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Fibrosegehalt sowie der Anteil an Narbengewebe von beiden Herzvorhöfen beim Menschen untersucht. Das betrachtete Patientenkollektiv teilte sich auf in Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten, welche sich im Sinusrhythmus befanden und bei denen anamnestisch keine Vorhofflimmerepisoden bekannt waren. Durch diese Versuchsanordnung ließen sich nicht nur die beiden Untersuchungsgruppen miteinander vergleichen, sondern es gelang auch, die gemessenen Werte für den rechten und linken Vorhof in beiden Gruppen separat auszuwerten und einander gegenüberzustellen.

Betrachtet man die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse, so zeigt sich eine deutliche Bindegewebiszunahme bei den Patienten mit Vorhofflimmern. Der Gesamtbindegewebsanteil ist in dem Patientenkollektiv, das vom Vorhofflimmern betroffen ist, mit 16,7 % im Bereich des rechten Vorhofs und 19,5 % im linken Vorhof signifikant größer als in der Vergleichsgruppe (rechter Vorhof 10,9 %, linker Vorhof 13 %).

Ein vermehrter Fibrosegehalt ist ein typisches Charakteristikum und oft gefundenes Phänomen bei Patienten mit Vorhofflimmern^(28, 88). Vermehrte Kollageneinlagerungen konnten, wie die folgenden Auszüge aufzeigen werden, sowohl bei Patienten mit lone atrial fibrillation im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus⁽⁵⁶⁾ als auch bei Patienten mit Vorhofflimmern in Kombination mit einem Mitralklappenitium gefunden werden⁽²¹⁾. Neu an den hier präsentierten Ergebnissen ist, dass im Vergleich zu den im Folgenden erwähnten Arbeiten Messwerte bezüglich Fibrose- und Narbengehalt für beide Vorhofseiten gewonnen werden konnten. Mögliche Speziesunterschiede können ausgeschlossen werden, da nur humanes Vorhofmyokard untersucht wurde.

Die Arbeitsgruppe um Felix Gramley untersuchte die Bindegewebsverteilung an Gewebeschnitten aus dem rechten Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern⁽⁶⁵⁾. Verglichen wurden die Daten mit Vermessungen am Vorhofmyokard von Patienten, welche sich im Sinusrhythmus befanden. Die Gewebeproben wurden im Rahmen einer koronaren Bypass- bzw. Herzklappenoperation entnommen. Die Beurteilung des Fibrosegrades erfolgte an mit siriusrot gefärbten Gewebsschnitten. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich ein mit $22,6 \pm 1,4$ % signifikant größerer Gesamtbindegewebsanteil als bei den Patienten im Sinusrhythmus ($14,7 \pm 0,8$ %). In der Grundaussage decken sich diese Ergebnisse mit denen in der vorliegenden Studie. Es fällt allerdings auf, dass die von Gramley publizierten Zahlen für den Bindegewebsanteil größer sind als die in der vorliegenden Arbeit. Die Ursache hierfür dürfte darin liegen, dass die Arbeitsgruppe um Gramley nur besonders auffällige Gewebsbezirke vermessen hat. Gewebsareale, die keine oder nur wenig fibrotische Veränderungen zeigten, wurden nicht erfasst. Um einen möglichst für das gesamte Myokard aussagekräftigen Überblick über fibrotische Veränderungen zu gewinnen, sollte man daher mehrere Gewebsschnitte systematisch vermessen.

Wie bereits für den Myozytendurchmesser beschrieben, scheint auch die Menge des Bindegewebes innerhalb verschiedener Lokalisationen in den Vorhöfen zu variieren^(37, 38, 153). Will man die bereits zum Bindegewebsgehalt in den Vorhöfen des Herzens publizierten Daten miteinander vergleichen, ist daher genau darauf zu achten, aus welcher Vorhofregion die Proben entnommen wurden. Corradi und Mitarbeiter beschrieben eine unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Fibrosierung beim Vergleich von Gewebeproben aus dem linken Herzohr und der Hinterwand des linken Vorhofes in direkter Nachbarschaft der Pulmonalvenenmündungen. Hierbei konnten sie zeigen, dass die Gewebeproben aus dem Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes stärkere fibrotische Veränderungen aufweisen als die Proben aus dem linken Herzohr. Der beschriebene Unterschied fand sich sowohl beim Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern als auch in der Vergleichsgruppe. Insgesamt zeigte die Vorhofflimmergruppe in beiden Lokalisationen einen höheren Fibrosegehalt als die Vergleichsgruppe^(37, 38). Bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern und Mitralklappenitium ermittelte die Arbeitsgruppe um Domenico Corradi im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes eine interstitielle Fibrosierung von durchschnittlich 7,16 %. Im linken Herzohr lag der Wert dagegen bei nur 2,51 %. Bei der Vergleichsgruppe wurden Werte von 1,23 % bzw. 0,74 % ermittelt. Beim Vergleich dieser Messwerte mit denen aus der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die ermittelten Unterschiede zwischen Vorhofflimmergruppe und Vergleichsgruppe zwar bestätigt werden, die angegebenen Werte über den prozentualen Fibrosegehalt allerdings kleiner ausfallen. Der Größenunterschied aus den beiden Studienansät-

zen bleibt auch bestehen, wenn man nur die Patienten mit Mitralklappenitium vergleicht und somit die Patientenkollektive noch vergleichbarer gestaltet. Es ist demnach unwahrscheinlich, dass die gefundenen Größenunterschiede einzig und allein auf zusätzlich bestehende kardiale Erkrankungen zurückzuführen sind. Wahrscheinlicher ist, dass die Größenunterschiede auf die unterschiedlichen Färbe- und Untersuchungstechniken in den beiden Versuchsansätzen zurückzuführen sind. Während die Gewebeschnitte in der vorliegenden Studie mittels siriusrot angefärbt und anschließend nach Kalibrierung und Auswahl des zu vermessenden Areals automatisch vermessen wurden, benutzte Corradi Schnitte, die nach Van Gieson gefärbt wurden. Den Fibrosegrad ermittelte Corradi manuell mittels eines im Okular integrierten Rasters.

Neben der früheren Lokalisation der Gewebprobe innerhalb des Herzvorhofes ist bei der Erhebung von morphometrischen Daten auch wichtig, welche Gewebsschicht der Probe vermessen wurde. Betrachtet man einen Gewebsschnitt, der die gesamte Stärke des Myokards abbildet, so findet sich ein Unterschied im Grad der Fibrosierung zwischen epi- und endokardialen Gewebsbereichen. Unverferth zeigte am Ventrikelmyokard ein Gefälle im Grad der Fibrose von endokardial ($22 \pm 9 \%$) nach epikardial ($14 \pm 6 \%$)⁽¹⁵³⁾.

In der vorliegenden Arbeit wurde des Weiteren die Verteilung des Gesamtbindegewebes und des Narbengewebes zwischen den beiden Vorhofseiten in der Vergleichs- und in der Vorhofflimmergruppe bestimmt und verglichen. Der durchschnittliche Gesamtbindegewebsanteil ist sowohl in der Vergleichsgruppe als auch bei Patienten mit Vorhofflimmern im linken Vorhof signifikant größer als im rechten (Vorhofflimmergruppe: rechte Vorhofseite 16,7 %, linke Vorhofseite 19,5 %; Vergleichsgruppe: rechte Vorhofseite 10,9 %, linke Vorhofseite 13 %). Der Anteil des Narbengewebes am Gesamtbindegewebe beträgt für den rechten Vorhof der Vorhofflimmergruppe 16,8 % und ist damit signifikant kleiner als im linken Vorhof mit 22,3 %. In der Vergleichsgruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vorhofseiten in Bezug auf das Narbengewebe gefunden werden. Es finden sich hier jedoch vermehrt kleinere fibrotische Areale im linken Vorhof. Der für das Gesamtbindegewebe in der Vergleichsgruppe ermittelte Unterschied zwischen rechtem und linkem Vorhof steht in Kontrast zu den tierexperimentellen Studien von Shinagawa⁽¹⁴⁴⁾. Dieser konnte in seiner Vergleichsgruppe kein Unterschied zwischen dem Fibrosegehalt der beiden Vorhöfe nachweisen. Diese Ergebnisse werden von Baandrup für humanes Herzmuskelgewebe bestätigt⁽¹⁶⁾. Unter pathologischen hämodynamischen Bedingungen, wie einer durch tachykarder Stimulation der Ventrikel verursachten Herzinsuffizienz, wird jedoch der oben beschriebene Unterschied zwischen den Vorhofseiten deutlich⁽¹⁴⁴⁾. Boldt und Mitarbeiter verglichen das Herzmuskelgewebe der Vorhöfe von Patienten mit lone atrial fibrillation und Patienten mit Vorhofflimmern in Kombination mit einem Mitralklappenitium⁽²¹⁾. Sie konnten bei den Patienten, die unter Vorhofflimmern in Kombination mit einem Mitralklappenitium litten, eine Vermehrung von Kollagen I und III nachweisen. Die einzelnen Herzmuskelzellen waren durch Bindegewebssepten voneinander getrennt. Bei den Patienten mit lone atrial fibrillation konnte lediglich eine moderate Vermehrung von Kollagen I, nicht aber von Kollagen III nachgewiesen werden. Lichtmikroskopisch zeigte sich ein dünnes Bindegewebsnetz zwischen den Muskelfaserbündeln. Zwischen den einzelnen Kardiomyozyten war keine Bindegewebsvermehrung sichtbar. Lone atrial fibrillation scheint demnach auszureichen, um die Expression von Kollagen Typ I zu aktivieren. Eine zusätzliche Vermehrung der Kollagen Typ III Fibrillen kann-

te erst in Kombination von Vorhofflimmern mit Mitralklappenvitium beobachtet werden. Eine Untersuchung an einer Fibroblastenkultur zeigte, dass die mRNA Expression von Kollagen III unter mechanischer Dehnung zunimmt, wohingegen unter diesen Bedingungen keine Veränderungen der Kollagen I mRNA zu beobachten sind⁽³²⁾. Diese Daten legen eine Beteiligung der durch ein Mitralklappenvitium verursachten Druckverhältnisse auf die Bindegewebsvermehrung im Atrium nahe. Da sowohl in der Vergleichsgruppe als auch in der Vorhofflimmergruppe die Mehrzahl der Patienten von Pathologien der linken Herzhälfte betroffen waren, lässt sich postulieren, dass die gefundenen Größenunterschiede zwischen rechtem und linkem Vorhof auf die geänderten hämodynamischen Bedingungen in Folge ihrer das Vorhofflimmern begleitenden Herzerkrankung zurückzuführen sind. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern, die keine weiteren Herzpathologien besitzen, kann es im Rahmen einer tachykarden Überleitung auf die Ventrikel zu einer tachykardie vermittelten linksventrikulären Dysfunktion mit geänderter Hämodynamik kommen⁽⁶⁷⁾. Unter diesen Umständen wird eine Dilatation des linken Vorhofes begünstigt, die zusammen mit der genannten geänderten Hämodynamik und Veränderung der Druckgradienten zwischen Vorhof und Ventrikel das Auftreten von Vorhofflimmern und eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes bewirken kann⁽¹⁵⁸⁾.

Die gefundenen Ergebnisse zeigen, dass eine Vermehrung des Bindegewebes auf Vorhofebene ein typischer Befund bei Vorhofflimmern ist. Es handelt sich hierbei zwar um eine sehr charakteristische, jedoch eher unspezifische Veränderung, die durch verschiedene Faktoren hervorgerufen und beeinflusst werden kann. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Krankheitsbilder wie die koronare Herzkrankheit und bestehende Klappenvitien, da diese auch in der Vergleichsgruppe der hier diskutierten Arbeit vertreten waren. Connelly verglich den Fibrosegrad im Bereich der Herzohren von Patienten mit Vorhofflimmern mit einer Vergleichsgruppe ohne Herzrhythmusstörungen. Die Vergleichsgruppe bestand aus zwölf Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und fünf Patienten ohne bedeutende arteriosklerotische Veränderungen. Sowohl bei der Vorhofflimmergruppe als auch bei den zwölf Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung aus der Vergleichsgruppe wurde eine Zunahme der interstitiellen Fibrose gefunden. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied⁽³⁴⁾. Sowohl Vorhofflimmern allein als auch eine Minderdurchblutung des Herzmuskelgewebes, wie sie im Grenzgebiet eines Myokardinfarktes vorliegt, führen demnach zu fibrotischen Veränderungen. Auch bei Patienten mit vermehrter Druck- und/oder Volumenbelastung der Vorhöfe im Rahmen eines Klappenvitiums finden sich verstärkt strukturelle Veränderungen auf Vorhofebene. Saito wies bei Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenstenose stärkere fibrotische Veränderungen nach als bei Patienten ohne Klappenbeteiligung⁽¹³⁶⁾. Besonders auffällig ist die Fibrosierung der Vorhöfe im Rahmen eines rheumatischen Fiebers. Hier wird neben einem erhöhten Prozentsatz an interstitieller Fibrose eine verstärkte Narbenbildung als Folge der Entzündungsreaktion beobachtet⁽¹⁷⁾. Die Fibrosierung der Vorhöfe ist demnach entweder Ausdruck des zugrundeliegenden Klappenvitiums und wird durch die damit einhergehende vermehrte Druck- bzw. Volumenbelastung der Vorhöfe hervorgerufen oder ist im Fall eines rheumatischen Klappenvitiums durch die autoimmunologische Entzündungsreaktion bedingt. Die noch stärker erhöhten Werte bei den Patienten mit zusätzlich zum Klappenvitium bestehendem Vorhofflimmern weisen auf eine Beteiligung der Rhythmusstörung bei der Fibrosierung der Vorhöfe hin. Die Arbeitsgruppe um Boaz Avitall konnte am Hundemodell einen Zusammenhang zwischen künst-

lich induziertem Vorhofflimmern und der Fibrosierung der Vorhöfe nachweisen⁽¹⁴⁾. Die Studie von Avitall stützt die anhand der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse aufgestellten Vermutung, dass Vorhofflimmern selbst zu einer Zunahme des Bindegewebsanteils auf Vorhofebene führt. Vorhofflimmern kann demnach in Abwesenheit weiterer kardialer Erkrankungen zu einer Fibrosierung der Vorhöfe beitragen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Beobachtungen von Gramley⁽⁶⁶⁾. Dieser untersuchte die Aktivität von Matrixmetalloproteinasen und dem Grad der Fibrosierung bei Patienten mit unterschiedlicher Dauer von Vorhofflimmern. Gramley konnte eine deutliche Korrelation zwischen Zunahme des Fibrosegrades und Dauer des Vorhofflimmerns zeigen. Dies legt nahe, dass es einen gewissen Zeitraum bedarf, bis es unter Vorhofflimmern zu einer messbaren Fibrosierung der Vorhöfe kommt. Diese scheint dann unter anhaltendem Vorhofflimmern weiter fortzuschreiten. Dies erklärt, warum bei Schoonderwoerd nach vier Wochen tachykarder Vorhofstimulation bei der Ziege nur minimale strukturelle und ultrastrukturelle Veränderungen auf Vorhofebene gefunden werden konnten⁽¹⁴²⁾. In der oben erwähnten Arbeit von Avitall fand sich nach drei Monaten Vorhofflimmern nicht nur eine Vermehrung des Bindegewebes, es zeigte sich auch eine leichtere Induzierbarkeit von Vorhofflimmern nach Konversion in den Sinusrhythmus. Diese Anfälligkeit blieb auch nach dreimonatigem Verbleib im Sinusrhythmus erhalten. Dies legt nahe, dass die in dieser Studie gefundenen und für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich gemachten fibrotischen Veränderungen irreversibel (zumindest in dem genannten Zeitraum und ohne therapeutische Ansätze) sind. Dies konnte von Kaori Shinagawa am Hundemodell bestätigt werden⁽¹⁴⁴⁾. Hunde, bei denen durch vier- bis sechswöchige tachykarde Stimulation der Ventrikel eine Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern induziert wurde, zeigten nach fünfwöchiger Erholungszeit zwar eine Normalisierung der hämodynamischen Parameter, strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen wie Fibrosierung der Vorhöfe und geänderte Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards blieben aber erhalten. Diese pathologischen Veränderungen scheinen nach bisherigem Wissensstand irreversibel zu sein und stellen somit ein geeignetes Substrat für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern dar. Es ist demnach von größter Bedeutung, möglichst früh in das pathologische Geschehen einzugreifen, bevor es zur Ausbildung größerer struktureller Veränderungen kommt. Dies bestätigt die Studie von Ling, in der durch einen frühzeitigen Mitralklappenersatz die Inzidenz eines im späteren Verlauf auftretenden Vorhofflimmerns gesenkt werden konnte⁽¹⁰²⁾.

Die gefundenen pathologischen Veränderungen am Vorhofmyokard müssen in Zusammenschau mit den normalen altersabhängigen Umbauprozessen am Herzen interpretiert werden. Diese wurden zu Beginn der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts detailliert von Lev und McMillan beschrieben^(95, 109, 110). Ab dem dreißigsten Lebensjahr beobachteten sie eine Zunahme von endokardialen Fettzellen. Mit zunehmendem Alter, insbesondere ab dem sechzigsten Lebensjahr, beschrieben sie eine Atrophie der endokardialen Muskelschichten. Der frei werdende Raum wurde durch elastische Fasern und Kollageneinlagerungen ausgefüllt. Es zeigten sich vereinzelte Amyloidablagerungen. Die beschriebenen Fibrosierungsprozesse bezogen sich sowohl auf die Herzvorhöfe als auch auf die Ventrikel, waren allerdings auf Vorhofebene stärker ausgeprägt. Die gefundenen Veränderungen waren unabhängig von weiteren Pathologien wie beispielsweise einer koronaren Herzerkrankung nachweisbar⁽⁷⁾. Die beschriebenen "normalen" Alterungsprozesse am Vorhofmyokard liefern somit ein Substrat, welches die Entstehung und Aufrechterhal-

tung von Vorhofflimmern begünstigt. Durch die geschilderten Umbauprozesse kommt es zu Leitungsinhomogenität, Leitungsverzögerung und Leitungsblock. Des Weiteren resultiert eine Fibrosierung der Ventrikel in einer herabgesetzten Compliance. Dies führt zu einer Dilatation der Vorhöfe, die wiederum mit Vorhofflimmern assoziiert ist⁽¹⁵⁷⁾. Diese Beobachtungen erklären, warum Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern mit fortgeschrittenem Alter zunehmen. Eine Zunahme des Fibrosegrades auf Vorhofebene sowie als „degenerativ“ bezeichnete Veränderungen des Myokards wie Vakuolenbildung, Amyloidablagerungen und Zunahme des Fettgewebes mit fortgeschrittenem Alter konnte in den folgenden Jahrzehnten von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt werden^(27, 44, 64, 101, 106).

Die Arbeitsgruppe um Aušra Burkauskienė untersuchte die Altersabhängigkeit der Bindegewebsverteilung und Zusammensetzung im Bereich des rechten Herzohres⁽²⁷⁾. Im Rahmen dieser Studie wurden Gewebeproben von insgesamt 56 Patienten im Alter zwischen 20 und 94 Jahren untersucht. 39 der Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit. Ihnen wurden 17 Patienten ohne kardiale Erkrankung gegenübergestellt. Es zeigte sich eine altersabhängige Zunahme des Bindegewebsareals sowohl in der Vergleichsgruppe als auch in der Gruppe der Patienten, bei denen eine koronare Herzkrankheit bekannt war. Leider wurden die Patientengruppen nicht genauer charakterisiert. Es ist also nicht auszuschließen, dass die beobachteten Bindegewebsveränderungen neben dem Alter auch von evtl. bestehenden Begleiterkrankungen mit beeinflusst wurden.

Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die Hinterwand des rechten Vorhofes in Hinblick auf altersabhängige Veränderungen am Myokard. Besonders im Bereich des Sinus venosus konnten hier degenerative Veränderungen gefunden werden. Bei den Patienten, die das 51. Lebensjahr überschritten hatten, zeigte sich eine signifikante Vermehrung des myokardialen Fett- und Bindegewebes⁽¹⁰⁶⁾. Auch Davis konnte derartige Beobachtungen am Vorhofmyokard von Patienten, die vor ihrem Tod Vorhofflimmern entwickelten, machen⁽⁴⁴⁾. Das Alter der Patienten lag zwischen 46 und 91 Jahren. Alle Patienten litten an kardialen Vorerkrankungen. Vertreten waren Patienten mit rheumatischen Klappenvitien, koronarer Gefäßerkrankung und Cor pulmonale. Je älter die Patienten mit diesen Vorerkrankungen wurden, umso länger war das Herzmuskelgewebe den pathologischen Zuständen ausgesetzt. Folglich bildeten sich in diesem Zeitraum adaptive und degenerative Veränderungen stärker aus.

Eine der größten Studien zum Thema altersabhängige Veränderungen am Myokard wurde von Lie durchgeführt⁽¹⁰¹⁾. Er untersuchte 237 Autopsiefälle im Alter zwischen 90 und 105 Jahren. Bestimmte Veränderungen wie Kalzifizierung des Mitralklappenannulus, der Aortenklappe und der Koronargefäße traten häufiger auf als in jeder anderen Altersgruppe. Interessant war, dass 93 % der untersuchten Patienten verkalkte Koronararterien aufwiesen, diese aber nur in einem Drittel der Fälle zu einer signifikanten Koronarstenose führten. Fokale fibrotische Areale waren häufig in den untersuchten Herzen anzutreffen. Ein Anstieg dieser Veränderungen mit zunehmendem Alter konnte nachgewiesen werden. Die beschriebenen fibrotischen Veränderungen korrelieren dabei nur gering mit dem arteriosklerotischen Befall der Koronarien, so dass Lie diese Veränderungen als unspezifisch bezeichnete.

Arbustini und Mitautoren führten morphometrische Vermessungen an 97 Biopsien von Spenderherzen vor einer anstehenden Transplantation durch⁽⁸⁾. Eine interstitielle Fibrose konnte in 15 %, eine fokale Fibrose sogar in 27 % der Fälle nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Fibrosegehalt auch in scheinbar gesunden Patienten deutlich variiert und die Grenze zum Pathologischen überschreiten kann.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Abhängigkeit des Fibrosegrades und Narbengewebes vom Alter der Patienten weder in der Vorhofflimmergruppe noch in der Vergleichsgruppe gefunden werden. Zu gleichen Ergebnissen führen die Untersuchungen von Domenico Corradi und Tsunenori Saito^(38, 136). In der hier präsentierten Arbeit waren die Patienten nicht gleichmäßig über die verschiedenen Altersklassen verteilt. Nur wenige der Patienten unterschieden sich deutlich von dem angegebenen Durchschnittsalter. Die beiden letztgenannten Punkte könnten erklären, warum in dieser Arbeit keine altersabhängige Zunahme des Bindegewebes beobachtet werden konnte.

5.3 Endokarddicke der Herzvorhöfe im Vergleich

Die morphometrische Vermessung der Endokardstärke erbrachte signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Die Dicke des Endokards beider Herzvorhöfe ist bei den Patienten mit Vorhofflimmern geringer als bei den Patienten in der Vergleichsgruppe, die nicht von einer Rhythmusstörung betroffen waren. Die Stärke des Endokards betrug in der Vorhofflimmergruppe durchschnittlich 225,8 μm im Bereich des rechten und 251,7 μm im Bereich des linken Vorhofes. Für die Vergleichsgruppe wurden Werte von durchschnittlich 261,4 μm rechtsseitig und 370,9 μm linksseitig ermittelt. Die für die Vergleichsgruppe angegebenen Werte sind vergleichbar mit denen von Remmele und Haag⁽¹²⁸⁾. Sie führten eine Untersuchung an 245 menschlichen Herzen (Sektionsgut) durch, um den histologischen Aufbau des Wandendokards zu charakterisieren. Hierfür entnahmen sie pro Herz an acht verschiedenen Stellen (Ein- und Ausflusstrakt beider Herzkammern, Hinterwand beider Vorhöfe, Hinterwand beider Herzohren) Gewebeproben, an denen die histologische Struktur des Wandendokards qualitativ und durch Messung der Dicke des gesamten Endokards bzw. einzelner Schichten quantitativ bestimmt wurde. Die von Remmele und Haag angegebenen Endokarddicken bei herzgesunden Menschen betragen in absteigender Reihenfolge: linker Vorhof 487,8 μm , rechter Vorhof 231 μm , linkes Herzohr 118,5 μm , linke Kammerausflussbahn 79,93 μm , linke Kammereinflussbahn 59,74 μm , rechte Kammereinflussbahn 39 μm , rechtes Herzohr 21,1 μm und rechte Kammerausflussbahn 13,65 μm . Die größere Dicke des Vorhofendokards gegenüber dem Kammerendokard erklärt sich nach Auffassung der Autoren aus der stärkeren funktionellen Beanspruchung des Vorhofendokards als Strukturelement der Herzwand. Gerade bei Patienten mit Mitralklappenvitien, die zu einer stärkeren Druck- bzw. Volumenbelastung des Vorhofes führen, lässt sich eine Verdickung des Endokards nachweisen⁽¹⁵⁰⁾. Diese Stärkenzunahme beruht im Wesentlichen auf der Einlagerung von kollagenem Bindegewebe. In besonders stark betroffenen Arealen können einzelne Bindegewebssepten des Endokards bis in das darunterliegende Myokard vordringen. Unter regulären Bedingungen kommt im normalen Wandendokard, abgesehen von altersabhängigen Veränderungen und von gelegentlich auftretenden bindegewebigen Grenzschichten zum Vor-

hofmyokard, keine geschlossene Lage kollagenen Bindegewebes vor. Hieraus ergibt sich, dass das Auftreten einer deutlichen, flächenhaften, rein kollagenen Bindegewebsschicht auf ein pathologisches Geschehen hinweist. Der linke Vorhof, der beim Menschen in den großen Kreislauf integriert ist, ist hierbei einem höheren Druck und damit einer stärkeren Belastung als der rechte Vorhof ausgesetzt. Dies spiegelt sich in dem signifikanten Dickenunterschied des Gesamtendokards zwischen den beiden Vorhofseiten wider. Nicht nur zwischen den beiden Vorhofseiten, sondern auch innerhalb eines Vorhofes gibt es die Endokardstärke betreffende Unterschiede. Der bereits von Remmele und Haag erwähnte Unterschied zwischen Vorhofhinterwand und Herzohr wurde von Saito für den linken Vorhof und das linke Herzohr bestätigt⁽¹³⁶⁾. Auffällig ist, dass die selbst erhobenen Messwerte bei den Patienten mit Vorhofflimmern kleiner ausfallen als in der Vergleichsgruppe und dem Sektionsgut von Remmele und Haag. Diese Beobachtung betrifft beide Vorhofseiten gleichermaßen. Vorhofflimmern ist eine Erkrankung, die typischerweise mit einer Dilatation bzw. Vergrößerung der Vorhöfe einhergeht. Bei Morillos Untersuchungen am Hundemodell war eine Vergrößerung der Vorhöfe um mindestens 40 % von Nöten, um ein anhaltendes Vorhofflimmern zu induzieren⁽¹¹⁵⁾. Weiterhin findet sich, wie in dieser Arbeit gezeigt, bei Patienten mit Vorhofflimmern eine verstärkte Zellhypertrophie. Ausma und Mitarbeiter demonstrierten an der Ziege eine Zunahme des Herzmuskelzelldurchmessers um bis zu 195 %⁽¹²⁾. Durch die Zellhypertrophie und die u.a. druckbedingte Dilatation der Vorhöfe wird das Endokard gedehnt und erscheint so bei der Vermessung dünner.

Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der Endokardstärke konnte bei der hier vorgestellten morphometrischen Vermessung nicht gefunden werden. Zu gleichen Ergebnissen kam auch Saito in seiner Arbeit⁽¹³⁶⁾. In der Literatur sind hingegen altersabhängige Besonderheiten im Endokardaufbau zu finden⁽¹²⁸⁾. Das Endokard des Neugeborenen besteht zunächst nur aus wenigen kollagenen und elastischen Fasern. Diese können eine ineinander verflochtene Schicht bilden oder lassen eine Zweilagigkeit (innen *Elastica*; außen kollagenes Bindegewebe) erkennen. Mit zunehmendem Lebensalter erfährt das Endokard verschiedene qualitative Veränderungen, die sich durchaus auf die Gesamtstärke auswirken können. Häufig beobachtete Veränderungen sind eine Hyalinisierung der *Lamina fibroelastica externa* sowie eine durch Vermehrung des kollagenen Bindegewebes verdickte *Lamina subendothelialis*. Auch Mc Millian und Lev wiesen auf eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes vor allem innerhalb der *Lamina subendothelialis* und *Lamina elastica interna* der Vorhöfe hin⁽¹⁰⁹⁾. Gross beschrieb zusätzlich eine ab dem dritten Lebensjahrzehnt zunehmende Lipomatose der *Lamina fibroelastica*, die auch von Millian und Lev beobachtet wurde⁽⁶⁹⁾.

5.4 Die Ergebnisse in Zusammenschau mit den derzeitigen pathophysiologischen Modellvorstellungen über Vorhofflimmern

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung handelt es sich beim Vorhofflimmern um ein multifaktorielles Geschehen. Die Initiierung und Aufrechterhaltung dieser Rhythmusstörung wird sowohl durch repetitive Trigger als auch durch ein zugrundeliegendes Substrat begünstigt⁽¹¹⁸⁾. Hierbei fördern Myokardischämie, Klappenvitien (insbesondere Mitralklappenvitien), Entzündungsprozesse sowie Vorhofdilatation die Entstehung von Vorhofflimmern, indem sie ein geeig-

netes Substrat liefern. Speziell bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern konnten Muskelpotentiale aus den Pulmonalvenenmündungen als häufigste Trigger für die Entstehung von Vorhofflimmern identifiziert werden^(71, 78). Auch das autonome Nervensystem scheint auf die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern fördernd einzuwirken. Wie Mapping-Untersuchungen am Vorhofmyokard zeigten, lässt sich durch vagale Stimulation oder Gabe von Acetylcholin Vorhofflimmern an gesunden, normalen Herzvorhöfen auslösen⁽⁵⁾. Bei den sogenannten Umbau- bzw. Remodelingprozessen am Vorhofmyokard, die im Zusammenhang mit Vorhofflimmern identifiziert werden konnten, kann ein elektrisches, ein ionales, ein kontraktiles sowie ein strukturelles Remodeling unterschieden werden⁽¹¹⁸⁾. Die hierunter in Einzelsparten zusammengefassten Phänomene müssen in ihrer Gesamtheit betrachtet werden, da sie aufeinander aufbauen und sich gegenseitig beeinflussen und bedingen.

Es waren die Arbeitsgruppen von Morillo und Wijffels, die getrennt voneinander die ersten Arbeiten zum tachykardieinduziertem elektrischen Remodeling veröffentlichten^(115, 163). Sie zeigten am Hunde- bzw. Ziegenmodell, dass eine tachykarde Stimulation der Vorhöfe zu einer Abnahme der Refraktärzeit führt. Je länger man die Tiere stimulierte, desto größer wurde die Anfälligkeit für Vorhofflimmern. Die verstärkte Anfälligkeit für die Rhythmusstörung wurde durch eine Verkürzung der Wellenlänge erklärt^(4, 129). Unter der Wellenlänge versteht man die Strecke, die innerhalb einer Refraktärperiode zurückgelegt wird. Sie ist abhängig von der Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit. Eine Verkürzung der Wellenlänge erklärt nicht nur die Initiierung von Vorhofflimmern, sondern auch dessen Aufrechterhaltung, indem sie die gleichzeitige Existenz multipler Reentrykreisläufe innerhalb des zur Verfügung stehenden Vorhofareals erlaubt. Das Vorhandensein mehrere Erregungskreisläufe macht es unwahrscheinlicher, dass alle samt gleichzeitig ausgelöscht werden und Vorhofflimmern auf diese Weise terminiert wird. Die beschriebenen Gesetzmäßigkeiten machen auch verständlich, warum eine Dilatation der Vorhöfe Vorhofflimmern begünstigt.

Als Hauptverantwortliche für das während des Vorhofflimmerns stattfindende ionale Remodeling konnten die L-Typ- Ca^{2+} Kanäle ausgemacht werden^(23, 156). Über die im Einleitungsteil der vorliegenden Arbeit bereits berichteten Mechanismen kann so die Abnahme der Aktionspotentialdauer und damit auch der Refraktärzeit erklärt werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Dichte der Ca^{2+} -L-Typ Kanälen, dem Calciumeinstrom in die Zelle und der Refraktärzeit wurde von Gaspo et.al beschrieben⁽⁵⁹⁾. Die Veränderungen der Calciumhomöostase beeinflussen zusätzlich die Kontraktionskraft des Vorhofmyokards. So sind die ersten Vorhofkontraktionen nach Einsetzen von Vorhofflimmern durch den erhöhten intrazellulären Calciumgehalt kräftiger als während des Sinusrhythmus. Schon nach ein paar Sekunden kommt es zum Abfall der Kontraktilität, welcher die verminderte Aktivität der L-Typ- Ca^{2+} Kanäle widerspiegelt⁽⁹⁴⁾. Auch an isolierten Myocyten konnte diese kurze Phase der Hyperkontraktilität nach tachykarder Stimulation experimentell nachgewiesen werden⁽¹⁴⁹⁾. Kontraktiler und elektrischer Remodeling verlaufen die ersten Tage nach beginnendem Vorhofflimmern parallel⁽¹⁴³⁾. Dies deutet darauf hin, dass für beide Vorgänge der gleiche Mechanismus, u. a. das ionale Remodeling mit der veränderten Aktivität der L-Typ- Ca^{2+} Kanalaktivität, verantwortlich ist.

Inwiefern das elektrische Remodeling nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus reversibel ist, wurde sowohl am Tiermodell als auch am Menschen untersucht^(163, 173). Bei Patienten mit chroni-

schem Vorhofflimmern ist das elektrische remodeling innerhalb von drei bis fünf Tagen nach Etablierung des Sinusrhythmus reversibel. Die Anfälligkeit für ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern nach diesem Zeitraum muss auf einen anderen Faktor zurückzuführen sein. Hierfür sprechen auch die Studienergebnisse von Wijffels, die zeigen, dass die Veränderung der Refraktärzeit nicht genau parallel mit dem Auftreten von persistierendem Vorhofflimmern verläuft⁽¹⁶³⁾. Während die Refraktärzeit nach drei bis fünf Tagen ein Stady State erreicht hat, bedarf es weiterer ein bis zwei Wochen, bevor das Vorhofflimmern persistiert. Studien zur Erfolgsrate einer medikamentösen Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern legen ebenfalls nahe, dass nicht allein das elektrische und ionale Remodeling für die Etablierung von persistierendem und permanentem Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden kann⁽¹⁰⁾. Die Erfolgsrate einer medikamentösen Kardioversion verschlechtert sich von 78 % nach einem Monat Vorhofflimmern auf 30 % nach drei Monaten trotz Dosiserhöhung. Während ein vermindertes Ansprechen der medikamentösen Kardioversion während der ersten Tage auf das elektrische Remodeling zurückgeführt werden kann, ist die verminderte Ansprechrate nach einem längeren Zeitraum am ehesten auf strukturelle Umbauprozesse am Vorhofmyokard zurückzuführen.

Von diesen strukturellen Veränderungen, die die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigen, wurden drei in der vorliegenden Arbeit untersucht. Nach den in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen sind hierbei die Zunahme des Myozytendurchmessers sowie die Zunahme des Fibrosegehaltes auf Vorhofebene typische Phänomene bei Patienten mit Vorhofflimmern. Sie scheinen nach den gegenwärtigen Modellvorstellungen eine entscheidende Rolle in der pathophysiologischen Entstehung von Vorhofflimmern zu spielen, indem sie über die bereits genannten Mechanismen die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen beeinflussen und die Entstehung von Reentrykreisläufen ermöglichen und fördern. Da die gefundenen Veränderungen auch bei anderen Pathologien auftreten und damit nicht spezifisch für das Krankheitsbild des Vorhofflimmerns sind, und da das untersuchte Patientenkollektiv zusätzliche Erkrankungen neben dem Vorhofflimmern aufwies, kann keine sichere Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die ermittelten Größenunterschiede auf das Vorhofflimmern zurückzuführen sind oder von den parallel bestehenden Erkrankungen beeinflusst wurden.

5.5 Die Ergebnisse im klinischen Kontext

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Assoziation zwischen Vorhofflimmern und strukturellen Veränderungen am Myokard der Herzvorhöfe im Sinne einer Fibrisierung und Muskelzellhypertrophie. Hierbei können die genannten Veränderungen zum einen Folge einer kardiovaskulären Vorerkrankung sein und zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beitragen, zum anderen können sie auch Folge der Rhythmusstörung sein und im Rahmen einer durch das Vorhofflimmern bedingten Calciumüberladung der Herzmuskelzellen entstehen. Die genannten strukturellen Veränderungen sind anfangs zum Teil potentiell reversibel, führen jedoch bei längerem Bestehen des Vorhofflimmerns zur fortschreitenden Fibrosierung des Myokards sowie zum Verlust der myokardialen Strukturen, was wiederum zu Kontraktionsverlust und atrialer Dilatation beiträgt und als Trigger die Rhythmusstörung unterhält. Die Ergebnisse der Arbeit unterstreichen die Bedeutung einer „Upstream Therapie“ im Sinne der Behandlung der zugrun-

deliegenden kardiovaskulären Grunderkrankung (z.B. arterieller Hypertonus, Koronare Gefäßerkrankung, Klappenvitien, Herzinsuffizienz) bzw. der Beeinflussung des dem Vorhofflimmern zu Grunde liegenden Substrats (z.B. Fibrose). Grundgedanke der „Upstream Therapie“ ist es das myokardiale Remodeling aufzuhalten bzw. zu verzögern und damit der Entwicklung von Vorhofflimmern im Sinne einer Primärprävention entgegenzuwirken. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern könnte auf diese Weise die Anfallshäufigkeit gesenkt und eine Progredienz hin zum permanenten Vorhofflimmern vermieden werden⁽¹³⁹⁾.

Beispiele für eine derartige „Upstream Therapie“ sind die frühzeitige Diagnose und konsequente Therapie einer arteriellen Hypertonie, die wie anfangs beschrieben, eines der häufigsten kardiovaskulären Grundprobleme bei Vorhofflimmern darstellt. Bei Patienten mit einer signifikanten koronaren Herzerkrankung sollte die Revaskularisierung möglichst aller Myokardabschnitte angestrebt werden, da eine Ischämie zur Ausbildung eines für Vorhofflimmern geeigneten Substrats im Sinne einer Fibrose beitragen kann. In diesem Zusammenhang müssen besonders die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT1-Rezeptorblocker) erwähnt werden, die nicht nur aufgrund ihrer günstigen hämodynamischen Wirkung zur Verhinderung von Vorhofflimmern beitragen, sondern ebenso durch eine verminderte Akkumulation von Kollagen in den Herzvorhöfen der Entwicklung hin zum Vorhofflimmern entgegenwirken zu scheinen. Erste Hinweise auf einen derartigen pathophysiologischen Zusammenhang lieferten die TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) und die SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunktion) Studie, die an Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführt wurden^(125, 159). In den genannten Untersuchungen war eine Therapie mit ACE-Hemmern mit einer Risikoreduktion von 55 % bzw. 78 % für die Entwicklung von Vorhofflimmern assoziiert. Ob eine Therapie mit den genannten Substanzen auch bei Patienten mit Vorhofflimmern in Abwesenheit einer Herzinsuffizienz gerechtfertigt ist und einen ebenso günstigen Effekt auf die Progredienz von Vorhofflimmern hat, muss in künftigen Studien herausgearbeitet werden. Auch Statine^(72, 172) und Omega-3-Fettsäuren⁽¹¹⁶⁾ scheinen durch ihre antiinflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften einen günstigen Einfluss auf das dem Vorhofflimmern zugrundeliegenden Substrat auszuüben. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Statine das elektrische und strukturelle Remodeling bei Vorhofflimmern abschwächen und damit die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern herabgesetzt wird⁽¹⁴⁰⁾. Darüber hinaus berichten mehrere Studien über eine verminderte Inzidenz von post-operativem Vorhofflimmern unter Therapie mit Statinern^(100, 123).

Aufgrund des in dieser Arbeit herausgearbeiteten Zusammenhangs zwischen Fibrosierung des Vorhofmyokard und Vorhofflimmern scheint die medikamentöse Beeinflussung des arrhythmogenen Substrats auf Vorhofebene eine geeignete Therapieoption zu sein, um der Entstehung und Progredienz von Vorhofflimmern entgegenzuwirken.

Die bei der Vermessung der Endokarddicke ermittelten Werte zeigen sowohl in dem Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern als auch in der Vergleichsgruppe eine größere Endokardstärke im Bereich des linken Vorhofes. Dies könnte bei Ablationsverfahren Auswirkungen auf die Vollständigkeit der Transmuralität des jeweils angewendeten Verfahrens haben. Die Folge wäre eine

inkomplette Isolation durch die Ablationslinien. Die gezeigte größere Endokardstärke auf Ebene des linken Vorhofes könnte somit die Effektivität und den Erfolg einer links-atrialen MAZE-Prozedur, im Rahmen der Therapie des Vorhofflimmerns, deutlich einschränken.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung des Menschen⁽⁵³⁾. Die mittlere Prävalenz dieser Rhythmusstörung beträgt für die Gesamtbevölkerung 0,4 bis 1,8 Prozent⁽⁵⁵⁾. Der progressive, zur Chronifizierung neigende Charakter dieser Erkrankung sowie die erhöhte Prävalenz und Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter lassen vermuten, dass strukturelle Veränderungen des atrialen Myokards unabhängig von elektrophysiologischen Veränderungen, welche unter dem Begriff „elektrisches Remodeling“ zusammengefasst werden, wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Arrhythmieform beitragen. Vorhofflimmern stellt dabei ein Krankheitsbild dar, das auf einem weiten Spektrum unterschiedlicher ätiologischer Faktoren beruht. Häufig ist Vorhofflimmern somit nicht als eigenständiges Krankheitsbild, sondern vielmehr als Symptom einer zugrundeliegenden kardialen oder auch extrakardialen Grunderkrankung anzusehen. Wie an dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv zu erkennen ist, sind die am häufigsten mit Vorhofflimmern vergesellschafteten kardialen Erkrankungen Herzklappenfehler, die koronare Herzkrankheit, das Cor hypertensivum und die Herzinsuffizienz. Von zentraler Bedeutung bei der Pathogenese von Vorhofflimmern ist eine veränderte Reizweiterleitung zwischen den einzelnen Vorhofkardiomyozyten. Neben einer veränderten Expression von Ionenkanälen und gap junction Proteinen auf der Zelloberfläche⁽³⁾, spielt bei der Pathogenese dieser Herzrhythmusstörung die extrazelluläre Matrix und die Zellmorphologie eine bedeutende Rolle.

Um diese histomorphologischen Veränderungen genauer zu erfassen und quantitativ auszuwerten, wurde in der vorliegenden Arbeit das Gewebe des rechten und linken Herzvorhofes von 16 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern histomorphometrisch untersucht. Als Vergleichsgruppe diente Gewebematerial von 21 Patienten, welche sich im Sinusrhythmus befanden. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit sich das Myokard von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus Gewebearchitektonisch voneinander unterscheidet. Von besonderem Interesse waren hierbei Unterschiede des Myozytendurchmessers, der Extrazellulärmatrix wie Fibrosegrad und Vernarbung sowie die Endokardstärke.

Im Anschluss an ein exakt standardisiertes Färbeprotokoll wurden die einzelnen Gewebeschnitte aus den zu untersuchenden Versuchsgruppen mit Hilfe einer speziellen Computersoftware histomorphometrisch unter dem Lichtmikroskop vermessen. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zeigten deutliche strukturelle Veränderungen im Gewebe von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern gegenüber den Geweben von Patienten mit vergleichbaren Begleiterkrankungen, welche sich im Sinusrhythmus befanden. Betrachtet man den mittleren Herzmuskelzellendurchmesser und fasst die für den rechten und linken Vorhof ermittelten Werte zusammen, so sind die Vorhofkardiomyozyten in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern signifikant größer als in der Vergleichsgruppe. Die Signifikanz bleibt beim Einzelvergleich der beiden Vor-

hofseiten zwischen den untersuchten Gruppen erhalten. Der mittlere Myozytendurchmesser bei den Patienten mit Vorhofflimmern liegt mit 6 % für den rechten Vorhof und mit 8 % für den linken Vorhof über dem der Vergleichsgruppe. Auch waren bei allen unter Vorhofflimmern leidenden Patienten ausgeprägte fibrotische Veränderungen nachweisbar. Sowohl die gesamtfibrotischen Veränderungen als auch der Anteil des puren Bind- und Narbengewebes waren bei den Patienten mit Vorhofflimmern stärker als in der Vergleichsgruppe ausgeprägt. Die in der Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass Vorhofflimmern mit deutlichen strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards einhergeht. Diese Veränderungen sind zwar typisch, jedoch nicht spezifisch für das untersuchte Krankheitsbild. Wie im Diskussionsteil dieser Arbeit ausgeführt, nehmen die gezeigten Gewebeveränderungen Einfluss auf die Leitungseigenschaften des Herzmuskelgewebes. Sowohl Zellhypertrophie als auch die gezeigten fibrotischen Veränderungen verursachen über eine Zunahme der Anisotropie lokale Leitungsabnormalitäten und tragen somit zur Entstehung und Aufrechterhaltung von reentry-Kreisläufen, welche nach heutigem Erkenntnisstand die Grundvoraussetzung für das Auftreten von Vorhofflimmern sind, bei. Die gezeigten Veränderungen des Vorhofmyokards stellen die lichtmikroskopisch identifizierbaren strukturellen Korrelate des Vorhofflimmerns dar.

7 Literaturverzeichnis

1. Ad N, Pirovic EA, Kim YD, et al. Observations on the perioperative management of patients undergoing the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:63-7.
2. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577-86.
3. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
4. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1378-93.
5. Allessie MA LW, Smeets JRLM, et al. Total mapping of atrial excitation during acetylcholine-induced atrial flutter and fibrillation in the isolated canine heart. Molndal, Sweden: Lindgren and Soner; 1982. 44-62 p.
6. Allessie MAL, W. J.; Bonke, F. I.; Hollen, J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. New York: Grune & Stratton 1985. 265-75 p.
7. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979;128:79-85.
8. Arbustini E, Gavazzi A, Pozzi R, et al. Endomyocardial biopsy of normal donor hearts before cardiac transplantation. A morphological and morphometrical study in 97 cases. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992;4:1-8.
9. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
10. Ausma J DM, Wijffels M, Borgers M, Allessie M. Loss of efficacy of cardioversion by class Ic drugs after long term atrial fibrillation in the goat. *Eur Heart J* 2001;21:543.
11. Ausma J, Litjens N, Lenders MH, et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:2083-94.
12. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.

13. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol* 1997;151:985-97.
14. Avitall B, Bi J, Mykytsey A, Chicos A. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control. *Heart Rhythm* 2008;5:839-45.
15. Baandrup U, Florio RA, Rehahn M, Richardson PJ, Olsen EG. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. II: Comparison of histology and clinical/haemodynamic information. *Br Heart J* 1981;45:487-93.
16. Baandrup U, Olsen EG. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I: Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* 1981;45:475-86.
17. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13-20.
18. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
19. Bialy D LM, Schumacher D, Steinmann R, Meissner M. Hospitalization for Arrhythmias in the United States: Importance of Atrial Fibrillation *J Am Coll Cardiol* 1992;19:41A.
20. Bishop SP, Drummond JL. Surface morphology and cell size measurement of isolated rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:423-33.
21. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400-5.
22. Borgers MT, F.; Wouters, L.; Ausma, J.; Shivalkar, B. and Flameng W. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: Chronic hibernation? *Cardiovasc Pathol* 1993;2:237-45.
23. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44:121-31.
24. Brandi G, McGregor M. Intramural pressure in the left ventricle of the dog. *Cardiovasc Res* 1969;3:472-5.

25. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
26. Brundel BJ, van Gelder IC, Henning RH, et al. Gene expression of proteins influencing the calcium homeostasis in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42:443-54.
27. Burkauskiene A. Age-related changes in the structure of myocardial collagen network of auricle of the right atrium in healthy persons and ischemic heart disease patients. *Medicina (Kaunas)* 2005;41:145-54.
28. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802-9.
29. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
30. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
31. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
32. Carver W, Nagpal ML, Nachtigal M, Borg TK, Terracio L. Collagen expression in mechanically stimulated cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1991;69:116-22.
33. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Chartier D, Leung TK, Nattel S. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation* 2005;111:728-35.
34. Connelly JH, Clubb FJ, Vaughn W, Duncan M. Morphological changes in atrial appendages removed during the maze procedure: a comparison with autopsy controls. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:39-42.
35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
36. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.

37. Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol* 2005;36:1080-9.
38. Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al. Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch* 2004;445:498-505.
39. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 1998;275:H301-21.
40. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:584-92.
41. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:15-9.
42. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RD, Lappas DG. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:473-84.
43. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-83.
44. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520-5.
45. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-9.
46. Dispersyn GD, Ausma J, Thone F, et al. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res* 1999;43:947-57.
47. Dobrev D. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz* 2006;31:108-12; quiz 42-3.
48. Doll N, Borger MA, Fabricius A, et al. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:836-42.

49. Doll N, Fabricius AM, Gummert JF, et al. Surgical treatment of therapy resistant atrial fibrillation. *Z Kardiol* 2003;92:712-20.
50. Doll N, Kiaii BB, Fabricius AM, et al. Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new argon cryocatheter: early clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1711-5; discussion 5.
51. Driesen RB, Verheyen FK, Dijkstra P, et al. Structural remodelling of cardiomyocytes in the border zone of infarcted rabbit heart. *Mol Cell Biochem* 2007;302:225-32.
52. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1454-60.
53. Evers S HM, Perings C, Strauer BE. Epidemiologie und Ursachen von Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2001;12:59-67.
54. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
55. Fritz MKHD, Thomas; Reber, Delawer; Falsafi, Mohammad A. Keyhan; Laczkovics, Axel M. Impact of surgical ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Dtsch Arztebl* 2006;103(28-29):A 1965-70.
56. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
57. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
58. Garrey W. The nature of fibrillary contraction of the heart- its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914;33:397-414.
59. Gaspo R, Sun H, Fareh S, et al. Dihydropyridine and beta adrenergic receptor binding in dogs with tachycardia-induced atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42:434-42.

60. Gerdes AM, Kasten FH. Morphometric study of endomyocardium and epimyocardium of the left ventricle in adult dogs. *Am J Anat* 1980;159:389-94.
61. Gerdes AM, Kellerman SE, Malec KB, Schocken DD. Transverse shape characteristics of cardiac myocytes from rats and humans. *Cardioscience* 1994;5:31-6.
62. Gerdes AM, Moore JA, Hines JM, Kirkland PA, Bishop SP. Regional differences in myocyte size in normal rat heart. *Anat Rec* 1986;215:420-6.
63. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285:2370-5.
64. Goette A, Juenemann G, Peters B, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002;54:390-6.
65. Gramley F, Lorenzen J, Jedamzik B, et al. Atrial fibrillation is associated with cardiac hypoxia. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:102-11.
66. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1076-82.
67. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-3.
68. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430-6.
69. Gross L. Lesions of the Left Auricle in Rheumatic Fever. *Am J Pathol* 1935;11:711-36 7.
70. Guiraudon GM, Klein GJ, Yee R, Leitch JW, Kaushik RR, McLellan DG. Surgery for atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1996-9.
71. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.

72. Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006;3:881-6.
73. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Frankfurt: Blackwell Publikations Ltd. Oxford; 1628.
74. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
75. Hohnloser Stefan H. GG, Israel Carsten W. *Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2005.
76. Hoyt RH, Cohen ML, Saffitz JE. Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium. *Circ Res* 1989;64:563-74.
77. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
78. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
79. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16.
80. Jung W HS, Newman D et al. Impact of atrial fibrillation on quality of life: A prospective, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:104A.
81. Jung W, Luderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S177-86.
82. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
83. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.

84. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275-9.
85. Kirk ES, Honig CR. An Experimental and Theoretical Analysis of Myocardial Tissue Pressure. *Am J Physiol* 1964;207:361-7.
86. Knaut M. History of rhythm surgery with focus on surgical ablation procedures to treat atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2007;18:54-61.
87. Knaut M, Tugtekin SM, Jung F, Matschke K. Microwave ablation for the surgical treatment of permanent atrial fibrillation--a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:742-6.
88. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54:361-79.
89. Kozlovskis PL, Gerdes AM, Smets M, Moore JA, Bassett AL, Myerburg RJ. Regional increase in isolated myocyte volume in chronic myocardial infarction in cats. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1459-66.
90. Kreuzer J. Update on anti-coagulation in atrial fibrillation. *Qjm* 2011;104:747-60.
91. Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U, et al. Guidelines for catheter ablation. *Clin Res Cardiol* 2007;96:833-49.
92. Lai LP, Su MJ, Lin JL, et al. Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca(2+)-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1231-7.
93. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
94. Leistad E, Aksnes G, Verburg E, Christensen G. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644. *Circulation* 1996;93:1747-54.
95. Lev M MJ. Aging changes in the heart. London: Pitman Medical; 1961. 325-49 p.

96. Levy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003;5:119-22.
97. Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. 3rd ed. London: Shaw & Sons 1925:319-74.
98. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
99. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001;88:1168-75.
100. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:678-86 e1.
101. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:552-64.
102. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation* 1997;96:1819-25.
103. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *Bmj* 1995;311:1361-3.
104. Loud AV, Anversa P, Giacomelli F, Wiener J. Absolute morphometric study of myocardial hypertrophy in experimental hypertension. I. Determination of myocyte size. *Lab Invest* 1978;38:586-96.
105. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188-99.
106. Matsuyama TA, Inoue S, Kobayashi Y, et al. Anatomical diversity and age-related histological changes in the human right atrial posterolateral wall. *Europace* 2004;6:307-15.
107. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D, 3rd. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:25-9.

108. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laennec. *Br Heart J* 1982;48:193-7.
109. McMillan JB LM. The Aging Heart: Endocardium. *J Geronto* 1959;14:286-3.
110. McMillan JB LM. The aging heart. Myokardium and epicardium. New York: Columbia University Press; 1962. 163-73 p.
111. Melo JQ, Neves J, Adragao P, et al. When and how to report results of surgery on atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:739-44; discussion 44-5.
112. Mines G. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349-82.
113. Mines G. On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Proc Trans R Soc Can* 1914;8:43-53.
114. Moe G. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-88.
115. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
116. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73.
117. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
118. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:62-73.
119. Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* 2000;62:51-77.
120. Neuberger HR, Schotten U, Blaauw Y, et al. Chronic atrial dilation, electrical remodeling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:644-53.
121. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S296-309.

122. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
123. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61.
124. Patwardhan AM, Dave HH, Tamhane AA, et al. Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:627-33.
125. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
126. Peters NS, Wit AL. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation* 1998;97:1746-54.
127. Poole-Wilson PA. The dimensions of human cardiac myocytes; confusion caused by methodology and pathology. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:863-5.
128. Remmele W, Haag A. On the knowledge of the normal histology of the parietal endocardium. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1967;81:240-63.
129. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schaliij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
130. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-11.
131. Rosenbluth A. G-RJ. Studies on flutter and fibrillation II. The influence of artificial obstacles on experimental atrial flutter. *Am Heart J* 1947;33:677-83.
132. Rosenqvist M, Lee MA, Moulinier L, et al. Long-term follow-up of patients after transcatheter direct current ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1467-74.

133. Rothberger C.J. WH. Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua. *Wien klin Wchnschr* 1909;22:839.
134. Sadoshima J, Takahashi T, Jahn L, Izumo S. Roles of mechano-sensitive ion channels, cytoskeleton, and contractile activity in stretch-induced immediate-early gene expression and hypertrophy of cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9905-9.
135. Saffitz JE, Davis LM, Darrow BJ, Kanter HL, Laing JG, Beyer EC. The molecular basis of anisotropy: role of gap junctions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:498-510.
136. Saito T, Tamura K, Uchida D, et al. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. *Circ J* 2007;71:70-8.
137. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833-42.
138. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369-82.
139. Savelieva I, Camm J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007;154:403-6.
140. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381:1-13.
141. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:30-7.
142. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Blaauw EH, Van Gelder IC. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1167-74.
143. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijssbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003;107:1433-9.
144. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002;105:2672-8.

145. Singh A. DB, Khandekar J., Agrawal N., Vaideeswar P., Patwardhan A. and Khandeparkar J. Correlation of left atrial appendage histopathology, cardiac rhythm, and response to maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic valvular heart disease. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 2005;21:5-8.
146. Stoker ME, Gerdes AM, May JF. Regional differences in capillary density and myocyte size in the normal human heart. *Anat Rec* 1982;202:187-91.
147. Stroke in AF Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
148. Sueda T, Nagata H, Orihashi K, et al. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1070-5.
149. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49:751-61.
150. Thiedemann KU, Ferrans VJ. Left atrial ultrastructure in mitral valvular disease. *Am J Pathol* 1977;89:575-604.
151. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:17-28.
152. Tomanek RJ. The role of prevention or relief of pressure overload on the myocardial cell of the spontaneously hypertensive rat: a morphometric and stereologic study. *Lab Invest* 1979;40:83-91.
153. Unverferth DV, Baker PB, Swift SE, et al. Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;57:816-20.
154. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
155. Van Hemel NM, Defauw JJ, Guiraudon GM, Kelder JC, Jessurun ER, Ernst JM. Long-term follow-up of corridor operation for lone atrial fibrillation: evidence for progression of disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:967-73.
156. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.

157. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
158. Verheule S, Wilson E, Everett Tt, Shanbhag S, Golden C, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615-22.
159. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
160. Vulpian A. Note sur les effets de la faradisation direct des ventricles du cur chez le chien. *Arch Physiol Norm Pathol* 1874;1:975-80.
161. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51:205-15.
162. Wideröe S. Histologische Studien über die Muskulatur des Herzens *Virchows Arch f path Anat* 1911;204:190-6.
163. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
164. Willems S, Klemm H, Rostock T, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 2006;27:2871-8.
165. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:373-80.
166. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
167. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131:790-5.
168. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.

169. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
170. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
171. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Molecular mechanism of cardiac cellular hypertrophy by mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:133-40.
172. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-83.
173. Yu WC, Lee SH, Tai CT, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999;42:470-6.
174. Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;84:776-84.

Anhang: Abbildungen und Tabellen

Abbildung 7: Färbestandard für die Hämatoxylin- Eosin Färbung am DHZB

Schritt	Reagenz	Zeit (in Minuten)
1	100% Alkohol	1:00
2	90% Alkohol	1:00
3	70% Alkohol	1:00
4	Aqua dest	1:00
5	Hämalaun	3:00
6	Waschschritt 1 (Leitungswasser)	3:00
7	HCL-Alkohol	0:05
8	Waschschritt 2 (Leitungswasser)	3:00
9	70% Alkohol	1:00
10	Eosin	0:50
11	90% Alkohol	1:00
12	90% Alkohol	1:00
13	100% Alkohol	1:00
14	100% Alkohol	1:00

Färbedauer rund 19 Minuten

Abbildung 8: Färbestandard für die Siriusrot Färbung am DHZB

Schritt	Reagenz	Zeit (in Minuten)
1	100% Alkohol	1:00
2	90% Alkohol	1:00
3	70% Alkohol	1:00
4	Aqua dest	1:00
5	EvG (Elastica-van-Gieson)	20:00
6	Waschschritt (Leitungswasser)	10:00
7	Aqua dest	1:00
8	1% Siriusrotlösung	60:00
9	0,01 mol/l HCL (pH 2; Schnitte bewegen)	1:00
10	90% Alkohol	1:00
11	90% Alkohol	1:00
12	100% Alkohol	1:00
13	100% Alkohol	1:00

Färbedauer rund 100 Minuten

Ansatz Siriusrotlösung: 0,5g Siriusrot auf 500ml gesättigte Pikrinsäure (mind. 1 Stunde verrühren)

Abbildung 15: Exemplarisches Fibroseprotokoll**BEFUNDBERICHT : FIBROSE**

Name:

Datum:

geb.:

Nummer: Fs 00 280

Anzahl der Messungen	Fibrose μm^2	Fibrose %	Fibrose pur μm^2	Fibrose pur %	Narben %
1	15281,32	18,83	15281,32	18,83	0
2	16677,27	20,55	16677,27	20,55	0
3	19668,71	24,24	4069,17	5,02	79,31
4	12257,59	15,11	3759,76	4,63	69,33
5	13115,23	16,16	13115,23	16,16	0
6	26309,32	32,43	21330,42	26,29	18,92
7	12537,48	15,45	12537,48	15,45	0
8	25472,78	31,4	23121,25	28,5	9,23
9	16497,15	20,33	16497,15	20,33	0
10	24632,75	30,36	24632,75	30,36	0
11	17337	21,37	4921,85	6,07	71,61
12	24237,86	29,87	24237,86	29,87	0
Mittelwert	18669	23	15015	19	21
Stand.ab.	5255	6	7665	9	32

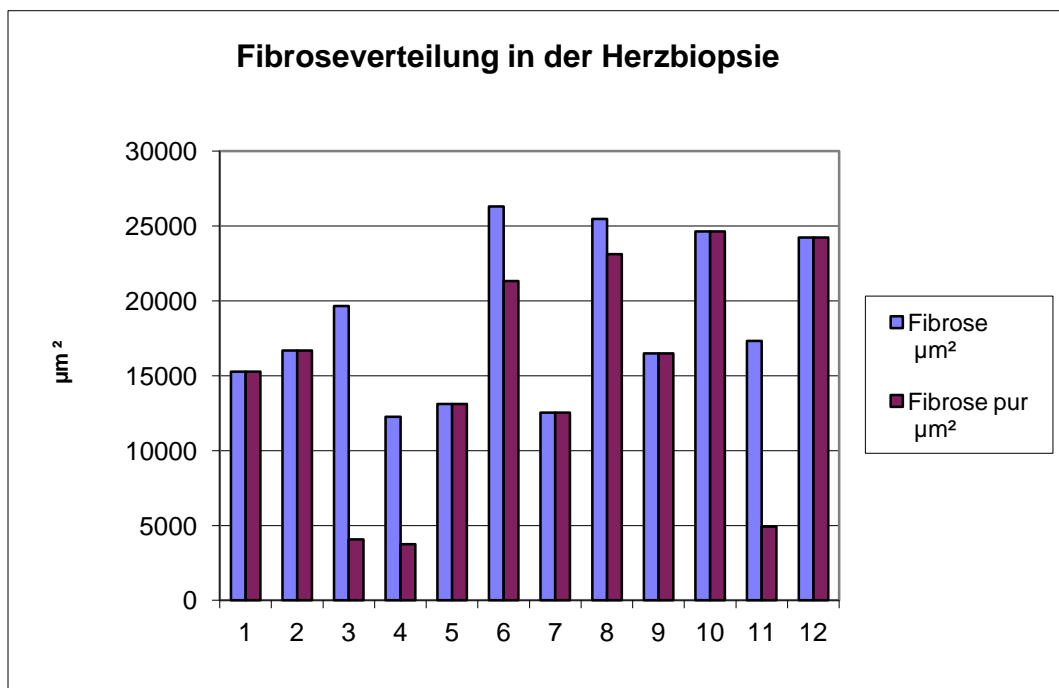


Tabelle 11: Einzelergebnisse der histomorphometrischen Vermessung der Vorhofkardiomyozyten. An jeder Vorhofseite wurden 252 Myozyten vermessen und der Mittelwert (\bar{x}) sowie die Standardabweichung (s) der Einzelmessungen ermittelt.

Präparate- nummer	HMZ- Durchmesser rechter Vorhof		Präparate- nummer	HMZ- Durchmesser linker Vorhof	
	\bar{x}	s		\bar{x}	s
Patientengruppe mit Vorhofflimmern					
00/205	17,45	4,6			
00/280	15,91	4,36			
00/402	16,75	3,98	00/404	16,72	4,4
00/528	14,27	3,31	00/526	17,08	4,87
00/529	19,49	4,87	00/530	18,43	5,54
00/533	16,71	3,59	00/534	19,84	5,47
00/569	16,41	3,64	00/570	19,05	5,81
00/583	16,94	4,19	00/584	18,98	5,06
00/643	15,09	3,39	00/644	18,02	5,67
00/703	18	3,96	00/702	17,71	4,87
00/838	15,36	3,43	00/839	17,91	4,92
00/875	14,63	3,35	00/876	19,03	5,36
			00/1993	17,41	5,07
00/835	17,39	4,36	00/836	15,98	3,32
99/2717	13,65	3,22	99/2718	18,37	4,97
00/821	14,16	3,33	00/822	19,93	5,37
Vergleichsgruppe					
09/90	17,02	4,4	09/91	15,04	4,2
09/92	15,71	4,16	09/93	19,88	4,83
09/94	13,41	2,9	09/95	13,81	3,86
09/248	16,04	2,7	09/249	16,58	2,75
09/250	15,13	3,69	09/251	20	4,47
09/252	14,31	2,63	09/253	16,74	2,94
09/337	15,66	3,81	09/338	18,83	4,39
09/339	16,66	3,71	09/340	17,23	3,9
09/341	19,67	4,2	09/342	22,19	4,46
09/343	16,48	3,49	09/344	15,72	2,9
09/503	14,06	2,69	09/504	14,46	2,61
09/658	12,53	1,84	09/659	11,99	1,63
09/713	14,66	2,2	09/714	16,07	2,83
09/1038	13,9	2,31	09/1039	15,58	3,38
09/922	16,13	2,98	09/923	17,18	3,65
09/1111	13,53	3,12	09/1110	16,18	3,09
09/1275	15,9	3,23	09/1276	16,06	3,2
09/1284	14,12	2,46	09/1285	15,18	3,42
09/1300	14,41	3,01	09/1301	16,82	3,69
09/1311	15,06	2,88	09/1312	16,68	3,74
09/1431	16,04	3,45	09/1432	18,76	4,34

HMZ-Durchmesser = Herzmuskelzelldurchmesser

Tabelle 12: Ergebnisse der Fibrosevermessung am Vorhofmyokard. Dargestellt sind die Mittelwerte der Ergebnisse aus 48 Einzelmessungen in %.

Rechter Vorhof				Linker Vorhof			
Präparate- nummer	Gesamt- fibrose	Fibrose pur	Narben- gewebe	Präparate- nummer	Gesamt- fibrose	Fibrose pur	Narben- gewebe
Patienten mit Vorhofflimmern							
00/205	15,63	14,03	9,85				
00/280	17,5	13,65	20,23				
00/402	10,56	8,75	15,78	00/404	16,02	12,02	23,49
00/528	18,11	14,94	16,89	00/526	20,6	16,73	16,65
00/529	15,2	12,15	17,32	00/530	16,62	12,01	24,65
00/533	16,23	13,59	15,08	00/534	13,67	8,5	35,54
00/569	20,55	17,84	13,5	00/570	25,46	20,77	18,95
00/583	15,55	11,84	21,11	00/584	20,26	15,86	20,43
00/643	13,69	10,61	20,2	00/644	16,11	11,15	27,75
00/703	15,79	13,82	10,74	00/702	11,78	9,9	13,16
00/838	16,84	11,8	28,55	00/839	20,2	14,92	24,17
00/875	22,82	18,77	15,82	00/876	31,59	25,54	19,14
				00/1993	16,7	13,31	13,16
00/835	19,8	17,91	8,95	00/836	21,99	16,66	22,3
99/2717	14,77	11,06	25,5	99/2718	21,6	14,9	27,98
00/821	16,91	14,32	12,89	00/822	20,78	15,4	24,69
Vergleichsgruppe							
09/90	12,10	9,74	15,35	09/91	10,04	8,52	14,5
09/92	12,75	9,21	21,06	09/93	12,92	11,12	11,92
09/94	9,39	7,34	16,25	09/95	11,96	10,2	11,17
09/248	11,58	9,89	12,21	09/249	13,89	11,92	14,57
09/250	12,79	11,87	4,99	09/251	15,06	13,02	11,46
09/252	9,04	8,54	3,79	09/253	11,77	10,26	10,63
09/337	12,25	10,32	12,22	09/338	12,73	11,68	6,36
09/339	11,38	9,65	11,33	09/340	14,02	11,82	12,21
09/341	12,29	10,44	11,42	09/342	14,73	12,13	13,36
09/343	10,02	8,48	12,44	09/344	12,82	11,21	9,33
09/503	8,74	7,77	8,10	09/504	11,70	10,06	11,51
09/658	10,25	8,55	13,91	09/659	12,96	10,16	17,61
09/713	14,55	11,54	16,01	09/714	14,79	11,07	21,78
09/1038	11,26	8,91	14,41	09/1039	13,33	10,88	13,94
09/922	10,09	8,1	17,35	09/923	13,79	11,52	14,97
09/1111	7,98	6,92	10,76	09/1110	11,08	8,93	17,23
09/1275	10,34	8,05	16,40	09/1276	11,18	9,08	16,12
09/1284	11,11	9,36	14,30	09/1285	14,02	11,72	14,07
09/1300	11,88	9,54	14,72	09/1301	16,19	12,58	21,44
09/1311	8,11	7,29	9,90	09/1312	11,52	9,59	14,89
09/1431	10,23	8,52	13,85	09/1432	12,85	10,92	12,92

Table 13: Ergebnisse aus der Vermessung der Endokardstärke am Vorhofmyokard beidseits. Dargestellt sind die Mittelwerte(x) und die Standardabweichung von 30 Einzelmessungen in μm .

Präparate- nummer	Endokardstärke in μm rechter Vorhof		Präparate- nummer	Endokardstärke in μm linkerVorhof	
	x	s		x	S
Patientengruppe mit Vorhofflimmern					
00/205	232,3	89,6			
00/280	228,2	111,5			
00/402	167,1	54,0	00/404	148,1	46,3
00/528	233,9	84,1	00/526	325,3	60,9
00/529	312,2	84,8	00/530	375,9	111,3
00/533	189,2	32,5	00/534	228,2	41,2
00/569	225,1	75,7	00/570	320,7	75,9
00/583	235,4	67,1	00/584	283,6	42,9
00/643	173,9	45,6	00/644	161,7	28,1
00/703	484,2	65,4	00/702	256,1	28,5
00/838	268,1	85,3	00/839	378,7	59,0
00/875	188,5	51,5	00/876	192,9	24,9
			00/1993	291,4	60,6
00/835	155,6	33,4	00/836	121,5	24,4
99/2717	118,8	41,2	99/2718	266,6	93,4
00/821	174,8	40,4	00/822	173,5	35,0
Vergleichsgruppe					
09/90	352,5	53,3	09/91	514,9	155,8
09/92	288,0	54,5	09/93	394,7	65,0
09/94	244,3	50,7	09/95	349,4	55,5
09/248	421,0	39,2	09/249	462,9	52,4
09/250	129,1	33,2	09/251	335,0	31,8
09/252	200,0	44,1	09/253	404,5	43,7
09/337	295,2	100,9	09/338	368,2	104,7
09/339	267,9	78,5	09/340	256,4	50,3
09/341	188,7	58,2	09/342	292,5	76,3
09/343	225,0	49,6	09/344	457,1	79,6
09/503	215,5	46,1	09/504	183,3	85,3
09/658	256,4	60,9	09/659	511,1	155,0
09/713	173,4	41,2	09/714	248,5	63,6
09/1038	238,2	75,2	09/1039	190,7	33,2
09/922	364,8	114,1	09/923	404,2	145,1
09/1111	240,6	40,6	09/1110	498,8	99,2
09/1275	341,4	64,6	09/1276	354,6	77,6
09/1284	236,6	45,2	09/1285	457,7	115,4
09/1300	197,9	37,1	09/1301	382,7	127,2
09/1311	328,1	53,8	09/1312	556,0	53,3
09/1431	284,8	128,5	09/1432	164,9	37,8

Tabellenverzeichnis

Tabelle	1: Fibrosegehalt des linken Vorhofes nach Corradi 2004.....	24
Tabelle	2: Myozytendurchmesser des linken Vorhofes nach Corradi 2005.....	25
Tabelle	3: Fibrosegehalt des linken Vorhofes nach Corradi 2005.....	25
Tabelle	4: Durchmesser der atrialen Kardiomyozyten nach Wideröe.....	26
Tabelle	5: Demographische Daten der Patientengruppe mit Vorhofflimmern.....	28
Tabelle	6: Kardiale Erkrankungen in dem Vorhofflimmerkollektiv.....	29
Tabelle	7: Kardiochirurgische Eingriffe in der Vorhofflimmergruppe.....	30
Tabelle	8: Begleiterkrankungen in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern.....	30
Tabelle	9: Demographische Daten der Vergleichsgruppe.....	31
Tabelle	10: Krankheiten in der Vergleichsgruppe.....	31
Tabelle	11: Einzelergebnisse der Histomorphometrischen Vermessung der Vorhofkardiomyozyten.....	85
Tabelle	12: Ergebnisse der Fibrosevermessung am Vorhofmyokard.....	86
Tabelle	13: Ergebnisse aus der Vermessung der Endokardstärke am Vorhofmyo- kard beidseits.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	1:	Klinische Symptome bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	7
Abbildung	2:	Prävalenz von Vorhofflimmern, unterteilt nach Alter und Geschlecht.....	8
Abbildung	3:	Vorausgesagte Zunahme der Anzahl von erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern in den nächsten Jahrzehnten.....	9
Abbildung	4:	Derzeitige pathophysiologische Konzepte über Vorhofflimmern.....	13
Abbildung	5:	Zusammenspiel von Trigger, Initiator und geeignetem Substrat bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.....	14
Abbildung	6:	Zusammensetzung der Vergleichsgruppe.....	31
Abbildung	7:	Färbestandart für die Hämatoxylin-Eosin Färbung am DHZB.....	83
Abbildung	8:	Färbestandart für die Siriusrot Färbung am DHZB.....	83
Abbildung	9:	Schematische Darstellung eines Myozyten mit eingezeichneter Vermessungsebene.....	34
Abbildung	10:	Endokard mit eingezeichneter Vermessungslinie.....	35
Abbildung	11:	Endokard mit gleichmäßig angeordneten Vermessungslinien.....	36
Abbildung	12:	Wahl eines geeigneten Vermessungsareals.....	37
Abbildung	13:	Anlernen des Systems zur Fibrosemessung.....	38
Abbildung	14:	Selektion des Narbengewebes.....	38
Abbildung	15:	Exemplarisches Fibroseprotokoll.....	84
Abbildung	16:	Durchschnittlicher Vorhofkardiomyozytendurchmesser des rechten und linken Atriums bei Pat. mit Vorhofflimmern und in der Vergleichsgruppe.....	41
Abbildung	17:	Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im rechten Vorhof der Patienten mit Vorhofflimmern.....	42
Abbildung	18:	Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im linken Vorhof der Patienten mit Vorhofflimmern.....	42
Abbildung	19:	Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im rechten Vor-	

		hof der Vergleichsgruppe.....	43
Abbildung	20:	Verteilung des Durchmessers der Kardiomyozyten im linken Vor- hof der Vergleichsgruppe.....	43
Abbildung	21:	Auswertung der Gesamtfibrose.....	44
Abbildung	22:	Auswertung des reinen Bindegewebsanteils.....	46
Abbildung	23:	Auswertung des Narbengewebes.....	47
Abbildung	24:	Endokardstärke in μm nach Patientenkollektiv und Vorhofseite.....	48
Abbildung	25:	Abhängigkeit des minimalen und maximalen Durchmessers eines Zylinders vom Schnittwinkel.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
Aqua dest	destilliertes Wasser, lat. Aqua destillata
AS	Aortenklappenstenose
AT1-Rezeptorblocker	Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
bzw.	Beziehungsweise
CUP	Carcinoma of unknown primary
DNA	Desoxyribonukleinacid
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
et al.	et alii (und andere)
ESC	European Society of Cardiology
EvG	Elastica-van-Gieson
EZM	Extrazellulärmatrix
g	Gramm
H.E.	Hämatoxylin- Eosin
HMZ	Herzmuskelzelle
HZV	Herzzeitvolumen
INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	left atrium (linker Vorhof)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MS	Mitralklappenstenose
P	Wahrscheinlichkeit

Pat.	Patienten
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RA	right atrium (rechter Vorhof)
rER	raue endoplasmatische Retikulum
RFA	radio frequency ablation
s	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TIA	transistorische ischämische Attacke
µm	Mikrometer
V	Volt
x	Mittelwert
Z.n.	Zustand nach

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Martin Oliver Schmiady, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Computerassistierte histomorphometrische Untersuchung des Vorhofmyokards bei Patienten mit Vorhofflimmern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Rudolf Meyer für die Bereitstellung des Themas, für seine geduldige Betreuung und für seine konstruktiven Anmerkungen sowie Denkanstöße, welche eine große Hilfe und Motivation bei der Bearbeitung und Fertigstellung der Dissertation waren.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Roland Hetzer, Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, für seine wohlwollende Kenntnisnahme sowie für die Möglichkeit der Nutzung des Untersuchungsmaterials und der Patientendaten bedanken.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. Leif-Hendrik Boldt, Oberarzt Rhythmologie der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité, Campus Virchow Klinikum, danken, der das Interesse für das Thema Vorhofflimmern in mir weckte.

Dem Team der Herzpathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin (Frau S. Czerlinski, Frau E.-M. Fricke, Frau E. Schmitzer, Frau S. Thomann und Frau J. Zoschke) danke ich für die Einarbeitung an den Geräten, insbesondere auf dem Gebiet der Fibrosemessung, für ihre praktische Unterstützung und für die Geduld, die sie trotz der anfallenden Mehrarbeit immer behalten haben.

Frau Dr. C. Proch danke ich für das Anlernen bei der Vermessung von Herzmuskelzellen, für ihre Hilfsbereitschaft bei aufkommenden Fragen und für die seelische Unterstützung auf meiner ersten Tagung.

Ein weiterer großer Dank geht an Frau M. Rahmstorf, Sekretariat der Herzpathologie am Deutschen Herzzentrum Berlin, für die unkomplizierte Terminkoordination und ihre Freundlichkeit, die für eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Benhennour für ihre Hilfe auf dem Gebiet der Literaturrecherche, durch die man auch an schwer zugängliche Literaturquellen kam und für die Unterstützung im Umgang mit dem Computerprogramm EndNote zum Erstellen des Literaturverzeichnisses.

Frau Dr. J. Stein aus der Studienzentrale des Deutschen Herzzentrums Berlin danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meiner Tante Frau S. Trautmann danke ich für die Durchsicht der Arbeit und ihrer Hilfe bei der grammatikalischen und sprachlichen Korrektur.

Abschließend gilt ein besonders großer Dank meinen Eltern für ihre Liebe und ihr Vertrauen in mich. Sie standen mir mit ihrer Unterstützung in allen Lebenslagen auf dem langen Weg des Studiums und bei der Fertigstellung der Dissertation bei und gaben mir bei Bedarf den nötigen Ansporn.

Publikationsliste

Schmiady M, Meyer R, Hetzer R. Histomorphological examination of right and left atrium in patients with chronic atrial fibrillation. Der Pathologe Mai 2009; 30:S82

Posterpräsentation auf der 93. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. am Samstag, dem 6. Juni 2009 in Freiburg mit dem Titel: Histomorphological examination of right and left atrium in patients with chronic atrial fibrillation.

Vortrag mit Powerpointpräsentation auf der 20th European Student's Conference der Charité Universitätsmedizin Berlin am 5. Oktober 2009 mit dem Titel: Histomorphological examination of right and left atrium in patients with chronic atrial fibrillation.