

Aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der fibrillatorischen Aktivität auf die Chirurgische Ablation von
Vorhofflimmern mit Mikrowellen- und Radiofrequenztechnologie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstantin Krieger

aus München

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med, S. Beholz
 2. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
 3. Prof. Dr. med. J. Bohm

Datum der Promotion: 4. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis III

Abbildungsverzeichnis IV

1. Einleitung	1
1.1. Bedeutung	1
1.2. Klassifizierung des Vorhofflimmerns	2
1.3. Pathophysiologische Grundlagen des Vorhofflimmerns	4
1.4. Therapieprinzipien	6
1.5. Die fibrillatorische Aktivität	10
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Patienten und Studienablauf	12
2.2. Operationstechnik	12
2.3.1. Vorhofablation mit Mikrowellenenergie	13
2.3.2. Vorhofablation mit Radiofrequenzenergie	14
2.4. Perioperative Therapie	14
2.5. EKG und Echokardiographie	15
2.6. Datenerhebung	17
2.7. Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs	21
3.1.1. Präoperative Charakteristika	21
3.1.2. Perioperativer Verlauf	24
3.1.3. Verlauf im Nachbeobachtungszeitraum	28
3.2. Fibrillatorische Aktivität	31
3.2.1. Untersuchung der fibrillatorischen Aktivität aus dem Oberflächen-EKG	31
3.2.2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der fibrillatorischen Aktivität und der präoperativen Charakteristika	33
3.2.3. Untersuchung der fibrillatorischen Aktivität und der Sinus-Rhythmus-Konversion	35
3.3. Untersuchung von Determinanten der Sinus-Rhythmus-Konversion	36

3.3.1. Univariate Analyse	36
3.3.2. Ergebnisse der binär logistischen Regression	39
4. Diskussion	41
4.1. Die fibrillatorische Aktivität	41
4.2. Determinanten der Sinus-Rhythmus Konversion	45
4.3. Die chirurgische Therapie von Vorhofflimmern	49
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	56
Erklärung	71
Lebenslauf	72
Danksagung	75

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Präoperative Charakteristika des Patientenkollektivs
- Tabelle 2: Kardiale Erkrankungen und Begleiterkrankungen
- Tabelle 3: Die präoperative antiarrhythmische Medikation
- Tabelle 4: Operative Eingriffe
- Tabelle 5: Die perioperativ gemessenen Parameter
- Tabelle 6: Die postoperative antiarrhythmische Medikation
- Tabelle 7: Echokardiographische Parameter im Nachbeobachtungszeitraum des konvertierten Kollektivs und des nicht konvertierten Kollektivs
- Tabelle 8: Die Antiarrhythmische Medikation im Nachbeobachtungszeitraum
- Tabelle 9: Charakteristika der fibrillatorischen Aktivität
- Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (r ; r^2) weiterer Charakteristika der Graphen mit der Vorhofflimmerfrequenz
- Tabelle 11: Untersuchung der Korrelationen zwischen mittlerer Flimmerfrequenz und präoperativer metrischer Daten
- Tabelle 12: Präoperative Daten der konvertierten und nicht-konvertierten Patientenkollektive inklusive Signifikanzniveau
- Tabelle 13: Logistische Regression für die Parameter logistischer Euroscore, linksatriale Fläche, Vorhofflimmerfrequenz und Vorhofflimmerdauer

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Einteilung von Vorhofflimmern nach den ACCC/AHA/ESC Guidelines, Circulation 2006 [36]
- Abbildung 2: Das elektrische, kontraktile und strukturelle Remodelling nach Alessie et al.[2]
- Abbildung 3: Läsionsmuster (rote Linie) der linksatrialen, endokardialen Ablation
- Abbildung 4.: Graphische Darstellung der Subtraktion des QRST-Komplexes und der gemessenen fibrillatorischen Aktivität
- Abbildung 5 : Graphische Darstellung der logistischen Regressionsgeraden
- Abbildung 6: Herzrhythmen zum Entlassungszeitpunkt
- Abbildung 7: Herzrhythmen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung
- Abbildung 8: Histogramm der analysierten Flimmerfrequenzen des gesamten Patientenkollektivs
- Abbildung 9: Boxplot der analysierten Flimmerfrequenzen des gesamten Kollektivs
- Abbildung 10: Boxplots der Vorhofflimmerfrequenzen der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten
- Abbildung 11: Boxplots der Vorhofflimmerdauer der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten
- Abbildung 12: Boxplots des logistischen Euroscore der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten
- Abbildung 13: Boxplots der systolischen linksatrialen Fläche der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten
- Abbildung 14: ROC-Kurve für die Vorhofflimmerdauer als Prädiktor der Sinus-Rhythmus-Konversion

1. Einleitung

1.1. Bedeutung

Vorhofflimmern definiert sich durch eine schnelle und unregelmäßige elektrische und kontraktile Aktivität des Vorhofmyokards. Die Atrien zeigen dabei Frequenzen von 400 bis 600 Schlägen pro Minute. Vorhofflimmern ist die häufigste, klinisch relevante Herzrhythmusstörung der erwachsenen Bevölkerung mit ca. 2,2 Millionen Patienten in den USA und ca. 4,5 Millionen Patienten in Europa [53, 88, 36]. Die Prävalenz für paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern liegt bei 0,4 - 1% in der Allgemeinbevölkerung, wobei durch Studien [36, 58] belegt werden konnte, dass eine deutliche Altersabhängigkeit vorliegt. Die Prävalenz liegt bei unter 1% vor dem sechzigsten Lebensjahr und bei ca. 8 % über dem 80. Lebensjahr [35].

Viele kardiologische Erkrankungen wie Herzklappenvitien, rheumatische Herzerkrankungen und Vorhofseptumdefekte prädisponieren Vorhofflimmern durch eine Zunahme des atrialen Druckes. Weitere Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, Myo- und Perikarditiden können zu einer Dilatation des Herzens führen und damit eine interstitielle Fibrosierung des Myokards bedingen. Dies führt zu veränderten Leitungseigenschaften des Myokards, wodurch Vorhofflimmern initiiert und Aufrecht erhalten werden kann. Veränderungen des Reizleitungssystems des Herzens wie Tachykardie-Bradykardie-Syndrome oder akzessorische Leitbündel können ebenso Vorhofflimmern initiieren. Systemische Erkrankungen, die Vorhofflimmern bedingen können sind vor allem die arterielle Hypertonie, die Hyperthyreose, Elektrolytentgleisungen, Fieber, pulmonale Erkrankungen, medikamentöse Nebenwirkungen, Alkoholabusus (Holiday-heart-Syndrom), Speichererkrankungen (z.B. Hämochromatose) und autonome Dysfunktionen [51, 36, 72].

Patienten mit Vorhofflimmern entwickeln eine Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit durch eine unregelmäßige Kammerüberleitungsfrequenz und die Verminderung des Herzzeitvolumens durch die fehlende Vorhofsystole. Durch eine tachykarde Überleitung wird die diastolische Füllungszeit weiter verkürzt, wodurch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion weiter abnimmt [26].

Die entscheidende Prognose ergibt sich aus der Gefahr für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Durch die Stase des Blutes in den Vorhöfen und einer

erhöhten Koagulabilität ergibt sich ein vielfach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall oder Infarkte in den Nieren, dem Mesenterium und dem Herzen. Die Rate von ischämischen cerebralen Insulten beträgt bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern etwa 5 % pro Jahr [32]. Bezieht man in die Risikoabschätzung transiente ischämische Attacken und sogenannte „silent strokes“ mit ein, so übersteigt die Rate 7% pro Jahr [66], wobei bei einem Alter von über 80 Jahren das Risiko auf 23,5% ansteigt [110]. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Vorhofflimmern, die über 65 Jahre alt sind, einen arteriellen Hypertonus, einen Diabetes mellitus, oder ein thromboembolisches Ereignis hatten, auf eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten eingestellt werden [68]. Die optimale Einstellung liegt bei einer Ziel-INR von 2,5, mit einer Reichweite zwischen 2,0 und 3,0 [83]. Für die Patienten bedeutet dies eine Einschränkung ihrer Lebensqualität, durch gehäufte Blutabnahmen und die regelmäßige Einnahme der oralen Antikoagulantien. Ebenso ist das Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung, oder Blutungsereignisse anderer Art erhöht. Das Risiko für diese Ereignisse steigt mit dem Alter der Patienten und möglichen Interaktionen durch andere Medikamente. Vor allem Patienten, die bedingt durch eine koronare Herzerkrankung, regelmäßig Azetylsalicylsäure einnehmen, zeigen ein vielfach erhöhtes Blutungsrisiko [48, 69].

All diese Faktoren bedingen eine erhöhte Letalität für Patienten mit Vorhofflimmern, weshalb ein großes Interesse besteht die bisherigen Therapien zu optimieren und neue Therapieformen zu entwickeln. Ebenso die Kosten der Therapie, die eine immense Belastung für das deutsche Gesundheitssystem darstellen, steigern das Interesse an neuen Therapieverfahren [76].

Entscheidend für das Verstehen neuer Ansätze zur Therapie von Vorhofflimmern, wie der linksatrialen endokardialen Vorhofablation mit Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie, ist ein grundlegendes Verständnis für die Klassifikationen und die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.

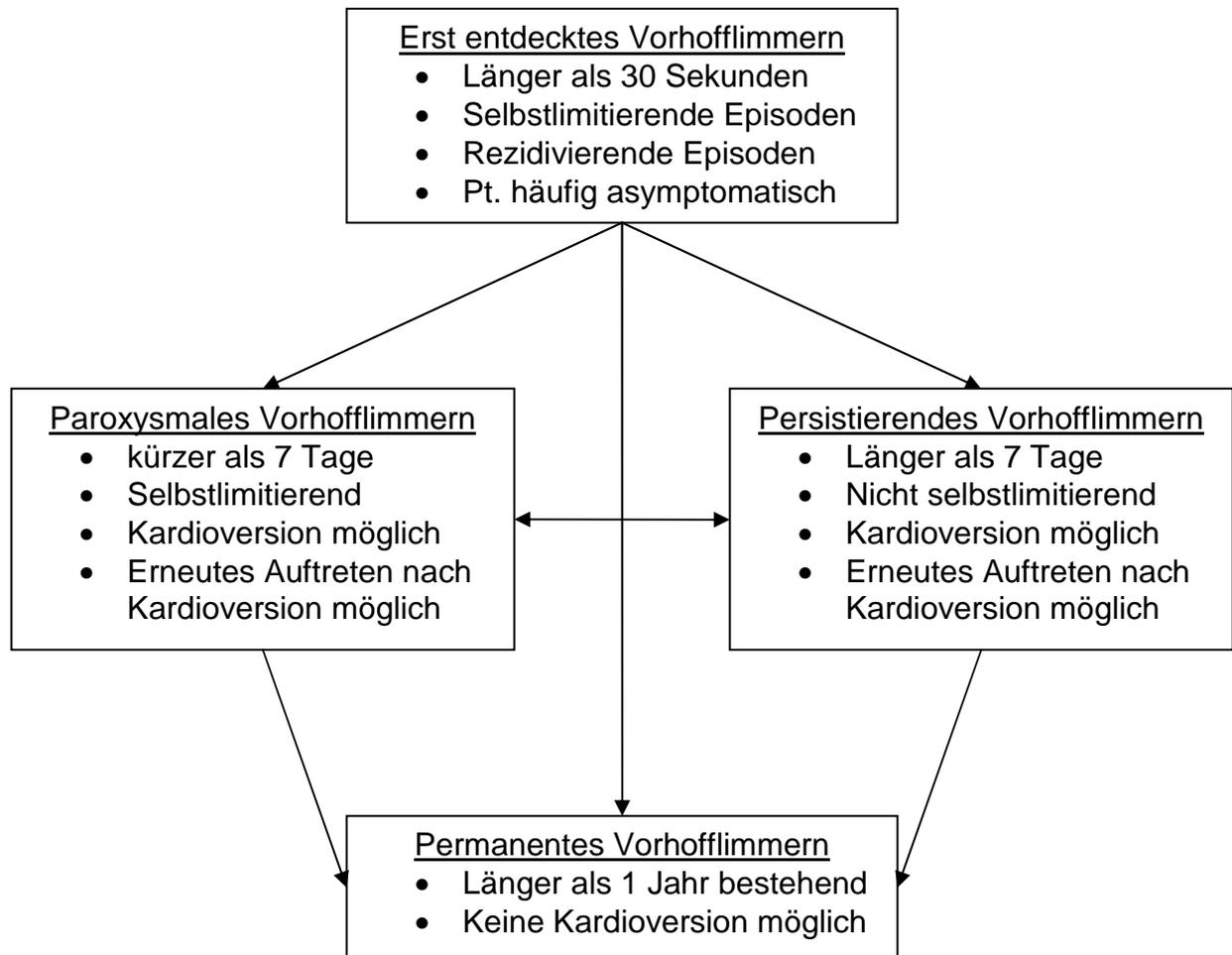
1.2. Klassifizierung des Vorhofflimmern

Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über die Einteilung von Vorhofflimmern nach den ACC Guidelines von 2006 gegeben [36]. Vorhofflimmern wird dabei in vier

verschiedene Arten eingeteilt, wobei die Übergänge in einander fließend sind. Besser ersichtlich wird dies aus der graphischen Darstellung in Abbildung 1.

Abbildung 1: Einteilung von Vorhofflimmern nach den ACCC/AHA/ESC Guidelines.

Circulation 2006 [36]



Alle Patienten in unserem Patientenkollektiv hatten nach den dargestellten Richtlinien persistierendes Vorhofflimmern, weshalb sich diese Arbeit vorrangig mit dieser Art des Vorhofflimmerns beschäftigt. Für die Behandlung von Vorhofflimmern genügt es laut Cox et al. [22, 24] grundlegend zwei Arten von Vorhofflimmern zu unterscheiden; intermittierendes bzw. paroxysmales Vorhofflimmern und kontinuierliches bzw. persistierendes Vorhofflimmern. Paroxysmales bzw. intermittierendes Vorhofflimmern kann wiederholt initiiert werden und entsteht durch ein ektopisches Zentrum als Auslöser. Eine spontane Terminierung oder pharmakologische und elektrische Konversion in einen stabilen Sinus-Rhythmus ist möglich. Kontinuierliches bzw.

persistierendes Vorhofflimmern ist durchgehend präsent und wird durch Macro-Re-entry Kreise Aufrecht erhalten.

1.3. Pathophysiologische Grundlagen des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt eine sich selbst erhaltende Arrhythmie dar, die durch eine Veränderung des Vorhofmyokards zu einer Aufrechterhaltung der Erkrankung führt. Durch eine gesteigerte Automatizität eines oder multipler Foci, welche sich neuesten Erkenntnissen zufolge in den Pulmonalvenen befinden [49, 50], werden kreisenden Erregungen im Vorhofmyokard initiiert. Bedingt durch inhomogen leitende Myokardareale entstehen Re-entry Mechanismen, die im Verlauf ohne einen Trigger weiter bestehen können. Für die Aufrechterhaltung persistierenden Vorhofflimmerns scheinen vorrangig Re-entry Mechanismen verantwortlich zu sein. Durch eine Dilatation des Vorhofs kommt zu einer Fibrosierung des Myokards, was zu einer Inhomogenisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofmyokards führt. Es kommt zu kreisenden Erregungen, bedingt durch eine verkürzte Erregungswelle, die sich aus dem Produkt der Reizleitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit ergibt. Kommt es zu einer veränderten Leitungsgeschwindigkeit im Bereich des Vorhofs oder einer Verkürzung der Refraktärzeit kann dies zu Re-entry Mechanismen führen, die, aufgrund der unterschiedlichen Erregungszustände des Vorhofomyokards, bestehen oder weitere kreisende Erregungen initiieren. Ein vergrößerter Vorhof begünstigt, dass diese Erregungswellen auf nicht mehr refraktäres Myokard treffen [2, 3, 88].

Diese grundlegenden pathophysiologischen Erkenntnisse entstanden in den letzten Dekaden auf der Grundlage von tierexperimentellen Modellen. Moe et al. [82] konnten durch eine gezielte elektrische oder medikamentöse Stimulation am rechten Vorhof von Hunden Vorhofflimmern initiieren. Je länger der Stimulus auf den Vorhof wirkte, desto wahrscheinlicher war es, dass Vorhofflimmern ohne den ursprünglichen Stimulus weiter bestand. Wijffles et al. [105] konnten demonstrieren, dass die wiederholte elektrische Induktion von Vorhofflimmern am Vorhofmyokard von Ziegen zu anfänglich kurzen Flimmerepisoden führt, die sich selbst limitierten. Durch weitere repetitive, schnelle Stimulationen, führte dies letztendlich zu persistierendem Vorhofflimmern. Beide Studien konnten zeigen, dass die Induktion von Vorhofflimmern eine Veränderung des Vorhofmyokards bewirkt und damit die Grundlage für die Aufrechterhaltung der

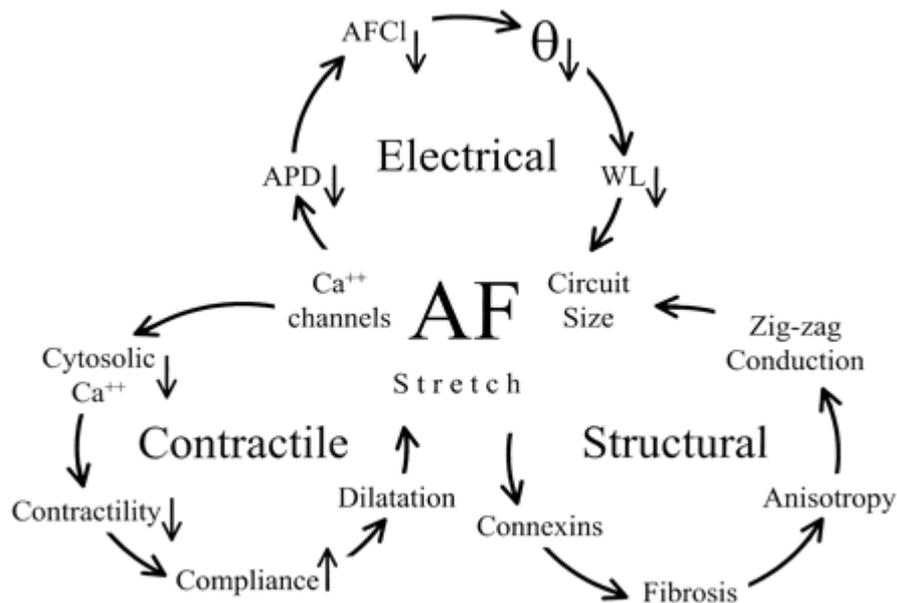
Arrhythmie geschaffen wird. Durch eine Konversion in den Sinus-Rhythmus waren diese Umbauvorgänge jedoch reversibel.

Für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist die Dauer der Arrhythmie ein entscheidender Faktor. Mit dem Beginn von Vorhofflimmern startet ein elektrisches Remodelling, wodurch es zu einer Veränderung der Ionenkanalflüsse, und damit zu einer Veränderung der Ionenkanalexpressionen kommt. Durch die schnellen Kontraktionen des Vorhofmyokards kommt es zu einer zytosolischen Erhöhung des Natrium- und Kalziumspiegels, was zu einer Inaktivierung der L-Typ Kalziumkanäle führt. Es kommt zu einer Verkürzung der Aktionspotentiale und damit auch der Refraktärphase [2, 3, 87, 88].

Des Weiteren kommt es durch die fehlende Kontraktion des Vorhofs zu einem kontraktilem Remodelling des Vorhofmyokards. Durch die Stase des Vorhofs kommt es zu einer Dehnung des Vorhofmyokards und makroskopisch zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs, die echokardiographisch messbar ist. Die Dilatation des Atriums führt zu einer elektroanatomischen Umwandlung des Myokards durch eine interstitielle Einlagerung von Bindegewebe und einer Veränderung der Myozyten. Es kommt zu einer Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards. Die Größenzunahme der atrialen Zellen, verbunden mit einer Myolyse und perinukleären Anhäufungen von Glycogen ist mikroskopisch feststellbar [2, 3, 87, 88]. Man spricht nun von strukturellem Remodelling. In Abbildung 2 sind die drei ineinander greifenden Umwandlungsprozesse nochmals grafisch dargestellt.

Obwohl das elektrische und das kontraktile Remodelling frühzeitig noch reversibel sind, scheint dies für das strukturelle Remodelling mit der Dauer der Arrhythmie nur bedingt zu gelten.

Abbildung 2: Das elektrische, kontraktile und strukturelle Remodelling
nach Alessie et al.[2]



1.4. Therapieprinzipien

Zur Behandlung von Vorhofflimmern bestehen grundlegend zwei Therapieprinzipien: die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle. Ziel ist bei beiden Therapieprinzipien eine Normalisierung der Kammerfrequenz, wobei durch die Rhythmuskontrolle versucht wird einen stabilen Sinus-Rhythmus wiederherzustellen. Dies wird einerseits durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erreicht, andererseits durch invasive Ablationsverfahren, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

Das Prinzip der Frequenzregulation besteht in der medikamentösen Normalisierung der Kammerfrequenz, bei weiter bestehendem Vorhofflimmern. Dabei kommen vorrangig negativ dromotrope Medikamente wie Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker vom Diltiazem- oder Verapamiltyp zum Einsatz. Bei tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern ist eine zusätzliche Frequenzregulation durch Digitalisglykoside möglich. Diese müssen jedoch erst aufgesättigt werden und sind vorrangig zur dauerhaften Frequenzlimitierung von persistierendem und permanentem Vorhofflimmern indiziert. Bei einer symptomatischen Bradykardie bei Vorhofflimmern ist die Indikation zur Schrittmacherimplantation (VVI(R)Schrittmachertyp mit frequenzadaptiver Stimulation)

gegeben, selbst wenn eine frequenzlimitierende Medikation aufgrund tachykarder Überleitung notwendig ist und die Ursache der bradykarden Überleitung ist [36, 51, 59]. Die Rhythmuskontrolle umfasst die Konversion in den Sinus-Rhythmus durch eine medikamentöse, elektrische oder ablativ Konversion. Der Versuch einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion sollte erfolgen, wenn das Vorhofflimmern nicht länger als 12 Monate vorliegt, der Vorhof keine Größe von 50 mm im Durchmesser überschreitet und keine schwerwiegende kardiale Grunderkrankung vorliegt [51]. Dies kann einerseits durch eine Ekg-getriggerte Kardioversion oder durch eine medikamentöse Kardioversion erreicht werden. Letzteres kann bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung durch die Gabe eines Klasse I C-Antiarrhythmikums wie z.B. Flecainid oder Propafenon erfolgen. Bei Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung ist eine Rhythmisierung mit Amiodaron möglich. Diese sollte, wegen des Risikos plötzlicher tödlicher Arrhythmien, unter stationärer Kontrolle erfolgen. Medikamentöse Kardioversionen sind im klinischen Alltag selten geworden, da sie weniger effektiv sind und auch die Gefahr einer induzierten Arrhythmie, wie z.B. torsades-de-pointe-Arrhythmien, in sich birgt. Effektiver dahingegen zeigt sich die elektrische Kardioversion. Diese erfolgt durch eine externe, synchronisierte, R-Zacken getriggerte Schockabgabe durch einen Defibrillator in einer anterior-posterior Position. Der Patient befindet sich dabei in einer intravenösen Kurznarkose mit Diazepam und Etomidate bzw. Propofol. Die Schockabgabe kann mono- oder biphasisch erfolgen. Eine absolute Indikation für die elektrische Kardioversion ist ein drohender kardiogener Schock bedingt durch ein tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern [36, 51, 59].

Nach erfolgreicher Kardioversion besteht die Möglichkeit einer Rezidivprophylaxe. Abgesehen von einer Therapie mit Amiodaron, die viele Nebenwirkungen aufweisen kann, zeigen einige Studien gute Ergebnisse für die Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne weitere kardiale Erkrankungen wird die medikamentöse Rezidivprophylaxe anhand von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern jedoch stark diskutiert [4, 51, 57].

Obwohl durch eine Rhythmuskontrolle eine Verbesserung des Herzzeitvolumens um bis zu 20% erreicht werden kann, konnte in der AFFIRM Studie bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion durch eine Rhythmuskontrolle keine Verbesserung der Mortalität gegenüber einer Frequenzkontrolle aufgezeigt werden [33]. Vor allem durch eine strikte medikamentöse Rhythmisierung ergab sich ein erhöhtes

Risiko für proarrhythmogene Ereignisse, weshalb das Interesse an nicht-medikamentösen Rhythmisierungsverfahren gestiegen ist.

Aufgrund des wachsenden Wissens über die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern entstanden in den letzten Jahren neue Katheterablationsverfahren, die gezeigt haben, dass es möglich ist, durch gezielte Narbensetzung kreisende Erregungen zu unterbrechen oder ektopische Zentren zu isolieren [73, 88]. Die Ablation der Pulmonalvenen zeigt vielversprechende Erfolge zur Therapie paroxysmalen Vorhofflimmerns [49, 50].

Ein weiterer Ansatz sind die kardiochirurgischen Verfahren nach Cox-Maze, die erstmalig zeigen konnten, dass durch eine gezielte chirurgische Narbensetzung eine Rhythmisierung möglich ist. Im Zeitraum von 1987 bis 1991 waren Cox et al. die führende Forschungsgruppe, die sich mit der chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns auseinandersetzen [20, 21, 22, 23, 24]. Sie konnten anhand von tierexperimentellen Studien zeigen, dass Vorhofflimmern induzierbar ist durch eine Vergrößerung der linksatrialen Fläche. Die Tiere erhielten chirurgisch eine Mitralinsuffizienz und entwickelten über einen Zeitraum von Monaten Vorhofflimmern. Anhand von elektrophysiologischen Studien konnten Cox et al. zeigen, dass vorrangig Macro-Re-entries für die Entstehung und Erhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich sind. Durch chirurgische Inzisionen d.h. durch gezielte Narbensetzung konnten diese Re-entries voneinander abgetrennt werden, womit das Vorhofflimmern sistierte. Nach dem Erfolg der tierexperimentellen Studien wurden diese Ergebnisse erstmalig an sieben Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern getestet [23]. Trotz einer Konversionsrate von 100% zeigten einige Patienten eine linksatriale Dysfunktion, bedingt durch eine verschlechterte Chronotropie bei einer verlängerten interarteriellen elektrischen Übertragungszeit. Aus diesem Grund entwickelten Cox et al. die Maze-II-Technik, die zwar bessere Ergebnisse lieferte aber technisch sehr aufwendig war. Die Folge war, dass die Maze-III-Technik entwickelt wurde, die mit dem geringsten chirurgischen Aufwand die besten Ergebnisse lieferte [24, 77, 78, 84]. Der Nachteil, dieser so genannten „cut-and-sew“ Techniken lag in dem hohen operativen Aufwand verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko und einer verlängerten Operationszeit, weshalb die Maze-IV-Technik entwickelt wurde. Hierbei wurden erstmalig, durch neue technologische Verfahren wie Radiofrequenz- und Mikrowellentechnik und Kryoablation, gezielte Narben gesetzt [60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 77]. Dies ebnete den Weg für neue Ablationstechniken, die bei einem geringeren

operativen Aufwand gute Konversionsraten zeigten. Diese können aufgrund ihrer geringeren Invasivität und schnellen Durchführbarkeit begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff durchgeführt werden. In unseren Untersuchungen wurde das Patientenkollektiv ausschließlich mit Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie linksatrial, endokardial vorhofabladiert.

Beiden Techniken zeigten in bisherigen Studien sehr viel versprechende Ergebnisse. Anhand von in-vitro-, und in-vivo-Studien konnte erstmalig gezeigt werden, dass es möglich ist durch Mikrowellenenergie durchgängige, eng begrenzte Narben im Myokard zu setzen [93, 106]. Mikrowellen, sind elektromagnetische Wellen, die Hitze erzeugen, indem sie polare Moleküle, vorrangig Wasser, in Schwingung versetzen und damit Wärme erzeugen. Mit einer hohen Eindringtiefe entstehen die gewünschten transmuralen atrialen Läsionen, die von dem zu abladierenden Material, der Frequenz der Mikrowellen und des Designs der verwendeten Antenne abhängen. Entscheidend für die Eindringtiefe und somit die Bildung einer transmuralen Narbe ist die Dauer der einwirkenden Mikrowellen.

Die Vorhofablation durch Radiofrequenzenergie funktioniert über ein anderes physikalisches Prinzip. Dabei liegt die verwendete Frequenz bei 484,2 kHz (Medtronic[®] / Cardioblate[®]), die über eine Elektrode, vergleichbar mit einem Stift, direkt auf das Myokard übertragen wird. Der Strom fließt von der Spitze des Radiofrequenzkatheters über eine Elektrode, die an der rechten Schulter des Patienten angebracht ist, und erhitzt damit das Gewebe. Der Stift muss mehrmals über das Gewebe bewegt werden um eine transmurale atriale Läsion zu schaffen, wobei eine saline Lösung die Oberfläche des Gewebes kühlt und dabei die Impedanz verringern soll [52, 107]. Die kardiochirurgischen Ablationsverfahren mit Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie stellen eine Möglichkeit zur Therapie persistierenden Vorhofflimmerns dar. Unklar ist welche Patienten am meisten von der Therapie profitieren, bzw. welche präoperativen Parameter die Konversion in den Sinus Rhythmus begünstigen.

Ein weiterer Aspekt der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern beinhaltet die Thromboembolieprophylaxe. Vorhofflimmern bedingt durch die Stase des Blutes ein erhöhtes Insultrisiko. Nach den ACC / AHA / ESC Guidelines von 2006 sollten Patienten mit Vorhofflimmern bei einer bestimmten Anzahl an Risikofaktoren eine orale Antikoagulation mit Marcumar oder Falithrom erhalten. Bei bestehenden Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation und einem geringen Risiko für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses sollte eine Gabe von ASS 100-300

mg/d erfolgen [41, 36]. Eine orale Antikoagulation muss nach erfolgreicher Konversion über einen gewissen Zeitraum fortgeführt werden, da viele Patienten unbemerkt in Vorhofflimmern zurückfallen und somit ein immer noch erhöhtes Insultrisiko zeigen [109].

1.5. Die fibrillatorische Aktivität

Wie im Kapitel 1.3. bereits erläutert durchläuft das Vorhofmyokard unter bestehendem Vorhofflimmern ein Remodelling, wodurch es zu einer Aufrechterhaltung der Arrhythmie kommt. Anhand von Oberflächen-EKGs ist es möglich die fibrillatorische Aktivität des Vorhofs, die wiederum als Spiegel des elektrischen Remodellings angesehen wird, zu erheben. Die dabei aufgezeichneten atrialen Zykluslängen liefern vergleichbare Ergebnisse mit denen invasiver Techniken [54, 80, 91], wobei sich einige Studiengruppen für die Analyse oberflächlich erhobener Flimmerfrequenzen darauf geeinigt haben, die atriale Zykluslänge, die in ms angegeben ist, in die Vorhofflimmerfrequenz, die in Hz angegeben wird, umzurechnen. Die Vorhofflimmerfrequenz ist zur atrialen Zykluslänge umgekehrt proportional. Die Vorhofflimmerfrequenz als präoperativer Parameter soll in diesem Abschnitt genauer erläutert werden.

In Studien zeigte sich, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Vorhofflimmerfrequenz und der Art des Vorhofflimmerns gibt. Patienten, die paroxysmales Vorhofflimmern aufwiesen, zeigten eine niedrigere Vorhofflimmerfrequenz als Patienten mit persistierendem bzw. permanentem Vorhofflimmern [16]. Ebenso zeigten Patienten, die über einen kürzeren Zeitraum Vorhofflimmern aufwiesen, niedrigere Frequenzen als Patienten mit längeren Vorhofflimmerdauern. Ein direkter statistischer Zusammenhang zwischen der Vorhofflimmerdauer und der Vorhofflimmerfrequenz konnte aufgezeigt werden [34, 97]. In klinischen Studien [9, 10, 14, 15] zeigte die oberflächlich gemessene fibrillatorische Aktivität einen signifikanten Einfluss auf die Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern. Wir wollten deshalb untersuchen ob die fibrillatorische Frequenz des Vorhofs ebenso einen statistischen Einfluss auf den Erfolg der kardiochirurgischen linksatrialen endokardialen Vorhofablation hat.

Ziel der vorliegenden Studie war es, präoperativ die Vorhofflimmerfrequenzen unseres Patientenkollektivs zu erheben und zu analysieren, ob diese einen Einfluss auf den Erfolg der Therapie persistierenden Vorhofflimmerns durch die linksatriale endokardiale Vorhofablation haben. Eine statistische Analyse zwischen der oberflächlich erhobenen Vorhofflimmerfrequenz und dem Erfolg der chirurgischen Vorhofablation ist bisher noch nicht durchgeführt worden. Zur Abschätzung des Therapieerfolges und der Therapieeffizienz wurden u.a. die Konversionsraten und alle erhobenen präoperativen Daten dokumentiert und miteinander verglichen. Ein möglicher statistischer Einfluss weiterer präoperativ erhobener Parameter auf die Vorhofflimmerfrequenz wurde ebenfalls in die Betrachtung einbezogen. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob weitere präoperativ erhobene Parameter in der univariaten und multivariaten Analyse einen Einfluss auf die erfolgreiche Konversion in den Sinus-Rhythmus haben.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenklientel und Studienablauf

Das betrachtete Kollektiv umfasste insgesamt 83 Patienten, die im Zeitraum zwischen August 2004 und Dezember 2005, in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie operiert wurden und als Standardprozedur, begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff, eine linksatriale endokardiale Vorhofablation mit Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie erhielten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich nach einem ausführlichen ärztlichen Aufklärungsgespräch freiwillig bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Alle Patienten gaben vor Studieneinschluss ihr schriftliches Einverständnis zur Sammlung, elektronischen Speicherung und wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten in anonymisierter Form. Alle Patienten, die im EKG und als Diagnose persistierendes Vorhofflimmern aufwiesen, über 18 Jahre alt waren und eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hatten wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten, die nicht die genannten Kriterien erfüllten oder bei denen keine eindeutige Vorhofflimmerfrequenz analysierbar war, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten nicht in die Studie miteinbezogen, wenn sie kein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie abgaben bzw. nicht konnten, da es sich um eine Notfalloperation handelte.

Vor dem operativen Eingriff wurde, nach Zustimmung der Patienten, zusätzlich ein digitales Oberflächen-EKG zur Analyse der fibrillatorischen Aktivität erhoben. Die Nachuntersuchung des Patientenkollektivs erfolgte nach 3, 6, und 12 Monaten.

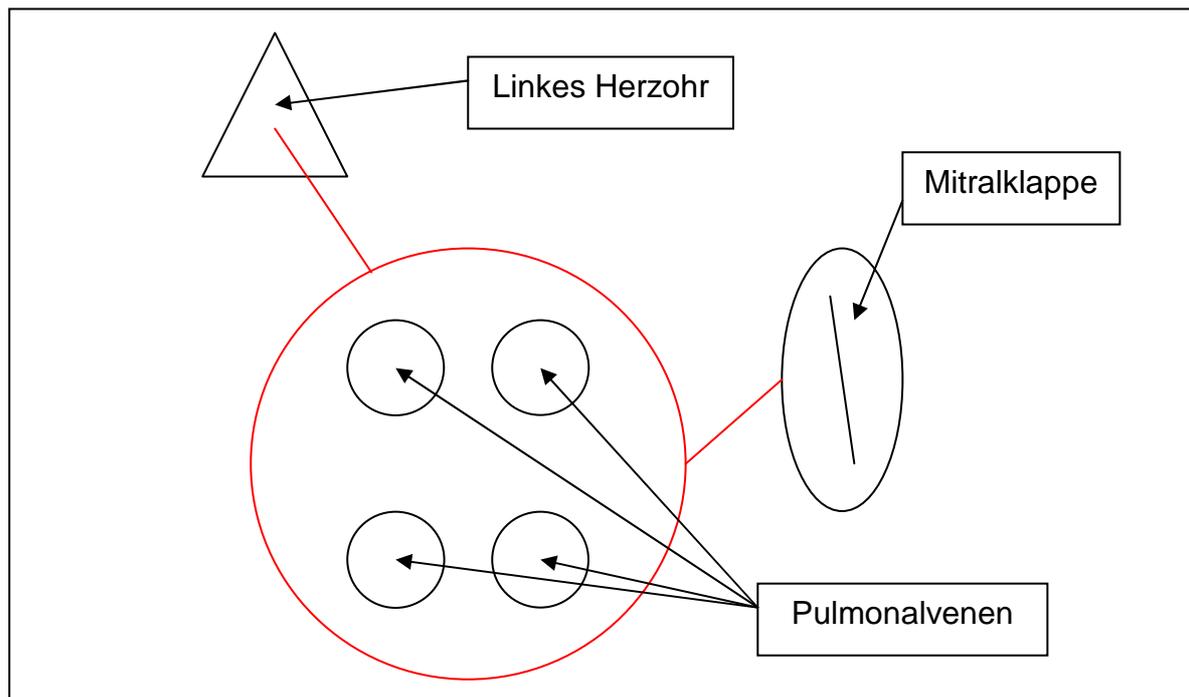
2.2. Operationstechnik

Alle operativen Eingriffe erfolgten als Standardprozedur mit medianer Sternotomie. Unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfolgte eine normotherme extrakorporale Zirkulation und ein kardioplegischer Herzstillstand durch antegrade, warme Blutkardioplegie.

Bei allen Patienten erfolgte die linksatriale, endokardiale Ablation in dieser Studie mit Mikrowellen- oder Radiofrequenzenergie. Die Wahl des Verfahrens erfolgte in Abhängigkeit der Verfügbarkeit der jeweiligen Technik und nach dem persönlichen Ermessen des einzelnen Operateurs.

Nach Eröffnung des linken Vorhofs wurde eine zirkuläre Ablationslinie um alle Pulmonalvenenostien appliziert, davon ausgehend eine Linie in das linke Herzohr und eine weitere zum posterioren Mitralklappenring. Siehe dazu die Schematische Darstellung in Abbildung 3.

Abbildung 3: Läsionsmuster (rote Linie) der linksatrialen, endokardialen Ablation



2.3.1. Vorhofablation mit Mikrowellenenergie

In dieser Studie wurde das System AFx[®] Flex 4 der Firma Guidant GmbH & Co. Medizintechnik KG. Gießen, verwendet. Über eine Ablationssonde erfolgt die Mikrowellenablation, die eine dielektrische Erwärmung des Gewebes erzeugt [106] und damit Gewebsläsionen verursacht. Die Ablationssonde, die mit einem mikrowellenerzeugenden Generator verbunden ist, arbeitet mit einer Maximalleistung von 40 Watt und einer Frequenz von 2450 MHz, wodurch ein Feld aus hochfrequenten, elektromagnetischen Wellen generiert wird, das die Wassermoleküldipole im Gewebe in Schwingungen versetzt. Die kinetische Energie, die dabei entsteht erzeugt eine Erwärmung im ablatierten Gewebe, die zu einer Gewebsnekrose und späteren Fibrose führt.

2.3.2. Vorhofablation mit Radiofrequenzenergie

Die unipolare Radiofrequenzablation mit Kühlung der Sondenspitze Cardioblate® der Firma Medtronic GmbH, Düsseldorf, wurde alternativ eingesetzt. Bei Übertragung der Radiofrequenzenergie über die Sonde wirkt das Gewebe als elektrischer Widerstand, das damit erwärmt wird und dabei geschädigt wird. Da die Energie über die Sonde und somit über eine sehr kleine Fläche abgegeben wird entsteht eine hohe Stromdichte. Die Spitze der Sonde stellt die eine Elektrode dar, die zweite befindet sich am Rücken des Patienten. Für eine effektive endokardiale Narbe sollte eine Ablationszeit von 60 Sekunden mit einer Zieltemperatur von 70°C appliziert werden [107]. In dieser Studie wurde ein Wechselstrom mit einer Frequenz 484,2 kHz \pm 1% an 100 Ω Last durch einen Generator erzeugt und mit einer Maximalleistung von 25 Watt auf das Vorhofgewebe übertragen. Um einer Überhitzung und Karbonisierung des Endokards zu verhindern, wird die Spitze kontinuierlich gekühlt. Dadurch kann die Läsion ins Vorhofmyokard ausgedehnt werden, um eine transmurale Narbe zu erzeugen.

2.4. perioperative Therapie

Alle Patienten wurden perioperativ mit Phenprocoumon und initial überlappend mit unfraktioniertem Heparin i.v. antikoaguliert. Eine orale Antikoagulation wurde über eine Dauer von mindestens 3 Monaten (INR von 2,0 bis 3,0) verordnet. Lag nach 3 Monaten in einem Langzeit-EKG durchgehender Sinus-Rhythmus vor und ließ sich eine mechanische Vorhofaktion nachweisen, wurde die orale Antikoagulation abgesetzt. Ausgenommen waren Patienten mit mechanischer Herzklappenprothese. Die Ziel-INR lag bei Patienten mit Aortenklappenprothesen zwischen 2,5 und 3,5 und zwischen 3,0 und 4,0 bei Mitralklappenprothesen.

Die antiarrhythmische Medikation im perioperativen Verlauf erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Indikationsstellung, individuell auf die Patienten abgestimmt. Diese wurde nach Entlassung in ambulanter Betreuung fortgesetzt. Zumeist wurden die präoperativ verordneten Beta-Blocker fortgesetzt, oder es wurde ein Klasse-III-Antiarrhythmikum dazu genommen. Eine frühzeitige elektrische Kardioversion erfolgte bei erneut aufgetretenem, hämodynamisch relevantem Vorhofflimmern und symptomatischen Patienten.

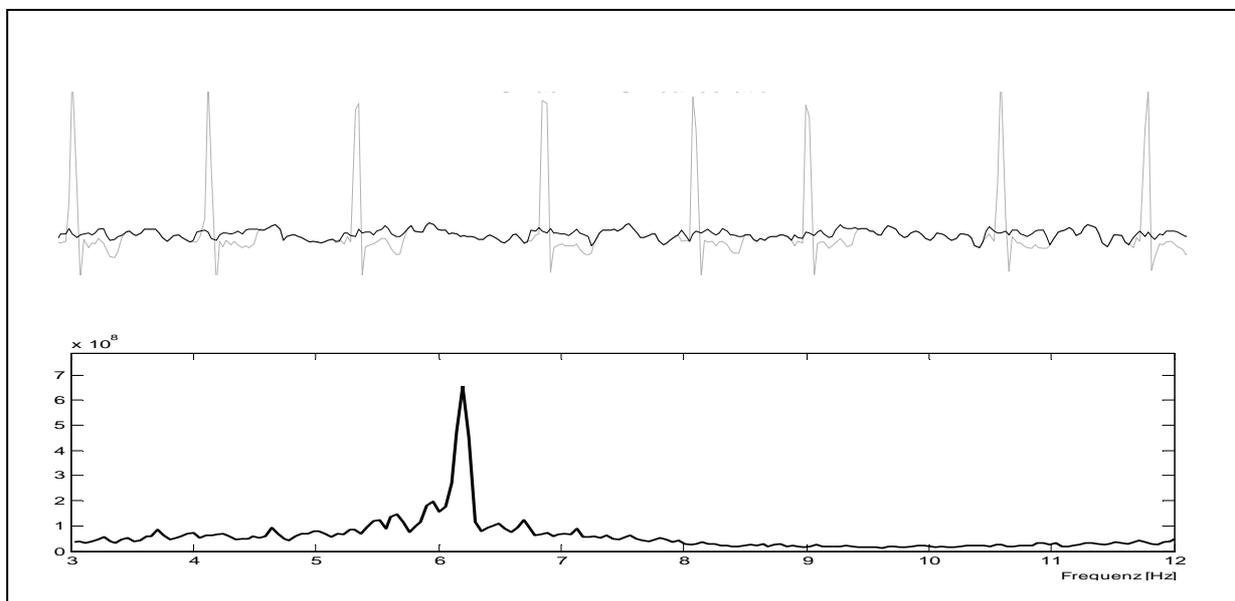
2.5. EKG und Echokardiographie

Die präoperativ aufgezeichneten Oberflächen-EKGs unseren Patientenkollektivs wurden mit dem Cardiolink[®] System aufgezeichnet und analysiert. In relaxierter supiner Position wurde von jedem Patienten über fünf Minuten ein Ekg mit den 12 Standardableitungen aufgezeichnet. Die EKGs wurden mit einer Sampling Rate von 1024 Hz digitalisiert. Da die EKGs direkt in einem Computer gespeichert wurden, konnten die Daten zu einem späteren Zeitpunkt analysiert werden. Entscheidend für die Analyse der fibrillatorischen Aktivität des Vorhofs war es, die reine atriale Aktivität herauszufiltern. Hierfür erfolgte zuerst eine sogenannten „Low- und High-pass“ Filterung, um Geräusche, Muskelartefakte und andere Einflussfaktoren herauszufiltern. Im Anschluss wurden die QRST-Komplexe subtrahiert. Die entstandenen atrialen EKG Aufzeichnungen wurden auf einen Frequenzumfang von 50 Hz beschränkt, nachdem sich gezeigt hatte, dass der durchschnittliche Frequenzumfang nicht die 25 Hz Marke übersteigt. Es erfolgte eine Spektralanalyse über eine schnelle Fourier Transformation. Anschließend wurde die Dichtheit der Power-Spektren anhand des modifizierten Periodogramms nach Welch berechnet [103]. Die resultierenden Power Spektren wurden in einer Frequenzreichweite zwischen 3 und 12 Hz (180 fibrillations/ min [fpm] bis 720 fpm) graphisch dargestellt (Siehe Abbildung 4). Der obere Graph zeigt das Ekg-Signal (graue Linie), eines Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach der Subtraktion des QRST-Komplexes. Die Verteilung wurde als unimodal angesehen, wenn sich eine Peakfrequenz bzw. als multimodal angesehen, wenn sich zwei oder mehr Peaks, mit wenigstens 50% der maximalen Amplitude zeigten. Wie in vergleichbaren Studien [11,12] wird die Peakfrequenz als atriale mittlere Frequenz in Hz ausgegeben. Diese mittlere Frequenz kann wiederum in die atriale Zykluslänge oder in Fibrillationen pro Minute (fpm) umgerechnet werden (Zykluslänge = 1/Frequenz; 1 [fpm] = 1 fibrillation/60,000 ms). Die Frequenzspektren, resultierend aus der Fourier Transformation, wurden in unserer Studie als adäquat angesehen, wenn sich ein oder zwei Peaks zeigten. Der Peak, der den zweiten Peak um 50% der maximalen Amplitude überragte wurde als dominante fibrillatorische Frequenz in die Berechnungen einbezogen. Die Patienten, die in den Aufzeichnungen keinen eindeutigen Peak zeigten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Weitere Parameter zur Beschreibung der Graphen, die durch das System berechnet wurden, waren die Signalstärke bei 90% (Peak Breite 90) und 75% (Peak Breite 75)

des Frequenzgipfels, und die Ratio, berechnet aus dem Verhältnis der Peak Breite 90 zur Peak Breite 75. Diese Daten geben genauere Informationen über die graphische Darstellung des gemessenen Frequenzspektrums. Die Breite des Graphen entspricht dem Verteilungsmuster der gemessenen Frequenzen innerhalb des fünfminütigen Aufnahmezeitraums. Eine höhere Ratio und eine niedrigere Peak Breite 90 bzw. Peak Breite 75 beschreiben einen spitzeren Graphen, und damit einen schmaleren Frequenzbereich in dem sich die gemessene Vorhofflimmerfrequenz bewegt.

Abbildung 4: graphische Darstellung der Subtraktion des QRST-Komplexes und der gemessenen fibrillatorischen Aktivität



Der Herzrhythmus in der Nachuntersuchung wurde mittels eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms bestimmt. Ein regelmäßiger atrialer Rhythmus, einschließlich Vorhofstimulation, AV-sequentieller Stimulation und vorhofgetriggelter Ventrikelstimulation werteten wir als Sinus-Rhythmus. Als persistierendes Vorhofflimmern galt ein an zwei aufeinander folgenden Nachuntersuchungen registriertes Vorhofflimmern im EKG. Bei einem erneuten Wechsel von Vorhofflimmern zu Sinus-Rhythmus in einem späteren Nachuntersuchungszeitraum wurde nicht von persistierendem Vorhofflimmern ausgegangen.

Alle Patienten erhielten präoperativ, zum Entlassungszeitpunkt und in den Nachuntersuchungen eine transthorakale Echokardiographie mit dem HP Sonos 5500 (Hewlett Packard, USA). Der linksatriale Diameter [mm] und die linksatriale Fläche [cm²]

und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser [mm] wurden in linksparasternal langer Achse und im apikalen Vierkammerblick mit den Standardtechniken erfasst. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%] wurde mit der Methode nach Simpson erfasst. Zur Anwendung kamen M-Mode und B-Bild-Verfahren sowie der transmitrale Einstrom im PW-Dopplerverfahren. Die Beurteilung der mechanischen Vorhofaktion erfolgte anhand der A-Wellen- Amplitude des transmitralen Einstromsignals [31].

2.6. Datenerhebung

Die Daten für diese Studie wurden prospektiv erfasst, wobei die Erhebung der Daten präoperativ, perioperativ, am Entlassungstag und zu den Nachuntersuchungsterminen erfolgte. Es erfolgte jeweils die Aufzeichnung eines EKGs, eine echokardiographische Untersuchung und die Erfragung allgemeiner Patientendaten und anamnestischer Daten. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert. Folgende Daten wurden präoperativ erhoben:

- Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Körperoberfläche
- Dauer des Vorhofflimmerns in Monaten
- NYHA-Klasse
- logistischer Euroscore
- Echokardiographische Daten
- Hauptdiagnosen, sowie kardiovaskuläre und allgemeine Nebendiagnosen
- Antiarrhythmische Vormedikation (Antiarrhythmika Klasse I-IV nach Vaughan Williams)
- Art der Antikoagulation (Phenprocoumon, unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin)
- Elektrokardiographische Daten, samt Herzfrequenz, QRS-Dauer und Lagetyp
- Vorhofflimmerfrequenz in Hz und fpm (Fibrillations per minute)

Präoperativ wurde für jeden Patienten der Euroscore berechnet. Euroscore steht für „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“. Anhand des Euroscores ist es möglich die operative Mortalität kardiochirurgischer Patienten zu berechnen. Zirka zwanzig tausend Patienten von 128 Krankenhäusern aus acht europäischen Ländern wurden in einen Datensatz zusammengefasst und anhand ihrer präoperativen Risikofaktoren und ihrer operativen Mortalität verglichen. Die entscheidenden

Risikofaktoren wurden zusammengefasst und ergaben so den additiven Euroscore [85, 86, 95]. Beim additiven Euroscore hat jeder Risikofaktor eine gewisse Punktzahl, die addiert werden kann, und so eine Risikoabschätzung für den einzelnen Patienten bzgl. der operativen Mortalität ergibt. Im Verlauf stellte sich heraus, dass die operative Mortalität bei Patienten mit sehr großem Risikoprofil, vor allem wenn bestimmte Risikofaktoren gemeinsam auftraten, von dem additiven Euroscore als zu gering eingeschätzt wurden. Aus diesem Grund wurde der logistische Euroscore geschaffen, der sich über eine logistische Regressionsgleichung berechnet [81, 94]. Vor allem für Patienten mit besonders vielen Risikofaktoren liefert der logistische Euroscore akkuratere Ergebnisse, weshalb wir uns dazu entschieden, diesen Score in unseren Analysen zu verwenden.

Die perioperativ erhobenen Parameter umfassten:

- Art des operativen Eingriffs, samt Operationsdauer, Aortenabklemmzeit, Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit
- Operative und postoperative Komplikationen
- Verwendete Ablationstechniken (Radiofrequenzwellen oder Mikrowellentechnik)
- Ablationsdauer in Minuten
- Elektrokardiographische Daten, samt Herzfrequenz, QRS-Dauer und Lagetyp
- Echokardiographische Daten
- Medikation bei Entlassung (Antiarrhythmika Klasse I-IV nach Vaughan Williams)
- Antikoagulation bei Entlassung (Phenprocoumon, unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin)
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Krankenhausaufenthalt

Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte bei jedem Patienten eine transthorakale echokardiographische Untersuchung und es wurde jeweils ein EKG aufgezeichnet. Anamnestische Daten, einschließlich der antiarrhythmischen Medikation wurden erfragt. Zur statistischen Auswertung wurden jeweils die letzten vorliegenden Nachuntersuchungen herangezogen. Bei einem vorliegenden Langzeit-EKG wurde dies ebenso als erfolgte Nachuntersuchung in die Studie einbezogen.

2.7. Statistische Auswertung

In unseren Analysen verwendeten wir SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences) Version 14.0 als Software für die Datenauswertung. Statistische Signifikanz wurde in allen Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ angenommen.

Zuerst erfolgte eine deskriptive Statistik, wobei für die metrischen Daten die Anzahl (n), Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, 25. Perzentile und die 75. Perzentile berechnet wurden. Die Nominalen Daten wurden in absoluten und relativen Werte angegeben.

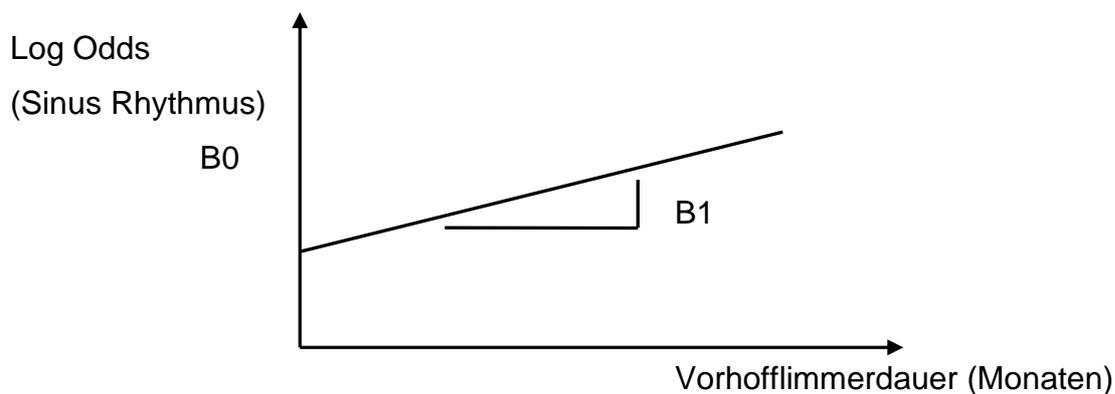
In einer ersten Analyse erfolgte eine univariate Analyse der präoperativen Merkmale auf den Erfolg der linksatrialen endokardialen Vorhofablation. Zu den präoperativen Merkmalen zählen sowohl metrische, ordinale als auch nominale Daten.

Die metrischen Daten wurden anhand des Kolmogorov-Smirnoff Index auf Normalverteilung überprüft. Die Vorhofflimmerdauer und der logistische Euroscore zeigten keine Normalverteilung und wurden deshalb mit dem u-test nach Mann und Whitney berechnet. Sonst zeigten alle übrigen Datensätze eine Normalverteilung und die Signifikanzen wurden mit dem t-test für unabhängige Stichproben berechnet. Die echokardiographischen Daten wurden als normalverteilte metrische Daten im Bezug auf ihren signifikanten Unterschied, präoperativ und im Nachbeobachtungszeitraum, mit dem t-test für abhängige Stichproben berechnet. Zum statistischen Vergleich der präoperativen mit den postoperativ erhobenen NYHA Werten verwendeten den Wilcoxon Test. Anhand des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r wurde überprüft, ob eine statistische Korrelation zwischen der Vorhofflimmerfrequenz und weiteren metrischen präoperativen Daten bestand. Zur genaueren Darstellung der Korrelationen erfolgte eine Berechnung des r^2 . Nominale Daten, die zu den präoperativen Merkmalen unseres Kollektivs zählten, waren die Haupt,- und Nebendiagnosen, und die verwendeten Ablationstechniken. Die statistische Signifikanz wurde anhand des χ^2 -Test für 2x2-Tafeln berechnet. [17, 104, 111]

Im Anschluss an die univariate Analyse führten wir eine multivariate Analyse, anhand der binären logistischen Regression durch. Dabei ist es möglich, die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses, bei mehr als einer unabhängigen Variablen zu schätzen. Statistisch gesehen wird dafür das Auftreten des Ereignisses Sinusrhythmus (1 = Sinus Rhythmus, 0 = kein Sinus Rhythmus) im Nachbeobachtungszeitraum binär kodiert. Anhand der Regressionsberechnung lässt

sich berechnen, wie sich die Konversions-Häufigkeit verändert, wenn sich z.B. der Faktor Vorhofflimmerdauer verändert. Graphisch ausgedrückt geben sie die Steigung einer Geraden eines Koordinatensystems an, in dem die Odds für die Konversion zu Sinus Rhythmus auf der y- Achse aufgetragen wird und die Vorhofflimmerdauer in Monaten auf der x-Achse aufgetragen wird. B_0 ist eine errechnete Konstante, die quasi ein gewisses Grundrisiko widerspiegelt bzw. graphische gesehen den Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse repräsentiert.

Abbildung 5 : Graphische Darstellung der logistischen Regressionsgeraden



Letzendlich stellt die logistische Regression ein statistisches Verfahren dar, das es ermöglicht, einen so komplexen Datensatz im Hinblick auf ein Ereignis wie Vorhofflimmern unter Berücksichtigung zahlreicher und durch mögliche Interaktionen geprägter Variablen zu analysieren. Anhand der Receiver-Operating-Curve ist es möglich den Vorhersagewert eines Parameters graphisch darzustellen, wobei dieser Parameter einen statistisch geringeren Vorhersagewert hat, je näher die Kurve an der Geraden verläuft. Der Hosmer-Lemeshow-Test teilt die Stichprobe in max. 10 Gruppen und überprüft die Differenzen zwischen beobachteten und erwarteten Werten. Je geringer die Differenz, umso besser die Modellanpassung [17,111].

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1. Präoperative Charakteristika

Das analysierte Patientenkollektiv bestand aus 83 Patienten, die im Zeitraum zwischen August 2004 und Dezember 2005 eine linksatriale endokardiale Vorhofablation durch Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie erhielten. 44 Patienten des Kollektivs waren männlich und 39 weiblich. Die mittels transthorakaler Echokardiographie erhobenen Daten, die mittlere Vorhofflimmerdauer und weitere demographische Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Präoperative Charakteristika des Patientenkollektivs.

	n	Mittelwert	Median	Std. Abweichung	Minimum	Maximum	25. Perzentile	75. Perzentile
Alter (Jahre)	83	68,7	68	8,73	40	88	63	76
Größe (cm)	83	168,9	169	10,09	147	192	162	177
Gewicht (kg)	83	77,5	76	14,37	51	120	70	86
Körperoberfläche (m²)	81	1,9	1,9	0,21	1,4	2,4	1,7	2,1
logistischer Euroscore	83	9,1	6,6	10,38	1,3	61,6	3,3	9,6
Vorhofflimmerdauer (Monate)	77	55,3	24	85,05	1	504	6	60
LA Größe (mm)	77	49,8	48	9,06	32	79	44	54,5
LA Fläche (cm²)	66	29,6	28,4	9,15	13,6	56,6	21,9	35
LVEF (%)	82	49,9	50	11,35	20	73	41,7	60
LVEDD (mm)	41	53,5	54	7,60	35	71	49	57,5

LA Größe = linksatrialer systolischer Durchmesser

LA Fläche = die linksatriale systolische Fläche

LVEF = die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser

Bei einem Teil des Patientenkollektivs (n=74) bestand eine Herzinsuffizienz, deren Schweregrad anhand der Klassifikation der New York Heart Association eingeteilt wurde. (NYHA II n= 46, NYHA III n=25, NYHA IV n=3). In Tabelle 2 sind die kardialen Erkrankungen und Begleiterkrankungen des analysierten Kollektivs dargestellt.

Tabelle 2: Kardiale Erkrankungen und Begleiterkrankungen

Diagnosen	n	%
<i>Mitralklappenerkrankungen</i>	42/83	50,6
Mitralklappeninsuffizienz	29/42	69
Mitralklappenstenose kombiniert mit Mitralklappeninsuffizienz	13/42	31
<i>Aortenklappenerkrankungen</i>	21/83	25,3
Aortenklappenstenose	13/21	62
Aortenklappeninsuffizienz	2/21	9,5
Aortenklappenstenose kombiniert mit Aortenklappeninsuffizienz	6/21	28,5
<i>Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	5/83	6
<i>Koronare Herzerkrankung</i>	43/83	51,8
<i>Arterielle Hypertonie</i>	64/83	77,1
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	56/83	67,5
<i>Diabetes mellitus</i>	30/83	36,1
<i>Hyperlipoproteinämie</i>	44/83	53
<i>Nikotinabusus</i>	28/83	33,7
<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</i>	19/83	22,9
<i>Zerebrale thrombembolische Ereignisse</i>	19/83	22,9
Apoplex	16/19	84,2
Transitorische ischämische Attacke	3/19	15,8
<i>Z.n. elektrischer Kardioversion</i>	7/83	8,4

Die präoperative antiarrhythmische Medikation des Patientenkollektivs ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Die präoperative antiarrhythmische Medikation

Medikation	Häufigkeit	%
<i>Beta-Blocker</i>	65/83	78,3
<i>Digitalisglykoside</i>	38/83	46,3
<i>Amiodaron</i>	1/83	1,2
<i>Verapamil</i>	8/83	9,8
<i>Diltiazem</i>	1/83	1,2
<i>Keine antiarrhythmische Medikation</i>	6/83	7,2

3.1.2. Perioperativer Verlauf

Alle Patienten des analysierten Kollektivs wurden mit der linksatrialen endokardialen Vorhofablation durch Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie, begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff, behandelt. Die durchgeführten operativen Eingriffe sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Sechs Patienten erhielten eine Re-Operation, bestehend aus Mitralklappenrekonstruktion (n = 1), Mitralklappenersatz kombiniert mit einer koronaren Revaskularisation (n = 3), Aortenklappenersatz (n = 1) und isolierte Koronarrevaskularisation (n = 1).

Tabelle 4: Operative Eingriffe

Operative Eingriffe	N	in %
<i>Mitralklappeneingriffe gesamt</i>	38	45,8
MKR isoliert	5	6
MKR kombiniert mit ACVB/ TKR/ sonstigem	6	7,2
MKE isoliert	16	19,4
MKE kombiniert mit ACVB/ TKR/ sonstigem	11	13,2
<i>Aortenklappeneingriffe gesamt</i>	17	20,5
AKE isoliert	15	18,1
AKE kombiniert mit ACVB/sonstigem	2	2,4
<i>Aorten-Mitralklappeneingriffe gesamt</i>	4	4,8
AKE + MKR mit/ohne ACVB	1	1,2
AKE + MKE mit/ohne ACVB	3	3,6
<i>Koronarrevaskularisation isoliert</i>	23	27,7
<i>Aorta-ascendens-Ersatz</i>	1	1,2
Gesamt	83	100

ACVB = Aortokoronarer Venenbypass

MKE = Mitralklappenersatz

TKR = Trikuspidalklappenrekonstruktion

AKE = Aortenklappenersatz

MKR = Mitralklappenrekonstruktion

Insgesamt 29 Patienten (34,9%) wurden mit Mikrowellenenergie und 54 Patienten (65,1%) mit Radiofrequenzenergie vorhofabladiert. Weitere perioperative Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Die perioperativ gemessenen Parameter.

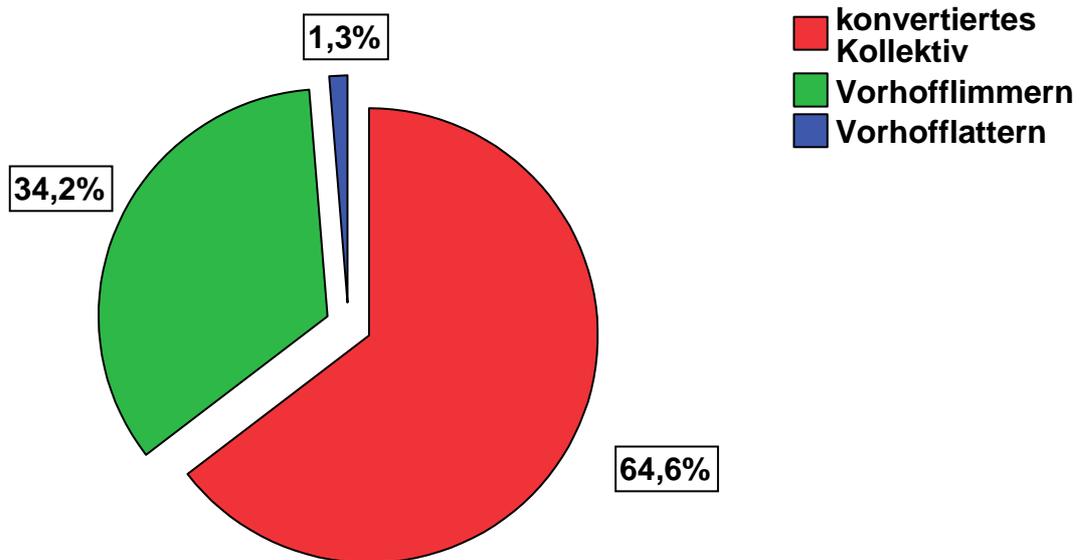
Perioperative Daten	n	Mittelwert	Median	Standard Abweichung	Minimum	Maximum	25. Perzentile	75. Perzentile
Operationsdauer (Minuten)	81	210,3	195	51,17	130	425	175	232,5
Kardiopulmonale Bypasszeit (Minuten)	83	113,4	101	39,06	60	293	91	131
Aortenabklemmzeit (Minuten)	83	83,1	77	28,98	42	189	62	98
Respiratorzeit (Stunden)	70	14,5	12,2	8,36	0,5	48	10	17
Zeit auf Intensivstation (Tage)	79	5,1	1	11,11	0	83	1	4
Stationärer Aufenthalt (Tage)	77	15,3	12	10,28	4	52	8	18

Während des postoperativen Krankenhausaufenthalts starben insgesamt vier Patienten. Zwei Patienten starben an einem septischen Multiorganversagen bei Mediastinitis (n = 1) und nosokomialer Pneumonie (n = 1), ein Patient starb aufgrund eines kardiogenen Schocks bei Myokardinfarkt und ein Patient starb an einem Multiorganversagen bedingt durch ein hepatorenales Syndrom. Kein Tod war ablationsbedingt. Perioperativ entwickelten zwei Patienten ein zerebrales thrombembolisches Ereignis, einen Mediainfarkt am ersten postoperativen Tag und einen Infarkt am Boden des Sulcus centralis am zweiten postoperativen Tag, ein Patient musste wegen tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern elektrisch kardiovertiert werden. Zwei Patienten wurden aufgrund erhöhter Drainageverluste

rethorakotomiert. Ein Perikarderguss wurde operativ entlastet und ein Patient wurde aufgrund eines Perikardergusses punktiert. Vier Patienten wurden aufgrund einer akuten Niereninsuffizienz intermittierend dialysiert.

Jeder Patient, der zum Entlassungszeitpunkt einen regelmäßigen Vorhofrhythmus im EKG zeigte, wurde zum konvertierten Kollektiv gezählt. 48 Patienten zeigten Sinus-Rhythmus und drei Patienten, die aufgrund bradykarder Herzrhythmusstörungen postoperativ einen Herzschrittmacher implantiert bekamen, einen regelmäßigen Vorhofrhythmus: vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation (n=1), Vorhofstimulation (n=1), AV-sequentielle Stimulation (n=1). Sie wurden zum konvertierten Kollektiv gezählt. In dem nicht konvertierten Kollektiv hatten 27 Patienten Vorhofflimmern und ein Patient Vorhofflattern. Die Herzfrequenz lag im Durchschnitt bei $79,5 \pm 14,50$ Schlägen pro Minute und die QRS-Breite bei $99,1 \pm 24,90$ ms.

Abbildung 6 : Herzrhythmen zum Entlassungszeitpunkt



Von den Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt Sinus-Rhythmus im EKG hatten, zeigten 13 Patienten (10,2 %) ein biphasisches Flußprofil des transmitralen Einstroms im transthorakalen Echokardiogramm. Die E-Welle hatte eine durchschnittliche Größe von $137,2 (\pm 37,92)$ mm und die A-Welle $60,4 (\pm 22,30)$ mm.

Die antiarrhythmische Medikation zum Entlassungszeitpunkt ist in Tabelle 6 aufgezeichnet.

Tabelle 6: Die postoperative antiarrhythmische Medikation

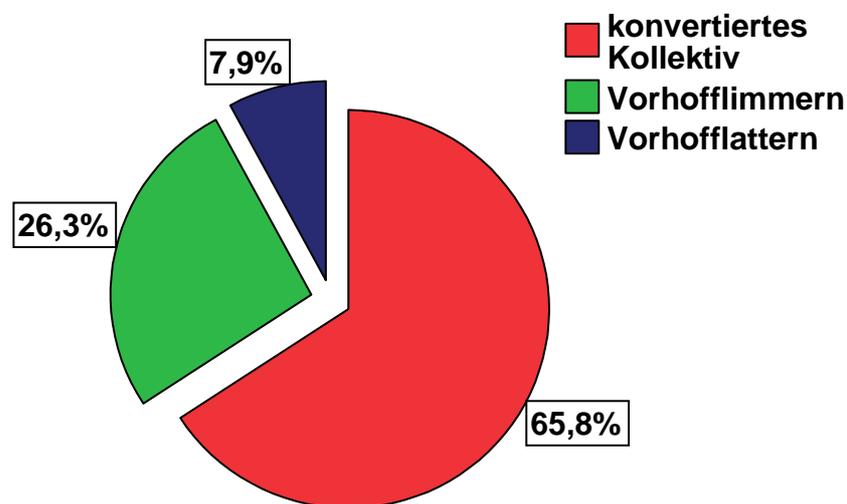
Medikation	Häufigkeit	%
<i>Beta Blocker</i>	<i>58/79</i>	<i>73,4</i>
<i>Digitalisglykoside</i>	<i>33/79</i>	<i>41,8</i>
<i>Amiodaron</i>	<i>10/79</i>	<i>12,7</i>
<i>Verapamil</i>	<i>1/79</i>	<i>1,2</i>
<i>Diltiazem</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>Keine antiarrhythmische Medikation</i>	<i>7/79</i>	<i>8,9</i>

3.1.3. Verlauf im Nachbeobachtungszeitraum

Zur Nachuntersuchung erschienen innerhalb der ersten sechs Monate 76 Patienten. Drei Patienten lehnten eine Nachuntersuchung ab.

Die Patienten wurden nach durchschnittlich $5,2 \pm 1,92$ Monaten nachuntersucht. Die Patienten zeigten Sinus Rhythmus (n = 48), Vorhofflimmern (n = 20), und Vorhofflattern (n = 6) im EKG. Zwei Patienten zeigte eine AV-sequenzielle Stimulation (n = 1) und eine vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation (n = 1) im EKG. Beide Patienten zählten wir zum konvertierten Kollektiv.

Abbildung 7: Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung



Aus dem Kollektiv der konvertierten Patienten wurden drei Patienten bei tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern im Nachbeobachtungszeitraum erfolgreich elektrisch kardiovertiert. Aufgrund eines intermittierenden symptomatischen AV-Blocks erfolgte die Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers (n = 1) und aufgrund einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion nach den MADIT II Kriterien die Implantation eines AICD (automatic implantable cardioverter defibrillator) zur Primärprophylaxe (n = 1). Vier Patienten des konvertierten Kollektivs verspürten kurze Episoden von Herzrasen. Es traten keine thrombembolischen Ereignisse auf. Aus dem nicht-konvertierten Kollektiv wurde ein Patient erfolglos elektrisch kardiovertiert, weitere drei Patienten gaben an, Herzrasen verspürt zu haben und ein Patient entwickelte einen Thrombus im linken Herzhohr, aber ohne ein embolisches Ereignis.

Das konvertierte Patientenkollektiv zeigte folgende Einteilung der NYHA Klassifikation: NYHA I n=4 (8,7 %), NYHA II n=35 (76,1 %), NYHA III n=7 (15,2 %). Das nicht konvertierte Patientenkollektiv zeigte folgende Einteilung der NYHA Klassifikation NYHA II n=15 (65,2 %), NYHA III n=8 (34,8 %). Im Wilcoxon-Test für abhängige nichtparametrische Variablen zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) zwischen den präoperativen und postoperativen NYHA Werten.

Die echokardiographisch erhobenen Parameter des konvertierten Patientenkollektivs und des nicht konvertierten Patientenkollektivs sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: echokardiographische Parameter im Nachbeobachtungszeitraum des konvertierten Kollektivs und des nicht konvertierten Kollektivs

Echoparameter	konvertiertes Kollektiv	nicht- konvertiertes Kollektiv	p
LA Größe	42,3 ± 6,75*	46,8 ± 8,22**	0,043
LA Fläche	27,2 ± 6,24	28,2 ± 4,72	0,595
LVEF	50,1 ± 11,45	49,6 ± 12,98	0,862
LVEDD	55,1 ± 11,46	52,9 ± 9,75	0,550

LA Größe = linksatrialer systolischer Durchmesser

LA Fläche = die linksatriale systolische Fläche

LVEF = die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser

* präoperative und postoperative Vorhofgröße des konvertierten Kollektivs im Vergleich ($p = 0,001$)

** präoperative und postoperative Vorhofgröße des nicht-konvertierten Kollektivs im Vergleich ($p = 0,07$)

Sowohl für das konvertierte als auch das nicht-konvertierte Kollektiv, erfolgte ein statistischer Vergleich der präoperativen mit den im Nachbeobachtungszeitraum erhobenen echokardiographischen Werten anhand des t-test für abhängige Stichproben. Für den linksatrialen systolischen Durchmesser zeigten sich für das konvertierte Kollektiv (* $p = 0,001$) signifikante Werte und für das nicht-konvertierte Kollektiv (** $p = 0,07$) ein Trend zur Signifikanz. Die übrigen echokardiographischen Parameter zeigten keine signifikanten Werte.

Aus dem konvertierten Kollektiv zeigten 35 Patienten im transthorakalen Echokardiogramm eine mechanische Vorhofaktion (73%). Die E-Welle lag im Durchschnitt bei $133,1 \pm 39,68$ mm und die A-Welle bei $60,9 \pm 25,32$ mm.

In Tabelle 8 ist die antiarrhythmische Medikation im Nachbeobachtungszeitraum aufgezeigt, bestehend aus Beta-Blocker, Digitalisglykoside, Verapamil und Klasse-III-Antiarrhythmika (Sotalol [n = 6] und Amiodaron [n = 10]). Bei sechs Patienten wechselte die antiarrhythmische Medikation mehrfach, so dass hier keine sinnvollen Angaben im Nachbeobachtungszeitraum möglich waren.

Tabelle 8: antiarrhythmische Medikation im Nachbeobachtungszeitraum

Medikation	Häufigkeit	%
<i>Beta Blocker</i>	<i>50/70</i>	<i>71,4</i>
<i>Digitalisglykoside</i>	<i>20/70</i>	<i>28,6</i>
<i>Klasse III Antiarrhythmika</i>	<i>16/70</i>	<i>22,9</i>
<i>Verapamil</i>	<i>1/70</i>	<i>1,4</i>
<i>Diltiazem</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>Keine antiarrhythmische Medikation</i>	<i>7/70</i>	<i>10</i>

3.2. Fibrillatorische Aktivität

3.2.1. Untersuchung der fibrillatorischen Aktivität aus dem Oberflächen EKG

Bei Insgesamt 87 Patienten wurden präoperativ EKGs aufgezeichnet, von denen 83 EKGs in die Studie einbezogen wurden. Vier EKGs mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da die mittlere Vorhofflimmerfrequenz nicht eindeutig bestimmt werden konnte.

Fünf EKGs aus dem Studienkollektiv wiesen mehrere Gipfel an Vorhofflimmerfrequenzen auf, wurden jedoch in die Studie miteinbezogen. Die Einschlusskriterien wurden bereits im Methodenteil erklärt. Bei 75 Patienten verwendeten wir die Daten aus Ableitung V1, bei 5 Patienten die Ableitung V2 und bei 3 Patienten die Ableitung II, da diese eine eindeutige Vorhofflimmerfrequenz zeigten. Die mittlere Vorhofflimmerfrequenz des Patientenkollektivs lag bei einer Vorhofflimmerfrequenz von $387 \pm 49,7$ (Median = 396) fpm. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 8 und der Boxplot in Abbildung 9 wiedergegeben.

Abbildung 8: Histogramm der analysierten Flimmerfrequenzen des gesamten Patientenkollektivs

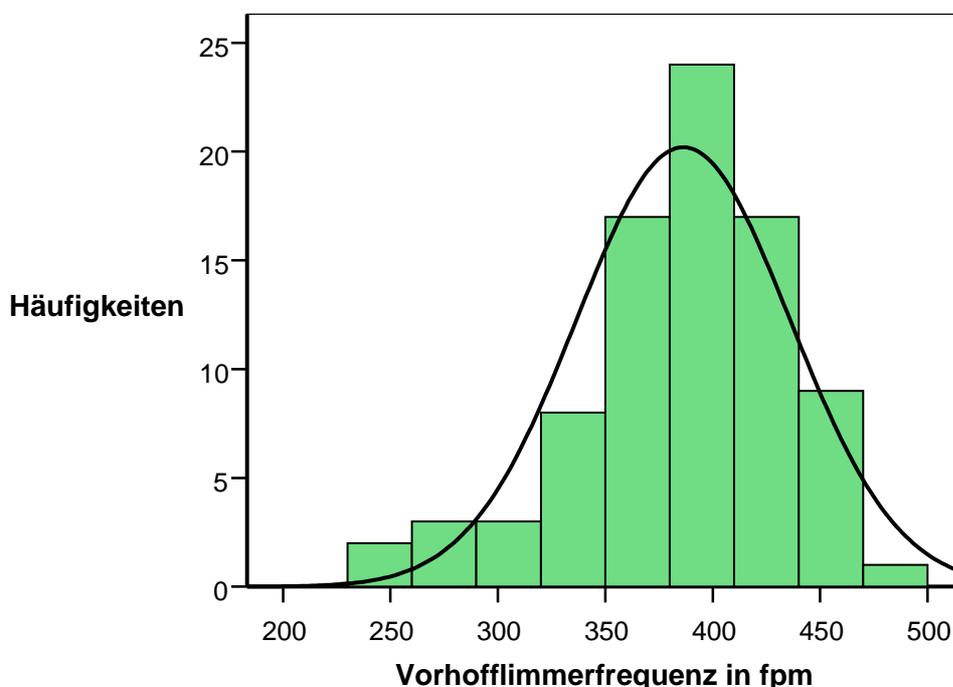
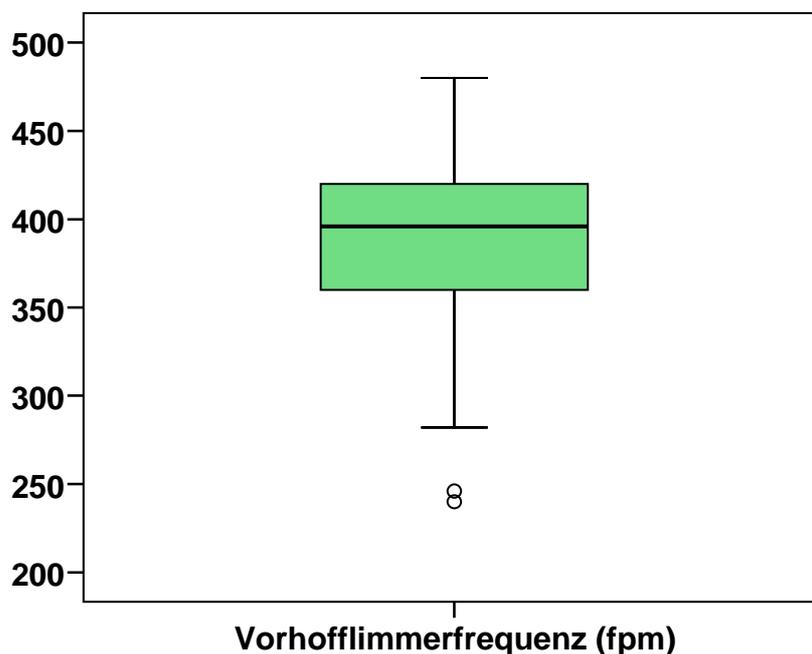


Abbildung 9: Boxplot der analysierten Flimmerfrequenz des gesamten Kollektivs



In Tabelle 9 sind weitere Daten der berechneten Graphen der fibrillatorischen Aktivität aufgezeigt.

Tabelle 9: Charakteristika der fibrillatorischen Aktivität

	n	Mittelwert	Median	Standard Abweichung	Minimum	Maximum	25. Perzentile	75. Perzentile
Mittlere Flimmerfrequenz (fpm)	83	386,9	396	49,8	240	480	360	420
Zykluslänge (ms)	83	158,4	152,5	24,1	126	253	143	168
Peak Breite 90 (Hz)	83	0,1	0,1	0,1	0,1	0,6	0,1	0,2
Peak Breite 75 (Hz)	83	0,3	0,2	0,2	0,1	1,1	0,1	0,4
Ratio (Peak Breite 90/ Peak Breite 75)	83	0,5	0,5	0,3	0,1	1,0	0,3	0,7

Die Konfiguration der Frequenzspektren bzw. Frequenzgipfel wies keine statistisch signifikanten Korrelationen zur mittleren Vorhofflimmerfrequenz auf. Die Korrelationen (r ; r^2) sind in Tabelle 10 aufgetragen.

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (r ; r^2) weiterer Charakteristika der Graphen mit der Vorhofflimmerfrequenz

EKG-Parameter	r	r²	p
Peak Breite 90	-0,027	0,000729	0,805
Peak Breite 75	-0,038	0,001444	0,730
Ratio (Peak Breite 90/ Peak Breite 75)	-0,143	0,020449	0,196

3.2.2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der fibrillatorischen Aktivität und den präoperativen Charakteristika

Die präoperativ erhobenen metrischen Daten wurden auf signifikante Korrelationen zu den gemessenen Vorhofflimmerfrequenzen untersucht. Die Korrelationskoeffizienten (r ; r^2) mit dem Signifikanzniveau sind in Tabelle 11 dargestellt.

Die kardialen Erkrankungen des Patientenkollektivs hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Vorhofflimmerfrequenz: Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,34$), Mitralklappenstenose ($p = 0,65$), Aortenklappeninsuffizienz ($p = 0,82$), Aortenklappenstenose ($p = 0,62$), koronare Herzerkrankung ($p = 0,82$). Die Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie ($p = 0,38$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,22$), Hyperlipoproteinämie ($p = 0,24$), Nikotinabusus ($p = 0,52$) und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen ($p = 0,18$) zeigten ebenso keine Signifikanzen. Die Diagnose Diabetes mellitus zeigte einen p -Wert von 0,03. Patienten mit Diabetes Mellitus hatten eine Vorhofflimmerfrequenz von $371,6 \pm 55,1$ fpm und ohne Diabetes Mellitus $396 \pm 45,2$ fpm.

Die antiarrhythmische Medikation mit Digitalisglykosiden ($p = 0,318$) und Verapamil ($p = 0,685$) zeigte keine signifikanten Einflüsse. Die Medikation mit Amiodaron oder

Diltiazem hatte jeweils nur ein Patient und wurde deshalb aus der Analyse ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv (n = 6) ohne eine antiarrhythmische Medikation zeigte eine niedrigere mittlere Flimmerfrequenz (349 fpm ± 81,6) als das Patientenkollektiv mit antiarrhythmischer Medikation (390 fpm ± 45,94) mit einem Signifikanzniveau von p = 0,05.

Tabelle 11: Untersuchung der Korrelationen zwischen mittlerer Flimmerfrequenz und präoperativer metrischer Daten.

Präoperative Charakteristika	r	r²	p
Alter (Jahre)	-0,235	0,055225	0,032
Größe (cm)	0,013	0,000169	0,907
Gewicht (cm)	-0,083	0,006889	0,456
Körperoberfläche (m²)	-0,052	0,002704	0,645
Vorhofflimmerdauer (Monate)	-0,055	0,003025	0,637
LA Größe (cm)	0,094	0,008836	0,418
LA Fläche (cm²)	0,068	0,007396	0,588
LVEF (%)	-0,044	0,001936	0,696
LVEDD (mm)	0,117	0,013689	0,467
Log. Euroscore	-0,236	0,055696	0,032

LA Größe = linksatrialer systolischer Durchmesser

LA Fläche = die linksatriale systolische Fläche

LVEF = die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

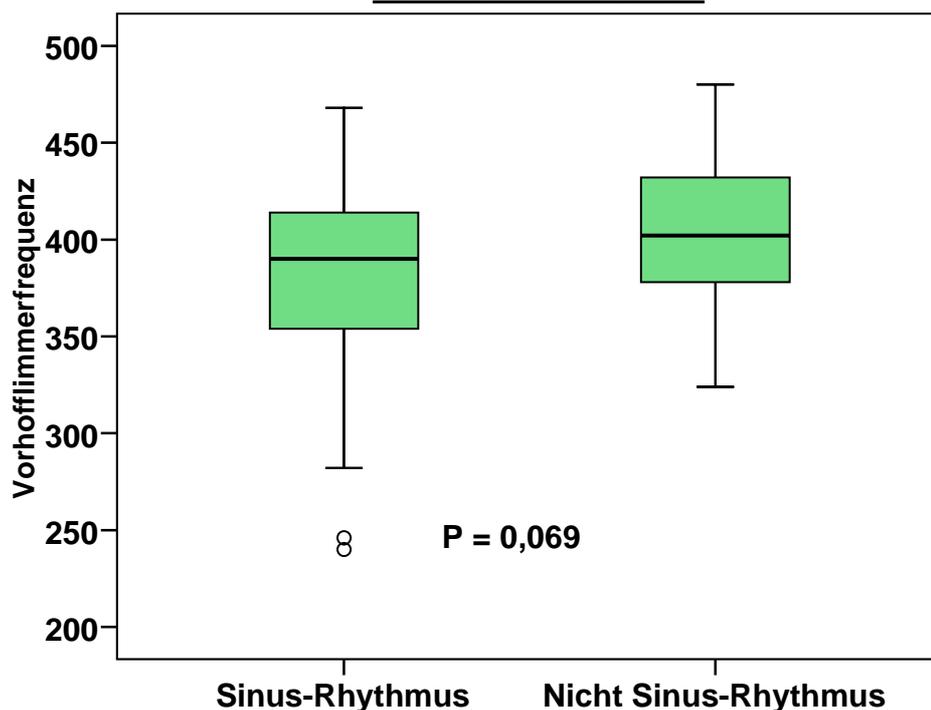
LVEDD = der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser

Log. Euroscore = logistischer Euroscore

3.2.3. Untersuchung der fibrillatorischen Aktivität und Sinus-Rhythmus-Konversion

Im Nachbeobachtungszeitraum wurden die Daten von insgesamt 76 Patienten, die ein auswertbares EKG aufwiesen, in unsere Studie eingeschlossen. 50 (65,8%) Patienten (Sinus-Rhythmus n=48, vorhofgetriggerte Ventrikelstimulation n=1, av-sequentielle Stimulation n=1) wurden zum konvertierten Patientenkollektiv gezählt und weitere 26 (34,2%) Patienten (Vorhofflimmern n=20, Vorhofflattern n=6) wurden zu dem nicht-konvertierten Patientenkollektiv gezählt. Das konvertierte Patientenkollektiv zeigte präoperativ eine durchschnittliche Vorhofflimmerfrequenz von $382,5 \pm 50,61$ fpm, mit einem Minimum von 240 fpm und einem Maximum von 468 fpm. Das nicht konvertierte Patientenkollektiv zeigte einen Mittelwert von $402,2 \pm 39,99$ fpm, mit einem Minimum von 324 und einem Maximum von 480 fpm. Abbildung 9 zeigt die Boxplots für das konvertierte und nicht-konvertierte Kollektiv im Vergleich. Vergleicht man die Vorhofflimmerfrequenzen der beiden Patientenkollektive, so zeigt sich ein Trend zur Signifikanz mit einem p-Wert von 0,069. Die weiteren Parameter zur Beschreibung der Frequenzspektren wie die Peak Breite 90 ($p = 0,982$), die Peak Breite 75 ($p = 0,661$) und die Ratio (Peak Breite 90/ Peak Breite 75) ($p = 0,371$) hatten keinen signifikanten Wert für die Konversion in den Sinus-Rhythmus.

Abbildung 10: Boxplots der Vorhofflimmerfrequenzen der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten



3.3. Untersuchung von Determinanten der Sinus-Rhythmus-Konversion

3.3.1. Univariate Analyse

Da sich in unseren Untersuchungen zeigte, dass die Vorhofflimmerfrequenz schwach mit dem Erfolg der chirurgische Behandlung perisistierenden Vorhofflimmerns assoziiert ist, wollten wir weitere Faktoren auf ihren Einfluss auf die Sinus-Rhythmus Konversion untersuchen. Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung, bzw. den Median in Klammern, und die Signifikanzen, der präoperativ erhobenen Daten des Patientenkollektivs, für das konvertierte Patientenkollektiv und das nicht-konvertierte Patientenkollektiv.

Tabelle 12: Präoperative Daten der konvertierten und nicht-konvertierten Patientenkollektive inklusive Signifikanzniveau

Klinische Daten	Konvertiertes Patientenkollektiv	Nicht-konvertiertes Patientenkollektiv	p
Alter (Jahre)	66,9 ± 8,99	70,7 ± 8,06	0,078
Größe (cm)	169,6 ± 9,95	168,7 ± 11,62	0,710
Gewicht (kg)	79,4 ± 16,18	76,4 ± 15,46	0,429
Körperoberfläche (cm²)	1,9 ± 0,23	1,9 ± 0,24	0,636
NYHA	2	2	0,886
Log. Euroscore	7,2 ± 8,23 (35,7)	10,3 ± 8,73 (47,1)	0,036
Vorhofflimmerdauer (Monate)	27,6 ± 35,83 (31)	103,3 ± 126,10 (47,5)	0,002
LA Größe (mm)	49,2 ± 8,58	51,1 ± 10,70	0,412
LA Fläche (cm²)	28,2 ± 8,66	33,3 ± 10,01	0,048
LVEF (%)	50,3 ± 10,90	51,1 ± 12,58	0,756
LVEDD (cm)	52,8 ± 6,92	55,2 ± 9,36	0,388

LA Größe = linksatrialer systolischer Durchmesser

LA Fläche = die linksatriale systolische Fläche

LVEF = die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD = der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser

Log. Euroscore = logistischer Euroscore

Die kardialen Erkrankungen des Patientenkollektivs hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Konversionsrate. Weder für die Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,459$), für die Mitralklappenstenose ($p = 0,200$), die Aortenklappeninsuffizienz ($p = 0,657$), die Aortenklappenstenose ($p = 0,100$), noch für die koronare Herzerkrankung ($p = 0,100$) ergaben sich signifikante Unterschiede.

Für die Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs ergaben sich folgende Werte: arterielle Hypertonie ($p = 0,566$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,211$), Hyperlipoproteinämie ($p = 0,155$), Nikotinabusus ($p = 0,073$), chronisch obstruktive Lungenerkrankung ($p = 0,387$) und Diabetes mellitus ($p = 0,616$).

16 Patienten des konvertierten Patientenkollektivs wurden mit der Mikrowellen- und 36 Patienten mit der Radiofrequenztechnik ablatiert. Aus dem nicht konvertierten Patientenkollektiv wurden 10 Patienten mit Mikrowellen- und 16 mit der Radiofrequenztechnik ablatiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,612$) für die beiden Ablationstechniken.

Die durchschnittliche Ablationszeit des konvertierten Patientenkollektivs betrug $11,7 \pm 1,81$ Minuten und die des nicht konvertierten Patientenkollektivs $12 \pm 2,08$ Minuten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die beiden Kollektive bezüglich der Ablationszeit ($p = 0,661$).

In Abbildung 11, 12 und 13 sind die Boxplots der Vorhofflimmerdauer, des logistischen Euroscore und der linksatrialen systolischen Fläche des konvertierten und nicht-konvertierten Patientenkollektivs zur Darstellung der parametrischen Verteilung der Werte graphisch dargestellt.

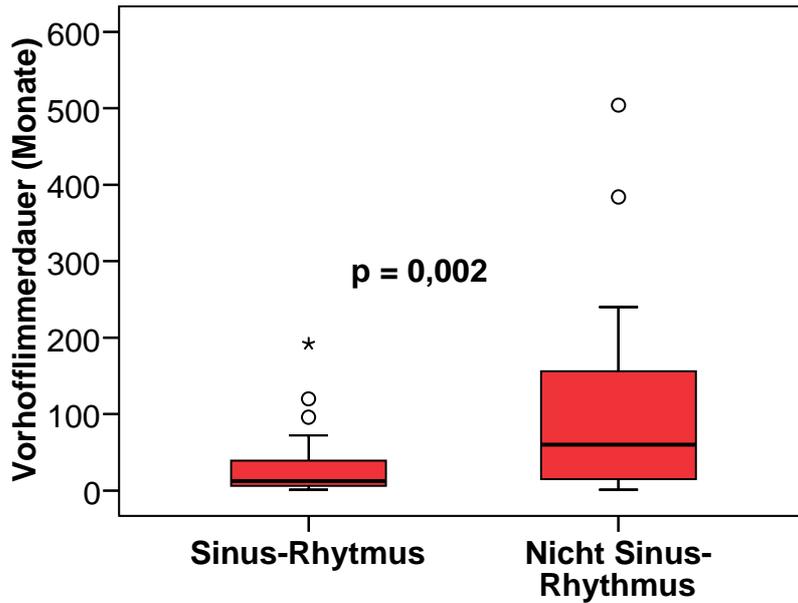


Abbildung 11: Boxplots der Vorhofflimmerdauer der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten

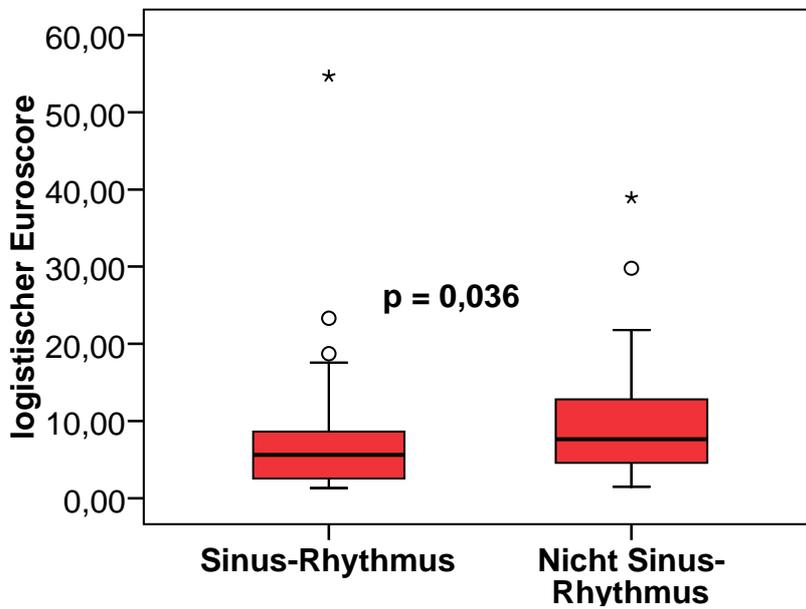


Abbildung 12: Boxplots des logistischen Euroscore der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten

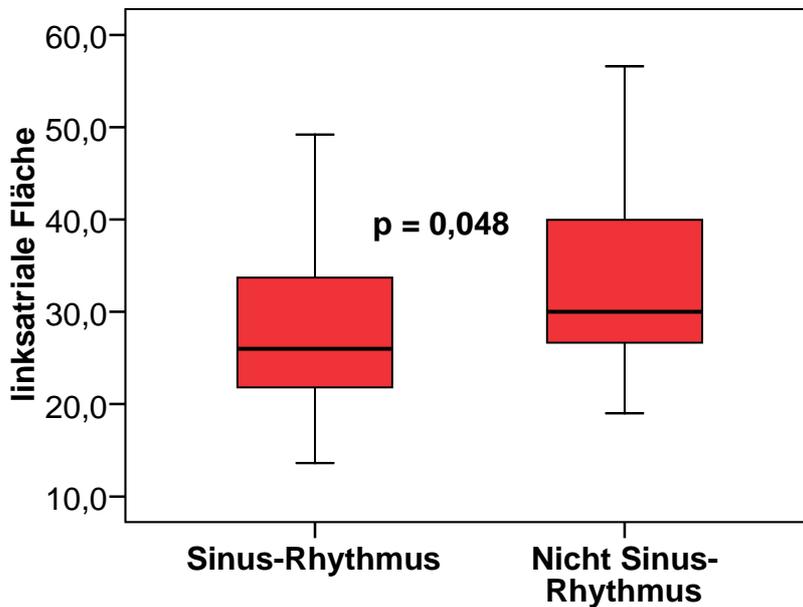


Abbildung 13: Boxplots der systolischen linksatrialen Fläche der konvertierten und nicht-konvertierten Patienten

3.3.2. Ergebnisse der multivariaten Analyse

Nachdem sich die präoperativen Parameter Vorhofflimmerdauer, linksatriale systolische Fläche und logistischer Euroscore in der univariaten Analyse als Parameter für die Sinus-Rhythmus-Konversion durch die linksatriale Vorhofablation auszeichneten, untersuchten wir diese Parameter mittels der binär logistischen Regression. Die Vorhofflimmerfrequenz zeigte in unseren Berechnungen einen Trend zur Signifikanz, weshalb auch dieser Parameter in unsere Berechnungen einbezogen wurde.

Wir schlossen alle vier Parameter in die Berechnung ein und es zeigte sich, dass nur die Vorhofflimmerdauer von dem System als unabhängiger Prädiktor für die erfolgreiche Konversion zum Sinus-Rhythmus erkannt wurde. Das Anfangsmodell erhält durch die Zunahme der Vorhofflimmerdauer eine höchst signifikante Verbesserung. Die übrigen präoperativen Parameter wurden nicht in das Modell einbezogen.

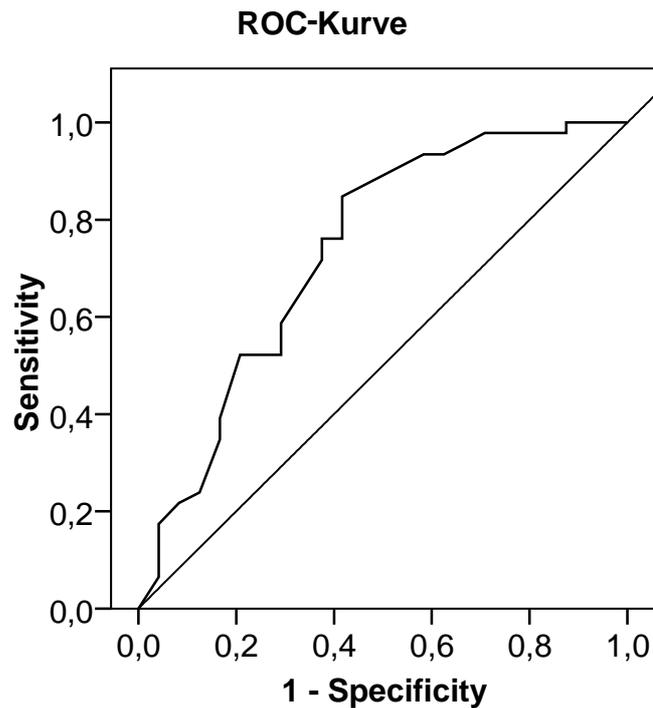
Table 13: Logistische Regression für die Parameter logistischer Euroscore, linksatriale Fläche, Vorhofflimmerfrequenz und Vorhofflimmerdauer

Parameter	Exp(B) = Odds ratio	95% KI für Exp (B)	p
Vorhofflimmerdauer	1,021	1.006 -1.037	0,007
Linksatriale Fläche	1,040	0,970 – 1,116	0,267
Logistischer Euroscore	1,054	0,968 – 1,148	0,229
Vorhofflimmerfrequenz	1,017	0,998 – 1,036	0,077
Konstante	0,235		0,000

Von den beobachteten 37 Patienten mit Sinus-Rhythmus in der Nachbeobachtung wurden durch den Test 35 der Patienten als richtig vorhergesagt, was einer Sensitivität von 94,6 % entspricht. Von den Patienten, die in der Nachbeobachtung keinen Sinus-Rhythmus aufwiesen, sagt die Vorhofflimmerdauer 7 von insgesamt 19 Patienten als nicht-Konvertierte vorher, und entspricht somit einer Spezifität von 36,8%. Insgesamt wurden 42 von 56 Patienten korrekt vorhergesagt, was einer Genauigkeit von 75,0% entspricht. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 74,5% und der negativ prädiktive Wert bei 77,8% für das errechnete Modell.

Abbildung 14 zeigt die Receiver-Operating-Kurve (ROC) für die Vorhofflimmerdauer als Prädiktor der erfolgreichen Sinus-Rhythmus-Konversion. Die Fläche unter der Kurve ergab einen Wert von $0,735 \pm 0,067$ (Konfidenzintervall $0,603 - 0,867$) bei einem p-Wert von 0,001.

Abbildung 14: ROC-Kurve für die Vorhofflimmerdauer als Prädiktor der Sinus-Rhythmus-Konversion



Für das errechnete Modell ergibt sich anhand des Hosmer-Lemeshow-Tests eine geringe Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Werten ($p = 0,136$; $\chi^2 = 12,35$).

4. Diskussion

4.1. Die fibrillatorische Aktivität

In dieser Studie analysierten wir die fibrillatorische Aktivität bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern vor einem kardiochirurgischen Eingriff mit begleitender linksatrialer endokardialer Vorhofablation. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, über Oberflächen-EKGs die fibrillatorische Aktivität von Vorhofflimmern zu erfassen. Die dabei gemessenen Frequenzen zeigen vergleichbare Ergebnisse zu den endokardial abgeleiteten atrialen Zykluslängen [47, 54, 91]. In unseren Studien lieferten vorrangig die Ableitungen V1, aber auch die Ableitungen V2 (n = 5) und II (n = 3) eindeutige Graphen zur Bestimmung der Vorhofflimmerfrequenz. Die Brustwandableitungen zeigen anatomisch die größte Nähe zu den Vorhöfen und die Ableitung II verläuft als Vektor durch die Vorhöfe. Die Brustwandableitungen V3 bis V6 liefern deshalb keine eindeutigen Vorhofflimmerfrequenzen, wie sich in den Studien von Pehrson et al. [91], Holm et al. [54] und Grubitzsch et al. [47] zeigte. Nach den Studien von Holm et al. [54] ist eine Aufzeichnungsdauer von fünf Minuten ausreichend um die mittlere fibrillatorische Aktivität zu erheben. Fünf unserer Patienten zeigten in der graphischen Darstellung zwei Frequenzhäufigkeiten. Wie bereits in dem Material und Methodenteil erläutert, wurde der Wert als mittlere Vorhofflimmerfrequenz in die Studie miteinbezogen, der den zweiten Gipfel um 50% der maximalen Amplitude überragte. Multiple Graphen können möglicherweise durch Frequenzüberlagerungen verschieden schnell kreisender Erregungen entstehen [54].

Bollmann et al. [16] verglichen die Langzeit-EKGs von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern und stellten fest, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine allgemein höhere Vorhofflimmerfrequenz aufweisen, als Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigten in bisherigen Studien [8, 10, 11, 13, 55, 56, 79, 91, 97] zumeist Vorhofflimmerfrequenzen, die in einem höheren Bereich des Spektrums angesiedelt sind. Das von uns analysierte Kollektiv bestand nur aus Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, womit die von uns erhobenen Vorhofflimmerfrequenzen in dem erwarteten höheren Frequenzspektrum lagen.

Elektrophysiologisch handelt es sich beim persistierenden Vorhofflimmern um kreisende Erregungen, die durch eine Verkürzung der Refraktärzeit und eine Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit aufrechterhalten werden. Dabei verursacht Vorhofflimmern eine Veränderung der Elektrophysiologie und der Anatomie des Vorhofs, was zu einer Aufrechterhaltung der kreisenden Erregungen im Vorhofmyokard führt. Diese Umwandlungsprozesse bestehen aus einem elektrischen, kontraktilem und strukturellem Remodelling [2, 3, 105, 87]. Durch das Remodelling kommt es zu einer Verkürzung der Refraktärzeit, was sich in der Vorhofflimmerfrequenz und der atrialen Zykluslänge widerspiegelt. Mit der Dauer der bestehenden Arrhythmie kommt es zu einer Zunahme der Vorhofflimmerfrequenz, genauso wie mit der Dauer die Anzahl der kreisenden Erregungen zunimmt. Eine direkte statistische Korrelation zwischen der Dauer und der Vorhofflimmerfrequenz aufzuzeigen gestaltet sich jedoch schwierig [11]. In unseren Analysen zeigte sich keine Korrelation zwischen der Dauer des Vorhofflimmerns und der fibrillatorischen Aktivität des Vorhofs. Eine mögliche Ursache ist, dass der genaue zeitliche Beginn des Vorhofflimmerns nur schwer erfassbar ist. Viele Patienten empfinden subjektiv keine Herzrhythmusstörungen bei Einsetzen von Vorhofflimmern, womit der Beginn der Erkrankung häufig gleichzusetzen ist mit der Diagnosestellung durch einen behandelnden Arzt. Dies erschwert eine direkte Korrelation der Vorhofflimmerdauer mit der Vorhofflimmerfrequenz. Die Studiengruppe um Sasaki et al. [97] konnte jedoch eine negative Korrelation zwischen der Verkürzung der Zykluslänge und der Dauer des Vorhofflimmerns bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern aufzeigen. Trotz der bereits sehr hoch angesiedelten fibrillatorischen Aktivität konnte eine Zunahme der Vorhofflimmerfrequenz, errechnet werden, indem der zeitliche Abstand zwischen der Erstuntersuchung und der Nachbeobachtung, als Faktor in die Berechnungen miteinbezogen wurden. In unserer Studie erfolgte präoperativ eine einmalige Messung über einen Zeitraum von fünf Minuten. In diesem Zeitraum sind Veränderungen der fibrillatorischen Aktivität nicht zu erwarten. Ebenso waren die von uns erhobenen Vorhofflimmerfrequenzen nahe der Maximalgrenze angesiedelt, weshalb eine Zunahme der Vorhofflimmerfrequenz statistisch schwer erfassbar ist. In diesen Berechnungen konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den echokardiographisch erhobenen Daten und der gemessenen Vorhofflimmerfrequenz erhoben werden. Bollmann et al. [11, 14] konnten ebenso keinen Zusammenhang zwischen den echokardiographisch erhobenen Parametern und der fibrillatorischen Aktivität aufzeigen.

Es zeigten sich signifikant negative Korrelationen zwischen der fibrillatorischen Aktivität und dem Alter der Patienten, sowie dem logistischen Euroscore. Diese Korrelationen haben aber keine Aussagekraft, da zum einen die korrigierten r^2 Werte nur eine geringe Vorhersagekraft von weniger als zwanzig Prozent haben und zum anderen es sich um negative Korrelationen handelt, die keine sinnvolle klinische Deutung ergeben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist von einem statistischen Zufall auszugehen.

Ein Zusammenhang zwischen der antiarrhythmischen Medikation und der fibrillatorischen Aktivität ist nicht auszuschließen. In Studien konnte gezeigt werden, dass es zu einer Verringerung der Vorhofflimmerfrequenz unter Gabe von Verapamil [9] und Flecainide [8, 56] kommt. In unseren Ergebnissen zeigte sich eine Tendenz zur Signifikanz, wobei jedoch das Kollektiv ohne antiarrhythmische Medikation eine durchschnittlich geringere Vorhofflimmerfrequenz aufwies als das Kollektiv mit antiarrhythmischer Medikation. Nur sechs Patienten aus dem Kollektiv hatten keine antiarrhythmische Medikation, weshalb es sich bei der aufgezeigte Signifikanz möglicherweise um einen statistischen Zufall handelt. Ziel dieser Studie war es den Einfluss der präoperativen fibrillatorischen Frequenz zu analysieren, weshalb wir eine einzige Messung durchführten. Eine erneute Messung nach Umstellung der Medikation hätte möglicherweise eine Änderung der fibrillatorischen Aktivität aufzeigen können, war jedoch nicht Grundlage dieser Arbeit.

Beim Vergleich der Erkrankungen des Patientenkollektivs mit der Vorhofflimmerfrequenz zeigte sich, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus eine signifikant niedrigere Frequenz aufweisen. Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diabetes mellitus und Vorhofflimmern ist bekannt [37, 70]. Ebenso kann eine diabetische Neuropathie zu Veränderungen des Herzrhythmus führen [71, 101]. Dabei zeigen Patienten mit einer diabetischen autonomen Neuropathie zumeist eine höhere Herzfrequenz, bedingt durch eine parasympathische Neuropathie [30]. Der Einfluss einer diabetischen Neuropathie auf die fibrillatorische Aktivität des Vorhofs ist somit nicht auszuschließen, wobei jedoch mit einer Zunahme der Vorhofflimmerfrequenz zu rechnen wäre.

Die aus dem Oberflächen-EKG bestimmte fibrillatorische Aktivität des Vorhofmyokards kann den Erfolg der Therapie von Vorhofflimmern beeinflussen. Für den Erfolg der medikamentösen Konversion in den Sinus Rhythmus durch Ibutilide [14] stellte die im Oberflächen-EKG gemessene Vorhofflimmerfrequenz einen signifikanten Parameter dar. Ebenso fallen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach elektrischer

Kardioversion mit höherer Wahrscheinlichkeit wieder in Vorhofflimmern zurück, wenn sie eine höhere Vorhofflimmerfrequenz aufweisen [10, 89]. Die fibrillatorische Aktivität stellt einen signifikanten Parameter für die erfolgreiche Therapie persistierenden Vorhofflimmerns dar. In dieser Studie zeigt sich ein Trend zur Signifikanz für den Einfluss der präoperativ erhobenen Vorhofflimmerfrequenz auf den Erfolg der chirurgischen Ablation persistierenden Vorhofflimmerns. Patienten mit einer niedrigeren Vorhofflimmerfrequenz scheinen mit höherer Wahrscheinlichkeit in den Sinus-Rhythmus konvertiert zu werden. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der Veröffentlichung von Matsuo et al. [75], die bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, vor einer Vorhofablation die atriale Zykluslänge anhand eines Oberflächen-EKGs bestimmten. Dabei stellte sich die atriale Zykluslänge als entscheidender unabhängiger Prädiktor für den Erfolg der Therapie dar. In der multivariaten Analyse zeigten sich vor allem die atriale Zykluslänge und die Vorhofflimmerdauer als entscheidende Parameter für die Konversion in den Sinus-Rhythmus. Die elektrische Aktivität des Vorhofs wird durch die Vorhofflimmerfrequenz und die atrialen Zykluslänge dargestellt. Je höher die gemessene Vorhofflimmerfrequenz ist, desto kürzer ist die Refraktärzeit und desto kürzer die Strecke, die eine kreisende Erregung zurücklegen muss, um auf nicht mehr refraktäres Myokard zu treffen. Somit könnte eine höhere Vorhofflimmerfrequenz ein Hinweis für multiple kreisende Erregungen sein, die einer Ablation schwieriger zugänglich sind. Dies spiegelt sich in der tendenziellen Signifikanz der Vorhofflimmerfrequenz auf den Erfolg der linksatrialen endokardialen Vorhofablation wieder.

Eine niedrigere Vorhofflimmerfrequenz könnte somit auf größere Re-entry Kreise hindeuten, die durch das von uns verwendete Ablationsmuster unterbrochen werden. Bei dem von uns verwendeten Läsionsmuster handelt es sich um eine reine linksatriale Vorhofablation. Zur Unterbrechung der Re-entry Kreise erfolgten zwei Ablationslinien zum linken Herzohr und zur Mitralklappe, ausgehend von einer kompletten Ablation der Pulmonalvenen. Die Ablation der Pulmonalvenen erfolgte um mögliche ektopische Zentren zu isolieren, da eine reine Pulmonalvenenisolation nicht ausreichend scheint um persistierendes Vorhofflimmern erfolgreich zu konvertieren [108, 42].

Zur Erhebung der mittleren fibrillatorischen Aktivität wurde uns durch das Cardiolinek® System das Verteilungsmuster der gemessenen Frequenzen graphisch dargestellt. Weitere Parameter zur Beschreibung der Graphen, die durch das System berechnet wurden, waren die Signalstärke des Graphen 90% (Peak Breite 90) und 75% (Peak

Breite 75) des Frequenzgipfels, und die Ratio, berechnet aus dem Verhältnis der Peak Breite 90 zur Peak Breite 75. Diese Daten geben genauere Informationen über die graphische Darstellung der gemessenen Frequenzen. Die Breite des Graphen entspricht dem Verteilungsmuster der gemessenen Frequenzen innerhalb des fünfminütigen Aufnahmezeitraums. Eine höhere Ratio und eine niedrigere Peak Breite 90 bzw. Peak Breite 75 beschreiben einen spitzeren Graphen, und damit einen schmaleren Frequenzbereich in dem sich die gemessene Vorhofflimmerfrequenz bewegt. Dies könnte für eine höhere Organisation des Vorhofflimmerns und für eine geringere Anzahl an kreisenden Erregungen bzw. Macro Re-entry Kreise im Vorhofmyokard sprechen. Holmqvist et al. [55] untersuchten die fibrillatorische Aktivität von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern vor einer elektrischen Kardioversion. Die Graphen, die das Computersystem errechnete, wurden bezüglich ihrer Vorhofflimmerfrequenz und der Organisation des Signals, dem so genannten „harmonic decay“ analysiert. Dabei wurden die graphischen Verteilungsmuster der erhobenen Vorhofflimmerfrequenzen genauer analysiert. Eine harmonische Organisation des Signals bzw. des Graphen und dem daraus resultierenden niedrigen „harmonic decay“ entsprechen laut Homqvist et al. einer höheren Organisation des Vorhofmyokards und größeren Re-entry Kreisen. Patienten mit einem höheren „harmonic decay“ fielen mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit zurück in Vorhofflimmern. In unserer Studie konnte kein signifikanter Einfluss der Peak Breite 90, Peak Breite 75 und der Ratio auf die Konversion in den Sinus-Rhythmus aufgezeigt werden. Signifikante Korrelationen zwischen der erhobenen Vorhofflimmerfrequenz und dem Verteilungsmuster des errechneten Graphen bestanden ebenso nicht. Die Verteilung der gemessenen Frequenzen zeigen keinen Einfluss auf den Erfolg der Therapie. Die Ergebnisse von Holmqvist et al. sind aufgrund des unterschiedlichen Computerprogramms nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

4.2. Determinanten der Sinus-Rhythmus Konversion

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, welche klinischen Parameter Einfluss auf den Erfolg der linksatrialen endokardialen Vorhofablation haben. Dabei zeigte die Vorhofflimmerdauer höchst signifikante Werte in den statistischen Analysen dieser Studie. In den Ergebnissen von Chen et al. [19] zeigte die Vorhofflimmerdauer

ebenso einen signifikanten Einfluss auf die erfolgreiche kardiochirurgische Therapie persistierenden Vorhofflimmerns mit Radiofrequenzenergie. Patienten mit einer Vorhofflimmerdauer kürzer als 66 Monate wurden erfolgreich in den Sinus-Rhythmus konvertiert. Weitere Studien [43, 45], die sich mit der kardiochirurgischen Ablation persistierenden Vorhofflimmerns beschäftigten, zeigten identische Ergebnisse für die präoperative Vorhofflimmerdauer. Für das erneute Auftreten von Vorhofflimmern nach erfolgreicher kardiochirurgischer Konversion in den Sinus-Rhythmus ist die präoperative Dauer des Vorhofflimmerns ebenso ein statistisch signifikanter Parameter [38, 45]. In den Regressionsberechnungen zeigte sich die Vorhofflimmerdauer als signifikanter Parameter und wurde als einziger unabhängiger Prädiktor in die Berechnungen miteinbezogen. Eine Erklärung für den signifikanten Einfluss der Vorhofflimmerdauer kann anhand der Pathophysiologie der Erkrankung gegeben werden. Mit der Dauer des Vorhofflimmerns treten im Vorhofmyokard Veränderungen auf, wobei die Stufen des elektrophysiologischen, kontraktiven und strukturellen Remodellings durchlaufen werden. Durch die längere Dauer des Vorhofflimmerns sind die pathophysiologischen Veränderungen des Myokards, vor allem das strukturelle Remodelling, weiter vorangeschritten. Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines stabilen Sinus-Rhythmus durch eine Ablation multipler kreisender Erregungen ist somit erschwert. Vor allem in den multivariaten Analyse vergleichbarer Studien, die sich mit der kardiochirurgischen Therapie persistierenden oder permanenten Vorhofflimmerns beschäftigten, zeigten sich die präoperative Dauer des Vorhofflimmerns und die präoperative Größe des linken Vorhofs als entscheidende unabhängige Prädiktoren für den Erfolg der Ablation von Vorhofflimmern [18, 19, 39, 40, 43, 44, 46, 75, 77].

Obwohl die Vorhofflimmerdauer für den Erfolg der Konversion in den Sinus-Rhythmus in dieser Studie eine große Sensitivität hat, besteht aber eine geringe Spezifität. Es zeigt sich jedoch eine signifikante Fläche unter der ROC-Kurve und mit dem Hosmer-Lemeshow-Test eine signifikante Vorhersagekraft für das errechnete Modell.

Von den echokardiographisch erhobenen Parametern zeigte die linksatriale systolische Fläche in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der linksatrialen endokardialen Vorhofablation mit Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in den Literaturrecherchen. Für die erfolgreiche medikamentöse Konversion persistierenden Vorhofflimmerns durch die Gabe von Flecainid zeigten Bollmann et al. den linksatrialen Durchmesser als signifikanten Parameter [8]. Dabei konnten alle Patienten mit einem linksatrialen Durchmesser

kleiner als 45 mm erfolgreich in den Sinus-Rhythmus konvertiert werden. In einer weiteren Studie trat bei Patienten mit einer größeren linksatrialen systolischen Fläche und einer höheren Vorhofflimmerfrequenz mit größerer statistischer Wahrscheinlichkeit, nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion erneut Vorhofflimmern auf [10]. In Bezug auf die kardiochirurgische Therapie konnten Chen et al. aufzeigen, dass der linksatriale Durchmesser [19] und die linksatriale systolische Fläche [18] einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Ablation permanenten Vorhofflimmerns mit der Radiofrequenztechnik haben. Patienten mit einem linksatrialen Durchmesser kleiner als 56,8 mm wurden mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit in den Sinus-Rhythmus konvertiert. Grubitzsch et al. [43, 44, 45] kamen ebenso zu dem Ergebnis, dass der linksatriale Durchmesser ein statistisch signifikanter Parameter für den Erfolg der endokardialen linksatrialen Vorhofablation mit Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie darstellt. Ebenso ist für die isolierte interventionelle Vorhofablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die Größe des Vorhofs mitentscheidend [75]. Die Größe des linken Vorhofs, die nicht invasiv und einfach mittels transthorakaler Echokardiographie erhoben werden kann, stellt einen entscheidenden Einflussfaktor auf den Erfolg der kardiochirurgischen Therapie persistierenden und permanenten Vorhofflimmerns dar. Die Vergrößerung der Vorhöfe ist ein entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung und Initiierung von Vorhofflimmern. Herzklappenerkrankungen, wie die Mitralklappenstenosen, führen durch eine Druckerhöhung zu einer Dehnung des Vorhofmyokards, und können dadurch Vorhofflimmern bedingen [51, 72]. Vorhofflimmern führt durch die fehlende Kontraktion zu einer Stasis und Dilatation des Vorhofs. Die Dilatation des Vorhofs führt zu einer Dehnung der atrialen Myozyten, was als Stimulus für das strukturelle Remodelling angesehen wird [2, 3]. Es kommt zu einer Vergrößerung der Myozyten und einer vermehrten Bildung von Bindegewebe. Dies führt zu einer intraatrialen Verzögerung der Überleitung, die bei gleichzeitiger Verkürzung der Refraktärzeit, zu einer Zunahme der kreisenden Erregungen führt. Diese multiplen kreisenden Erregungen sind damit einer Therapie durch die Vorhofablation schwerer zugänglich und könnten erklären, warum die Vorhofgröße einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der linksatrialen endokardialen Vorhofablation hat. In der univariaten Analyse dieser Studie zeigt die linksatriale systolische Fläche eine statistische Signifikanz, wird jedoch in den Regressionsberechnungen nicht als unabhängiger Parameter miteinbezogen. Weitere Studiengruppen [18, 19, 39, 40, 43, 46, 77] konnten in der multivariaten Analyse die linksatriale Vorhofgröße und die Vorhofflimmerdauer als

entscheidende unabhängige Prädiktoren für den Erfolg der kardiochirurgischen Therapie persistierenden und permanenten Vorhofflimmers aufzeigen.

Beim Vergleich der präoperativen und postoperativen linksatrialen Größe zeigte sich ein signifikanter Wert für das konvertierte Kollektiv und ein Trend zur Signifikanz für das nicht-konvertierte Kollektiv. Obwohl der Einfluss des operativen Haupteingriffs auf die postoperative Größe des Vorhofs nicht bestimmt werden kann, ist zu erwähnen, dass in dieser Studie, die meisten Patienten aufgrund eines Mitralklappenvitiums einem kardiochirurgischen Eingriff zugeführt wurden. Durch die postoperative Veränderung der Anatomie und Druckverhältnisse könnte es zu einer Verkleinerung des Vorhofs kommen. Die Tatsache, dass sich in dem konvertierten Kollektiv ein signifikanter Wert im Gegensatz zu dem nicht-konvertierten Kollektiv zeigte, könnte mit der erneuten mechanischen Aktivität des Vorhofs und der Reversibilität des Remodellings nach erfolgreicher Vorhofablation zusammenhängen.

In der univariaten Analyse zeigte der logistische Euroscore einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Vorhofablation. Wir konnten keine weiteren Studien finden, die kongruente Ergebnisse für den Einfluss des logistischen Euroscores auf den Erfolg der kardiochirurgischen Therapie persistierenden Vorhofflimmers bereits untersucht hatten. Lediglich für das vorübergehende postoperative Auftreten von Vorhofflimmern nach einem kardiochirurgischen Eingriff, vorrangig koronaren Revaskularisationsoperationen, konnten zwei Forschungsgruppen [25, 90] einen statistischen Zusammenhang aufzeigen. Diese Ergebnisse sind mit dieser Studie schwer vergleichbar, da der Inhalt dieser Studien die Therapie bereits bestehenden Vorhofflimmers war. Ebenso wurde das Patientenkollektiv dieser Studie verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffen zugeführt. In den erwähnten Studien wird das Alter der Patienten als entscheidender Parameter für den Euroscore angesehen, wohingegen in den Berechnungen dieser Studie das Alter und die Erkrankungen des Patientenkollektivs keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Therapie zeigten. In weiteren Literaturrecherchen konnten wir keine Veröffentlichungen finden, die einen solchen Einfluss auf die Therapie persistierenden Vorhofflimmers bereits untersucht hatten.

4.3. Die chirurgische Therapie von Vorhofflimmern

Cox et al [20, 21, 22, 23, 24] entwickelten über Jahre die Maze-Technik, anhand derer es möglich wurde, Vorhofflimmern zu therapieren. Durch eine Durchtrennung des Vorhofmyokards wurden die Vorhöfe in einzelne elektrische Komponenten zerlegt, wodurch ein Sinus-Rhythmus hergestellt werden konnte. Im Lauf der Jahre wurden mehrere Läsionsmuster bis hin zur Cox Maze-III-Technik entwickelt, die eine sehr hohe Konversionsrate zeigte. 93% der Patienten zeigten direkt nach dem Eingriff Sinus-Rhythmus im EKG, wobei die restlichen 7% postoperativ medikamentös kardiovertiert werden konnten. 98% zeigten eine wiederhergestellte regelrechte rechtsatriale Funktion und 94% zeigten wiederum eine regelrechte linksatriale Funktion, wobei ein Patient einen permanenten Schrittmacher benötigte [24]. Auf Grund der hohen Invasivität der Maze-III-Technik verwendeten einige Forschungsgruppen neue Techniken wie die Radiofrequenztechnik und zeigten mit dem von Cox et al. vorgegebenem Läsionsmuster viel versprechende Konversionraten [99, 100].

Kharghi et al. [60] verglichen in einer Literaturstudie die Maze-III-Technik mit den neuen Ablationsverfahren durch Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie oder der Kryoablation. Dabei zeigte die Cox-Maze-III-Technik signifikant höhere Konversionsraten, was damit zusammenhängen könnte, dass die Patienten in der Cox-Maze-III Gruppe signifikant jünger waren und sowohl persistierendes, als auch paroxysmales oder isoliertes Vorhofflimmern hatten. Ebenso konnten die Konversionsraten von über 97%, die Cox et al. mit der Maze-III-Technik erreichten, von keiner weiteren Gruppe reproduziert werden. Die neuen Ablationsverfahren hingegen wurden häufiger an älteren Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, und als begleitender Eingriff zu einer kardiochirurgischen Operation, durchgeführt. Für die Konversion persistierenden oder permanenten Vorhofflimmerns konnten Khargi et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen der Maze-III-„cut and sew“-Technik und den neuen Ablationsverfahren feststellen. Zudem zeigte ein linksatriales Ablationsmuster die gleichen Erfolgswahrscheinlichkeiten wie das bi-atriale Ablationsmuster [27].

Wisser et al. [107] verglichen in ihrer Studie die kardiochirurgische Vorhofablation mit Mikrowellen- und Radiofrequenzenergie. 42 Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern wurden, begleitend zu einem chirurgischen Klappeneingriff, mit einem biatrialen Ablationsmuster, identisch dem der Cox-Maze-III-Technik, ablatiert. Nach

einem Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten zeigten 80% in der Mikrowellengruppe, und 81% in der Radiofrequenzgruppe Freiheit von Vorhofflimmern. Topkara et al. [102], die ebenfalls die Ablation mit Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie verglichen, zeigten bei 72,4% aus der Radiofrequenzgruppe und bei 71,4% aus der Mikrowellengruppe nach sechs Monaten Freiheit von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Nach zwölf Monaten zeigten 75% aus der Radiofrequenz- und 66,7% aus der Mikrowellengruppe Freiheit von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. In beiden Veröffentlichungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Ablation mit Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie. In dieser Studie zeigte sich eine vergleichbare Konversionsrate von 61,5% für die Ablation mit Mikrowellenenergie und 69,8% für die Ablation mit Radiofrequenzenergie, womit beide Techniken als gleichwertig anzusehen sind. Wir betrachteten unsere Patienten als konvertiert, wenn Sie in der Nachuntersuchung Sinus-Rhythmus oder eine regelmäßige Vorhofaktion aufwiesen. Wisser et al. [107] und Topkara et al. [102] sahen ihre Patienten als konvertiert, wenn sie Freiheit von Vorhofflimmern bzw. Freiheit von Vorhofflimmern und Vorhofflattern in der Nachbeobachtung im EKG aufwiesen. Ebenso ist zu erwähnen, dass in der Studie von Topkara et al. 20% der Patienten paroxysmales Vorhofflimmern hatten.

In dieser Studie wurden signifikant mehr Patienten mit Radiofrequenzenergie ablatiert. Dies ist darauf zurück zu führen, dass die Technik häufiger verfügbar war und die Operateure die Radiofrequenztechnik zum Teil bevorzugten.

Bei Wisser et al. [107] zeigte sich ein höchst signifikanter Unterschied für die Ablationszeit zwischen den beiden Techniken, der in unseren Daten nur einen Trend zur Signifikanz aufweist. Ebenso zeigten Wisser et al. in ihren Veröffentlichungen signifikant längere Ablationszeiten im Vergleich zur unseren. Wisser et al. verwendeten ein batriales Läsionsmuster.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich in unseren Ergebnissen und denen anderer Forschungsgruppen, keine signifikanten Unterschiede für die endokardiale Ablation mit Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie, zeigen. Eine reine linksatriale endokardiale Vorhofablation scheint vergleichbare Erfolge, wie ein batriales Ablationsmuster zu zeigen. Beide Ablationstechniken, die begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff durchgeführt werden können, zeigen ähnliche Konversionsraten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, und bieten ein komplikationsarme und zeitarme Alternative zur klassischen Cox Maze-III-Technik.

Obwohl sich die endokardiale Vorhofablation zur Therapie von Vorhofflimmern in den letzten Jahren immer mehr etabliert hat, konnten einige Forschungsgruppen viel versprechende Ergebnisse anhand eines epikardialen Läsionmusters zeigen. Sowohl für die epikardiale Vorhofablation mit Radiofrequenz- [6, 7] und Mikrowellenenergie [1] zeigten sich Konversionsraten vergleichbar mit denen der endokardialen Ablationstechniken. Bei einem direkten Vergleich der perkutanen endokardialen Pulmonalvenenisolation mit der thorakoskopischen epikardialen Ablation [98] traten zudem signifikant mehr zerebrale Mikroemboli während der Pulmonalvenenisolation auf. Obwohl sich durch die epikardialen Ablationstechniken der Vorteil einer verkürzten Dauer der extrakorporalen Zirkulation und Aortenabklemmzeit ergeben könnte, zeigen einige tierexperimentelle Studien eine fehlende Transmuralität der Narben. In einer Studie [74] zeigte die epikardiale Kryoablation lediglich eine Transmuralität von 89%, bei fehlenden kompletten transmuralen Läsionen und eine endokardiale Hypothermie bei einer Myokarddicke bis 7 mm. Ebenso scheint der kontinuierliche Blutfluss des Herzens einen kühlenden oder wärmenden Einfluss auf die thermischen Ablationsverfahren zu haben [28].

Im Folgenden soll ein Ausblick auf weitere Ansätze zur Therapie von Vorhofflimmern gegeben werden. Eine mögliche Therapie stellt dabei die Ablation der Ganglien-Plexi dar. Diese parasympathischen Ganglien befinden sich im epikardialen Fettgewebe und stellen einen möglichen Initiator von Vorhofflimmern dar. Für die Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern konnten Pokushalov et al [92] anhand eines perkutanen Zugangsweges und eines anatomisch festgelegten Ablationsmusters Konversionsraten von 77,5% erreichen. Die selektive Ganglien-Plexus-Ablation anhand einer elektrophysiologischen Untersuchung erreichte dagegen nur Konversionsraten von 42,5%. Durch eine kardiochirurgische Ganglien-Plexus-Ablation, verbunden mit einer epikardialen off-pump Pulmonalvenenisolation konnten Bagge et al. [5] hohe Konversionsraten für die Therapie symptomatischen Vorhofflimmerns zeigen. Obwohl die Mehrheit der 43 Patienten paroxysmales Vorhofflimmern aufwies, konnten zwei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erfolgreich in den Sinus-Rhythmus konvertiert werden. In einer weiteren Studie wurde begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff ein Patientenkollektiv einer linksatrialen endokardialen Vorhofablation und ein anders Kollektiv einer Ganglien-Plexus-Ablation zuzüglich einer

epikardialen Pulmonalvenenisolation zugeführt. Bei einem direkten Vergleich der beiden Kollektive konnten Doll et al [29] identisch hohe Konversionraten aufzeigen.

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von interventionellen und perioperativen Behandlungsmöglichkeiten für die Therapie von Vorhofflimmern entstanden. Die kardiochirurgischen Therapieansätze werden selten als solitäre Eingriffe durchgeführt, sondern werden begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff durchgeführt. Zur Ablation von Vorhofflimmern zeigen die endokardialen Ablationsverfahren gute Ergebnisse und haben sich deshalb in den letzten Jahren in vielen kardiochirurgischen Kliniken als Routineverfahren etabliert.

Obwohl die Erfolgsraten der bisherigen Ablationsverfahren vielversprechend sind, gibt es Fälle, bei denen der elektrokardiographisch aufgezeichnete Rhythmus nicht mit der elektrophysiologischen Aktivität des Vorhofmyokards übereinstimmt. Rostock et al. [96] führten an vier Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern eine Isolation der Pulmonalvenen durch. Anhand eines elektrophysiologischen Mappings konnte gezeigt werden, dass sich im linken Atrium abgetrennte Areale befanden, die im Vorhofflimmern verblieben, wohingegen der restliche Vorhof eine regelmäßige Vorhofaktion zeigte. Durch eine gezielte Ablation ist es möglich, Macro Re-entry Kreise zu durchtrennen, und damit eine regelmäßige Vorhofaktion herzustellen, obwohl verschiedene Rhythmen innerhalb des Myokards co-existieren können. Entscheidend ist damit nicht allein der elektrokardiographisch aufgezeichnete Rhythmus, sondern auch die echokardiographisch erhobene Aktivität des Vorhofs. Weitere Grundlagenforschung ist notwendig, um die Elektrophysiologie des Vorhofflimmerns besser zu verstehen und den Erfolg der Therapie besser zu evaluieren.

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus einer heterogenen Gruppe von Patienten mit verschiedenen kardiologischen Erkrankungen und verschiedenen kardiologischen Medikationen. 23% unserer Patienten erhielten während der Studie antiarrhythmische Medikamente der Klasse III. Die Erhebung der Daten im Nachbeobachtungszeitraum hing oft von der Mitarbeit der Patienten ab und erfolgte nicht durch eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung, was zu dem damaligen Zeitpunkt nicht möglich war. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob sich die signifikanten Unterschiede durch die unterschiedlichen Gruppengrößen des konvertierten und nicht-konvertierten Patientenkollektivs ergeben. In der Tat bräuchte man bei den unter 3.2.3 genannten Mittelwerten und Standardabweichungen bei einem zweiseitigen Test für eine Power von 0,8 und einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$, wie bei medizinischen

Arbeiten üblich, in jeder Gruppe 83 Patienten. Trotz des signifikanten Einflusses der linksatrialen Fläche auf die erfolgreiche Konversion in den Sinus-Rhythmus zeigt sich sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse eine niedrige Power von 0,2, bedingt durch den geringen errechneten Unterschied und die verschiedenen großen Gruppen. Die Power für die beiden unterschiedlich großen Gruppen beträgt beim Test für die Vorhofflimmerdauer 0,47. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,002$ und einer Power 0,8 müssten in beiden Gruppen 48 Patienten sein.

Obwohl es sich um eine retrospektive Studie handelt, wodurch sich einige statistische Schwierigkeiten ergeben können, war es vorrangig der Inhalt dieser Arbeit den Einfluss der Vorhofflimmerfrequenz auf die linksatrialen Vorhofablation aufzuzeigen. Zusammenfassend zeigte sich, dass die präoperative Vorhofflimmerdauer und Größe des Vorhofs die entscheidende Parameter für den Erfolg der kardiochirurgischen Therapie persistierenden Vorhofflimmerns sind. Auch die präoperative fibrillatorische Aktivität kann den Erfolg der Therapie persistierenden Vorhofflimmerns beeinflussen.

Zusammenfassung

Als eine der ersten chirurgischen Therapieverfahren zur Behandlung chronischen Vorhofflimmerns zeigte die Cox-Maze-III-Technik große Erfolgsraten, hatte jedoch eine hohe Invasivität. Neue Ablationsverfahren mit alternativen Energieformen, wie Mikrowellen- und Radiofrequenzenergie zeigen eine geringe Invasivität und können aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit begleitend zu einem kardiochirurgischen Eingriff durchgeführt werden. Obwohl sich die linksatriale endokardiale Vorhofablation in vielen Krankenhäusern als Standardverfahren zur Therapie persistierenden Vorhofflimmerns etabliert hat sollte in dieser Arbeit genauer analysiert werden, welche präoperativen Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Sinus-Rhythmus-Konversion haben. Inhalt dieser Arbeit war vorrangig die Analyse der präoperativ erhobenen Vorhofflimmerfrequenz und dessen Einfluss auf den Erfolg der Ablation persistierenden Vorhofflimmerns.

Von August 2004 bis Dezember 2005 wurde bei 83 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein präoperatives Oberflächen-EKG mit Cardiolink[®] System zur Analyse der fibrillatorischen Aktivität durchgeführt. Die gespeicherten Daten wurden zu einem späteren Zeitpunkt analysiert, wobei durch eine QRST-Subtraktion und eine schnelle Fourier Transformation die reine fibrillatorische Aktivität als Vorhofflimmerfrequenz in Hz angegeben wurde. Es erfolgte eine Umrechnung in fpm (fibrillations per minute).

Alle Patienten wurden an der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte in Berlin einer endokardialen linksatrialen Ablation begleitend zu einer Klappen- und/oder Bypassoperation zugeführt. Die Vorhofablation erfolgte mit Mikrowellenenergie (n = 29) (AFx[®] Flex 4 der Firma Guidant GmbH & Co. Medizintechnik KG, Gießen) oder Radiofrequenzenergie (n = 54) (Cardioblate[®] der Firma Medtronic GmbH, Düsseldorf). Die Datenerfassung erfolgte präoperativ, peri- und postoperativ sowie in einer Nachuntersuchung nach 3, 6 und 12 Monaten.

Es erfolgte eine Analyse des statistischen Zusammenhangs der Vorhofflimmerfrequenz mit weiteren präoperativen Parametern und des Einflusses der fibrillatorischen Aktivität auf die erfolgreiche Sinus-Rhythmus Konversion. Für die Diagnose Diabetes Mellitus (Diabetes Mellitus: $371,6 \pm 55,1$ bzw. kein Diabetes Mellitus: $396 \pm 45,2$, $p = 0,03$) und die antiarrhythmische Medikation (ohne antiarrhythmische Medikation: $349 \text{ fpm} \pm 81,6$ bzw. mit antiarrhythmischer Medikation: $390 \text{ fpm} \pm 45,9$, $p = 0,05$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Vorhofflimmerfrequenz, der jedoch keine sinnvolle klinische Deutung ermöglichte.

Es bestand ein Trend zur Signifikanz ($382,5 \pm 50,61$ fpm bzw. $402,2 \pm 39,99$ fpm, $p = 0,069$) für den Einfluss der Vorhofflimmerfrequenz auf die erfolgreiche Vorhofablation. In einem weiteren univariaten Vergleich zwischen dem konvertierten und dem nicht-konvertierten Kollektiv zeigten die präoperativen Parameter Vorhofflimmerdauer ($27,6 \pm 35,83$ (31) Monate bzw. $103,3 \pm 126,10$ (47,5) Monate, $p = 0,002$), systolische linksatriale Fläche ($28,2 \pm 8,66$ cm² bzw. $33,3 \pm 10,01$ cm², $p = 0,048$) und der logistische Euroscore ($7,2 \pm 8,23$ (35,7) bzw. $10,3 \pm 8,73$ (47,1), $p = 0,036$) signifikante Werte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Konvertierte: RF 69,3%; MW: 30,7% bzw. nicht-Konvertierte RF: 61,5%; MW: 38,5% $p = 0,612$) für die beiden Ablationstechniken. In der multivariaten Analyse wurde die Vorhofflimmerdauer als einziger unabhängiger Prädiktor für die erfolgreiche Konversion in den Sinus-Rhythmus, mit einer Sensitivität von 94,6% und einer Spezifität von 36,8%, in die Berechnungen miteinbezogen. Für das errechnete Model zeigte sich eine signifikante Fläche von $0,735 \pm 0,67$ ($p = 0,001$) unter der ROC-Kurve (Konfidenzintervall 0,603 – 0,867) und der Hosmer-Lemeshow-Tests eine geringe Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Werten ($p = 0,136$; $\chi^2 = 12,35$).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die präoperative fibrillatorische Aktivität den Erfolg der Therapie persistierenden Vorhofflimmerns beeinflussen kann. In der univariaten Analyse zeigten sich der logistische Euroscore, die Fläche des Vorhofs und präoperative Vorhofflimmerdauer als die entscheidende Parameter für den Erfolg der kardiochirurgischen Therapie persistierenden Vorhofflimmerns, wobei in der multivariaten lediglich die Vorhofflimmerdauer als unabhängiger Prädiktor in die Berechnungen miteinbezogen wurde.

Literaturverzeichnis

1. Ahlsson A, Linde P, Rask P, Englund A., Atrial function after epicardial microwave ablation in patients with atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J.* 2008 Jun;42(3):192-201.
2. Allesie M, A.J., Schotten U., Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.*, 2002(54(2)): p. 230-46.
3. Allesie MA, B.P., Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL., Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.*, 2001 Feb 6. 103(5): p. 769-77.
4. Anis, R., Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the management of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol.*, 2009 Spring. 14(1): p. e1-7.
5. Bagge L, Blomström P, Nilsson L, Einarsson GM, Jidéus L, Blomström-Lundqvist C. Epicardial off-pump pulmonary vein isolation and vagal denervation improve long-term outcome and quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 May;137(5):1265-71. Epub 2009 Mar 17.
6. Benussi Stefano, MD, PhD^{*a}, Simona Nascimbene, MD^a, Eustachio Agricola, MD^b, Giliola Calori, MD^c, Simone Calvi, MD^a, Alessandro Caldarola, MD^a, Michele Oppizzi, MD^b, Valter Casati, MD^d, Carlo Pappone, MD, PhD^e, Ottavio Alfieri, MD^a Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis *Ann Thorac Surg* 2002;74:1050-1057
7. Benussi^a Stefano, Carlo Pappone^b, Simona Nascimbene^a, Giuseppe Oreto^b, Alessandro Caldarola^a, Pier Luigi Stefano^a, Valter Casati^c, Ottavio Alfieri^a A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:524-529

8. Bollmann A, B.K., Toepffer I, Molling J, Geller C, Klein HU., Importance of left atrial diameter and atrial fibrillatory frequency for conversion of persistent atrial fibrillation with oral flecainide. *Am J Cardiol*, 2002. 90(9): p. 1011-4.
9. Bollmann A, S.K., Esperer HD, Toepffer I, Klein HU, Patients with persistent atrial fibrillation taking oral verapamil exhibit a lower atrial frequency on the ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol.*, 2002. 7(2) p. 92-7.
10. Bollmann A, H.D., Steinert R, Stridh M, Soernmo L, Olsson SB, Polywka D, Molling J, Geller C, Klein HU., Echocardiographic and electrocardiographic predictors for atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2003. 14: p. S162-5.
11. Bollmann A, H.D., Stridh M, Soernmo L, Majic M, Klein HU, Olsson SB., Frequency measures obtained from the surface electrocardiogram in atrial fibrillation research and clinical decision-making. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2003. 14: p. S154-61.
12. Bollmann A, H.D., Olsson SB., Atrial fibrillatory frequency, atrial fibrillatory rate, or atrial cycle length--does it matter? *Am J Cardiol.*, 2004(94(1)): p. 147.
13. Bollmann A, H.D., Mainardi L, Lombardi F, Langley P, Murray A, Rieta JJ, Millet J, Olsson SB, Stridh M, Sörnmo L., Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: techniques, research, and clinical applications. *Europace*, 2006 8(11): p. 911-26.
14. Bollmann A, K.N., McTeague KK, Walter PF, DeLurgio DB, Langberg JJ, Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. *Am J Cardiol.*, 1998 81(12): p. 1439-45.
15. Bollmann A, M.M., Neugebauer A, Pfeiffer D., Atrial fibrillatory frequency predicts atrial defibrillation threshold and early arrhythmia recurrence in patients

- undergoing internal cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2002. 25(8): p. 1179-84.
16. Bollmann A, S.K., Esperer HD, Toepffer I, Langberg JJ, Klein HU., Non-invasive assessment of fibrillatory activity in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation using the Holter ECG. *Cardiovasc Res.*, 1999. 44(1): p. 60-6.
 17. Bühl, A., SPSS 14. Einführung in die moderne Datenanalyse. 2006.
 18. Chen MC, C.J., Chang HW, Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest.*, 2004. 125(6): p. 2129-34.
 19. Chen MC, C.J., Chang HW, Chen CJ, Yang CH, Chen YH, Fu M., Clinical determinants of sinus conversion by radiofrequency maze procedure for persistent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant mitral valvular surgery. *Am J Cardiol.*, 2005. 96(11): p. 1553-7.
 20. Cox, J., The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1991. 101(4): p. 584-92.
 21. Cox JL, C.T., Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP., The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1991. 101(3): p. 406-26.
 22. Cox JL, S.R., Boineau JP., The surgical treatment of atrial fibrillation. I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. 101(3): p. 402-5.
 23. Cox JL, S.R., D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP., The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a

- definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1991. 101(4): p. 569-83.
24. Cox JL, S.R., Lappas DG, Boineau JP., An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.*, 1996. 224(3): p. 267-73.
 25. Cui HJ, T.L., Chen XF, Yu HD, Shang YQ, Cheng D, Relative factors of recent discovered atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2008. 46(1): p. 44-7.
 26. Daoud EG, W.R., Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F., Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol.*, 1996. 78(12): p. 1433-6.
 27. Deneke T, K.K., Grewe PH, von Dryander S, Kuschwitz F, Lawo T, Müller KM, Laczkovics A, Lemke B., Left atrial versus bi-atrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: safety and efficacy. *J Am Coll Cardiol.*, 2002(39(10)): p. 1644-50.
 28. Doll N., H. Aupperle, M. Borger, M. Czesla, F. W. Mohr, Experimentelle Evaluierung verschiedener Energiequellen und Applikationsverfahren zur chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns Herzschrittachertherapie und Elektrophysiologie, Volume 18, Number 2 / Juni 2007
 29. Doll N, Pritzwald-Stegmann P, Czesla M, Kempfert J, Stenzel MA, Borger MA, Mohr FW. Ablation of ganglionic plexi during combined surgery for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2008 Nov;86(5):1659-63.
 30. Ewing DJ, C.I., Clarke BF., Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet.*, 1981. 1(8213): p. 183-6.
 31. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie*. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2007

32. Flegel KM, H.J., Risk factors for stroke and other embolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* , 1989 p. 1000-4.
33. Freudenberger RS, W.A., Kostis JB; AFFIRM Investigators and Committees, Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am J Cardiol*, 2007. 100(2): p. 247-52.
34. Fujiki A, N.H., Sakabe M, Sakurai K, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H., Spectral characteristics of human atrial fibrillation waves of the right atrial free wall with respect to the duration of atrial fibrillation and effect of class I antiarrhythmic drugs. *Jpn Circ J.*, 2001(65(12)): p. 1047-51.
35. Furberg CD, P.B., Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM., Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.*, 1994. 74(3): p. 236-41.
36. Fuster V, R.L., Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society., 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 Aug 15. 114(7): p. e257-354.

37. G. Lip, G.V., Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *International Journal of Cardiology*, 2005. 105(3): p. 319 - 321.
38. Gaynor SL, S.R., Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ, Cox JL, Damiano RJ Jr., Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 129(1): p. 104-11.
39. Geidel S, L.M., Jensen F, Hassan K, Boczor S, Kuck KH, Ostermeyer J, Schneider C., Ablation surgery failure after combined permanent atrial fibrillation ablation and mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 2008. 56(4): p. 185-9.
40. Geidel S, O.J., Lass M, Betzold M, Duong A, Jensen F, Boczor S, Kuck KH., Three years experience with monopolar and bipolar radiofrequency ablation surgery in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2005. 27(2): p. 243-9.
41. Gersh BJ, P.D., AHA/ACC/ESC 2006 atrial fibrillation guidelines: looking towards the future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.*, 2007(4(2)): p. 59.
42. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF 3rd, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A., Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg*. 2006 Aug;82(2):502-13;
43. Grubitzsch H, B.S., Dohmen PM, Dushe S, Liu J, Konertz W., Ablation of atrial fibrillation in valvular heart surgery: are results determined by underlying valve disease? *J Heart Valve Dis.*, 2007. 16(1): p. 76-83.
44. Grubitzsch H, B.S., Dohmen PM, Dushe S, Konertz W., Concomitant ablation of atrial fibrillation in octogenarians: an observational study. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2008. 29;3:21.

45. Grubitzsch H, G.C., Orawa H, Konertz W., Factors predicting the time until atrial fibrillation recurrence after concomitant left atrial ablation. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2008(34(1)): p. 67-72.
46. Grubitzsch H, M.A., Modersohn D, Konertz W., The role of atrial remodeling for ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.*, 2008 85(2)(Ann Thorac Surg): p. 474-80.
47. Grubitzsch H, M.D., Leuthold T, Konertz W., Analysis of atrial fibrillatory activity from high-resolution surface electrocardiograms: Evaluation and application of a new system. *Exp Clin Cardiol.*, 2008. 13(1): p. 29-35.
48. Gulløv AL, K.B., Petersen P., Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med.* , 1999 Jun 28. 159(12): p. 1322-8.
49. Haïssaguerre M, J.P., Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J., Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 1996. 7(12): p. 1132-44.
50. Haïssaguerre M, J.P., Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.*, 1998. 339(10): p. 659-66.
51. Herold, G., *Innere Medizin (Taschenbuch)*. Ausgabe 2007
52. Høgh Petersen H, C.X., Pietersen A, Svendsen JH, Haunsø S., Lesion dimensions during temperature-controlled radiofrequency catheter ablation of left ventricular porcine myocardium: impact of ablation site, electrode size, and convective cooling. *Circulation.*, 1999(99(2)): p. 319-25.

53. Hohnloser SH, L.Y., Drug treatment of atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Opin Cardiol.*, 1997. 12(1): p. 24-32.
54. Holm M, P.S., Ingemansson M, Sörnmo L, Johansson R, Sandhall L, Sunemark M, Smideberg B, Olsson C, Olsson SB., Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: introducing, validating and illustrating a new ECG method. *Cardiovasc Res.*, 1998(38(1)): p. 69-81.
55. Holmqvist F, S.M., Waktare JE, Roijer A, Sörnmo L, Platonov PG, Meurling CJ., Atrial fibrillation signal organization predicts sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation. *Europace*, 2006. 8(8): p. 559-65.
56. Husser D, B.K., Stridh M, Sörnmo L, Olsson SB, Molling J, Geller C, Klein HU, Bollmann A., Pilot study: Noninvasive monitoring of oral flecainide's effects on atrial electrophysiology during persistent human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005 10(2).
57. Jibrini MB, M.J., Arora RR., Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.*, 2008 Jan-Feb. 15(1): p. 36-43.
58. Kannel WB, A.R., Savage DD, McNamara PM., Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1982. 306(17): p. 1018-22.
59. Karow T., L.-R.R., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie - Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*. 2004 (zwölfte Auflage).
60. Khargi K, H.B., Lemke B, Deneke T., Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2005. 27(2): p. 258-65.

61. Knaut M, B.S., Tugtekin SM, Kappert U, Jung F, Matschke K., Microwave ablation of permanent atrial fibrillation during isolated bypass grafting and isolated mitral valve surgery. *Heart Surg Forum.*, 2007. 10(2): p. 153-7.
62. Knaut M, T.S., Jung F, Matschke K., Microwave ablation for the surgical treatment of permanent atrial fibrillation--a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2004(26(4)): p. 742-6.
63. Knaut M, T.S., Spitzer SG, Jung F, Matschke K., Intraoperative endocardial microwave ablation for treatment of permanent atrial fibrillation during coronary artery bypass surgery: 1-year follow-up. *Europace*, 2006. 8(1): p. 16-20.
64. Kottkamp H, H.G., Hammel D, Autschbach R, Mergenthaler J, Borggrefe M, Breithardt G, Mohr FW, Scheld HH., Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. 1999(10(6)): p. 772-80.
65. Kottkamp H, H.G., Autschbach R, Krauss B, Strasser B, Schirdewahn P, Fabricius A, Schuler G, Mohr FW., Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol.*, 2002(40(3)): p. 475-80.
66. Krahn AD, M.J., Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE., The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* , 1995 May(98(5)): p. 476-84.
67. Lall SC, M.S., Voeller RK, Zierer A, Bailey MS, Guthrie TJ, Moon MR, Moazami N, Lawton JS, Damiano RJ Jr., The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007. 133(2): p. 389-96.
68. [Name not listed], N.a., 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 Jul 11. 154(13): p. 1449-57.

69. [Name not listed], N.a., Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med., 1996 Feb 26. 156(4): p. 409-16.
70. M. Movahed , M.H., M . Mazen Jamal, Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease . . International Journal of Cardiology, 2005. 105(3): p. 315 - 318.
71. Malpas SC, M.T., Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. Diabetes. , 1990 39(10): p. 1177-81.
72. Manfred Dietel, N.S., und Martin Zeitz, Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe. 17. November 2008.
73. Markowitz, S., Ablation of atrial fibrillation: patient selection, technique, and outcome. Curr Cardiol Rep., 2008. 10(5): p. 360-6.
74. Masroor S., M. Jahnke, A. Carlisle, C. Cartier, J. LaLonde, T. MacNeil, A. Tremblay, F. Clubb Jr.Objective Endocardial hypothermia and pulmonary vein isolation with epicardial cryoablation in a porcine beating-heart model The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 135, Issue 6, Pages 1327-1333.e5
75. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, Lim KT, Arantes L, O'Neill MD, Platonov PG, Carlson J, Sacher F, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M., Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 25;54(9):788-95.
76. McBride D, M.A., Willich SN, Brüggenjürgen B., The Costs of Care in Atrial Fibrillation and the Effect of Treatment Modalities in Germany. [Epub ahead of print], 2008 Jul 24.

77. Melby SJ, Z.A., Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJ Jr., A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg.*, 2006. 244(4): p. 583-92.
78. Melo JQ, N.J., Abecasis LM, Adragão P, Ribeiras R, Seabra-Gomes R., Operative risks of the maze procedure associated with mitral valve surgery. *Cardiovasc Surg.*, 1997(5(1)): p. 112-6.
79. Meurling CJ, R.A., Waktare JE, Holmqvist F, Lindholm CJ, Ingemansson MP, Carlson J, Stridh M, Sörnmo L, Olsson SB., Prediction of sinus rhythm maintenance following DC-cardioversion of persistent atrial fibrillation - the role of atrial cycle length. *BMC Cardiovasc Disord.*, 2006. 13;6.
80. Meurling CJ, S.L., Stridh M, Olsson SB., Non-invasive assessment of atrial fibrillation (AF) cycle length in man: potential application for studying AF. *Ann Ist Super Sanita.*, 2001(37(3)): p. 341-9.
81. Michel P, R.F., Nashef SA; EuroSCORE Project Group., Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2003(23(5)): p. 684-7.
82. Moe GK, A.J., Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* , 1959 Juli. 58(1): p. 59-70.
83. Morgan CL, M.P., Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM., Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.*, 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].
84. Musci M, P.M., Siniawski H, Lehmkuhl H, Edelmann B, Hetzer R., ["Cox/Maze-III operation" as surgical therapy of chronic atrial fibrillation during mitral valve and atrial septal defect II operation]. *Z Kardiol.*, 1998. 87(3): p. 202-8.

85. Nashef SA, R.F., Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1999(16(1)): p. 9-13.
86. Nashef SA, R.F., Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB., Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2002(22(1)): p. 101-5.
87. Nattel, S., New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.*, 2002(415(6868)): p. 219-26.
88. Nattel S, K.P., Roy D, Thibault B, Guerra P, Talajic M, Dubuc M., New approaches to atrial fibrillation management: a critical review of a rapidly evolving field. *Drugs.* , 2002. 62(16): p. 2377-97.
89. Nilsson F, S.M., Bollmann A, Sörnmo L., Predicting spontaneous termination of atrial fibrillation using the surface ECG. *Med Eng Phys.*, 2006. 28(8): p. 802-8.
90. Nisanoglu V, E.N., Aldemir M, Ozgur B, Berat Cihan H, Yologlu S, Battaloglu B., Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in elderly patients: incidence and risk factor analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 55(1): p. 32-8.
91. Pehrson S, H.M., Meurling C, Ingemansson M, Smideberg B, Sörnmo L, Olsson SB., Non-invasive assessment of magnitude and dispersion of atrial cycle length during chronic atrial fibrillation in man. *Eur Heart J.*, 1998(19(12)): p. 1836-44.
92. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A, Katritsis DG Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. 2009 Sep;6(9):1257-64. Epub 2009 May 20.
93. Rappaport, C., Cardiac tissue ablation with catheter-based microwave heating. *Int J Hyperthermia.*, 2004(20(7)): p. 769-80.

94. Roques F, M.P., Goldstone AR, Nashef SA., The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.*, 2003(24(9)): p. 882-3.
95. Roques F, N.S., Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, The EuroSCORE Study Group., Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2000(18(1)): p. 27-30.
96. Rostock T, R.M., Sanders P, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Sacher F, Jönsson A, O'Neill MD, Hsu LF, Clémenty J, Haïssaguerre M., Fibrillating areas isolated within the left atrium after radiofrequency linear catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2006. 17(8): p. 807-12.
97. Sasaki T, N.S., Sasaki S, Imaki R, Yuge M, Hirasawa S, Satoh D, Moriguchi M, Fujiki A, Izumi T., Long-term follow-up of changes in fibrillation waves in patients with persistent atrial fibrillation: spectral analysis of surface ECG. *Circ J*, 2006(70(2)): p. 169-73.
98. Sauren LD, la Meir M, de Roy L, Pison L, van der Veen FH, Mess WH, Crijns HJ, Maessen JG. Increased number of cerebral emboli during percutaneous endocardial pulmonary vein isolation versus a thoracoscopic epicardial approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul 8. [Epub ahead of print]
99. Sie HT, B.W., Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Haalebos MM, Wellens HJ., Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2001(122(2)): p. 249-56.
100. Sie HT, B.W., Ramdat Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Wellens HJ., The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2001 (19(4)): p. 443-7.
101. Takase B, K.A., Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, Nishioka T, Mizuno K, Nakamura H, Heart rate variability in patients with diabetes mellitus,

- ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol.*, 1992. 25(2): p. 79-88.
102. Topkara VK, W.M., Barili F, Bastos R, Liu JF, Liberman EA, Russo MJ, Oz MC, Argenziano M., Radiofrequency and microwave energy sources in surgical ablation of atrial fibrillation: a comparative analysis. *Heart Surg Forum.*, 2006. 9(3): p. 614-7.
 103. Welch, P., The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *Audio and Electroacoustics, IEEE Transactions*, Jun 1967. 15(2): p. 70- 73.
 104. Wernecke, K.-D., *MEDIZINISCHE BIOMETRIE - Planung und Auswertung medizinischer Studien*. 2004.
 105. Wijffels MC, K.C., Dorland R, Allessie MA., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* , 1995 Oct. 92(7): p. 1954-68.
 106. Williams MR, K.M., Bérubé D, Oz MC., Application of microwave energy in cardiac tissue ablation: from in vitro analyses to clinical use. *Ann Thorac Surg.*, 2002 74(5): p. 1500-5.
 107. Wisser W, K.C., Deviatko E, Stix G, Binder T, Seitelberger R, Schmidinger H, Wolner E., Microwave and radiofrequency ablation yield similar success rates for treatment of chronic atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2004(25(6)): p. 1011-7.
 108. Wisser W, Seebacher G, Fleck T, Aigner C, Khazen C, Stix G, Hutschala D, Wolner E, Permanent chronic atrial fibrillation: is pulmonary vein isolation alone enough? *Ann Thorac Surg.* 2007 Oct;84(4):1151-7; discussion 1157.
 109. Wolf PA, A.R., Kannel WB., Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.*, 1991 Aug(22(8)): p. 983-8.

110. Wyse DG, W.A., DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators., A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2002. 347(23): p. 1825-33.
111. Zoefel P, B.A., *Statistik verstehen: Ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung* 2000.

Erklärung

„Ich, Konstantin Krieger erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Einfluss der fibrillatorischen Aktivität auf die Chirurgische Ablation von Vorhofflimmern mit Mikrowellen- und Radiofrequenztechnologie 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.“

Berlin 17.11.2010

Curriculum vitae

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

DANKSAGUNG

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Grubitzsch, Oberarzt in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte, für seine intensive und zuverlässige Betreuung.

Ich danke Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hopfenmüller aus dem Institut für Medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Campus Mitte/Benjamin Franklin für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Eltern und meiner Schwestern wäre die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen. Besonders dafür, dass sie in den letzten Jahren immer für mich da waren, möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.