

Chirurgische Ablation des Vorhofes
—
Langzeitergebnisse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Benjamin Hartmann
aus Gießen

Gießen (2022)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

Gutachter:

Prof. Dr. Andreas Böning

Gutachter:

PD Dr. Shibu Mathew

Tag der Disputation:

20. September 2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Pathophysiologie	7
1.2.1 Elektrischer Ursprung des Vorhofflimmerns.....	8
1.2.2 Reentry-Mechanismen	11
1.2.3 Relevanz der Ionenkanäle:	12
1.2.4 Remodeling-Vorgänge	12
1.3 Klinische Präsentation	15
1.4 Diagnostik und Prävention	16
1.5 Therapie des Vorhofflimmerns.....	17
2. Ablationsverfahren	21
2.1. Ablationstechnik.....	24
2.2 Kryo- vs. Radioablation.....	27
3. Methodik	29
4. Statistische Auswertung	32
5. Ergebnisse	33
5.1 (Prä-)Operative Daten.....	33
5.2 Postoperatives Follow-Up	36
6. Beantwortung der Fragestellung und Diskussion.....	46
7. Zusammenfassung	57
8. Abbildungsverzeichnis	59
9. Tabellenverzeichnis.....	60
10. Abkürzungsverzeichnis	62
11. Literaturverzeichnis.....	63

1. Einleitung und Zielsetzung

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung des Menschen und tritt bei 5% der Allgemeinbevölkerung auf (Arastéh 2018). Folgen dieser Erkrankung sind eine Verminderung der linksventrikulären Funktion des Herzens sowie Thromben, welche sich entweder direkt atrial oder im Bereich des linken Herzohres bilden und wiederum ein Risiko für Embolisationen in die Peripherie darstellen können (kardioembolischer Hirninfarkt, Mesenterialischämie, Niereninfarkt) (Menke et al. 2010). Des Weiteren verdoppelt sich die Mortalität bei unbehandeltem Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten, deren Grundrhythmus ein Sinusrhythmus ist (Stanger 2020).

Seinen Ursprung nimmt das Vorhofflimmern in ektopen Foci mit elektrischer Eigenaktivität, die zum großen Teil im Bereich der Pulmonalveneneinmündungen, zu einem geringeren Teil in der Muskulatur des Vorhofes selbst liegen (Haïssaguerre et al. 1998). Die dadurch entstehenden atrialen Wellen können schließlich eine Frequenz zwischen 400-600/min aufweisen und werden durch Reentry-Mechanismen sowie ein zunehmendes atriales Remodeling unterhalten (Stanger 2020; Iwasaki et al. 2011). Beim atrialen Remodeling werden ein strukturelles (Fibrose, Vorhofdehnung) und ein elektrisches Remodeling (verändertes Verhalten von Ionenkanälen) unterschieden (Allessie et al. 2001).

Einteilen lässt sich diese Rhythmusstörung in ein paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes und ein permanentes Vorhofflimmern, wobei es mit zunehmender Krankheitsdauer wahrscheinlich einen Progress vom paroxysmalen Vorhofflimmern zum permanenten Vorhofflimmern gibt, was mitunter auf die bereits genannten Remodelingvorgänge zurückzuführen ist (Allessie et al. 2001).

Im Folgenden seien die verschiedenen Entitäten des Vorhofflimmerns skizziert (Kirchhof et al. 2016):

Paroxysmales Vorhofflimmern: Endet in der Regel spontan binnen 48 Stunden oder mittels elektrischer Kardioversion innerhalb von 7 Tagen. Die Chancen zur spontanen Konversion sinken nach den ersten 48 Stunden deutlich (Camm et al. 2010).

Persistierendes Vorhofflimmern: Persistierendes Vorhofflimmern dauert mindestens 7 Tage an, oder wurde frühestens nach 7 Tagen mittels Kardioversion (elektrisch oder medikamentös) beendet.

Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern: Dauert mindestens 1 Jahr an. Es besteht theoretisch die Möglichkeit zur Kardioversion.

Permanentes Vorhofflimmern: Definiert als Vorhofflimmern, bei dem von weiteren Interventionen zur Terminierung abgesehen und welches als endgültiger Zustand von Patienten- und Arztseite akzeptiert wird. Werden rhythmuskontrollierende Maßnahmen ergriffen, muss das Vorhofflimmern je nach Dauer als persistierendes oder langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern definiert werden.

Letztlich ist jedoch die Tatsache entscheidend, dass das Vorhofflimmern die häufigste Rhythmusstörungen des Menschen ist und nicht selten schwere gesundheitliche Folgen nach sich zieht. Gerade aufgrund der Folgen wie Thrombembolien, Verminderung der „Quality of Life“ (QoL) (Aliot et al. 2014) oder einer möglichen Herzinsuffizienz mit verschlechterter Hämodynamik (Wang et al. 2003) stellt sich die Frage, welche Effektivität heutige chirurgische Methoden zur Unterbindung des Vorhofflimmerns aufweisen.

Ziel der hier vorliegenden Studie war es daher, die in unserer Klinik verwendete Technik in Hinsicht auf eine erfolgreiche Rhythmuskontrolle weiter zu untersuchen und die Ergebnisse der Patienten mit einem paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmern zu vergleichen.

Es ergeben sich hieraus folgende Fragestellungen:

- 1. Ist die Freiheit von Vorhofflimmern nach Abschluss der Therapie abhängig von seiner präoperativen Entität? (paroxysmales vs. persistierendes Vorhofflimmern)?**
- 2. Wie verhält sich die Freiheit von Vorhofflimmern von der Entlassung bis zum 1-Jahres-Follow-Up?**

- 3. Verändert sich die Rate der Freiheit von Vorhofflimmern über die Dauer des gesamten Follow-Ups?**
- 4. Wie verhält sich die Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit zur genutzten Ablationstechnik?**

Zusätzlich war es Ziel, die Auswirkung des präoperativen Patientenalters sowie der Dilatation des linken Vorhofes als mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv unter der etablierten Therapie zu untersuchen, woraus sich folgende Fragestellung ableitet:

- 5. Haben die Dauer des Vorhofflimmerns, das Patientenalter und/oder das Ausmaß der Dilatation des linken Vorhofes einen Einfluss auf die Freiheit von Vorhofflimmern am Gießener Zentrum?**

1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung des Menschen (Arastéh 2018). Im Jahre 2019 wurden von 19.855.784 stationären Patienten in Deutschland 147.772 Männer und 139.609 Frauen aufgrund von Vorhofflimmern behandelt (destatis 2019). Im Jahr 2000 betrug diese Zahl für Männer noch 70.463 und für Frauen 68.973 (Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes 2021a). „Vorhofflimmern und Vorhofflattern“ belegte im Jahr 2019 zudem Platz 9 der häufigsten Todesursachen, wobei sowohl die absolute Zahl als auch der Anteil der Todesfälle an Vorhofflimmern und Vorhofflattern seit 1998 stetig zunimmt (Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes 2021b). So betrug die Zahl dieser Todesfälle im Jahr 1998 noch 3.871 und im Jahr 2019 20.715. Dieses Phänomen der steigenden Prävalenz und Sterbefälle ist weltweit zu beobachten, wobei die Gesamtzahl der Menschen, die unter Vorhofflimmern leiden, im Jahr 2010 auf 33,5 Millionen geschätzt wurde (Chugh et al. 2014).

Vorhofflimmern ist von einigen Faktoren abhängig, wobei sowohl krankheitsbezogene Faktoren sowie Bevölkerungsmerkmale wie Alter, Geschlecht, geographische Lage und Ethnie eine Rolle zu spielen scheinen (Chugh et al. 2014; Heeringa et al. 2006; Dewland et al. 2013). Die wichtigsten mit Vorhofflimmern assoziierten Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit, wobei ein stattgehabter Myokardinfarkt eine besonders starke wechselseitige Beziehung aufweist. Beispielsweise zeigten Individuen der REGARDS-Studie mit Vorhofflimmern ein zweifach erhöhtes Risiko einen Myokardinfarkt zu entwickeln, während für Patienten nach einem Myokardinfarkt ein zwei- bis neunfach erhöhtes Risiko bestand, im Verlauf an Vorhofflimmern zu erkranken (Staerk et al. 2017; Liberthson et al. 1976). Weitere kardiale Faktoren, die das Risiko für Vorhofflimmern erhöhen, sind Herzklappenerkrankungen, eine Herzinsuffizienz, eine hypertrophe Kardiomyopathie und kongenitale Herzerkrankungen (z.B. atrialer Septumdefekt, Ebstein-Anomalie, persistierender Ductus Arteriosus, Ventrikelseptumdefekt, Transposition der großen Gefäße) (Eldar et al. 1998). Pulmonale Faktoren, welche eine Assoziation mit Vorhofflimmern aufweisen, sind ein Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom sowie eine Lungenarterienembolie inklusive venöser Thrombembolien (Hald et al. 2014; Bikkeli et al. 2017; Mooe et al. 1996). Adipositas, Diabetes, das metabolische Syndrom, eine Hyperthyreose und eine chronische Niereninsuffizienz stellen ebenfalls Risikofaktoren

für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns dar (Nalliah et al. 2016; Benjamin et al. 1994; Alonso et al. 2011; Watanabe et al. 2008).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist der Konsum von Alkohol. Auch wenn im Allgemeinen niedrige Mengen an Alkohol einen kardioprotektiven Effekt zu haben scheinen, so lässt sich dies in Bezug auf das Vorhofflimmern nicht beobachten. Hier begünstigt sowohl ein kontinuierlicher als auch gelegentliches Konsum in Form eines Rauschtrinkens die Entstehung eines Vorhofflimmerns und die Rezidivwahrscheinlichkeit bei fortgeführtem Alkoholkonsum. Ursächlich hierfür ist sowohl eine direkt toxische Wirkung des Alkohols als auch die Begünstigung einer arteriellen Hypertonie, einer obstruktiven Schlafapnoe und Adipositas (Voskoboinik et al. 2016).

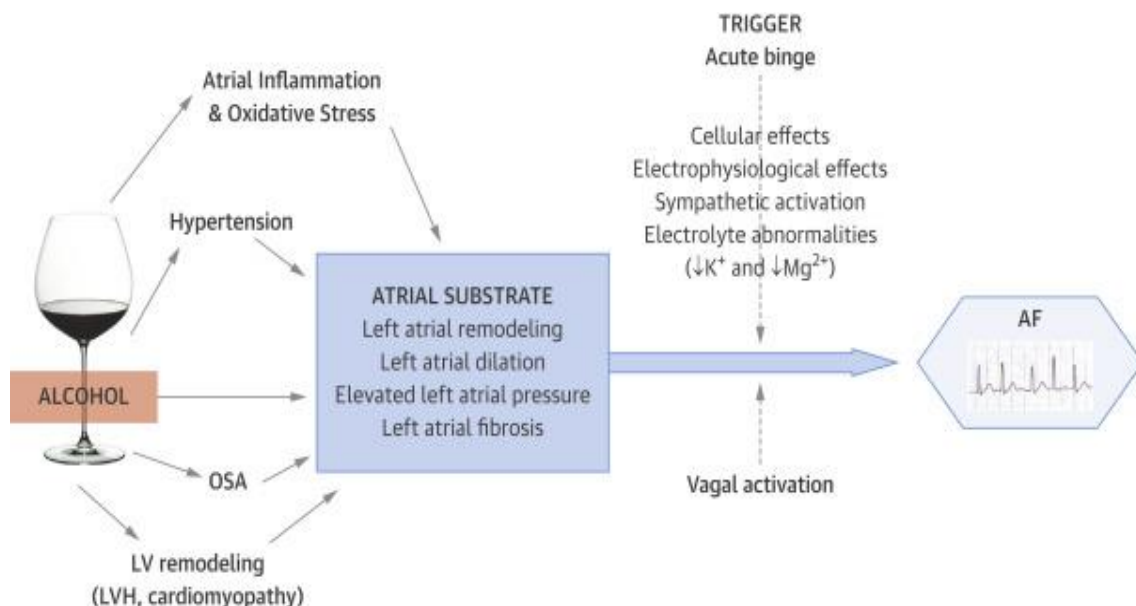


Abbildung 1: Wechselwirkungen von Alkohol und Vorhofflimmern (Voskoboinik et al. 2016), mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier

Gewohnheitstrinken erhöht die Wahrscheinlichkeit ein Vorhofflimmern zu entwickeln über direkte Auswirkungen auf das Substrat des linken Vorhofes und interagiert mit weiteren Risikofaktoren für ein Vorhofflimmern, wie Bluthochdruck, obstruktiver Schlafapnoe und linksventrikulärer Dysfunktion. AF = Vorhofflimmern; K⁺ = Kalium; LV = linker Ventrikel; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; Mg²⁺ = Magnesium; OSA = Obstruktive Schlafapnoe

Auf Zellebene konnten direkte elektrophysiologische Veränderung während und nach dem Konsum von Alkohol beobachtet werden. Beispielsweise ließ sich hier eine langsamere atriale Überleitung, eine erhöhte adrenerge Aktivität und die Begünstigung

einer atrialen Fibrosierung nachweisen. Zusätzlich lässt sich an Individuen mit chronisch hohem Alkoholkonsum häufiger eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie nachweisen, welche eine erhöhte Erregbarkeit der Schrittmacherzellen zur Folge haben (Voskoboinik et al. 2016). Abbildung 1 veranschaulicht den Pathomechanismus der sowohl die Auftretens- als auch Rezidivwahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns erhöht (Voskoboinik et al. 2016).

Zusätzlich zum chronischen Alkoholkonsum hat sich der Begriff des „Holiday Heart Syndrome“ etabliert, welcher das Auftreten eines Vorhofflimmerns bei bisher herzgesunden Individuen beschreibt, nachdem ein exzessiver Konsum von Alkohol stattgefunden hat. Pathophysiologisch sei dieses Phänomen noch nicht vollständig aufgeklärt, wobei diesem am ehesten chronische Veränderungen des Herzens bei regelmäßigem Alkoholkonsum zugrunde liegen (Kristen N. Brown et al. 2021). Ein Vorhofflimmern könnte sich dann während der akuten Intoxikation und bis zu 36 Stunden hiernach entwickeln. Ursächlich hierfür könnte die direkt toxische Wirkung von Acetaldehyd und Veränderungen des Elektrolythaushaltes sowie der Sympathikusaktivität sein. In der Regel kommt es bei diesem Krankheitsbild binnen 24 Stunden zu einer Spontankonversion in den Sinusrhythmus. Eine elektrische Kardioversion ist bei anhaltendem Vorhofflimmern möglich (Kristen N. Brown et al. 2021; Voskoboinik et al. 2016).

Nicht außer Acht zu lassen ist außerdem die genetische Komponente des Vorhofflimmerns. Hier konnten zuletzt einige Studien insbesondere in Bezug auf das „Lone-AF“ – ein primäres Vorhofflimmern ohne zugrunde liegende Vorerkrankung (kardial oder extrakardial) – eine genetische Komponente nachweisen. Zum einen ist es schlicht möglich eine familiäre Häufung des Vorhofflimmerns festzustellen, sodass beispielsweise ein Elternteil mit Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit ein Vorhofflimmern in einem 4-Jahres-Zeitraum zu entwickeln für die Nachkommen verdoppelt. Zum anderen konnten mittlerweile auch einzelne Gene, welche die Entstehung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns begünstigen, identifiziert werden. In aller Regel kodieren diese Gene für Kalium-, Kalium-/Natrium-, Natrium- und Calcium-Kanäle oder beeinflussen die Prädisposition eines Individuums bezüglich struktureller Veränderungen wie der Fibrose des Vorhofes. Auch zu Genen, welche an der Kardiogenese beteiligt sind, konnte eine Verbindung hergestellt werden. Folgen dieser Veränderungen können beispielsweise ein verkürztes atriales aber nicht

ventrikuläres Aktionspotential (Mutationen in KCNQ1), eine Beeinträchtigung der Stabilisierung des Ruhemembranpotentials (Mutationen in KCNJ2), verzögerte Nachdepolarisationen (Mutationen in HCN4) oder die mögliche Begünstigung von Inflammation und Fibrose (bspw. Frameshift Mutation in NPPA, Mutationen in MMP3) sein. Eine Mutation in KCNQ1 (S140G) wurde sogar als Verursacher einer autosomal dominant vererbten Form des „Lone-AF“ identifiziert. Somit hat auch die genetische Ausstattung eines Individuums direkte Folgen auf die Entstehung und Aufrechterhaltung eines Vorhofflimmerns (Lozano-Velasco et al. 2020).

Erwähnenswert ist zudem eine Verdoppelung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern bei Ausdauersportlern im mittleren sowie höheren Lebensalter (Herold 2016).

1.2 Pathophysiologie

Um die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns verstehen zu können, sind die Besonderheiten des Vorhofmyokards in Hinsicht auf Reizbildung und -weiterleitung essenziell.

Auf der einen Seite ist gesundes Vorhofmyokard in der Lage, hohe Frequenzen zu filtern. Die Leitungsgeschwindigkeit beträgt hier 0,3-0,6 m/s, im AV-Knoten sogar nur 0,04 m/s, was zum einen in einem geringeren Faserdurchmesser und zum anderen in der geringeren Expression von schnellen Natriumkanälen begründet ist. Ab dem His-Bündel steigt dieser Wert von 1,0 m/s bis zu den Purkinje-Fasern auf bis zu 4,0 m/s an. Diese Leitungsverzögerung im Bereich des Vorhofes ist maßgeblich daran beteiligt, die Überleitung hoher Frequenzen, wie sie beim Vorhofflimmern auftreten, zu verhindern. Des Weiteren wird hierdurch eine ausreichend lange Diastole zur Füllung der Ventrikel gewährleistet (Pape et al. 2019).

Auf der anderen Seite besitzt gesundes Vorhofmyokard ein kürzeres Aktionspotential als das Myokard der Ventrikel (Behrends et al. 2017), welches sich positiv auf die Unterhaltung eines einmal induzierten Vorhofflimmerns auswirkt, sowie ein niedrigeres Ruhemembranpotential [65-80mV vs. 90mV] (Iwasaki et al. 2011; Pandit 2013). Zusätzlich begünstigt die kurze Refraktärzeit im Vergleich zum restlichen Myokard und Möglichkeit zur weiteren Verkürzung derselben bei höheren Vorhoffrequenzen und

Steigerung der Überleitungsgeschwindigkeit (Frequenzadaptation) hohe Erregungsfrequenzen im Bereich des Vorhofes (Iwasaki et al. 2011).

Wie in der Einleitung erwähnt, existiert eine Unterteilung des Vorhofflimmerns nach Dauer des Vorhofflimmerns (paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern) und der Entscheidung auf weitere rhythmusstabilisierende Maßnahmen zu verzichten (permanentes Vorhofflimmern) (Herold 2019). Dem Progress vom paroxysmalen zum permanenten Vorhofflimmern scheint ein sich veränderndes Verhalten des Vorhofmyokards auf ektope Trigger zugrunde zu liegen, sodass die anfangs bestehende Fähigkeit des Vorhofmyokards zur spontanen Kardioversion im Rahmen von Remodeling-Prozessen zunehmend nachlässt. Das Vorhofflimmern persistiert und verhält sich vermehrt renitent gegenüber Versuchen der Kardioversion (Allessie et al. 2001).

1.2.1 Elektrischer Ursprung des Vorhofflimmerns

Bis Ende des 20. Jahrhunderts vertrat man die Auffassung, dass Vorhofflimmern auf Reentry-Mechanismen multipler kleiner elektrischer Wellen basiere, welche sich selbsterhaltend durch das Vorhofmyokard bewegten (multiple wavelet-Theorie) (Atienza und Berenfeld 2013).

Spätestens jedoch seit Ende des 20. Jahrhunderts fand man zunehmende Evidenz für das Vorliegen lokaler Trigger (vornehmlich im Bereich der Pulmonalvenen, im Folgenden als „PV“ bezeichnet), welche ein Vorhofflimmern initiieren können und abhängig vom Substrat, also der Ausgangsbedingungen des affektierten Myokards, unterhalten werden (Cheniti et al. 2018). Insbesondere die Studie von Haïssaguerre et al. (1998) sei an dieser Stelle erwähnt, die die Bedeutsamkeit der PV-Trigger in den Vordergrund gerückt hat. In dieser Studie lagen 65 der 69 gefundenen Foci im Bereich der PV (94%), wohingegen nur 4 Foci im Bereich des linken Atriums entdeckt werden konnten. Der Erfolg einer in dieser Studie durchgeführten PV-Ablation lag bei einer mittleren Follow-Up-Dauer von 8 +/- 6 Monaten bei 62% (Haïssaguerre et al. 1998). Haïssaguerres Ergebnisse konnten durch weitere Studien reproduziert und belegt werden (Cheniti et al. 2018; Mahida et al. 2015).

Weitere Quellen ektooper Foci wurden im Bereich des Koronarsinus, der Vena cava superior, der Marshall-Vene, dem interatrialen Septum und den Herzohren gefunden (Cheniti et al. 2018).

Zusätzlich weisen diese Foci Besonderheiten auf, die sowohl günstig für eine fokale Erregungsbildung als auch für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns sind. So besitzen diese Bereiche zum einen eine niedrigere Dichte der Einwärts-Gleichrichter I_{K1} , was zu einem niedrigeren Ruhemembranpotential führt, sowie eigene Schrittmacherzellen. Zum anderen begünstigen das niedrigere Ruhemembranpotential zusammen mit einem kürzeren Aktionspotential im Vergleich zum restlichen Myokard und plötzlichen Änderungen der Faserrichtung innerhalb der Pulmonalvenen (Ursache einer weiteren Leitungsverzögerung) Reentry-Mechanismen, welche das Vorhofflimmern aufrecht erhalten können (Ehrlich et al. 2003; Morel et al. 2008; Hocini et al. 2002). Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass bis auf die Entdeckung von Schrittmacherzellen im Bereich der PV diese Ergebnisse auf Untersuchungen an Hundeherzen beruhen.

Zur Bildung ektopter Erregungen kommt es insbesondere durch eine gesteigerte Automatie und/oder Trigger, welche durch Nachdepolarisationen ausgelöst werden. Frühe Nachdepolarisationen können beispielsweise durch eine Verlängerung des Aktionspotentials auftreten (Öffnungswahrscheinlichkeit der L-Typ Calcium Kanäle steigt) und finden sich insbesondere bei Patienten mit Long-QT Syndrom (Iwasaki et al. 2011).

Späte Nachdepolarisationen werden dagegen vornehmlich durch ein atypisches Öffnungsverhalten von Ryanodinrezeptoren (RyR) verursacht, welches in einem erhöhten Angebot von Ca^{2+} während der Diastole resultiert. Die Calciumionen werden wiederum jeweils durch drei Natriumionen ausgetauscht, was die erneute Depolarisation anstößt. Gründe für dieses gestörte Öffnungsverhalten der Ryanodinrezeptoren können eine Überfüllung des sarkoplasmatischen Retikulums mit Calciumionen beispielsweise bei einem Ca^{2+} -Überangebot im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder Mutationen und eine damit einhergehende Fehlfunktion des RyR sein (Iwasaki et al. 2011).

Die nachfolgende Abbildung 2 skizziert die Interaktion zwischen Trigger, Substrat und weiteren Modulatoren bezüglich der Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns, die im Folgenden weiter erörtert werden.

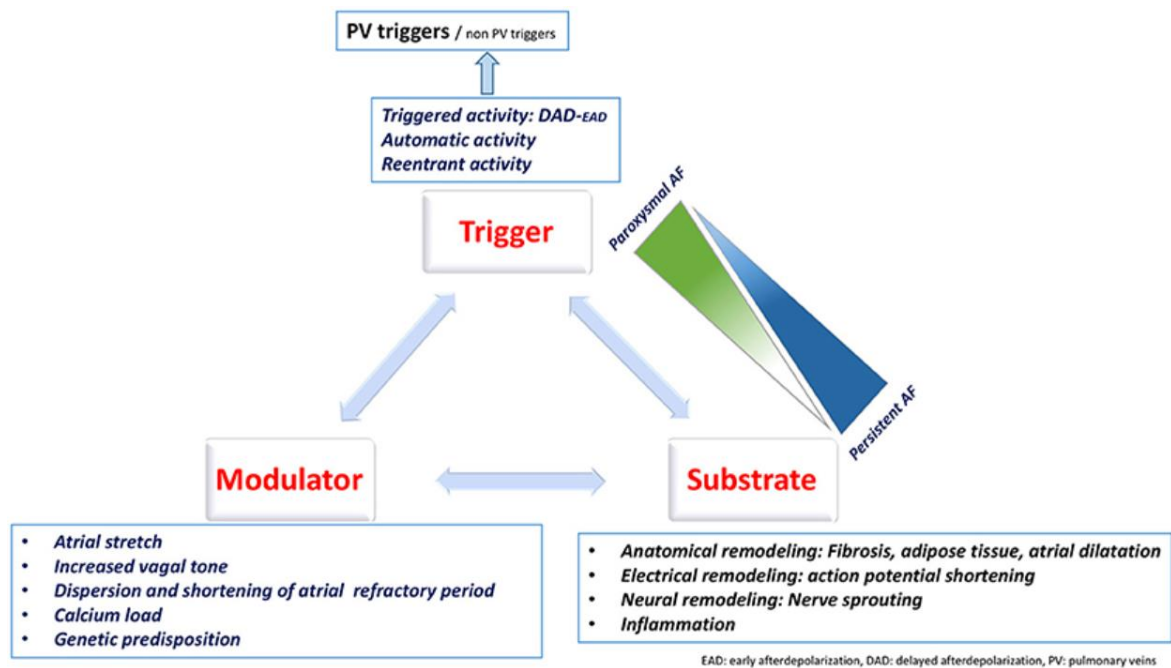


Abbildung 2: Trigger, Substrat, modulierende Effekte (Cheniti et al. 2018), Abbildung im Original, lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Dieses Coumel*-Dreieck veranschaulicht die drei Hauptbestandteile, welche zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns notwendig sind. AF – Vorhofflimmern, PV / non PV triggers – ektope Erregungen, welche ihren Ursprung in den Pulmonalvenen oder außerhalb der Pulmonalvenen haben. DAD – verspätete Nachdepolarisation, EAD – frühe Nachdepolarisation

**Phillipe Coumel gilt als einer der Begründer der modernen Elektrophysiologie. Er untersuchte unter anderem die Rolle des autonomen Nervensystems zur Entstehung atrialer Arrhythmien und identifizierte, dass zur Aufrechterhaltung dieser Arrhythmien das Zusammenspiel von Triggern sowie einem entsprechenden Substrat und modulatorischen Komponenten notwendig ist („Coumel’s triangle of arrhythmogenesis“). Zusätzlich ist eine Sonderform der AV-Knoten-Reentry Tachykardie nach ihm benannt (Farré und Wellens 2004; Tanner 2019).*

1.2.2 Reentry-Mechanismen

Zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns sind entweder ein andauernd in hoher Frequenz stimulierender Focus oder Reentry-Kreisläufe, die einzeln oder multipel nebeneinander auftreten können, von Nöten.

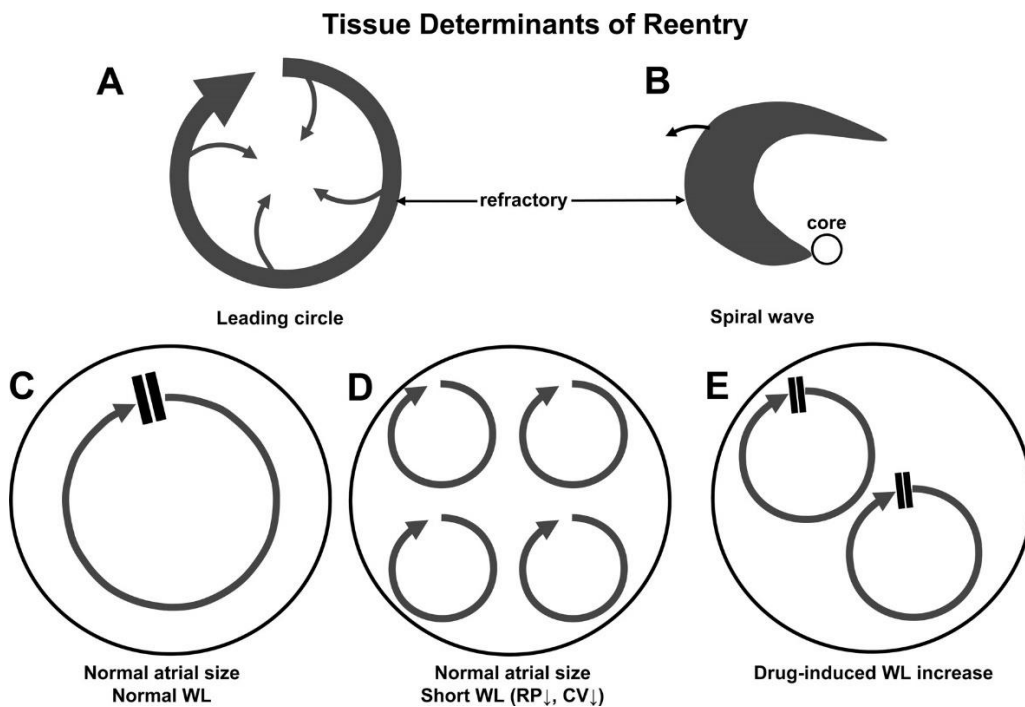


Abbildung 3: Verschiedene Wellenlängen und Reentry (Iwasaki et al. 2011), mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer

Konzeptuelle Darstellung der Reentry-Modelle und deren Auswirkungen auf das Vorhofflimmern (VHF). **A**, „Leading-Circle“ Modell. **B**, „Spiral-Wave-Reentry“ Modell. **C** bis **E**, Rolle der Wellenlänge (WL) für die Aufrechterhaltung des VHF anhand des „Leading-Circle“ Modells. **C**, in einem normalen Vorhof ist die Anzahl der Reentry-Wellen, die (nebeneinander) untergebracht werden können klein, sodass der Reentry leicht terminiert wird **D**, Wird die Wellenlänge durch Abnahme der Refraktärzeit (refractory period, RP) oder Leitungsgeschwindigkeit (conduction velocity, CV) reduziert, werden auch die Reentry-Kreisläufe kleiner, sodass mehr dieser Abläufe Platz finden. Es wird unwahrscheinlich, dass das VHF von selbst terminiert wird. **E**, Medikamente, die die Wellenlänge verlängern, reduzieren die Anzahl der (Reentry-)Kreisläufe und begünstigen eine Beendigung des VHF

Die Art des Reentry-Mechanismus wird entweder als „Leading-Circle“ oder „Spiral-Wave“ beschrieben, wobei letztere Theorie den wirklichen biophysikalischen Gegebenheiten im Vorhofmyokard näher zu kommen scheint (Iwasaki et al. 2011; Comtois et al. 2005). Aus dem Modell des „Leading-Circle“ lässt sich dennoch ableiten,

dass bei einer kürzeren Wellenlänge die Zahl der auftretenden Reentry-Kreisläufe steigt, wobei der Zusammenhang $WV = RP \times CV$ ($WV =$ Wellenlänge, $RP =$ Refraktärzeit, $CV =$ Überleitungsgeschwindigkeit) beschrieben wird. Eine kürzere Wellenlänge ermöglicht hier eine höhere Anzahl an Reentry-Kreisläufen (siehe Abbildung 3).

Hieran lässt sich nun erkennen, dass eine kürzere Refraktärzeit und langsamere Überleitungsgeschwindigkeit ein Vorhofflimmern unterhalten kann, eine medikamentöse Verlängerung der Refraktärzeit das Auftreten von Vorhofflimmern aber wiederum hemmt (Iwasaki et al. 2011). Eine Assoziation zwischen einem kürzeren Aktionspotential und dem Auftreten von Vorhofflimmern lässt sich mit beiden Modellen beschreiben (Comtois et al. 2005).

1.2.3 Relevanz der Ionenkanäle:

Die Dauer des Aktionspotentials wird sowohl durch Calcium-, Natrium- als auch Kaliumkanäle in verschiedenen Phasen des Herzaktionspotentials moduliert (Pape et al. 2019). Hierbei führt eine Steigerung des Calcium- und Natrium-Einstroms zu einer Verlängerung des Aktionspotentials und eine Steigerung des Kalium-Ausstroms über eine schnellere Repolarisation zu einer Verkürzung des Aktionspotentials. Auswirkungen auf die Überleitungsgeschwindigkeit haben insbesondere die einwärtsgerichteten Natriumkanäle. Ist dieser Einstrom vermindert, kann ein Vorhofflimmern über die verlangsamte Überleitung begünstigt werden. Diese Effekte werden in der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie genutzt, um die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns zu vermindern und ein vorhandenes Vorhofflimmern zu terminieren (Iwasaki et al. 2011). Ranolazin ist beispielsweise ein Medikament, welches die einwärts gerichteten Natriumkanäle blockieren kann. Es mangelt jedoch noch an ausreichender Evidenz eines zusätzlichen Nutzens zur bestehenden Therapie mit beispielsweise Amiodaron (Rayner-Hartley und Sedlak 2016).

1.2.4 Remodeling-Vorgänge

Umso länger das Vorhofflimmern besteht, desto ausgeprägter ist das funktionelle sowie strukturelle Remodeling im Bereich des Vorhofes (Iwasaki et al. 2011; Mechanisms of atrial fibrillation - UpToDate 2021).

Auf der Seite des funktionellen Remodelings ist die Dauer des Aktionspotentials Dreh- und Wendepunkt der Unterhaltung des Vorhofflimmerns. Ein Teil dieses Remodelings

ist eine veränderte Regulation der Ionenkanäle, was ein verändertes Verhalten der Depolarisation, Repolarisation und des Ruhemembranpotentials bedingt. Hierbei geht eine schnelle Vorhoffrequenz mit einer erhöhten intrazellulären Konzentration an ionisiertem Calcium einher, was über Autoregulationsmechanismen zu einer Verminderung des Calciumeinstroms führt. Gründe dafür sind die „Down-Regulation“ des Ionenkanals (I_{CAL}), eine Erhöhung des Kaliumeinstroms (I_{K1} und I_{KACHc}) und die daraus resultierende Verkürzung des Aktionspotentials. Die dadurch kürzere Refraktärperiode begünstigt ein Vorhofflimmern. Hinzu kommt eine verstärkte Freisetzung von Calciumionen durch das sarkoplasmatische Retikulum während der Diastole, welche über verspätete Nachdepolarisationen die Aktivität ektopter Foci verstärkt. Ein weiterer Punkt ist eine unzureichende Zunahme der Refraktärzeit bei langsamen Frequenzen von Patienten mit Vorhofflimmern im Gegensatz zum gesunden Kollektiv (Franz et al. 1997). Gerade diese Veränderungen können ein Grund für die zunehmende Therapieresistenz des Vorhofflimmerns und dessen frühe Rekurrenz nach Kardioversionsversuchen sein (Nattel et al. 2008; Iwasaki et al. 2011). Ist die Kardioversion jedoch erfolgreich, so konnte am Menschen eine Normalisierung der Refraktärzeit innerhalb von vier Wochen beobachtet werden (Pandozi et al. 1998).

Aber auch strukturelle Veränderungen – vornehmlich eine Fibrosierung des Vorhofs – begünstigen eine Progression vom paroxysmalen zum persistierenden Vorhofflimmern. Grund für die Fibrosierung könnte eine Freisetzung von Faktoren durch das Vorhofmyokard sein, welches eine Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten begünstigt (Burstein et al. 2007) sowie Mutationen des NPPA oder MMP3, wie zu Beginn erwähnt (Lozano-Velasco et al. 2020). Letztlich interferieren die Fibroblasten elektrisch mit den Kardiomyozyten und können so die Überleitung verlangsamen und einen Reentry oder ektope Foci verstärken (Iwasaki et al. 2011). Aufgrund ihrer Relevanz stellen sie und ihre Ionenkanäle einen Ansatzpunkt für künftige Therapien dar.

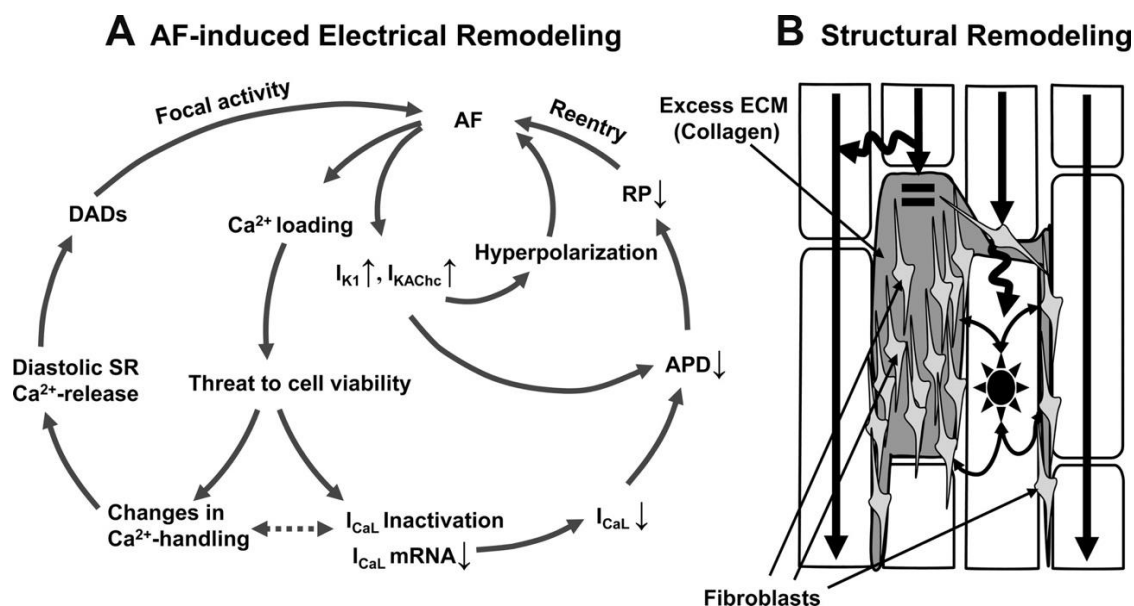


Abbildung 4: Typen des atrialen Remodelings (Iwasaki et al. 2011), mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer

Arten des Remodelings, welche ein Vorhofflimmern (hier AF) begünstigen. Elektrisches Remodeling (A) ist durch eine Verkürzung des der Aktionspotentialdauer bedingt, welche das Vorhofflimmern selbst herbeiführt (APD – Action Potential Duration). Außerdem gibt es einen Anstieg des Risikos für verzögerte Nachdepolarisationen (DAD – delayed afterdepolarizations). Strukturelles Remodeling (B) beinhaltet den Niedergang von Zellen, die Proliferation von Fibroblasten, und eine Überproduktion extrazellulärer Matrix (ECM – extracellular matrix), was letztlich zur Fibrose führt. Fibrotische Läsionen können die elektrische Weiterleitung behindern, was wiederum einen Reentry begünstigt. Interaktionen zwischen Kardiomyozyten und Fibroblasten begünstigen zusätzlich den Reentry und Erzeugung ektopter Erregungen. RP – Refraktärzeit; SR – Sarkoplasmatisches Retikulum. übersetzt nach (Iwasaki et al. 2011)

Auch zu erwähnen, ist der Einfluss des Parasympathikus und Sympathikus auf die Entstehung und Unterhaltung des Vorhofflimmerns (Chou und Chen 2009). Ein erhöhter Tonus des Parasympathikus kann durch eine Verkürzung des Aktionspotentials (via I_{KACHc} Aktivierung) analog zu dem vorher beschriebenen Mechanismus einen Reentry-Prozess begünstigen, wohingegen ein erhöhter Sympathikotonus über eine Hyperphosphorylierung des RYR2 die diastolische Calciumfreisetzung verstärkt, was – wie zuvor beschrieben – zu einer erhöhten Aktivität ektopter Foci führt (Iwasaki et al. 2011; Dobrev et al. 2011; Kneller et al. 2002). Eine sympathische Hyperinnervation konnte sowohl am Tiermodell als auch am Menschen bei Patienten mit einem Vorhofflimmern nachgewiesen werden (Gould et al. 2006; Tan et al. 2008). Aufgrund dieser Mechanismen stellen autonome Ganglien neben den Pulmonalvenen ein Target zur Ablation dar, welches die postprozedurale Freiheit von Vorhofflimmern erhöhen kann

(Pappone et al. 2004). Abbildung 4 gibt einen visuellen Überblick über die Arten des atrialen Remodelings.

1.3 Klinische Präsentation

Vorhofflimmern zeigt sich nicht immer symptomatisch. In 50% bis 87% der Fälle bleibt es subklinisch und kann in diesen Fällen mit einem 2,5-fachen Risiko zu systemischen Embolien und Schlaganfällen führen (ASSERT-Studie) (Healey et al. 2012; Hindricks et al. 2021).

Kommt es jedoch zu einer klinischen Manifestation, so äußert sich Vorhofflimmern meist durch Palpitationen, „Herzstolpern“, Schwindel bis hin zu Synkopen, Müdigkeit, Luftnot, Brustschmerz, Ödemen, Einschränkung der Leistungsfähigkeit und eine verminderte Lebensqualität. Auch Depressionen sind möglich (Ko et al. 2016; Stanger 2020).

Kardiale Dekompensationen sind im Rahmen der ungeordneten elektrischen Aktivität, der schlechteren atrialen Transportkapazität und hohen Herzfrequenz natürlich ebenfalls möglich, da das Herzminutenvolumen durch das Vorhofflimmern um bis zu 20% verringert sein kann. Kommt es zu einer anhaltenden Tachykardie, wird die Koronarperfusion ebenfalls gestört (Stanger 2020).

Die Schwere der Symptomatik kann mittels des mEHRA-Scores eingeschätzt werden.

Modified EHRA (mEHRA) classification

mEHRA score	Symptoms	Description
1	None	
2a	Mild	Normal daily activity not affected, <u>symptoms not troublesome to patient</u>
2b	Moderate	Normal daily activity not affected <u>but patient troubled by symptoms</u>
3	Severe	Normal daily activity affected
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

Underlined text represents the modification to the original descriptions of EHRA classes.

Abbildung 5: mEHRA-Score (Wynn et al. 2014), Abbildung im Original, lizenziert unter CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>)

mEHRA score: Mithilfe des EHRA-Scores kann das Vorhofflimmern anhand der damit verbundenen Schwere der Symptomatik klassifiziert werden. Angelehnt ist diese Klassifikation an die NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz. Die Validität dieses Scores wurde untersucht und zeigt eine enge Korrelation mit dem zum Vorhofflimmern spezifischen Lebensqualitätsfragebogen AFEQT. Zur besseren Diskriminierung zwischen den einzelnen Stadien wurde eine Unterteilung des Stadium 2 in 2a und 2b vorgeschlagen, da insbesondere das Stadium 2b zur Einleitung einer Therapie relevant sei

Auch geschlechterspezifische Unterschiede wurden untersucht. Ob Frauen jedoch häufiger unter symptomatischem Vorhofflimmern leiden als Männer, scheint strittig zu sein, da es Studien mit beiderlei Aussagen gibt. Xiong *et al.* liefern Daten, die diese Hypothese untermauern, wobei Potpara *et al.* dieser Aussage widersprechen (Xiong *et al.* 2015; Potpara *et al.* 2012). Falls es einen Unterschied gibt, könne dies sowohl an einer geschlechterdifferenten Verarbeitung der Symptome als auch der in klinischen Untersuchungen im Mittel höheren Herzfrequenz bei Frauen mit Vorhofflimmern liegen (Ko *et al.* 2016).

1.4 Diagnostik und Prävention

Da Vorhofflimmern die häufigste Rhythmusstörungen des Menschen ist und zu komplizierten Verläufen mit systemischen Thrombembolien, Schlaganfällen und einer Herzinsuffizienz führen kann, stellt sich die Frage nach einer suffizienten Diagnostik und Möglichkeiten der Früherkennung.

Der erste Verdacht auf ein bestehendes Vorhofflimmern kann bereits während der körperlichen Untersuchung und Anamnese aufkommen, wenn sich durch Palpation des Pulses zusammen mit einer passenden Symptomatik eine für Vorhofflimmern typische tachykarde Arrhythmie feststellen lässt (die sogenannte „Tachyarrhythmia Absoluta“ Welton *et al.* 2017). Des Weiteren können Risikofaktoren und Auslöser für ein Vorhofflimmern wie Alkoholkonsum, ein emotionales Ereignis oder exzessive körperliche Betätigung erfragt werden. Hieran schließt sich meist der Goldstandard zur Diagnosestellung des Vorhofflimmerns in Form eines 12- oder 1-Kanal-EKGs an, wobei Episoden von über 30 Sekunden, ohne erkennbare P-Wellen zusammen mit unregelmäßigen RR-Intervallen bei erhaltener atrioventrikulärer Leitung, stark für ein Vorhofflimmern sprechen (Bosch *et al.* 2020).

In der Regel terminiert sich ein paroxysmales Vorhofflimmern binnen 48 Stunden jedoch von selbst. Daher besteht die Möglichkeit, dass ein Routine-EKG ein bestehendes

Vorhofflimmern nicht detektiert, da es gegebenenfalls außerhalb des paroxysmalen Zeitraumes geschrieben wird (van Marion et al. 2015). Alternativ ist bei vorhandenen implantierten kardialen elektronischen Aggregaten (CIED) ein Auslesen des Speichers dieser Geräte oder eine Implantation eines „Herzmonitors“ möglich, wie es auch an unserem Patientenkollektiv geschehen ist (Dilaveris und Kennedy 2017).

In vorliegender Arbeit wurde der Monitor „Medtronic REVEAL XT“ verwendet. Dabei werden durch das implantierte Gerät insbesondere „AHRE“ (atriale Hochfrequenzepisoden) erkannt, die beim Auslesen des Schrittmachers oder Herzmonitors weiter in ein Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder eine atriale Tachykardie spezifiziert werden können. Dies geschieht durch eine visuelle Prüfung des auslesenden Arztes, um Artefakte herauszufiltern. Hierdurch kann die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, ein vorhandenes Vorhofflimmern zu erkennen und dessen Anteil an der Herzaktion zu bestimmen (Dilaveris und Kennedy 2017).

Dennoch kann derart nur ermittelt werden, ob ein Vorhofflimmern besteht, nicht jedoch wodurch es entstanden ist, oder an welcher genauen Stelle sich beim einzelnen Patienten Trigger finden lassen (van Marion et al. 2015).

1.5 Therapie des Vorhofflimmerns

Gemäß der ESC-Guidelines aus dem Jahr 2020 gilt, in einem ganzheitlichen Therapiekonzept des Vorhofflimmerns einen interdisziplinären patientenzentrierten Ansatz zu verfolgen, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Bausteine dieser Therapie sind insbesondere die Risikostratifikation in Hinsicht auf das individuelle Schlaganfall- sowie Blutungsrisiko und eine hieran angepasste Antikoagulation. Gleichzeitig sollte eine suffiziente Symptomkontrolle mittels Rhythmus- oder Frequenzkontrolle erreicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren minimiert werden. Damit die Therapieziele erreicht werden, ist die Abstimmung zwischen dem Patienten, den Angehörigen oder Pflegenden, den behandelnden Disziplinen und dem weiterbehandelnden Hausarzt von großer Bedeutung (Hindricks et al. 2021).

Zur Umsetzung der Therapieziele wurde das ABC (Atrial fibrillation Better Care) Schema entwickelt, wobei A (avoid stroke) für die Vermeidung eines Schlaganfalls, B (better symptom management) für eine bessere Symptomkontrolle und C (cardiovascular and comorbidity risk factor reduction) für die Optimierung der kardiovaskulären Faktoren und Komorbiditäten steht (Lip 2017). Ein striktes Verfolgen dieses Schemas führt gemäß

den Autoren zu einer niedrigeren Hospitalisierungsrate, weniger kardiovaskulären Komplikationen und einer geringeren Mortalität (Lip 2017; Proietti et al. 2018). Außerdem ist das Ziel einer effizienten Therapie die Verminderung des atrialen Remodelings, welche mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns verstärkt auftritt (Iwasaki et al. 2011).

In Hinsicht auf die Antikoagulation ist eine Einschätzung des Schlaganfallrisikos sowie des Blutungsrisikos notwendig. Hierfür stehen verschiedene Scores zur Verfügung. Der CHA₂DS₂-VASc Score dient der Ermittlung des Schlaganfallrisikos. Ab einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 bei Männern beziehungsweise 3 bei Frauen sollte eine Antikoagulation angestrebt werden. Bei einem Score von 1 bei Männern beziehungsweise 2 bei Frauen kann ebenfalls eine Antikoagulation erwogen werden, falls das Alter zwischen 65 und 74 Jahren liegt, da das Alter selbst hier schwerer wiegt als andere Risikofaktoren. Bezüglich des Blutungsrisikos kann der HAS-BLED Score herangezogen werden, der ein effektives Mittel zur Erkennung zukünftiger Blutungskomplikationen darstellt (Atrial fibrillation in adults: Selection of candidates for anticoagulation - UpToDate 2021).

Hinsichtlich des Rhythmus und der möglichen Symptomkontrolle stellt sich die Frage nach dem Behandlungsziel. Zur Wahl stehen pharmakologische Möglichkeiten zur reinen Frequenzkontrolle (z.B. Betablocker), eine pharmakologisch, interventionell, elektrisch oder chirurgisch erreichte Terminierung des Vorhofflimmerns und als Ultima Ratio eine Ablation des AV-Knotens mit konsekutiver Schrittmacherimplantation. Vor dem Einsatz dieser Therapiemöglichkeiten sollten mögliche anderweitige Ursachen für ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern wie eine Hyperthyreose, Infektionen wie eine Pneumonie oder Lungenarterienembolie behandelt werden (New onset atrial fibrillation - UpToDate 2021).

Um nun die Symptomatik zu kontrollieren, empfiehlt es sich in der Regel, die Herzfrequenz zunächst medikamentös zu reduzieren, sodass bei einer Zielherzfrequenz von circa 80/min bei leicht bis mittelstark symptomatischen Patienten schon oft eine deutliche Befundverbesserung eintritt. Bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern ist zudem die Wahrscheinlichkeit einer Spontankonversion innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden groß. Generell erscheint es sinnvoll eine Konversion anzustreben, falls Aussicht auf Erfolg besteht. Allerdings konnte in bisherigen Studien der beste Zeitpunkt hierfür nicht eindeutig ermittelt werden (New onset atrial fibrillation - UpToDate 2021). Fakt ist, dass

die Erfolgsrate einer Kardioversion bei Patienten mit langanhaltendem Vorhofflimmern von mindestens 6 bis 12 Monaten abnimmt, so dass insbesondere die Dauer des Vorhofflimmerns einen entscheidenden Faktor darstellt (Boriani et al. 2007). Zusätzlich scheint ein zunehmender Vorhofdiameter den Erfolg von Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle negativ zu beeinflussen (vgl. S. 52).

Bezüglich der Frage, ob frequenzkontrollierende Maßnahmen gleichwertig zu einer Rhythmuskontrolle oder sogar besser als diese sind, wurden in den letzten 20 Jahren mehrere Studien durchgeführt.

In den 2002 veröffentlichten Studien AFFIRM und RACE konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität, Schlaganfällen, Blutungen sowie der Lebensqualität festgestellt werden. Es konnte jedoch eine niedrigere Hospitalisierungsrate in der Gruppe der Frequenzkontrolle beobachtet werden. Entsprechend des Therapieziels konnte in der RACE-Studie bei avisierte Rhythmuskontrolle ein Sinusrhythmus signifikant häufiger erreicht werden (Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation - UpToDate 2021). Interventionelle oder chirurgische Verfahren zur Rhythmuskontrolle waren mit 18 von 2033 Patienten im Arm der Rhythmuskontrolle der AFFIRM-Studie deutlich unterrepräsentiert (Wyse et al. 2002). In der RACE-Studie wurde eine Rhythmuskontrolle medikamentös und/oder mittels elektrischer Kardioversion verfolgt (van Gelder et al. 2002).

Eine Studie, die auch Katheterablationen miteinbezieht, ist die EAST-AFNET-4-Studie aus dem Jahr 2020. Hier wurden 2789 Patienten randomisiert einer medikamentösen / interventionellen Rhythmuskontrolle oder einer Frequenzkontrolle zugeordnet. Bei allen Patienten wurde ein Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate diagnostiziert. Die Studie wurde nach einem medianen Follow-Up von 5,1 Jahren aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Gruppe der Rhythmuskontrolle unterbrochen, da sich innerhalb dieses Kollektivs eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie Schlaganfallereignisse zeigte. Interessanterweise ließ sich bezüglich Gesamtmortalität sowie linksventrikulärer Funktion kein signifikanter Unterschied feststellen (Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation - UpToDate 2021; Kirchhof et al. 2020).

Ein zusätzlich zu beachtender Faktor während der Therapie des Vorhofflimmerns ist die Therapieadhärenz. Um diese zu gewährleisten, ist es unabdingbar, dafür Sorge zu tragen, dass der Patient ausreichend über mögliche Therapieoptionen, die aktuellen Therapieinhalte und die Folgen einer Therapieunterbrechung aufgeklärt wird. Hierbei

sollten die Vorstellungen und das Vorwissen des Patienten mit einbezogen werden (Hindricks et al. 2021).

2. Ablationsverfahren

Wie zuvor beschrieben (vgl. 1.2.1 Elektrischer Ursprung des Vorhofflimmerns), entsteht Vorhofflimmern aus einem Zusammenspiel von ektopen Erregungen und der Aufrechterhaltung der daraus resultierenden Flimmerwellen durch Makro- und Mikroentry-Mechanismen. Auf der Basis dieses Wissens wurden Ablationstechniken entwickelt, welche sowohl Katheter basiert als auch chirurgisch durchgeführt werden können und auf drei Punkte abzielen (Surgical ablation to prevent recurrent atrial fibrillation - UpToDate 2021):

1. Die Unterbrechung der Makro- und Mikroentry-Mechanismen
2. Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung einer physiologischen atrioventrikulären Erregungsausbreitung
3. Die Wiederherstellung einer geordneten atrialen Kontraktion und Mechanik

Im Folgenden konzentriere ich mich auf die Beschreibung der chirurgischen Verfahren. Die an unserer Klinik behandelten Patienten wurden neben dem primären kardiochirurgischen Eingriff mit einer chirurgischen Ablation per Radiofrequenzenergie oder Kryoablation versorgt, wobei diese entsprechend einer Modifikation der COX-MAZE-IV-Methode nach Miyairi durchgeführt wurde (Miyairi et al. 2006).

Das COX-MAZE-I-Verfahren wurde bereits in den achtziger Jahren zur Unterbindung sinuatrialer Tachykardien angewandt und seitdem als „cut and sew procedure“ unter Verwendung kleiner Inzisionen bis zur COX-MAZE-III-Methode weiterentwickelt. Ziel dieser Entwicklung war es zum einen die Effizienz dieser Methode zu steigern und die Komplikationen wie beispielsweise ein Sick-Sinus-Syndrom zu vermindern (Cho et al. 2018; Cox et al. 1995).

Im Jahr 2002 wurde das COX-MAZE-IV-Verfahren vorgeschlagen, wobei nun Techniken der Radiofrequenz- oder Kryoablation angewendet wurden, welche die Durchführung beschleunigen und damit die Aortenklemmzeit verringern sollten (Ruaengsri et al. 2018).

Gemeinsames Ziel aller COX-MAZE-Verfahren ist es, das Vorhofmyokard von ektopen Foci elektrisch zu isolieren, um die von diesen Foci ausgehenden elektrischen Impulse zu

stoppen und eine Etablierung von Reentry-Kreisläufen zu verhindern (Schmid 2014; Lawrance et al. 2015).

Von einer Freiheit von Vorhofflimmern wird in Abhängigkeit des Follow-Up-Zeitpunktes sowie der Art der Quelle bei 70 bis 90% der Fälle berichtet, wobei die höchsten Erfolgsraten beim paroxysmalen Vorhofflimmern bestehen (Boersma et al. 2012; Weimar et al. 2012).

Ob eine biatriale Ablation einer ausschließlich linksatrialen Ablation überlegen ist, ist nicht abschließend geklärt. Allerdings wurde gehäuft ein Therapieversagen nach 48 Monaten im Falle einer linksatrialen im Vergleich zu einer biatrialen Ablation beobachtet (Melo et al. 2008). Dagegen sprechen neuere Metaanalysen, welche der biatrialen Ablation eine Überlegenheit lediglich innerhalb der ersten 12 Monate attestieren, wonach bei beiden Techniken sowohl hinsichtlich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus als auch bezüglich der Mortalität, postoperativen Blutungskomplikationen und Inzidenz von Schlaganfällen kein Unterschied festzustellen war. Geringgradige Unterschiede waren allerdings auch hier zu beobachten. So war die Aortenklemmzeit bei linksatrialen Verfahren geringer, auch waren die Patienten seltener schrittmacherbedürftig. Bei biatrialen Verfahren konnte nach der Operation seltener ein Vorhofflattern beobachtet werden (Zheng et al. 2016).

Komplikationen dieses Eingriffs sind insbesondere Blutungen, früh postprozedurales Vorhofflattern sowie die Entwicklung eines Sick-Sinus-Syndroms (Schmid 2014). Letzteres tritt nicht alleine aufgrund des chirurgischen Traumas auf, wird aber vermehrt nach der Applikation rechtsatrialer Ablationslinien beobachtet (Soni et al. 2013). Weitere Gründe könnten eine partielle autonome Denervierung aufgrund des Eingriffs sowie eine autonome Dysfunktion bei länger bestehendem Vorhofflimmern sein (Pasic et al. 1999; John und Kumar 2016).

Die Rate an Schrittmacherimplantationen nach einer COX-MAZE-IV-(CMIV)-Operation betrage circa 5 Prozent, welche jedoch mit höherem Patientenalter zunehme. Dieser liege insbesondere eine Sinusknotendysfunktion zugrunde, die bei entstandener Schrittmacherabhängigkeit in 79-88 % nach konkomitanter oder alleiniger CMIV-Operation auftrete. Eine Regeneration der Dysfunktion erscheint unwahrscheinlich (Robertson et al. 2013a).

Erwähnenswert ist zudem, dass die operative Sicherheit durch ein konkomitantes Verfahren oder ein höheres Patientenalter nicht beeinflusst zu sein scheint (Churyla et al. 2020; Kuh et al. 2017; Linda Henry und Niv Ad 2014).

Neben den COX-MAZE-Verfahren gibt es noch ein weiteres Ablationsverfahren, welches strahlenförmige Ablationslinien ausgehend vom Sinusknoten setzt. Diesem Verfahren lag das Ansinnen zu Grunde einen physiologischeren Weg der chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns zu etablieren, welches damit die Funktion und Kontraktilität des Vorhofs weniger schädigen sollte als das klassische COX-MAZE-Verfahren. Es wurde in der Praxis jedoch weniger angewandt, was die Datenlage hierzu begrenzte (Nitta et al. 1999a; Nitta et al. 1999b).

2.1. Ablationstechnik

Am Zentrum des UKGM Gießen wurde sich an der Ablationstechnik nach Miyairi orientiert (vgl. Abbildung 6), wobei bei einem paroxysmalen Vorhofflimmern ein linksatrialer und bei einem persistierenden Vorhofflimmern ein biatrialer Ansatz verfolgt wird. Das chirurgische Vorgehen ist nachfolgend skizziert:

1. Bipolare Radiofrequenzablation: Anlegen des kardiopulmonalen Bypasses
2. Ablation der vier Pulmonalvenen mittels Umfahrens mit der Radiofrequenz-Zange (Prinzip der Pulmonalvenenisolation)
3. Ziehen einer Ablationslinie vom linken Vorhofsohr zur linken oberen Pulmonalvene
4. Falls geplant: Absetzen des linken Vorhofohres, welches mit einer Prolene®-Naht verschlossen wird
5. Stichinzision im Bereich des linken Vorhofes sowie Sicherung dieser durch eine zirkuläre Naht und Verbinden der Linien der Pulmonalvenenisolation zur sogenannten „Box-Lesion“
6. Anlegen einer weiteren Ablationslinie von dieser Inzision zum Mitralklappenannulus

Die Erweiterung des Verfahrens, falls eine biatriale Ablation erwünscht ist, wird im Folgenden dargelegt:

7. Falls eine Erweiterung der Ablation nach rechtsatrial erfolgt: Durchführung einer erneuten Stichinzision (zirkulär gesichert), sodass eine Ablationslinie an der freien Wand des rechten Vorhofes von der Vena cava superior zur Vena cava inferior gezogen werden kann; danach erneute Ablation zum Trikuspidalklappenannulus hin
8. Absetzen des rechten Vorhofohres, sodass die Ablationslinie im Bereich der Vv. cava superior und cava inferior mit einer Ablationslinie zum Absetzungsrand des rechten Vorhofsohres verbunden werden kann

Nachfolgend erfolgt die Beschreibung einer Kryoablation im Rahmen von Mitralklappeneingriffen in Kardioplegie und nach Anlegen eines kardiopulmonalen Bypasses:

1. Eröffnen des linken Vorhofes sowie Aufsuchen des Sinus coronarius, sodass hierüber eine epikardiale Ablationslinie angelegt werden kann
2. Anlegen einer weiteren endokardialen Ablationslinie zum Mitralklappenannulus
3. Durchführung einer endokardialen Ablation der rechten und linken Pulmonalvenen als Box am Boden des linken Vorhofes
4. Absetzen des linken Vorhofes und Verschluss mittels Naht

Die Erweiterung des Verfahrens, falls eine biatriale Ablation erwünscht ist, wird auch hier im Folgenden dargelegt:

5. Absetzen des rechten Vorhofes
6. Anlegen der endokardialen Ablationslinien zum Trikuspidalklappenannulus und Dach des rechten Vorhofes
7. Anlegen einer Ablationslinie vom Boden des rechten Vorhofes zur Vv. cava superior und cava inferior

Die verwendeten Ablationsgeräte zur Radiofrequenzablation waren das Atricure Synergy, Estech Cobra sowie Medtronic Cardioblate BP. Zur Kryoablation wurden Kryosonden der Firma Atricure sowie Medtronic verwendet.

Zusätzlich wurden einigen Patienten zur Evaluation des Therapieerfolges beziehungsweise Detektion eines Therapieversagen ein Eventrecorder (Medtronic REVEAL XT) implantiert. Die Implantation wurde subkutan parasternal links durchgeführt.

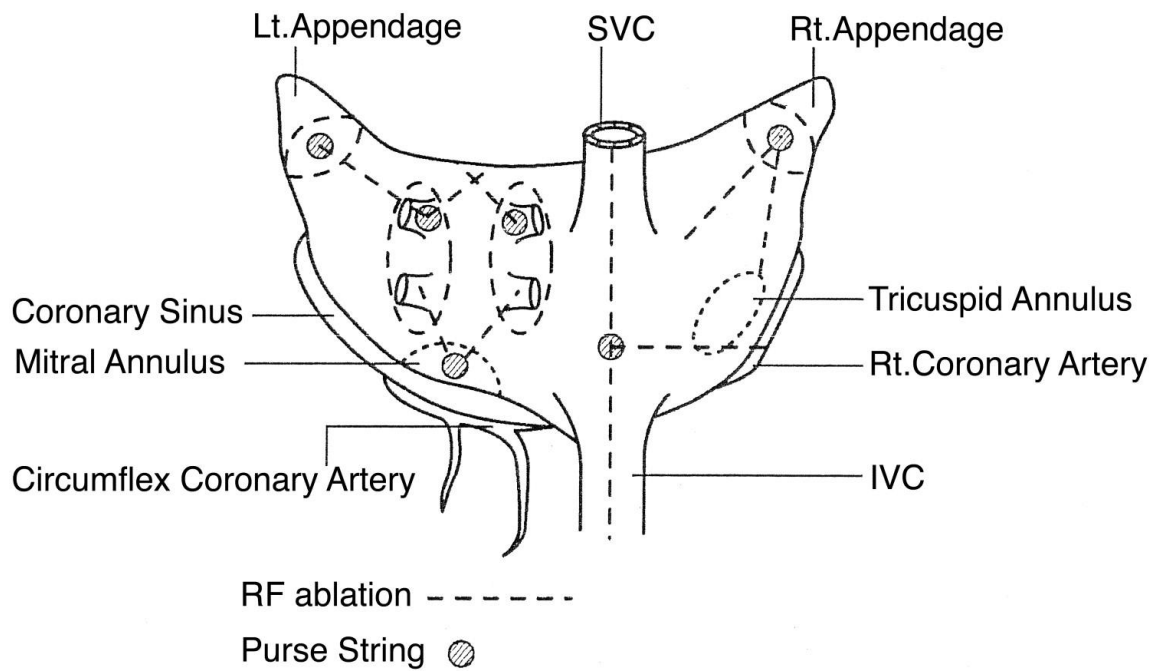


Abbildung 6: Ablationslinien nach Miyairi (Miyairi et al. 2006), mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier

Darstellung der Ablationslinien nach Miyairi; SVC – Vena cava superior; IVC – Vena cava inferior, Lt. Appendage – Linkes Herzohr; Rt. Appendage – rechtes Herzohr; Purse String – zirkuläre Naht

2.2 Kryo- vs. Radioablation

Direkte Vergleiche zwischen den verschiedenen Studien sind nur eingeschränkt möglich, da die Ergebnisse der Katheter gestützten und chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns stark abhängig vom Patientenkollektiv (Dauer des Vorhofflimmerns, paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern, Größe des Vorhofes) sowie der Ablationstechnik sind (Robertson et al. 2013b; Niemann et al. 2021).

Generell stellen sowohl die Kryo- als auch die Radiofrequenzablation oder Kombinationen der beiden Verfahren effektive Methoden dar, um ein bestehendes Vorhofflimmern nachhaltig zu unterbinden. So konnte bei Katheter gestützten Verfahren ein Versagen der Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns innerhalb von 90 Tagen nach Kryo- bzw. nach Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen bei 34,6% bzw. 35,9% der Patienten gezeigt werden ($p < 0,001$) (Kuck et al. 2016). Bezüglich der Komplikationen wie Tod, Arrhythmien, Schlaganfall oder TIA konnte in derselben Studie kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, wobei eine Verletzung des N. phrenicus nach Kryoablationen häufiger auftrat als nach Radiofrequenzablation (Shakkottai et al. 2017). Ähnliche Beobachtungen wurden in der „Freeze AF“-Studie gemacht (Luik et al. 2015). Beide Studien beziehen sich jedoch nur auf paroxysmales Vorhofflimmern.

Bezüglich des persistierenden Vorhofflimmerns ist die Datenlage zur Katheter gestützten Therapie begrenzt, wobei in den Studien von Aryana *et al.* (Aryana et al. 2015) bzw. Providencia *et al.* (Providencia et al. 2017) keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Kryoablation (72 % Sinusrhythmus nach 12 Monaten) bzw. Radiofrequenzablation (59,2%) dokumentiert werden konnten. Die Pulmonalvenenisolation selbst war in beiden Gruppen zu 98 bzw. 99% erfolgreich.

Da aber an unserem Zentrum kein Katheter gestütztes Verfahren, sondern eine Modifikation der COX-MAZE-IV-Prozedur – also ein chirurgisches Verfahren – angewendet wurde, benötigte man eine Vergleichsmöglichkeit der interventionellen und chirurgischen Verfahren.

Einen Vergleich lieferte die „FAST-Studie“, wobei in selbiger eine Radiofrequenz gestützte Katheterablation mit einer chirurgischen Ablation nach Mini-Thorakotomie verglichen wurde. Hier konnten zusätzlich zur reinen Pulmonalvenenisolation weitere Ablationslinien gesetzt werden, sodass es eine bessere Vergleichbarkeit zum Verfahren am Gießener Zentrum gibt. In dieser Studie konnte eine signifikante Überlegenheit der

chirurgischen Ablation mit einer Erfolgsrate von 65,6% nach 12 Monaten gegenüber 36,5% nach Katheter gestützter Ablation festgestellt werden (Boersma et al. 2012).

Auch innerhalb der einzelnen Methoden scheint es weitere Unterschiede bezüglich der postprozeduralen Freiheit von Vorhofflimmern zu geben. Obwohl die gleiche Energie appliziert wurde, scheint es einen Unterschied zu geben, ob beispielsweise eine Radiofrequenzablation über einen elektrischen Widerstand (resistance controlled = RC) oder die erreichte Temperatur (temperature controlled = TC) gesteuert wurde.

In einer beispielhaften Studie aus Gießen von Niemann *et al.* betrug die Freiheit von persistierendem Vorhofflimmern bei einer RC-Ablation 19% und bei einer TC-Ablation 82% nach zwölf Monaten ($p < 0,05$). Bei in dieser Studie 100%-igem Therapieerfolg bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurde der Unterschied zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern am ehesten auf ein ausgedehntes strukturelles Remodeling und die damit einhergehenden Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit sowie Alteration der postprozeduralen Inflammations- und Heilungsprozesse zurückgeführt. Klinische sowie laborchemische Parameter zur zusätzlichen Validierung einer suffizienten Therapie seien jedoch noch vakant (Niemann et al. 2021).

3. Methodik

Zwischen Dezember 2017 und Januar 2018 führten wir eine retrospektive Analyse der Patientendaten am Universitätsklinikum Gießen von Oktober 2010 bis einschließlich Dezember 2017 durch. Hierbei konnten 466 Datensätze von Patienten erhoben werden, welche in Rahmen einer kardiochirurgischen Operation zusätzlich eine MAZE-Therapie erhielten.

Alle diese Patienten hatten sowohl eine kardiochirurgische Primärdiagnose also auch ein Vorhofflimmern, welches als „paroxysmal“ und „persistierend“ kodiert wurde, als gemeinsames Merkmal. Hierbei wurden 237 Patienten mit paroxysmale und 229 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen. Eine Differenzierung zwischen persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern wurde nicht vorgenommen, welches insbesondere in der erstmaligen Einführung des Begriffs „langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern“ durch die ESC Guidelines im September 2010 und der allmählichen klinischen Durchsetzung begründet lag (Kirchhof et al. 2012).

Aufgrund der Tatsache, dass wir unsere Patienten einer Therapie zur Terminierung des Vorhofflimmerns zuführten, erfolgte keine Zuordnung eines Patienten zu einem „permanenten Vorhofflimmern“. Eine genaue Aufstellung der Primärdiagnosen und dem damit verbundenen Vorhofflimmern ist in Tabelle 1 zu finden, die Geschlechtsverteilung sowie Altersstruktur der Patienten sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Die Begutachtung unserer Studie durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) ist datiert am 25.10.2018 (Aktenzeichen 95/10).

Der Basisdatensatz wurde im Laufe des Jahres 2018 mit Hilfe der Software Microsoft Excel angelegt und vervollständigt. Das Einverständnis der Patienten wurde postalisch oder mündlich eingeholt, falls eine postalische Antwort nicht möglich war.

Für den Basisdatensatz wurden sowohl personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Anschrift) als auch krankheitsbezogene Daten erhoben. Die personenbezogenen Daten dienen der Kontaktierung zwecks Follow-Up unserer Patienten.

Zu den krankheitsbezogenen Daten gehörten insbesondere die Primärdiagnose (Bypass-, Aortenklappen-, Mitralklappen- oder/und Trikuspidalklappeneingriff), das angewandte

Verfahren (Kryo- oder Radiofrequenzablation), die Lokalisation der Ablation (links- oder biatrial), der Verschluss des linken Vorhofohres, die Implantation eines Eventrecorders, der prä- und postoperative Rhythmus sowie die Komorbiditäten der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

An weiteren kardialen Parametern wurde die präoperative Ejektionsfraktion, und der Diameter des linken Vorhofes ermittelt. Die linksatrialen Dimensionen wurden anhand üblicher Grenzen, wie folgt, klassifiziert (Lang et al. 2006):

Klasse 1 – normale Größe: Diameter 28-40mm, Volumen 22-58ml

Klasse 2 – leichte Dilatation: Diameter 41-46mm, Volumen 59-68ml

Klasse 3 – mäßige Dilatation: Diameter 47-52mm, Volumen 69-78ml

Klasse 4 – starke Dilatation: Diameter >52mm, Volumen >79ml

Zur Dokumentation der Freiheit von Vorhofflimmern und der Verfolgung des Managements des Vorhofflimmerns wurden der Rhythmus nach Entlassung, 6 und 12 Monaten nach der Operation und zum aktuellen Follow-Up-Termin erhoben. Zusätzlich ermittelten wir die postoperativ und zum letzten Follow-Up-Termin eingenommenen Antiarrhythmika. Innerhalb der ersten 12 Monate wurden, wenn möglich, Ergebnisse des ausgelesenen Eventrecorders (Medtronic Reveal XT) oder alternativ die Rhythmusdaten der weiterbehandelnden Ärzte (Hausarzt, Internist, Kardiologe) dokumentiert.

Des Weiteren beobachteten wir, unter welcher Antikoagulation unsere Patienten standen und ob postoperative Komplikationen wie eine Schrittmacherpflichtigkeit oder Schlaganfälle auftraten. Hinsichtlich Mortalität differenzierten wir zwischen der Mortalität binnen 30 Tagen nach dem Eingriff sowie der Gesamtmortalität.

Im Jahr 2019 führten wir ein postalisches Follow-Up durch und komplettierten unsere Daten auf telefonischem Wege. Bei den hierbei erhobenen Parametern handelte es sich um die Freiheit von Vorhofflimmern im Sinne es Sinusrhythmus, aufgetretene Schlaganfälle, anderweitige Gefäßverschlüsse seit dem Eingriff, den Namen des behandelnden Kardiologen sowie die Short-Form-12 zur Erhebung des physischen und psychischen Gesundheitszustands unserer Patienten. Diese Erhebung konnte Anfang 2020 abgeschlossen werden.

Nach Abschluss des Follow-Ups erfolgte die Verarbeitung der Daten, wobei die Summierung des physischen und physischen Scorings der Short-Form 12 nach dem

üblichen Schema durchgeführt wurde. Höhere Werte zeigen hier einen besseren physischen beziehungsweise psychischen Gesundheitsstatus an (Ware et al. 1998).

Vorerkrankungen	Absolute Anzahl	%
Paroxysmales Vorhofflimmern	237	50,86
Persistierendes Vorhofflimmern	229	49,14
Arterielle Hypertonie	441	94,64
Koronare Herzkrankheit	342	73,40
Myokardinfarkt	104	22,32
Schlaganfall	80	17,17
Schilddrüsenerkrankung	127	27,25
COPD	76	16,31
Diabetes mellitus Typ 2	165	35,41
Chronische Niereninsuffizienz	128	27,47
pAVK	54	11,59
Karotisstenose	55	11,80
Pulmonale Hypertonie	28	6,01

Tabelle 1: Krankheitslast des Patientenkollektivs

4. Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Office 365 Excel Version 2209 in Tabellenform erfasst. Hieraus erfolgte ebenso die Ableitung der deskriptiven Statistik (Aufretenswahrscheinlichkeiten einzelner Variablen, Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwerte). Die weitere statistische Berechnung erfolgte in freundlicher Kooperation mit Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner (Diplom-Statistikerin, Marburg) mittels SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.

Analysen aus Kreuztabellen zweier Variablen wurden mittels des exakten Tests nach Fisher und dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Weiterhin wurden die Daten mittels logistischer Regressionsanalysen analysiert. Effektstärken wurden mittels Cohens d erfasst, welcher mit Hilfe der Mittelwertsdifferenz sowie der gepoolten Standardabweichung bestimmt wird. Ein Cohens d von 0,2 beschreibt hierbei einen kleinen, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt (Trautwein et al. 2010).

Zur Vermeidung einer Fragmentierung der Stichprobe wurden vor Anwendung der Berechnung Merkmale wie die Vorhofgröße und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion kategorisiert. Für die Vorhofgröße wurde hierfür zwischen normaler Größe sowie leichter, mäßiger und starker Dilatation unterschieden. Bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte die Einteilung in eine leichte und starke Reduktion sowie in eine normale LVEF.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt.

5. Ergebnisse

Patientenkollektiv:

Unser Patientenkollektiv setzte sich aus 466 Patienten zusammen (322 männliche (69,1%) und 144 weibliche (30,9%) Patienten). Das Alter der Patienten betrug zum Operationszeitpunkt zwischen 42 und 88 Jahren, wobei der Median bei 74 Jahren lag.

Geschlecht	Anzahl	%
Männlich	322	69,10
Weiblich	144	30,90

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter zum Operationszeitpunkt	72,11	74	42	88

Tabelle 3: Alter zum Operationszeitpunkt

5.1 (Prä-)Operative Daten

Krankheitsbezogene Daten:

Bezüglich der Entität des Vorhofflimmerns ließ sich feststellen, dass Patienten mit einem paroxysmalen (n = 237) oder persistierendem Vorhofflimmern (n = 229) beinahe gleich verteilt waren.

Rhythmus präoperativ	Anzahl	%
Paroxysmales VHF	237	50,86
Persistierendes VHF	229	49,14

Tabelle 4: Präoperativer Rhythmus

Medikation bei Entlassung	Anzahl	%
Beta-Blocker	307	65,88
Amiodaron	111	23,82

Tabelle 5: Medikation bei Entlassung

Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie des linksatrialen Diameters lassen sich in Tabelle 6 nachlesen. Mit 49 mm lag bei unseren Patienten im Median eine moderate linksatriale Dilatation vor (Lang et al. 2006).

Patientencharakteristika	Mittelwert	Median	Min	Max
Präoperative EF (%)	53,40	55	15	80
Linksatrialer Diameter (mm)	48,79	49	21	86
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score		4	0	9

Tabelle 6: Weitere Parameter

Operative Daten:

Den operativen Daten lässt sich entnehmen, dass mehr als die Hälfte unserer Patienten 62,5% eine aortokoronare Bypass-Operation erhielten, wobei in auch insgesamt 62,9% der Fälle eine Klappenoperation stattfand. Die Überschneidung kommt über die Kombinationseingriffe zustande, in denen mehr als ein kardiochirurgischer Eingriff zusammen mit der MAZE-Operation durchgeführt wurde (34,6%).

Eingriffe	Anzahl	%
Aortokoronarer Bypass	291	62,45
Aortenklappeneingriff	135	28,97
Mitralklappeneingriff	130	27,90
Trikuspidalklappeneingriff	28	6,01
Aorten Chirurgie	34	7,30
Kombinationseingriffe	161	34,55

Tabelle 7: Verteilung der konkomitant durchgeführten Eingriffe

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden Radiofrequenzablationen (71,2%) deutlich häufiger durchgeführt als Kryoablationen (28,8%). Bei einem Anteil von 56,6% an linksatrialen sowie 43,4% an biatrialen Ablationen bestand hier eine beinahe äquivalente Verteilung. Eine konkomitante LAA-Amputation wurde in 74,4% der Fälle vollzogen.

Ablationsform	Anzahl	%
<i>Energiequelle</i>		
Radiofrequenzablation	332	71,24
Kryoablation	134	28,76
<i>Seite des Eingriffs</i>		
Linksatrial	260	56,64
Biatrial	199	43,36
<i>Anteil der LAA-Amputation</i>		
LAA-Amputation	270 (n=363)	74,38

Tabelle 8: Ablationsformen

5.2 Postoperatives Follow-Up

Daten während des Follow-Ups:

Während des Follow-Ups ermittelten wir primär den Rhythmus nach 12 Monaten und zum letzten möglichen Follow-Up, die Rate an Schlaganfällen sowie die Mortalität. Zusätzlich erfassten wir weitere Daten wie die Notwendigkeit einer postprozeduralen Schrittmacherimplantation.

Die Daten zur Follow-Up-Dauer sind Tabelle 9 zu entnehmen.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Follow-Up-Dauer (Monate)	29,43	25	0	104

Tabelle 9: Follow-Up-Dauer

Unmittelbar nach der Operation befanden sich 315 Patienten (84,2 %) im Sinusrhythmus, bei 15,8 % (absolut 59 Patienten) bestand postoperativ weiterhin ein Vorhofflimmern. Bis zur Entlassung sank der relative Anteil der Patienten, die im Sinusrhythmus waren, auf 44,8 %, währenddessen 55,2 % ein Vorhofflimmern aufwiesen. Es ließ sich jedoch feststellen, dass es hier zugunsten eines präoperativen paroxysmalen Vorhofflimmerns einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rate an Sinusrhythmen gab (vgl. Tabelle 11, $p < 0,0005$).

Zum Follow-Up nach 12 Monaten konnten 199 Datensätze ermittelt werden, wobei 56,3 % einen Sinusrhythmus und 43,7 % ein Vorhofflimmern aufwiesen. Differenziert man hier zwischen präoperativ paroxysmalen Vorhofflimmern und persistierendem Vorhofflimmern so beträgt der Anteil der Patienten im Sinusrhythmus 74,0 % bei paroxysmalen Vorhofflimmern gegenüber 38,4 % bei persistierendem Vorhofflimmern. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups (Median 25 Monate) lagen 465 Datensätze vor. Hier befanden sich 48,6% Patienten im Sinusrhythmus und 51,4% im Vorhofflimmern. Diese Daten wurden ebenfalls hinsichtlich des präoperativen Rhythmus aufgeschlüsselt, sodass sich in der Gruppe des paroxysmalen Vorhofflimmerns in 60,8% ein Sinusrhythmus dokumentieren ließ, wohingegen diese Zahl bei Patienten mit einem präoperativen persistierendem Vorhofflimmern 36,0% betrug. Hier zeigte sich vergleichbar zur Analyse der Daten nach Entlassung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert von $< 0,0005$ (vgl. Tabelle 13).

Rhythmus-Follow-Up	Anzahl	%
<i>Rhythmus postoperativ</i>		
Sinusrhythmus	315	84,22
Vorhofflimmern	59	15,77
<i>Rhythmus bei Entlassung</i>		
Sinusrhythmus	201	44,77
Vorhofflimmern	248	55,23
<i>Rhythmus nach 12 Monaten</i>		
Sinusrhythmus	112	56,28
Vorhofflimmern	87	43,72
<i>Rhythmus zum letzten Follow-Up</i>		
Sinusrhythmus	226	48,60
Vorhofflimmern	239	51,40

Tabelle 10: Rhythmus-Follow-Up

Rhythmus bei Entlassung	Paroxys. VHF	Persist. VHF
Sinusrhythmus	132 (56,65 %)	69 (31,94 %)
Vorhofflimmern	101 (43,35 %)	147 (68,06 %)

Tabelle 11: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) bei Entlassung (p < 0,0005)

Rhythmus nach 12 Monaten	Paroxys. VHF	Persist. VHF
Sinusrhythmus	74 (74%)	38 (38,38%)
Vorhofflimmern	26 (26%)	61 (61,62%)

Tabelle 12 : Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) nach 12 Monaten

Rhythmus nach FU	Paroxys. VHF	Persist. VHF
Sinusrhythmus	144 (60,76%)	82 (35,96%)
Vorhofflimmern	93 (39,24%)	146 (64,04%)

Tabelle 13: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) über das gesamte Follow-Up ($p < 0,0005$)

Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom Alter der Patienten:

Wir ermittelten an dieser Stelle den p-Wert mittels logistischer Regression, sodass sich ein p-Wert von 0,011 ergab und somit das Alter in unserem Patientenkollektiv einen signifikanten Prädiktor für das Erreichen eines Sinusrhythmus darstellte. Im Mittel waren Patienten, welche einen Sinusrhythmus erreichten, 1,5 Jahre jünger als Patienten, welche im Vorhofflimmern blieben. Bei einem Cohens d von 0,239 handelte es sich um einen kleinen Effekt.

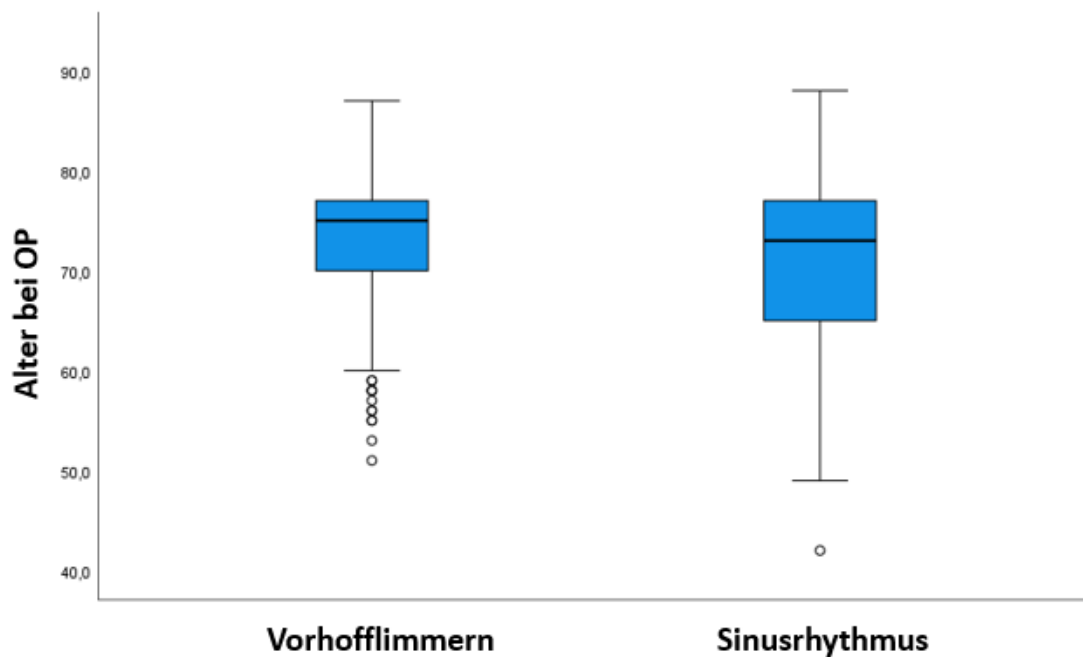


Abbildung 7: Box Plot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und Therapieerfolg nach Abschluss des Follow-Ups

Dieser Box-Plot stellt den erzielten Herzrhythmus in Abhängigkeit zum Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt dar. Hier konnte ein signifikanter Effekt zugunsten eines jüngeren Patientenalters ermittelt werden ($p=0,011$).

Ergebnisse zur Ablationstechnik:

Weiterhin stellte sich die Frage, ob sich im abschließenden Follow-Up ein Unterschied zwischen der durchgeführten Kryo- oder Radiofrequenzablation ergab. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wobei insgesamt in vorliegender Studie eine Radiofrequenzablation deutlich häufiger durchgeführt wurde (vgl. Tabelle 8).

Zudem erfassten wir die Rate an Sinusrhythmen nach links- sowie biatrialer Ablation, wobei sich zugunsten einer linksatrialen Ablation häufiger ein Sinusrhythmus erreichen ließ. Dieses Ergebnis war signifikant ($p = 0.003$, vgl. Tabelle 16).

Allerdings wurden hauptsächlich Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern einer biatrialen Ablation unterzogen. Wie bereits in vorliegender Dissertation erörtert wurde, gab es innerhalb des vorliegenden Studienkollektivs einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rate an Sinusrhythmen zugunsten eines präoperativ paroxysmalen Vorhofflimmerns. Daher steht zur Diskussion, ob der hier beobachtete Effekt nicht der Lokalisation der Ablation, sondern in erster Linie der präoperativen Entität des Vorhofflimmerns zugestanden werden muss.

Rhythmus nach 1 Jahr	Kryoablation	Radiofrequenzablation
Sinusrhythmus	34 (62,96 %)	78 (53,79 %)
Vorhofflimmern	20 (37,04 %)	67 (46,21 %)

Tabelle 14: Erreichter Sinusrhythmus nach 1 Jahr in Abhängigkeit von der Ablationstechnik (Kryo- vs. Radiofrequenzablation)

Rhythmus nach FU	Kryoablation	Radiofrequenzablation
Sinusrhythmus	65 (48,9 %)	161 (48,5 %)
Vorhofflimmern	68 (51,1 %)	171 (51,5 %)

Tabelle 15: Erreichter Sinusrhythmus nach Abschluss des Follow-Ups in Abhängigkeit von der Ablationstechnik (Kryo- vs. Radiofrequenzablation, nicht signifikant $p=1$)

Rhythmus nach FU	Linksatrial	Biatrial
Sinusrhythmus	143 (55,2 %)	81 (40,7 %)
Vorhofflimmern	116(44,8 %)	118 (59,3 %)

Tabelle 16: Erreichter Sinusrhythmus abhängig vom Ort der Ablation (linksatrial vs. biatrial, p = 0,003)

Rhythmus präoperativ	Linksatrial	Biatrial
Paroxys. VHF	199 (76,54 %)	36 (18,09 %)
Persist. VHF	61 (23,46 %)	163 (81,91 %)

Tabelle 17: Ablationstechnik (linksatrial vs. bilateral) in Abhängigkeit zum präoperativen Rhythmus

Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit zum Vorhofdiameter

Wir klassifizieren die Vorhofgröße von 1 bis 4, wobei 1 eine normale Vorhofgröße beschreibt. In den Klassen 2 bis 4 findet die Unterteilung in eine leichte, mäßige und starke Vorhofdilatation statt. Orientiert wurde sich hierbei an üblichen Grenzwerten (Lang et al. 2006).

Nach abschließender Auswertung der Daten konnten folgende Beobachtungen gemacht werden (vgl. Abbildung 8 sowie Tabelle 18):

1. Unser Patientenkollektiv weist primär eine mäßige Dilatation des linken Vorhofes auf
2. In den Klassen 1 und 2 ist die relative Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Sinusrhythmus höher als in den Klassen 3 und 4 nach Abschluss des Follow-Ups
3. Mit zunehmender Dilatation des Vorhofes sinkt innerhalb des Patientenkollektivs die relative Wahrscheinlichkeit einen Sinusrhythmus zu erreichen

Mittels logistischer Regressionsanalyse konnte für eine präoperativ geringere Dilatation des linken Vorhofes eine höhere Wahrscheinlichkeit ($p = 0,024$) ermittelt werden, nach Abschluss des Follow-Ups einen Sinusrhythmus zu erreichen.

Klasse	Vorhofdiameter, -volumen	n	Sinusrhythmus	Vorhofflimmern
1 - normal	28-40mm / 22-58ml	45	26 (57,80 %)	19 (42,20%)
2 – leichte Dilatation	41-46mm / 59-68ml	80	44 (55,00%)	36 (45,00%)
3 – mäßige Dilatation	47-52mm / 69-78ml	132	64 (48,48%)	68 (51,52%)
4 – starke Dilatation	>52mm / > 79ml	92	37 (40,22%)	55 (59,78%)

Tabelle 18: Verteilung des linken Vorhofdiameter, -volumens in Bezug auf den erreichten Rhythmus nach Abschluss des Follow-Ups

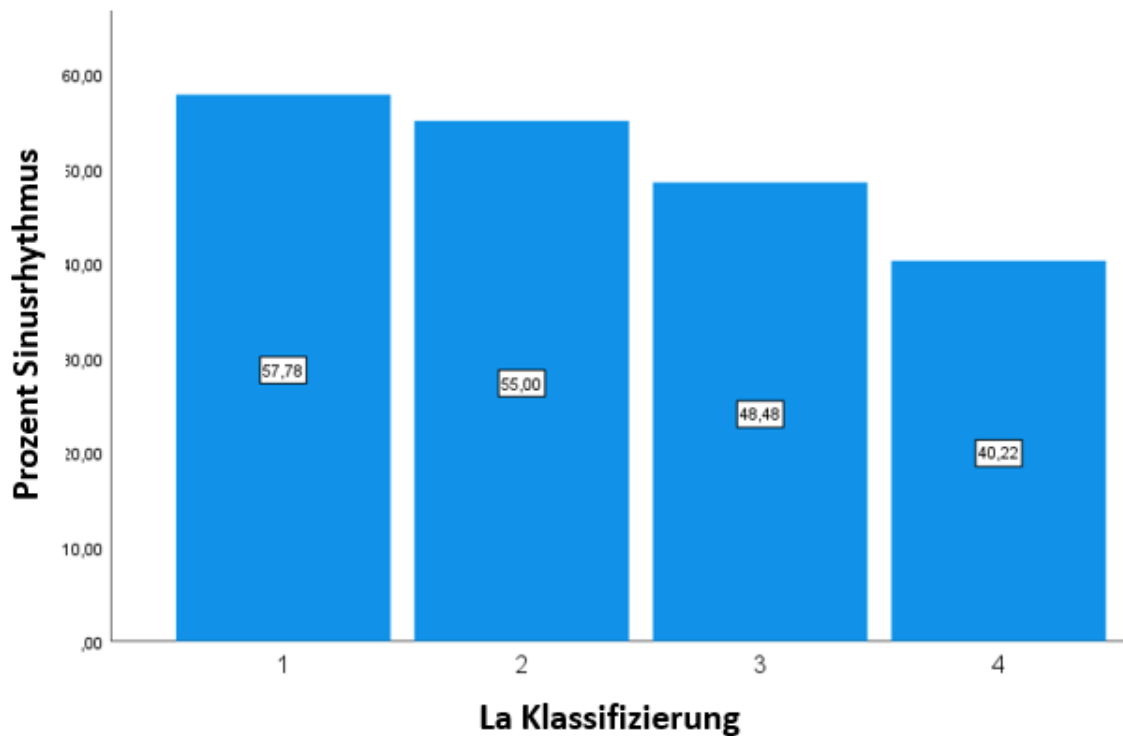


Abbildung 8: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom linken Vorhofdiameter und -volumen

Die in diesem Balkendiagramm anzutreffende Einteilung basiert auf der in Tabelle 18 verwendeten Klassifizierung. Es zeigt sich ein Abfall der Rate an Sinusrhythmen mit zunehmendem linken Vorhofdiameter bzw. -volumen.

Medikation bei Abschluss des FU	Anzahl	%
Beta-Blocker	305	65,45
Amiodaron	111	23,82
Marcumar	152	32,62
DOAK	154	33,04

Tabelle 19: Medikation bei Abschluss des Follow-Ups

Medikation während des Follow-Ups:

Hinsichtlich der eingenommenen antiarrhythmischen Therapie zeigte sich, dass bei Entlassung 307 Patienten einen Beta-Blocker und 39 Patienten Amiodaron zum Rhythmuserhalt erhielten. Nach Abschluss des Follow-Ups nahm der Anteil der Patienten unter Amiodaron-Einnahme zu, wobei eine Beta-Blocker-Therapie noch bei 305 Patienten absolut durchgeführt wurde.

Scoring SF-12	Rhythmus nach Abschluss des Follow-Ups	
	Vorhofflimmern	Sinusrhythmus
Mittelwert physischer Score	36,72	40,63
Standardabweichung physischer Score	10,22	12,10
Median physischer Score	34,92	42,62
Mittelwert psychischer Score	51,61	53,67
Standardabweichung psychischer Score	10,30	9,19
Median psychischer Score	55,54	56,02

Tabelle 20: Short Form-12 Scoring nach Abschluss des Follow-Ups

Lebensqualität im Follow-Up-Zeitraum:

Wir erhoben mittels des Short-Form-12-Fragebogens Daten zur Lebensqualität der Patienten. Nach Analyse dieser Daten ließ sich eine leichte Tendenz in Richtung höherer physischer und psychischer Scores unter den Patienten im Sinusrhythmus finden, wobei der Median des physischen Scores einen deutlicheren Unterschied zugunsten des

Sinusrhythmus zeigte, als es bei der Erfassung des psychischen Scores der Fall war. Nach weiterer Untersuchung mittels t-Test zeigte sich der Unterschied bezogen auf das physische Outcome statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,011 bei einem Cohens d von 0,348. Zusammenfassend konnte somit ein kleiner signifikanter Effekt ermittelt werden.

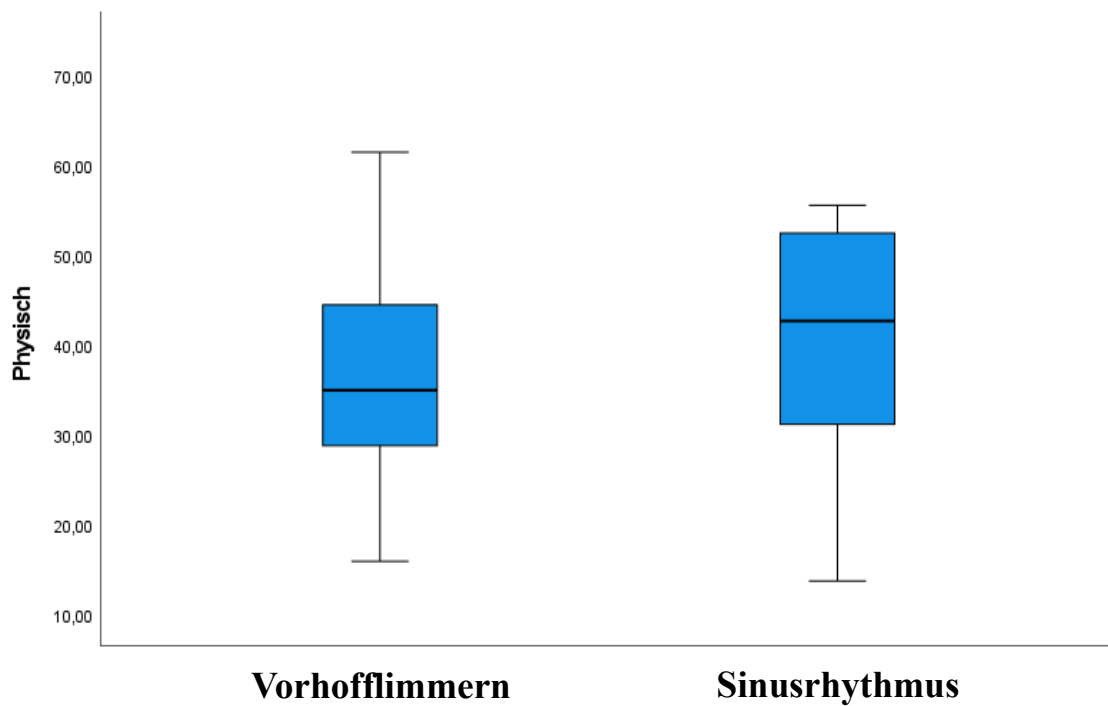


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem physischen Scoring der Short-Form-12 und des Therapieerfolges

Box-Plot zum physischen Scoring in Abhängigkeit zum ermittelten Rhythmus. Im Gegensatz zum psychischen Scoring zeigt sich hier ein kleiner signifikanter Effekt zugunsten eines höheren Scorings in der Gruppe mit einem Sinusrhythmus ($p=0,011$, Cohens $d=0,348$).

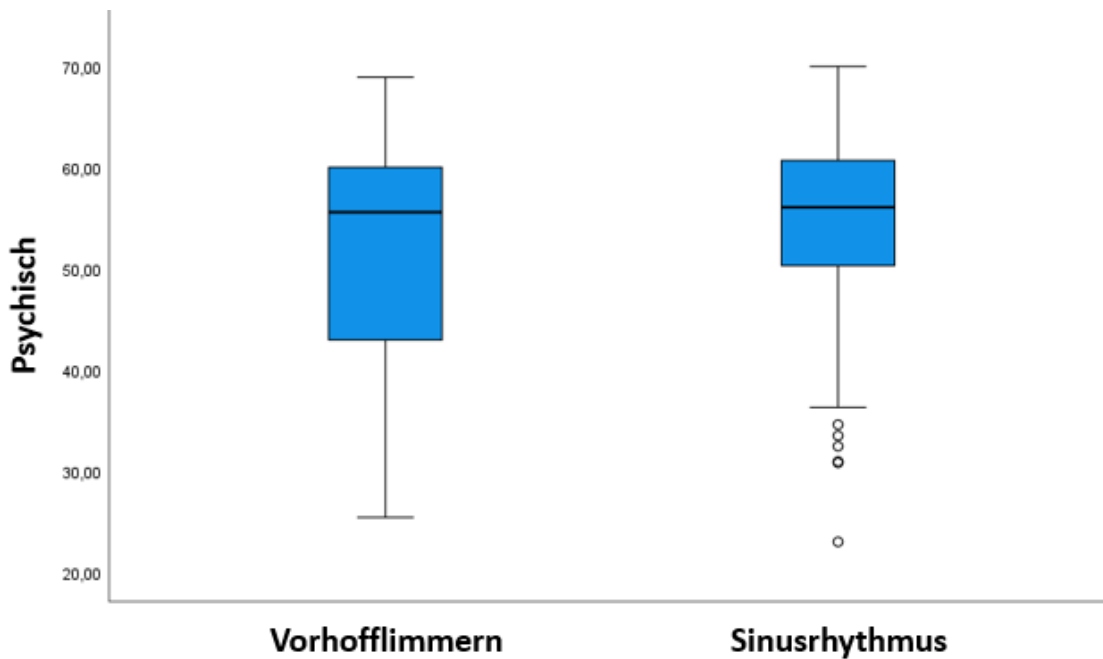


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem psychischen Scoring der Short-Form-12 und des Therapieerfolges

Box-Plot zum psychischen Scoring in Abhängigkeit zum ermittelten Rhythmus. Hier konnte kein signifikanter Effekt zugunsten des Sinusrhythmus ermittelt werden.

Die Auswertung der Short-Form-12 zeigte hinsichtlich des physischen Outcomes signifikant bessere Ergebnisse bei Patienten nach erfolgreicher Rhythmuskontrolle. Eine Verbesserung dieses Scorings nach erfolgreicher Therapie zeigen gleichfalls bereits publizierte Studien, so dass zumindest in Hinsicht auf das physische Outcome eine gesteigerte Lebensqualität erreichbar zu sein scheint (Lundberg et al. 2008).

Komplikationen im Follow-Up Zeitraum:

Insgesamt mussten postoperativ unter den 466 Patienten 27 neue Schrittmacher implantiert werden (5,8%). Die Indikationen hierfür waren vorrangig Sick-Sinus-Syndrome sowie höhergradige AV-Blockierungen.

Bezüglich der Schlaganfallrate ließ sich ermitteln, dass 17,2% der Patienten bereits vor dem Eingriff einen Schlaganfall erlitten hatten. Postoperativ trat ein Schlaganfall in 15 Fällen auf. 7 dieser Schlaganfälle ereigneten sich innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff.

Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben 35 Patienten (7,5%), wobei die Gesamtmortalität in dem bis zu 104-monatigem Follow-Up 29,2% betrug.

Schlaganfälle	Anzahl	%
Präoperativ	80	17,17
Postoperativ (gesamt)	15	3,22
Binnen 30 d postoperativ	7	1,50

Tabelle 21: Prä- und postoperative Schlaganfallrate

Auftreten eines Schlaganfalls	Paroxys. VHF	Persist. VHF
Schlaganfall	9 (3,8 %)	6 (2,6 %)
Kein Schlaganfall	228 (96,2 %)	223 (97,4 %)

Tabelle 22: Schlaganfallrate abhängig vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes Vorhofflimmern, p = 0,602)

Auftreten eines Schlaganfalls / aktueller Rhythmus	Sinusrhythmus	Vorhofflimmern
Schlaganfall	8 (3,5 %)	7 (2,9 %)
Kein Schlaganfall	218 (96,5 %)	232 (97,1 %)

Tabelle 23: Schlaganfallrate abhängig vom erreichten Rhythmus

Letalität	Anzahl	%
Insgesamt	136	29,18
Binnen 30 Tagen postoperativ	35	7,51

Tabelle 24: Letalität

6. Beantwortung der Fragestellung und Diskussion

Zur Übersicht sind die zu Beginn der Arbeit formulierten Fragestellungen hier erneut aufgeführt und werden nachfolgend erörtert.

Wie verhält sich die Freiheit von Vorhofflimmern von der Entlassung bis zum 1-Jahres-Follow-Up?

Es konnten aufgrund zum Teil nicht wahrgenommener Follow-Up Termine im 1-Jahres-Follow-Up Datensätze von 199 der 466 Patienten erhoben werden. Hierbei zeigte sich bei 74% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=100) ein Sinusrhythmus nach einem Jahr. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern waren es 38,4% (n=99).

Auch wenn es hier zu einer Verzerrung der Ergebnisse durch den unsystematischen Ausfall einiger Patienten kam, lässt sich nach einem Jahr eine deutliche Tendenz in Richtung höherer Raten an Sinusrhythmen im Vergleich zum Zeitpunkt der Entlassung finden. Dort konnte nur in 56,7% der Patienten mit paroxysmalen und 31,9% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein Sinusrhythmus detektiert werden. Als Gründe für das nicht unübliche frühe Wiederauftreten des Vorhofflimmerns werden in der Literatur eine akute postprozedurale Inflammation, Änderungen der lokalen Parasympathikus und Sympathikusaktivität sowie eine noch nicht abgeschlossene Narbenbildung angeführt (Alipour et al. 2017; Hsieh et al. 1999). Daher erfolgt auch das Rhythmus-Follow-Up nach Expertenkonsens erst nach einer „blanking-period“ (erste 3 Monate nach Ablation, in der Arrhythmie rezidive im Allgemeinen nicht gewertet werden) (Calkins et al. 2012). Ob ein frühes Wiederauftreten des Vorhofflimmerns innerhalb der „blanking-period“ ein Prädiktor für ein generelles Therapieversagen ist, wird kontrovers diskutiert. Es zeigt sich jedoch, dass Rezidive ab dem 2. Monat nach durchgeführter Therapie mit einem tendenziell schlechteren Outcome verbunden sind (Atrial fibrillation: Catheter ablation - UpToDate 2022; Alipour et al. 2017).

Ist die Freiheit von Vorhofflimmern nach Therapie abhängig von seiner präoperativen Entität (paroxysmales vs. persistierendes Vorhofflimmern)?

Verändert sich die Rate der Freiheit von Vorhofflimmern über die Dauer des gesamten Follow-Ups?

Nach Abschluss der Datenerhebung ließ sich ein effektives Follow-Up über die Gesamtdauer von im Median 25 Monaten (SD 28 Monate) erzielen. Hier konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten mit initial paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern festgestellt werden. Für diesen Parameter wurde der jeweils letzte bekannte Rhythmus eines jeden Patienten notiert, gleich wenn dieser nun zur Entlassung oder mehrere Jahre nach dem Eingriff aufgezeichnet wurde. Es konnte in 60,8% (präoperativ paroxysmales Vorhofflimmern) und 36,0% (präoperativ persistierendes Vorhofflimmern) ein Sinusrhythmus erreicht werden. Nach weiterer statistischer Aufschlüsselung zeigte sich dieser Unterschied im Chi-Quadrat-Test signifikant mit $p < 0,0005$, sodass bei persistierendem Vorhofflimmern in der hier vorliegenden Studie eine im Vergleich schlechtere Rhythmuskontrolle vorliegt.

Im Gegensatz zu den Daten aus der hiesigen Studie konnte eine Arbeitsgruppe um Weimar *et al.* (Weimar *et al.* 2012) keinen signifikanten Unterschied der Ablationsergebnisse zwischen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern detektieren. Untersucht wurden hier jedoch nur Patienten mit sogenannten „lone atrial fibrillation“. Die somit in dieser Studie fehlenden kardialen Komorbiditäten könnten die dortige dokumentierte sehr hohe Erfolgsrate von 96% bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und 91% bei persistierendem Vorhofflimmern sowie den nichtsignifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen erklären. Die Follow-Up-Dauer von im Median 27,6 Monaten ist mit der hier vorliegenden Studie am Gießener Zentrum (Median von 25 Monaten) vergleichbar.

Auch eine Forschungsgruppe um Damiano *et al.*, welche nach Indikatoren für späte Rezidive nach durchgeführter MAZE-Operation suchten, konnte keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit unter den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ausmachen (Damiano *et al.* 2011).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Arbeit von Henn *et al.* präsentiert. Sie untersuchten in einer prospektiven Studie an 576 Patienten das Rhythmus-Outcome nach einer MAZE-Operation mit und ohne weiteren kardiochirurgischen Eingriffen. Nach 5 Jahren Follow-Up konnten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit paroxysmalem

und persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich Rhythmuskontrolle detektiert werden. Sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern erreichten hier eine erfolgreiche Rhythmuskontrolle in 78% der Fälle nach 5 Jahren (Henn et al. 2015).

Es sei jedoch auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen der hier vorliegenden Studie und Henn et. al., Damiano et al. sowie Weimar et al. hingewiesen. Die drei zuletzt genannten Studien weisen im Median ein um mindestens neun Jahre jüngeres Patientenkollektiv – einhergehend mit einem besseren Rhythmus-Outcome (vgl. S. 54) – sowie einen deutlich niedrigeren Anteil an zusätzlich notwendigen Bypass-Operationen auf (Weimar et al. 0%, Damiano et al. und Henn et al. 23% vs. 62,5% in dieser Studie). In der Arbeitsgruppe um Weimar et al. handelt es sich sogar um eine „stand-alone“ Prozedur bei „lone atrial fibrillation“, sodass insgesamt in diesen Studien von einer deutlich besseren Koronarperfusion auszugehen ist, welches sich vorteilhaft auf das Rhythmus-Outcome auswirken könnte. Auch die Studien von Damiano et al. sowie Henn et al. weisen zumindest einen relevanten Anteil an „stand-alone“ Prozeduren auf.

Vereinbar mit den Daten der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse von Akpinar *et al.* (Akpinar et al. 2006), welche einen deutlichen, aber nicht signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit paroxysmalem und „permanentem“ (nach heutiger Definition „langanhaltend persistierendes“) Vorhofflimmern detektieren konnte. Bei 33 Patienten wurde in Akpinars Studie während einer Bypassoperation jedoch nur eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt.

Nach einem Jahr konnte hier in 83,3% bei paroxysmalem Vorhofflimmern beziehungsweise 59,0% in der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein Sinusrhythmus erreicht werden. Dass eine reine Pulmonalvenenisolation in der Regel bei langanhaltendem Vorhofflimmern nicht ausreicht, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, ist mittlerweile bekannt, sodass weitere Ablationslinien notwendig werden (Margulescu und Mont 2017).

Bei unbekannter Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns innerhalb des Gießener Patientenkollektivs kann postuliert werden, dass es bei einem Teil der Patienten bereits zu erheblichen Substratveränderungen sowie Bildung multipler arrhythmogener Zentren gekommen sein könnte (Margulescu und Mont 2017), so dass trotz ausgedehnter Ablationslinien im Rahmen der MAZE-Operation kein suffizientes Ergebnis mehr hat erzielt werden können.

Zusätzlich ließ sich ein Abfall der Erfolgsraten um 13,2% bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vom 1-Jahres-Follow-Up zum abschließenden Follow-Up dokumentieren. Eine solche Abnahme des Therapieerfolges über die Zeit ist jedoch nicht ungewöhnlich und ebenfalls in anderen Veröffentlichungen zu beobachten (Ad et al. 2018).

Wie verhält sich die Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit zur genutzten Ablationstechnik?

Da in bisherigen Publikationen oftmals der Rhythmus 12 Monate nach einer Intervention zur Beurteilung des Ablationsergebnisses herangezogen wird, erfolgte die Erhebung dieses Parameters in vorliegender Dissertation gleichfalls, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen.

In vorliegender Studie konnten für das 1-Jahres-Follow-Up 199 Patienten von initial 466 eingeschlossenen Patienten untersucht werden. Hierbei zeigte sich bei Patienten, die einer Radiofrequenzablation unterzogen wurden, in 53,8% (n=145) ein Sinusrhythmus, wobei durch eine Kryoablation in 63,0% (n=54) ein Sinusrhythmus erzielt werden konnte. Aufgrund des jedoch deutlich defizitären Datensatzes des Follow-Ups nach einem Jahr und der daraus folgenden möglichen Verzerrungen der Datenauswertung, erfolgte eine erneute Datenerhebung mittels postalischer und telefonischer Kontaktaufnahmen, welches als letztes Follow-Up 465 von 466 Patienten einschließen konnte und daher für die Hauptauswertung folgender Studie Anwendung fand. Es wurde somit bei einer Follow-Up-Dauer von im Median 25 Monaten ein annähernd 100-prozentiges Follow-Up erzielt.

Final konnte bei einer äquivalenten Verteilung der Rate an Sinusrhythmen kein signifikanter Unterschied zwischen einer Radiofrequenz- und Kryoablation in Hinsicht auf das Rhythmus-Outcome am Gießener Zentrum nachgewiesen werden ($p=1$, vgl. Tabelle 15). Diese Beobachtung entspricht der bereits im Vorfeld geäußerten Annahme der Gleichwertigkeit beider Ablationsverfahren (vgl. 2. Ablationsverfahren).

Bezüglich der Frage nach der Effektivität einer linksatrialen versus einer biatrialen Ablation konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der linksatrialen Ablation gefunden werden (55,2% im Sinusrhythmus nach linksatrialer Ablation im aktuellem Follow-Up versus 40,7% nach biatrialer Ablation, $n=458$, $p=0,003$). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in vorliegender Studie insbesondere Patienten mit persistierendem

Vorhofflimmern einer biatrialen Ablation zugeführt wurden (81,9% der biatrialen Ablationen), was zu diesem Ergebnis beigetragen haben könnte. Grund für diese Selektion (Häufung der biatrialen Ablationen bei persistierendem Vorhofflimmern) ist die Annahme, dass eine rein linksatriale Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis führt. Dies wird durch eine bereits 2007 erschienene Arbeit um Gillinov untermauert, welche einen Vorteil biatrialer Ablationen bezüglich des Rhythmus-Outcomes nahelegt (Gillinov 2007). Bezogen wird sich hier auf eine Meta-Analyse um Barnett *et al.* (Barnett und Ad 2006), welche gerade bei Patienten mit langanhaltendem Vorhofflimmern einen signifikanten Vorteil ($p=0,001$) der biatrialen Ablation gegenüber einer linksatrialen Ablation feststellen konnte (Barnett und Ad 2006). Eine Studie um Nakamura *et al.* (Nakamura et al. 2011) untersuchte an 128 Patienten das Outcome einer modifizierten biatrialen MAZE-Prozedur. Die Patienten waren mindestens 65 Jahre alt und wiesen zu 73% ein persistierendes Vorhofflimmern auf. Nach Abschluss der Analyse konnte ein präoperativ persistierendes Vorhofflimmern als Risikofaktor für auftretende Rezidive identifiziert werden. Dieses Ergebnis war mit $p=0,0008$ hochsignifikant (Nakamura et al. 2011).

Bei anderen biatrial durchgeführten Ablationen wie in der Arbeitsgruppe um Henn *et al.* 2015, Weimar *et al.* 2012 sowie Damiano *et al.* 2011 konnte dieses Phänomen jedoch nicht beobachtet werden (Henn et al. 2015; Weimar et al. 2012; Damiano et al. 2011). Der Unterschied zwischen den genannten Studien liegt innerhalb der genutzten Ablationslinien sowie der Patientencharakteristika. Nakamura *et al.* führten eine modifizierte COX-MAZE-Prozedur ohne „box lesion“ oder Ablationslinien zwischen der Vv. cava superior und cava inferior durch. Henn *et al.*, Weimar *et al.* sowie Damiano *et al.* führten hingegen eine komplette COX-MAZE-IV-Operation durch, sodass dort auch die posteriore Wand des linken Atriums mittels einer „box lesion“ isoliert wurde, was sich positiv auf das linksatriale Substrat sowie die Unterbindung eines Makro-Reentrys auswirken könnte (Zheng et al. 2016), weshalb auch in der vorliegenden Studie ein MAZE-Verfahren mit implementierter „box-lesion“ gewählt wurde.

Eine neuere Meta-Analyse aus 2016 von Zheng *et al.* (Zheng et al. 2016) stellt die Überlegenheit der biatrialen Maze-Prozedur ebenfalls in Frage. Hier wurde das Outcome von Patienten mit entweder biatrialer oder linksatrialer Maze-Prozedur anhand von Daten zwischen 1990 und 2014 verglichen. Insgesamt konnten so Daten von 2075 Patienten (1112 biatrial, 963 linksatrial) ermittelt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen

den beiden Gruppen wurde in der Gesamtauswertung verfehlt ($p=0,112$). Selbst in einer Subgruppenanalyse der Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,585$).

Weiterhin kritisieren Zheng *et al.*, dass es zum einen an großen randomisierten Studien mangle, um einen suffizienten Vergleich zwischen biatrialer und linksatrialer Ablation in Hinsicht auf das Rhythmus-Outcome durchzuführen, und zum anderen, dass die Definition einer erfolgreichen Rhythmuskontrolle zwischen den einzelnen Studien variere. Außerdem erscheine es plausibel, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern aufgrund zu erwartender besserer Rhythmuskontrolle vermehrt einer biatrialen Ablation zugeführt werden, was sich wiederum auf die Validität der Daten auswirke (Zheng et al. 2016).

Nach Abschluss des Follow-Ups zeigte sich in der hier vorliegenden Studie eine signifikant geringere Rhythmuskontrolle in der Gruppe der Patienten nach biatrialer Ablation, welche präoperativ primär ein persistierendes Vorhofflimmern aufwiesen. Diesen Effekt allein auf die präoperative Entität des Vorhofflimmerns zurückzuführen, ist in Anbetracht der obengenannten Ergebnisse nicht uneingeschränkt möglich, auch wenn es aufgrund der unbekanntenen Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns im Studienkollektiv durchaus zu ausgedehnten elektrischen sowie strukturellen Remodelingprozessen gekommen sein könnte, die die geringere Rhythmuskontrolle erklärbar machten. Dass eine biatriale MAZE-Prozedur bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern per se schlechter abschneidet, ist jedoch gleichfalls nicht klar zu beweisen. Weitere randomisierte, prospektive Studien sind hierfür erforderlich.

Haben die Dauer des Vorhofflimmerns, das Patientenalter und oder das Ausmaß der Dilatation des linken Vorhofes einen Einfluss auf die Freiheit von Vorhofflimmern am Gießener Zentrum?

Da die exakte Dauer des Vorhofflimmerns aufgrund initial asymptomatischer Verläufe oft nicht bestimmt werden kann, was auch auf das hier untersuchte Patientenkollektiv zutraf, wurden die Patienten in die Kategorien paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern eingeteilt und beide Gruppen miteinander verglichen. Auf eine Unterscheidung zwischen persistierendem und langem persistierendem Vorhofflimmern wurde somit verzichtet.

Des Weiteren sollte die Auswirkung der Größe des linken Vorhofes auf das Rhythmus-Outcome der Patienten eruiert werden. Dieser Aspekt ist von besonderer Relevanz, da bei

Patienten mit Vorhofflimmern häufig eine Dilatation des linken Vorhofes zu beobachten ist. Ob die Größe des linken Vorhofes mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns zunimmt, wird widersprüchlich beschrieben. Zum einen gibt es Quellen, welche einen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Vorhofgröße sehen (Sanfilippo et al. 1990). Zum anderen gibt es Quellen, welche keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Vorhofgröße zwischen Patienten bei Erstdiagnose oder rezidivierendem Vorhofflimmern nachweisen konnten (Mont et al. 2008). Umgekehrt begünstigt eine Dilatation des linken Vorhofes die Entstehung und Unterhaltung des Vorhofflimmerns über Substratveränderungen. Assoziiert mit einer linksatrialen Dilatation sind eine ischämische Kardiomyopathie sowie (Mitral-)Klappenvitien. Pathophysiologisch kommt es zu einer chronischen Volumenüberladung, konsekutiven Dilatation, fibrotischem Umbau sowie elektrophysiologischen Veränderungen im Bereich des linken Vorhofes (Mechanisms of atrial fibrillation - UpToDate 2022; Schotten et al. 2011).

Eine Dilatation des linken Vorhofes scheint schließlich mit einem schlechteren Rhythmus-Outcome bezogen auf die Wahrscheinlichkeit späterer Rezidive sowie eines grundsätzlichen Therapieversagens einherzugehen (Damiano et al. 2011). Dieser Effekt nehme gemäß einiger Autoren (z.B. Chaiyaroj *et al.*) mit zunehmender Dilatation kontinuierlich zu, wobei oberhalb einer Grenze von 60 mm die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens sich verdreifache (Chaiyaroj et al. 2008; Sunderland et al. 2011). Einzelne Quellen konnten diesen Effekt jedoch nicht nachweisen (Chen et al. 2001). Bei den Autoren um Chen *et al.* wurden MAZE-Verfahren an eine Klappenoperation gekoppelt. Es präsentierte sich ein signifikanter Rückgang des linksatrialen Diameters bei Patienten mit einer anhaltend erfolgreichen Radiofrequenzablation nach 3 Monaten. Unter den Patienten, welche in dieser Studie eine Reduktion des linksatrialen Diameters unter 43 mm aufwiesen, zeigte sich sogar ein 100%-iger Erfolg. Bei Misserfolg der Therapie konnte keine signifikante Reduktion der linksatrialen Dimensionen beobachtet werden.

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, so lässt sich auch in der hiesigen Studie eine abnehmende Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie beobachten, sofern der linke Vorhof zum Zeitpunkt der Operation bereits dilatiert war (vgl. Abbildung 8). Dass unterhalb einer Grenze von 43 mm eine 100%-ige Erfolgswahrscheinlichkeit oder oberhalb 60 mm ein nahezu sicherer Misserfolg resultiert, zeigten die Daten des Gießener Zentrums nicht.

Zu bedenken ist jedoch, dass sich die vorliegenden Daten auf ein Gesamt-Follow-Up mit einer Dauer von im Median 25 Monaten beziehen und somit keine direkte Vergleichbarkeit zu den oben genannten Studien bestehen kann. Sowohl die Studie dieser Dissertation als auch die Arbeit von Chen *et al.* inkludierten Patienten mit Klappenoperationen sowie ggf. zusätzlichen Bypassoperationen. Das Gießener Patientenkollektiv weist jedoch eine deutlich höhere Anzahl an Bypassoperationen auf, sodass eine KHK-bedingte präoperative Ischämie häufiger vorlag (62,6% vs. 7,7-5,1%). Grundsätzlich reiht sich vorliegende Arbeit jedoch in die Ergebnisse der bisherigen Studien ein, wodurch sie einen weiteren Beweis für die negativen Auswirkungen einer zunehmenden Vorhofdilatation auf ein stabiles Rhythmus-Outcome nach chirurgischer Vorhofablation liefert.

Bezüglich der Auswirkung des präoperativen Patientenalters auf die Freiheit von Vorhofflimmern nach chirurgischen Interventionen herrscht in der Literatur eine starke Kontroverse. In einer Studie von MacGregor *et al.* (MacGregor et al. 2021) wurde eine retrospektive Analyse an 696 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern nach COX-MAZE-IV-Prozedur durchgeführt. In der Gruppe der Patienten mit mindestens 75 Jahren konnte ein schlechteres Rhythmus-Outcome im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe beobachtet werden (Freiheit von Vorhofflimmern 69% vs. 82% nach 3 Jahren, $p=0,030$). Zusätzlich kam es in der älteren Gruppe vermehrt zu Komplikationen sowie einer erhöhten 30-Tage-Mortalität, welches wiederum anderen Daten widerspricht (Kuh et al. 2017; Ad et al. 2013; Linda Henry und Niv Ad 2014).

Nichtsdestoweniger muss an dieser Stelle die in MacGregors Studie bestehende höhere Last an Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie sowie vorherige Herzinfarkte genannt werden, sodass die dort beobachtete Komplikationsrate auf die Multimorbidität des Patientenkollektivs und nicht auf die Operationstechnik selbst zurückgeführt wird. Die Analyse des Effekts des Patientenalters blieb nach Adjustierung auf die Kovariablen signifikant (Hazard-Ratio 1,03) (MacGregor et al. 2021).

Eine andere Studie von Nakamura *et al.* (Nakamura et al. 2011) untersuchte 128 Patienten mit einem Patientenalter über 65 Jahren nach biatrialer MAZE-Prozedur. In einer Subgruppenanalyse waren die Ergebnisse der Patienten über 75 Jahren vergleichbar mit den Patienten unter 75 Jahren. Hier konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,63$) nachgewiesen werden. Über eine Follow-Up-Dauer von im Mittel 37,1 Monaten betrug

die Rate einer erfolgreichen Rhythmuskontrolle 71% mit und 65% ohne Zuhilfenahme antiarrhythmischer Medikamente (Nakamura et al. 2011).

Das Alter des vorliegenden Patientenkollektivs betrug im Median 74 Jahre. Mittels logistischer Regression wurde untersucht, ob hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum Operationszeitpunkt und dem Rhythmus-Outcome vorlag. Es konnte ein kleiner Effekt des Alters auf das Rhythmus-Outcome nachgewiesen werden (Cohens $d = 0,239$, $p = 0,011$). Hierbei waren Patienten, welche einen Sinusrhythmus erreichten, in der Regel 1,5 Jahre jünger als die Vergleichsgruppe. Sowohl bei der hier vorliegenden Studie als auch bei der Studie von MacGregor et al. handelt es sich jedoch um retrospektive Datenanalysen. Der Goldstandard im Sinne von prospektiven, randomisierten Studien fehlt.

Zusammenfassend liefert die aktuelle Gießener Studie jedoch einen weiteren Beleg dafür, dass ein erhöhtes Patientenalter negative Auswirkungen auf das Rhythmus-Outcome hat.

Limitationen:

Die Aussagekraft der aktuellen Ergebnisse wird durch folgende Limitationen der Studie eingeschränkt.

Auch wenn über das „All-comer“-Studiendesign eine große Anzahl an Patienten in unsere Studie eingeschlossen und hierdurch ein Patientenselektion bedingter Bias vermieden werden konnte, so wurden beispielsweise deutlich mehr Männer als Frauen und eine hohe Anzahl an Radiofrequenz gestützten Eingriffen eingeschlossen. Hinsichtlich der Wahl der Energiequelle ist aufgrund der bereits beschriebenen Gleichwertigkeit der Verfahren keine besondere Verzerrung der Daten anzunehmen (vgl. 2.2 Kryo- vs. Radioablation). Auch die vermeintlich ungleiche Geschlechterverteilung entspricht aufgrund des hohen Anteils an Bypass-Operationen in vorliegender Studie der Grundgesamtheit. Betrachtet man größere Studien zu Bypass-Eingriffen, so liegt hier die Geschlechterverteilung bei ca. 80% Männern und 20% Frauen (Matyal et al. 2021; Koch et al. 2003). Eine hierdurch entstehende Verzerrung der Daten erscheint konsekutiv unwahrscheinlich.

Zusätzlich handelt es sich um eine retrospektive Studie, sodass auf einen bestehenden Datensatz des Krankenhausinformationssystems mit mehr oder minder großen Datenlücken zurückgegriffen wurde. So erfolgte beispielsweise die Quantifizierung der Vorhofgröße anhand des präoperativ verfügbaren Parameters, welcher entweder dem Vorhofdiameter oder dem Vorhofvolumen entsprach. Eine konsequente Verwendung

eines der beiden Parameter für jeden Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der Operation jedoch nicht, so dass eine Vergleichbarkeit über alle eingeschlossenen Patienten hinweg zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenanalyse zunächst nicht mehr gegeben war. Um daher eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, erfolgte die Kategorisierung der Vorhofgröße in jene vorgestellten vier Kategorien.

Des Weiteren erschwerte die retrospektive Analyse die Nachverfolgung der Patienten. Gerade das Follow-Up der ersten 12 Monate fiel durch in diesem Zeitraum nicht erhebbare Daten gering aus, wohingegen im abschließenden Follow-Up mittels postalischer und telefonischer Datenerhebung ein beinahe 100%-iges Follow-Up erzielt werden konnte. Hierunter litt die Standardisierung der Daten. Der zufällige Stichprobenfehler wurde hierdurch jedoch durch einen möglichst großen Stichprobenumfang minimiert (Weiß 2020).

Wie in den Empfehlungen der „Heart Rhythm Society“ sowie „European Heart Rhythm Association“ (EHRA) von 2017 nachzulesen ist, sollte zur effektiven Detektion eines Vorhofflimmern-Rezidivs auf ein extensiveres Monitoring mit intermittierenden EKGs sowie regelmäßigen Langzeit-EKGs oder falls möglich auch kontinuierlichen Untersuchungen mittels implantierbaren Rekordern zurückgegriffen werden (Calkins et al. 2018). Nach intensiver Nachforschung konnte, wie bereits erwähnt, die Datendichte an intermittierend durchgeführten EKGs erhöht werden, auch wenn weiterhin aufgrund der erschwerten Patientennachverfolgung auf ein kontinuierliches Monitoring verzichtet werden musste. In prospektiven Studien wie den bereits genannten um Weimar *et al.*, Damiano *et al.* oder Henn *et al.* erscheint die Einhaltung der obengenannten Empfehlungen zur Rhythmus-Überwachung jedoch möglich, wobei in der größer angelegten Studie von Henn *et al.* (n=576) dies zu lediglich 52-67% erfolgreich war. Kleinere Studien von Weimar *et al.* (n=212) und Damiano *et al.* (n=282) konnten wiederum zu über 90% ein kontinuierliches Follow-Up gewährleisten.

Weiterhin konnte aufgrund der zugrundeliegenden Daten keine suffiziente Erfassung der präoperativen Dauer des Vorhofflimmerns erfolgen. Es war vielfach trotz intensiver Datenanalyse und Nachforschung nicht möglich, ein zuverlässiges Erstdiagnosedatum des Vorhofflimmerns zu ermitteln, sodass gerade innerhalb der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern von einer großen Variabilität bezüglich des kardialen Remodelings auszugehen ist.

In vorliegender Studie konnte auf Basis eines fast 100%-igen Follow-Ups (465 von 466 Patienten) eine signifikant geringere Rhythmuskontrolle in der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Vorhofablation mit Modifikation nach Miyairi am Gießener Zentrum gezeigt werden. Ob dieser Effekt auf die präoperative Entität des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend) zurückzuführen ist, ist abschließend nicht klar zu formulieren, da aufgrund der unbekanntem Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns im Studienkollektiv es durchaus zu ausgedehnten elektrischen sowie strukturellen Remodelingprozessen gekommen sein könnte, welche die geringere Rhythmuskontrolle im Follow-Up erklärbar machen. Eine finale Klärung dieser Fragestellung verbleibt somit für zukünftige Studien.

Prinzipiell reiht sich vorliegende Arbeit jedoch in die Ergebnisse der bisherigen Studien ein, so dass sie einen weiteren Beweis für die negativen Auswirkungen einer zunehmenden Vorhofdilatation auf ein stabiles Rhythmus-Outcome liefert. Überdies liefert vorliegende Studie einen weiteren Beleg dafür, dass ein erhöhtes Patientenalter negative Auswirkungen auf das Rhythmus-Outcome nach MAZE-Prozeduren hat.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. Es trägt maßgeblich zur Gesamtmortalität der Bevölkerung bei. Therapiemöglichkeiten bestehen in der elektrischen oder medikamentösen Kardioversion sowie Katheter gestützter oder chirurgischer Ablationsverfahren. Aufgrund zunehmender Therapieresistenz längs des Erkrankungsverlaufs ist die Identifikation und Überprüfung effektiver Therapiemöglichkeiten erforderlich. Chirurgische Verfahren wie die Ablation mit Radiofrequenz- oder Kryotechnik können bei hoher operativer Sicherheit im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe zum Erreichen der Freiheit von Vorhofflimmern durchgeführt werden.

Methoden: Zwischen Oktober 2010 und Dezember 2017 wurden Datensätze von 466 Patienten des Zentrums UKGM Gießen nach konkomitanten MAZE-Operationen erhoben. Es erfolgte ein Rhythmus-Follow-Up nach Entlassung, nach 6 und 12 Monaten sowie ein finales Gesamt-Follow-Up im Jahr 2020. Zusätzlich wurden Daten zur Schlaganfallrate und Lebensqualität der Patienten erfasst.

Ergebnisse: Nach im Median 25 Monaten Follow-Up-Dauer ließ sich in 60,8% der Patienten mit präoperativ paroxysmalem Vorhofflimmern und 36,0% bei präoperativ persistierendem Vorhofflimmern ein Sinusrhythmus erzielen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0005$. Nach einer linksatrialen MAZE-Prozedur betrug die Sinusrhythmusrate 55,2%, bzw. 40,7% nach einer biatrialen MAZE-Prozedur ($n=458$; $p=0,003$). Es konnte gezeigt werden, dass eine zunehmende Vorhofdilatation ($p=0,024$) sowie ein höheres Patientenalter zum Operationszeitpunkt ($p=0,011$) mit einem signifikant schlechteren Rhythmus-Outcome einhergehen.

Schlussfolgerung: Die am Gießener Zentrum durchgeführte operative Therapie zur Terminierung von Vorhofflimmern mit Erhalt des Sinusrhythmus zeigte sich effektiv für insbesondere präoperatives paroxysmales Vorhofflimmern. Präoperatives persistierendes Vorhofflimmern zeigte nur mäßige Sinusrhythmusstabilität postoperativ. Mögliche Erklärungsansätze ergeben sich aus den Patientencharakteristika, den komplexen Interaktion der Komorbiditäten sowie der unklaren Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns mit potenziell ausgedehntem kardialen Remodeling.

Background: Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia. It has a major contribution to the overall mortality. Treatment options are electrical or pharmacological cardioversion as well as catheter-based or surgical ablation procedures. Due to increasing resistance to therapy over the course of the disease, the identification and review of effective therapeutic options is necessary. Procedures such as a COX-MAZE-IV with modification by Miyairi can be performed in concomitant cardiac surgery to achieve freedom from AF while maintaining high safety for the patient.

Methods: Between October 2010 and December 2017, data sets of 466 patients after concomitant MAZE surgery were collected at the university hospital in Giessen. The cardiac rhythm was followed up at discharge, after 6 and 12 months and in 2020 as a final overall follow-up. Additionally, data on stroke rate and quality of life of the patients were collected.

Results: After a median follow-up of 25 months, freedom from AF was achieved in 60.8% of patients with preoperative paroxysmal AF and 36.0% with preoperative persistent AF. This difference was statistically significant ($p < 0.0005$). After a left atrial MAZE procedure sinus rhythm was reported in 55.2% of patients, while after biatrial MAZE procedure 40.7% were in sinus rhythm ($n=458$; $p=0.003$). It was shown that increasing atrial dilatation ($p=0.024$) and higher patient age at the time of surgery ($p=0.011$) were associated with a significantly worse rhythm outcome.

Conclusion: The surgical therapy for termination of atrial fibrillation with preservation of sinus rhythm performed at the University hospital in Giessen was effective for preoperative paroxysmal atrial fibrillation in particular. Preoperative persistent atrial fibrillation showed only moderate sinus rhythm stability postoperatively. Possible explanations emerge from patient characteristics, the complex interaction of comorbidities and the unclear duration of persistent AF with potentially extensive cardiac remodelling.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wechselwirkungen von Alkohol und Vorhofflimmern (Voskoboinik et al. 2016) mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier	5
Abbildung 2: Trigger, Substrat, modulierende Effekte (Cheniti et al. 2018) lizenziert unter CC BY 4.0	10
Abbildung 3: Verschiedene Wellenlängen und Reentry (Iwasaki et al. 2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer	11
Abbildung 4: Typen des atrialen Remodelings (Iwasaki et al. 2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer	14
Abbildung 5: mEHRA-Score (Wynn et al. 2014) lizenziert unter CC BY-NC 3.0 ...	15
Abbildung 6: Ablationslinien nach Miyairi (Miyairi et al. 2006) mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier	26
Abbildung 7: Box Plot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und Therapieerfolg nach Abschluss des Follow-Ups	38
Abbildung 8: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom linken Vorhofdiameter und -volumen	41
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem physischen Scoring der Short-Form-12 und des Therapieerfolges	43
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem psychischen Scoring der Short-Form-12 und des Therapieerfolges	44

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Krankheitslast des Patientenkollektivs	31
Tabelle 2: Geschlechterverteilung	33
Tabelle 3: Alter zum Operationszeitpunkt	33
Tabelle 4: Präoperativer Rhythmus	33
Tabelle 5: Medikation bei Entlassung	34
Tabelle 6: Weitere Parameter	34
Tabelle 7: Verteilung der konkomitant durchgeführten Eingriffe	34
Tabelle 8: Ablationsformen	35
Tabelle 9: Follow-Up-Dauer	36
Tabelle 10: Rhythmus-Follow-Up	37
Tabelle 11: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) bei Entlassung ($p < 0,0005$) ...	37
Tabelle 12 : Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) nach 12 Monaten	37
Tabelle 13: Erreichter Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes VHF) über das gesamte Follow-Up ($p < 0,0005$)	38
Tabelle 14: Erreichter Sinusrhythmus nach 1 Jahr in Abhängigkeit von der Ablationstechnik (Kryo- vs. Radiofrequenzablation)	39
Tabelle 15: Erreichter Sinusrhythmus nach Abschluss des Follow-Ups in Abhängigkeit von der Ablationstechnik (Kryo- vs. Radiofrequenzablation, nicht signifikant $p=1$)	39
Tabelle 16: Erreichter Sinusrhythmus abhängig vom Ort der Ablation (linksatrial vs. biatrial, $p = 0,003$)	40
Tabelle 17: Ablationstechnik (linksatrial vs. bilateral) in Abhängigkeit zum präoperativen Rhythmus	40
Tabelle 18: Verteilung des linken Vorhofdiameters, -volumens in Bezug auf den erreichten Rhythmus nach Abschluss des Follow-Ups	41
Tabelle 19: Medikation bei Abschluss des Follow-Ups	42
Tabelle 20: Short Form-12 Scoring nach Abschluss des Follow-Ups	42
Tabelle 21: Prä- und postoperative Schlaganfallrate	45

Tabelle 22: Schlaganfallrate abhängig vom präoperativen Rhythmus (paroxysmales vs. persistierendes Vorhofflimmern, p = 0,602)	45
Tabelle 23: Schlaganfallrate abhängig vom erreichten Rhythmus	45
Tabelle 24: Letalität	45

10. Abkürzungsverzeichnis

VHF	Vorhofflimmern
AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
PV	Pulmonalvenen
CM-IV	COX-MAZE-IV
(LV)EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
COPD	chronic obstructive pulmonary disease Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
mV	Millivolt
Ca ²⁺	Calcium-Ion
Na ⁺	Natrium-Ion
K ⁺	Kalium-Ion
RYR(2)	Ryanodin-Rezeptor (2)
bspw.	beispielsweise
vs.	Versus

11. Literaturverzeichnis

Ad, N.; Henry, L.; Hunt, S.; Holmes, S. D.; Halpin, L. (2013): Results of the Cox-Maze III/IV procedure in patients over 75 years old who present for cardiac surgery with a history of atrial fibrillation. In: *The Journal of cardiovascular surgery* 54 (2), S. 281–288. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172375/>.

Ad, Niv; Holmes, Sari D.; Massimiano, Paul S.; Rongione, Anthony J.; Fornaresio, Lisa M. (2018): Long-term outcome following concomitant mitral valve surgery and Cox maze procedure for atrial fibrillation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 155 (3), S. 983–994. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.147.

Akpınar, Belhhan; Sanisoglu, İlhan; Guden, Mustafa; Sagbas, Ertan; Caynak, Baris; Bayramoglu, Zehra (2006): Combined off-pump coronary artery bypass grafting surgery and ablative therapy for atrial fibrillation: early and mid-term results. In: *The Annals of thoracic surgery* 81 (4), S. 1332–1337. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.074.

Aliot, Etienne; Botto, Giovanni L.; Crijns, Harry J.; Kirchhof, Paulus (2014): Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 16 (6), S. 787–796. DOI: 10.1093/europace/eut369.

Alipour, Pouria; Azizi, Zahra; Pirbaglou, Meysam; Ritvo, Paul; Pantano, Alfredo; Verma, Atul; Khaykin, Yaariv (2017): Defining Blanking Period Post-Pulmonary Vein Antrum Isolation. In: *JACC. Clinical electrophysiology* 3 (6), S. 568–576. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.01.006.

Allessie, M. A.; Boyden, P. A.; Camm, A. J.; Kléber, A. G.; Lab, M. J.; Legato, M. J. et al. (2001): Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. In: *Circulation* 103 (5), S. 769–777. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.769.

Alonso, Alvaro; Lopez, Faye L.; Matsushita, Kunihiro; Loehr, Laura R.; Agarwal, Sunil K.; Chen, Lin Y. et al. (2011): Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. In: *Circulation* 123 (25), S. 2946–2953. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.

Arastéh, Keikawus (2018): Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Thieme (Duale Reihe).

Aryana, Arash; Singh, Sheldon M.; Kowalski, Marcin; Pujara, Deep K.; Cohen, Andrew I.; Singh, Steve K. et al. (2015): Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 26 (8), S. 832–839. DOI: 10.1111/jce.12695.

Atienza, Felipe; Berenfeld, Omer (2013): Dominant Frequency and the Mechanisms of Initiation and Maintenance of Atrial Fibrillation. In: José Jalife und Douglas P. Zipes (Hg.): *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 6. ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, S. 419–432.

Atrial fibrillation in adults: Selection of candidates for anticoagulation - UpToDate (2021). Online verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-selection-of-candidates-for-anticoagulation?search=atrial%20fibrillation%20overview&topicRef=1031&source=search_link, zuletzt aktualisiert am 09.12.2021, zuletzt geprüft am 09.01.2022.

Atrial fibrillation: Catheter ablation - UpToDate (2022). Online verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-catheter-ablation?search=blanking%20period&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2, zuletzt aktualisiert am 10.06.2022, zuletzt geprüft am 17.06.2022.

Barnett, Scott D.; Ad, Niv (2006): Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 131 (5), S. 1029–1035. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.020.

Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; Ehmke, Heimo; Frings, Stephan; Grissmer, Stephan et al. (2017): Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Benjamin, E. J.; Levy, D.; Vaziri, S. M.; D'Agostino, R. B.; Belanger, A. J.; Wolf, P. A. (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. In: *JAMA* 271 (11), S. 840–844.

Bikdeli, Behnood; Ziki, Maen D. Abou; Lip, Gregory Y. H. (2017): Erratum: Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 43 (8), e1. DOI: 10.1055/s-0037-1602761.

Boersma, Lucas V. A.; Castella, Manuel; van Boven, Wimjan; Berruezo, Antonio; Yilmaz, Alaaddin; Nadal, Mercedes et al. (2012): Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. In: *Circulation* 125 (1), S. 23–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.

Boriani, G.; Diemberger, I.; Biffi, M.; Domenichini, G.; Martignani, C.; Valzania, C.; Branzi, A. (2007): Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome. In: *International journal of clinical practice* 61 (5), S. 748–756. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01298.x.

Bosch, Ralph; Lars, Eckard; Michael, Gramlich; Gerhard, Hindricks; Ellen, Hoffmann; Philipp, Sommer (2020): Pocket Leitlinie: Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern. Online verfügbar unter https://leitlinien.dgk.org/files/21_2021_pocket_leitlinie_vorhofflimmern_komprimiert.pdf, zuletzt geprüft am 21.09.2021.

Burstein, Brett; Qi, Xiao-Yan; Yeh, Yung-Hsin; Calderone, Angelino; Nattel, Stanley (2007): Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. In: *Cardiovascular research* 76 (3), S. 442–452. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.07.013.

Calkins, Hugh; Hindricks, Gerhard; Cappato, Riccardo; Kim, Young-Hoon; Saad, Eduardo B.; Aguinaga, Luis et al. (2018): 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 20 (1), e1-e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.

Calkins, Hugh; Kuck, Karl Heinz; Cappato, Riccardo; Brugada, Josep; Camm, A. John; Chen, Shih-Ann et al. (2012): 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and*

cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 14 (4), S. 528–606. DOI: 10.1093/europace/eus027.

Camm, A. John; Kirchhof, Paulus; Lip, Gregory Y. H.; Schotten, Ulrich; Savelieva, Irene; Ernst, Sabine et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur Heart J* 31 (19), S. 2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.

Chaiyaroj, Suchart; Ngarmukos, Tachapong; Lertsithichai, Panuwat (2008): Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. In: *Asian cardiovascular & thoracic annals* 16 (4), S. 292–297. DOI: 10.1177/021849230801600407.

Chen, M. C.; Chang, J. P.; Guo, G. B.; Chang, H. W. (2001): Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 12 (8), S. 867–874. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.00867.x.

Cheniti, Ghassen; Vlachos, Konstantinos; Pambrun, Thomas; Hooks, Darren; Frontera, Antonio; Takigawa, Masateru et al. (2018): Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. In: *Frontiers in physiology* 9, S. 1458. DOI: 10.3389/fphys.2018.01458.

Cho, Min Soo; Heo, Ran; Jin, Xin; Lee, Jung-Bok; Lee, Sahmin; Kim, Dae-Hee et al. (2018): Sick Sinus Syndrome After the Maze Procedure Performed Concomitantly With Mitral Valve Surgery. In: *Journal of the American Heart Association* 7 (19), e009629. DOI: 10.1161/JAHA.118.009629.

Chou, Chung-Chuan; Chen, Peng-Sheng (2009): New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. In: *Cardiology clinics* 27 (1), 35-43, viii. DOI: 10.1016/j.ccl.2008.09.003.

Chugh, Sumeet S.; Havmoeller, Rasmus; Narayanan, Kumar; Singh, David; Rienstra, Michiel; Benjamin, Emelia J. et al. (2014): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. In: *Circulation* 129 (8), S. 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

Churyla, Andrei; Desai, Anand; Kruse, Jane; Cox, James; McCarthy, Patrick (2020): Concomitant atrial fibrillation ablation in patients undergoing coronary artery bypass and cardiac valve surgery. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 31 (8), S. 2172–2178. DOI: 10.1111/jce.14408.

Comtois, P.; Kneller, J.; Nattel, S. (2005): Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. In: *Europace* 7 Suppl 2 (s2), S. 10–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.05.011.

Cox, James L.; Jaquiss, Robert D.B.; Schuessler, Richard B.; Boineau, John P. (1995): Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 110 (2), S. 485–495. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70245-8.

Damiano, Ralph J.; Schwartz, Forrest H.; Bailey, Marci S.; Maniar, Hersh S.; Munfakh, Nabil A.; Moon, Marc R.; Schuessler, Richard B. (2011): The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 141 (1), S. 113–121. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067.

destatis 2019: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2019. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser>, zuletzt geprüft am 14.07.2021.

Dewland, Thomas A.; Olgin, Jeffrey E.; Vittinghoff, Eric; Marcus, Gregory M. (2013): Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. In: *Circulation* 128 (23), S. 2470–2477. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.

Dilaveris, Polychronis E.; Kennedy, Harold L. (2017): Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. In: *Clin Cardiol* 40 (6), S. 413–418. DOI: 10.1002/clc.22667.

Dobrev, Dobromir; Voigt, Niels; Wehrens, Xander H. T. (2011): The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. In: *Cardiovasc Res* 89 (4), S. 734–743. DOI: 10.1093/cvr/cvq324.

Ehrlich, Joachim R.; Cha, Tae-Joon; Zhang, Liming; Chartier, Denis; Melnyk, Peter; Hohnloser, Stefan H.; Nattel, Stanley (2003): Cellular electrophysiology of canine

pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. In: *The Journal of physiology* 551 (Pt 3), S. 801–813. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.046417.

Eldar, M.; Canetti, M.; Rotstein, Z.; Boyko, V.; Gottlieb, S.; Kaplinsky, E.; Behar, S. (1998): Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. In: *Circulation* 97 (10), S. 965–970. DOI: 10.1161/01.cir.97.10.965.

Farré, Jerónimo; Wellens, Hein J. (2004): Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. In: *Europace* 6 (5), S. 464–465. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.06.001.

Franz, Michael R.; Karasik, Pamela L.; Li, Cuilan; Moubarak, Jean; Chavez, Mary (1997): Electrical Remodeling of the Human Atrium: Similar Effects in Patients With Chronic Atrial Fibrillation and Atrial Flutter 11To discuss this article on-line, visit the ACC Home Page at www.acc.org/members and click on the JACC Forum. In: *Journal of the American College of Cardiology* 30 (7), S. 1785–1792. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00385-9.

Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes (2021a): „Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000“. Hg. v. Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes, zuletzt geprüft am 23.06.2021.

Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes (2021b): „Sterbefälle für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen“. Hg. v. Gesundheitsberichterstattung des Deutschen Bundes, zuletzt geprüft am 23.06.2021.

Gillinov, A. Marc (2007): Choice of surgical lesion set: answers from the data. In: *The Annals of thoracic surgery* 84 (5), S. 1786–1792. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.040.

Gould, Paul A.; Yip, Michael; McLean, Catriona; Finch, Samara; Marshall, Tanneale; Lambert, Gavin W.; Kaye, David M. (2006): Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 29 (8), S. 821–829. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00447.x.

Haïssaguerre, M.; Jaïs, P.; Shah, D. C.; Takahashi, A.; Hocini, M.; Quiniou, G. et al. (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. In: *The New England journal of medicine* 339 (10), S. 659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.

Hald, Erin M.; Enga, Kristin F.; Løchen, Maja-Lisa; Mathiesen, Ellisiv B.; Njølstad, Inger; Wilsgaard, Tom et al. (2014): Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. In: *Journal of the American Heart Association* 3 (1), e000483. DOI: 10.1161/JAHA.113.000483.

Healey, Jeff S.; Connolly, Stuart J.; Gold, Michael R.; Israel, Carsten W.; van Gelder, Isabelle C.; Capucci, Alessandro et al. (2012): Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. In: *The New England journal of medicine* 366 (2), S. 120–129. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575.

Heeringa, Jan; van der Kuip, Deirdre A. M.; Hofman, Albert; Kors, Jan A.; van Herpen, Gerard; Stricker, Bruno H. Ch et al. (2006): Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. In: *European heart journal* 27 (8), S. 949–953. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825.

Henn, Matthew C.; Lancaster, Timothy S.; Miller, Jacob R.; Sinn, Laurie A.; Schuessler, Richard B.; Moon, Marc R. et al. (2015): Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 150 (5), 1168-76, 1178.e1-2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.102.

Herold, Gerd (Hg.) (2016): Innere Medizin 2017. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd.

Herold, Gerd (2019): Innere Medizin 2019. Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, Berlin, Boston: Gerd Herold; De Gruyter.

Hindricks, Gerhard; Potpara, Tatjana; Dagres, Nikolaos; Arbelo, Elena; Bax, Jeroen J.; Blomström-Lundqvist, Carina et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. In: *Eur Heart J* 42 (5), S. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

Hocini, Méléze; Ho, Siew Y.; Kawara, Tokuhiko; Linnenbank, André C.; Potse, Mark; Shah, Dipen et al. (2002): Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. In: *Circulation* 105 (20), S. 2442–2448. DOI: 10.1161/01.cir.0000016062.80020.11.

Hsieh, M. H.; Chiou, C. W.; Wen, Z. C.; Wu, C. H.; Tai, C. T.; Tsai, C. F. et al. (1999): Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. In: *Circulation* 100 (22), S. 2237–2243. DOI: 10.1161/01.cir.100.22.2237.

Iwasaki, Yu-ki; Nishida, Kunihiro; Kato, Takeshi; Nattel, Stanley (2011): Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. In: *Circulation* 124 (20), S. 2264–2274. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.

John, Roy M.; Kumar, Saurabh (2016): Sinus Node and Atrial Arrhythmias. In: *Circulation* 133 (19), S. 1892–1900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011.

Kirchhof, P.; Goette, A.; Gulba, D.; Hindricks, G.; Hohnloser, S. H. (2012): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. In: *Kardiologe* 6 (1), S. 12–27. DOI: 10.1007/s12181-011-0395-2.

Kirchhof, Paulus; Benussi, Stefano; Kotecha, Dipak; Ahlsson, Anders; Atar, Dan; Casadei, Barbara et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In: *Eur Heart J* 37 (38), S. 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.

Kirchhof, Paulus; Camm, A. John; Goette, Andreas; Brandes, Axel; Eckardt, Lars; Elvan, Arif et al. (2020): Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 383 (14), S. 1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422.

Kneller, James; Zou, Renqiang; Vigmond, Edward J.; Wang, Zhiguo; Leon, L. Joshua; Nattel, Stanley (2002): Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. In: *Circulation research* 90 (9), E73-87. DOI: 10.1161/01.res.0000019783.88094.ba.

Ko, Darae; Rahman, Faisal; Schnabel, Renate B.; Yin, Xiaoyan; Benjamin, Emelia J.; Christophersen, Ingrid E. (2016): Atrial fibrillation in women: epidemiology,

pathophysiology, presentation, and prognosis. In: *Nature reviews. Cardiology* 13 (6), S. 321–332. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45.

Koch, Colleen Gorman; Khandwala, Farah; Nussmeier, Nancy; Blackstone, Eugene H. (2003): Gender profiling in coronary artery bypass grafting. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126 (6), S. 2044–2051. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00955-3.

Kristen N. Brown; Varun S. Yelamanchili; Akshay Goel (2021): Holiday Heart Syndrome. In: Kristen N. Brown, Varun S. Yelamanchili und Akshay Goel (Hg.): *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537185/>.

Kuck, Karl-Heinz; Brugada, Josep; Fürnkranz, Alexander; Metzner, Andreas; Ouyang, Feifan; Chun, K. R. Julian et al. (2016): Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 374 (23), S. 2235–2245. DOI: 10.1056/NEJMoa1602014.

Kuh, Ja Hong; Song, Joon Young; Kim, Tae Youn; Kim, Jong Hun; Choi, Jong Bum (2017): Treatment of Atrial Fibrillation in Elderly Patients with the Cox Maze Procedure Concurrently with Other Cardiac Operations. In: *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 50 (3), S. 171–176. DOI: 10.5090/kjtcs.2017.50.3.171.

Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A. et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. In: *Eur J Echocardiogr* 7 (2), S. 79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.

Lawrance, Christopher P.; Henn, Matthew C.; Damiano, Ralph J. (2015): Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. In: *Current opinion in cardiology* 30 (1), S. 58–64. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000125.

Liberthson, Richard R.; Salisbury, Kent W.; Hutter, Adolph M.; DeSanctis, Roman W. (1976): Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. In: *The American journal of medicine* 60 (7), S. 956–960. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90566-0.

Linda Henry; Niv Ad (2014): Performance of the Cox Maze procedure—a large surgical ablation center’s experience. In: *Annals of Cardiothoracic Surgery* 3 (1), S. 629–669. DOI: 10.3978/3238.

Lip, Gregory Y. H. (2017): The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. In: *Nature reviews. Cardiology* 14 (11), S. 627–628. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.153.

Lozano-Velasco, Estefanía; Franco, Diego; Aranega, Amelia; Daimi, Houria (2020): Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. In: *International journal of molecular sciences* 21 (16). DOI: 10.3390/ijms21165717.

Luik, Armin; Radzewitz, Andrea; Kieser, Meinhard; Walter, Marlene; Bramlage, Peter; Hörmann, Patrick et al. (2015): Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. In: *Circulation* 132 (14), S. 1311–1319. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016871.

Lundberg, Catharina; Albåge, Anders; Carnlöf, Carina; Kennebäck, Göran (2008): Long-term health-related quality of life after maze surgery for atrial fibrillation. In: *The Annals of thoracic surgery* 86 (6), S. 1878–1882. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.070.

MacGregor, Robert M.; Khiabani, Ali J.; Bakir, Nadia H.; Manghelli, Joshua L.; Sinn, Laurie A.; Carter, Daniel I. et al. (2021): Impact of age on atrial fibrillation recurrence following surgical ablation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 162 (5), 1516-1528.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.137.

Mahida, Saagar; Sacher, Frederic; Derval, Nicolas; Berte, Benjamin; Yamashita, Seigo; Hooks, Darren et al. (2015): Science Linking Pulmonary Veins and Atrial Fibrillation. In: *Arrhythmia & electrophysiology review* 4 (1), S. 40–43. DOI: 10.15420/aer.2015.4.1.40.

Margulescu, Andrei D.; Mont, Lluís (2017): Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. In: *Expert review of cardiovascular therapy* 15 (8), S. 601–618. DOI: 10.1080/14779072.2017.1355237.

Matyal, Robina; Qureshi, Nada Qaisar; Mufarrih, Syed Hamza; Sharkey, Aidan; Bose, Ruma; Chu, Louis M. et al. (2021): Update: Gender differences in CABG outcomes-Have we bridged the gap? In: *PLOS ONE* 16 (9), e0255170. DOI: 10.1371/journal.pone.0255170.

Mechanisms of atrial fibrillation - UpToDate (2021). Online verfügbar unter <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation>, zuletzt aktualisiert am 02.06.2021, zuletzt geprüft am 02.07.2021.

Mechanisms of atrial fibrillation - UpToDate (2022). Online verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?search=atrial%20fibrillation&topicRef=1022&source=see_link, zuletzt aktualisiert am 11.08.2022, zuletzt geprüft am 24.10.2022.

Melo, Joao; Santiago, Teresa; Aguiar, Carlos; Berglin, Eva; Knaut, Michael; Alfieri, Ottavio et al. (2008): Surgery for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease: results at five years from the International Registry of Atrial Fibrillation Surgery. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135 (4), S. 863–869. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.069.

Menke, Jan; Lüthje, Lars; Kastrup, Andreas; Larsen, Jörg (2010): Thromboembolism in atrial fibrillation. In: *The American journal of cardiology* 105 (4), S. 502–510. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018.

Miyairi, Takeshi; Nakao, Masayuki; Kigawa, Ikutaro; Kitamura, Tadashi; Miura, Yujiro; Wakasugi, Masaki et al. (2006): A closed biatrial procedure using bipolar radiofrequency ablation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 132 (1), S. 168–169. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.013.

Mont, Lluís; Tamborero, David; Elosua, Roberto; Molina, Irma; Coll-Vinent, Blanca; Sitges, Marta et al. (2008): Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 10 (1), S. 15–20. DOI: 10.1093/europace/eum263.

Mooe, T.; Gullsbj, S.; Rabben, T.; Eriksson, P. (1996): Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. In: *Coronary artery disease* 7 (6), S. 475–478.

Morel, Elodie; Meyronet, David; Thivolet-Bejuy, Françoise; Chevalier, Philippe (2008): Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. In: *Heart rhythm* 5 (7), S. 1063–1067. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.057.

Nakamura, Teruya; Izutani, Hironori; Sawa, Yoshiki (2011): Mid-term outcomes of the modified Cox-maze procedure for elderly patients: a risk analysis for failure. In: *Interact CardioVasc Thorac Surg* 12 (6), S. 924–928. DOI: 10.1510/icvts.2010.263491.

Nalliah, Chrishan Joseph; Sanders, Prashanthan; Kottkamp, Hans; Kalman, Jonathan M. (2016): The role of obesity in atrial fibrillation. In: *European heart journal* 37 (20), S. 1565–1572. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.

Nattel, Stanley; Burstein, Brett; Dobrev, Dobromir (2008): Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 1 (1), S. 62–73. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754564.

New onset atrial fibrillation - UpToDate (2021). Online verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/new-onset-atrial-fibrillation?search=atrial%20fibrillation&topicRef=1045&source=see_link#H25517242 66, zuletzt aktualisiert am 09.12.2021, zuletzt geprüft am 11.01.2022.

Niemann, Bernd; Dominik, Elisabeth; Rohrbach, Susanne; Grieshaber, Philippe; Roth, Peter; Böning, Andreas (2021): The Same is Not the Same: Device Effect during Bipolar Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 69 (2), S. 124–132. DOI: 10.1055/s-0039-1698402.

Nitta, Takashi; Ishii, Yosuke; Ogasawara, Hidetsugu; Sakamoto, Shunichiro; Miyagi, Yasuo; Yamada, Kenichi et al. (1999a): Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation. In: *The Annals of thoracic surgery* 68 (3), S. 805–810. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00775-4.

Nitta, Takashi; Lee, Richard; Watanabe, Hiroshi; Harris, Kevin M.; Erikson, John M.; Schuessler, Richard B. et al. (1999b): Radial approach: a new concept in surgical treatment for atrial fibrillation. II. Electrophysiologic effects and atrial contribution to ventricular filling. In: *The Annals of thoracic surgery* 67 (1), S. 36–50. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)01365-4.

Pandit, Sandeep V. (2013): Ionic Mechanisms of Atrial Action Potentials. In: José Jalife und Douglas P. Zipes (Hg.): *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 6. ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, S. 309–318.

Pandozi, C.; Bianconi, L.; Villani, M.; Gentilucci, G.; Castro, A.; Altamura, G. et al. (1998): Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. In: *Circulation* 98 (25), S. 2860–2865. DOI: 10.1161/01.cir.98.25.2860.

Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2019): Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Pappone, Carlo; Santinelli, Vincenzo; Manguso, Francesco; Vicedomini, Gabriele; Gugliotta, Filippo; Augello, Giuseppe et al. (2004): Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. In: *Circulation* 109 (3), S. 327–334. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7.

Pasic, Miralem; Musci, Michele; Siniawski, Henryk; Grauhan, Onnen; Edelmann, Barbara; Tedoriya, Takeo et al. (1999): The cox maze III procedure: Parallel normalization of sinus node dysfunction, improvement of atrial function, and recovery of the cardiac autonomic nervous system. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 118 (2), S. 287–296. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70219-9.

Potpara, Tatjana S.; Marinkovic, Jelena M.; Polovina, Marija M.; Stankovic, Goran R.; Seferovic, Petar M.; Ostojic, Miodrag C.; Lip, Gregory Y. H. (2012): Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. In: *International journal of cardiology* 161 (1), S. 39–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.04.022.

Proietti, Marco; Romiti, Giulio Francesco; Olshansky, Brian; Lane, Deirdre A.; Lip, Gregory Y. H. (2018): Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. In: *The American journal of medicine* 131 (11), 1359-1366.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.06.012.

Providencia, Rui; Defaye, Pascal; Lambiase, Pier D.; Pavin, Dominique; Cebron, Jean-Pierre; Halimi, Franck et al. (2017): Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 19 (1), S. 48–57. DOI: 10.1093/europace/euw080.

Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation - UpToDate (2021). Online verfügbar unter <https://www.uptodate.com/contents/rhythm-control-versus-rate-control->

in-atrial-

fibrillation?sectionName=Preference%20for%20rate%20control&search=atrial%20fibrillation&topicRef=1022&anchor=H16&source=see_link#H16, zuletzt aktualisiert am 09.12.2021, zuletzt geprüft am 09.01.2022.

Robertson, Jason O.; Cuculich, Phillip S.; Saint, Lindsey L.; Schuessler, Richard B.; Moon, Marc R.; Lawton, Jennifer et al. (2013a): Predictors and risk of pacemaker implantation after the Cox-maze IV procedure. In: *The Annals of thoracic surgery* 95 (6), 2015-20; discussion 2020-1. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.064.

Robertson, Jason O.; Lawrance, Christopher P.; Maniar, Hersh S.; Damiano, Ralph J. (2013b): Surgical techniques used for the treatment of atrial fibrillation. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 77 (8), S. 1941–1951. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0721.

Ruaengsri, Chawannuch; Schill, Matthew R.; Khiabani, Ali J.; Schuessler, Richard B.; Melby, Spencer J.; Damiano, Ralph J. (2018): The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 53 (suppl_1), i19-i25. DOI: 10.1093/ejcts/ezx326.

Sanfilippo, A. J.; Abascal, V. M.; Sheehan, M.; Oertel, L. B.; Harrigan, P.; Hughes, R. A.; Weyman, A. E. (1990): Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. In: *Circulation* 82 (3), S. 792–797. DOI: 10.1161/01.cir.82.3.792.

Schmid, Christof (2014): Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. 3. Aufl., [aktualisiert]. Berlin: Springer Medizin.

Schotten, Ulrich; Verheule, Sander; Kirchhof, Paulus; Goette, Andreas (2011): Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. In: *Physiological reviews* 91 (1), S. 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009.

Shakkottai, Padmanabhan; Sy, Raymond W.; McGuire, Mark A. (2017): Cryoablation for Atrial Fibrillation in 2017: What Have We Learned? In: *Heart, lung & circulation* 26 (9), S. 950–959. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.115.

Soni, Lori K.; Cedola, Sophia R.; Cogan, Jacob; Jiang, Jeffrey; Yang, Jonathan; Takayama, Hiroo; Argenziano, Michael (2013): Right atrial lesions do not improve the

efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (2), 356-61; discussion 361-3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.091.

Staerk, Laila; Sherer, Jason A.; Ko, Darae; Benjamin, Emelia J.; Helm, Robert H. (2017): Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. In: *Circ Res* 120 (9), S. 1501–1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

Stanger, Olaf (Hg.) (2020): Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen. Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen. Wien: Springer.

Sunderland, Nicholas; Maruthappu, Mahiben; Nagendran, Myura (2011): What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? In: *Interact CardioVasc Thorac Surg* 13 (3), S. 332–338. DOI: 10.1510/icvts.2011.271999.

Surgical ablation to prevent recurrent atrial fibrillation - UpToDate (2021). Online verfügbar unter https://www.uptodate.com/contents/surgical-ablation-to-prevent-recurrent-atrial-fibrillation?search=atrial%20fibrillation&topicRef=1022&source=see_link, zuletzt aktualisiert am 20.10.2021, zuletzt geprüft am 16.11.2021.

Tan, Alex Y.; Zhou, Shengmei; Ogawa, Masahiro; Song, Juan; Chu, Matthew; Li, Hongmei et al. (2008): Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. In: *Circulation* 118 (9), S. 916–925. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.

Tanner, Hildegard (2019): Permanent junctional reciprocating tachycardia. In: A. John Camm, Thomas F. Lüscher, Gerald Maurer und P. W. Serruys (Hg.): *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Third edition. Oxford, New York NY: Oxford University Press/European Society of Cardiology, S. 2092–2094.

Trautwein, U.; Neumann, M.; Nagy, G.; Lüdtke, O.; Maaz, K. (2010): Schulleistungen von Abiturienten. Die neugeordnete gymnasiale Oberstufe auf dem Prüfstand. 1. Aufl. Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?id=_3ZQmOgPPYYC.

van Gelder, Isabelle C.; Hagens, Vincent E.; Bosker, Hans A.; Kingma, J. Herre; Kamp, Otto; Kingma, Tsjerk et al. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in

patients with recurrent persistent atrial fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 347 (23), S. 1834–1840. DOI: 10.1056/NEJMoa021375.

van Marion, Denise M. S.; Lanthers, Eva A. H.; Wiersma, Marit; Allessie, Maurits A.; Brundel, Bianca B. J. J. M.; Groot, Natasja M. S. de (2015): Diagnosis and Therapy of Atrial Fibrillation: The Past, The Present and The Future. In: *Journal of Atrial Fibrillation* 8 (2), S. 1216. DOI: 10.4022/jafib.1216.

Voskoboinik, Aleksandr; Prabhu, Sandeep; Ling, Liang-han; Kalman, Jonathan M.; Kistler, Peter M. (2016): Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. In: *Journal of the American College of Cardiology* 68 (23), S. 2567–2576. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.

Wang, Thomas J.; Larson, Martin G.; Levy, Daniel; Vasan, Ramachandran S.; Leip, Eric P.; Wolf, Philip A. et al. (2003): Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 107 (23), S. 2920–2925. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.

Ware, J. E.; M. A. Kosinski; S.D. Keller (1998): SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/242636950_SF-12_How_to_Score_the_SF-12_Physical_and_Mental_Health_Summary_Scales, zuletzt aktualisiert am 1998, zuletzt geprüft am 02.10.2022.

Watanabe, Hiroshi; Tanabe, Naohito; Watanabe, Toru; Darbar, Dawood; Roden, Dan M.; Sasaki, Shigeru; Aizawa, Yoshifusa (2008): Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. In: *Circulation* 117 (10), S. 1255–1260. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466.

Weimar, Timo; Schena, Stefano; Bailey, Marci S.; Maniar, Hersh S.; Schuessler, Richard B.; Cox, James L.; Damiano, Ralph J. (2012): The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5 (1), S. 8–14. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.963819.

Welton, Nicky J.; McAleenan, Alexandra; Thom, Howard H.; Davies, Philippa; Hollingworth, Will; Higgins, Julian P. et al. (2017): Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 21 (29), S. 1–236. DOI: 10.3310/hta21290.

Wynn, Gareth J.; Todd, Derick M.; Webber, Matthew; Bonnett, Laura; McShane, James; Kirchhof, Paulus; Gupta, Dhiraj (2014): The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 16 (7), S. 965–972. DOI: 10.1093/europace/eut395.

Wyse, D. G.; Waldo, A. L.; DiMarco, J. P.; Domanski, M. J.; Rosenberg, Y.; Schron, E. B. et al. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 347 (23), S. 1825–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa021328.

Xiong, Qinmei; Proietti, Marco; Senoo, Keitaro; Lip, Gregory Y. H. (2015): Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. In: *International journal of cardiology* 191, S. 172–177. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.011.

Zheng, Shuai; Zhang, Haibo; Li, Yan; Han, Jie; Jia, Yixin; Meng, Xu (2016): Comparison of Left Atrial and Batrial Maze Procedure in the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Clinical Studies. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 64 (8), S. 661–671. DOI: 10.1055/s-0035-1554941.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Realisierung dieser Dissertation unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Andreas Böning für seine Unterstützung als Doktorvater und vielen persönlichen Gespräche, welche stets in konstruktiven Lösungen anstehender Problemstellungen mündeten.

Herrn PD Dr. Shibu Mathew für Seine Funktion als Zweitgutachter.

Frau Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner für die kompetente statistische Beratung.

Frau Dr. Theresa Weber für das detaillierte Korrekturlesen, wissenschaftlichen Rat sowie Motivation.

Meiner Familie für die fortwährende Unterstützung während des Studiums und Anfertigung dieser Arbeit, ohne die all dies nicht möglich gewesen wäre.