

**Einfluss von neu aufgetretenem postoperativem Vorhofflimmern auf
das atriale Substrat, das Risiko für Vorhofflimmern und die Mortalität**

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

vorgelegt von
Christian Peter Erich Rau
aus Sinsheim, Deutschland

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Niemann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Sossalla

Tag der Disputation: 24.09.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern.....	2
1.3	Pathogenese von Vorhofflimmern	4
1.4	Diagnostik von Vorhofflimmern	7
1.5	Postoperatives Vorhofflimmern	7
1.6	Pathogenese von postoperativem Vorhofflimmern.....	8
1.7	Methoden zur Evaluation der Vulnerabilität für Vorhofflimmern.....	12
1.7.1	Scores zur Beurteilung des atrialen Substrats und Prädiktion von AF ...	12
1.7.2	Echokardiografie zur Beurteilung des atrialen Substrats	14
1.7.3	Elektrokardiografie zur Beurteilung des atrialen Substrats.....	15
1.8	Prognostische Bedeutung von postoperativem Vorhofflimmern	17
1.9	Forschungsfragen und Hypothese	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientinnen- und Patientenkollektiv	20
2.2	Follow-up-Untersuchung	21
2.2.1	Elektrokardiographie.....	22
2.2.2	Fragebogen zur Lebensqualität	23
2.2.3	Transthorakale Echokardiographie	24
2.2.4	6-Minuten-Gehtest	27
2.3	Präoperative Erhebungen	28
2.4	Statistische Auswertung	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Charakteristika der PatientInnen	29
3.2	Präoperative Erhebungen	34
3.2.1	Präoperative EKGs.....	34
3.2.2	Präoperative Echos.....	36

3.2.3	Präoperative Risikoscores	37
3.3	Einfluss von POAF im Follow-up.....	38
3.3.1	Morbidität.....	38
3.3.2	Mortalität.....	39
3.3.3	Lebensqualität	40
3.3.4	Echokardiografische Parameter.....	42
3.3.5	Elektrokardiografische Parameter	44
4	Diskussion	50
4.1	Auswirkungen von POAF auf die Lebensqualität.....	50
4.2	Auswirkungen von POAF auf die Mortalität	52
4.3	Auswirkungen von POAF auf die Morbidität	53
4.3.1	Auswirkungen von POAF auf den Herzrhythmus im Follow-up	54
4.4	Prädiktoren für die Vulnerabilität für Vorhofflimmern nach POAF.....	54
4.4.1	Scores zur Prädiktion von Vorhofflimmern	54
4.4.2	Echokardiografische Parameter zu Prädiktion von Vorhofflimmern.....	55
4.4.3	Elektrokardiografische Parameter zur Prädiktion von Vorhofflimmern.....	58
4.4.4	Von vulnerablem Substrat zur Entwicklung von POAF	61
4.5	Präoperative Prädiktoren für die Vulnerabilität für POAF	62
4.5.1	Scores zur Prädiktion von POAF	62
4.5.2	Elektrokardiografische Parameter zur Prädiktion von POAF	63
4.6	Limitationen der Arbeit.....	65
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	65
5	Zusammenfassung	67
6	Abstract	68
7	Abkürzungsverzeichnis	69
8	Abbildungsverzeichnis	71
9	Tabellenverzeichnis.....	73
10	Literaturverzeichnis.....	74
11	Anhang	85

12	Publikationsverzeichnis.....	92
13	Ehrenwörtliche Erklärung	93
14	Danksagungen	94

1 Einleitung

1.1 Einführung

Vorhofflimmern („AF“ atrial fibrillation) stellt die häufigste Herzrhythmusstörung dar. Schätzungsweise liegt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 1%.¹ Diese steigt mit zunehmendem Alter und führt bei über 80-Jährigen zu einer Prävalenz von fast 10 %.¹ Es wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenz in den USA bis 2050 mehr als verdoppeln wird (2,5-fach).^{1,2} Bestätigt wird diese Prognose laut aktuellen Studien auch für die Europäische Union.³ Bezogen auf die deutsche Bevölkerung konnte im Altersspektrum zwischen 35 und 74 Jahren eine Prävalenz von 3,1 % identifiziert werden.⁴

Zahlreiche Forschungsarbeiten zeigen, dass die Zunahme der Inzidenz mit ernsthaften Problemen für den öffentlichen Gesundheitssektor verbunden ist.^{5,6} So beschrieben auch Lippi et al., dass AF insbesondere in Ländern der westlichen Welt in den nächsten dreißig Jahren zu einer der größten Herausforderungen im Gesundheitssektor wachsen wird.⁷

Neben hohen Kosten für das Gesundheitssystem geht AF jedoch vor allem für Erkrankte mit einem hohen gesundheitlichen Risiko einher.⁸ Dabei ist AF für zahlreiche PatientInnen zunächst nicht wahrnehmbar. In der Literatur werden zwischen 12 %⁹ und 17 %^{10,11} der Fälle von Vorhofflimmern als asymptomatisch beschrieben. Für eine Betroffene oder einen Betroffenen ist dies zunächst mit einem geringeren Leidensdruck verbunden. Das Risiko für Komplikationen bleibt jedoch trotz des asymptomatischen Verlaufs hoch.¹¹ Auffällig wird die Herzrhythmusstörung oftmals erst bei schwerwiegenden Komplikationen wie kryptogenen Schlaganfällen oder dekompensierter Herzinsuffizienz, die im schlimmsten Falle zum Tode führen können.¹¹

Die häufigsten Todesursachen bei PatientInnen, die unter AF leiden, bilden neben kardiovaskulären Ursachen die Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod. Obwohl unter AF ein hohes Risiko für Schlaganfälle besteht, stellt dies nur in etwa 7 % der Fälle die Todesursache dar.¹²

Boriani et al. beschrieben unter asymptomatischen im Vergleich zu symptomatischen PatientInnen nach einem Jahr eine doppelte Mortalität.¹¹ Dies ist darauf zurückzuführen, dass asymptomatische PatientInnen häufig älter und morbider sind als symptomatische.

Die Identifikation potenzieller Risikogruppen bzw. der AF-konstituierenden Risikocharakteristika ist daher eine zentrale Aufgabe im Rahmen der präventiven Diagnostik.

Neben der bekannten Prävalenz in der Normalbevölkerung erscheint AF oftmals in Form von neu aufgetretenem Vorhofflimmern als postoperative Komplikation nach Herzeingriffen. So berichten Burrage et al., dass jede/-r vierte Betroffene nach koronararteriellem Bypass (ACB), knapp jede/-r Dritte nach isolierter Klappenplastik und nahezu jede/-r zweite Patient/-in nach kombinierten Klappen-Bypass-Operationen postoperatives Vorhofflimmern (,POAF‘ postoperative atrial fibrillation) entwickelt.¹³

Postoperatives Vorhofflimmern tritt gehäuft zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag auf und ist in der Regel asymptomatisch, kurz und plötzlich auftretend.¹⁴ Innerhalb der ersten postoperativen Woche sind wiederholte AF-Episoden zu beobachten.¹⁵ POAF ist unmittelbar mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität verbunden. PatientInnen zeigten nach POAF erhöhte Raten von Herzversagen, Schlaganfällen, Nierenversagen, Reintubation, kognitiven Veränderungen und Krankenhaussterblichkeit (POAF: 4,7 % vs. kein POAF: 2,1 %).¹⁶⁻²⁰

Es wurde mehrfach beschrieben, dass sich im langfristigen Follow-up eine höhere Inzidenz für AF abzeichnet.^{14,21-23} Wie sich POAF auf das langfristige körperliche und seelische Wohlbefinden von PatientInnen auswirkt, wurde bisher in der Literatur wenig dargelegt. Bramer et al. untersuchten sechs Monate nach einer OP die Lebensqualität mithilfe von SF-36-Fragebögen unter PatientInnen mit und ohne POAF. Sie konnten starke Nachteile auf Seiten der POAF-Gruppe zeigen.²⁴

Eine umfassende Untersuchung in Bezug auf die somatische und psychische Gesundheit in einer gematchten Kohorte nach einem Zeitraum von fünf Jahren ist bisher nicht beschrieben worden.

1.2 Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist als eine sich selbst erhaltende, irreguläre, kreisende Erregung im Vorhof definiert. Die genaue Bestimmung nach dem Experten-Consensus-Statement der Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA) und European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS) umfasst drei Kriterien:

1. absolut irreguläre R-R-Intervalle (ohne AV-Block),
2. keine P-Wellen im Oberflächen-EKG und
3. atriale Zykluslängen unter 200 ms.²⁵

Laut American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) und HRS-Guidelines wird AF insbesondere bezüglich des zeitlichen Auftretens in unterschiedliche Entitäten gegliedert. So wird zwischen paroxysmalem, persistierendem, langanhaltend persistierendem (long-standing persistent) und permanentem Vorhofflimmern differenziert. Das paroxysmale Vorhofflimmern ist definiert als eigenständig nach einigen Minuten oder interventionell innerhalb von sieben Tagen terminierend. Persistierendes AF hingegen kann mehrere Tage bis Wochen anhalten, bis sich wieder ein Sinusrhythmus (SR) einstellt. Long-standing persistent AF ist als über ein Jahr andauerndes AF definiert, das in diesem Zeitraum nicht selbstständig terminiert.

Permanentes AF beschreibt hingegen kein pathophysiologisches Korrelat, sondern die Entscheidung der Patientin/des Patienten und der Ärztin/des Arztes, unter anhaltendem AF keine weiteren Maßnahmen anzustreben (ggf. aufgrund frustraner vorangegangener Versuche), einen SR wiederherzustellen.²⁶

Die Tatsache, dass sich PatientInnen innerhalb einer AF-Klasse deutlich in Bezug auf die zeitliche Dauer von AF unterscheiden, unterstreicht die Unvermeidlichkeit einer genaueren Klassifikation. Ebenso finden sich häufig erhebliche Diskrepanzen zwischen der klinischen Klassifikation und der tatsächlich von Geräten aufgezeichneten AF-Dauer.²⁷ Es lässt sich daraus schließen, dass die bisher ausschließlich auf die Chronizität von AF bezugnehmende Klassifikation zu kurz greift. Zudem bringt die breitere Nutzung von Eventrecordern und damit verbunden eine genauere Aufzeichnung der zeitlichen Verläufe von AF die Notwendigkeit mit sich, die Klassifikation in Zukunft genauer zu gestalten, um individuell geeignetere Therapiekonzepte erarbeiten zu können.

Potpara et al. stellten 2021 das ‚4S-AF-Scheme‘ vor, das anstatt der reinen Klassifikation eine Charakterisierung des AF anhand von Schlaganfallrisiko (stroke risk), Symptomen, Schwere der Vorhofbelastung (severity of burden) und Vorhofsubstrat (substrate) vorsieht.²⁸ Diese deutlich individuellere und genauere Differenzierung kann laut den AutorInnen das Management und die Prognose von AF in der Praxis, sowie die zukünftige Forschung erleichtern.²⁸

Eine zukünftige Novellierung der Klassifikation von AF ist vor dem Hintergrund der Bedeutung für Morbidität und den technisch verbesserten Diagnostika wünschenswert. Dabei wäre ein möglicher Ansatz, Vorhofflimmern nach seiner Ursache und seinem zugrundeliegenden Mechanismus zu kategorisieren, da dessen Beschreibung unter aktuellen technischen Möglichkeiten große Fortschritte erfahren konnte.

1.3 Pathogenese von Vorhofflimmern

Die Ursache von Vorhofflimmern ist bis heute nicht vollständig verstanden und wird als äußerst komplex und multifaktoriell angenommen. Das Grundkonzept kann auf drei Ursachen zusammengefasst werden:

1. schnell feuernde fokale Automatie (einzeln oder multiple),
2. ein einzelner schnell feuernder Erregungskreis oder
3. multiple instabile ‚Reentry-Wellen‘ (kreisende, sich selbst erhaltende Erregung), die sich unregelmäßig durch das Atrium bewegen.²⁹

Die Mechanismen sind in Abbildung 1 A1-3 illustriert.

Es ist Konsens, dass es eines Auslösers bedarf, der die Rhythmusstörung in Gang bringt, und einer atrialen Grundlage, eines sogenannten ‚atrialen Substrats‘ (Vorhof-Nährboden), das die Rhythmusstörung aufrechterhalten kann. Im gesunden Atrium ist dagegen eine Aufrechterhaltung von Reentry-Wellen nicht möglich.^{30,31}

Technischer Fortschritt insbesondere im Bereich der Mapping-Methoden haben neue Theorien bzw. Spezifizierungen mit sich gebracht. Diese erlauben es bspw., die elektrophysiologischen Vorgänge in den Atrien genau zu identifizieren und visuell darzustellen. Dies führte zu der heute aktuelleren Vorstellung, dass ein Rotor, in Form einer Erregungsfront, um einen fixen Punkt rotiert und Erregungen radial aussendet (siehe Abbildung 1 B1).^{30,32}

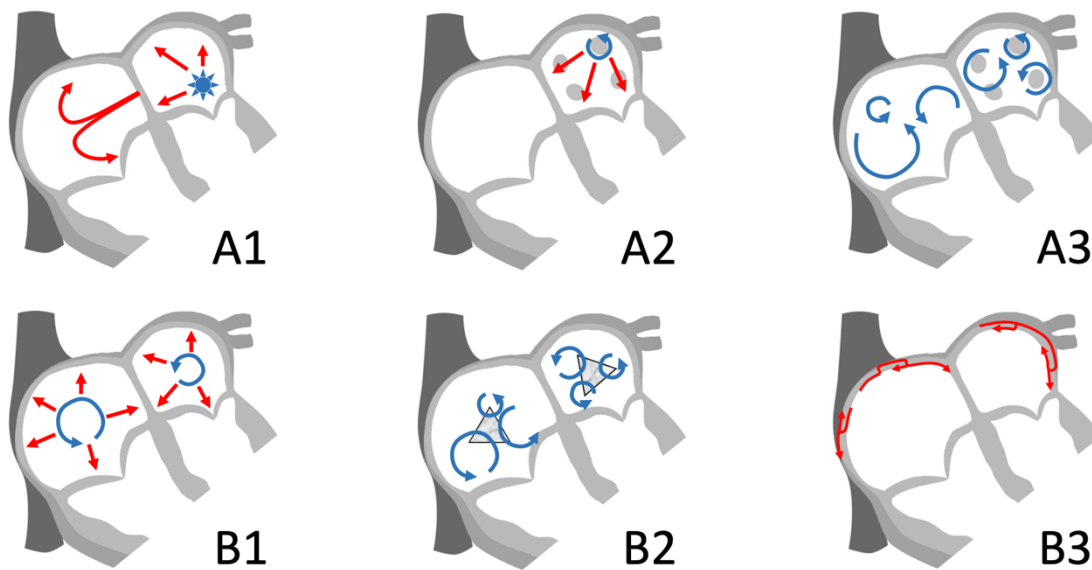


Abbildung 1: AF-Mechanismen nach Nattel et al. (2017)

Diese neuen Erkenntnisse haben zahlreiche Kontroversen über die genauen Mechanismen generiert. Je nach Autor/In sind die Rotationszentren eher fix oder von wechselndem Ursprung. So wird der Ursprung paroxysmalen AF mehrheitlich extraatrial, vornehmlich aus den Pulmonalvenen angegeben.^{31,33} Die Auslöser persistierenden AF und die Erregung erhaltende Rotoren werden in der Literatur als in unmittelbarer Nähe zu fibröseren Arealen im Vorhof beschrieben (Abbildung 1 B2).³³ Van der Does et al. hingegen sprechen von einer endokardialen-epikardialen Dissoziation, die vor allem ein bestehendes Vorhofflimmern erhalten könne, indem fokale Wellen transmural von epi- nach endokardial geleitet werden und vice versa (Abbildung 1 B3).³⁴

Goette et al. prägten den Begriff der ‚atrialen Kardiomyopathie‘, um Veränderung der Atrien zu beschreiben, die das Potenzial haben, AF hervorzurufen.³⁵ Sie beschreiben drei Gruppen umfassend untersuchter Faktoren für die Auslösung von AF. Dazu zählen Risikofaktoren wie Übergewicht³⁶, Schlafapnoe, Hypertonus und Nikotinkonsum (unter anderem) sowie genetische Varianten (Channelopathien, Signaltransduktion, Transkriptionsfaktoren) und Veränderungen in der Signalverarbeitung (RAAS, CaMKII, ROS).^{8,35} Angesichts dieser heterogenen Ätiologie haben Goette et al. eine histologisch-pathophysiologische Klassifikation vorgeschlagen:

- EHRAS I: hauptsächlich Kardiomyozytenveränderungen,
- EHRAS II: hauptsächlich fibrotische Veränderungen,
- EHRAS III: kombinierte Kardiomyozyten-Pathologie/Fibrose und
- EHRAS IV: hauptsächlich nicht kollagene Infiltration.³⁵

Diese atrialen Veränderungen sind die Folge von Remodeling-Prozessen.^{31,37} Dieser komplexe pathophysiologische Zustand wird als ‚vulnerable substrate‘ (engl. für verletzliches Substrat) bezeichnet, da er die Grundlage für die Entstehung von AF bildet.³⁸ Werden diese Veränderungsprozesse rechtzeitig erkannt, können sie therapeutisch adressiert oder umgekehrt werden.^{8,31,38,39} Abbildung 2, illustriert diese Theorie zur Progression von AF. Es besteht ein komplexes Zusammenspiel aus Remodeling-Prozessen und Risikofaktoren, die dazu führen, dass der Herzrhythmus über Jahre von paroxysmalen Flimmerepisoden über persistierendes AF hin zu permanentem AF voranschreitet.³⁸

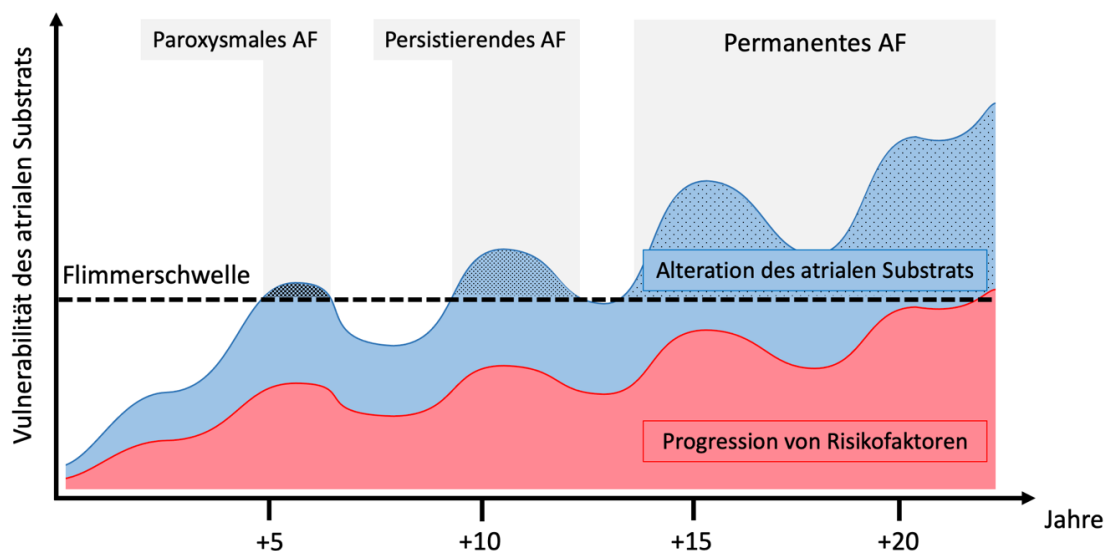


Abbildung 2: Entstehung von AF (= Vorhofflimmern) über die Progression des atrialen Substrats in Anlehnung an Al-Kaisey et al. (2020)

Es erscheint verständlich, dass angesichts der mittlerweile stark differenzierten pathophysiologischen Grundlagen³⁹ eine noch individuellere, auf die jeweilige Auslöserkonstellation zugeschnittene Therapie angezeigt sein muss.

1.4 Diagnostik von Vorhofflimmern

Den Standard für die Diagnostik von Vorhofflimmern stellt das Oberflächen-EKG dar. Vorhofflimmern wird im EKG definiert als das Fehlen von P-Wellen, ein unregelmäßiger Rhythmus mit variierenden R-R-Abständen und u. U. erkennbare feine Flimmerwellen (engl. f-waves bzw. fibrillatory waves) mit einer Frequenz zwischen 350 und 600/min. Die f-waves können hinsichtlich Amplitude, Morphologie und Frequenz stark variieren, was auf die Heterogenität der gleichzeitig an verschiedenen Stellen der Vorhöfe ablaufenden Erregungen zurückzuführen ist. Die Flimmerwellen sind am deutlichsten in V1 und den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) zu erkennen.⁴⁰

Üblicherweise bewegt sich die Kammerfrequenz im Bereich von 90 bis 170/min. Unterhalb einer übergeleiteten Frequenz von 60/min besteht eine ‚Bradyarrhythmia absoluta‘, oberhalb von 100/min eine ‚Tachyarrhythmia absoluta‘. Einfluss auf die unregelmäßige Weiterleitung der Erregungen haben unter anderem die elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens, die Frequenz und Organisation von atrialen Erregungen, der Tonus des autonomen Nervensystems, Medikamente sowie atrioventrikuläre Bypässe.⁴⁰

1.5 Postoperatives Vorhofflimmern

Unter postoperativem Vorhofflimmern (POAF) wird das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem herz- bzw. thoraxchirurgischen Eingriff verstanden. Kennzeichnend ist das Auftreten zwei bis vier Tage nach einem operativen Eingriff und eine selbstständige Terminierung. Innerhalb der ersten Woche ist außerdem ein Wiederauftreten häufig zu beobachten.⁴¹ Die Inzidenz von POAF wird in der Literatur, abhängig vom operativen Eingriff, zwischen 20 % und 40 %⁴² bzw. von 10 % bis 65 % angegeben.⁴¹

Die Literatur zeigt, dass analog zu AF Faktoren existieren, die das Risiko, POAF zu entwickeln, von vornherein erhöhen.^{13,41,42} Darüber hinaus spielt der operative Eingriff selbst eine entscheidende Rolle für das POAF-Risiko. Dies spiegeln auch die deutlich unterschiedlichen Inzidenzen, in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs, wider. So trat POAF etwa bei 25 % der PatientInnen bei isoliertem koronararteriellem Bypass (ACB/CABG), 30 % bei isolierten Klappeneingriffen und 40–50 % nach kombinierten Klappen/CABG-Operationen auf.¹³

Bei der Pathogenese von POAF entscheidende Faktoren lassen sich in operations- und substratspezifische Faktoren unterteilen. Risikofaktoren, die auch für AF bekannt sind, spielen bei POAF im Rahmen der Substratalteration ebenfalls eine Rolle. Dazu zählen: Alter, Hypertonus, Übergewicht, linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion, zurückliegende Flimmerepisoden und linksatriale Dilatation.^{43,44}

Als operationsassoziierte Faktoren, die als prädisponierend für POAF identifiziert wurden, gelten: adrenerge Aktivierung, lokale Inflammation bedingt durch das chirurgische Trauma, Elektrolytstörungen, atriale Stimulation, pulmonale Infekte und längere Beatmung. Schließlich werden akute Volumen- und Elektrolytshifts während der Operation^{13,45} mit einer erhöhten Inzidenz von POAF in Verbindung gebracht.

Postoperatives Vorhofflimmern ist mit einer deutlich gesteigerten kurz- und langfristigen Morbidität verbunden. Dazu zählen akute Extremitätenischämie, Schlaganfall und Re-Operation.^{6,46} Auf lange Sicht zeigt sich ein höheres Risiko für spätere Schlaganfälle, Herztod und ein achtfach erhöhtes Risiko für weitere AF-Episoden.²¹

1.6 Pathogenese von postoperativem Vorhofflimmern

Die genauen pathophysiologischen Abläufe von POAF gelten bisher als unverstanden.⁴⁷ Sicher ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Dobrev et al. beschreiben die Pathogenese mit transienten postoperativen Triggern, die auf vulnerables Substrat treffen, das durch präoperative, OP-induzierte und postoperative Remodeling-Prozesse alteriert wurde.⁴² Analog zu AF bedarf es also eines Auslösers, der die Rhythmusstörung in Gang bringt, und eines atrialen Substrats, das die Rhythmusstörung aufrechterhalten kann.^{30,31} Das Patientinnen- und Patientenkollektiv kardiochirurgischer Eingriffe verfügt in zahlreichen Fällen bereits über eine große Zahl von Vorerkrankungen und Faktoren, die einen Nährboden für AF bilden können. Hierzu gehören hohes Alter, männliches Geschlecht, Hypertonus, Myokardischämie, zurückliegende Flimmerepisoden und Herzklappenerkrankungen.^{13,20,48,49}

Als zugrunde liegender Mechanismus dieser Veränderungen werden in der Literatur zwei Formen von Umbauprozessen der Atrien beschrieben. Das elektrische und das strukturelle Remodeling.^{13,50} Beim elektrischen Remodeling werden K^+ - und Ca^{2+} -Kanälen auf zellulärer Ebene als Anpassungsreaktion der Kardiomyozyten auf die schnelle und irreguläre Erregung bei Vorhofflimmern down- bzw. upreguliert.^{50,51} Daraus resultieren eine Verkürzung der Refraktärzeit sowie eine Verlangsamung der

Erregungsausbreitung.^{32,51-53} Diese Veränderungen können wiederum die Grundlage für kreisende Erregungen und damit für Vorhofflimmern bilden. Bereits Minuten nach Beginn der Rhythmusstörung stellt sich elektrisches Remodeling ein.⁵¹

Unter strukturellem Remodeling wird eine Veränderung auf Ebene der zellulären Ultrastruktur verstanden. So konnten im Mausmodell vergrößerte Kardiomyozyten mit einer erhöhten Zahl an vergrößerten Mitochondrien, vergrößerte Nuklei mit aufgelockertem Chromatin sowie einen Zerfall des sarkoplasmatischen Retikulums und der kontraktilen Elemente nachgewiesen werden.⁵² Später konnten diese Ergebnisse an menschlichem Gewebe bestätigt werden. Es zeigten sich eine allgemeine Dilatation mit einer Zunahme an Bindegewebe bzw. Fibrose, sowie Veränderungen der mechanischen und elektrischen Zell-Zell-Kontakte.^{13,54-56} Die atriale Fibrose scheint eine entscheidende Rolle für die Vulnerabilität des Vorhofsubstrats und damit für die Inzidenz von POAF zu spielen. Untersuchungen konnten zeigen, dass das Ausmaß der Fibrose linear mit zunehmendem Alter der PatientInnen korreliert.⁵⁷

Das elektrische Remodeling scheint dabei ein reversibler Vorgang zu sein, der sich zügig innerhalb von 7-14 Tagen rückbilden kann. Strukturelle Veränderungen wie Vergrößerung der Atrien scheinen hingegen irreversibel.⁵²

Alle genannten Faktoren führen zu einer erhöhten Vulnerabilität des Vorhofsubstrats. Dies äußert sich in kurzer Refraktärzeit der Vorhofmyozyten und Leitungsabnormalitäten⁴² bzw. Anisotropie der Leitungsgeschwindigkeit.⁴¹ Elektrophysiologisch stellen diese Faktoren die Grundlage für Reentry-Kreisläufe und damit für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern dar.⁴²

Treffen durch die Operation selbst ausgelöste Faktoren auf ein hochvulnerables Vorhofsubstrat, kann sich bereits in der frühen Phase nach der Operation POAF ausbilden. Der Einfluss dieser Faktoren grenzt die Pathogenese von POAF hierbei deutlich von AF ab. In Abbildung 3 ist der zeitliche Verlauf und die Vulnerabilität des atrialen Substrats im Zusammenhang mit einer Operation veranschaulicht. So wirken operationsbedingte und postoperative Faktoren wie ein Katalysator auf die Progression des Substrats und können je nach Prädisposition POAF auslösen.⁴²

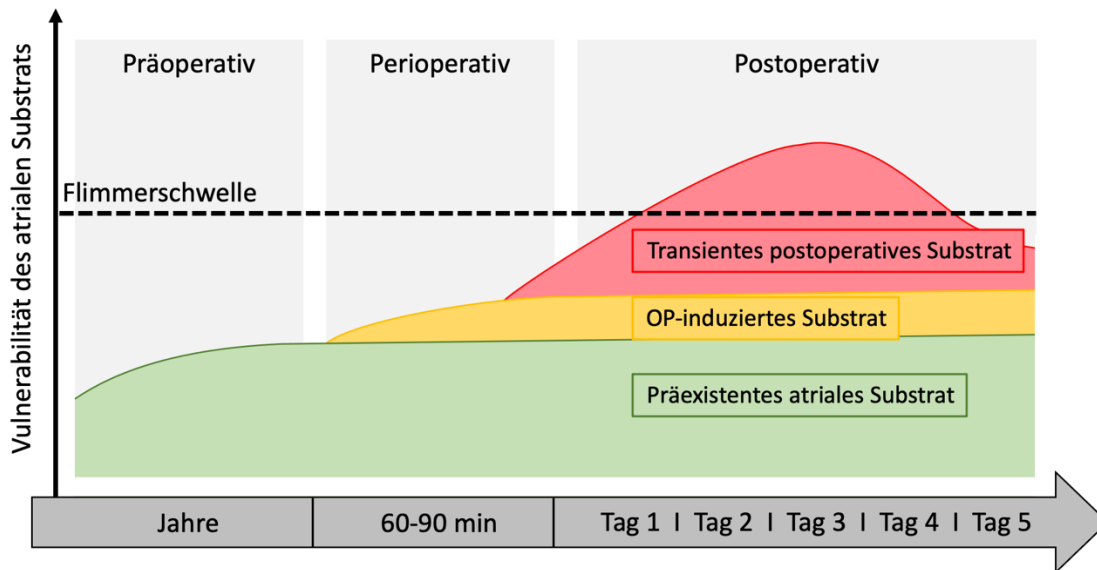


Abbildung 3: Pathogenese von POAF nach Dobrev et al. (2019)

Das direkte chirurgische Trauma spielt als operationsbedingter Faktor bei allen AutorInnen eine zentrale Rolle. So wird von atrialer Inzision und perikardialer Disruption berichtet, die mit einer unmittelbaren lokalen Entzündungsreaktion verbunden sind.^{13,58,59} Darüber hinaus konnten unter POAF-PatientInnen erhöhte Leukozytenzahlen und gesteigerte Level von IL-2 und IL-6 beobachtet werden, was auf die Beteiligung inflammatorischer Prozesse hinweist.⁴² Die perikardiale Flüssigkeit enthält große Mengen an Blut, zellfreiem Hämoglobin^{43,45}, reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sowie inflammatorischen Mediatoren.^{60,61} Die Folge ist ein das gesamte Herz umkleidendes oxidatives Milieu, das im Verdacht steht, Inflammation zu begünstigen und direkt die Elektrophysiologie der Kardiomyozyten zu alterieren.⁴³

Die Entstehung von ROS ist auf den entzündlichen Prozess einerseits durch die Aktivierung neutrophiler Granulozyten⁶² und andererseits durch die reduzierte Mitochondrienfunktion in den atrialen Myozyten zurückzuführen.⁴² Der proarrhythmogene Einfluss von ROS kann als Veränderung von kardialen Na⁺-Kanälen (Na_v1.5), abnormaler Ca²⁺-Verarbeitung, Veränderungen in mitochondrialer Funktion und Remodeling von Zell-Zell-Kontakten (gap junctions) zusammengefasst werden.⁶³ Es darf davon ausgegangen werden, dass diese Vorgänge bei der Entstehung von POAF ebenfalls von Bedeutung sind.

Ein Faktor, der bereits während der Operation, sowie in der Folge mit der Inzidenz von POAF assoziiert ist, ist die Aktivität des autonomen Nervensystems.^{13,41,42} Die beiden Komponenten, die die Wahrscheinlichkeit für Reentry stark erhöhen, stellen ein kurzes

Aktionspotenzial (AP) und damit verbunden eine kurze Refraktärzeit, sowie eine verringerte Leitungsgeschwindigkeit dar.³¹ Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann es zu einer Ausbildung kreisender Erregungen kommen. Bei langsamer, kreisförmiger Ausbreitung treffen diese wiederholt auf Myozyten, die durch das kurze AP bereits wieder erregbar sind. Die sympathische Aktivität trägt schließlich zu einer verkürzten Dauer des APs und der Refraktärzeit bei.⁶⁴ Zudem verringern die inflammatorischen Prozesse die Leitungsgeschwindigkeit in atrialem Gewebe⁶⁵, wodurch die Wahrscheinlichkeit für Reentry-Mechanismen stark erhöht wird. Diese Theorie konnte mit Hilfe von erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen bei PatientInnen mit POAF unterstützt werden.⁶⁶

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von AF in der Allgemeinbevölkerung spielen Myozyten in den herznahen Muskelmanschetten der Pulmonalvenen eine entscheidende Rolle bei der Triggerung, sog. ‚triggered firing‘.^{13,42} Als Folge umfangreicher Remodeling-Prozesse scheint der Ursprung der Triggerung hingegen zunehmend in den Atrien selbst zu liegen.³¹ Dobrev spricht in diesem Zusammenhang von ‚triggered activity‘, die durch frühe und verzögerte Nachdepolarisation gekennzeichnet ist.⁴²

Frühe Nachdepolarisationen resultieren aus einer Verlängerung des APs, sodass Ca^{2+} -Kanälen ausreichend Zeit bleibt, sich wieder von der physiologischen Inaktivierung zu erholen (siehe Abbildung 4A). Die Folge ist ein verfrühter Ca^{2+} -Einstrom, der ein erneutes AP auslöst, bevor das eigentliche AP abgeschlossen ist. Hingegen befindet sich die Ursache verzögerter Nachdepolarisationen in einem Ca^{2+} -Leckstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. In der Folge wird über rückwärtige Aktivierung des Na^+ - Ca^{2+} -Austauschers (NCX) ein Na^+ -Einwärtsstrom ermöglicht. Da für ein Ca^{2+} -Ion jeweils drei Na^+ -Ionen in die Zelle gelangen, kommt es netto zu einer Depolarisation der Zellmembran (siehe Abbildung 4B).³⁷ Das Resultat sind unkontrolliert getriggerte APs, die den Ursprung von Erregungsrotoren bilden können. Ein hoher Sympathikotonus kann diese Effekte wiederum durch einen erhöhten Ca^{2+} -Einstrom verstärken.⁴² In Abbildung 4 sind die APs unter früher und verzögerter Nachdepolarisation veranschaulicht.

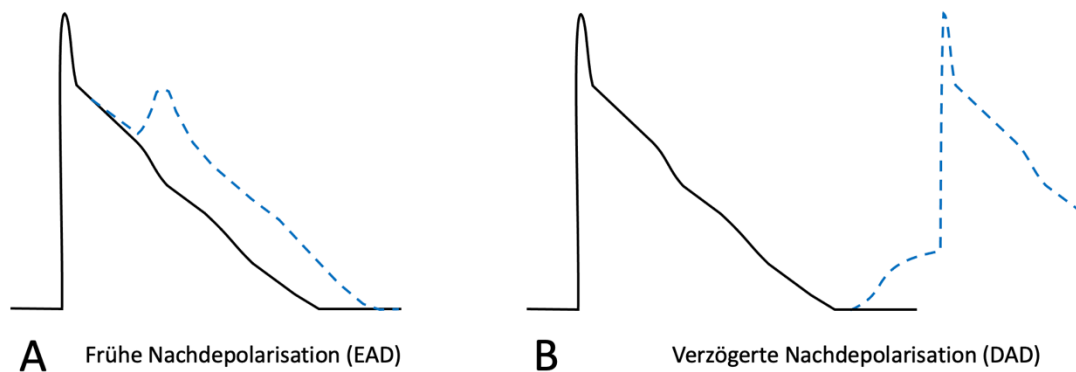


Abbildung 4: Darstellung der Aktionspotenziale von frühen und verzögerten Nachdepolarisationen nach Heijman et al. (2014)

Es wird deutlich, dass eine Vielzahl von Faktoren dafür verantwortlich sind, ein vulnerables Substrat prä-, peri- und postoperativ zu generieren. Die Mechanismen, die POAF schließlich initiieren können, bringt bereits der gesamte Remodeling-Prozess selbst mit sich. Summiert sich eine ausreichende Anzahl von Faktoren, wird im postoperativen Stadium eine ‚AF-Schwelle‘ überschritten und es kommt zu postoperativem Vorhofflimmern (siehe Abbildung 3).⁴²

1.7 Methoden zur Evaluation der Vulnerabilität für Vorhofflimmern

1.7.1 Scores zur Beurteilung des atrialen Substrats und Prädiktion von AF

Die CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Scores wurden mit der Zielsetzung konzipiert, das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter Vorhofflimmern zu evaluieren. Diese Scores wurden genutzt, um unter symptomatischen PatientInnen das Risiko für neu aufgetretenes AF und Schlaganfälle zu prognostizieren.⁶⁷ Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen dem CHADS₂-/ CHA₂DS₂-VASc-Score und strukturellem sowie elektrischem atrialem Remodeling.^{68,69} In der ‚CHARGE-Arbeitsgruppe‘ (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) wurde der CHARGE-AF-Score entwickelt, um unabhängig von Messgeräten unter einfachsten Bedingungen das 5-Jahres-Risiko für AF abschätzen zu können.⁷⁰

In direktem Vergleich beider Scores, konnte die Überlegenheit des CHARGE-AF-Scores gegenüber dem CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score zur Prädiktion von AF gezeigt werden.⁷¹ Weitere AutorInnen validierten später den CHARGE-AF-Score.^{72,73} An einer Kohorte von 33 494 PatientInnen konnte belegt werden, dass der CHARGE-AF-Score eine akzeptable Diskrimination, jedoch eine schwache Kalibration aufweist. So wurde

über einen mittleren Zeitraum von 4,8 Jahren die Inzidenz von AF bei PatientInnen mit geringem Risiko unterschätzt und bei PatientInnen mit hohem Risiko überschätzt.⁷⁴ Diese Prädiktions-Scores sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden und nicht alleinständig zur Risikoeinschätzung dienen. In Tabelle 1 sind die verschiedenen Risikoscores mit ihren Items aufgelistet:

Tabelle 1: Items der CHA₂DS₂-VASc und CHARGE-AF Risikoscores

<u>CHA₂DS₂-VASc</u>		<u>CHARGE-AF</u>
Chronische Herzinsuffizienz oder LVEF ≤ 40 %	1	Alter (Jahre)
Hypertonus	1	Größe (cm)
Alter ≥ 75	2	Gewicht (kg)
Diabetes mellitus	1	systolischer Blutdruck (mmHg)
Schlaganfall	2	diastolischer Blutdruck (mmHg)
Gefäßkrankung	1	Aktueller Raucher
Alter 65–74	1	antihypertensive Medikation
Weibliches Geschlecht	1	Diabetes mellitus
		Herzinsuffizienz
		Myokardinfarkt

Darüber hinaus werden in der Literatur Scores beschrieben, um die Vulnerabilität für POAF bereits vor der OP zu evaluieren. Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für POAF anhand leicht verfügbarer präoperativer Daten wurde der AF-Risk-Index⁷⁵ und der POAF-Score⁷⁶ entwickelt (Tabelle 2). Beim Vergleich der beiden Scores mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score hinsichtlich ihres prädiktiven Werts, stellten sich die Scores als mittelmäßig heraus. Der POAF-Score erzielte dabei die präziseren Ergebnisse (ROC: 0,651; CI: 0,621-0,681).⁷⁷ Für die klinische Praxis erscheinen alle Scores bisher zu ungenau.

Tabelle 2: Kriterien des Atrial Fibrillation Index und POAF-Score zur präoperativen Prädiktion von POAF

<u>Atrial Fibrillation Risk Index</u>	Männer	Frauen	<u>POAF-Score</u>	
Alter (Jahre)	> 60 = 1 Punkt	> 66 = 1 Punkt	Alter 60–69 Jahre	1
Gewicht (kg)	> 76 = 1 Punkt	> 64 = 1 Punkt	Alter 70–79 Jahre	2
Größe (cm)	< 176 = 1 Punkt	> 168 = 1 Punkt	Alter ≥ 80 Jahre	3
Periphere Gefäßerkrankung	vorliegend = 1 Pkt.	vorliegend = 1 Pkt.	COPD	1
			eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² oder Dialyse	1
			Notfall	1
			Präoperative intraaortale Ballonpumpe	1
			LVEF < 30 %	1
			Klappenoperation	1

1.7.2 Echokardiografie zur Beurteilung des atrialen Substrats

Größte Beachtung finden die echokardiographisch darstellbaren Maße des linken Atriums. Der zugrundeliegende Mechanismus besteht unter anderem in einer Gefügedilatation, die in der Folge zu einem proarrhythmogenen Vorhofsubstrat beiträgt.^{13,43,44} Bereits im Jahr 1994 wiesen Vaziri et al. anhand der Framingham Heart Study nach, dass eine Vergrößerung des linken Atriums, eine erhöhte linksventrikuläre Wandstärke und eine verminderte fraktionelle Verkürzung des linken Ventrikels Vorhofflimmern vorhersagen können.⁷⁸ In retrospektiven und wenig später auch in prospektiven Studien konnte der prädiktive Wert des linksatrialen Volumens (LAV) für die Detektion von Vorhofflimmern aufgezeigt werden.^{79,80} Da eine unterschiedliche Körpergröße auch mit unterschiedlichen Herz- und damit Vorhofgrößen einhergeht, wurden die Messgrößen, zugunsten der besseren Vergleichbarkeit, zur Körperoberfläche in Beziehung gesetzt. Das daraus folgende indexierte linksatriale Volumen (iLAV) konnte in einer prospektiven Studie als ein genaueres Korrelat zu atrialem Remodeling als der bis dato gebräuchliche anteroposteriore Diameter identifiziert werden.⁸¹ Aktuell nimmt die Messung von Vorhofparametern im Rahmen der Prädiktion von Vorhofflimmern einen großen Stellenwert in der Literatur ein. Es sollte daher geprüft

werden, ob die linksatrialen Dimensionen in Scores zur Risikostratifizierung von postoperativem Vorhofflimmern den prädiktiven Wert verbessern könnten.⁸²

Ein weiterer echokardiographischer Prädiktor ist die diastolische Dysfunktion (DD).⁸³ Der angenommene Pathomechanismus umfasst eine erschwerte Relaxation des Ventrikelmyokards, der eine verminderte passive Füllung zur Konsequenz hat. Der daraus folgende Rückstau führt zu einer gesteigerten Volumenbelastung der Atrien. Daraus resultierende Remodeling-Prozesse können anschließend das Risiko für Vorhofflimmern erhöhen.^{13,35,56}

1.7.3 Elektrokardiografie zur Beurteilung des atrialen Substrats

Zur Analyse der elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen der Atrien dienen P-Wellen-Parameter, die in der Literatur als Prädiktoren für Vorhofflimmern beschrieben sind.

Die Parameter, die auch die Grundlage der EKG-Diagnostik dieser Arbeit bilden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Literaturübersicht EKG-Parameter zur Prädikation von AF

EKG-Parameter	Cut-off-Werte	AutorInnen/Literatur
P-Wellen-Dauer (PWD) ⁸⁴⁻⁹¹	110 ms	Dilaveris 1998
	≥ 106 ms	Aytemir 2000
	112 ± 12 ms	Magnani 2010
	111,2 ms	Macfarlane 2010
	> 120 ms	Soliman 2013
	≥ 125 ms	Salah 2013
	≤ 89 ms; ≥ 130 ms	Nielsen 2015
	≥ 120 ms	Kreimer 2021
P-Dispersion ^{84,85,87,89,92,93}	40 ms	Dilaveris 1998
	≥ 36 ms	Aytemir 2000
	48 ± 12 ms	Magnani 2010

EKG-Parameter	Cut-off-Werte	AutorInnen/Literatur
	≥ 40 ms	Salah 2013
	≥ 50 ms	Yoshizawa 2014
	$\geq 48,5$ ms	Yildirim 2019
P-Wave-Terminal-Force V1 (PWTFV1) ^{87,90,94,95}	$\leq - 0,04$ mm • s	Salah 2013
	$\geq 0,06$ mm • s	Eranti 2014
	$\leq - 0,04$ mm • s	German 2016
	$> 0,04$ mV • s	Aizawa 2017
	$\leq - 4000$ μ V • ms	Kreimer 2021
P-Amplitude ^{90,92,96}	$< 0,16$ mV	Yoshizawa 2014
	$< 0,1$ mV	Park 2015
	$< 0,1$ mV	Kreimer 2021
PR-Interval ^{88,90,97}	men: ≥ 196 ms; women ≥ 204 ms	Nielsen 2015
	> 200 ms	Smith 2017
	≥ 200 ms	Kreimer 2021
P-Wave-Peak-Time (PWPT) ^{93,97}	< 68 ms	Smith 2017
	$> 49,5$ ms	Yildirim 2019

Atriale Leitungsverzögerungen lassen sich im EKG in Form von Veränderungen der P-Welle diagnostizieren.⁹⁸ So erlaubt bspw. die Zunahme der P-Wellen-Dauer indirekt Rückschlüsse auf eine verlangsamte Reizleitung, wie sie bei Fibrose oder Dilatation auftritt.⁹⁹ Eine Verlängerung der P-Welle kann daher als unabhängiger Prädiktor für Vorhofflimmern betrachtet werden.¹⁰⁰

In einer Metaanalyse wurde der prädiktive Wert verschiedener EKG-Parameter für AF belegt.⁹⁵ Die Detektion von Leitungsverzögerungen und Anisotropie im EKG kann insofern indirekt als Surrogat für die Vulnerabilität des atrialen Substrates herangezogen werden.

1.8 Prognostische Bedeutung von postoperativem Vorhofflimmern

Postoperatives Vorhofflimmern ist meist innerhalb weniger Stunden selbstlimitierend. Trotzdem scheint das Ereignis einen Einfluss auf das kurz- und langfristige Leben der PatientInnen zu haben. Unmittelbare Folgen sind ein längerer Krankenhausaufenthalt, längere intensivmedizinische Betreuung und damit verbunden höhere Behandlungskosten. Die Verlängerung der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer reichte je nach AutorIn von + 3,9¹⁸ bis zu + 6 Tagen¹⁹ und verursachte zusätzliche Kosten von \$ 9000¹⁷ bis \$ 14.000¹⁸ gegenüber SR-PatientInnen. Nachvollziehbarerweise stellt die längere Behandlungsdauer für die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten eine höhere körperliche sowie psychische Belastung dar.¹⁰¹

Weiter werden unter POAF-PatientInnen vermehrt Schlaganfälle (+ 1,5 %), Herzinsuffizienz (+ 5,8 %), verlängerte maschinelle Beatmung (+ 10,8 %), Nierenversagen (+ 5,7 %) und Reoperationen (+ 1,4 %) beschrieben.^{17,22,102} Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse eine kurzfristig um + 1,7 % (3,6 % vs. 1,9 %) erhöhte Mortalität nach POAF gezeigt werden.¹⁰² In der Literatur finden sich heterogene Aussagen bezüglich der POAF-assoziierten Mortalität. Zwar geben alle AutorInnen eine höhere Mortalität unter POAF-PatientInnen an, jedoch variieren die Differenzen von + 1 %¹⁷ über + 3,9 %⁴⁶ bis zu + 10,3 %²². In einer aktuellen Untersuchung konnte hingegen kein signifikanter Unterschied in der Langzeitmortalität zwischen PatientInnen mit und ohne POAF nach Aortenklappenrekonstruktion beschrieben werden (13,8 Jahre vs. 13,3 Jahre; $p = 0,867$).¹⁰³

Ein Faktor, der die Morbidität und Mortalität von PatientInnen auf lange Sicht zusätzlich steigert, ist das Auftreten von rekurrentem Vorhofflimmern nach POAF. In der Literatur wird das Risiko AF nach POAF zu entwickeln als ca. 8-fach erhöht angegeben.^{23,104} Die Detektion der korrekten Inzidenz von rekurrentem AF erweist sich jedoch als schwierig, da schätzungsweise ein großer Anteil von Flimmerepisoden asymptomatisch verläuft und damit unbemerkt bleibt. Mithilfe von Eventrecordern konnte gezeigt werden, dass 69 % der AF-Episoden nach einer Herzoperation asymptomatisch verliefen.¹⁴ Diese Tatsache betont den Bedarf an sensitiven Screeningmethoden, um asymptomatische PatientInnen zu detektieren.

Über die somatische Morbidität hinaus besteht eine Vielfalt sozialer und psychologischer Faktoren, die einen Einfluss auf das Wohlergehen und wiederum auf die langfristige

Morbidität und Mortalität der PatientInnen haben.¹⁰⁵ Dass AF die Lebensqualität (engl. Quality of Life = QoL) merklich beeinträchtigt, wurde dargelegt.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Es finden sich in der Literatur gehäuft QoL-Assessments vor und nach AF-bezogenen Interventionen. So konnte eine Maze-Prozedur bei alleinigem symptomatischen AF zu einer signifikanten Verbesserung der QoL führen.¹¹¹ Ähnliche Ergebnisse wurden nach Katheterablation beschrieben.¹⁰⁸ Die Datenlage scheint jedoch Bias-behaftet, da PatientInnen in der Regel erst dann eine Intervention erhalten, wenn AF stark symptomatisch ist und konservative Regime bereits ausgeschöpft sind. Zum asymptomatischen AF existieren hingegen kaum Daten.¹⁰⁹

Ähnlich verhält es sich mit der QoL von PatientInnen nach POAF. PatientInnen wiesen sechs Monate nach POAF, im Vergleich zur Referenzpopulation, in vier von zehn Kategorien (SF-36) eine schlechtere QoL auf. Darüber hinaus profitierten sie in Bezug auf QoL weniger von Interventionen (7/10 vs. 10/10 Kategorien) als PatientInnen ohne POAF.²⁴ Dass diesem Thema mehr Beachtung geschenkt werden sollte, untermauert die Literatur zur Inzidenz von Depressionen, Angststörungen oder beides in Kombination unter AF-PatientInnen.^{110,112} Es finden sich Beschreibungen, dass diese Erkrankungen für sich bereits das Potenzial haben, physiologische Prozesse anzustoßen, die die Genese von AF beschleunigen könnten.¹¹⁰ Sie sollten daher nicht als Komorbidität betrachtet werden.

Es gilt daher PatientInnen mit erhöhtem Risiko für POAF zu identifizieren. Es bedarf dafür Methoden, die in der Konsequenz eine prä-/ perioperative Prophylaxe ermöglichen könnten. Weiter muss der langfristige Einfluss von POAF auf die QoL untersucht werden, um einen etwaigen Interventionsbedarf bei PatientInnen nach POAF zu erkennen. Es stellt sich darüber hinaus die Frage welchen Einfluss ein postoperatives Flimmerereignis auf strukturelles und elektrisches Remodeling der Vorhöfe hat und inwieweit sich das Risiko für permanentes Vorhofflimmern erhöht. Eine frühe Identifikation könnte über zeitnahe therapeutische Interventionen zu einer Verlängerung der flimmerfreien Perioden und damit zu einer Hinauszögerung von permanentem Vorhofflimmern beitragen.

Um den Einfluss von POAF auf die Lebensqualität, Morbidität, Mortalität, sowie potenzielle Ansätze zur Prädiktion von POAF und von permanentem Vorhofflimmern im Follow-up möglichst kausal zu untersuchen, sind Studien vor der Operation (vor POAF) und nach Jahren an der gleichen Studiengruppe (gepaarte Stichproben) erforderlich.

1.9 Forschungsfragen und Hypothese

Hypothese:

POAF reduziert die Lebensqualität, erhöht die Morbidität und begünstigt die Manifestation von Vorhofflimmern im postoperativen Verlauf herzchirurgischer Patienten nach einem Jahr.

Aus dieser Hypothese ergeben sich folgende Fragen:

Fragestellungen:

1. Ist die Inzidenz für Vorhofflimmern nach POAF erhöht?
2. Welchen Einfluss hat POAF auf die Lebensqualität der PatientInnen?
3. Welchen Einfluss hat POAF auf die Mortalität der PatientInnen?
4. Existieren Prädiktoren in der Kohorte, die den Einfluss von POAF auf die Vulnerabilität des atrialen Substrats und damit das Risiko für permanentes Vorhofflimmern vorhersagen können?

2 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 33/16).

2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv

Die Daten dieser Studie fundieren auf einer vorausgegangenen Studie zum Thema POAF. Das Studienkollektiv setzt sich aus einer Kohorte von 212 PatientInnen zusammen, die zwischen Juni 2016 und August 2017 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, operiert wurden. Von diesen PatientInnen wurden 29 wegen vorherigen Flimmerereignissen ausgeschlossen. Letztlich entwickelten 50 (23,6 %) der verbleibenden 183 PatientInnen POAF. Mittels Propensity Score Matching wurden nach dem Nearest-Neighbour-Prinzip mit einem festen Caliper von 0,2 jeweils ein/-e PatientIn, bei dem/der POAF vorlag, einem/einer PatientIn zugeordnet, der/die im Sinusrhythmus (SR) verblieben ist. Das Matching erfolgte nach den für POAF bekannten Einflussvariablen Alter, Geschlecht, maximaler linksatrialer Durchmesser, Diabetes mellitus, HbA_{1c} und COPD. Daraus folgten zwei Gruppen mit jeweils 45 PatientInnen. Alle PatientInnen dieser beiden Gruppen wurden postalisch kontaktiert und zu einer Follow-up-Untersuchung in der Ambulanz der Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen eingeladen. In Abbildung 5 sind die Zeitpunkte der Datenerfassung übersichtlich dargestellt. Der Selektionsprozess der Studienpopulation ist nochmals in Abbildung 6 veranschaulicht.

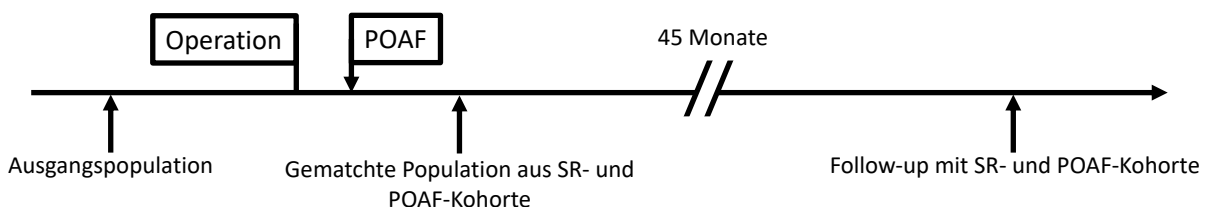


Abbildung 5: Veranschaulichung der Zeitpunkte der Datenerfassung relativ zur OP betrachtet (POAF = postoperatives Vorhofflimmern)

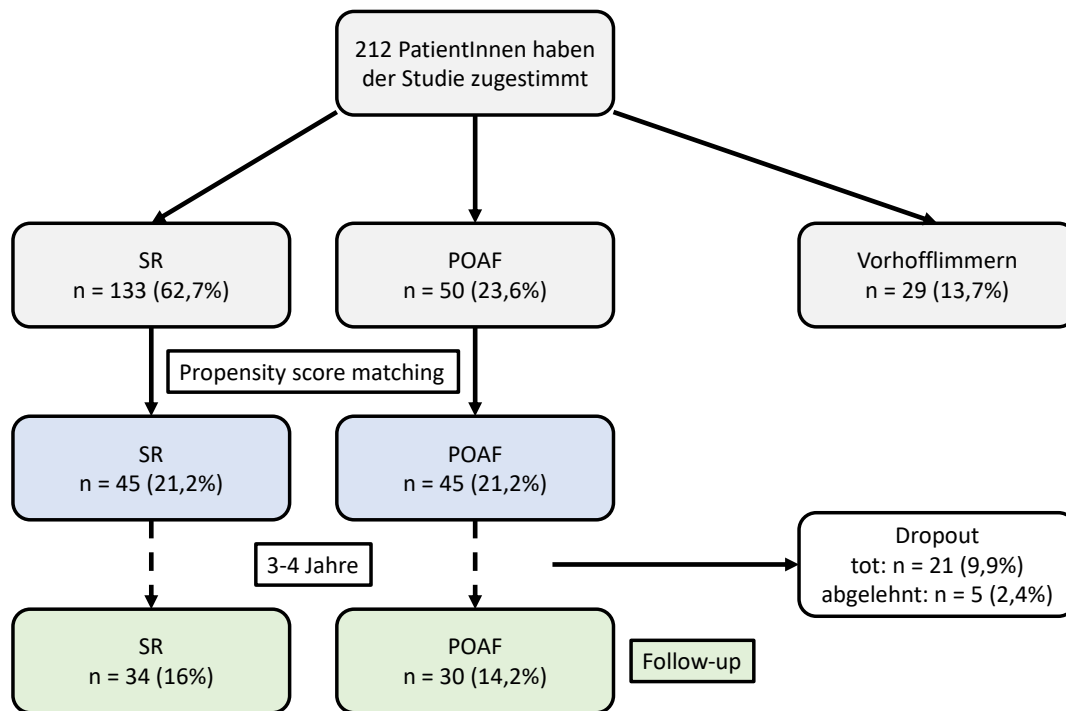


Abbildung 6: Selektionsprozess der Studienpopulation; (SR = Sinusrhythmus, POAF = postoperatives Vorhofflimmern)

2.2 Follow-up-Untersuchung

Die Untersuchung umfasste folgende Eckpunkte:

- Fragebogen zu gesundheitsbezogenen Ereignissen nach der Operation bis zum heutigen Tag
- Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12 und PDI)
- Erhebung der Vitalparameter
- Erfassung eines Elektrokardiogramms (EKG)
- Echokardiographie
- Blutentnahme
- 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

PatientInnen, die keine Möglichkeit hatten die Ambulanz aufzusuchen, wurden zuhause besucht. Wurden Ambulanz- und Hausbesuch abgelehnt, erfolgte eine schriftliche Kontaktaufnahme mit Bitte um Einsicht in gesundheitsbezogene Daten.

2.2.1 Elektrokardiographie

Zur Aufzeichnung des Herzrhythmus diente ein Elektrokardiographiergerät der Firma Schiller mit der Bezeichnung ‚AT-10 plus‘. Es wurde ein 12-Kanal-EKG mit zehn Patientenelektroden nach standardisierter Vorgehensweise verklebt. Die Papiervorschubgeschwindigkeit betrug 50 mm/s.

In diesem Rahmen diente die Elektrokardiographie der Feststellung des aktuellen Herzrhythmus und der Evaluation der Vulnerabilität für Vorhofflimmern. Hierfür wurden P-Wellen-Parameter gemessen, die in der Literatur für die Prädiktion von Vorhofflimmern beschrieben sind.

Die P-Wellen-Dauer wurde von Beginn der Deflektion bis zur isoelektrischen Linie in Millisekunden (ms) gemessen.^{84-88,90,94,95} Zudem wurde die P-Amplitude jeweils am oberen Umschlagpunkt der P-Wellen in Millivolt (mV) ermittelt.^{90,92,96,113} Die ‚P-Wave-Peak-Time‘ (PWPT) wurde in Ableitung II von Beginn der P-Welle bis zum maximalen Gipfel in Millisekunden gemessen. Dasselbe Vorgehen fand in Ableitung V1 statt (PWPTV1). Bei ausschließlich negativem Ausschlag wurde der maximal negative Umschlagpunkt als Messpunkt genutzt. Im Falle einer biphasischen P-Welle in V1 wurde die PWPTV1 von Beginn der P-Welle bis zur maximalen negativen Ausprägung gemessen (siehe Abbildung 7A, blauer Pfeil).⁹⁷ Die ‚P-Wave-Terminal-Force-V1‘ (PWTFV1) setzt sich aus der negativen Amplitude (Abbildung 7B, blauer Pfeil) der P-Welle in Millivolt und der Dauer des negativen Ausschlags (Abbildung 7B, grüner Pfeil) der P-Welle in Millisekunden in V1 zusammen.^{86,87,90,94,95,114} Des Weiteren errechnet sich die ‚P-Dispersion‘ aus der Differenz zwischen der kürzesten P-Welle und der längsten P-Welle im EKG.^{84,85,87,89,92} Als ‚advanced interatrial block‘ (‚aIAB‘ engl. für fortgeschrittener interatrialer Block) wurde eine biphasische P-Welle in II, III oder aVF in Kombination mit einer Verlängerung der P-Welle auf über 120 ms definiert (Abbildung 7, rote und blaue Markierung).⁹⁹ Die Durchführung aller Messungen erfolgte mithilfe eines EKG-Zirkels und EKG-Papier.

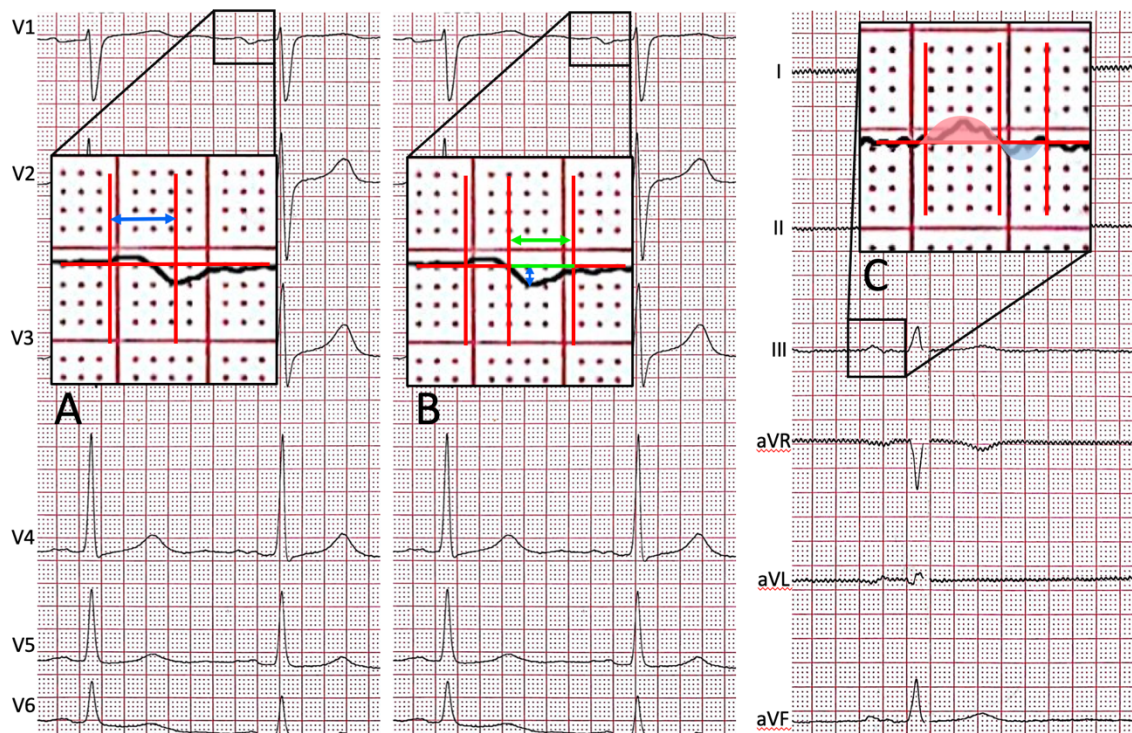


Abbildung 7: Illustration der Analyse von P-Wellen im EKG

2.2.2 Fragebogen zur Lebensqualität

Als Fragebogen wurden der ‚Pain Disability Index‘ (PDI) und der ‚Short Form-12‘ (SF-12) eingesetzt. Der PDI wurde entwickelt, um zu evaluieren, inwieweit chronische Schmerzen einen Einfluss auf die Alltagsfunktion, soziale Funktion, Teilhabe und Lebensqualität haben. Er setzt sich aus sieben Items zusammen, die unter anderem familiäre Verpflichtungen, soziale und Freizeitaktivitäten, Beruf bis hin zu lebensnotwendigen Tätigkeiten thematisieren. Dabei kann jeweils auf einer numerischen Ratingskala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (völlige Beeinträchtigung) gewählt werden.

Zur Auswertung des Fragebogens wird eine Gesamtsumme aus den vergebenen Punkten errechnet und durch die gültigen Antworten geteilt. Daraus ergibt sich ein Punktwert, der mit Referenzwerten in Beziehung gesetzt werden kann.

Der Fragebogen Short Form-12 (SF-12) ist ein Werkzeug zur Objektivierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er ist eine abgeleitete Form des weitaus umfangreicheren SF-36 und umfasst acht Items, die in zwölf Fragen unterschiedlich stark gewichtet evaluiert werden. Anhand der Items werden die körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Energie, soziale Funktion, emotionale Funktion sowie mentale und generelle Gesundheit abgefragt. Zur Auswertung

kam das SF-12-Auswertungstool von Orthotoolkit zum Einsatz.¹¹⁵ Nach der Auswertung wurde aus allen Items des Fragebogens ein ‚Physical Components Summary‘ (PCS) und ‚Mental Components Summary‘ (MCS) gebildet, die mit der Normalpopulation verglichen werden können. Der Test ist mit einem Mittelwert von 50 auf die Durchschnittspopulation der USA geeicht. Dabei entspricht eine Abweichung von 10 Scorepunkten genau einer Standardabweichung. Abweichungen von 5 Punkten bedeuten demnach 0,5 Standardabweichungen.

2.2.3 Transthorakale Echokardiographie

Es fand ein Ultraschallgerät der Firma Philips iE33 Verwendung. Es wurde der Sektorschallkopf S5-1 mit 5-1 MHz genutzt. Erhoben wurden zur Beurteilung des atrialen Substrats hinsichtlich der Vulnerabilität für AF die Vorhofdimensionen (LADmax, LAArea, LAV, RAArea, RAVol) und Parameter für die Klassifikation der diastolischen Dysfunktion (LVEF, E/A, E/e‘, VCI).

- Parasternale lange Achse (PLAX):
 - Linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT)
 - Aortenwurzel (AoW)
 - Aortenklappenseparation
 - Mitralklappenannulus
 - Maximaler Durchmesser des linken Vorhofs (LADmax)
- Parasternale kurze Achse (PSAX):
 - Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD)
 - Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
 - Linksventrikuläre endsystolische Fläche (LVESA)
 - Linksventrikuläre enddiastolische Fläche (LVEDA)
 - Wandbewegungsstörungen
- Apikaler 4-Kammerblick (A4CH)
 - Linksatriale Fläche (LAArea)
 - Linksatriales Volumen (LAV) nach Simpson (siehe Abbildung 8C)
 - Rechtsatriale Fläche (RAArea)
 - Rechtsatriales Volumen (RAVol) nach Simpson
 - Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV) nach Simpson (siehe Abbildung 8B)

- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) nach Simpson, (siehe Abbildung 8A)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson
- Einwärtsbewegung des Trikuspidalklappenrings (engl. tricuspid anular plane systolic excursion = TAPSE)
- E/A-Verhältnis (siehe Abbildung 8D)
- E/e'-Verhältnis (siehe Abbildung 8E)
- Apikaler 5-Kammerblick (A5CH)
 - Hüllkurve des PW-Dopplers im LVOT
 - VTI via CW-Doppler in der Aortenklappe
- Vena-cava-inferior Durchmesser (VCI)

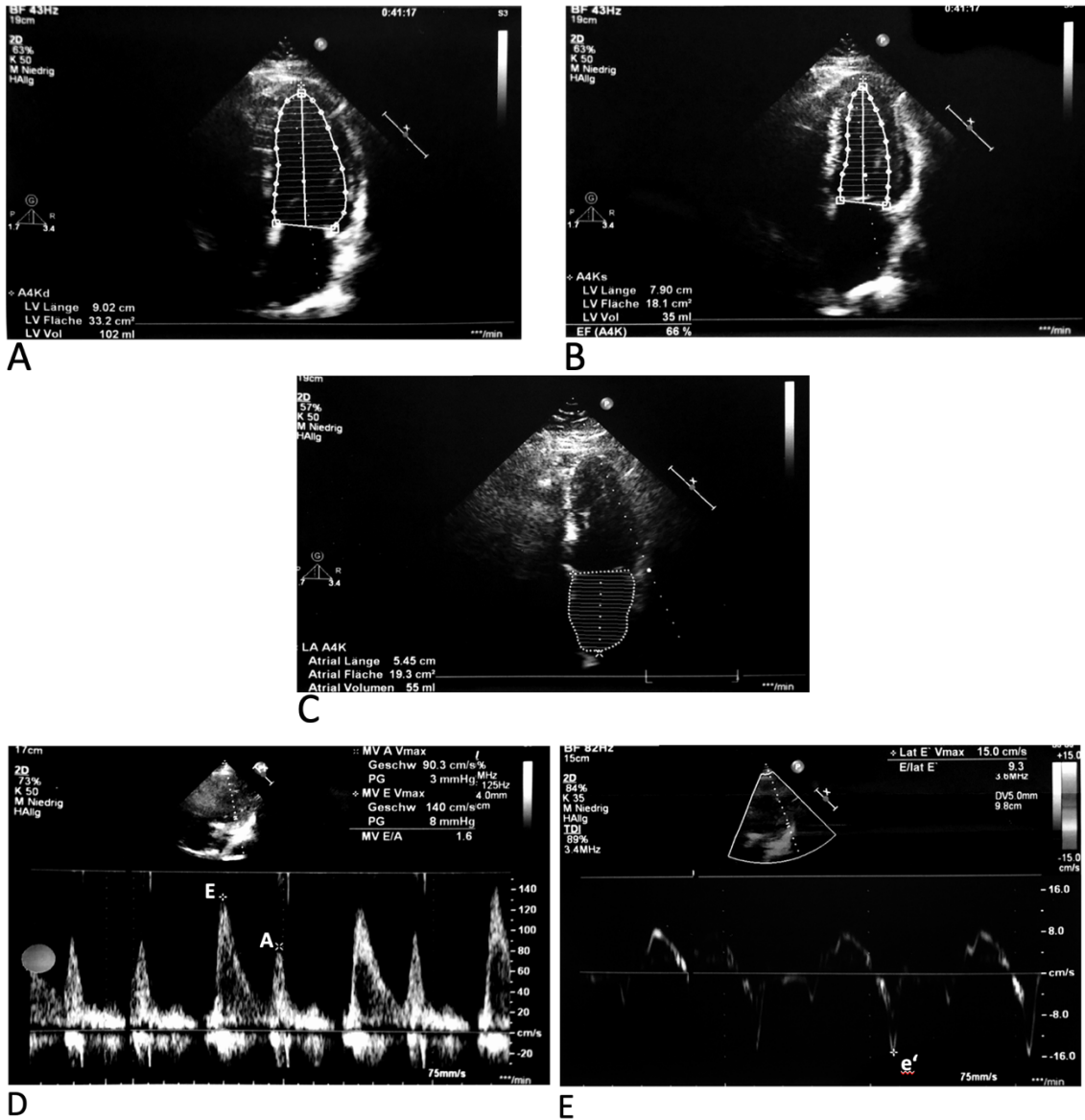


Abbildung 8: Echokardiographie – Schnitte mit Ermittlung der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), LAV (linksatriales Volumen), E/A, E/e'

Das Vorgehen für die Klassifikation der diastolischen Dysfunktion wurde, angelehnt an das Vorgehen von Nagueh et al., in Abbildung 9 illustriert.

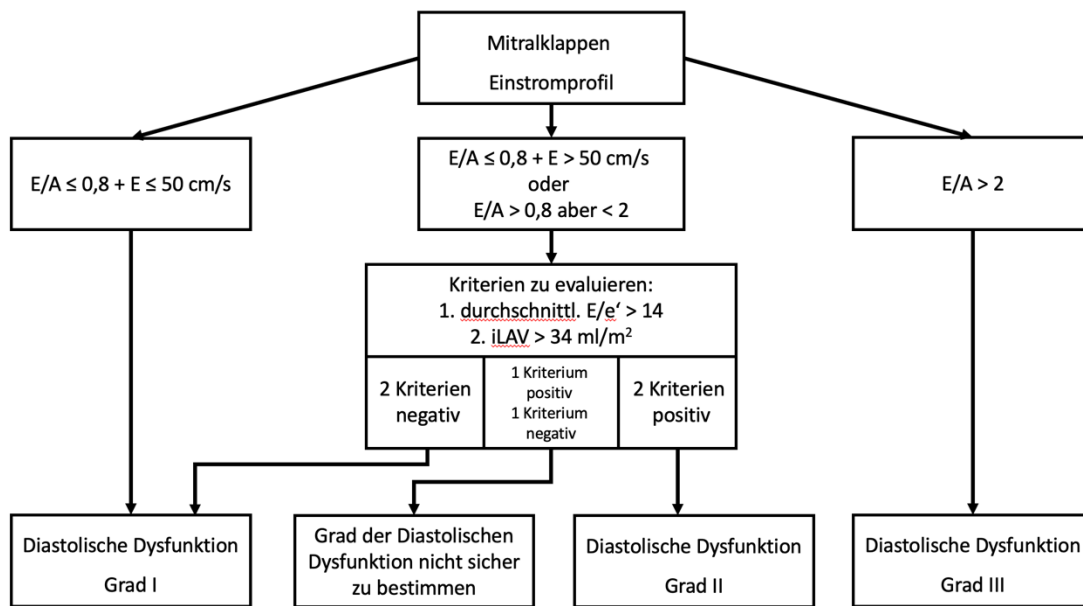


Abbildung 9: Kriterien zur echokardiographischen Evaluation der diastolischen Dysfunktion nach Nagueh et al. (2016)¹¹⁶ (iLAV: indexiertes linksatriales Volumen)

2.2.4 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (engl. six-minute walk test = 6MWT) orientiert sich an den Empfehlungen der ‚American Thoracic Society‘. Dabei wurden die PatientInnen instruiert, auf einer fest definierten Strecke von 30 m für sechs Minuten in zügigem Gehtempo so viel Strecke zurückzulegen, wie innerhalb der gegebenen Zeit für sie möglich ist. Die Zahl der absolvierten Gehstrecken wurde mit 30 m multipliziert und eine maximale Gehstrecke errechnet.

Der 6MWT dient in der Kardiologie bzw. Kardiochirurgie der schnellen und einfachen Einschätzung der hämodynamischen Belastbarkeit eines Patienten oder einer Patientin. Er wird eingesetzt, um die ganzheitliche körperliche Belastbarkeit zu testen, und gilt als wenig spezifisch, da bspw. Gefäß-, Lungen- oder neurologische Erkrankungen die Gehstrecke ebenfalls negativ beeinflussen können. Unter Vorhofflimmern ist zu erwarten, dass die Herzfüllung und damit auch die Herzleistung um ca. 20 % eingeschränkt sind. Dies sollte sich auch in der erreichbaren Gehstrecke bemerkbar machen. Abbruchkriterien stellten Dyspnoe, Angina pectoris und Schmerzen dar, die über das Aushaltbare hinausgehen.

2.3 Präoperative Erhebungen

Aus der Voruntersuchung von Salzmann-Djufri et al. standen bereits präoperative Laborparameter, EKGs, Echodaten und Details zu den Operationsverfahren bzw. dem POAF-Ereignis zur Verfügung. Die EKGs wurden analog zu denen im Follow-up analysiert.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms R-Studio Version 1.4.1106. Dabei wurden sowohl deskriptive Statistik als auch Signifikanz- und Regressionsanalysen mit R durchgeführt. Für Messwerte mit metrischer Skala (P-Wellenlänge, Gehstrecke, Gewicht etc.) wurde der t-Test für ungepaarte Stichproben angewandt, um die beiden Gruppen miteinander zu vergleichen. Aus präoperativen EKGs erhobene Parameter wurden mit Parametern aus dem Follow-up mittels t-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Ordinalskalierte Werte (CHA₂DS₂-VASc-Score, AF-Risk-Score, Grad diastolischer Dysfunktion etc.) wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Die Analyse nominalskalierten Werte (Diabetes mellitus, Flimmerepisode etc.) erfolgte mittels Kreuztabelle anhand des Chi-Quadrat-Tests. Bei weniger als fünf Beobachtungen in einer oder mehr Zellen wurde der Fisher-Exakt-Test eingesetzt. Die logistische Regression für die Berechnung der Korrelation zwischen präoperativen EKG-Parametern als unabhängige Variablen auf das POAF-Ereignis wurde ebenfalls mittels R berechnet. Zur Signifikanzanalyse wurde der Omnibus-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der PatientInnen

In Tabelle 4 sind die Matchingparameter jeweils vor und nach Propensity score matching zur Veranschaulichung aufgetragen.

Tabelle 4: Matchingparameter vor und nach Propensity score matching

	POAF (n = 50)	SR (n = 133)	p-Wert		POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
Alter (Jahre)	70 ± 8	66 ± 10	0,015		69,3 ± 9,5	69,5 ± 8,2	0,92
Geschlecht (weiblich %)	16	13	0,67	Propensity score matching →	16	16	1
BMI (kg/m ²)	28,5 ± 5	28,6 ± 5	0,912		28,7 ± 4,4	28,5 ± 5	0,792
Diabetes mellitus (n)	40	34	0,44		40	36	0,664
LA-Diameter (mm)	54 ± 9	48 ± 10	0,001		52 ± 8	53 ± 7	0,671

Es erhielten nach Matching 90 PatientInnen, die im Zeitraum Juni 2016 bis August 2017 in Gießen am Herzen operiert wurden, eine Einladung zum Follow-up. Aus Tabelle 5 gehen die Charakteristika der PatientInnen der Ausgangspopulation vor OP hervor. Intervall- und verhältnisskalierte Daten sind jeweils mit der ersten Standardabweichung angegeben. Mit * markierte Parameter dienten als Matchingparameter für das Propensity Score Matching.

Tabelle 5: Charakteristika der präoperativen Studienpopulation

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
Geschlecht (weiblich)*, n (%)	7 (16)	7 (16)	1
Alter (Jahre)*	69,5 ± 8,23	69,3 ± 9,53	0,923
BMI (kg/m ²)	28,52 ± 5,04	28,77 ± 4,42	0,800
Normalgewicht (BMI < 25), n (%)	13 (29)	11 (24)	0,893
Übergewicht (BMI < 30), n (%)	16 (36)	17 (38)	
Adipositas (BMI ≥ 30), n (%)	16 (36)	17 (38)	
Waist-Hip-Ratio	1 ± 0,09	1 ± 0,07	0,821

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
Abdominelle Adipositas, n (%)	30 (67)	31 (69)	0,822
Diabetes mellitus*, n (%)	16 (36)	18 (40)	0,664
Arterieller Hypertonus, n (%)	41 (91)	44 (98)	0,361
Betablocker, n (%)	26 (58)	39 (87)	0,002
Statine, n (%)	30 (67)	41 (91)	0,004
Antidiabetika, n (%)	16 (36)	18 (40)	0,664
HbA1c* (%)	6,23 ± 0,82	6,19 ± 0,82	0,826
Cholesterin (mg/dl)	181,11 ± 43,75	169,58 ± 39,87	0,195
Triglyceride (mg/dl)	158,72 ± 88,68	211,58 ± 214,54	0,132
HDL (mg/dl)	42,84 ± 11,78	44,76 ± 13,69	0,480
LDL (mg/dl)	115,87 ± 37,21	97,11 ± 33,5	0,014
HDL/LDL-Quotient	0,41 ± 0,18	0,55 ± 0,39	0,037
Leukozyten (T/μl)	16,57 ± 6,16	14,84 ± 5,76	0,171
CRP (mg/dl)	9,35 ± 13,83	6,63 ± 11,99	0,321
COPD*	2 (4)	2 (4)	1
LA-Durchmesser*	52,8 ± 7,44	52,16 ± 8,07	0,698

Aus Tabelle 6 gehen die Daten im Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt und postoperativem Vorhofflimmern hervor.

Tabelle 6: Krankenhaus- und therapieassoziierte Charakteristika der Studienpopulation

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	14,93 ± 9,5	13,02 ± 6,11	0,260
Operation			
CABG, n (%)	40 (89)	35 (78)	0,258
Klappenoperation, n (%)	5 (11)	2 (4)	0,434
Kombination, n (%)	5 (11)	3 (7)	0,714
Mittlere Dauer OP bis POAF (Tage)	2,35 ± 1,4		
Dauer POAF (Stunden)	9,46 ± 7,25		

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
Kardioversion, n (%)	40 (89)		
Dauer Intensivtherapie (Stunden)	145,16 ± 202,07	84,77 ± 113,84	0,085
Dauer Beatmung (Stunden)	55,56 ± 129,27	48,42 ± 127,98	0,793

PatientInnen der POAF-Gruppe befanden sich im Durchschnitt 15 % länger im Krankenhaus (POAF: 14,93 vs. SR: 13,02; $p = 0,260$), benötigten 71 % längere Intensivtherapie (POAF: 145,16 vs. SR: 84,77; $p = 0,085$) und 15 % längere Beatmungszeit (POAF: 55,56 vs. SR: 48,42; $p = 0,793$).

In Abbildung 10 ist die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Stunden im Gruppenvergleich grafisch dargestellt. POAF-PatientInnen wiesen im Mittel eine um 15 % längere Aufenthaltsdauer auf. Wie aus der Grafik hervorgeht, lagen in beiden Gruppen deutliche Ausreißer mit einer maximalen Dauer von 48 Tagen in der POAF-Gruppe und 32 Tagen in der SR-Gruppe vor.

Die Dauer der Intensivtherapie in Stunden ist im Gruppenvergleich in Abbildung 11

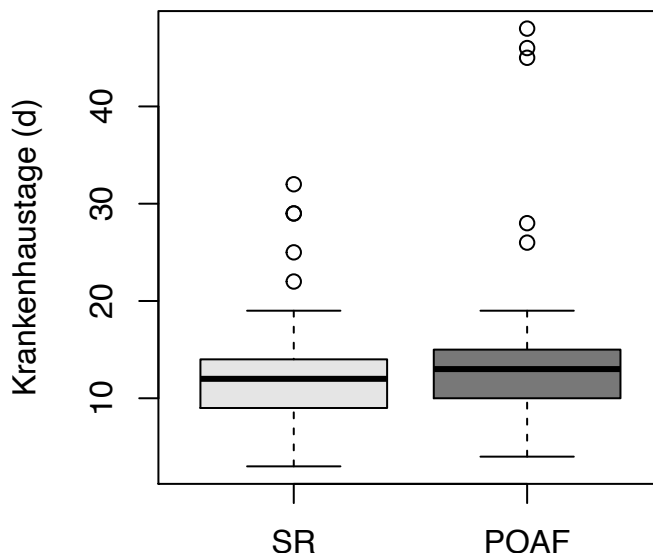


Abbildung 10: Krankenhaustage (in Tagen) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

visualisiert. POAF-PatientInnen benötigten durchschnittlich 71 % mehr Stunden an Intensivtherapie. Auch die Dauer der Intensivtherapie wies große Ausreißer an

maximalen Therapiestunden mit 1101 Stunden in der POAF-Gruppe und 600 Stunden in der SR-Gruppe auf.

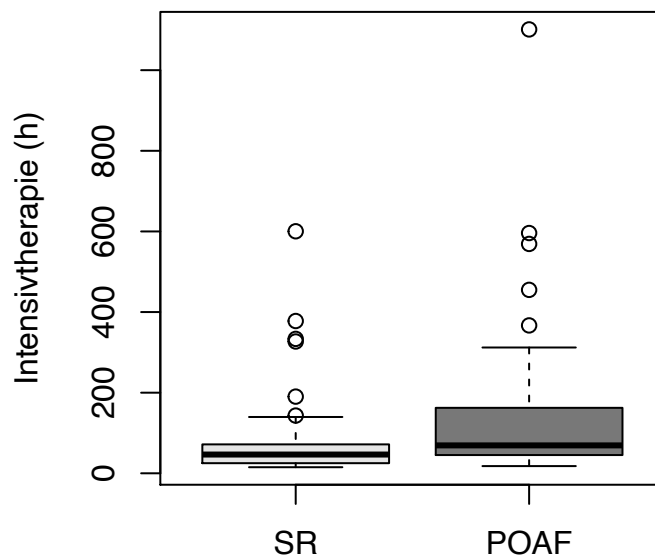


Abbildung 11: Intensivtherapiedauer (in Stunden) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung sind bereits 21 (23 %) PatientInnen verstorben. 64 (71 %) der verbleibenden PatientInnen willigten einer Follow-up-Untersuchung ein. Des Weiteren waren fünf (5,6 %) PatientInnen nicht erreichbar oder lehnten eine Nachuntersuchung ab. Die PatientInnen wurden im Mittel nach 45 Monaten nachuntersucht.

Da nicht alle PatientInnen die Ambulanz besuchen konnten, variiert der Ergebnisumfang je nach Testmodalität. So liegen zu 52 (81 %) der nachuntersuchten PatientInnen Echodaten und zu 60 (94 %) PatientInnen EKGs vor. Fragebögen zur Lebensqualität wurden von 58 (91 %) PatientInnen ausgefüllt, zudem waren Laborblutentnahmen bei 54 (84 %) PatientInnen möglich. In Tabelle 7 sind die zentralen Charakteristika der PatientInnen zum Zeitpunkt des Follow-up dargestellt:

Tabelle 7: Charakteristika der PatientInnen im **Follow-up** nach Gruppen

	POAF (n = 30)	SR (n = 34)	p-Wert
Geschlecht (weiblich), n (%)	5 (17)	4 (12)	0,723
Alter (Jahre)	75,13 ± 8,59	74,91 ± 9,42	0,907
BMI (kg/m ²)	30,07 ± 4,5	29,07 ± 4,9	0,396
Normalgewicht (BMI < 25), n (%)	2 (7)	8 (24)	0,078
Übergewicht (BMI < 30), n (%)	15 (50)	10 (29)	
Adipositas (BMI ≥ 30), n (%)	8 (27)	14 (41)	
Waist-Hip-Ratio	0,99 ± 0,07	1 ± 0,09	0,755
Abdominelle Adipositas, n (%)	16 (53)	19 (56)	0,838
Diabetes mellitus, n (%)	6 (20)	15 (44)	0,040
Arterieller Hypertonus, n (%)	14 (47)	12 (35)	0,355
Betablocker, n (%)	22 (73)	24 (71)	0,807
Statine, n (%)	23 (77)	32 (94)	0,071
Antidiabetika, n (%)	6 (20)	15 (44)	0,040
Antiarrhythmika	2 (Amiodaron, Ivabradin)	1 (Ivabradin)	0,596
HbA1c (%)	6,09 ± 0,53	6,52 ± 1,31	0,121
Cholesterin (mg/dl)	159,59 ± 29,07	138,43 ± 26,35	0,009
Triglyceride (mg/dl)	143,82 ± 57,72	156,83 ± 152,46	0,671
HDL (mg/dl)	47,5 ± 9,69	43,3 ± 10,98	0,151
LDL (mg/dl)	96,77 ± 27,08	78,8 ± 22,33	0,015
HDL/LDL-Quotient	2,12 ± 0,77	1,93 ± 0,69	0,360
Leukozyten (T/μl)	7,03 ± 1,98	7,32 ± 2,03	0,603
CRP (mg/dl)	1,86 ± 2,16	2,4 ± 4,85	0,596
Untersuchung (Monate nach OP)	45,5 ± 5,72	45,34 ± 5,61	0,914

Die PatientInnen der Follow-up-Kohorte waren überwiegend männlich (POAF: 17 % vs. SR: 12 % Frauen). Das durchschnittliche Alter betrug 74 Jahre, die Altersspanne erstreckte sich von 56 bis 88 Jahren.

Unter SR-PatientInnen war die Prävalenz von Diabetes mellitus höher als in der POAF-Gruppe (POAF: 20 % vs. SR: 44 %; $p = 0,040$). Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus war davon bei acht (38 %) PatientInnen nachweisbar (POAF: 3 [14 %] vs. SR: 5 [24 %]; $p = 0,276$).

Ein arterieller Hypertonus war häufiger bei POAF-PatientInnen (POAF: 47 % vs. SR: 35 %; $p = 0,355$). Nach den Kriterien der ‚American Heart Association‘ und ‚National Heart, Lung and Blood Institute‘ zeigte sich eine Prävalenz für das metabolische Syndrom (AHA/NHLBI) von 43 % (POAF: 12 [44 %] vs. SR: 14 [42 %]; $p = 0,798$).¹¹⁷

In der gematchten Kohorte ($n = 90$) wurde, wie aus Tabelle 6 hervorgeht, bei 75 (83 %) PatientInnen eine aortokoronare Bypassoperation (ACB) durchgeführt (POAF: 40 [89 %] vs. SR: 35 [78 %]), bei 7 (8 %) PatientInnen ein Aortenklappenersatz (AKE) (POAF: 5 [11 %] vs. SR: 2 [4 %]) und bei acht (9 %) PatientInnen ein kombinierter Eingriff (POAF: 5 [11 %] vs. SR: 3 [7 %]). Bezogen auf die nachuntersuchten PatientInnen ($n = 64$) wurde bei 55 (86 %) PatientInnen ein ACB (POAF: 24 [38 %] vs. SR: 31 [48 %]), bei fünf (8 %) PatientInnen ein AKE (POAF: 4 [6 %] vs. SR: 1 [2 %]) und bei vier (6 %) PatientInnen ein kombinierter Eingriff (POAF: 2 [3 %] vs. SR: 2 [3 %]) durchgeführt.

3.2 Präoperative Erhebungen

3.2.1 Präoperative EKGs

Es wurden neunzig EKGs, die bereits vor der Operation angefertigt wurden, ausgewertet. In Tabelle 8 sind die erhobenen Werte aufgelistet.

Tabelle 8: EKG-Parameter zum Zeitpunkt **vor der OP**

	POAF	SR	p-Wert
Sinusrhythmus	45	45	1
Frequenz	66,32 ± 11,09	67,33 ± 8,72	0,761
P-Welle (in ms)	115,74 ± 14,78	113,27 ± 15,17	0,965
PQ-Intervall (in ms)	170 ± 26,33	167,02 ± 29,81	0,570
QRS (in ms)	106,77 ± 30,38	101,27 ± 16,44	0,328
QT-Zeit (in ms)	404,85 ± 36,36	404,37 ± 41,09	0,955

	POAF	SR	p-Wert
QTc-Zeit (in ms)	442,15 ± 41,16	431,3 ± 29,72	0,176
P-Wave-Peak-Time II (ms)	55,78 ± 16,31	60,23 ± 14,38	0,176
P-Onset to P-Wave Quotient	0,49 ± 0,13	0,53 ± 0,11	0,114
P-Wave-Peak-Time V1 (ms)	61,36 ± 19,95	60,93 ± 16,01	0,911
biphasisches P in II, III, aVF, n (%)	15 (33)	10 (22)	0,239
P-Welle Amplitude in II (mV)	0,1 ± 0,04	0,11 ± 0,04	0,637
P-Amplitude < 0,1 mV, n (%)	24 (53)	14 (31)	0,033
P-negativer Ausschlag in V1 (ms)	84,77 ± 24,45	82,95 ± 26,2	0,737
PWTFV1 (mm·s)	0,08 ± 0,06	0,08 ± 0,06	0,958
PWTFV1 (µV·ms)	-7947,73 ± 5744,26	-7881,82 ± 5892,3	0,958
P-Dispersion	20,58 ± 12,15	22,32 ± 16,52	0,574

Biphasische P-Wellen in II, III und aVF ($p = 0,239$) und eine P-Amplitude < 0,1 mV ($p = 0,033$) waren vermehrt unter den POAF-PatientInnen zu beobachten. Die Zahl der PatientInnen mit einer P-Amplitude < 0,1 mV zeigte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Gu et al. beschrieben EKG-Parameter zur Prädiktion von postoperativem Vorhofflimmern. Diese wurden auf die präoperativen EKGs angewandt und sind mit der Häufigkeitsverteilung von Risikofaktoren Tabelle 9 zu entnehmen. Die linksatriale Vergrößerung wurde definiert als eine PWD > 120 ms in Ableitung II oder PWTFV1 > 40 mm·ms.

Tabelle 9: **Präoperative** Risikofaktoren für POAF nach Studiengruppen nach den Kriterien von Gu et al.

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
QRS-Dauer >118ms, n (%)	9 (20)	5 (11)	0,384
PR-Intervall >192ms, n (%)	12 (27)	9 (20)	0,619
PWD >120ms, n (%)	10 (22)	8 (18)	0,833
Linksatriale Vergrößerung, n (%)	17 (38)	17 (38)	1

In Abbildung 12 ist die Häufigkeit der Risikofaktoren nach Gu et al. kategorisch über beide Gruppen aufgetragen.

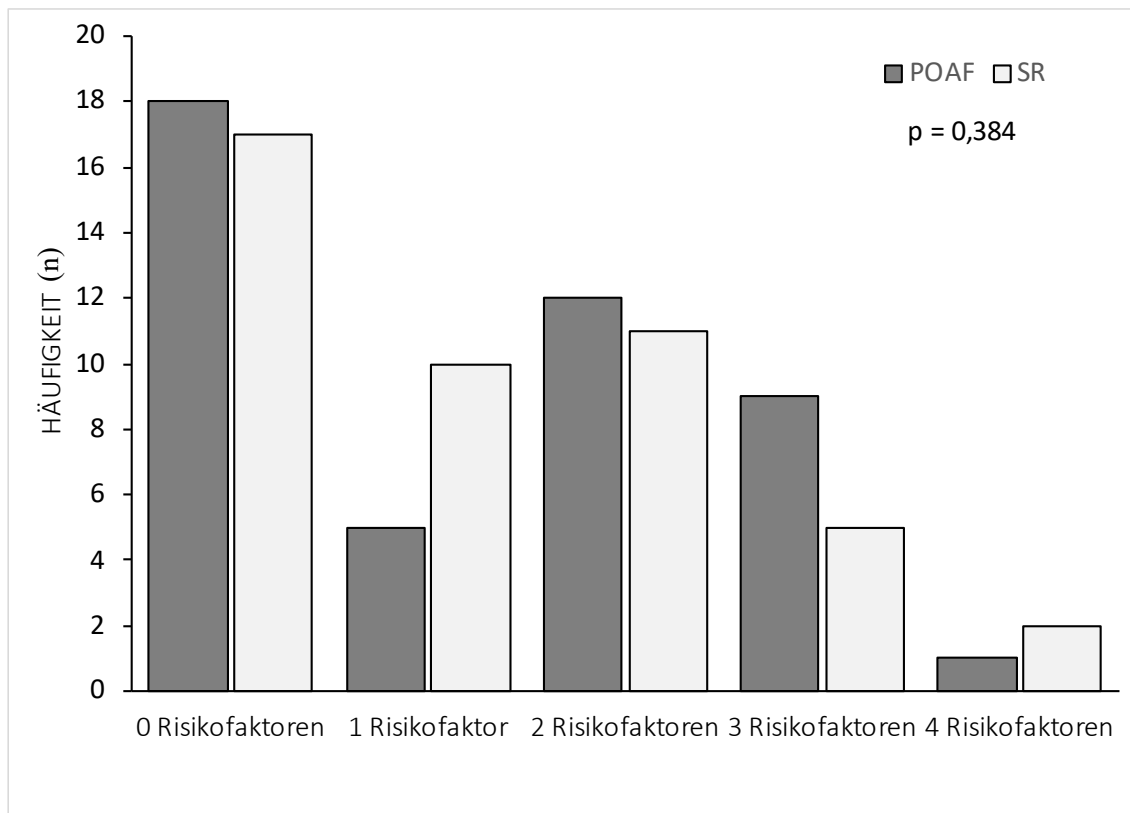


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der präoperativ erhobenen Risikofaktoren nach Gu et al. in absoluten Zahlen (n) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

Die logistische Regression der Häufigkeit des aIAB und der P-Amplitude $< 0,1$ mV in Bezug auf das POAF-Ereignis zeigte signifikante Ergebnisse. So konnte im Chi-Square-Test ein p-Wert von 0,019 für diese beiden Prädiktoren berechnet werden. Für den aIAB ergab sich eine Odds-Ratio von 2,99 und für die P-Amplitude $< 0,1$ mV von 2,17. Das Bestimmtheitsmaß für diese beiden Variablen lag bei 0,11.

3.2.2 Präoperative Echos

Für die Evaluation der Vulnerabilität des atrialen Substrats mittels Echokardiografie sind Vorhofmaße von Relevanz. In Tabelle 10 sind die Werte der präoperativ erhobenen Echoparameter aufgelistet (Mittelwert / erste Standardabweichung). Die Vorhofparameter erscheinen in beiden Gruppen homogen.

Tabelle 10: **Präoperativ** erhobene Echoparameter im Gruppenvergleich

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
LADmax (mm)	52,8 ± 7,44	52,16 ± 8,07	0,698
LADmax Index (mm/m ²)	26,55 ± 4,07	26,25 ± 4,44	0,738
LAArea (cm ²)	17,86 ± 5,32	17,67 ± 4,92	0,869
LAArea Index (cm ² /m ²)	8,91 ± 2,5	8,89 ± 2,53	0,966
LVEF (%)	53,25 ± 11,9	56,15 ± 9,53	0,205

3.2.3 Präoperative Risikoscores

Tabelle 11 zeigt die präoperativ erhobenen Risikoscores (angegeben jeweils als Mittelwert und erste Standardabweichung).

Tabelle 11: **Präoperativ** erhobene Risikoscores für Vorhofflimmern und POAF im Gruppenvergleich

	POAF (n = 45)	SR (n = 45)	p-Wert
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	3,78 ± 1,26	3,71 ± 1,08	0,788
CHARGE-AF	13,13 ± 0,98	13 ± 0,78	0,599
AF Risk Index	2,2 ± 0,92	2,09 ± 0,79	0,319
POAF-Score	1,82 ± 0,98	1,58 ± 1,14	0,388

Es zeigen sich nur geringfügig höhere Werte auf Seiten der POAF-Gruppe. Aus dem CHARGE-AF Score konnte ein 5-Jahres-Risiko für Vorhofflimmern von 7 % in der POAF-Gruppe bzw. 5 % in der SR-Gruppe errechnet werden (p = 0,682). Der AF Risk Index war unter POAF-PatientInnen 5 % höher. Hingegen lag der POAF-Score zur Prädiktion von postoperativem Vorhofflimmern präoperativ im Mittel 15 % höher als in der SR-Gruppe (p = 0,388).

3.3 Einfluss von POAF im Follow-up

3.3.1 Morbidität

3.3.1.1 Herzrhythmus

Keiner der 64 PatientInnen zeigte zum Untersuchungszeitpunkt Vorhofflimmern. Bei einem der PatientInnen aus der POAF-Kohore wurde ein Schrittmacherrhythmus aufgezeichnet. Tabelle 12 zeigt die absolute Häufigkeit zurückliegender dokumentierter Flimmer-Episoden nach Gruppen.

Tabelle 12: Dokumentierte Flimmerepisoden nach Gruppen im **Follow-up**

	POAF	SR	Gesamt	p-Wert
Flimmerepisode, n (%)	6 (20)	3 (9)	9 (14)	0,285
Keine Flimmerepisode, n (%)	24 (80)	31 (91)	55 (86)	

3.3.1.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest wurde mit 45 ProbandInnen durchgeführt. Zwanzig Testpersonen stammten aus der POAF-Gruppe und 25 Testpersonen aus der SR-Gruppe. Die PatientInnen aus der POAF-Gruppe erreichten in den sechs Minuten durchschnittlich eine Gehstrecke von $411,25 \pm 132,27$ m, PatientInnen aus der SR-Gruppe $436,04 \pm 83,93$ m ($p = 0,233$). Drei POAF-PatientInnen brachen aufgrund von Dyspnoe und Claudicatio intermittens, ein/e SR-PatientIn aufgrund von AP-Beschwerden ab.

3.3.1.3 Risikoscores im Follow-up

CHA₂DS₂-VASc- und der CHARGE-AF-Score sind der Tabelle 13 zu entnehmen (angegeben als Mittelwert und erste Standardabweichung).

Tabelle 13: Im **Follow-up** erhobene Risikoscores für Vorhofflimmern nach Studiengruppen

	POAF	SR	p-Wert
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	$3,54 \pm 1,72$	$3,36 \pm 1,47$	0,682
CHARGE-AF	$13,45 \pm 1,25$	$13,61 \pm 0,92$	0,617

Im CHA₂DS₂-VASc-Score wurde von der POAF-Gruppe durchschnittlich ein Punktwert von $3,54 \pm 1,72$, in der SR-Gruppe $3,36 \pm 1,47$ erreicht ($p = 0,682$). Über die gesamte

Kohorte wurde im Mittel ein Score von $3,4 \pm 1,58$ erzielt. Hinsichtlich des CHARGE-AF-Scores ergab sich in der POAF-Gruppe bei einem durchschnittlichen Punktwert von 13,45 ein 5-Jahres-Risiko für Vorhofflimmern von 10,1 % In der SR-Gruppe wurde ein Risiko von 9,8 % ermittelt ($p = 0,924$).

3.3.2 Mortalität

Insgesamt sind im Verlauf zwischen OP und Nachuntersuchung 21 PatientInnen (23,3 %) verstorben (siehe Tabelle 14):

Tabelle 14: Verstorbene PatientInnen im Gruppenvergleich

	POAF	SR	p-Wert
Tote in der Gruppe, n (%)	13 (29)	8 (18)	0,213
Odds-Ratio	2,48; 95 % CI: 0,85 – 7,26		

In Tabelle 15 sind die verstorbenen PatientInnen nach Kohorte und Altersgruppe aufgeschlüsselt:

Tabelle 15: Mortalität in Altersgruppen nach Studiengruppen

	POAF	SR	p-Wert
n	13 (29 %)	8 (18 %)	0,213
55–60	1 (2,2 %)		
61–65			
66–70	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	
71–75	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)	
76–80	2 (4,4 %)		
81–85	7 (15,6 %)	4 (8,9 %)	
86–90		2 (4,4 %)	

Unter den PatientInnen, die postoperativ Vorhofflimmern entwickelt haben, sind 13 PatientInnen (29 %) verstorben, in der SR-Gruppe acht PatientInnen (18 %). In der POAF-Gruppe trat die überwiegende Zahl der Tode in den Gruppen von 71 bis 85 Jahren

auf (85 %). Die größte Zahl an Todesfällen in der SR-Gruppe war in der Altersspanne von 81 bis 90 Jahren zu verzeichnen (75 %).

Der Tod trat im Durchschnitt 21,9 Monate nach OP-Datum ein. Dabei waren die Todesursachen Multiorganversagen bei Sepsis (5 [23,8 %]), Karzinome verschiedenster Genese (2 [9,5 %]), Herz-Kreislauf-Versagen (1 [4,8 %]), hypoxischer Hirnschaden (1 [4,8 %]), intrakranielle Blutung (1 [4,8 %]) und zerebrovaskuläre Insuffizienz (1 [4,8 %]). Bei neun PatientInnen (42,9 %) lagen den Hausärzten keine Informationen zu den Todesursachen vor. Im Falle eines Patienten war kein Hausarzt mehr zu ermitteln.

3.3.3 Lebensqualität

Insgesamt 58 PatientInnen füllten den Fragebogen zur aktuellen Lebensqualität aus. Der Fragebogen setzte sich aus dem PDI (Pain Disability Index) und dem SF-12 (Short Form 12) zusammen. Zur Auswertung wurde beim PDI die Summe der Punkte durch die Zahl der validen Antworten geteilt. Im Mittel gaben die PatientInnen einen Wert von $2,1 \pm 2,3$ im PDI an (Spannbreite: 0–9,3). Hierbei zeigte die POAF-Gruppe höhere Punktzahlen als die SR-Gruppe (POAF: $2,2 \pm 2,7$ vs. SR: $1,9 \pm 1,9$; $p = 0,595$). Die PDI-Summen betragen bei den POAF-PatientInnen im Durchschnitt $14,5 \pm 17,0$ bzw. $13,0 \pm 13,2$ ($p = 0,709$) bei den SR-PatientInnen.

Die Auswertung des SF12 erfolgte mithilfe des SF-12-Auswertungstools von OrthoToolkit.¹¹⁵ Im Rahmen der Auswertung wird ein physischer (PCS) und ein mentaler (MCS) Summenscore errechnet. Dies erlaubt es, die Lebensqualität anhand dieser beiden Kategorien zu differenzieren. Im PCS erreichten die PatientInnen im Durchschnitt einen Punktwert von 45,27, im MCS von 49,48. In Tabelle 16 sind die Mittelwerte der jeweiligen Studiengruppe dargestellt. Es zeigten sich dabei kaum Gruppenunterschiede. Die StudienpatientInnen erreichen bei Betrachtung des körperlichen Befindens höhere (POAF: + 4,13 vs. SR: + 4,36) und dem mentalen Befinden geringere (POAF: - 1,06 vs. SR: - 0,96) Werte als die Referenzpopulation.

Tabelle 16: PCS, MCS und Differenzen nach SF-12 zur Norm im Gruppenvergleich zu **Follow-up** nach Nübling et al.¹¹⁸

	Norm	POAF (n = 28)	SR (n = 30)	p-Wert
PCS	41,03	45,19 ± 9,5	45,34 ± 9,91	0,951
MCS	50,48	49,34 ± 11,98	49,6 ± 10,27	0,929
PCS-Differenz zur Norm		+ 4,13	+ 4,36	0,925
MCS-Differenz zur Norm		- 1,06	- 0,96	0,974

Da die Normwerte in der Referenzpopulation stark mit dem Alter variieren, sind in Tabelle 17 die Punktwerte nach Altersgruppen aufgeschlüsselt.

Tabelle 17: PCS und MCS nach SF-12 im Vergleich zur altersentsprechenden Norm nach Nübling et al.¹¹⁸

Altersgruppe	Studien-PCS	PCS-Norm	Studien-MCS	MCS-Norm
55–64	46,96	46,29	48,03	51,18
65–74	46,83	42,73	50,15	51,99
75+	41,02	38,28	47,84	49,46

3.3.4 Echokardiografische Parameter

Tabelle 18 zeigt die Daten der TTE-Untersuchungen, die im Follow-up ermittelt wurden. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die erste Standardabweichung:

Tabelle 18: Echokardiographisch erhobene Parameter zum Zeitpunkt des **Follow-up** im Gruppenvergleich

	POAF (n = 24)	SR (n = 28)	p-Wert
LVEDV (ml)	99,68 ± 33,9	100,65 ± 38,11	0,927
LVESV (ml)	46,59 ± 21,35	46,31 ± 20,95	0,965
LVEF (%)	55,88 ± 9,49	56,46 ± 9,53	0,823
E/A	1,14 ± 0,42	1,14 ± 0,63	0,989
E/e'	8,03 ± 4,27	9,97 ± 6,75	0,233
LADmax (mm)	48,42 ± 7,76	50,42 ± 8,28	0,460
LADmax Index (mm/m ²)	23,57 ± 3,84	25,08 ± 4,3	0,280
LAarea (cm ²)	22,46 ± 5,96	23,96 ± 4,83	0,357
LAarea Index (cm ² /m ²)	11,15 ± 2,76	11,76 ± 2,34	0,441
LAV (ml)	83,39 ± 28,37	84,58 ± 31,72	0,897
iLAV (ml/m ²)	40,77 ± 12,79	41,37 ± 15	0,888
TAPSE (mm)	16,69 ± 3,51	16,5 ± 3,85	0,862
VCI (mm)	16,89 ± 4,73	15,84 ± 3,5	0,438

Insgesamt zeigten sich im Follow-up unter den SR-PatientInnen geringfügig größere echokardiografische Maße der Atrien. Diese waren nicht signifikant (siehe Abbildung 13).

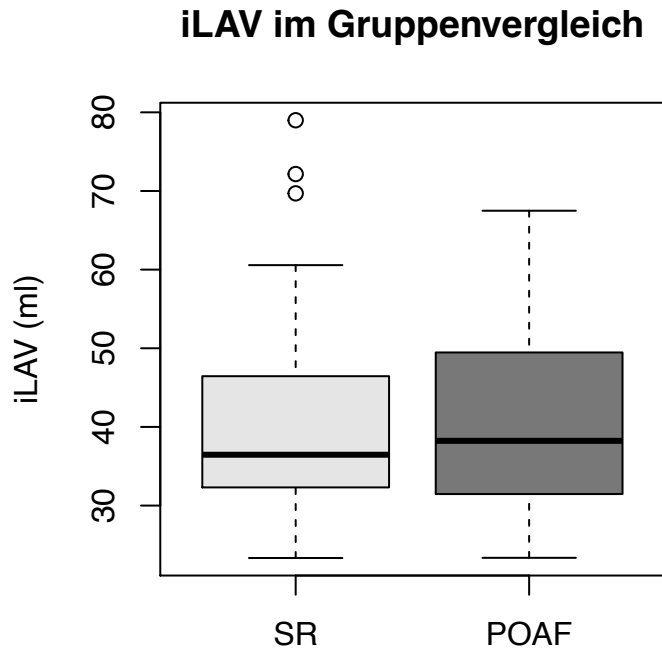


Abbildung 13: Indexiertes linksatriales Volumen (iLAV) im Gruppenvergleich zum **Follow-up** (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

Diastolische Dysfunktion (DD) induziert und perpetuiert Vorhofflimmern.¹¹⁶ Die Grade diastolischer Dysfunktion unserer Kohorten sind in Tabelle 19 angegeben. Es zeigt sich eine homogene Verteilung in beiden Studiengruppen. Lediglich DD Grad 1 war häufiger unter SR-PatientInnen vertreten.

Tabelle 19: Schweregrade der diastolischen Dysfunktion nach Studiengruppen zum **Follow-up**

	POAF (n = 22)	SR (n = 26)	p-Wert
Diastolische Dysfunktion Grad I, n (%)	4 (18,2)	7 (26,9)	0,515
Diastolische Dysfunktion Grad II, n (%)	1 (4,5)	1 (3,8)	1
Diastolische Dysfunktion Grad III, n (%)	1 (4,5)	1 (3,8)	1

3.3.5 Elektrokardiografische Parameter

Die Ergebnisse der im Follow-up erhobenen EKG-Parameter im Gruppenvergleich sind in Tabelle 20 detailliert dargestellt:

Tabelle 20: EKG-Parameter zum Zeitpunkt des **Follow-up**

	POAF	SR	p-Wert
Sinusrhythmus	26, 1 HSM	33	0,459
Frequenz	66,32 ± 11,09	67,33 ± 8,72	0,697
P-Welle (in ms)	121,12 ± 32,72	106,65 ± 16,47	0,052
PQ-Intervall (in ms)	157,68 ± 52,38	140,52 ± 40,48	0,185
QRS (in ms)	137,8 ± 50,44	124,68 ± 42,1	0,303
QT-Zeit (in ms)	449,17 ± 63,76	425,17 ± 68,81	0,186
QTc-Zeit (in ms)	458,36 ± 53,42	454,41 ± 41,04	0,765
P-Wave-Peak-Time II (ms)	63,2 ± 14,35	63 ± 13,17	0,958
P-Onset to P-Wave Quotient	0,56 ± 0,19	0,58 ± 0,18	0,701
P-Wave-Peak-Time V1 (ms)	69,6 ± 17,91	70,67 ± 19,29	0,833
biphasisches P in II, III, aVF, n (%)	12 (44)	5 (15)	0,012
P-Welle Amplitude in II (mV)	0,11 ± 0,05	0,13 ± 0,05	0,087
P-Amplitude < 0,1 mV, n (%)	12 (44)	6 (18)	0,027
P-negativer Ausschlag in V1 (ms)	64,8 ± 34,29	75,67 ± 30,93	0,227
PWTFV1 (mm·s)	0,08 ± 0,05	0,06 ± 0,05	0,234
PWTFV1 (µV·ms)	-6380 ± 5033,55	-8079,31 ± 5312,54	0,234
P-Dispersion	22,48 ± 21,28	15,36 ± 14,48	0,167

Abbildung 14 illustriert relevante P-Wellen-Indices im Gruppenvergleich. Es zeigt sich eine deutliche Mittelwertdifferenz hinsichtlich der P-Wellen-Dauer ($p = 0,052$), der P-Dispersion ($p = 0,167$) und P-Amplitude ($p = 0,087$).

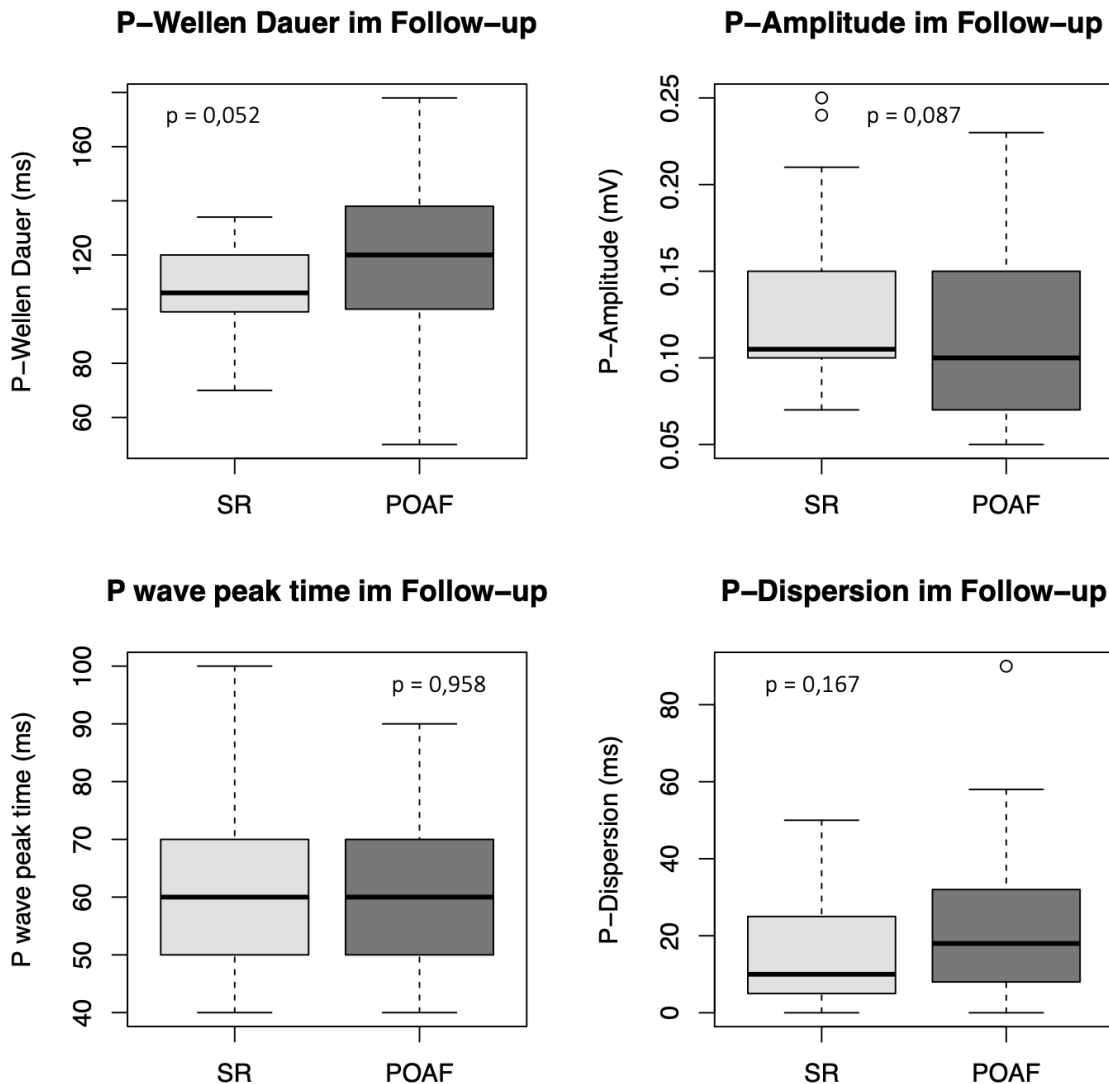


Abbildung 14: P-Wellen-Indices im Gruppenvergleich zum **Follow-up** (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

In Abbildung 15 sind die absoluten Häufigkeiten (n) der P-Amplitude $< 0,1$ mV und eines aIAB im direkten Gruppenvergleich dargestellt. Es offenbaren sich dabei signifikante Gruppenunterschiede sowohl bei der P-Amplitude (POAF: 12 vs. SR: 6; $p = 0,027$) als auch dem interatrialen Block (POAF: 12 vs. SR: 2; $p = 0,014$).

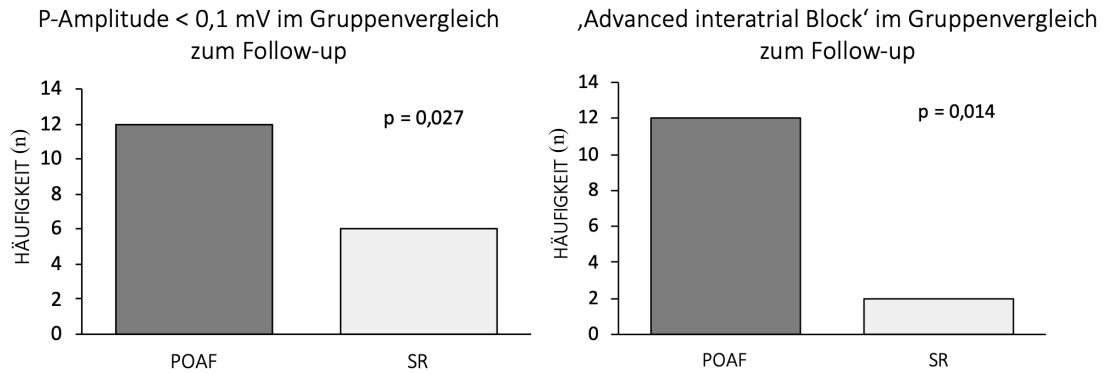


Abbildung 15: Absolute Häufigkeit (n) der P-Amplitude < 0,1 mV und des ‚Advanced Interatrial Block‘ im Gruppenvergleich zum **Follow-up** (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

Da sich einzelne EKG-Indizes allein nicht als ausreichend präzise zur Vorhersage von Vorhofflimmern zeigten, beschrieben Kreimer et al. eine Auswahl der laut ihrer Untersuchung sensitivsten Risikofaktoren. Tabelle 21 zeigt diese Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern nach Kohorten. Insbesondere in Bezug auf die P-Amplitude (POAF: 12 [48 %] vs. SR: 6 [20 %]; $p = 0,028$) und den aIAB (POAF: 12 [48 %] vs. SR: 2 [7 %]; $p = 0,014$) ergibt sich eine signifikant höhere Zahl an Risikofaktoren in der POAF-Gruppe. Als aIAB definierten Kreimer et al. eine PWD > 120 ms in Kombination mit einer biphasischen P-Welle in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF).

Tabelle 21: Häufigkeit der Risikofaktoren in den Studiengruppen nach Kreimer et al. zum **Follow-up**

	POAF (n = 25)	SR (n = 30)	p-Wert
Alter \geq 68 Jahre, n (%)	17 (68)	17 (57)	0,389
P-Wellen-Ampl. II < 0,1 mV, n (%)	12 (48)	6 (20)	0,028
PWTFV1 \leq -4000 μ V·ms, n (%)	20 (80)	24 (80)	1
Advanced Interatrial Block, n (%)	12 (48)	2 (7)	0,014

Abbildung 16 illustriert die absolute Häufigkeit (n) der PatientInnen jeweils bei Betrachtung der Summe an Risikofaktoren nach Studiengruppe. Über die Hälfte (56 %) der POAF-PatientInnen zeigen drei bis vier Risikofaktoren (POAF: 14 [56 %] vs. SR: 2 [7 %]; $p < 0,001$). In der SR-Gruppe ist dies bei lediglich 6,7 % der Fall. Ein bis zwei

Risikofaktoren treten vermehrt bei SR-PatientInnen auf (2 RF: 17 [57 %] bzw. 1 RF: 9 [30 %]).

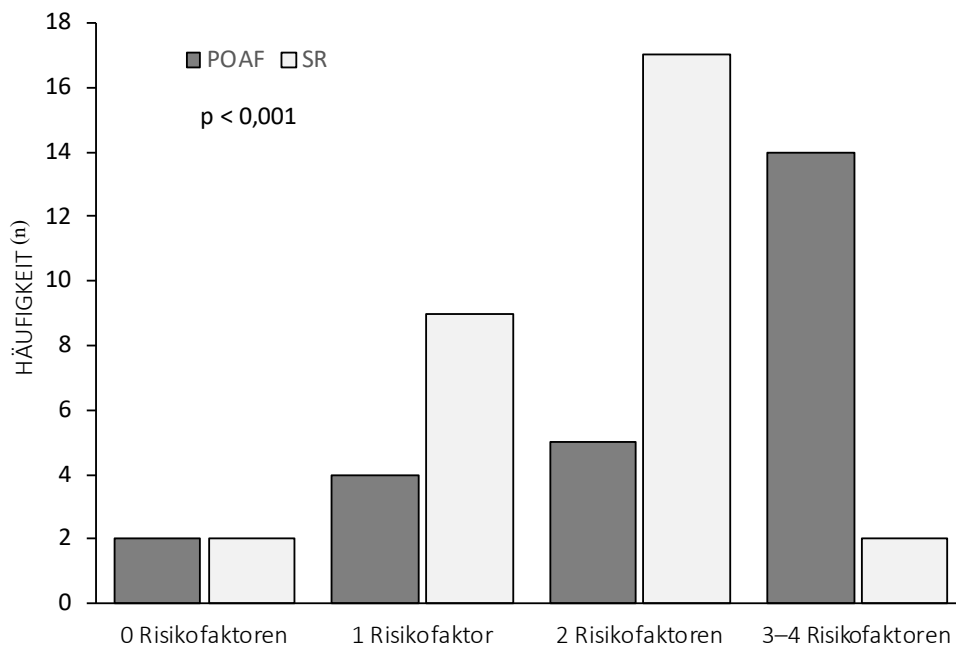


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Zahl der Risikofaktoren im Gruppenvergleich zu **Follow-up** (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

In Abbildung 17 sind die präoperativen EKG-Befunde der P-Wellen-Dauer, Amplitude, Dispersion und Peak-Time im Vergleich zu den entsprechenden Werten im Follow-up dargestellt. Die POAF-Gruppe weist eine verlängerte P-Wellen-Dauer (POAF: +7,85 ms [+7 %] vs. SR: -6,62 ms [-6 %]), eine höhere Dispersion (POAF: +1,9 ms [+9 %] vs. SR: -7 ms [-31 %]) und längere Peak-Time in V1 (POAF: +8 ms [+16 %]) auf. SR-PatientInnen hingegen zeigen eine geringere P-Wellen-Dauer, eine signifikant höhere Amplitude und geringere Dispersion. Die Peak-Time war im Follow-up auch unter SR-PatientInnen verlängert.

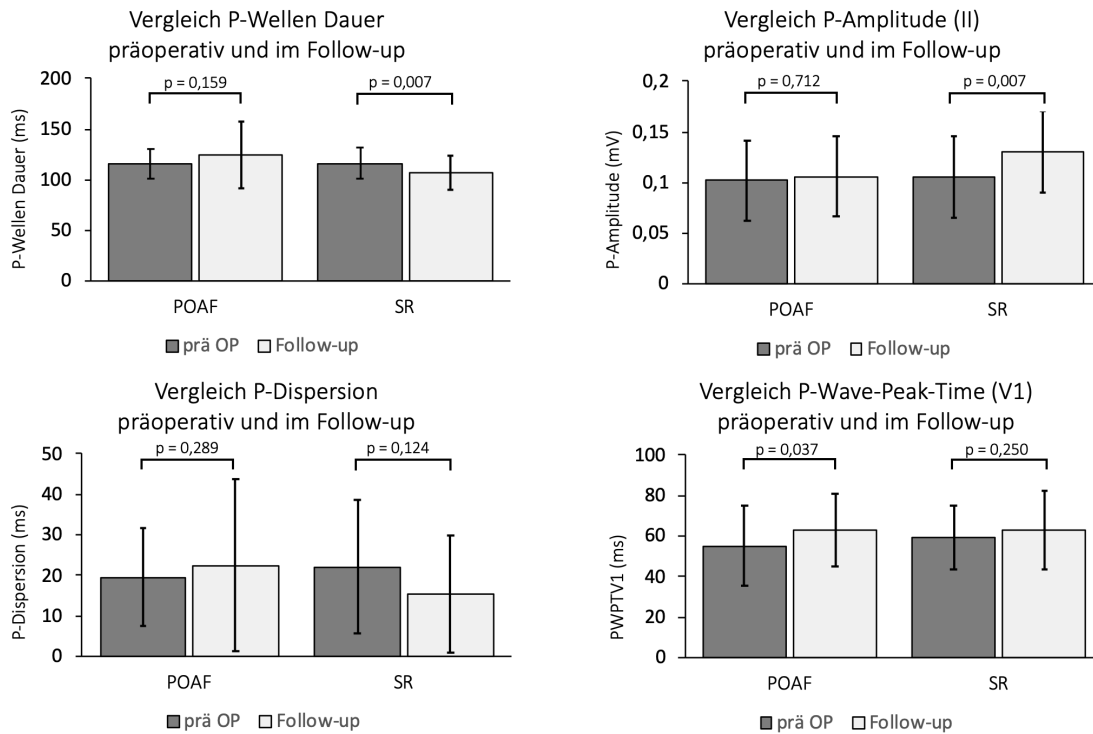


Abbildung 17: Veränderungen der P-Wellen-Indices präoperativ zu Follow-up im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus, PWPTV1 = P-Wave-peak-time in V1)

In Abbildung 18 ist für die P-Wellen-Dauer, P-Dispersion, P-Amplitude und das PR-Intervall die mittlere Differenz präoperativ zu Follow-up dargestellt. Die blauen Linien markieren jeweils den Nullpunkt der Y-Achse. Sowohl die P-Wellen-Dauer als auch das PR-Intervall nehmen in der POAF-Kohorte signifikant zu. Ebenso konnte in der POAF-Gruppe eine signifikante Verringerung der P-Amplitude und eine Verlängerung der P-Dispersion festgestellt werden.

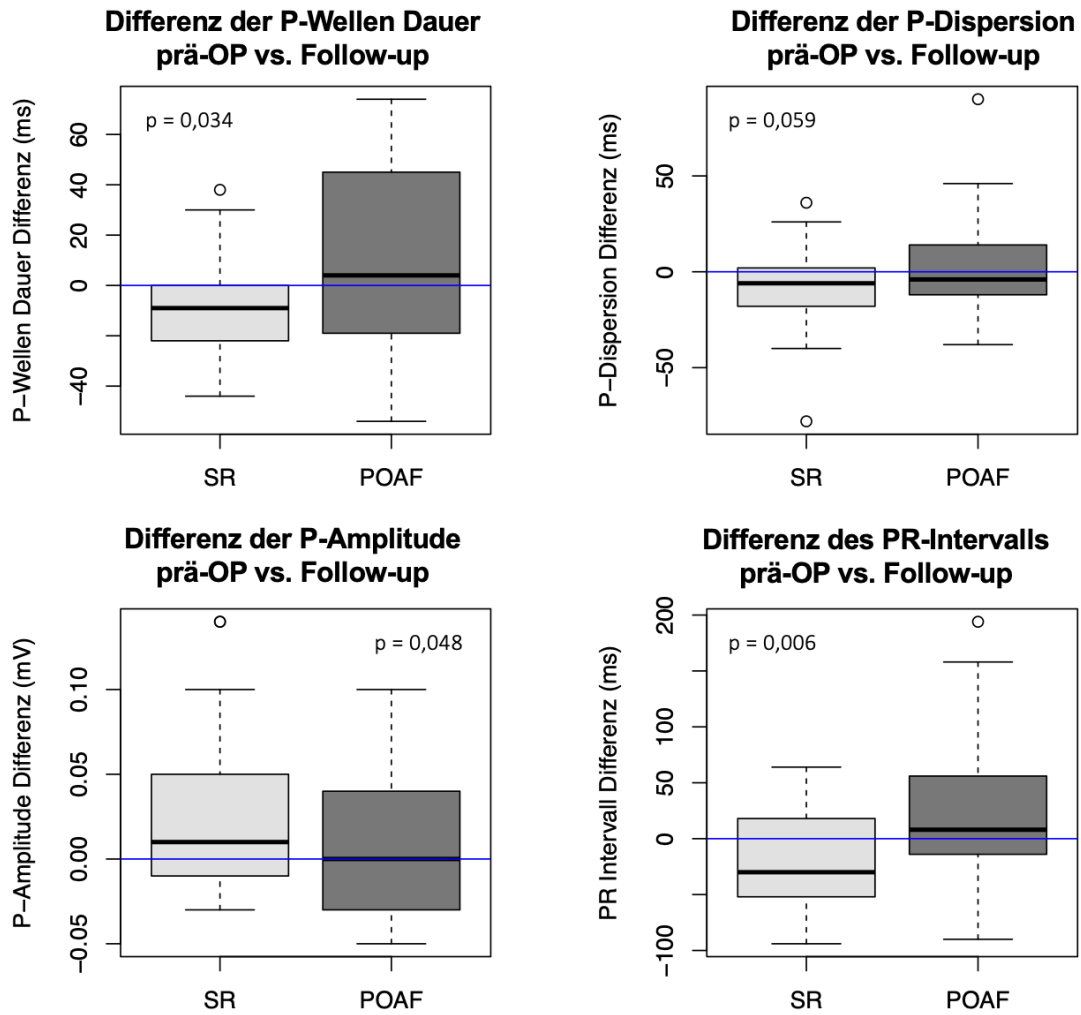


Abbildung 18: Differenz der präoperativen EKG-Parameter zu Follow-up im Gruppenvergleich, blauen Linien markieren jeweils Nullpunkt (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen von POAF auf die Lebensqualität

Der Pain Disability Index (PDI) misst den Einfluss von Schmerzen auf die Alltagsfunktion und Lebensqualität. Nach großen herzchirurgischen Eingriffen kann bspw. durch ein Postthorakotomie-Schmerzsyndrom die Lebensqualität stark beeinträchtigt werden. Dies kann in bis zu 50 % der Fälle auftreten und bei 30 % sogar bis zu fünf Jahre nach dem Eingriff persistieren.¹¹⁹ Prolongierte Schmerzen nach Bypass-Operationen scheinen ihren Ursprung in der Verletzung von Nerven bei der Entnahme von Gefäßen aus der Brustwand zu haben.¹²⁰ Bawany et al. konnten zeigen, dass Schmerzen bei PatientInnen nach CABG die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Sie beschrieben nach skelettierter Entnahme der Brustwandarterie bei CABG nach einem Monat einen PDI von $34,1 \pm 2,7$ bzw. nach drei Monaten von $24,1 \pm 3,8$.¹²¹ Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass nach herzchirurgischen Operationen anhaltende Schmerzen negative Folgen für die mentale Gesundheit haben können. So sind persistierende Schmerzen über sechs Wochen nach einer Krankenhausentlassung unter anderem mit depressiver Symptomatik assoziiert.¹¹² Darüber hinaus scheint ein Zusammenhang zwischen der Höhe des PDI-Scores und dem Ausmaß psychischer Belastung zu bestehen.¹²²

In unserer Untersuchung wurde von über 30 % der PatientInnen keinerlei Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerzen angegeben. Der durchschnittliche PDI dieser Studienpopulation ist mit einer mittleren Summe von $13,7 \pm 15,0$ als vergleichsweise gering zu bewerten. Jedoch deutet die hohe Standardabweichung auf eine breite Streuung der Werte hin. Bei über 90 % der PatientInnen konnten wir hingegen einen Score unter 35 Punkten und bei knapp 60 % der StudienteilnehmerInnen einen PDI unter 15 Punkten messen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der geringe durchschnittliche Punktwert unserer StudienpatientInnen durch eine deutlich spätere Erhebung (im Durchschnitt 45 Monate nach OP) als bei Bawany et al. zu Stande kommt. Zumindest kann zum Follow-up-Zeitpunkt eine geringe Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerzen angenommen werden. Die absolute Häufigkeit der jeweiligen Punktwerte ist im Gruppenvergleich als homogen einzuordnen, mit stärkster Ausprägung im niedrigen Punktwertbereich (0–4).

Bramer et al. untersuchten die Lebensqualität mithilfe von SF-36-Fragebögen vor und nach koronararteriellem Bypass. Sie konnten zeigen, dass bei PatientInnen, die nach dem Eingriff POAF entwickelten, die Lebensqualität deutlich schlechter war als in der Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen wurde hingegen durch den Eingriff eine Verbesserung zur Situation vor der OP beschrieben.²⁴

Da in unserer Untersuchung keine Lebensqualitätswerte vor der Operation bekannt sind, werden die PCS- und MCS-Werte mit einer altersentsprechenden Norm verglichen. Die Referenz-Norm stammt aus einer Arbeit von Nübling et al. In diesem Rahmen entwickelten die AutorInnen einen Algorithmus zur Berechnung des PCS und MCS mittels SF-12 auf Basis des sozioökonomischen Panels von 2004 (SOEP 2004).¹¹⁸ Es kann daher von einer für die deutsche Bevölkerung normierten Referenz ausgegangen werden (siehe Tabelle 16).

Im Mittelwertvergleich ist zwischen den Kohorten sowohl hinsichtlich der physischen als auch der mentalen Gesundheit kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Jedoch sind im Vergleich zur Norm im PCS höhere Punktwerte zu festzustellen (POAF: + 4,13 vs. SR: + 4,36). Bei Betrachtung der MCS zeigten sich bei beiden Studiengruppen geringere Werte (POAF: - 1,06 vs. SR: - 0,96).

Werden die Punktwerte mit den altersentsprechenden Normen verglichen, sind im Bereich der physischen Gesundheit zum Untersuchungszeitpunkt in der gesamten Studienpopulation höhere Werte zu verzeichnen (55–64 J.: + 0,67; 65–74 J.: + 4,1; 75+ J.: + 2,74). Im Bereich der mentalen Gesundheit zeigt sich allerdings, im Vergleich zur Norm, in jeder Altersgruppe eine negative Differenz (55–64 J.: - 3,15; 65–74 J.: - 1,84; 75+ J.: - 1,62).

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre das hohe Stresslevel durch die intensivmedizinische Behandlung, das eine entscheidende Rolle bei der mentalen Gesundheit der PatientInnen spielt.^{101,123} Auch ein Einfluss von chirurgischen Eingriffen am Herzen auf die psychische Gesundheit werden in der Literatur beschrieben. So werden Assoziationen mit psychiatrischen Erkrankungen wie depressiven Episoden im Zusammenhang mit diesen Eingriffen angenommen.^{124,125}

Unsere Untersuchungen decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen der Literatur. Da POAF mit einer längeren Hospitalisierung und ebenso mit einer längeren intensivmedizinischen Behandlung verbunden ist, müsste sich ein Unterschied in der

MCS zwischen beiden Kohorten abzeichnen.¹²³ Es sollte also die in dieser Untersuchung 71 % längere ($p = 0,085$) Intensivtherapie nach POAF im Vergleich zur SR-Gruppe einen messbaren Einfluss auf die mentale Gesundheit haben. Tatsächlich zeigten die POAF-PatientInnen im Mittel geringfügig kleinere MCS-Werte (POAF: 49,3 vs. SR: 49,6; $p = 0,929$), diese unterscheiden sich jedoch nicht signifikant. Es kann daher kaum von einer mentalen Beeinträchtigung der POAF-PatientInnen aufgrund längerer Intensivtherapie gesprochen werden. Im Vergleich zur altersentsprechenden Referenzpopulation zeigte sich in der POAF-Kohorte ebenfalls eine größere Differenz (POAF: - 1,12 vs. SR: - 1,02; $p = 0,284$). Auch an dieser Stelle scheint POAF jedoch nur geringe Auswirkungen auf die mentale Gesundheit zu haben. Gleichzeitig könnte die gruppenübergreifende Differenz der MCS zur Norm durch den Einfluss des herzchirurgischen Traumas erklärt werden. Dies würde sich mit Beschreibungen in der Literatur decken.¹²⁵

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der mentalen Gesundheit bspw. in der Rehabilitation nach herzchirurgischen Eingriffen eine hohe Bedeutung zugemessen werden sollte. Ob PatientInnen mit längerer intensivmedizinischer Behandlung, so wie nach POAF, in diesem Bereich umfangreichere Betreuung benötigen, bleibt nach unserer Untersuchung unklar.

4.2 Auswirkungen von POAF auf die Mortalität

Verschiedene AutorInnen berichten unter PatientInnen nach POAF über eine im Vergleich zur Referenzgruppe doppelte Mortalität (hazard ratio 2,04; $p = 0,001$).^{17,102} In der Literatur wird zwischen früher und später Sterblichkeit unterschieden. Demnach erhöhe POAF die Gesamt- und die späte Sterblichkeit, sei jedoch kein Prädiktor für frühe Mortalität.^{22,126,127} Bramer et al. beobachteten bei einer Kohorte von 1122 PatientInnen eine höhere Gesamt- und Langzeitmortalität mit einer hazard ratio von 1,35 ($p = 0,012$).¹²⁶

In unserer Untersuchung ist in der POAF-Gruppe eine höhere Mortalität als unter SR-PatientInnen festzustellen. Es zeigte sich jedoch keine Verdoppelung der Mortalität (vgl. Tabelle 14: POAF: 13 [29 %] vs. SR: 8 [18 %], OR: 2,48; CI: 0,85 – 7,26; $p = 0,213$).

In den Altersgruppen zwischen 71 und 75 sowie 81 und 85 Jahren zeigte sich hingegen ein zweifaches (POAF: 4,4 % vs. SR: 2,2 %) bzw. 1,75-faches (POAF: 15,6 % vs. SR: 8,9 %) Risiko (Tabelle 15). Dies ist vergleichbar mit den Daten in der Literatur.¹⁷ Darüber hinaus fällt auf, dass sich das durchschnittliche Sterbealter in der POAF-Gruppe um ein

Jahr von dem der SR-Gruppe unterscheidet (POAF: 72 vs. SR: 73 Jahre). Dies deckt sich mit den mehrheitlichen Beschreibungen in der Literatur, dass ein Flimmerereignis nach herzchirurgischem Eingriff die Mortalität gegenüber einer Vergleichsgruppe steigert.¹²⁷

Bei Betrachtung der Todesursachen bestätigen sich teilweise die Beobachtungen von Gómez-Outes et al.¹²⁸ Sie konnten in einer Metaanalyse über vier Studien mit insgesamt 71 683 PatientInnen zeigen, dass die häufigsten Todesursachen unter Vorhofflimmern kardialer Ursache sind (46 %). Den zweitgrößten Anteil bildeten nichtvaskuläre Ursachen wie Krebserkrankungen, Infektionen, Trauma und Atemwegserkrankungen (29,8 %). Blutungen und ischämische Schlaganfälle gelten mit 5,6 % bzw. 5,7 % als vergleichsweise seltenere Ursachen.¹²⁸

In unserer Kohorte konnte der hohe Anteil kardialer Todesursachen nicht bestätigt werden. So starben lediglich 4,8 % der PatientInnen an Herz-Kreislaufversagen. Der zweitgrößte Anteil in Form von Multiorganversagen durch Sepsis deckt sich weitgehend mit den Daten von Gómez-Outes et al. So konnten wir bei 23,8 % der verstorbenen PatientInnen eine Sepsis als Ursache ermitteln. Auch der Anteil intrakranieller Blutungen und vaskulärer Erkrankungen entspricht ebenfalls den Erkenntnissen von Gómez-Outes et al. So wurde dies bei jeweils ca. 5 % der PatientInnen angegeben.

Insgesamt konnten wir eine um ca. 60 % höhere Mortalität nach POAF im Vergleich zur SR-Gruppe feststellen (POAF: 13 vs. SR: 8; $p = 0,213$, OR: 2,48).

4.3 Auswirkungen von POAF auf die Morbidität

Neben der Mortalität steigert POAF ebenso die perioperative Morbidität.^{16,17,19,20,129} So beschrieben Thorén et al. in einer 2020 veröffentlichten Studie erhöhte Inzidenzen von Vorhofflimmern (HR: 3,03; 95 % CI: 2,66–3,49), ischämischen Schlaganfällen (HR: 1,23; CI: 1,06–1,42) und Herzinsuffizienz (HR: 1,44; 1,27–1,63) unter PatientInnen nach POAF, verglichen mit PatientInnen ohne Flimmerereignis.²² Auf die Auswirkungen auf den Herzrhythmus wird im folgenden Kapitel detailliert eingegangen.

Bei Betrachtung des 6-Minuten-Gehtests schnitten PatientInnen der POAF-Gruppe im Mittel 24,8 m schlechter ab als PatientInnen der SR-Gruppe (POAF: $411,25 \pm 132,27$ m vs. SR: $436,04 \pm 83,93$ m; $p = 0,233$). Sie zeigten also im Durchschnitt eine schlechtere körperliche Belastbarkeit als PatientInnen der SR-Gruppe. Dies deckt sich mit den Beschreibungen in der Literatur.²²

4.3.1 Auswirkungen von POAF auf den Herzrhythmus im Follow-up

Nach einem mittleren Follow-up von 41 Monaten konnten wir bei keinem/keiner der PatientInnen manifestes Vorhofflimmern diagnostizieren. In der Literatur wird hingegen eine Zunahme der Prävalenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern unter PatientInnen nach POAF beschrieben. So wird POAF als Prädiktor für neu aufgetretenes Vorhofflimmern dargestellt.¹⁵ Die Inzidenz variiert je nach AutorIn von 10,2 % (SR: 1,6 %; $p < 0,001$)²³ bis 25,4 % (SR: 3,6 %; $p < 0,001$)²¹. Der Literatur zufolge sollte daher bei einer Kohorte von 45 POAF-PatientInnen und einem mittleren Follow-up nach 45 Monaten bei 5–11 PatientInnen Vorhofflimmern zu detektieren sein.

Ziel unserer Untersuchung war es, persistierendes Vorhofflimmern zu detektieren. Um auch intermittierende Flimmerepisoden aufzeichnen zu können, wären Langzeit-EKG-Untersuchungen oder die Implantation von Event-Recordern, wie von Bramer et al. beschrieben,²⁴ notwendig.

Es wurde jedoch von insgesamt neun (14 %) PatientInnen ein zurückliegendes, dokumentiertes Flimmerevent angegeben – in der POAF-Gruppe doppelt so häufig verglichen mit der SR-Gruppe (POAF: 6 [20 %] vs. SR: 3 [8,8 %]; $p = 0,285$). Die Häufigkeit der berichteten Flimmerepisoden in der POAF-Gruppe deckt sich demnach mit der in der Literatur angegebenen Inzidenz von AF nach POAF.^{21,23} Dies deutet auf eine höhere Vulnerabilität für Vorhofflimmern hin. Die Wahrscheinlichkeit, dass paroxysmales oder persistierendes AF in permanentes AF übergeht, ist hoch.¹³⁰ Es sollten demnach weitere Follow-up-Untersuchungen dieser Kohorte mit dem Ziel erfolgen, permanentes Vorhofflimmern zu dokumentieren.

4.4 Prädiktoren für die Vulnerabilität für Vorhofflimmern nach POAF

Da der Einfluss von POAF auf die Inzidenz von permanentem Vorhofflimmern nicht direkt nachgewiesen werden konnte, stellten wir uns die Frage, welche Auswirkung ein POAF-Ereignis auf die Vulnerabilität des atrialen Substrats für Vorhofflimmern hat.

4.4.1 Scores zur Prädiktion von Vorhofflimmern

Der CHA₂DS₂-VASc^{67,131} und der CHARGE-AF-Score^{70,72,73} wurden in der Literatur anhand zahlreicher Populationen validiert und wiederholt neu kalibriert.¹³² Laut Christophersen et al. ist der CHARGE-AF-Score dem CHA₂DS₂-VASc-Score hinsichtlich seiner Sensitivität für AF überlegen. Bei der Anwendung auf unsere

Population konnten tendenziell höhere Werte auf Seiten der POAF-PatientInnen ermittelt werden. Das aus dem CHARGE-AF-Score abgeleitete 5-Jahres-Risiko für AF war in beiden Gruppen annähernd doppelt so hoch wie in der altersentsprechenden Normalbevölkerung (POAF: 10,1 % vs. Referenzpopulation: 5,9 % bzw. SR: 9,8 % vs. Referenzpopulation: 5,1 %).

Eine mögliche Erklärung für die geringen Unterschiede könnten die zuvor gematchten Kohorten sein. So fließen Matchingparameter wie das Alter oder Diabetes mellitus in den CHARGE-AF-Score ein. Im CHA₂DS₂-VASc-Score werden mit Alter, Diabetes mellitus und dem Geschlecht sogar drei Matchingparameter in der Berechnung berücksichtigt. Dies führt dazu, dass die beiden Studiengruppen nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können.

Dennoch konnten über die gesamte Studiengruppe erhöhte Risikoscores ermittelt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass das Risiko, AF zu entwickeln, über die gesamte Population als erhöht einzustufen ist. Das postoperative Flimmerereignis scheint hingegen nur einen geringen Effekt auf die Risiko-Scores zu haben.

4.4.2 Echokardiografische Parameter zu Prädiktion von Vorhofflimmern

Eine Vergrößerung des linken Atriums, eine erhöhte linksventrikuläre Wandstärke und eine verminderte fraktionelle Verkürzung des linken Ventrikels sind mit Vorhofflimmern assoziiert.⁷⁸ Eine Zunahme des linksatrialen Diameters um 5 mm führte laut Vaziri et al. zu einer Zunahme der hazard ratio um 1,42.⁷⁸ Das linksatriale Volumen (LAV) wird als weiterer Vorhofparameter zur Prädiktion von Vorhofflimmern beschrieben.⁷⁹ Später konnte der Zusammenhang in einem prospektiven Studiendesign bestätigt werden. In einer weiteren prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das indexierte linksatriale Volumen (iLAV, AF: 35,5 ml/m² vs. kein AF: 27 ml/m²; p < 0,001) dem anteroposterioren Diameter hinsichtlich der Korrelation mit atrialem Remodeling überlegen ist und als starker, unabhängiger Prädiktor für Vorhofflimmern herangezogen werden kann (Cut-off: 35,5 ± 8,9 ml/m²; p < 0,001).⁸¹ Andere AutorInnen konnten bei einem Cut-off von > 32 ml/m² (iLAV) ein ca. fünffach höheres Risiko für AF zeigen.⁸⁰ Da der linksatriale Durchmesser in unserer Untersuchung als Matchingparameter diente, können präoperative Daten nicht zum Gruppenvergleich genutzt werden (LAArea Index: POAF: 8,91 ± 2,5 vs. SR: 8,89 ± 2,53; p = 0,966). Er erlaubt jedoch, mithilfe der Werte

im Follow-up, den Einfluss von POAF auf strukturelles atriales Remodeling zwischen den Studiengruppen zu vergleichen.

AF kann wiederum selbst zu einer Vergrößerung der Vorhofdimensionen führen.¹³³ Es wäre demnach zu erwarten, dass die POAF-Gruppe in Bezug auf die linksatrialen Maße höhere Werte aufweist. Tatsächlich konnten wir nur einen geringen Unterschied mit im Mittel höheren Werten in der SR-Gruppe messen (iLAV: POAF: 40,77 ml/m² vs. SR: 41,34 ml/m²; p = 0,888). Aus Abbildung 13 geht hervor, dass dies ggf. auf wenige Extremwerte auf Seiten der SR-Gruppe zurückzuführen ist. So liegt der Median in der POAF-Gruppe bei 38,23 ml/m² und in der SR-Gruppe bei 36,46 ml/m². Es sind jedoch auch bei der indexierten Vorhoffläche unter SR-PatientInnen höhere Werte zu verzeichnen als bei POAF-PatientInnen (POAF: 11,15 cm²/m² vs. SR: 11,76 cm²/m²; p = 0,441). Grund dafür könnte sog. ‚reverse remodeling‘ (engl. für entgegengesetzter Umbau/Rückbau) sein. Everett et al. beschrieben diese Vorgänge im Kaninchenmodell nach Übergang von AF zu SR.⁵² Auch Fujimoto et al. konnten diese Prozesse nach Katheterablation von Vorhofflimmern zeigen.¹³⁴ Es könnte daher sein, dass ‚reverse remodeling‘ auch an dieser Stelle das strukturelle Remodeling nach der POAF-Episode im Follow-up verschleiert, oder dass die Dauer des Flimmer-Ereignisses nicht ausgereicht hat, die Atrien messbar zu dilatieren.

Beide Gruppen weisen hingegen Werte oberhalb beschriebener Grenzwerte^{80,81}, sowie oberhalb der Normwertgrenzen der ‚American Society of Echocardiography‘ (ASE) und der ‚European Association of Cardiovascular Imaging‘ (EACI) auf. Die ASE und EACI geben einen oberen Grenzwert des indexierten linksatrialen Volumens von > 34 ml/m² an.¹³⁵ Darüber hinaus ist eine Zunahme der Fläche präoperativ zum Follow-up in beiden Gruppen zu erkennen (Differenz prä-OP zu Follow-up LAArea-Index: POAF: + 2,24 cm²/m² vs. SR: + 2,87 cm²/m²). Unsere ermittelten Parameter könnten zumindest Hinweise darauf geben, dass sich in der gesamten Studienpopulation Alterungs- und Umbauprozesse an den Atrien manifestiert haben, die zu einem vulnerableren Substrat beitragen. POAF scheint jedoch langfristig keinen signifikanten Einfluss auf die makroskopischen Vorhofdimensionen zu haben.

Als weiterer Prädiktor für AF, kann die diastolische Dysfunktion herangezogen werden. Es finden sich Beschreibungen in der Literatur, die das Auftreten und die Schwere der diastolischen Dysfunktion als einen unabhängigen Prädiktor für neu aufgetretenes

Vorhofflimmern zeigen.⁸³ Es ist davon auszugehen, dass eine pathologisch abnorme Relaxation des LV zu einer erschwerten passiven Füllung führt.⁸³ Die im Kapitel 1.7.2 bereits erläuterte Volumenbelastung kann über strukturelle Remodeling-Prozesse zu einer weiteren Gefügedilatation und damit zur Entstehung von AF beitragen.

Laut den aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACI wird die diastolische Dysfunktion bei PatientInnen mit Herzerkrankungen anhand des Mitralklappen-Einstromprofils (E/A), der Geschwindigkeit der Myokardbewegung (Tissue Doppler Imaging = TDI: E/e[‘]) und der Vorhofdimensionen (iLAV) diagnostiziert¹¹⁶ (Abbildung 9).

Es ist in beiden Gruppen eine homogene Verteilung der DD Grad II und III zu beobachten. Es zeigt sich eine geringfügig höhere Inzidenz höherer Grade diastolischer Dysfunktion unter POAF-PatientInnen. Die DD Grad I ist sowohl relativ als auch absolut häufiger unter SR-PatientInnen vertreten.

In der Untersuchung von Tsang et al. wurde nach einem mittleren Follow-up von ca. vier Jahren bei 9,5 % der PatientInnen Vorhofflimmern diagnostiziert.⁸³ Die Inzidenz stieg dabei je nach Schwere der diastolischen Dysfunktion stärker an. Mit durchschnittlich 3,75 Jahren liegt der Abstand zwischen OP und Untersuchungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit noch unter dem von Tsang et al. Jedoch war bei Tsang et al. zu diesem Zeitpunkt, abhängig von der Schwere der diastolischen Dysfunktion, bereits bei 8–20 % der ProbandInnen Vorhofflimmern aufgetreten.

Wir konnten die Ergebnisse von Tsang et al. nicht bestätigen. So ist bei insgesamt 27 % der POAF-PatientInnen eine diastolische Dysfunktion zu detektieren, bei der SR-Gruppe sind es 34 %. Schwere Formen der DD konnten hingegen nur bei jeweils einer Patientin/einem Patienten diagnostiziert werden. Dies stellt womöglich einen Grund dar, weshalb die DD in unseren Untersuchungen keinen großen Effekt auf die Detektion von permanentem AF hatte. Pillarisetti et al. untersuchten, welche Prädiktoren für die Evolution von paroxysmalem zu permanentem Vorhofflimmern herangezogen werden können. Dabei zeigten insbesondere große Vorhofmaße (OR: 1,46 CI: 1,05 - 2,04; p = 0,02) und Klappenerkrankungen (OR: 3,3 CI: 1,6 - 5; p = 0,001) eine hohe prädiktive Wertigkeit.¹³⁶ In unserer Studiengruppe ist das Progressionsrisiko von AF insbesondere aufgrund der großen linksatrialen Volumina als hoch einzustufen.¹³⁶ Das konnten auch

Tsang et al. zeigen, deren PatientInnen der AF-Gruppe im Mittel ein iLAV von 41 ± 13 ml/m² aufwiesen.⁷⁹

4.4.3 Elektrokardiografische Parameter zur Prädiktion von Vorhofflimmern

Wie bereits ausgeführt, erlaubt die Analyse von P-Wellen-Veränderungen oder Leitungsverzögerungen eine Alteration des Vorhofssubstrats zu detektieren.

Dilaveris und Aytemir et al. untersuchten die Güte der maximalen P-Wellen-Dauer und der P-Dispersion als Prädiktor für Vorhofflimmern. Aus ihren Ergebnissen geht hervor, dass eine PWD von ≥ 110 ms und eine P-Dispersion von ≥ 40 ms ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern anzeigen können.^{84,89}

Weiter ist der Literatur zu entnehmen, dass eine PWTF von $\geq 0,06$ mm·s einen hohen prädiktiven Wert für Vorhofflimmern und Mortalität aufweist.¹¹⁴ Auch die P-Wellen-Amplitude in Ableitung II und V1 kann für die Prädiktion von Vorhofflimmern herangezogen werden.⁹²

Die P-Wave-Peak-Time in V1 (PWPTV1) ist dagegen ein neuerer Marker für die Risikoabschätzung von paroxysmalem Vorhofflimmern. Eine verlängerte PWPT ist mit Vorhofflimmern assoziiert ($56,32 \text{ ms} \pm 8,26 \text{ ms}$; $p < 0,001$). Die PWPT ist dabei im Rahmen der Vorhersage von neu aufgetretenem Vorhofflimmern der PWTF überlegen.⁹³

Alle in der Literatur aufgeführten Parameter wurden in der Studienpopulation untersucht (Abbildung 14). Dilaveris et al. konnten zeigen, dass eine PWD ≥ 110 ms das Risiko, innerhalb eines Jahres paroxysmales Vorhofflimmern zu entwickeln, verdoppelt.⁸⁴ Bei Betrachtung der von Dilaveris et al. beschriebenen Schwelle von 110 ms, liegen die PatientInnen der SR-Kohorte im Durchschnitt unter dieser Grenze, POAF-PatientInnen darüber (121,12 ms). Dies könnte als Hinweis auf eine höhere Vulnerabilität gegenüber AF gewertet werden.

Mit der P-Dispersion und der P-Wave-Peak-Time verhält es sich genauso. Es besteht eine Verlängerung der P-Dispersion nach POAF, sodass von einer zunehmend inhomogenen Reizleitung auszugehen ist. Die Differenz präoperativ zu Follow-up im Gruppenvergleich unterstreicht die Bedeutung des POAF-Ereignisses für die Erregungsleitung der Atrien (Abbildung 18). Relativ gesehen ist die Zahl der PatientInnen mit einer Dispersion ≥ 40 ms und damit verbunden einem gesteigerten Risiko für Vorhofflimmern in der POAF-Gruppe höher.

Auch hinsichtlich der PWPT weisen PatientInnen der POAF-Kohorte eine signifikante Zunahme, als Ausdruck einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit, auf. Bei PatientInnen der SR-Gruppe war eine geringere Zunahme der PWPT nachzuweisen.

Als weiterer P-Wellen-Parameter kann die P-Wellen-Amplitude als Maß für langsame elektrische Überleitung und fehlgeleitete interatriale Erregungsausbreitung dienen.⁹⁶ Beide Faktoren spielen eine große Rolle beim Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern. Park et al. geben dabei eine Schwelle von $< 0,1$ mV als signifikant an. Auch unsere Kohorten zeigen dementsprechende Unterschiede. So ist bei 52 % der POAF-Gruppe eine Amplitude der P-Welle $< 0,1$ mV zu beobachten (Abbildung 15). Dies lässt Rückschlüsse auf Differenzen im Ausmaß der elektrischen und strukturellen Remodeling-Prozesse zwischen den beiden Gruppen zu.

Bereits in den präoperativen EKGs konnte hinsichtlich der P-Amplitude $< 0,1$ mV ein signifikanter Gruppenunterschied identifiziert werden (POAF: 53 % vs. SR: 31 %; $p = 0,033$), sodass eine bereits präoperativ erhöhte Vulnerabilität in der POAF-Kohorte angenommen werden kann.

Die Differenzen präoperativ zu Follow-up im Gruppenvergleich geben hingegen Hinweise darauf, dass infolge des POAF-Ereignisses Veränderungsprozesse angestoßen wurden, die die Vulnerabilität für AF erhöhen - unter SR-Patienten jedoch ausblieben (Abbildung 18).

Es wird deutlich, dass die isolierte Betrachtung eines einzelnen Wertes nicht ausreichen kann, um die Vulnerabilität für AF zu beurteilen. Darüber hinaus ist in der Literatur eine sehr heterogene Methodik im Hinblick auf die Detektion von Vorhofflimmern vorzufinden. So wurden bspw. PatientInnen mit bekannten AF-Episoden rekrutiert und deren P-Wellen analysiert.^{84,87,137} Häufig diente die Framingham-Kohorte als Testpopulation für EKG-Indizes.^{78,85} In der Regel fungierte ein 12-Kanal-EKG zur Detektion von AF. Bei dieser Methode besteht jedoch die Gefahr, paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern zu übersehen. Eine sicherere Detektion gelingt mittels implantierter Event-Recorder. Anhand dieser zuverlässigeren EKG-Daten analysierten Kreimer et al. Risikofaktoren für neu aufgetretenes Vorhofflimmern.⁹⁰ Es stellten sich dabei vier unabhängige Risikofaktoren als sensitiv heraus:

- Alter \geq 68 Jahre
- P-Wellen-Amplitude in II $<$ 0,1 mV
- PWTFV1 \leq -4000 μ V·ms
- fortgeschrittener interatrialer Block (aIAB)⁹⁰

Der fortgeschrittene interatriale Block dient in diesem Score erstmals als Parameter zur Detektion von interatrialen Leitungsverzögerungen infolge struktureller und elektrischer Remodeling-Prozesse. Unter physiologischen Bedingungen wird die Erregungsfront, um eine synchrone Systole zu gewährleisten, innerhalb kürzester Zeit vom rechten Atrium auf das linke Atrium übergeleitet. Dies geschieht zu großen Teilen über das Bachmann-Bündel. Störungen dieser Leitungsbündel resultieren in einer verlängerten Überleitungszeit und abnormer räumlicher Erregungsausbreitung. Im EKG äußern sie sich in Form von P-Wellen-Veränderungen.⁹⁴ Der fortgeschrittene interatriale Block wird von Ciuffo et al. als PWD $>$ 120 ms in Verbindung mit biphasischer P-Welle in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) definiert.⁹⁹

In den Untersuchungen von Kreimer et al. erlaubte die zuverlässige Detektion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern, Schlüsse von der Zahl der Risikofaktoren auf die tatsächliche Inzidenz zu ziehen. Eine zunehmende Zahl dieser unabhängigen Risikofaktoren war demnach mit einer höheren Inzidenz für neu aufgetretenes Vorhofflimmern assoziiert:

- null Risikofaktoren: $<$ 4 %
- ein Risikofaktor: 18 %
- zwei Risikofaktoren: 41 %
- drei oder vier Risikofaktoren: 70 %⁹⁰

In Tabelle 21 sind die Daten aufgeführt, die sich bei der Anwendung dieser Risikofaktoren auf unsere Studienpopulation ergaben. Abbildung 16 stellt die Summe der Risikofaktoren in Abhängigkeit der Zahl der Faktoren und der Gruppe dar.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Zahl der Risikofaktoren. Über die Hälfte (56 %) der POAF-PatientInnen zeigen drei bis vier Risikofaktoren und haben damit laut Kreimer et al. ein Risiko von 70 % in den nächsten zwei Jahren Vorhofflimmern zu entwickeln.⁹⁰ In der SR-Gruppe ist dies bei lediglich 6,7 % der Fall.

Angesichts der Zahl der Risikofaktoren, scheint in der SR-Gruppe das Risiko für AF bei über der Hälfte der PatientInnen zumindest bei 41 % zu liegen. Somit besteht innerhalb der gesamten Studienpopulation ein hohes Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln. Dies deckt sich mit den Aussagen von Burrage et al., die unter herzchirurgischen PatientInnen aufgrund ihrer Vorerkrankungen per se bereits ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern zeigen konnten.¹³ Ebenso passen die in der gesamten Studienpopulation vergrößerten Atrien zu diesen Befunden.

Zusammenfassend scheint das POAF-Ereignis elektrophysiologisch betrachtet einen relevanten Einfluss auf das atriale Substrat und die Vulnerabilität für Vorhofflimmern zu haben. Dies konnte anhand signifikanter Gruppenunterschiede präoperativ vs. Follow-up gezeigt werden.

4.4.4 Von vulnerablen Substrat zur Entwicklung von POAF

Wie Dobrev et al. beschreiben, bildet zunächst ein vulnerables Vorhofsubstrat die Grundlage für ein erhöhtes Reentry- und Ektopie-Risiko. Kommen nun perioperative Faktoren hinzu, wird die ‚Flimmerschwelle‘ überschritten und POAF ausgelöst (Abbildung 3).⁴²

Spielen einige Tage und Wochen später die operationsbedingten, kurzfristigen Faktoren keine Rolle mehr, wird die ‚Flimmerschwelle‘ nicht mehr erreicht. Das Vorhofsubstrat bleibt jedoch auf einem vulnerablen Niveau und alteriert altersabhängig weiter.³⁵ Dies würde die weitere Folgerung zulassen, dass POAF einen Prädiktor für ein vulnerables Substrat und damit für Vorhofflimmern darstellt und bei Auftreten die Notwendigkeit einer zeitnahen Adressierung der Risikofaktoren impliziert. In Abbildung 19 sind diese Zusammenhänge illustriert.

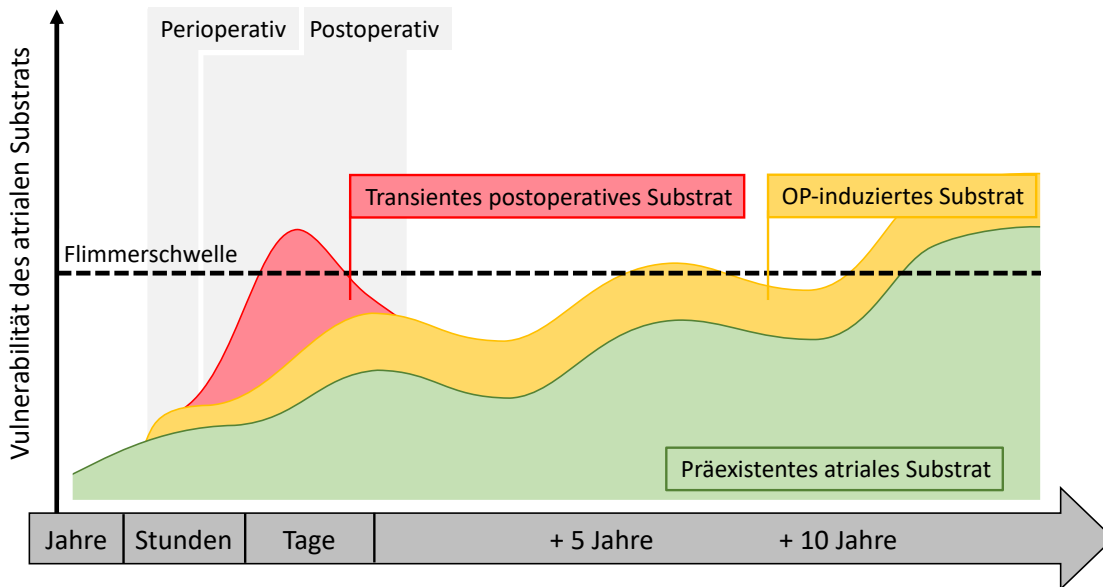


Abbildung 19: Einfluss von POAF auf das atriale Substrat, eigene Darstellung nach Dobrev et al. (2019)

So verfügt jeder Patient und jede Patientin über ein Vorhofsubstrat, das je nach Lebensstil und Risikofaktoren stetig Anpassungs- und Umbauprozessen unterliegt. Unter dem Einfluss von perioperativen Alterationen kann es dabei akut zu einem Überschreiten der Flimmerschwelle und damit zu POAF kommen. Ein Übertreten der Schwelle ist daher abhängig von der Substratgrundlage, die PatientInnen präoperativ präsentieren.

Die Alterationen im Rahmen der Operation sind hingegen in der Lage, das Vorhofsubstrat proarrhythmogen zu verändern, sodass der Eingriff selbst das Risiko, früher AF zu entwickeln, erhöht. Die deutlichen Gruppenunterschiede der EKG-Parameter zwischen den Studiengruppen stützen diese These. POAF kann als Hinweis dienen, dass es bereits präoperativ zu einer starken Veränderung der Atrien gekommen ist.

Der Ansatz von ‚Upstream-Therapies‘ zur Verlangsamung oder Umkehrung des Remodeling-Prozesses wird zukünftig einen noch höheren Stellenwert einnehmen.

4.5 Präoperative Prädiktoren für die Vulnerabilität für POAF

4.5.1 Scores zur Prädiktion von POAF

Cameron et al. untersuchten den CHA₂DS₂-VASc-Score, den Atrial Fibrillation Risk Index und den POAF-Score bezüglich ihrer Fähigkeit, POAF zu prognostizieren. Den höchsten ROC-Wert (Receiver operating characteristic) erzielte dabei der POAF-Score mit 0,651 (CI: 0,621 – 0,681). Daher wurde dieser von Cameron als nützlichster Score

zur Prädiktion von POAF hervorgehoben.⁷⁷ Je höher der Score, desto häufiger konnte POAF diagnostiziert werden. Der CHA₂DS₂-VASc-Score und AF Risk Index schnitten mit 0,593 bzw. 0,563 schlechter ab.

In unserer Studiengruppe wiesen die PatientInnen im CHA₂DS₂-VASc-Score kaum Differenzen auf (POAF: 3,78 ± 1,26 vs. SR: 3,71 ± 1,08; p = 0,788). Der AF Risk Index zeigte hingegen tendenziell höhere Werte auf Seiten der POAF-Gruppe (POAF: 2,2 vs. SR: 2,09; p = 0,319). In der POAF-Gruppe ergaben sich im POAF-Score durchschnittlich 15 % höhere Werte als in der SR-Gruppe (POAF: 1,82 ± 0,98 vs. SR: 1,58 ± 1,14; p = 0,388) und damit ein höheres Risiko für POAF. Dies deckt sich wiederum mit den Erkenntnissen von Cameron et al., die nur einen marginalen Nutzen aus den aktuellen POAF-Scores ziehen konnten.⁷⁷

4.5.2 Elektrokardiografische Parameter zur Prädiktion von POAF

Gu et al. analysierten erstmals Prädiktoren für POAF nach Herzoperationen in präoperativen EKGs.¹³⁸ Sie beschrieben, dass PatientInnen mit POAF präoperativ über signifikant längere PWD (p = 0,006), PR-Intervalle (p = 0,014) und eine längere QRS-Dauer (p = 0,003) verfügten.¹³⁸ Aus ihren Untersuchungen gingen folgende Faktoren zur Risikostratifizierung von Vorhofflimmern hervor:

- QRS-Dauer > 118 ms
- PR-Intervall > 192 ms
- P-Wellen-Dauer > 120 ms
- Linksatriale Vergrößerung (PWD > 120 ms & PWTFV1 > 40 mm·ms)

Für jeweils einen bis zur Kombination aus vier dieser Faktoren wurde ein Risiko für POAF von 27 %, 55 %, 76 % bis zu 87 % angeführt.¹³⁸

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse dargestellt, nachdem die Kriterien von Gu et al. auf die präoperativen EKGs dieser Kohorte angewandt wurden. Abbildung 12 zeigt die aufsummierten Risikofaktoren für die präoperative Population. Es fällt auf, dass die beiden Gruppen hinsichtlich der Zahl der Risikofaktoren homogen erscheinen. Ausschließlich in der Kategorie ‚3 Risikofaktoren‘ sind deutlich mehr PatientInnen der POAF-Kohorte vertreten und zeigen damit im präoperativen EKG ein höheres Risiko für POAF. Erwartungsgemäß sollten die PatientInnen mit einer großen Zahl an

Risikofaktoren mehrheitlich in der POAF-Kohorte zu finden sein. Die Ergebnisse von Gu et al. decken sich daher nicht mit unseren.

Wir berechneten darüber hinaus für verschiedene P-Wellen Parameter die Wahrscheinlichkeit eines linearen Zusammenhangs mit dem POAF-Ereignis. Die unabhängigen Variablen aIAB und P-Amplitude $< 0,1$ mV zeigten schließlich in der logistischen Regression einen signifikanten Einfluss. Da das Bestimmtheitsmaß jedoch mit 0,11 sehr gering ist, können mit Hilfe dieser Parameter allein kaum Vorhersagen getroffen werden.

Wie bereits von Cameron et al. angedeutet, wäre ein Score aus der Kombination mehrerer einfach klinisch zu erhebenden Kriterien aus EKG, Echo und Patientencharakteristika notwendig, um postoperative Flimmerereignisse zuverlässiger vorherzusagen.

4.6 Limitationen der Arbeit

Die Methodik der Arbeit zur Diagnostik von AF erlaubte zum Untersuchungszeitpunkt keine kontinuierliche ununterbrochene Kontrolle des Herzrhythmus. Vorhofflimmern ist hingegen dadurch gekennzeichnet, dass es häufig zunächst temporär als paroxysmales, anschließend über persistierendes in permanentes AF übergeht. Die Methodik war daher einzig für die Detektion von permanentem Vorhofflimmern geeignet. Für eine genauere Aussage wären weitere Follow-up-Untersuchungen notwendig. Exaktere Ergebnisse hinsichtlich der Detektion von AF könnte eine Implantation von Event-Recordern liefern.

Die Echokardiografie wurde präoperativ und im Follow-up von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Da es bei der Echokardiografie zu mitunter starken untersucherabhängigen Differenzen kommen kann, müssen die erhobenen Werte zurückhaltend beurteilt werden.

Im ‚Propensity Score Matching‘ kann nur eine begrenzte Zahl von Parametern zur Paarbildung herangezogen werden. Parameter, nach denen nicht gematcht wurde (LDL, Betablockertherapie, etc.), können so konfundierend wirken.

Aufgrund der hohen Mortalität in der Kohorte wurde die ProbandInnenzahl und damit die statistische Sicherheit der Erkenntnisse teilweise reduziert. Insbesondere in der POAF-Gruppe war die Sterblichkeit sehr hoch, sodass nur ein heterogenes Follow-up mit reduzierter PatientInnenzahl möglich war. Weiter blieben durch die hohe Mortalität gegebenenfalls Flimmerereignisse unentdeckt.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Wir konnten in unserer Untersuchung eine erhöhte Mortalität und Inzidenz für Vorhofflimmern unter POAF-PatientInnen feststellen. Bei genauer Betrachtung der EKG-Parameter, konnten wir sowohl im Follow-up als auch im Vergleich präoperativ zu Follow-up deutliche Gruppenunterschiede erkennen.

Zusammenfassend lässt sich daher postulieren, dass POAF einen erheblichen Einfluss auf das weitere Leben der PatientInnen hat. Es erhöht die Mortalität, die Morbidität und perpetuiert insbesondere die Ausbildung eines vulnerablen Vorhofsubstrats mit einem in der Folge erhöhten Risiko AF im Verlauf zu entwickeln. Der Fokus künftiger

Forschungsbemühungen sollte daher auf der Identifikation von RisikopatientInnen für POAF liegen. RisikopatientInnen sollten ‚upstream-therapies‘ angeboten werden, um mögliche reversible Substratalterationen frühzeitig zu adressieren. Von zentraler Bedeutung ist dabei eine breite Verfügbarkeit und kostengünstige Anwendung möglicher Screeningmethoden. Die Analyse von P-Wellen-Parametern können einen wertvollen Beitrag dazu leisten.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Postoperatives Vorhofflimmern (POAF) ist eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen. In dieser Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss POAF auf die Lebensqualität, die Morbidität und die Mortalität hat und ob der Einfluss von POAF auf das atriale Substrat mittels einfacher Prädiktoren abgeschätzt werden kann.

Methoden: Von 212 PatientInnen, die zwischen Juni 2016 und August 2017 in Gießen herzchirurgisch operiert wurden, entwickelten 50 PatientInnen POAF. Mittels Propensity-Score-Matching wurden jeweils eine SR- und eine POAF-Kohorte á 45 PatientInnen generiert. Es wurden Daten präoperativ und nach 45 Monaten im Rahmen einer Follow-up Untersuchung erhoben. Dabei wurde mittels Fragebögen die Lebensqualität erfasst, Vitalparameter und EKG erfasst, transthorakale Echokardiografie sowie ein 6-Minuten Gehstest durchgeführt und Blutwerte erhoben.

Ergebnisse: Von den 90 einbestellten PatientInnen waren bereits 21 (POAF: 13 vs. SR: 8; $p = 0,213$) verstorben, fünf (6 %) lehnten eine Untersuchung ab. Keine/r der untersuchten PatientInnen zeigte zum Follow-up Vorhofflimmern. Bei neun PatientInnen (POAF: 6 vs. SR: 3; $p = 0,285$) wurden zurückliegende Flimmerereignisse dokumentiert. Im SF-12 schnitten beide Kohorten im Vergleich zur altersentsprechenden Norm im MCS geringfügig schlechter ab ($p = 0,284$). Die Mortalität war in der POAF-Gruppe 63 % höher ($p = 0,213$). In den EKGs offenbarten sich Unterschiede insbesondere bei der PWD ($p = 0,052$), der P-Amplitude ($p = 0,087$) und der P-Dispersion ($p = 0,167$). In der POAF-Gruppe konnte präoperativ vs. Follow-up in der PWD ($p = 0,159$), der P-Dispersion ($p = 0,289$) und der PWPT ($p = 0,037$) eine Verlängerung der Reizleitung festgestellt werden. Die Differenzen präoperativ zu Follow-up waren zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich (PWD: $p = 0,034$; P-Dispersion: $p = 0,059$; P-Amplitude: $p = 0,048$).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass POAF einen Einfluss auf die Mortalität und die Morbidität hat. Auf die Lebensqualität hat das postoperative Flimmerereignis hingegen nur geringe Auswirkungen. Wie sich in zahlreichen P-Wellen-Indizes zeigte, stellt POAF insbesondere in Bezug auf die Vulnerabilität des atrialen Substrats einen signifikanten Progressionsfaktor dar. P-Wellen-Parameter können dazu beitragen das atriale Substrat zu beurteilen und POAF-Risikopatienten zu identifizieren.

6 Abstract

Introduction: Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common complication after cardiac surgery. This study investigated the impact of POAF on quality of life, morbidity and mortality and whether the impact of POAF on the atrial substrate can be assessed using simple predictors.

Methods: Of 212 patients who underwent cardiac surgery in Giessen between June 2016 and August 2017, 50 patients developed POAF. Propensity score matching was used to generate an SR and a POAF cohort of 45 patients each. Data was collected preoperatively and after 45 months as part of a follow-up study. Quality of life was assessed using questionnaires, vital signs and ECG were recorded, transthoracic echocardiography and a 6-minute walk test were performed and blood samples were taken.

Results: Of the 90 patients invited, 21 (POAF: 13 vs. SR: 8; $p = 0.213$) had already died and five (6 %) refused to be examined. None of the patients examined showed atrial fibrillation at follow-up. In nine patients (POAF: 6 vs. SR: 3; $p = 0.285$), past fibrillation events were documented. In the SF-12, both cohorts performed slightly worse in the MCS compared to the age-matched norm ($p = 0.284$). Mortality was 63% higher in the POAF group ($p = 0.213$). The ECGs revealed differences particularly in PWD ($p = 0.052$), P-amplitude ($p = 0.087$) and P-dispersion ($p = 0.167$). In the POAF group, a prolongation of conduction was observed preoperatively vs. follow-up in PWD ($p = 0.159$), P-dispersion ($p = 0.289$) and PWPT ($p = 0.037$). The differences between preoperative and follow-up were significantly higher among POAF patients (PWD: $p = 0.034$; P-dispersion: $p = 0.059$; P-amplitude: $p = 0.048$).

Conclusion: To summarize, POAF has an impact on mortality and morbidity. However, postoperative fibrillation has only a minor effect on quality of life. As shown in numerous P-wave indices, POAF represents a significant progression factor particularly with regard to the vulnerability of the atrial substrate. P-wave parameters can contribute to assessing the atrial substrate and identifying patients at risk of POAF.

7 Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 minute walk test
A4CH	Apical four chamber view
A5CH	Apical five chamber view
ACB	Aortocoronary bypass
ACC	American College of Cardiology
AF	Atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
aIAB	Advanced interatrial block
AKE	Aortenklappenersatz
AoW	Aortenwurzel
AP	Aktionspotenzial
ASE	American Society of Echocardiography
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
BMI	Body mass index
CABG	Coronary artery bypass graft
CHARGE	Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology
COPD	Chronic obstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous-wave doppler
DD	Diastolische Dysfunktion
EACI	European Association of Cardiovascular Imaging
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
EHRA	European Hearth Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High density lipoprotein
HRS	Heart Rhythm Society
iLAV	Indexed left atrial volume
LAArea	Left atrial area
LADmax	Maximaler linksatrialer Durchmesser
LAV	linksatriales volumen
LDL	Low density lipoprotein
LVEDA	Left ventricular enddiastolic area
LVEDD	Left ventricular enddiastolic diameter

LVEDV	Left ventricular enddiastolic volume
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESA	Left ventricular endsystolic area
LVESD	Left ventricular endsystolic diameter
LVESV	Left ventricular endsystolic volume
LVOT	Left ventricular outflow tract
MCS	Mental components summary
NCX	Natrium calcium exchanger
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
PCS	Physical components summary
PDI	Pain disability index
PLAX	Parasternal long axis view
POAF	Postoperative atrial fibrillation
PP	Posterior pericardiotomy
PSAX	Parasternal short axis view
PW-Doppler	Pulsed wave doppler
PWD	P wave duration
PWPT	P wave peak time
PWPTV1	P wave peak time in V1
PWTFV1	P wave terminal force in V1
RAArea	Right atrial area
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAVol	Right atrial volume
RFCA	Radiofrequency catheter ablation
ROC	Receiver operating characteristic
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SF-12	Short-Form-12
SF-36	Short-Form-36
SOEP	Sozio-ökonomischer Panel
SOLAECE	Sociedad Latino Americana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología
SR	Sinusrhythmus
TAPSE	Tricuspid anular plain systolic excursion
VCI	Vena cava inferior
VTI	Velocity time integral

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AF-Mechanismen nach Nattel et al. (2017)	5
Abbildung 2: Entstehung von AF (= Vorhofflimmern) über die Progression des atrialen Substrats in Anlehnung an Al-Kaisey et al. (2020).....	6
Abbildung 3: Pathogenese von POAF nach Dobrev et al. (2019)	10
Abbildung 4: Darstellung der Aktionspotenziale von frühen und verzögerten Nachdepolarisationen nach Heijman et al. (2014)	12
Abbildung 5: Veranschaulichung der Zeitpunkte der Datenerfassung relativ zur OP betrachtet (POAF = postoperatives Vorhofflimmern)	20
Abbildung 6: Selektionsprozess der Studienpopulation; (SR = Sinusrhythmus, POAF = postoperatives Vorhofflimmern)	21
Abbildung 7: Illustration der Analyse von P-Wellen im EKG	23
Abbildung 8: Echokardiographie – Schnitte mit Ermittlung der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), LAV (linksatriales Volumen), E/A, E/e'	26
Abbildung 9: Kriterien zur echokardiographischen Evaluation der diastolischen Dysfunktion nach Nagueh et al. (2016) ¹¹⁶ (iLAV: indexiertes linksatriales Volumen)..	27
Abbildung 10: Krankenhaustage (in Tagen) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	31
Abbildung 11: Intensivtherapiedauer (in Stunden) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	32
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der präoperativ erhobenen Risikofaktoren nach Gu et al. in absoluten Zahlen (n) im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	36
Abbildung 13: Indexiertes linksatriales Volumen (iLAV) im Gruppenvergleich zum Follow-up (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus)	43
Abbildung 14: P-Wellen-Indices im Gruppenvergleich zum Follow-up (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	45
Abbildung 15: Absolute Häufigkeit (n) der P-Amplitude <0,1mV und des ‚Advanced Interatrial Block‘ im Gruppenvergleich zum Follow-up (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	46
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Zahl der Risikofaktoren im Gruppenvergleich zu Follow-up (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	47

Abbildung 17: Veränderungen der P-Wellen-Indices präoperativ zu Follow-up im Gruppenvergleich (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus, PWPTV1 = P-Wave-peak-time in V1).....	48
Abbildung 18: Differenz der präoperativen EKG-Parameter zu Follow-up im Gruppenvergleich, blauen Linien markieren jeweils Nullpunkt (POAF = postoperatives Vorhofflimmern, SR = Sinusrhythmus).....	49
Abbildung 19: Einfluss von POAF auf das atriale Substrat, eigene Darstellung nach Dobrev et al. (2019)	62

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Items der CHA2DS2-VASc und CHARGE-AF Risikoscores.....	13
Tabelle 2: Kriterien des Atrial Fibrillation Index und POAF-Score zur präoperativen Prädiktion von POAF.....	14
Tabelle 3: Literaturübersicht EKG-Parameter zur Prädiktion von AF.....	15
Tabelle 4: Matchingparameter vor und nach Propensity score matching; (SR: Sinusrhythmus), (POAF: postoperatives Vorhofflimmern, LA: linkes Atrium).....	29
Tabelle 5: Charakteristika der präoperativen Studienpopulation.....	29
Tabelle 6: Krankenhaus- und therapieassoziierte Charakteristika der Studienpopulation.....	30
Tabelle 7: Charakteristika der PatientInnen im Follow-up nach Gruppen	33
Tabelle 8: EKG-Parameter zum Zeitpunkt vor der OP.....	34
Tabelle 9: Präoperative Risikofaktoren für POAF nach Studiengruppen nach den Kriterien von Gu et al.	35
Tabelle 10: Präoperativ erhobene Echoparameter im Gruppenvergleich	37
Tabelle 11: Präoperativ erhobene Risikoscores für Vorhofflimmern und POAF im Gruppenvergleich.....	37
Tabelle 12: Dokumentierte Flimmerepisoden nach Gruppen im Follow-up	38
Tabelle 13: Im Follow-up erhobene Risikoscores für Vorhofflimmern nach Studiengruppen ...	38
Tabelle 14: Verstorbene PatientInnen im Gruppenvergleich.....	39
Tabelle 15: Mortalität in Altersgruppen nach Studiengruppen.....	39
Tabelle 16: PCS, MCS und Differenzen nach SF-12 zur Norm im Gruppenvergleich zu Follow-up nach Nübling et al. ¹¹⁸	41
Tabelle 17: PCS und MCS nach SF-12 im Vergleich zur altersentsprechenden Norm nach Nübling et al. ¹¹⁸	41
Tabelle 18: Echokardiographisch erhobene Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up im Gruppenvergleich.....	42
Tabelle 19: Schweregrade der diastolischen Dysfunktion nach Studiengruppen zum Follow-up	43
Tabelle 20: EKG-Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up	44
Tabelle 21: Häufigkeit der Risikofaktoren in den Studiengruppen nach Kreimer et al. zum Follow-up.....	46

10 Literaturverzeichnis

1. Go, A. S. *et al.* Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *Jama* **285**, 2370 (2001).
2. Miyasaka, Y. *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* **114**, 119–125 (2006).
3. Krijthe, B. P. *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* **34**, 2746–2751 (2013).
4. Schnabel, R. B. *et al.* Refined atrial fibrillation screening and cost-effectiveness in the German population. *Heart* 1–7 (2021) doi:10.1136/heartjnl-2020-318882.
5. Ringborg, A. *et al.* Costs of atrial fibrillation in five European countries: Results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* **10**, 403–411 (2008).
6. Chugh, S. S. *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).
7. Lippi, G., Sanchis-Gomar, F. & Cervellin, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* **16**, 217–221 (2021).
8. Chung, M. K. *et al.* Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* **75**, 1689–1713 (2020).
9. Flaker, G. C. *et al.* Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* **149**, 657–663 (2005).
10. Page, R. L. *et al.* Asymptomatic or ‘silent’ atrial fibrillation frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* **107**, 1141–1145 (2003).
11. Boriani, G. *et al.* *Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry*. *American Journal of Medicine* vol. 128 (Elsevier Ltd, 2015).
12. Fauchier, L. *et al.* Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med* **129**, 1278–1287 (2016).
13. Burrage, P. S., Low, Y. H., Campbell, N. G. & O’Brien, B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep* **9**, 174–193 (2019).
14. Funk, M., Richards, S. B., Desjardins, J., Bebon, C. & Wilcox, H. Incidence,

- timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Crit Care* **12**, 424–33; quiz 434–5 (2003).
15. Lee, J. K. *et al.* Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: A prospective, randomized pilot study. *Am Heart J* **140**, 871–877 (2000).
 16. Mathew, J. P. *et al.* A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *J Am Med Assoc* **291**, 1720–1729 (2004).
 17. Lapar, D. J. *et al.* Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* **98**, 527–533 (2014).
 18. Almassi, G. H. *et al.* Postoperative atrial fibrillation impacts on costs and one-year clinical outcomes: The veterans affairs randomized on/off bypass trial. *Ann Thorac Surg* **99**, 109–114 (2015).
 19. Kosmidou, I. *et al.* New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol* **71**, 739–748 (2018).
 20. Helgadóttir, S., Sigurdsson, M. I., Ingvarsdóttir, I. L., Arnar, D. O. & Gudbjartsson, T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg* **7**, 1 (2012).
 21. Ahlsson, A., Fengsrud, E., Bodin, L. & Englund, A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* **37**, 1353–1359 (2010).
 22. Thorén, E. *et al.* Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin Res Cardiol* **109**, 1232–1242 (2020).
 23. Lee, S. H. *et al.* New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J* **167**, (2014).
 24. Bramer, S. *et al.* Does new-onset postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting affect postoperative quality of life? *J Thorac Cardiovasc Surg* **146**, 114–118 (2013).
 25. Calkins, H. *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **14**, e275–e444 (2017).
 26. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

- developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**, 2893–2962 (2016).
27. Charitos, E. I., Pürerfellner, H., Glotzer, T. V. & Ziegler, P. D. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: Insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* **63**, 2840–2848 (2014).
 28. Potpara, T. S. *et al.* The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* **121**, 270–278 (2021).
 29. Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* **415**, 219–26 (2002).
 30. Ferrari, R. *et al.* An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol* **203**, 22–29 (2016).
 31. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T. & Nattel, S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation* **124**, 2264–2274 (2011).
 32. Nattel, S. & Dobrev, D. Controversies about Atrial Fibrillation Mechanisms: Aiming for Order in Chaos and Whether it Matters. *Circ Res* **120**, 1396–1398 (2017).
 33. Haissaguerre, M. *et al.* Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol* **594**, 2387–2398 (2016).
 34. van der Does, L. J. M. E., Kik, C., Bogers, A. J. J. C., Allesie, M. A. & de Groot, N. M. S. Dynamics of Endo- and Epicardial Focal Fibrillation Waves at the Right Atrium in a Patient With Advanced Atrial Remodelling. *Can J Cardiol* **32**, 1260.e19-1260.e21 (2016).
 35. Goette, A. *et al.* EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Hear Rhythm* **14**, e3–e40 (2017).
 36. Nalliah, C. J., Sanders, P., Kottkamp, H. & Kalman, J. M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* **37**, 1565–1572 (2016).
 37. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S. & Dobrev, D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* **114**, 1483–1499 (2014).
 38. Al-Kaisey, A. M., Parameswaran, R. & Kalman, J. M. Atrial fibrillation structural

- substrates: Aetiology, identification and implications. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* **9**, 113–120 (2020).
39. Lau, D. H. *et al.* Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *Eur Heart J* **37**, 1573–1581 (2016).
 40. de Luna, A. B. *Clinical Arrhythmology*. *Clinical Arrhythmology* (2011). doi:10.1002/9781444391749.
 41. Rezaei, Y. *et al.* *Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies*. *American Journal of Cardiovascular Drugs* vol. 20 (Springer International Publishing, 2020).
 42. Dobrev, D., Aguilar, M., Heijman, J., Guichard, J. B. & Nattel, S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* **16**, 417–436 (2019).
 43. Greenberg, J. W., Lancaster, T. S., Schuessler, R. B. & Melby, S. J. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: A persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg* **52**, 665–672 (2017).
 44. Zacharias, A. *et al.* Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* **112**, 3247–3255 (2005).
 45. Echahidi, N., Pibarot, P., O’Hara, G. & Mathieu, P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* **51**, 793–801 (2008).
 46. Steinberg, B. A. *et al.* Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: Insights from the society of thoracic surgeons CAPS-Care atrial fibrillation registry. *Clin Cardiol* **37**, 7–13 (2014).
 47. Shen, J. *et al.* The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* **141**, 559–70 (2011).
 48. Yadava, M., Hughey, A. B. & Crawford, T. C. Postoperative Atrial Fibrillation. Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Fail Clin* **12**, 299–308 (2016).
 49. Akintoye, E., Sellke, F., Marchioli, R., Tavazzi, L. & Mozaffarian, D. Factors associated with postoperative atrial fibrillation and other adverse events after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **155**, 242-251.e10 (2018).
 50. Nattel, S., Burstein, B. & Dobrev, D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation.

- Circ Arrhythmia Electrophysiol* **1**, 62–73 (2008).
51. Dobrev, D. Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. *Herz* **31**, 108–112 (2006).
 52. Everett, T. H. *et al.* Electrical, Morphological, and Ultrastructural Remodeling and Reverse Remodeling in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* **102**, 1454–1460 (2000).
 53. Hertervig, E. J., Yuan, S., Carlson, J., Kongstad-Rasmussen, O. & Olsson, S. B. Evidence for electrical remodelling of the atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. A study using the monophasic action potential recording technique. *Clin Physiol Funct Imaging* **22**, 8–12 (2002).
 54. Kostin, S. *et al.* Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* **54**, 361–379 (2002).
 55. Galea, R. *et al.* Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: Cause or effect? *Texas Hear Inst J* **41**, 461–468 (2014).
 56. De Sisti, A. *et al.* Evaluation of time course and predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* **37**, 345–355 (2014).
 57. Goette, A. *et al.* Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* **54**, 390–396 (2002).
 58. Ishii, Y., Schuessler, R. B., Gaynor, S. L., Hames, K. & Damiano, R. J. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* **153**, 1357–1365 (2017).
 59. Sirish, P. *et al.* Molecular Mechanisms and New Treatment Paradigm for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* **9**, 1–13 (2016).
 60. Kramer, P. A. *et al.* Decreased Bioenergetic Health Index in monocytes isolated from the pericardial fluid and blood of post-operative cardiac surgery patients. *Biosci Rep* **35**, 1–10 (2015).
 61. Kramer, P. A. *et al.* Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest* **95**, 132–41 (2015).
 62. Suleiman, M. S., Zacharowski, K. & Angelini, G. D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: The importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol* **153**, 21–33 (2008).
 63. Jeong, E.-M. *et al.* Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol* **52**, 454–63 (2012).

64. Levy, M. N. Brief Reviews. *Circ Res* **29**, 437–445 (1971).
65. Tselentakis, E. V., Woodford, E., Chandy, J., Gaudette, G. R. & Saltman, A. E. Inflammation Effects on the Electrical Properties of Atrial Tissue and Inducibility of Postoperative Atrial Fibrillation. *J Surg Res* **135**, 68–75 (2006).
66. Kalman, J. M. *et al.* Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Is Associated With Sympathetic Activation. *Ann Thorac Surg* **4975**, 1709–15 (1995).
67. Zuo, M. L. *et al.* The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol* **37**, 47–54 (2013).
68. Chao, T. F. *et al.* Associations among the CHADS 2 score, atrial substrate properties, and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **8**, 1155–1159 (2011).
69. Kiedrowicz, R. M., Wielusiński, M., Wojtarowicz, A. & Kaźmierczak, J. Atrial fibrillation risk scores to evaluate left atrial substrate based on voltage analysis in long-standing persistent type of arrhythmia. *Kardiol Pol* **79**, 525–530 (2021).
70. Alonso, A. *et al.* Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* **2**, 1–11 (2013).
71. Christophersen, I. E. *et al.* A comparison of the CHARGE–AF and the CHA2DS2–VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* **178**, 45–54 (2016).
72. Shulman, E. *et al.* Validation of the Framingham Heart Study and CHARGE-AF Risk Scores for Atrial Fibrillation in Hispanics, African-Americans, and Non-Hispanic Whites. *Am J Cardiol* **117**, 76–83 (2016).
73. Pfister, R. *et al.* Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. *Eur J Prev Cardiol* **22**, 932–939 (2015).
74. Kolek, M. J. *et al.* Evaluation of a prediction model for the development of atrial fibrillation in a repository of electronic medical records. *JAMA Cardiol* **1**, 1007–1013 (2016).
75. El-Chami, M. F. *et al.* Prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac revascularization surgery. *Am J Cardiol* **110**, 649–654 (2012).
76. Mariscalco, G. *et al.* Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc* **3**, 1–9 (2014).

77. Cameron, M. J. *et al.* Prospective External Validation of Three Preoperative Risk Scores for Prediction of New Onset Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Anesth Analg* **126**, 33–38 (2018).
78. Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J. & Levy, D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* **89**, 724–730 (1994).
79. Tsang, T. S. M. *et al.* Left atrial volume: Important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* **76**, 467–475 (2001).
80. Osranek, M. *et al.* Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. A Prospective Study. *J Am Coll Cardiol* **48**, 779–786 (2006).
81. Marchese, P. *et al.* Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting nonvalvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: A prospective study. *Echocardiography* **29**, 276–284 (2012).
82. Karimi, A. *et al.* Left atrial size; A missing component in scoring systems for predicting atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Acta Cardiol Sin* **36**, 456–463 (2020).
83. Tsang, T. S. M. *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* **40**, 1636–1644 (2002).
84. Dilaveris, P. E. *et al.* Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* **135**, 733–738 (1998).
85. Magnani, J. W. *et al.* P-wave indices, distribution and quality control assessment (from the Framingham Heart Study). *Ann Noninvasive Electrocardiol* **15**, 77–84 (2010).
86. Soliman, E. Z. *et al.* Reference ranges of PR duration and P-wave indices in individuals free of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Electrocardiol* **46**, 702–706 (2013).
87. Salah, A., Zhou, S., Liu, Q. & Yan, H. P wave indices to predict atrial fibrillation recurrences post pulmonary vein isolation. *Arq Bras Cardiol* **101**, 519–27 (2013).
88. Nielsen, J. B. *et al.* P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* **12**, 1887–1895 (2015).
89. Aytemir, K. *et al.* P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* **23**, 1109–1112 (2000).

90. Kreimer, F., Aweimer, A., Pflaumbaum, A., Mügge, A. & Gotzmann, M. Impact of P-wave indices in prediction of atrial fibrillation—Insight from loop recorder analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **26**, 1–9 (2021).
91. Macfarlane, P. W. *et al.* The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace* **13**, 634–639 (2011).
92. Yoshizawa, T. *et al.* Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG. *Int Heart J* **55**, 422–427 (2014).
93. Yıldırım, E. *et al.* Relationship between paroxysmal atrial fibrillation and a novel electrocardiographic parameter P wave peak time. *J Electrocardiol* **57**, 81–86 (2019).
94. German, D. M., Kabir, M. M., Dewland, T. A., Henrikson, C. A. & Tereshchenko, L. G. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **21**, 20–29 (2016).
95. Aizawa, Y., Watanabe, H. & Okumura, K. Electrocardiogram (ECG) for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation: An Overview. *J Atr Fibrillation* **10**, 1724 (2017).
96. Park, J.-K. *et al.* Low P-wave amplitude (<0.1 mV) in lead I is associated with displaced inter-atrial conduction and clinical recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace* **18**, 384–91 (2015).
97. Smith, J. W. *et al.* PR-Interval Components and Atrial Fibrillation Risk (From the Atherosclerosis Risk In Communities Study). *Am J Cardiol* **176**, 100–106 (2016).
98. Kawano, S., Hiraoka, M. & Sawanobori, T. Electrocardiographic features of P waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J* **29**, 57–67 (1988).
99. Ciuffo, L. *et al.* Association between interatrial block, left atrial fibrosis, and mechanical dyssynchrony: Electrocardiography-magnetic resonance imaging correlation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **31**, 1719–1725 (2020).
100. Steinberg, J. S. *et al.* Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* **88**, 2618–2622 (1993).
101. Flaatten, H. Mental and physical disorders after ICU discharge. *Curr Opin Crit Care* **16**, 510–515 (2010).
102. Kaw, R. *et al.* Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **141**, 1305–1312 (2011).
103. Swinkels, B. *et al.* What can we learn from the past by means of very long-term

- follow-up after aortic valve replacement? *J Clin Med* **10**, (2021).
104. Mariscalco, G. & Engström, K. G. Postoperative Atrial Fibrillation Is Associated With Late Mortality After Coronary Surgery, but Not After Valvular Surgery. *Ann Thorac Surg* **88**, 1871–1876 (2009).
 105. Herlitz, J. *et al.* The feeling of loneliness prior to coronary artery bypass grafting might be a predictor of short- and long-term postoperative mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **16**, 120–125 (1998).
 106. Thrall, G., Lane, D., Carroll, D. & Lip, G. Y. H. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* **119**, (2006).
 107. Howes, C. J. *et al.* Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* **6**, 23–29 (2001).
 108. Erdogan, A. *et al.* Quality-of-life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation: Results of long-term follow-up. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* **26**, 678–684 (2003).
 109. Aliot, E., Botto, G. L., Crijns, H. J. & Kirchhof, P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: How to assess it and how to improve it. *Europace* **16**, 787–796 (2014).
 110. McCabe, P. J. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: The state of the science. *J Cardiovasc Nurs* **25**, 40–51 (2010).
 111. Lönnerholm, S. *et al.* Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* **101**, 2607–2611 (2000).
 112. Doering, L. V., Chen, B., McGuire, A., Bodán, R. C. & Irwin, M. R. Persistent Depressive Symptoms and Pain after Cardiac Surgery. *Psychosom Med* **76**, 437–444 (2014).
 113. Rasmussen, M. U. *et al.* P-wave indices as predictors of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **25**, 1–9 (2020).
 114. Eranti, A. *et al.* Prevalence and prognostic significance of abnormal P terminal force in lead V1 of the ECG in the general population. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* **7**, 1116–1121 (2014).
 115. Ware Jr, J. E. SF-12 OrthoToolKit. <https://orthotoolkit.com/sf-12/> (2022).
 116. Nagueh, S. F. *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **29**, 277–314 (2016).

117. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* **112**, 2735–52 (2005).
118. Nübling, M., Andersen, H. H. & Mühlbacher, A. *Entwicklung eines Verfahrens zur Berechnung der körperlichen und psychischen Summenskalen auf Basis der SOEP - Version des SF 12 (Algorithmus)*. https://www.diw.de/documents/publikationen/73/diw_01.c.44987.de/diw_datado_c_2006-016.pdf (2006).
119. Karmakar, M. K. & Ho, A. M. H. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* **14**, 345–52 (2004).
120. Mailis, A., Umana, M. & Feindel, C. M. Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* **69**, 1455–1458 (2000).
121. Bawany, F. I., Khan, M. S., Khan, A. & Hussain, M. Skeletonization Technique in Coronary Artery Bypass Graft Surgery Reduces the Postoperative Pain Intensity and Disability Index. *J Card Surg* **29**, 47–50 (2014).
122. Tait, R. C., Chibnall, J. T. & Krause, S. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain* **40**, 171–182 (1990).
123. Schelling, G. *et al.* Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* **31**, 1971–1980 (2003).
124. Tully, P. J. Psychological depression and cardiac surgery: a comprehensive review. *J Extra Corpor Technol* **44**, 224–32 (2012).
125. Elliott, D., Lazarus, R. & Leeder, S. R. Health outcomes of patients undergoing cardiac surgery: Repeated measures using Short Form-36 and 15 Dimensions of Quality of Life questionnaire. *Hear Lung J Acute Crit Care* **35**, 245–251 (2006).
126. Bramer, S. *et al.* The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* **90**, 443–449 (2010).
127. El-Chami, M. F. *et al.* New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* **55**, 1370–6 (2010).
128. Gómez-Outes, A. *et al.* Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2508–2521 (2016).
129. Almassi, G. H. Unraveling the mystery of postoperative atrial fibrillation. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg* **149**, 893 (2015).
130. Kato, T., Yamashita, T., Sagara, K., Inuma, H. & Fu, L.-T. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* **68**, 568–72 (2004).
 131. Barkas, F., Elisaf, M., Korantzopoulos, P., Tsiara, S. & Liberopoulos, E. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict atrial fibrillation in dyslipidemic individuals: Role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Int J Cardiol* **241**, 194–199 (2017).
 132. Ashburner, J. M. *et al.* Re-CHARGE-AF: Recalibration of the CHARGE-AF Model for Atrial Fibrillation Risk Prediction in Patients With Acute Stroke. *J Am Heart Assoc* **10**, (2021).
 133. Sanfilippo, A. J. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *Circulation* **83**, 1458–1458 (1991).
 134. Fujimoto, Y. *et al.* Noninvasive evaluation of reverse atrial remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation by P wave dispersion. *Heart Vessels* **32**, 1375–1381 (2017).
 135. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 1-39.e14 (2015).
 136. Pillarisetti, J. *et al.* Evolution of Paroxysmal Atrial Fibrillation to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation: Predictors of Progression. *J Atr Fibrillation* **2**, 191 (2009).
 137. Todorov, H. *et al.* Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery - a retrospective data analysis. *BMC Anesthesiol* **17**, 163 (2017).
 138. Gu, J. *et al.* Preoperative Electrocardiogram Score for Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **31**, 69–76 (2017).

11 Anhang

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH • KVC •
Rudolf-Buchheim-Strasse 7, 35385 Gießen

Herr/ Frau Max Mustermann
Musterstraße 1
12345 Musterstadt

Sehr geehrter Herr/ Frau ...,

um unseren Patientinnen und Patienten die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen, ist es uns ein großes Anliegen uns kontinuierlich zu verbessern.

Eine entscheidende Rolle spielen dabei Studien und Erkenntnisse aus angewandten Therapien. Auch Sie haben dazu beigetragen, dass wir heute etwas mehr über chirurgische Eingriffe am Herzen wissen. Dafür sind wir Ihnen sehr dankbar!

Da Sie zu einer Patientengruppe gehören, die in den letzten drei bis vier Jahren von uns operiert wurden, würde uns sehr interessieren, wie es Ihnen heute gesundheitlich geht. Aus diesem Grunde haben Sie letztes Jahr eine Einladung zur Nachuntersuchung von uns erhalten.

Nicht jedem war es (aus gesundheitlichen oder zeitlichen Gründen) möglich, diese Untersuchung wahrzunehmen.

Sie könnten uns sehr helfen, indem Sie uns die Erlaubnis erteilen (beiliegendes Schreiben), Einblick in Ihre Herz-bezogenen Krankenakten (bei Ihrem Kardiologen) zu erhalten.

Sie würden damit konkret dazu beitragen, das Verständnis für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen nach Herzoperationen zu verbessern.

Fügen Sie, wenn Sie möchten, das unterschriebene Formular und den dreiseitigen Fragebogen einfach in den beigelegten Rückumschlag. So entstehen für Sie keinerlei Kosten.

Bei Fragen melden Sie sich gerne unter folgender Mobilnummer: 0174 2435593.

Wir als Team der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Uniklinik Gießen bedanken uns bereits jetzt für Ihre Mithilfe und wünschen Ihnen beste Gesundheit.

PD Dr. B. Niemann
(Ltd. Oberarzt Herzchirurgie)

C. Rau
(Doktorand Herzchirurgie)



Standort Gießen

**Herz-, Kinderherz- und
Gefäßchirurgie**
Direktor: Prof. Dr. A. Böning

andreas.boening@chiru.med.uni-giessen.de

Leiter Sektion Gefäßchirurgie
Leiter Hessisches Aortenzentrum:
PD Dr. med. Johannes Kalder

johannes.kalder@chiru.med.uni-giessen.de

Rudolf-Buchheim-Str. 7
35385 Gießen

Stud.-Zentrum 0641/985-42210
Fax: 0641/985-44337
Ambulanz: 0641/985-44318
Patientenmgt.: 0641/985-44314
Notfall / Intensiv 0641/985-44376
Sekretariat: 0641/985-44301

Datum:
Zeichen:



**Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH**

Sitz der Gesellschaft: Gießen
Amtsgericht Gießen HRB 6384

www.ukgm.de

Geschäftsführung

Dr. Gunther K. Weiß (Vors.)
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)
Dr. Sylvia Heinis
Dr. Christiane Hinck-Kneip
Prof. Dr. Harald Renz

Aufsichtsratsvorsitzender:

Stephan Holzinger

Flimmer-Follow-Up

Patientenetikett

Datum ____ . ____ .2020
Patienten ID GI- _____

Vom Patienten auszufüllen:

1. Körpermaße:

- a. Körpergröße _____ cm
b. Gewicht _____ kg
c. Taillenumfang _____ cm
d. Hüftumfang _____ cm

2. Haben Sie nach Ihrer Herzoperation eines der folgenden Ereignisse erlebt?

- Krankenhausaufenthalt Nein Ja, folgende: _____
- Herzkatheter-Untersuchung Nein Ja, im Jahre: _____
- Kardioversion Nein Ja, im Jahre: _____
(Stromstoß zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- Schlaganfall Nein Ja, im Jahre: _____
(oder ähnliche Ausfallerscheinungen)
- Operation Nein Ja, folgende: _____

Von Arzt auszufüllen!

- Blutdruck: ____/____ mmHg
- Blutentnahme (2x EDTA, Serum, Li-Heparin inkl. Blutfette, HbA1c)
- EKG – Rhythmus: SR VHF Frequenz: ____/min
- 6-Minuten-Gehtest: ____ m Abbruch Grund: _____
- PDI und SF-12 Bogen ausgefüllt
- Aktueller Medikamentenplan ggf. Kopien mitgebrachter Arztbriefe

Echokardiographie

LVEDD: _____ LVEDV: _____ WBST: _____
LVESD: _____ LVESV: _____ E/A: _____
LV-EF: _____ % dP/dt: _____ E/e': _____
LA-Durchmesser max: _____ sys: _____ dias: _____
LA-Fläche: _____
LA-Volumen: _____
RA-Durchmesser: _____
RA-Volumen: _____
TAPSE: _____
FAC ((LVEDA-ESA)/EDA_{x100}): _____ %

a) Aortenklappe

AoW: _____ mm AoAsc: _____ mm
Anulus: _____ mm AVSep: _____ mm
dpmax: _____ LVOT: _____ cm²
dpmittel: _____
Vmax: _____
KÖF: _____ cm²
Stenose Grad: _____ Insuffizienz Grad: _____

b) Mitralklappe

Anulus _____
Stenose Grad: _____ Insuffizienz Grad: _____
Vena contracta: _____

c) Trikuspidalklappe

Insuffizienz Grad: _____ VCI: _____

d) Pulmonalklappe

Morphologie: _____

Momentane Beeinträchtigungen (PDI)

Bitte geben Sie im Folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Herzerkrankung in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens derzeit beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindert die Herzerkrankung Sie daran, ein normales Leben zu führen?

A1. Familiäre und häusliche Verpflichtungen (Dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfasst Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeit.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A2. Erholung (Dieser Bereich umfasst Hobbys, Sport und Freizeitaktivitäten.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A3. Soziale Aktivitäten (Dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater- und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A4. Beruf (Dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausarbeit.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A5. Sexualleben (Dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A6. Selbstversorgung (Dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung
A7. Lebensnotwendige Tätigkeiten (Dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen.)		
Keine Beeinträchtigung	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩	Völlige Beeinträchtigung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)

In diesem Teil geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie das am besten auf Sie Zutreffende ankreuzen.

Der Fragebogen Auf Seite 89 und 90 wurde aus urheberrechtlichen Gründen aus dem Dokument entfernt

Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht

Hiermit entbinde ich _____, geboren am _____, folgende Ärzte:

Name des/r Hausarzt/-in oder Kardiologe/-in:

Anschrift der Niederlassung:

von ihrer Schweigepflicht gegenüber folgenden Personen:

Name: Herr PD Dr. Niemann, Frau Salzmann-Djufri

Einrichtung: Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Gießen

Die Schweigepflicht bezieht sich auf den folgenden Zweck:

- Studie zu Vorhofflimmern nach Herzoperationen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Befunde und Diagnostik der Zeit nach meinem herzchirurgischen Eingriff mitgeteilt werden (Labor-, Echo-, EKG-Befunde und weitere Diagnosen).

Mir ist bekannt, dass ich diese Erklärung über die Entbindung von der Schweigepflicht jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen kann.

Datum: _____ Unterschrift: _____

12 Publikationsverzeichnis

Kongressbeiträge

Teile dieser Arbeit wurden als Poster auf folgenden Kongressen präsentiert:

- Herzmedizin 2023 – 52. Jahrestagung der DGTHG, Hamburg
11. – 14.02.2023
- “Raising the bar” – 37th EACTS Annual meeting, Wien
04. – 07.10.2023

13 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

14 Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bernd Niemann für die Überlassung dieser Arbeit, für die exzellente persönliche Betreuung und für die Eröffnung der Möglichkeit, die Ergebnisse auf mehreren Kongressen zu präsentieren, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Miriam Salzmänn-Djufri, die mir mit scheinbar unermüdlichem Rat und praktischer Unterstützung allzeit zur Seite stand.

Dem Team der Herz- und Gefäßchirurgischen Ambulanz danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Der größte Dank gilt meiner wundervollen Frau Ruth, die mich moralisch und fachlich immer unterstützt und zu dieser Arbeit ermutigt hat. Auch danke ich meinen Kindern für die Geduld, wenn ich arbeiten musste. Ich danke meinen Eltern und meinen Schwiegereltern, die immer hinter mir stehen und uns als Familie unterstützen. Zuletzt möchte ich mich bei meinen Schwestern, meinen Schwagern und Schwägerinnen und meinen Studienfreunden und Weggefährten für die inspirierenden Gespräche und den fachlichen Austausch danken. Vielen Dank!