

**Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern:
die Rolle metabolischer Signalgebung**

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

vorgelegt von
Miriam Salzmann-Djufri (geb. Djufri)
aus Lich, Deutschland

Gießen 2021

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning

1. Gutachter: PD Dr. med. B. Niemann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Y.- H. Choi

Tag der Disputation: 21. Oktober 2021

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.2 Postoperatives Vorhofflimmern	3
1.3 Atriales Remodeling	7
1.4 Metabolische Einflussfaktoren	10
1.4.1 Adipositas	10
1.4.2 Parameter des Glukosestoffwechsels	12
1.4.3 Parameter des Lipidstoffwechsels	13
1.4.4 Metabolisches Syndrom	14
1.4.5 Das Fettgewebe als endokrines Organ und inflammatorischer Modulator	15
1.4.6 Adipokine	16
1.5 Fragestellung	20
2. Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Statistische Auswertung	25
2.3 Polymerase-Kettenreaktion	26
2.4 Enzyme-linked Immunosorbent Assay	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Baseline Charakteristika des Gesamtkollektivs	30
3.2 Einflüsse metabolischer Parameter auf das POAF.....	32
3.3 Einfluss der Adipokine auf das POAF	35
3.4 Einfluss von POAF auf die Morbidität.....	39
3.5 Einfluss von POAF auf die Mortalität.....	40
4. Diskussion	41
4.1 Einordnung der demographischen Daten	41
4.2 Einflüsse metabolischer Parameter auf die Entwicklung von POAF.....	44
4.3 Einflüsse von Adipokinen und Fibrosemarkern auf die Entwicklung von POAF ...	48
4.4 Auswirkungen von POAF auf die Morbidität	52
4.5 Auswirkungen von POAF auf die Mortalität	53
4.6 Limitationen	54
4.7 Ausblick.....	57

5.	Zusammenfassung	58
6.	Abbildungsverzeichnis	60
7.	Tabellenverzeichnis	60
8.	Literaturverzeichnis	61
9.	Anhang	71
9.1	Erhebungsbogen	71
9.2	Laufzettel.....	75
9.3	Datentabelle der erhobenen Parameter	76
9.4	Abkürzungsverzeichnis	77
10.	Publikationsverzeichnis	79
11.	Ehrenwörtliche Erklärung	80
12.	Danksagung	81
13.	Tabellarischer Lebenslauf	82

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (AF für engl. atrial fibrillation) ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit²⁴ und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.¹⁷ Schätzungsweise jeder sechste Mensch wird im Laufe seines Lebens an AF erkranken.⁸² Während bei den unter 50-Jährigen die Prävalenz bei unter 1 % liegt, so liegt sie bei den über 80-Jährigen bereits bei 10 bis 17 %.¹⁵⁰ Mit der Veränderung der Alterspyramide durch den demographischen Wandel und der weiteren Zunahme der metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ II, ist in Zukunft von einem weiteren Anstieg des Auftretens von Vorhofflimmern auszugehen.²³

Beim AF zeigt sich eine ungeordnete hochfrequente Erregung der Vorhöfe, welche zu einer arrhythmischen Kammerantwort mit meist tachykarden Herzfrequenzen führt. Durch den Verlust der Vorhofkontraktion kommt es zu einer Verminderung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) von bis zu 20 % sowie der Gefahr der intrakardialen Thrombusbildung mit dem Risiko eines Schlaganfalles und somit auch erhöhter Mortalität.⁸⁷

Bis 2030 wird die Anzahl der an AF Erkrankten in Europa auf 14 bis 17 Millionen geschätzt.¹⁵⁰ Damit verbunden sind zunehmende Kosten für die Gesundheitssysteme. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen der Induktion und des Erhalts von AF ist für die Prävention und Behandlung der Erkrankung und den mit ihr verbundenen Folgen unerlässlich.

Die European Society of Cardiology (ESC) unterteilt in ihren Guidelines von 2016 je nach Häufigkeit und Dauer der Episoden das AF in verschiedene Formen. Von den dauerhaften Formen des AF wird das erstmalig auftretende AF abgegrenzt. Das *postoperative Vorhofflimmern* (POAF für engl. postoperative atrial fibrillation) beschreibt eine Sonderform dieser Erstmanifestation und ist ein erstmalig diagnostiziertes AF nach einer Operation.⁷⁰

AF gilt aktuell als eine progressiv fortschreitende Erkrankung, die mit einzelnen paroxysmalen Episoden beginnt, welche an Häufigkeit und Dauer zunehmen und dann

mit der Zeit in eine chronische Form übergehen. Die Ursachen für die Entstehung von AF sind vielfältig und häufig nicht nur auf einen einzelnen Faktor zurück zu führen. Trotz der Ähnlichkeit in ihrem klinischen Auftreten können den verschiedenen Formen unterschiedliche Pathomechanismen zu Grunde liegen. Die in der Bevölkerung stark zunehmenden kardiovaskulären Erkrankungen Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus sowie strukturelle Herzerkrankungen wie Herzklappendefekte, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz gelten als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von AF.¹¹³ Sie führen zu strukturellen Veränderungen des Vorhofgewebes wie Fibrose und Dilatation und können damit das AF weiter unterhalten. Auch einzelne lokale ektope Foki im Bereich der Pulmonalvenen können als Trigger ein AF wiederholt auslösen.⁵¹ Hiervon abzugrenzen sind genetische Ursachen, welche zu Ionenkanalveränderungen führen und somit die Grundlage für das Auftreten von AF bilden können.

Beim POAF kommen hingegen zusätzliche Akutfaktoren als Auslöser für das AF hinzu. Als solche Akutfaktoren nach einer Operation werden Inflammation, oxidativer Stress, ein hoher Sympathikotonus, Elektrolytveränderungen und Volumenbelastung sowie mögliche Wechselwirkung mit einem vorbestehenden Substrat diskutiert.⁷⁰ Es ist sinnvoll die Ursachen der Erstmanifestationen des Vorhofflimmerns weiter zu erforschen, um einer weiteren Chronifizierung vorbeugen zu können.

In dieser Arbeit betrachten wir die Rolle, welche die metabolische Signalgebung für das postoperativ neu aufgetretene Vorhofflimmern spielt. Daher soll nun zunächst das POAF nach herzchirurgischen Operationen genauer erläutert werden.

1.2 Postoperatives Vorhofflimmern

Das POAF nach kardiochirurgischen Eingriffen tritt abhängig von der Art der Operation bei bis zu 65 % der Patienten auf.⁸⁶ Die Zahlen schwanken stark und hängen neben der Operationsart auch von der Art des postoperativen Monitorings ab. Bei zusätzlich steigendem Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation ist in Zukunft von einer Gesamtzunahme des Auftretens von POAF auszugehen.⁵⁵ 94 % der Episoden von POAF treten innerhalb von sechs Tagen nach der Operation auf.⁷ Am häufigsten tritt es am zweiten postoperativen Tag auf.³³ Diese einzelnen Episoden können nur wenige Minuten und Stunden oder gar Tage, selten auch dauerhaft anhalten.

Der genaue Entstehungsmechanismus des postoperativen Vorhofflimmerns ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Zu unterscheiden ist hierbei zum einen zwischen den akuten Faktoren durch die Operationsart und –dauer⁹¹, sowie der daraus resultierenden Inflammation, Ischämie und Gewebsschäden durch chirurgische Manipulation und auch den vielfältigen Einflüssen des perioperativen Verlaufes (beispielsweise unterschiedliche Medikationen). Zum anderen beeinflussen die patientengebundenen Risikofaktoren, die individuellen Unterschiede und Begleiterkrankungen des Einzelnen, das Auftreten von POAF auf unklare Weise. In Abb. 1 werden diese Faktoren hinsichtlich ihrer Genese aufgeschlüsselt dargestellt.

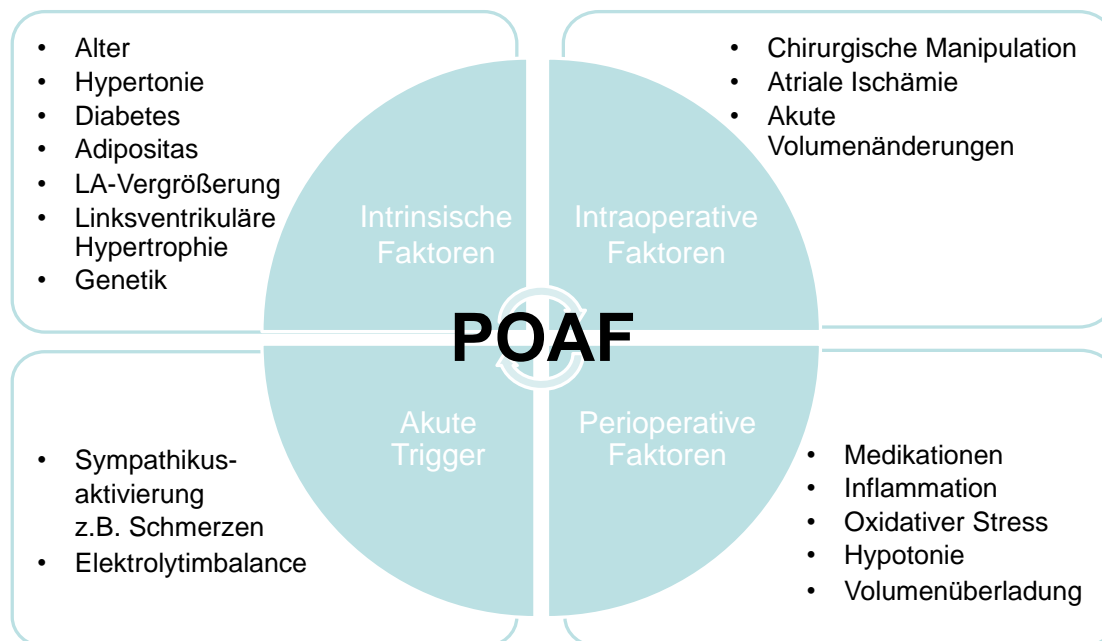


Abbildung 1 Faktoren zur Entwicklung von POAF

Maesen et al. gehen von einer Aufsummierung all dieser Faktoren aus und beschreiben eine fiktive Flimmer-Schwelle, welche beim Überschreiten zum POAF führt (siehe Abb.2).⁸⁵

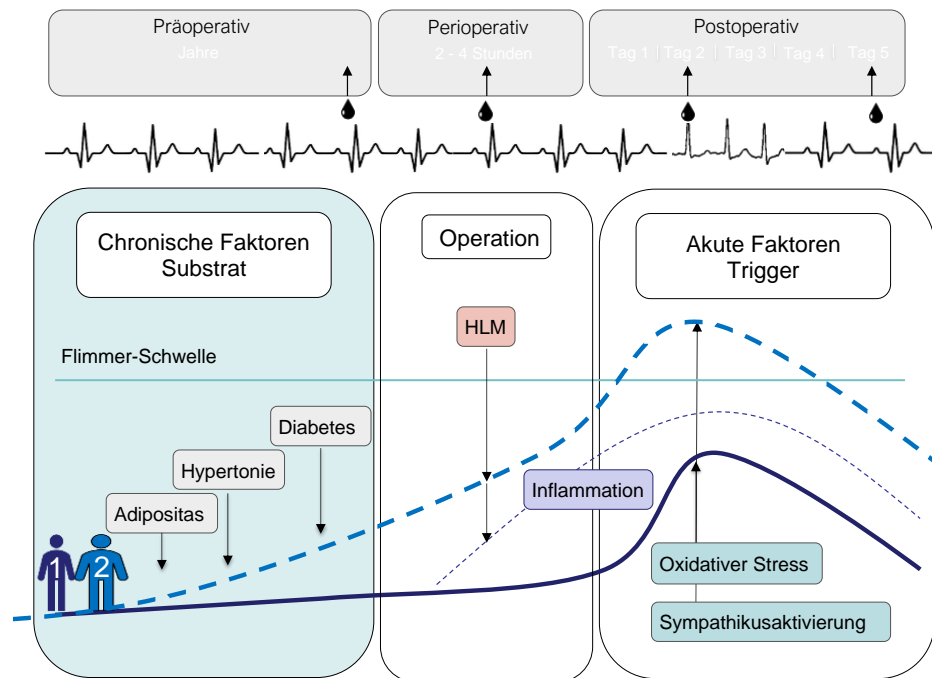


Abbildung 2 Entwicklung von POAF modifiziert nach Maesen et al., (2012)

Zeitverlauf der Substratentwicklung und operationsbedingter Faktoren für das Auftreten von POAF anhand zweier Patienten. Patient 1 hat keine Risikofaktoren, außer dem steigenden Risiko mit zunehmendem Lebensalter. Patient 2 ist adipös, entwickelt Hypertonie und Diabetes mellitus. Beide Patienten unterziehen sich einer Herzoperation im selben Lebensalter. Erreicht die Intensität der proarrhythmischen Faktoren eine bestimmte Schwelle, so tritt postoperatives Vorhofflimmern auf. Patient 2 entwickelt POAF (überschreitet die „Flimmer-Schwelle“), wohingegen Patient 1 im SR verbleibt. HLM = Herz-Lungen-Maschine

Zahlreiche Arbeiten betrachten diese einzelnen Faktoren und liefern dadurch Hinweise auf mögliche relevante Ursachen der Entstehung. Einige dieser Faktoren werden nun nachfolgend genauer betrachtet.

Bisher scheint einzig das Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation als ein wiederholt bestätigter Risikofaktor für die Entwicklung eines POAF zu gelten.^{7,11,26} Mit jeder Lebensdekade steigt das Risiko für das Auftreten von POAF um 75 %.⁹¹ Patienten, welche bereits ein paroxysmales AF in ihrer Krankengeschichte vorweisen konnten, sind ebenfalls besonders für das Wiederauftreten von AF nach einer Operation prädisponiert.¹⁵ Daran angelehnt entwickelten einige Arbeitsgruppen diverse Scores zur Risikoabschätzung.^{89,125}

Verschiedene patientengebundene Risikofaktoren werden umstritten diskutiert. Hierzu gehört unter anderem das Geschlecht. Während einige Publikationen von vermehrtem Auftreten von POAF bei Männern ausgingen^{7,40,91}, zeigten andere das männliche Geschlecht nicht als relevanten Risikofaktor.¹¹ Auch eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion zeigte sich in einigen Studien als Prädiktor für POAF.⁷⁸ Weitere Begleiterkrankungen welche das POAF begünstigen sollen sind Hypertonie⁷, periphere arterielle Verschlusskrankheit⁴, chronisch obstruktive Lungenerkrankung^{4,7} und chronische Niereninsuffizienz.¹⁰ Besonders der Einfluss der metabolischen Stoffwechsellage durch Diabetes mellitus Typ II³¹ und Übergewicht⁵⁴ soll die Häufigkeit eines POAF verstärken. Eine weitere Ursache können Schmerzen nach der Operation, psychischer Stress und ein damit verbundener erhöhter Sympathikotonus sein.⁷⁰ Auch ein grundlegender genetischer Einfluss wird vermutet.⁶⁶ Dieser könnte erklären warum einige Patienten anfälliger für die Entwicklung eines POAF sind als andere.

Alle diese Faktoren begünstigen das Eintreten von POAF durch Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften und histologischen Struktur der Vorhöfe. Diese Anpassungen werden auch als elektrisches und strukturelles Remodeling bezeichnet. Das Risiko eines Schlaganfalls nach POAF ist dreifach erhöht.²⁶ POAF verlängert nachgewiesen den intensivstationären Aufenthalt⁴ wie auch die gesamte Behandlungsdauer⁴ und lässt damit die postoperative Morbidität^{4,9} und in letzter Konsequenz auch die Behandlungskosten^{7,76} steigen. Eine Auswirkung auf die Mortalität dieser Patienten ist jedoch umstritten. Für das Langzeitüberleben von Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation (ACB) zeigte sich aber, dass nach 10 Jahren noch 70 % der Patienten lebten, die kein POAF hatten, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit POAF nur noch 55 % lebten.³⁴ Andere Studien zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität.⁴ Es verbleibt dennoch ein um das Achtfache erhöhtes Risiko für die Patienten, die nach ACB ein POAF zeigten, ein persistierendes AF in der Zukunft zu entwickeln.¹ Das POAF ist folglich ein nachgewiesener Prädiktor für ein mögliches persistierendes AF nach Bypassoperation.⁷⁹ Zur Abwendung der zahlreichen Folgekomplikationen und um einer möglichen Perpetuierung des Vorhofflimmerns vorzubeugen ist daher die Nachsorge von Patienten mit POAF unerlässlich.

Ähnlich wie beim POAF erhöht sich das Risiko für einen Progress des paroxysmalen AF hin zu einer chronischen Form mit zunehmendem Diameter des linken Vorhofes, einem

erhöhten Lebensalter und dem Vorhandensein von Klappenerkrankungen. Liegt dem paroxysmalen AF keine bekannte strukturelle Herzerkrankung zu Grunde, so ist die Genese eines permanenten AF weniger wahrscheinlich.⁷¹

Auch Hypertonie, Diabetes mellitus sowie eine Kardiomyopathie sind Risikofaktoren sowohl für die Entwicklung von persistierendem AF⁸² als auch für das POAF. Das POAF und das persistierende AF könnten demnach sehr ähnliche strukturelle Veränderungen des Myokards aufweisen. Dennoch sind Patienten mit POAF 60 Tage nach der Operation zu mehr als 90 % wieder im Sinusrhythmus.⁴⁴ Dies unterscheidet die beiden Formen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass zusätzliche Faktoren für einen gewissen Zeitraum nach der Operation für die Aufrechterhaltung des AF relevant sind. Das Auftreten von POAF lässt sich durch die gleichzeitige Durchführung einer Pulmonalvenenisolation zur Bypassoperation nicht signifikant reduzieren, so dass davon ausgegangen werden muss, dass ektope Foki in den Pulmonalvenen eine untergeordnete Rolle beim POAF spielen.⁶⁷

Zur Prävention des POAF werden aktuell verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen die Identifikation von Risikopatienten anhand der bereits erwähnten Scores, zum anderen die medikamentöse Prävention durch Betablocker oder Amiodaron sowie die therapeutische Antikoagulation zur Vermeidung der Gefahr eines Schlaganfalles. Bezüglich der notwendigen Dauer der Antikoagulation nach POAF gibt es derzeit keine klaren Empfehlungen in den Guidelines. Abzuwägen sind hierbei auch das Risiko von Blutungen unter therapeutischer Antikoagulation gegenüber der Vermeidung thrombembolischer Ereignisse. Bezüglich der Rehospitalisationsrate innerhalb von 60 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen Kontrolle des Herzrhythmus oder der Herzfrequenz.⁴⁴ Eine Kardioversion erhält in den aktuellen Guidelines nur bei hämodynamischer Instabilität eine Klasse IC Empfehlung.⁷⁰ Aufgrund der multiplen Einflussfaktoren ist eine verbesserte, frühzeitige und individuelle Identifikation von Risikopatienten notwendig. Auch die Optimierung und Ausschöpfung der medikamentösen Prophylaxemöglichkeiten ist ein wichtiger Ansatz in der Vorbeugung des POAF. Die Nachbehandlung von Patienten mit POAF sollte verbessert werden indem die Fragen nach der Notwendigkeit einer frühzeitigen Rhythmisierung und Dauer der Antikoagulation weiterverfolgt werden. Das POAF sollte nicht nur als eine gut zu behandelnde und kurzfristig einschränkende Komplikation abgetan werden.

1.3 Atriales Remodeling

AF geht mit einer funktionellen Veränderung des Vorhofgewebes einher. Diese Veränderungen werden als atriales Remodeling bezeichnet und können dazu führen, dass das AF sich selbst aufrechterhält.¹³⁷ Die Veränderungen des Vorhofes finden auf elektrophysiologischer, struktureller und kontraktile Ebene statt.²

Elektrophysiologische Bestandteile, welche zur Induktion und dem Erhalt von AF führen, sind nach aktueller Kenntnis Änderungen in der Funktion und Expression von Ionenkanälen und Umbauprozesse der interzellulären Verknüpfungen, welche die Kardiomyozyten elektrisch miteinander verbinden.⁹⁴ Während des AF kommt es durch einen verstärkten Calciumeinstrom in die Zelle zur Calcium-Überladung und einer regulierenden Reduktion der L-Typ Calciumkanäle zur Verhinderung des Zelltods mit resultierender Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit und damit rasch möglichem Re-Entry. Reproduziert werden konnten diese elektrophysiologischen Änderungen durch tachykarde atriale Stimulation im Tiermodell.¹³⁷ Es zeigte sich, dass diese Effekte zeitlich rasch innerhalb von Minuten einsetzen und auch nach anhaltender Dauer von AF über mehrere Wochen reversibel zu sein scheinen.^{2,143} Innerhalb von Stunden kommt es dann auch durch weiterreichende Veränderungen der Gen- und Proteinexpression zur Modifikation der Ionenströme und interzellulären Kommunikation.⁹³ Diesen kurzfristigen elektrophysiologischen Änderungen könnten daher bei der Entwicklung von POAF eine besondere Bedeutung zukommen. Die Veränderungen des Calciumstoffwechsels haben auch Auswirkungen auf die Kontraktilität des Vorhofgewebes. Es kommt zum sogenannten *atrial stunning*, einer Lähmung des Vorhofs, welche maßgeblich zur Thrombenbildung im Vorhof beiträgt.³

Für die langfristige Aufrechterhaltung von AF scheinen zusätzliche strukturelle Veränderungen notwendig zu sein. Das strukturelle Remodeling beschreibt die Veränderungen des Vorhofgewebes, welche sich vor allem in einer Fibrosierung und Dilatation zeigen. Unterschieden wird zum einen zwischen reaktiver Fibrose, welche in einer Zunahme von Bindegewebe zwischen den Myozytenbündeln resultiert und zum anderen einer reparativen Fibrose, welche beim Zelluntergang von Myozyten entsteht, wenn diese direkt durch Kollagen ersetzt werden.²⁰ Fibrose verändert so die Reizweiterleitung durch Unterbrechung der elektrischen kardiomyozytären Kopplung.

Den Fibroblasten kommt dabei nicht nur eine passive strukturerhaltende Aufgabe zu, sondern sie kommunizieren mit den umgebenden Kardiomyozyten über Signalmoleküle und tragen so zu Umbauprozessen direkt bei.²⁰ Diverse Faktoren wie Alter, neurohumorale Aktivierung und atriale Dehnung auf der Basis struktureller Herzerkrankungen induzieren diese Signalwege, die zu diesen zellulären Veränderungen führen.¹¹⁵ Eine entscheidende Rolle in der Induktion von Fibrose scheint hierbei dem Signalmolekül Transformierender Wachstumsfaktor- β (TGF- β für engl. transforming growth factor- β) zuzukommen, dessen Funktion im Kapitel Adipokine weiter erläutert wird.

Ein dilatierter Vorhof hat eine höhere Anfälligkeit für die Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.³ Die mechanische Dehnung der Kardiomyozyten induziert zum einen über eine erhöhte Expression von profibrotischen Mediatoren die Kollagensynthese durch Fibroblasten, zum anderen bewirkt es die Ausschüttung von natriuretischem Peptid Typ B (BNP für engl. brain natriuretic peptide) und Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE für engl. angiotensin converting enzyme). So kommt es durch die atriale Dilatation zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches entscheidend zur Regulation des atrialen Remodelings und zum Erhalt von AF beitragen kann.²⁰ Atriale Dilatation kann daher ursächlich aber auch das Resultat von AF sein.¹¹⁵

BNP bewirkt eine Steigerung der glomerulären Filtrationsrate und sorgt so für eine gesteigerte Natriurese mit negativer Rückkopplung und Hemmung des RAAS. So kann auch BNP als Modulator der kardialen Fibrose wirken. BNP dient daher als Indikator für die Vorhofüberladung und die Aktivierung dient dem Erhalt der Homöostase. Es zeigte sich bisher in Bevölkerungsstudien, dass erhöhte BNP-Werte als Prädiktor für die Entwicklung von AF gelten.¹⁰⁴ Auch für das POAF konnten einige Studien den prädiktiven Wert von erhöhtem präoperativen BNP nachweisen.^{22,136} In Proben von Patienten mit länger andauerndem AF, welche sich einer Herzoperation mit Vorhofablation unterzogen, zeigten sich jedoch geringere BNP-Werte bei erhöhtem Kollagengehalt des linken Atriums.¹⁴² Somit könnte BNP aber auch als Marker für die atriale Funktionalität dienen. Dies unterstützt auch das Konzept der atrialen Myopathie, in deren Folge AF entstehen kann.¹¹⁷ BNP scheint zudem auch metabolisch wirksam zu sein. Es kann über Rezeptoren an Adipozyten auch insulinunabhängig lipolytisch wirken und führt so nach einiger Zeit zu kardialer Kachexie bei Herzinsuffizienz.⁶³

Die Fibrosierung des Vorhofgewebes kann auf verschiedene Arten gemessen werden. Eine Möglichkeit ist der direkte bildgebende histologische Nachweis zur Quantifizierung und Lokalisation durch Anfärbung von Kollagen als Hauptbestandteil des Bindegewebes. Ein weiterer indirekter Nachweis gelingt durch die Messung von Biomarkern wie Abspaltungsprodukten oder Boten-Ribonukleinsäure (mRNA für engl. messenger ribonucleic acid) für verschiedene Kollagensubtypen als Bestandteil der extrazellulären Matrix. Diese kann als Vorbereitung der Kollagensynthese die Aktivierung der profibrotischen Induktion zeigen. So zeigt die Aktivierung von mRNA für Kollagen I (Col1) die Induktion der Synthese des Proteins Kollagen Typ I oder aber die mRNA für Kollagen III (Col3) die Induktion der Synthese des Proteins Kollagen Typ III. Das strukturelle Remodeling führt zu einer veränderten Zusammensetzung des Kollagens²¹ und zur Bildung von Reizweiterleitungshindernissen.

Diese Faktoren bilden zusammen das arrhythmogene Substrat.² Kommt nun noch ein neuer Auslöser, auch als Trigger bezeichnet, hinzu, so kommt es erstmalig zum Auftreten von AF nach der Operation.

Während diese prädisponierenden Faktoren vor allem altersassoziiert erscheinen, bewirkt Adipositas ähnliche histologische Veränderungen im Sinne einer vorzeitigen myokardialen Alterung.⁹⁵ Bei adipösen Patienten zeigen sich im Vorhof eine gesteigerte myokardiale Fibrose und epikardiale Inflammation und bilden das strukturelle Substrat für AF. Außerdem korreliert die Vergrößerung des linken Vorhofes (LA) mit zunehmenden Körpergewicht.⁴² So kann über die Mechanismen des Adipositas assoziierten atrialen Remodelings ebenfalls ein AF begünstigt werden. Für eine Verbesserung der Prävention und Therapie von AF ist das Verständnis dieser aktuell nur unzureichend erforschten Mechanismen von besonderer Bedeutung.

1.4 Metabolische Einflussfaktoren

1.4.1 Adipositas

Adipositas kann mittlerweile als Gesundheitsproblem epidemischen Ausmaßes bezeichnet werden.⁴⁷ Sie ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Dieses wird klinisch mit Hilfe der Bestimmung des Körpermassenindex (BMI für engl. body-mass-index; in kg/m²) geschätzt. Die gültige Einteilung der Adipositas nach World Health Organisation (WHO) von 2000 kann Tabelle 1 entnommen werden.⁹⁹

Tabelle 1 BMI-Klassifikation modifiziert nach WHO 2000

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Risiko für Komorbiditäten
Normalgewicht	< 18,5- 24,9	durchschnittlich
Übergewicht (Prädipositas)	25,0- 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30,0- 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35,0- 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40,0	sehr hoch

Der Zusammenhang von Körpergewicht und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde in langjährigen Studien, wie der Framingham Studie⁸² in Amerika und der Prospektiven Kardiovaskulären Münster Studie (PROCAM)⁸ in Deutschland, dargestellt. Der Mechanismus, wie Adipositas zur Entstehung und dem Erhalt von AF beiträgt, ist aktuell dennoch unzureichend erschlossen.

Adipöse Menschen haben ein um fast 50 % erhöhtes Risiko AF zu entwickeln im Vergleich zu Normalgewichtigen.¹³² Die Erhöhung des BMI um 1 kg/m² ist assoziiert mit einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für persistierendes AF um 4 %.¹³⁴ Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einem paroxysmalen ein permanentes AF entwickelt, ist ebenfalls mit steigendem BMI assoziiert.¹²⁶ Entsprechend zeigt sich auch nach versuchter therapeutischer Ablation eine erhöhte AF-Rekurrenz in adipösen Patienten.^{97,132} Auch für POAF gilt, dass nach Adjustierung für potentielle Confounder der BMI als Maß für Übergewicht ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten nach kardiochirurgischen Operationen ist.^{18,54,119,144}

Der BMI berücksichtigt jedoch nicht die Fettverteilung und kann beispielsweise bei vermehrt vorhandener Muskelmasse als falsch zu hoch eingeschätzt werden. Der BMI ist keine direkte Messung des Körperfettanteiles.

Der Taillen-Hüft-Index (WHR für engl. waist-hip-ratio) versucht eine Klassifikation unter Berücksichtigung der Fettverteilung und beschreibt das Verhältnis vom Umfang der Taille zum Umfang der Hüfte.

Der Taillenumfang (WC für engl. waist circumference) als Surrogat des abdominalen Fettes ist besser verknüpft mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als der BMI.¹⁴⁹ Er lässt sich zudem einfach messen, ist jedoch abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit. Die geschlechterspezifischen Grenzwerte nach Definition der WHO sind unter Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Geschlechterspezifischer Taillenumfang und Taillen-Hüft-Ratio modifiziert nach WHO

Taillenumfang (cm)		
Risiko für metabolische Komplikationen	Männer	Frauen
Erhöht, abdominale Adipositas	≥ 94	≥ 80
stark erhöht	≥ 102	≥ 88
Taillen-Hüft-Index		
adipös	> 1,0	> 0,85

Adipositas führt zum einen als kardiovaskulärer Risikofaktor zu einer Zunahme von Insulinresistenz, Hypertonie und koronarer Gefäßkrankheit und begünstigt damit atriales Remodeling, die Bildung von Fibrose und auch eine Vergrößerung des linken Vorhofes und kann so zu AF führen. Zum anderen bewirkt es eine latente Inflammation und könnte über die vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zu AF führen. Es zeigt folglich die gleichen Veränderungen wie das Alter. Das Alter als Risikofaktor ist assoziiert mit erhöhten inflammatorischen und fibrotischen Veränderungen der Vorhöfe, welche die elektrophysiologische Fähigkeit zu POAF unterhält.²

1.4.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

Bezüglich des Einflusses des Glukosestoffwechsels auf die Entwicklung von AF gibt es zahlreiche epidemiologische Studien, welche den Diabetes mellitus als Risikofaktor für ein AF identifizieren.^{16,64} Diabetes mellitus erhöht in Meta-Analysen das Risiko für die Entwicklung von AF um 40 % auch nach Adjustierung für die oftmals begleitenden Risikofaktoren Alter, Adipositas und Hypertonie.⁵⁹ In der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study) zeigte sich, dass ein Diabetes mellitus und erhöhte HbA1c-Werte unabhängig assoziiert sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von AF.⁵⁸ Dies galt jedoch nicht für Menschen mit Diabetesvorstufen oder unbehandeltem Diabetes. Das Risiko von Diabetikern für AF erhöht sich mit der Erkrankungsdauer und glykämischen Schwankungen gemessen am HbA1c.³⁰ Die Mechanismen, wie Diabetes zu einem Auftreten von AF führt, sind unklar. Es werden jedoch zahlreiche mögliche Verknüpfungen beschrieben.

Eine Möglichkeit ist die Begünstigung der Risikofaktoren Hypertonie und Arteriosklerose, welche die Entwicklung von Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankungen fördern und somit in atrialer Dilatation und interstitieller Fibrose resultieren und so zum Substrat für AF werden.¹⁰⁸ Auch die Autoren einer großen prospektiven Kohortenstudie kamen zur Schlussfolgerung, dass das erhöhte Risiko für AF bei Diabetikern nach multivariater Adjustierung auf weitere Risikofaktoren wie Hypertonie und Adipositas zurückzuführen sein muss.¹¹⁴

Doch auch ohne beschriebene Hypertonie und vorhandene koronare Herzerkrankung wird eine myokardiale Fibrose und verminderte Kontraktilität bei Patienten mit Diabetes beschrieben, welche zur diabetischen Kardiomyopathie führt³⁷ und so ein AF begünstigen könnte.

Wang et al. beschreiben ein komplexes Zusammenspiel zwischen elektrischen, strukturellen, elektromechanischen und autonomen Veränderungen der Vorhöfe getriggert durch oxidativen Stress, Inflammation und glykämische Schwankungen als relevant für die Verbindung von Diabetes mit AF.¹³³ In Tierversuchen führt eine Hyperglykämie zu einer Stimulation der Fibroblastenproliferation und aktiviert die Transkription von Kollagen.¹¹⁶ Diese Stimulation kann durch Angiotensinogen und TGF- β vermittelt sein und so durch die Aktivierung des RAAS mit einer veränderten

neurohumoralen Aktivität einhergehen. Es kommt zu einer autonomen kardialen Neuropathie mit veränderter Reizweiterleitung und Dysregulation. Die durch Diabetes vermittelte Fibrose kann zum einen reaktiv durch Fibroblasten vermittelt sein, zum anderen aber auch reparativ durch Ersatz von untergegangenen Kardiomyozyten. Eine weitere im Tierversuch überprüfte Hypothese ist die Beteiligung der direkten Glykierung zur Induzierung einer ursächlichen Fibrose.⁶⁵ Diabetes bewirkt eine Insulinresistenz mit resultierender Hyperglykämie und erhöhter Inflammation, endothelialer Dysfunktion und oxidativem Stress. Dies alles kann die Entwicklung von AF durch atriales Remodeling weiter begünstigen.

Es bleibt fraglich, inwiefern dieses langfristige Risiko für die Entwicklung von AF auf das POAF übertragbar ist. Ein häufigeres Auftreten von POAF nach Bypassoperation bei Diabetikern konnte bisher nicht gezeigt werden.¹⁴⁵ Auch in weiteren vorhergehenden Studien zeigte sich Diabetes mellitus nicht als Prädiktor für ein POAF.^{7,91} Echahidi et al. beschrieben hingegen, dass gerade bei jungen Patienten unter 50 Jahren die diabetische Stoffwechsellage, einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von POAF hat.³² Eine neuere Single-Center-Studie zeigte, dass größere glykämische Schwankungen ein vermehrtes Auftreten von POAF mit längerem intensivmedizinischen Aufenthalt begünstigen können.¹¹⁸

1.4.3 Parameter des Lipidstoffwechsels

Eine Dyslipidämie geht einher mit erhöhten Werten von Triglyzeriden und Low Density Lipoprotein (LDL) sowie erniedrigtem High Density Lipoprotein (HDL), und gilt als Risikofaktor für die Bildung von Arteriosklerose. Durch eine koronare Gefäßkrankheit bedingte ischämische und hypertensive Veränderung des Herzmuskelgewebes können das Risiko für AF erhöhen und gelten als anerkannte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.⁸² Obwohl die Dyslipidämie nachweislich einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, sind die genauen Pathomechanismen wie eine Dyslipidämie zur Initiierung und dem Erhalt von AF beiträgt nur unzureichend verstanden. Teilweise zeigen sich sogar paradoxe Zusammenhänge. Bisherige Studien beschreiben vor allem die Wirkung von adipositasassoziiertes Dyslipidämie auf das Auftreten von AF.⁴⁹

Die Dyslipidämie bewirkt eine myokardiale Steatose und damit zum einen eine veränderte Erregbarkeit des Muskelgewebes. Zum anderen kommt es zu einer vermehrten Ansammlung von epikardialem Fettgewebe mit endo- und parakriner Aktivität.

Eine Auswertung von Daten der Framingham Studie und der Multi-ethnischen Studie der Arteriosklerose (MESA) zeigte, dass ein erniedrigter HDL und ein erhöhter Triglyzeridwert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von AF assoziiert sind, wohingegen erhöhte LDL- oder Gesamtcholesterinwerte keinen signifikanten Einfluss haben.⁵ Diese Auswirkung von erniedrigten HDL-Werten zeigten sich ebenfalls in einer japanischen Studie¹³⁵ und der ALLHAT-Studie.⁵³

Erklärt werden diese Effekte durch einen die Dyslipidämie begleitenden proinflammatorischen Status, Lipotoxizität und oxidativen Stress. Darauf beruhend wird auch eine präventive Gabe von Statinen zur POAF Prophylaxe postuliert, welche nicht nur regulierend auf die Dyslipidämie einwirken, sondern in erster Linie antiinflammatorische Wirkung besitzen sollen. Die klinische Datenlage hierfür ist jedoch bisher sehr widersprüchlich, beispielsweise führte Atorvastatin zu einer POAF Prävention¹⁰³, Rosuvastatin jedoch zeigte keinen Vorteil.¹⁴⁷ Auch bezüglich des Zusammenhanges von Serumlipidwerten mit POAF herrscht eine geringe Datenlage, welche selten die Confounder Alter und Adipositas für die Dyslipidämie berücksichtigen.

1.4.4 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MetS) beschreibt ein Krankheitsbild, welches die abdominelle Adipositas mit einer pathologischen Glukose- und Fettstoffwechsellage, Hypertonie und einem proinflammatorischen Status vereint. Für das MetS existieren verschiedene Definitionen. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt und sollen helfen MetS Patienten in der Praxis zu identifizieren. Grund für die Entwicklung der verschiedenen Definitionen ist der Versuch eine gemeinsame Ursache für das Syndrom benennen zu wollen. Eine metabolisch veränderte Stoffwechsellage wie beim MetS, mit vermehrtem Fettgewebe, einer Insulinresistenz und die Erhöhung artherogener Risikofaktoren führt zu einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen und profibrotischen Zytokinen, welche damit das vermehrte Auftreten von POAF begünstigen können.

Tabelle 3 Definitionen des Metabolischen Syndroms

	NCEP/ATP III	AHA/NHLBI	IDF
Risikofaktoren	mindestens 3 von 5	mindestens 3 von 5	abdominelle Adipositas plus 2
Abdominelle Adipositas	Taillenumfang Männer > 102cm Frauen > 88cm	Taillenumfang Männer \geq 102cm Frauen \geq 88cm	Taillenumfang Männer > 94cm Frauen > 80cm
Triglyzeride	\geq 150mg/dl	\geq 150mg/dl oder Medikation	\geq 150mg/dl oder Medikation
HDL	Männer < 40mg/dl Frauen < 50mg/dl	Männer < 40mg/dl Frauen < 50mg/dl oder Medikation	Männer < 40mg/dl Frauen < 50mg/dl oder Medikation
Blutdruck	Systolisch \geq 130mmHg Diastolisch \geq 85mmHg	Systolisch \geq 130mmHg Diastolisch \geq 85mmHg oder Medikation	Systolisch \geq 130mmHg Diastolisch \geq 85mmHg oder Medikation
Nüchtern- Glukose	\geq 110mg/dl	\geq 100mg/dl oder Medikation	\geq 100mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus

Einige Studien gehen von einer größeren Relevanz von MetS für die Entwicklung von POAF aus^{31,45}, der eine mitochondriale Dysfunktion als arrhythmogenes Substrat zugrunde liegen könnte.⁹²

1.4.5 Das Fettgewebe als endokrines Organ und inflammatorischer Modulator

Die Bedeutung von Fettgewebe als endokrinem Organ gilt heute als anerkannt. Es dient nicht nur als Speicher von Energiereserven, welche hormongesteuert freigesetzt werden, sondern es sezerniert selbst vielfältige Zytokine, die in die Steuerung des Glukose- und Lipidstoffwechsels mit Regulation von Appetit und Sättigung eingreifen und auch immunmodulierend wirksam sind.¹⁰² Das Fettgewebe setzt sich aus verschiedenen Zellarten wie beispielsweise Adipozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Stammzellen

zusammen. Die Zusammensetzung ist sowohl von der Lokalisation des Fettgewebes abhängig als auch vom Ernährungszustand. So bewirkt Adipositas eine Zunahme der Einwanderung von inflammatorisch wirksamen Makrophagen und Lymphozyten in das Fettgewebe. Daher kommt es zu einer Veränderung der sezernierten Adipokine mit einem proinflammatorischen Milieu und Adipositas geht durch die Freisetzung dieser Adipokine einher mit einer systemischen Entzündungsreaktion. Es zeigt sich auch in epidemiologischen Studien, dass erhöhte C-reaktives Protein (CRP) Werte und Adipositas gemeinsam auftreten mit Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen.¹⁰⁹

Inflammation kann die elektrophysiologischen Eigenschaften von Vorhofgewebe verändern und begünstigt so POAF.¹²⁷ Die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Bypassoperationen führt zu einer systemischen Entzündungsreaktion.¹⁹ Im postoperativen Verlauf sieht man einen simultanen Anstieg der Entzündungswerte und des Auftretens von POAF. So zeigt sich in 16 - 50 % der Fälle von POAF eine Erhöhung der inflammatorischen Parameter im postoperativen Verlauf.⁶¹

Einige propagieren daher die Verwendung der Anzahl der Leukozyten zur Vorhersage eines POAF.⁷⁵ Andere postulieren einen prädiktiven Wert von CRP für das POAF.⁸³ Als anti-inflammatorischer Ansatz zur Prophylaxe von POAF werden ebenfalls verschiedene Strategien z.B. antiinflammatorische Medikamente wie Cortison oder auch die Vermeidung der HLM diskutiert.⁶ Adipokine stellen folglich einen wichtigen metabolischen und inflammatorischen Regulator dar und ihre Auswirkungen auf AF sollten daher weiter erforscht werden.

1.4.6 Adipokine

Die Bedeutung von Fettgewebe als endokrines und Inflammation kontrollierendes Organ ist in der Interaktion mit dem Myokard von besonderer Bedeutung. Hierbei sind Zytokine, sogenannte Adipokine von Bedeutung, die anti- oder pro-inflammatorisch aber auch anti- oder profibrotisch wirken können. In der nachfolgenden Tabelle 4 sind einige Adipokine hinsichtlich ihrer inflammatorischen und fibrotischen Wirkung aufgeteilt dargestellt.

Tabelle 4 Exemplarische Aufstellung von Inflammation und Fibrose regulierenden Adipokinen

Anti-inflammatorische und -fibrotische Adipokine	Pro-inflammatorische und -fibrotische Adipokine
Adiponektin	Leptin
Visfatin	Resistin
C1q/TNF-related protein (CTRP)	TGF- β (profibrotisch, aber antiinflammatorisch)
	TNF- α
	Interleukin-6, Interleukin-8
	MCP-1

Insbesondere Adiponektin wird in sehr hohen Serum Konzentrationen von 2-17 $\mu\text{g/ml}$ exprimiert.¹³⁸ Bei Adipösen, Diabetikern und Patienten mit MetS ist Adiponektin im Serum erniedrigt.¹¹⁰ Erhöhte Inflammationsparameter, wie CRP, Interleukin und Tumornekrosefaktor (TNF) gehen ebenfalls mit einem erniedrigten Adiponektinspiegel im Serum einher.¹⁰² Bei Adiponektin knock-out-Mäusen kommt es zu einer Insulinresistenz mit einem manifesten Diabetes mellitus und erhöhter Arterioskleroseneigung.¹⁴⁰ Diese Mechanismen sind supportiv hinsichtlich einer Genese von Diabetes mellitus bei Adipösen. Adiponektinsubstitution hingegen steigert die Insulinsensitivität in Leber, Muskel und Fettgewebe und wirkt so als endogener Insulinsensitizer.¹³⁹ Eine Reduktion des Gewichtes führt nachweislich zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und der Freisetzung des protektiven Adiponektin.¹⁴¹

Leptin wird auch als Sättigungshormon bezeichnet und ist ein Adipokin mit proinflammatorischer und profibrotischer Wirkung. Es steuert den Appetit über zentrale Signalwege und beeinflusst so auch den Glukosemetabolismus. Als Modulator des Glukosestoffwechsels hat Leptin somit auch indirekte Wirkung auf das kardiale Substrat. Eine Störung der Leptinsignalgebung in Tierversuchen bewirkt ein adipositas-induziertes kardiales Remodeling. Als Regulator der Aldosteron-Sekretion fördert Leptin die kardiale Fibrose und endotheliale Dysfunktion über Aldosteron-abhängige Mechanismen.⁵⁶ Das Fehlen von Leptin bei knock-out Mäusen führt im Tiermodell zu Adipositas und Diabetes mellitus Typ II.¹⁴⁶ Sie zeigen jedoch keine vermehrte kardiale Fibrose. Mäuse mit ausgeschaltetem Leptinrezeptor hingegen zeigen zusätzlich zur Entwicklung von Adipositas und Diabetes eine kardiale Kollagenvermehrung.¹²⁸ Eine

kongenitale Leptindefizienz führt beim Menschen zu Adipositas bereits im Kindesalter und kann durch die Gabe von Leptin reversibel gemacht werden. Bei adipösen Menschen führt die Gabe von Leptin, wie bei Mäusen ohne Leptinrezeptor, nicht zu einer Gewichtsabnahme. Leptinspiegel steigen mit dem BMI und Adipöse haben folglich bereits einen erhöhten Leptinspiegel. Da das endogene Leptin nicht zu einer Gewichtsabnahme führt, wird eine Leptinresistenz vermutet.²⁵ Leptinspiegel sinken durch Gewichtsverlust und Nahrungsrestriktion. Leptin ähnelt strukturell dem inflammatorisch wirksamen Interleukinen und hat selbst pro-inflammatorische Eigenschaften. Andere pro-inflammatorische Zytokine können die Expression von Leptin mRNA im Fettgewebe weiter erhöhen. Während ein ausbalancierter Energiehaushalt zu einer balancierten Immunantwort führt, kann Adipositas oder Mangelernährung mit einer chronisch aktivierten oder geschwächten Immunantwort einher gehen.⁶⁰ Kalorische Restriktion hingegen bewirkt eine Verminderung von oxidativem Stress und Inflammation. Leptin wirkt folglich am ehesten als Signalgeber für den Energiehaushalt und kann abhängig davon auch Immunreaktionen steuern.

Resistin wird hauptsächlich von Makrophagen exprimiert. Erhöhte Resistinwerte gehen mit einer vermehrten Insulinresistenz einher. Es wird eine pathogenetische Unterstützung der Arteriosklerose vermutet. Die Resistinkonzentrationen im Serum steigen mit zunehmendem BMI, insbesondere zunehmender Fettmasse, an.¹⁴ Resistin hat pro-inflammatorische Wirkung in kardiovaskulären Erkrankungen.¹⁰⁶ Eine positive Korrelation zwischen Resistin und inflammatorischen Markern konnte nachgewiesen werden. Die Framingham Offspring Studie zeigte eine erhöhte Neigung zu AF bei Menschen mit erhöhten Resistinspiegeln.¹⁰⁷ Bei Frauen scheinen erhöhte Resistinwerte ebenfalls assoziiert zu sein mit einer erhöhten Rate der Entwicklung von neuem AF.³⁶ Bisherige Studien zeigen zum einen höhere Resistinspiegel im Serum⁵⁰ aber auch höhere Konzentrationen von Resistin im perivaskulären Fettgewebe¹⁰⁵ von POAF Patienten im Vergleich zu SR Patienten nach Bypassoperation. Pro-inflammatorische Signalgebung unter erhöhten Konzentrationen von Resistin scheint die proarrhythmogene Wirkung von Resistin zu vermitteln.

Fibroblasten und Kardiomyozyten exprimieren TGF- β . Eine vermehrte Expression wird u.a. auch durch Angiotensin II induziert.²⁰ Darüber hinaus stimuliert TGF- β die Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten. Diese Modulationen

unterstützen die Initiierung und Perpetuation eines AF. Eine erhöhte Expression von TGF- β im Mausmodell führt zu vermehrter atrialer Fibrose und erhöhter Vulnerabilität von induziertem AF.¹²⁹ Klinische Daten bestätigen eine Erhöhung der TGF- β Plasmakonzentration bei neuem AF.⁸⁰ Darüber hinaus scheinen erhöhte TGF- β Serumkonzentrationen prädiktiv für eine Rekurrenz von AF nach chirurgischer Ablation innerhalb eines Jahres zu sein.¹⁰⁰ Patienten mit erhöhten TGF- β Konzentrationen zeigen weniger häufig einen therapeutischen Erfolg unter elektrischer Kardioversion.⁶⁸ Es wird vermutet, dass AF selbst ebenfalls zu einer erhöhten Ausschüttung von TGF- β führen kann.

Die Modulation der myokardialen Matrix durch Adipokine kann somit direkt das strukturelle atriale Remodeling beeinflussen. Darüber hinaus wirken Modulationen der inflammatorischen Aktivierung auf Genese und Perpetuation von AF. Weiter führen regulatorische Einflüsse auf den Glukose- und Fettstoffwechsel und die mitochondriale Biogenese und Funktion zu Verschiebungen der kardiomyozytären Energiebalance. Eine gestörte Balance zwischen oxidativem Schaden und oxidativer Abwehr kann zu vermehrter zellulärer Apoptose führen. Folglich wirken strukturelle, oxidative, energetische und elektrische Dysbalancen unter pathologischem Zytokinmuster begünstigend hinsichtlich eines AF und könnten additive therapeutische Ziele darstellen.

1.5 Fragestellung

Parakrine und endokrine Signale zwischen Fettgewebe und Myokard sind bisher nur unzureichend verstanden hinsichtlich der pathogenetischen Potenz für AF. Der Nachweis dysregulierter zytokiner Signalkaskaden könnte dazu führen, diese als additive therapeutische Ziele nutzen zu können. Wir legen einen besonderen Fokus auf die Rolle von Adipokinen in dieser Signalvermittlung. Diese Arbeit untersucht daher die Relevanz der metabolischen Parameter hinsichtlich des Auftretens von POAF und des klinischen Outcomes. Wir stellen daher die folgenden Fragen:

1. Welche Adipokinprofile zeigen einen Zusammenhang mit Auftreten von POAF? Können Adipokine als Biomarker oder therapeutische Ziele genutzt werden für das Auftreten von POAF?
2. Zeigen herzchirurgische Patienten, bei denen ein POAF auftritt, besondere metabolische Charakteristika?
3. Welchen Einfluss hat das Auftreten von POAF auf die perioperative Morbidität der Patienten?
4. Welchen Einfluss hat das Auftreten von POAF auf die Mortalität der Patienten?

Daraus leitet sich für uns die Verfolgung dieser Hypothesen ab:

- 1) Expressionsprofile von Adipokinen zeigen einen Zusammenhang mit der Entstehung von POAF
- 2) Metabolische Parameter beeinflussen das Auftreten von POAF
- 3) POAF hat einen Einfluss auf die perioperative Morbidität
- 4) POAF hat einen Einfluss auf die Mortalität

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, explorative, „all-comers“ – Studie mit dem Ziel Zusammenhänge zwischen metabolischen Parametern, Adipokinprofilen und dem Auftreten von POAF aufzudecken. Die vorliegende Arbeit ist eine Sekundäranalyse der Daten.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen beraten. Die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie lag am 21. April 2016 vor (AZ 33/16).

Wir schlossen insgesamt 212 Patienten ein, welche sich von Mai 2016 bis August 2017 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie Gießen und der Klinik für Herzchirurgie Marburg einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation, einem konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE), einer Aortenklappenrekonstruktion (AKR) oder einer Kombination aus den Operationen unterzogen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien können der folgenden Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Elektiver Eingriff• Schriftliche Einwilligung• Aortokoronare Bypassoperation (ACB)• Konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz (AKE)• Kombinationsoperation aus ACB und AKE/R• Volljährigkeit	<ul style="list-style-type: none">• Notfalloperation• Schwangerschaft• Infektionen z.B. Endokarditis, Hepatitis B und C, HIV• fehlende Einwilligungsfähigkeit z.B. bestehende gerichtliche Betreuung oder Demenz

Nach entsprechender Aufklärung potentiell geeigneter Patienten erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Nach Einwilligung erhielten die Patienten einen Code zur Pseudonymisierung und es erfolgte die Erfassung der Aufnahmeparameter. Dokumentiert und untersucht wurden klinische und laborchemische Parameter sowie die perioperative Therapie, kardiovaskuläre Morbidität und Krankenhausmortalität. Die erhobenen Parameter können der Datentabelle 9.3 im Anhang entnommen werden. Der zeitliche Ablauf der Probenentnahme ist in Abb. 3 dargestellt.

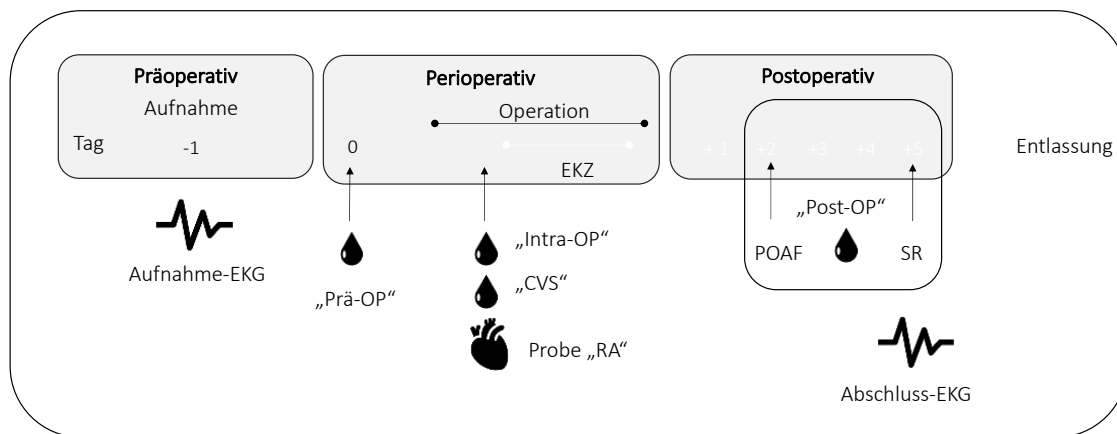


Abbildung 3 Flussdiagramm zum zeitlichen Ablauf der Probenentnahmen

Am Morgen der Operation erfolgte die Abnahme der Serumprobe „Prä-OP“. Während der Operation, vor der Gabe von Heparin und Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), erfolgte die Abnahme einer peripheren Serumprobe „Intra-OP“ sowie einer Serumprobe aus dem Koronarvenensinus „CVS“ durch den Operateur. Das entnommene rechte Vorhofohr („RA“) wurde zur weiteren Analyse kryokonserviert. Die Abnahme der abschließenden Probe „Post-OP“ erfolgte am fünften postoperativen Tag im Rahmen der Abschlussuntersuchung, wenn bis dahin kein POAF aufgetreten war, ansonsten zum Zeitpunkt des POAF.

Die Überwachung der Patienten erfolgte standardmäßig für zwei Tage am Monitor. Darüber hinaus gehende Monitorüberwachung wurde beim Auftreten von symptomatischem Vorhofflimmern initiiert.

Die Serumproben wurden gekühlt und innerhalb von zwei Stunden in das Physiologische Labor überführt. Dort wurden sie für 10 Minuten mit 2000 rpm zentrifugiert. Das Serum wurde aliquotiert. Die Herzohren wurden ebenfalls gekühlt in physiologischer Kochsalzlösung transportiert. Anschließend wurden die Trabekel herausgeschnitten und ebenfalls in Kryoröhrchen portioniert. Alle Proben lagern zur weiteren Analyse bei -80 °C.

Im Rahmen der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie wurden folgende Parameter erhoben: linksventrikuläre Pumpfunktion (LV-EF), der maximale Diameter

und Fläche des linken Vorhofes, der systolische und diastolische linksventrikuläre Durchmesser, sowie das Ausmaß vorhandener Klappenvitien.

Zum Abbruch der Teilnahme an der Studie führten die Ablehnung des Patienten oder eine notwendige Änderung des operativen Vorgehens, beispielsweise eine Erweiterung der operativen Prozedur. Bei $n = 4$ war die Probengewinnung unmöglich bei erschwerten intraoperativen Befunden, so dass nur die klinisch erhobenen Daten ausgewertet wurden.

Die präoperative Medikation der Patienten wurde studienassoziiert nicht verändert und im Verlauf nach Aufnahme auf der Intensivstation durch die behandelnden Ärzte entsprechend des therapeutischen Bedarfs angepasst. Postoperativ wurde die Betablockergabe fortgeführt, Patienten nach Vorhofablation erhielten Amiodaron. Es wurden hochnormale Magnesium- und Kaliumspiegel eingestellt.

Nach Einwilligung zur Studie mussten 11 der Patienten wieder ausgeschlossen werden (siehe Abb. 4). Einer aufgrund einer reaktiven HIV Serologie, drei der Patienten bekamen kardiale Beschwerden vor dem geplanten Operationstag und mussten vorzeitig als Notfall operiert werden. Bei jeweils zwei Patienten musste nach vollständiger Sichtung der präoperativen Befunde die Operation zum einen um eine Mitralklappenrekonstruktion und beim anderen um einen Aorta ascendens-Ersatz erweitert werden. Bei einem Patienten fiel eine hochgradige Stenose der Arteria carotis interna auf und man entschied sich zu einem zweizeitigen Vorgehen. Der Patient wurde wieder entlassen, um zuerst die Operation an der Halsschlagader zu planen. Bei einer Patientin konnte die Operation ohne HLM-Einsatz erfolgen. Bei einem weiteren Patienten wurde sich aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes für eine interventionelle koronare Versorgung mittels Herzkatheter entschieden.

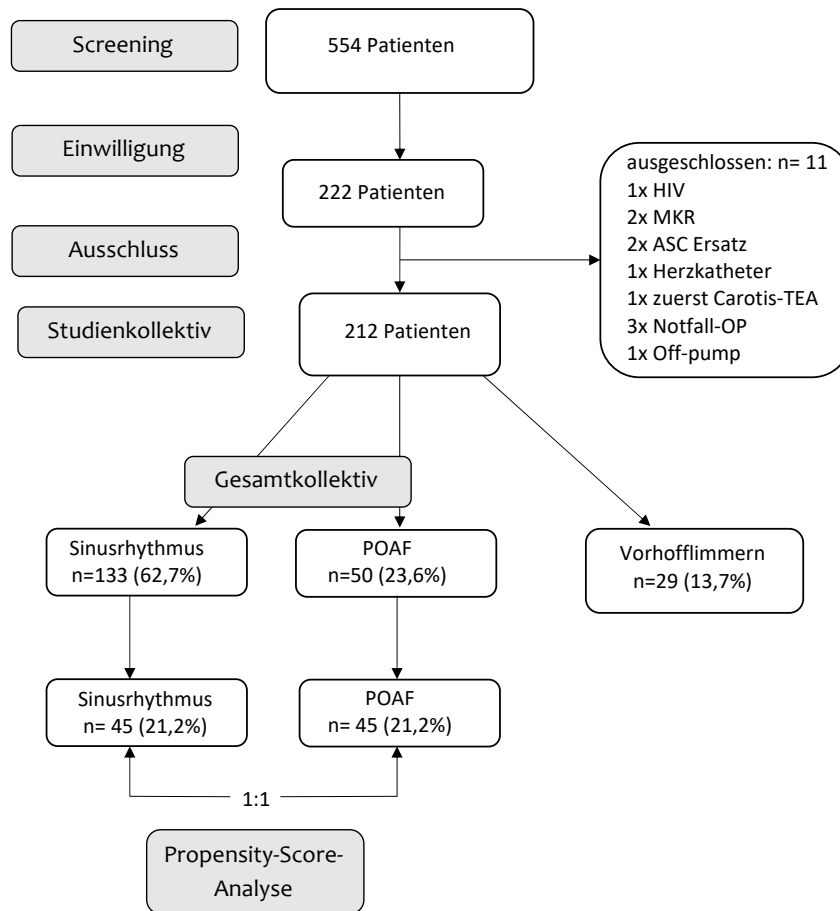


Abbildung 4 Flowchart

Darstellung der Patientenrekrutierung. Aus dem Gesamtkollektiv der beiden Gruppen SR und POAF wurden nach dem 1:1 Propensity Score Matching in der Analyse jeweils 45 Patienten einander gegenübergestellt.

Wir unterscheiden 3 Gruppen im Studienkollektiv:

- 1) Sinusrhythmus (SR)
- 2) neues postoperatives Vorhofflimmern (POAF)
- 3) Vorhofflimmerer (Afib)

Die erste Gruppe entwickelte kein postoperatives Vorhofflimmern und verblieb im Sinusrhythmus. Sie wurde als Sinusrhythmusgruppe (SR) bezeichnet. Die zweite Gruppe entwickelte neues postoperatives Vorhofflimmern und wurde POAF genannt. Die Gruppe der Patienten, bei denen bereits präoperativ ein AF bestand und die zusätzlich zur geplanten Operation eine Vorhofablation erhielten, nannten wir Vorhofflimmerer (Afib).

Insgesamt wurden 212 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 32 weibliche und 180 männliche Patienten, im Alter von 35 bis 87 Jahren (Mittelwert 68 Jahre). 29 der 212 Patienten litten bereits zuvor unter paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern. Dies entspricht 13,7% bei einem durchschnittlichen Alter von 73 Jahren in der Gruppe Afib.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der klinischen und laborchemischen Daten erfolgte mit IBM SPSS© Statistics Version 24 und mit Hilfe des Propensity Matching Tools von R Version 3.2.0.

Die Kalkulation der Stichproben erfolgte mit Sigma Stat für Windows 3.5, 2006 © Systat Software Inc., Sample Size Anova. Aus Daten ähnlicher Voruntersuchungen am Zentrum Gießen gingen wir von einer Prävalenz von 33 % POAF aus sowie von einer Prävalenz von 10 % von paroxysmale und persistierendem AF. Errechnet wurde der notwendige Einschluss von mindestens 207 Patienten aus beiden Zentren. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ (Alpha-Fehler von 5 %) angesehen und einer Power $> 0,8$.

Die deskriptive Analyse der nominalen und numerischen Variablen wurden angegeben als Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), Minimal- und Maximalwerte.

Da eine prospektive Randomisierung der Patienten bezüglich der Entwicklung eines POAF nicht möglich ist, erfolgte zur Minimierung des Einflusses von Störvariablen ein Propensity Score Matching (PSM). Für die Propensity Score Analyse wurde den Patienten der Gruppe POAF ein entsprechender Matching-Partner nach dem nearest-neighbour-Prinzip mit einem festen Caliper von 0,2 aus der Gruppe SR zugeteilt. Das Matching erfolgte nach den bisher in der Literatur bekannten Einflussvariablen Alter, Geschlecht, maximalem LA-Durchmesser, Diabetes, HbA_{1c} und COPD im Verhältnis von 1:1. Es fanden sich so 45 Paare, welche abschließend analysiert wurden. Der Vergleich der beiden gematchten Gruppen erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben für kontinuierliche Variablen, Chi-Quadrat und Fisher-Exakt-Test bei weniger als 5 Ereignissen bei kategorialen Variablen. Ein Bootstrapping erfolgte für alle

Tests mit 1000 Fällen, um eine Normalverteilung der Variablen annehmen zu können und robust gegen Ausreißer zu sein. Fehlende Werte wurden mit Mittelwerten ersetzt.

Nach dem Propensity Score Matching wurden die Gruppen (SR vs. POAF) auf Unterschiede hinsichtlich der metabolischen Parameter, der erfassten Adipokine und des klinischen Outcomes getestet. Bei Gruppenunterschieden $p < 0,1$ wurde der jeweilige Parameter als Prädiktor in die anschließende Regressionsanalyse mit aufgenommen. Es wurden logistische Regressionsanalysen (abhängige Variable: POAF) jeweils separat für die Adipokine und für die metabolischen Parameter (PräOP-Zeitpunkt) durchgeführt. Da Alter, Geschlecht und BMI als relevante Einflussfaktoren sowohl für metabolische Parameter als auch für Adipokine gelten, wurden diese drei Kontrollvariablen jeweils in die Regressionen mit aufgenommen.

Für die Gruppenunterschiede bezüglich der postoperativen Parameter BNP und Resistin im Serum erfolgte aufgrund der postoperativen Erhebung keine Regressionsanalyse bezüglich einer Eignung als zeitlich vorgelagerte Prädiktoren. Um zu überprüfen, ob die Veränderungen der Parameter vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt zwischen den jeweiligen Gruppen unterschiedlich waren, wurden die Differenzwerte gebildet und auf Gruppenunterschiede getestet.

Zur Vergleichbarkeit der angewandten Statine erfolgte die Umrechnung in eine Äquivalentdosis orientiert an ihrer mittleren Erhaltungsdosis nach den ESC Guidelines für das Management von Dyslipidämien 2016.

Ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) - und eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analyse erfolgte für die 90 gematchten Patienten des Gesamtkollektivs.

2.3 Polymerase-Kettenreaktion

2.3.1 RNA-Isolation aus Gewebe

Nach Probenentnahme lagerten die Gewebeproben bis zur weiteren Verwendung in flüssigem Stickstoff. Zur Aufarbeitung wurden 50 bis 100 mg mechanisch zerkleinert und in Tri Reagent® aufgenommen. Nach Zugabe von Chloroform (1/5 des Volumens an eingesetztem Tri-Reagent) wurde für ca. 15 Sekunden gevortext, um die Phasen zu vermischen. Vor der anschließenden Zentrifugation (15 min. bei 14.000rpm, 4 °C)

wurden die Proben 5 min. bei Raumtemperatur (RT) stehen gelassen. Die wässrige Oberphase wurde in ein neues Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und mit Isopropanol versetzt (1/2 des Volumens an ursprünglich eingesetztem Tri-Reagent), um die RNA zu fällen. Vor dem nächsten Zentrifugationsschritt (30 min. bei 14.000 rpm, 4 °C) wurden die Proben ebenfalls bei RT inkubiert. Es folgten ein Waschschrift mit 70 %-igem Ethanol und eine weitere Zentrifugation (ebenfalls bei 14.000 rpm, 4 °C, 20 min). Nach der zweiten Zentrifugation wurde der Überstand vorsichtig abgegossen und das RNA-Pellet für 5-10 Minuten bei RT getrocknet. Die RNA wurde dann in einem geeigneten Volumen an DEPC-Wasser für ca. 30 min. auf Eis und anschließend über Nacht bei -80 °C gelöst. Die Konzentration der isolierten RNA wurde photometrisch bestimmt (Ultrospec 2000, Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala Schweden) und nach folgender Extinktions-Konzentrations-Beziehung berechnet:

$$E_{260} = 1 \hat{=} 40 \mu\text{g/ml RNA}$$

Alle Messungen wurden in Doppelbestimmungen durchgeführt. Es wurden Verdünnungen mit einer Konzentration von 100 ng/ μl hergestellt. Um Verunreinigungen mit DNA ausschließen zu können, wurden 1-2 μl der isolierten RNA auf einem 1% -igem (w/v) Agarosegel aufgetragen und elektrophoretisch aufgetrennt. Die Verdünnungen als auch die Stammlösungen der isolierten RNA wurden bei -80 °C gelagert.

2.3.2 Reverse Transkription

Für die reverse Transkription wurden 500 ng RNA eingesetzt. Die verdünnte RNA wurde 3 Minuten bei 72 °C denaturiert, um vorhandene Sekundärstrukturen aufzuschmelzen. Danach wurde der RT-Mix dazugegeben um die Transkriptionsreaktion zu starten.

Tabelle 6 Zusammensetzung der PCR-Ansätze

1. Ansatz	Gesamt-RNA DEPC-H ₂ O	500 ng ad 10 μl
2. Ansatz: RT-Mix	5x First strand buffer dNTP-Mix 12,5 mM Random Primer (30 ng/ μl) RNase Out (RNase-Inhibitor) M-MLV Reverse Transkriptase DEPC-H ₂ O	5 μl 1 μl 3 μl 0,25 μl 0,25 μl 5,5 μl

Nach Zugabe aller Komponenten inkubierte der Gesamtansatz bei 42 °C für 30 Minuten, es folgten 1 Minute Inaktivierung der Transkriptase bei 95 °C und Abkühlung auf 4 °C. Abschließend wurden die Proben im Verhältnis 1:1 mit sterilem Wasser verdünnt. Die gewonnenen cDNAs lagerten bis zur weiteren Verwendung bei -20 °C.

2.3.3 Real-time Polymerase-Kettenreaktion

Das Prinzip der Real-time Polymerase-Kettenreaktion (Realtime-PCR) beruht auf Fluoreszenz-Messungen der DNA-Amplifikation einer Probe in Echtzeit. Das Fluoreszieren wird durch Farbstoffe hervorgerufen, welche sich an die DNA anlagern. Für die Durchführung wurde der Thermocycler Mx3000P Realtime-PCR System der Firma Stratagene eingesetzt. Als Referenzgen für die anschließende Auswertung fungierte die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH), da es sich dabei um ein sogenanntes Housekeeping Gene handelt, dessen Expression größtenteils konstant ist. Der PCR-Lauf erfolgte mit einer Denaturierung bei 95°C, dem Annealing bei 60°C und der Extension bei 72°C jeweils über 20s. Die Proben durchliefen 40 Zyklen. Am Ende eines jeden PCR-Laufes erfolgte eine Schmelzkurvenanalyse. Neben den zu untersuchenden Proben wurde stets eine Wasserkontrolle mitgeführt. Anstelle einer Probe wurde steriles Wasser pipettiert, um die Sensitivität der PCR zu sichern und eine Kontamination auszuschließen. Weiterhin konnte ohne den Zusatz von reverser Transkriptase (sogenannte No Template Kontrolle) keine Amplifikation beobachtet werden. Die verwendeten Primer finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7 Primer Sequenzen

	GenBank accession #	Sense Primer	Antisense Primer	Fragmentlänge
Col1A1 human	NM_000088.4	CCTGGTGAATC TGGACGTGA	ACCCACGATCACC ACTCTTG	178
Col3A1 human	NM_000090.4	ACGGAAACACT GGTGGACAG	GAAGCTCGGCTGG AGAGAAG	170
BNP human	NM_002521	GGA GCA GAC ATC CCT GGA G	GGT CCA TCT TCC TCC CAA AG	178
GAPDH human	NM_002046.7	CATCACCATCTT CCAGGAGGG	GGT TCA CAC CCA TGA CGA ACA	191

Die Zusammensetzung des verwendeten Mastermix findet sich in der nachfolgenden Tabelle 8.

Tabelle 8 Zusammensetzung des PCR-Mastermixes

Reagenz	Volumen (µl)
SYBR™ Green Supermix	12,5
ROX reference dye (1:10)	0,5
Sense Primer (10 pmol)	1
Antisense Primer (10 pmol)	1
Dest. H2O	8
cDNA	2

2.4 Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Bei einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) wird ein Antigen entweder direkt an eine Mikrotiterplatte gebunden und mittels eines Antiköpers nachgewiesen oder man verwendet das sogenannte Sandwich-Prinzip, bei welchem die Mikrotiterplatte zunächst mit einem Antikörper beschichtet wird. Nach einem Blockierungsschritt, der unspezifische Bindungen verhindern soll, wird die antigenhaltige Probenlösung, so z.B. verdünnte Serumproben der Patienten, auf die Platte gegeben. Während einer entsprechenden Inkubationszeit soll das Antigen an den Antikörper binden und kann anschließend mit einem Sekundärantikörper detektiert werden. Dieser ist dabei meist mit einem Enzym gekoppelt, welches entweder eine Peroxidase oder eine alkalische Phosphatase ist. Eine weitere Möglichkeit der Konjugation von Antikörpern ist die Biotinylierung, die entweder mit einem Streptavidin-Peroxidase Komplex oder einem Streptavidin-alkalische Phosphatase-Komplex nachgewiesen werden kann. Zur Detektion der Menge an gebundenem Antigen wird ein geeignetes chromogenes Substrat verwendet, das photometrisch bei 405 nm oder 450 nm vermessen wird. Wir führten alle ELISAs entsprechend der Vorgaben der jeweiligen Hersteller durch (siehe Tabelle 9). Die Messungen erfolgten am Mikroplatten-Lesegerät Infinite™ M200 (Tecan).

Tabelle 9 ELISA Kits

Adipokin	Hersteller	Katalognummer
Leptin human	BioVendor	RD191001100
Adiponectin human	Aviscera	SK00010-01
Resistin human	BioVendor	RD191016100
TGFbeta human	Aviscera	SK00033-02
NT-proBNP human	BioVendor	RD191486200R

3. Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv der Studiengruppen SR und POAF umfasst insgesamt 183 Patienten. Die Gruppenverteilung kann dem Flowchart (Abb. 3) entnommen werden. Die demographischen Daten des Gesamtkollektivs für die einzelnen Gruppen SR und POAF vor als auch nach dem Matching zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10 Baseline Charakteristika vor und nach Propensity Score Matching

	vor PS-Matching		p-Wert	nach PS-Matching		p-Wert
	n= 183			n= 90		
	SR n= 133	POAF n= 50		SR n= 45	POAF n= 45	
Alter (Jahre)	66 ± 10	70 ± 8	*0,015	69,3 ± 9,5	69,5 ± 8,2	0,92
Geschlecht (männlich in %)	87	84	0,67	84	84	1
BMI (kg/m ²)	28,6 ± 5	28,5 ± 5	0,912	28,7 ± 4,4	28,5 ± 5	0,792
Normalgewicht (BMI <25 in %)	27,1	28		24,4	28,9	
Übergewicht (BMI <30 in %)	37,6	38	0,984	37,8	35,6	0,893
Adipositas (BMI ≥ 30 in %)	35,3	34		37,8	35,6	
Taillenumfang (cm)	102 ± 12	105 ± 13	0,223	102 ± 11	105 ± 13	0,256
Hüftumfang (cm)	102 ± 11	105 ± 11	0,089	103 ± 11	106 ± 12	0,182
Abdominelle Adipositas (%)	63,9	66	0,792	68,9	66,7	0,822
Betablocker (%)	76,7	60	*0,025	86,7	57,8	*0,002
Diabetes mellitus (%)	34	40	0,44	40	36	0,664
Nüchtern Glukose (mg/dl)	117 ± 38	118 ± 37	0,839	114 ± 26	117 ± 38	0,72
HbA1c (%)	6,3 ± 1	6,3 ± 0,8	0,859	6,2 ± 0,8	6,2 ± 0,8	0,847
Statine (%)	84,2	68	*0,015	91,1	66,7	*0,004
Cholesterin (mg/dl)	181 ± 48	179 ± 43	0,844	170 ± 40	181 ± 44	0,186
Triglyzeride (mg/dl)	186 ± 155	154 ± 86	0,085	212 ± 215	159 ± 89	0,186
HDL (mg/dl)	46 ± 15	43 ± 12	0,208	45 ± 14	43 ± 12	0,45
LDL (mg/dl)	110 ± 44	114 ± 36	0,475	97 ± 33	116 ± 38	*0,016
COPD (%)	3	4	0,94	2	2	1
Leukozyten (T/μl)	14,8 ± 4,8	16,3 ± 6	0,102	14,8 ± 5,8	16,6 ± 6,2	0,171
CRP (mg/dl)	220 ± 65	229 ± 64	0,434	227 ± 59	231 ± 67	0,761
LV-EF (%)	56 ± 11	53 ± 12	0,12	56 ± 10	53 ± 12	0,198
LA-Diameter (mm)	48 ± 10	54 ± 9	*0,001	52 ± 8	53 ± 7	0,671

Mittelwerte ± Standardabweichung für kontinuierliche Variablen

Die Altersspanne des Gesamtkollektivs betrug 35 bis 87 Jahre. Der Hauptanteil der Patienten war männlich. Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 3 Jahre älter. Beide Geschlechter lagen zu über zwei Dritteln mindestens im Bereich des Übergewichtes. Kein Patient war untergewichtig. Die nachfolgende Abbildung 5

veranschaulicht die Verteilung des gesamten Patientenkollektivs auf die kategoriale BMI-Klassifikation.

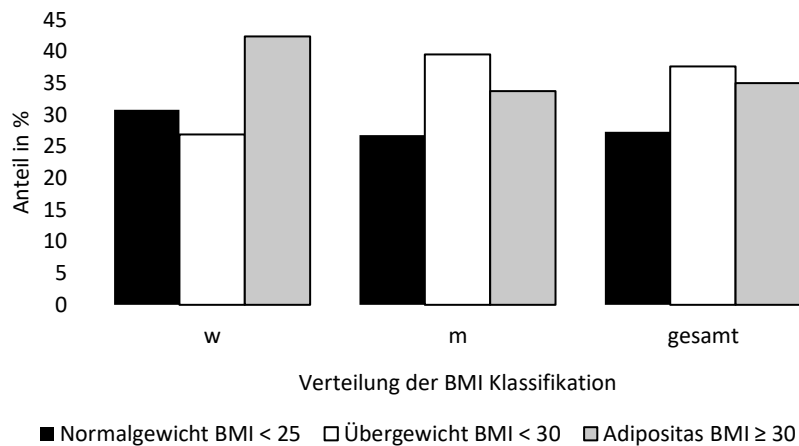


Abbildung 5 Verteilung der BMI Klassifikation des Gesamtkollektivs

Dargestellt ist der Anteil von Frauen (w), Männern (m) und des Gesamtkollektivs in den kategorialen BMI-Gruppen. BMI (Body-Mass-Index)

Männer und auch Frauen lagen den Taillenumfang und auch den Taillen-Hüft-Index betreffend im Durchschnitt über den von der WHO empfohlenen Werten (Tabelle 10). Dementsprechend lag eine abdominelle Adipositas mit stark erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Männern in 63,1% (n= 99) vor, bei den Frauen in 73,1 % (n = 19).

Bei 61 % (n = 112) der Patienten lagen erhöhte Nüchternglukosewerte > 100 mg/dl vor, eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus erfolgte bei 35 % (n = 65). Von diesen hatten 42 % (n = 27) einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, 58 % (n = 38) der Diabetiker nahmen nur orale Antidiabetika ein (Metformin; n = 42). Erhöhte HbA1c-Werte > 6,5 % lagen bei 27 % der Patienten vor. Eine Behandlung mit Statinen erfolgte bei 80 % (n = 146). Eine Dyslipidämie hatten jedoch 89,6 % (n = 164).

95 % (n = 174) der Patienten hatten eine medikamentös therapierte Hypertonie. Damit war dies der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Bei 72 % (n = 132) bestand eine präoperative Therapie mit Betablockern. Der am häufigsten verschriebene Betablocker war in diesem Kollektiv Bisoprolol (n = 91).

Unter Anwendung der AHA/NHLBI-Kriterien von 2005 lag bei 92 % (n = 168) unserer Patienten des Gesamtkollektivs ein Metabolisches Syndrom vor. Der Anteil an Patienten mit einer COPD betrug 3,8 % (n = 7).

Echokardiographisch zeigte sich eine mittlere normwertige LV-EF von 55 % und ein als bereits erhöht zu bezeichnender Mittelwert des maximalen LA-Diameters von 50 mm im Gesamtkollektiv. Eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz mit operativ notwendiger Versorgung konnte echokardiographisch bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Infektparameter zeigte sich kein Unterschied in den maximalen Leukozytenzahlen und maximalen CRP-Werten des perioperativen Verlaufs (siehe Tabelle 10).

Der Hauptanteil unserer Patienten, 84 % (n = 154) erhielt eine ACB-Operation. Ein AKE/R erfolgte bei 7 % (n = 13) Patienten. Bei 9 % (n = 16) Patienten wurde ein Kombinationseingriff aus AKE mit ACB durchgeführt. Die durchschnittlichen Klemm- und Bypasszeiten lassen sich der Tabelle 11 entnehmen.

50 der 183 Patienten (27,3 %) zeigten im Verlauf ein neues postoperatives Vorhofflimmern. Das POAF trat zwischen dem ersten und achten postoperativen Tag auf, im Mittel am Tag 2,4 (SD = 1,4). Die Dauer betrug im Mittel 10,2 Stunden (SD = 8,7) mit Werten von mindestens einer Stunde bis hin zu maximal 42,5 Stunden. Bei allen Patienten konnte der Sinusrhythmus bis zur Entlassung wiederhergestellt werden. Dies gelang zu 82 % medikamentös, zu 18 % mittels elektrischer Kardioversion.

3.2 Einflüsse metabolischer Parameter auf das POAF

Die Gruppe POAF vor dem Matching war im Durchschnitt 4 Jahre älter als die Gruppe SR. Des Weiteren hatte die Gruppe POAF im Vergleich zur SR-Gruppe einen um im Mittel 6 mm vergrößerten maximalen LA-Diameter. Nach dem Propensity Score Matching zeigte sich daher auch kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen POAF und SR bezüglich Alter (p = 0,92) und maximalem Diameter des linken Vorhofes (p = 0,671).

Das Auftreten von POAF unterschied sich sowohl in unserem Gesamtkollektiv als auch in unserem gematchten Kollektiv nicht hinsichtlich des Geschlechtes, des BMI, sowie des Taillen- und Hüftumfanges, einer abdominellen Adipositas oder der LV-EF. Die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, abdominelle Adipositas und COPD waren gleich verteilt. Auch die Operationsart, die Aortenklemmzeit und die Bypasszeit unterschieden sich in beiden Gruppen nicht (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Operative Daten vor und nach Propensity Score Matching

	vor PS-Matching n= 183		p-Wert	nach PS-Matching n= 90		p-Wert
	SR n= 133	POAF n= 50		SR n= 45	POAF n= 45	
ACB (%)	87	76		88,9	77,8	
AKE/R (%)	6	10	0,171	4,4	11,1	0,347
ACB + AKE (%)	7	14		6,7	11,1	
Bypasszeit (min)	97 ± 35	94 ± 31	0,61	100 ± 45	95 ± 31	0,541
Klemmzeit (min)	64 ± 20	62 ± 21	0,746	62 ± 21	62 ± 21	0,947

Mittelwerte ± Standardabweichung für kontinuierliche Variablen

Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bestand nach dem Matching bezüglich einer behandelten Dyslipidämie. Patienten mit POAF erhielten deutlich seltener eine präoperative Therapie mit Statinen und zeigten im Mittel signifikant höhere LDL-Werte. In der SR-Gruppe erhielten deutlich mehr Patienten eine Statintherapie und hatten um fast 20 mg/dl geringere LDL-Werte.

Ein metabolisches Syndrom nach den Kriterien der AHA lag bei n = 36 der POAF Patienten, aber auch bei n = 40 der SR Patienten, vor.

Die SR-Gruppe unterschied sich nach dem Matching signifikant von der POAF-Gruppe hinsichtlich der folgenden Parameter:

- A) präoperative Betablockergabe
- B) präoperative Statingabe
- C) LDL-Wert (mg/dl)

Diese flossen daher neben den Kovariaten (Alter, Geschlecht und BMI) als zusätzliche mögliche Prädiktoren für das Auftreten von POAF in die binäre logistische Regressionsanalyse ein. Da durch die Therapie mit Statinen ein verminderter LDL-Wert resultiert, wurde die Regressionsanalyse nur einzeln für den LDL-Wert (Tabelle 12) oder die Statingabe (Tabelle 13) durchgeführt, um die Gewichtung des Einflusses des einzelnen Parameters nicht aufzuheben.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI zeigt sich für die LDL-Werte ein weiterhin signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung von POAF (Tabelle 12). Mit jeder Zunahme des LDL-Wertes um 1 mg/dl zeigt sich eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit von POAF um 1,6 %.

Tabelle 12 *Adjustierte binäre Regressionsanalyse für LDL und Betablocker*

Variable	Postoperatives Vorhofflimmern					
	β	SE	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
Alter	0,025	0,028	0,372	1,025	0,971	1,083
Geschlecht	0,167	0,645	0,796	1,181	0,334	4,185
BMI	0,039	0,051	0,445	1,039	0,941	1,148
LDL	0,016	0,007	*0,022	1,016	1,002	1,03
Betablocker	-1,683	0,59	*0,004	0,186	0,058	0,591

* p < 0.05

Tabelle 13 *Adjustierte binäre Regressionsanalyse für Statine und Betablocker*

Variable	Postoperatives Vorhofflimmern					
	β	SE	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
Alter	0,016	0,027	0,555	1,016	0,964	1,071
Geschlecht	0,067	0,663	0,919	1,069	0,291	3,924
BMI	-0,003	0,053	0,959	0,997	0,898	1,107
Betablocker	-1,411	0,585	*0,016	0,244	0,077	0,768
Statine	-1,506	0,681	*0,027	0,222	0,058	0,843

* p < 0.05

Die Wahrscheinlichkeit ein POAF zu entwickeln sank mit der Einnahme von Betablockern um 75,6 % bzw. mit der Einnahme von Statinen um 77,8 %. (Tabelle 13).

Abschließend erfolgte noch eine Regressionsanalyse zum Auftreten von POAF in Abhängigkeit von der Dosis der täglich gegebenen Statine (Tabelle 14). Zur Vergleichbarkeit der Statine erfolgte die Umrechnung in eine Äquivalentdosis wie im Kapitel Methoden bereits beschrieben. Eine Erhöhung der Statindosis um 1 mg/d senkte die Wahrscheinlichkeit von POAF um 1,9 %

Tabelle 14 *Adjustierte binäre Regressionsanalyse für CSE-Hemmer-Äquivalentdosis (mg/d)*

Variable	Postoperatives Vorhofflimmern					
	β	SE	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
Alter	0,004	0,025	0,88	1,004	0,955	1,055
Geschlecht	-0,084	0,614	0,891	0,919	0,276	3,62
BMI	-0,007	0,05	0,0864	0,993	0,906	1,088
CSE-Hemmer-Dosis	-0,019	0,009	*0,033	0,981	0,964	0,998

* p < 0.05

3.3 Einfluss der Adipokine auf das POAF

In Abb. 6 sind die Ergebnisse der Adipokin-ELISAs als Gruppenvergleich zwischen SR und POAF dargestellt. Die Konzentrationen der Adipokine der gematchten Patienten unterschieden sich präoperativ bereits signifikant im Nachweis von TGF- β im Serum (p=0,048) zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit POAF hatten einen höheren präoperativen TGF- β Wert als die Patienten, die im Sinusrhythmus verblieben waren. Die POAF Gruppe hatte auch einen signifikant höheren präoperativen Resistinwert (p= 0,042) als die SR Patienten im Gruppenvergleich. Für Resistin unterschied sich zudem zusätzlich der postoperative Resistinwert im Gruppenvergleich. Auch hier hatten Patienten der POAF Gruppe noch signifikant höhere Resistinwerte (p = 0,019) als Patienten mit Sinusrhythmus.

Ein weiterer relevanter Unterschied zeigte sich postoperativ für die BNP-Werte. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des BNP im Serum der POAF Gruppe im Vergleich zur Sinusrhythmusgruppe (p = 0,027). Präoperativ waren die deskriptiven BNP-Werte der POAF Gruppe bereits höher als die der SR Gruppe, jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Adiponektinwerte waren hingegen in beiden Gruppen postoperativ erhöht im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten, aber nicht signifikant unterschiedlich

($p = 0,188$). Im Gegenzug hierzu waren die Leptinspiegel postoperativ in beiden Gruppen niedriger als der präoperative Ausgangswert, der sich jedoch auch nicht signifikant unterschied ($p = 0,473$).

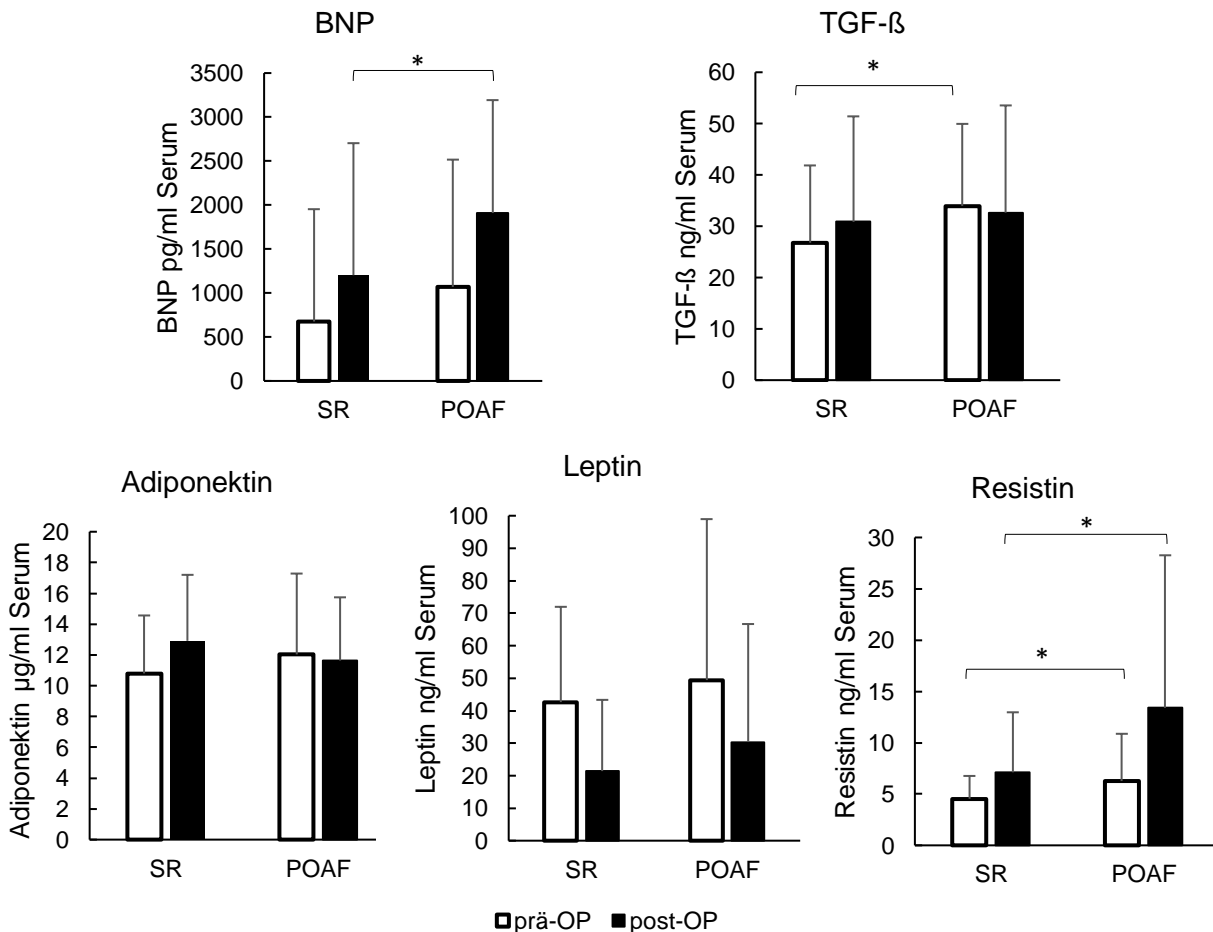


Abbildung 6 ELISA-Analyse der Adipokine

BNP = Brain Natriuretic Proteine, TGF-β = Transformierender Wachstumsfaktor-β; SR = Sinusrhythmusgruppe, POAF = Gruppe mit postoperativem Vorhofflimmern; prä-OP = präoperative Werte, post-OP = postoperative Werte. * $p < 0,05$

Die unterschiedliche Regulation für BNP und Kollagen III (Col3) zeigte sich bereits auf mRNA Ebene. In der PCR-Analyse des RA zeigten Patienten der POAF Gruppe eine höhere Produktion von mRNA für BNP als die SR Patienten ($p = 0,001$). Auch die mRNA Produktion für Col3 war in der POAF Gruppe höher als in der SR Gruppe ($p = 0,024$). Die mRNA Expression von Col1 ($p = 0,334$) unterschied sich hingegen nicht in beiden Gruppen (Abb. 7).

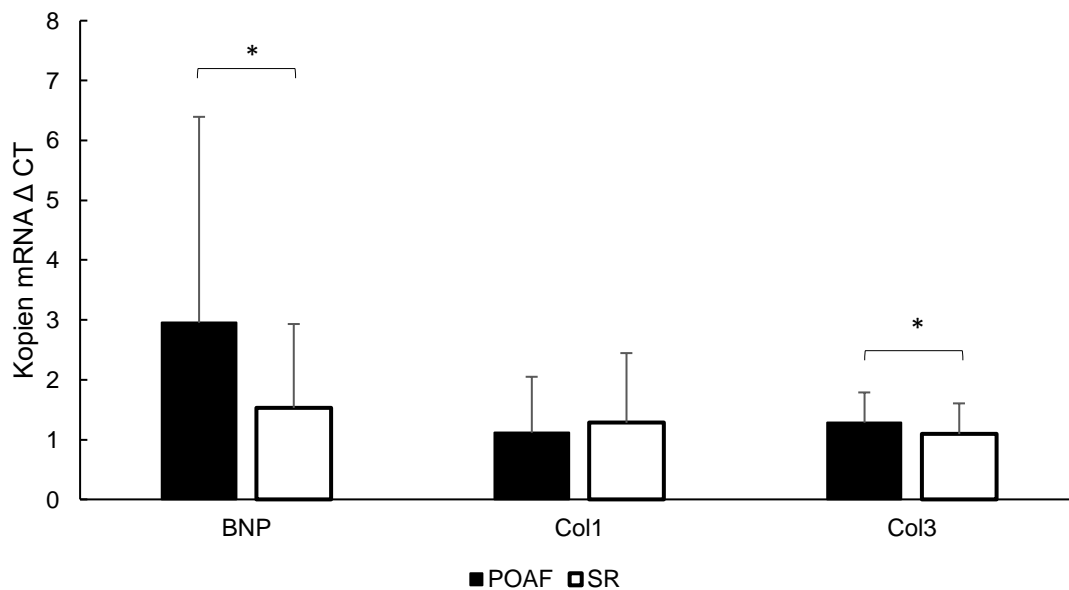


Abbildung 7 PCR-Analyse des RA

Darstellung der relativen PCR-Kopien nach $2^{\Delta\Delta CT}$ -Methode. POAF = Postoperative Vorhofflimmer Gruppe, SR = Sinusrhythmusgruppe, RA=Rechtes Atrium, BNP=Brain Natriuretic Peptide, Col1 =Kollagen Typ I, Col3= Kollagen Typ III

Die POAF-Gruppe unterschied sich von der SR-Gruppe im Gruppenvergleich zusammenfassend hinsichtlich der folgenden Parameter:

- A) Präoperativ TGF- β
- B) Präoperativ Resistin
- C) Anzahl der Kopien der mRNA für BNP und Col3 im rechtsatrialen Myokard

Diese flossen daher neben den Kovariaten (Alter, Geschlecht und BMI) als mögliche Prädiktoren für das Auftreten von POAF in die binäre logistische Regressionsanalyse ein. Auch Col3 wurde bei einem Gruppenunterschied von $p < 0,1$ mit in die Analyse eingeschlossen (Tabelle 15).

Tabelle 15 *Adjustierte binäre Regressionsanalyse der Adipokine*

Variable	Postoperatives Vorhofflimmern					
	β	SE	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
Alter	0,04	0,033	0,227	1,041	0,975	1,111
Geschlecht	-0,011	0,795	0,989	1,049	0,208	4,693
BMI	-0,014	0,068	0,588	0,965	0,85	1,097
Col3 (Kopien)	0,009	0,005	0,052	1,009	1,000	1,017
BNP-PCR (Kopien)	0,015	0,007	*0,023	1,015	1,002	1,028
TGF- β präOP (ng/ml)	0,059	0,022	*0,007	1,061	1,016	1,108
Resistin präOP (ng/ml)	0,232	0,106	*0,029	1,261	1,023	1,553

* p < 0.05

Es zeigte sich eine signifikante Veränderung für die Differenz der Resistinwerte ($p=0,029$), jedoch nicht für die Differenz der BNP-Werte ($p = 0,118$). Daher floss nur der Resistindifferenzwert in eine separate Regressionsanalyse ein. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von POAF konnte bei $p = 0,053$ nicht nachgewiesen werden (Tab.16).

Tabelle 16 *Adjustierte binäre Regressionsanalyse der Resistindifferenz*

Variable	Postoperatives Vorhofflimmern					
	β	SE	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
Alter	0,006	0,025	0,811	1,006	0,957	1,058
Geschlecht	-0,057	0,611	0,926	0,945	0,286	3,126
BMI	0,012	0,048	0,808	1,012	0,922	1,111
Δ Resistin	0,069	0,036	0,053	1,072	0,999	1,149

3.4 Einfluss von POAF auf die Morbidität

Die Parameter der postoperativen Morbidität lassen sich der Tabelle 17 entnehmen. Im gematchten Kollektiv hatten Patienten der Gruppe POAF im Mittel einen verlängerten intensivstationären Aufenthalt von 6 Tagen. Patienten der Gruppe SR verblieben nur 3 Tage auf der Intensivstation ($p=0,099$). Ein Patient der Gruppe POAF hatte einen maximalen Aufenthalt von 1101 Stunden auf der Intensivstation.

Das POAF hatte im gematchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Beatmungszeit. Die längste Beatmungsdauer hatte ein Patient der Gruppe SR mit 662,5 Stunden. Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Mittel 2 Wochen und wurde für die Patienten mit POAF um zwei Tage, jedoch ebenfalls nicht signifikant, verlängert. Die maximale Krankenhausaufenthaltsdauer eines Patienten mit POAF betrug 48 Tage.

Im Gesamtkollektiv traten zwei Schlaganfälle auf (jeweils einer in der Gruppe POAF und einer in der Gruppe SR). Nach dem PSM entfiel ein Fall in der Gruppe SR aus der Analyse. Bezüglich der Morbidität kann daher die Aussage gemacht werden, dass das POAF in unserer Studie keinen Einfluss auf die Morbidität der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes hatte.

Tabelle 17 Postoperative Daten vor und nach Propensity Score Matching

	vor PS-Matching		p-Wert	nach PS-Matching		p-Wert
	n= 183			n= 90		
	SR n= 133	POAF n= 50		SR n= 45	POAF n= 45	
Beatmungsdauer (h)	26 ± 76	58 ± 129	0,136	48 ± 128	55 ± 129	0,793
Reintubation (n)	8	10	*0,005	5	8	0,418
Intensivstationärer Aufenthalt (h)	75 ± 113	145 ± 199	*0,022	84 ± 114	145 ± 202	0,084
Stationärer Aufenthalt (d)	13 ± 7	15 ± 9	0,168	12 ± 5	15 ± 10	0,107
Wundheilungsstörung (n)	3	1	0,925	2	1	1,000
Delir (n)	10	3	0,722	7	1	0,058
Postoperativer Schlaganfall (n)	1	1	1	0	1	1,000
Erythrozytenkonzentrate (E)	0,62	0,88	0,304	0,78	0,91	0,732
Krankenhausbsterblichkeit (n)	3	1	1,000	2	1	1,000

Mittelwerte ± Standardabweichung für kontinuierliche Variablen

3.5 Einfluss von POAF auf die Mortalität

In dem Gesamtkollektiv gab es insgesamt vier Todesfälle während des gesamten Krankenhausaufenthaltes (siehe Tabelle 17). 3 Patienten der Gruppe SR verstarben an einer Sepsis oder durch Multiorganversagen. Ein Patient der Gruppe POAF verstarb an einer Pneumonie. Das entsprach einer Gesamtmortalität von 2 %.

Im Vergleich der beiden Gruppen entsprach dies einer Krankenhausmortalität von 4,4 % in der Gruppe SR und von 2,2 % in der POAF Gruppe mit $p = 1,000$. Nach dem Matching entfiel ein Patient der SR Gruppe der Analyse. Das POAF nach herzchirurgischer Operation hatte hier folglich keinen Einfluss auf die Mortalität der Patienten im Krankenhaus.

4. Diskussion

Trotz klinischer Evidenz einer Begünstigung von Vorhofflimmern durch metabolische Dysregulation wie im Rahmen von Adipositas und Diabetes mellitus sind die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nur unzureichend verstanden. Auch für POAF liegen neben einigen klinischen Parametern nur wenige mechanistische Daten vor, die zu einer postoperativen Morbiditätsreduktion oder zur Primärprophylaxe eines manifesten Vorhofflimmerns genutzt werden könnten. Darüber hinaus zeigen bisherige Studien besonders für das POAF teilweise widersprüchliche Daten bezüglich der Einflüsse von Adipositas, Adipokinen, Inflammation und pathologischen Lipid- und Glukosestoffwechsellagen. In der vorliegenden Studie wurden mögliche Prädiktoren des POAF erfasst und neben den klinischen Werten und echokardiographischen Parametern auch Serumproben zum Zeitpunkt des POAF sowie Proben des RA einer gut charakterisierten Patientengruppe untersucht. Dadurch gelang es uns, mit TGF- β und Resistin mögliche Effektoren einer pathogenen Signalgebung zu identifizieren, die die Prädisposition von POAF und die Perpetuation zu manifestem Vorhofflimmern begünstigen können.

Die Genese des POAF scheint darüber hinaus durch eine gesteigerte Last der Atrien begünstigt. Als Surrogat hierfür konnten wir eine postoperative Erhöhung der BNP-Serumkonzentration finden. Diese Daten decken sich mit vorbestehenden Ergebnissen führen aber auch zu einer Verknüpfung mit einem gesteigerten strukturellen Remodeling und Fibrose des linksatrialen Myokards, das die Entwicklung von POAF fördert.⁴⁶ Das atriale Remodeling im Sinn einer LA-Dilatation begünstigt die Genese eines POAF entsprechend zu vorbekannten Daten bei paroxysmalem Vorhofflimmern.⁹⁶ Darüber hinaus korrelieren, wie bei manifestem Vorhofflimmern, Statingabe und Betablockereinnahme mit einer Protektion.

4.1 Einordnung der demographischen Daten

Entsprechend den Daten der Literatur sahen auch wir POAF hauptsächlich innerhalb der ersten Woche nach der Operation. Lediglich ein Patient zeigte POAF am 8. postoperativen Tag während es bei allen anderen 47 Patienten zwischen dem ersten und fünften postoperativen Tag auftrat. Dies ist eine Verteilung, welche der Literatur entspricht.^{29,33,85} Wir erreichten bei allen Patienten mit POAF eine Konversion in einen

Sinusrhythmus vor Entlassung, so dass auch wir die transitorische Eigenschaft dieser Herzrhythmusstörung bestätigen können. Eine Nachuntersuchung der Patienten bezüglich erneut aufgetretenem Vorhofflimmern, Schlaganfällen oder Sterblichkeit nach dem Krankenhausaufenthalt erfolgt in einer Folgestudie.

Die Inzidenz von 23,6 % POAF unserer Patienten entspricht der durchschnittlichen in der Literatur berichteten Häufigkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen.^{29,86} Die in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten sind zum einen abhängig von dem untersuchten Patientengut und den durchgeführten Operationen sowie auch von der Art und Dauer der Überwachung zur Dokumentation des POAF.

Patienten nach isolierter aortokoronarer Bypasschirurgie haben eine Häufigkeit von ca. 30 %, Patienten mit Klappenersatz entwickeln ein POAF zu etwa 40 % und bei Kombinationseingriffen tritt es sogar zu ungefähr 50 % auf.³³ Einige Studien beschreiben gar eine Spannweite von 10 bis 65 % in der Inzidenz des POAF.⁸⁶ Hierdurch wird die Heterogenität der aktuellen Studienlage und die vielfältigen Einflussmöglichkeiten auf das POAF besonders deutlich. Durch den Ausschluss von Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und den damit bedingten strukturellen Vorhofveränderungen erreichten wir ein besser vergleichbares Patientenkollektiv, da diese ein besonders starker Prädiktor für das POAF zu sein scheint und daher Einfluss in die aktuellen Scores zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit eines POAF findet.^{4,125} Der Großteil der bei uns eingeschlossenen Patienten erhielt zu 84 % eine Bypassoperation. Aortenklappeneingriffe und Kombinationseingriffe waren dementsprechend nur untergeordnet vertreten. Daher zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied im Auftreten von POAF in Abhängigkeit von der Operationsart. Dies wirkt sich weiter aus auf die Dauer der Bypass- und der Aortenklammzeit. Auch diese unterschieden sich hier nicht signifikant in beiden Gruppen und beide schienen keinen Einfluss auf das Auftreten von POAF zu haben. Andere Arbeiten hingegen beschreiben jedoch, dass mit verlängerter Aortenklammzeit^{26,91} und Bypasszeit⁷⁶ das Auftreten von POAF zunimmt. Diese scheinen jedoch nur die Komplexität der Operationsart wiederzugeben, da in diesen Studien ein stärkeres Mischbild aller kardiochirurgischen Operationsarten enthalten war.

Die Dokumentation der Episoden von POAF erfolgte in dieser Studie manuell. Die ersten 48 Stunden postoperativ wurden die Patienten dauerhaft am Monitor überwacht, davon mindestens die ersten 24 Stunden auf der Intensivstation. Episoden von Vorhofflimmern

konnten daher mit hoher Sensitivität und Spezifität innerhalb dieser Phase nachgewiesen werden. Die spätere Diagnostik erfolgte anhand von Symptomatik und intermittierenden 12-Kanal-EKG-Kontrollen mit reduzierter Engmaschigkeit. Hierdurch besteht die Möglichkeit einer zu gering diagnostizierten Prävalenz.

Genauere Überwachungsmöglichkeiten wären eine dauerhafte Monitorüberwachung über einen länger gewählten Zeitraum, welche jedoch mit einer deutlichen Mobilitätseinschränkung für den Patienten verbunden wäre oder aber auch noch invasiver die Implantation eines Eventrekorders zur kontinuierlichen Frequenzkontrolle, wie sie auch nach chirurgischer Ablation erfolgt. Bei fraglicher klinischer Relevanz von kurzen Phasen asymptomatischen Vorhofflimmerns wurde auf einen solchen invasiven Eingriff im Rahmen dieser Pilotdatenerhebung verzichtet. Die Pilotstudie „Monitor-AF“ um El-Chami zeigte eine Rate von wiederholtem postoperativen Vorhofflimmern über 60% bei insgesamt 23 Patienten mit POAF nach ACB-Operation innerhalb eines Jahres.³⁵ Einschlusskriterien dieser Studie mit kleiner Patientenzahl waren jedoch unter anderem ein Patientenalter von über 75 Jahren und ein Viertel der Patienten musste vor Entlassung bereits elektrisch kardiovertiert werden. Somit schien ohnehin ein deutlich erhöhtes Risiko für POAF in dieser ausgewählten und kleinen Patientengruppe zu bestehen.

Die vorwiegend männlichen Patienten (84 %) zeigten sich mit ihrem hohen Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie (95 %), Dyslipidämie (93 %), Übergewicht (73 %) und Diabetes mellitus (38 %) typisch für Patienten mit operationswürdiger Aortenklappenstenose oder einer ausgeprägten operationswürdigen koronaren Gefäßerkrankung. Während in der Literatur das Geschlecht^{91,144}, BMI⁵⁴, Taillen⁴⁵- und Hüftumfang⁴⁵, Leukozytenzahlen⁷⁵, LV-EF⁸⁹ und COPD⁴ als Prädiktoren für POAF beschrieben werden⁵⁴, konnten wir in unserem Patientenkollektiv diese Zusammenhänge nicht nachweisen.

Die Gruppe der POAF Patienten war im Mittel 4 Jahre älter als die Patienten im SR. Während andere Prädiktoren häufig umstritten diskutiert werden, so scheint das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation ein eindeutiger Risikofaktor zu sein und findet dementsprechend ebenfalls Eingang in die aktuellen Risikoscores.^{89,125} Alle bisherigen Studien konnten konstant das Patientenalter als wichtigen Prädiktor für POAF identifizieren.^{91,144,11,26,7}

Patienten mit POAF hatten mit 54mm im Durchschnitt signifikant größere LA-Diameter als Patienten der SR-Gruppe mit 48mm. Um diesen Einfluss auf die metabolischen Parameter auszuschließen, gingen diese in das PSM ein.

Adipöse haben ein erhöhtes Blutvolumen, ventrikuläre diastolische Dysfunktion und verstärkte neurohumorale Aktivierung welche zur LA Vergrößerung führen. Wang et al. identifizierten bereits die LA-Diameter Vergrößerung als wichtigen Mediator für das gehäufte Auftreten von Vorhofflimmern bei den Übergewichtigen der Framingham-Studiengruppe.¹³⁴ Zacharias et al. konnten dies auch für Patienten mit POAF nach kardiochirurgischen Operationen nachweisen¹⁴⁴ wie auch Mariscalco.⁸⁹ In den meisten Studien zum POAF wurden echokardiographische Parameter jedoch oftmals gar nicht erfasst. Da wie bereits eingangs beschrieben der BMI mit dem LA-Diameter korreliert¹³, konnte in unserer Studie durch das Matching der Einfluss der reinen Vorhofvergrößerung auf die metabolischen Parameter ausgeschlossen werden.

Unsere Ergebnisse decken sich mit dem Resultat von Osranek et al.¹⁰¹ Auch hier zeigte sich Alter und LA-Volumen als wesentliche Prädiktoren für POAF, wie auch ebenfalls bei Hakala et al.⁵² und Ferreira et al.³⁹

4.2 Einflüsse metabolischer Parameter auf die Entwicklung von POAF

POAF Patienten haben einen anderen Metabolismus im Vergleich zu SR Patienten. Zytokine, die Regulation von Fibrose und natriuretische Peptide spielen dabei eine Rolle in der Entwicklung von POAF. In unserer Studie stellte sich als protektiver Einflussparameter auf das POAF die Gabe von Statinen mit resultierend niedrigeren LDL-Werten heraus. Mit jeder Zunahme des LDL-Wertes um 1mg/dl zeigt sich eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit von POAF um 1,6 %.

Bereits in Studien im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Statinen einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Vorhofflimmern haben kann.⁷⁴ Auch mehrere Metaanalysen berichteten wiederholt von einem protektiver Effekt von Statinen auf das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach Bypassoperationen.^{38,148,73} Die observierende Studie von Marin et al. zeigte bei Patienten nach ACB ebenfalls einen Zusammenhang in der Verwendung von Statinen mit niedrigeren Raten an POAF.⁸⁸ Als erste randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit Atorvastatin, sieben Tage vor kardiochirurgischer Operationen gegeben, konnten Patti et al. eine Senkung von POAF wie auch eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer nachweisen.¹⁰³ Jedoch

konnten andere groß angelegte Studien diesen Effekt nicht reproduzieren. So beschreiben Zheng et al. keinen protektiven Effekt von perioperativer Rosuvastatingabe auf die Entwicklung von POAF, sondern eher einen nachteiligen Effekt durch die höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung.¹⁴⁷ In den bisher durchgeführten Studien kamen verschiedene Statine mit unterschiedlichen Dosierungen für unterschiedliche Zeiträume zum Einsatz. Aktuell erhalten Statine daher aufgrund der noch unzureichenden Datenlage, vor allem aufgrund des Fehlens weiterer randomisierter klinischer Studien, keinen Eingang in die Guidelines der Therapie des POAF. Ein Nachweis der Verbesserung der Morbidität und Langzeitmortalität durch die Verwendung von Statinen in der perioperativen Prophylaxe von POAF steht ebenfalls noch aus.

Die Wirkung der Statine schien in unserer Analyse dosisabhängig zu sein. Eine Erhöhung der Statindosis um 1 mg/d senkte die Wahrscheinlichkeit von POAF um 1,9 % während mit der Zunahme des LDL-Wertes um 1 mg/dl sich eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit von POAF um 1,6 % zeigte. Die Mechanismen, die diesen protektiven Effekt vermitteln, müssen weiter untersucht werden. Es werden aktuell verschiedene Wirkmechanismen postuliert. Hierzu gehören die anti-inflammatorische oder auch anti-atherogene Wirkung von Statinen sowie eine Herabregulation des RAAS oder auch eine direkte Auswirkung auf die extrazelluläre Matrix.³⁸

Eine kleine Studie von Aydin et al. zeigt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Werten und POAF nach Bypassoperation.¹² Bezüglich der Medikation mit Statinen zeigte sich jedoch in den Patientengruppen kein Unterschied. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass dort keine Altersadjustierung vorgenommen wurde und somit Patienten der POAF Gruppe mit erhöhten LDL-Werten deutlich älter waren als die Vergleichsgruppe.

Eine Auswirkung auf die anderen Lipidstoffwechselfparameter wie HDL, Triglyzeride oder das Gesamtcholesterin konnte hier nicht nachgewiesen werden. Es wird jedoch beschrieben, dass ein niedriger HDL Spiegel ein Prädiktor für Frauen, jedoch nicht für Männer für die Entwicklung von Vorhofflimmern im Langzeitverlauf zu sein scheint.¹³⁵ Patienten mit POAF hatten in unserer Studie zwar präoperativ auch niedrigere HDL-Werte, die Gruppen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Adipöse Patienten unserer Kohorte entwickelten nicht vermehrt POAF. Weder der BMI, noch der Taillenumfang oder das WHR hatten hier einen Einfluss auf das Auftreten von POAF.

Eine Metaanalyse durch Hernandez et al. fasst die 18 wichtigsten Studien zur Frage des Einflusses von Übergewicht auf das POAF nach kardiochirurgischen Operationen zusammen und konnte bei insgesamt über 36.000 Patienten nur ein leicht erhöhtes Risiko von POAF mit einer OR von 1,12 und einem oberen KI bei 1,21 nachweisen.⁵⁴ Daher könnte bei unserem Studiendesign die geringere Patientenzahl ursächlich für das Ergebnis sein.

Für den Taillenumfang zeigt nur eine Studie von Girerd et al. mit über 2000 Patienten, welche auch Teil der Metaanalyse von Hernandez ist, eine Erhöhung des Risikos mit OR 1,4 bei $p = 0,04$ für POAF.⁴⁵ Erst in Kombination mit inflammatorischen Parametern ergab sich, dass Männer mit abdomineller Adipositas und erhöhten inflammatorischen Parametern ein mehr als doppelt erhöhtes Risiko haben POAF zu entwickeln. Auch in dieser Studie erfolgte keine Messung des LA Diameters.

Auf unsere Patienten angewendet konnten wir ein MetS nach AHA bei 89 % der SR-Patienten und bei 80 % der POAF-Patienten des Gesamtkollektivs feststellen. In der durch Echahidi et al. 2007 durchgeführten Studie zeigte sich bei Patienten über 50 Jahren Adipositas als Risikofaktor für die Entwicklung von POAF.³¹ Bei den jüngeren Patienten war nicht Adipositas kausal, sondern das Vorhandensein eines MetS. Dies erhöhte das Risiko von POAF um das 2,36 -fache. Fast die Hälfte der 5000 Patienten hatte ein MetS. Angewendet wurden die Kriterien nach NCEP-ATPIII. Etwas weniger als ein Drittel war adipös $BMI > 30$. Jedoch fand keine Messung der LA-Diameter statt. Die Gruppe der jüngeren Patienten war bedeutend kleiner.

Aus dieser Studie könnte man schlussfolgern, dass sobald eine Kontrolle für LA-Werte erfolgt, nicht allein Übergewicht ein Risikofaktor für POAF darstellt, sondern eher das MetS mit einer entsprechend metabolisch veränderten Stoffwechsellage. In unserer Studiengruppe zeigte sich jedoch ein gegenteiliger Effekt. Die meisten Patienten, welche nach den AHA-Kriterien die Diagnose eines Metabolisches Syndroms erhielten, haben in der präoperativen Therapie bereits einen Betablocker zur Behandlung einer Hypertonie und Statine zur Behandlung einer Dyslipidämie erhalten. Hierdurch erklärt sich in unserem Kollektiv eine vermeintlich protektive Wirkung des MetS für POAF.

Eine gegenteilige Darstellung zeigt die Arbeitsgruppe um Hurt, welche behauptet Diabetes sei ein Risikofaktor für POAF und nicht das MetS.⁵⁷ Viele Studien würden Diabetes Patienten in die MetS Gruppe einschließen, daher erfolgte ein Vergleich von Diabetikern mit MetS und Patienten mit MetS ohne Diabetes.⁵⁷ In dieser Untersuchung zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für POAF und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt bei den Diabetikern (OR 2,19).

Weder das Vorliegen eines therapierten Diabetes mellitus, noch die Werte der Nüchtern-Glukose oder des Langzeitparameters HbA1c hatten in unseren Untersuchungen einen Einfluss auf das Auftreten von POAF. Für Diabetiker besteht aufgrund der aktuellen Guideline-Empfehlungen die Indikation zur ACB-Operation bei koronarer Dreifäßerkrankung. Daher sind Diabetiker in den Studienpopulationen zur Untersuchung von POAF überdurchschnittlich häufig vertreten.

Für das POAF aber ist die Diagnose eines Diabetes nicht in allen Studien ein Prädiktor.^{91, 4,26,145} Nur wenige Studien zeigen einen prädiktiven Wert von metabolischen Parametern des Glukosestoffwechsels für ein POAF. Tadic et al. identifizierten in ihrer retrospektiven Analyse zusätzlich zum Diabetes, das Alter, Hypercholesterinämie, Übergewicht, und Flusstörungen im LA, aber nicht den LA-Diameter als Prädiktoren für POAF.¹²² Auch Betablocker und Statine zeigten sich dort protektiv im Hinblick auf die Entwicklung eines POAF.¹²² So beschreiben Kinoshata et al., dass der HbA1c-Wert POAF in Off Pump Patienten voraus sagen kann.⁶⁹ Tatsuhishi et al. konnten zeigen, dass Diabetes in der POAF Gruppe häufiger auftrat, jedoch war nach Durchführung einer multivariaten Analyse kein Effekt mehr vorhanden.¹²³

Auf Basis bisheriger Studien scheint die intraoperative Hyperglykämie zu einem erhöhten Auftreten von POAF nach Herzoperationen zu führen.⁴¹ Auch in vitro Studien am diabetischen Rattenmodell zeigen, dass Schwankungen von Blutglukosewerten das Induzieren von AF durch die Förderung kardialer Fibrose erleichtern.¹¹¹ Doch nicht nur Hyperglykämie, sondern auch Hypoglykämie scheint einen Einfluss auf das Auftreten von Arrhythmien zu haben, so dass neuere Studien davon ausgehen, dass vor allem Schwankungen der perioperativen Glukosewerte zu einem erhöhten Risiko von POAF sowie einem verlängerten Intensivaufenthalt führen.^{118,131} Diese Studien legen die Vermutung nahe, dass die perioperative Blutzuckereinstellung für die Entwicklung eines POAF als Akutfaktor ebenso entscheidend sein kann wie ein bereits vorhandener Diabetes mellitus. Dennoch ist auch der langfristige Einfluss einer diabetischen

Stoffwechsellage mit den resultierenden Folgen der Arteriosklerose, autonomer Dysregulation, oxidativem Stress sowie kardialem Remodeling auf die Entwicklung von Vorhofflimmern im Langzeitverlauf gegeben. Dies wird besonders durch eine Langzeit-Untersuchung von Patienten mit Typ I Diabetes klar. Vor allem Frauen haben dann ein um 50% erhöhtes Risiko an Vorhofflimmern in 10 Jahren zu erkranken.²⁷

Betablocker gelten heute als etablierte Therapie zur Prophylaxe von POAF und haben bereits Eingang in die aktuellen Guidelines gefunden.⁷⁰ Ihre Gabe wird während des gesamten stationären Aufenthaltes bei Fehlen entsprechender Kontraindikationen empfohlen.²⁹ Diese prophylaktische Wirkung von Betablockern konnten wir in unserer Studie ebenfalls bestätigen. Patienten mit SR erhielten zu 87 % eine präoperative Betablockertherapie, wohingegen die POAF Gruppe nur zu 58 % damit vorbehandelt wurde.

4.3 Einflüsse von Adipokinen und Fibrosemarkern auf die Entwicklung von POAF

Patienten unserer Kohorte, die POAF entwickelten, zeigten erhöhte Serumkonzentrationen des profibrotischen Zytokins TGF- β und des proinflammatorischen Resistin, sowie eine postoperative Erhöhung von BNP und weitere Steigerungen von Resistin im Vergleich zur SR-Gruppe.

Die bisherige Studienlage zeigt nur wenige und inkonsistente Daten bezüglich der Zusammenhänge von Adipokinen und dem Auftreten von POAF. Die Arbeitsgruppe um Jeganathan untersuchte in einer umfangreichen Gen- und Proteinanalyse Serum und RA Proben von 85 Patienten nach herzchirurgischen Operationen. Sie konnten unter anderem ebenfalls eine signifikante Erhöhung von TGF- β ($p = 0,04$) vor HLM-Anschluss in der POAF-Gruppe im Vergleich zur SR-Gruppe nachweisen und schlossen in Zusammenschau mit ihren weiteren Analysen auf eine Verbindung von HLM induzierter systemischer Inflammation, oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion und resultierendem POAF.⁶² TGF- β könnte somit einen potentiellen Biomarker zur Identifikation von POAF Patienten darstellen. Weitere größere multizentrische Studien sind notwendig um den prädiktiven Wert von TGF- β als Marker für POAF zu überprüfen und eventuelle Mechanismen der zugrundeliegenden Signalgebung zu verstehen.

Auch eine kleine Analyse um Swartz et al. untersuchte den Zusammenhang der

Expression von Bindegewebskomponenten mit dem Auftreten von POAF. Die histologischen Vorhofproben und Serum-Analysen von 18 POAF Patienten im Vergleich mit 36 SR-Patienten nach Herzoperation zeigten einen vergrößerten LA-Diameter sowie eine doppelte Erhöhung der Expression von mRNA für Kollagen I, III und TGF- β .¹²¹ In dieser kleinen Patientengruppe waren die Patienten mit POAF jedoch älter und es gab eine erhöhte Prävalenz an Mitralklappenerkrankungen. Die unterschiedliche Fibrosierung ließ sich jedoch von der gleichen Arbeitsgruppe nur für das LA nachweisen, für das RA gelang dieser Nachweis nicht.¹²⁰ In der vorliegenden Arbeit wurden nur Proben des RA verwendet. Die Gewinnung von Proben des linken Vorhofes waren therapeutisch nicht indiziert und wären daher mit einem ethisch nicht begründbaren erhöhten Risiko für unsere Patienten behaftet gewesen. Bezüglich der Expression von mRNA für Kollagen I konnten wir ebenfalls keinen Unterschied zwischen POAF und SR Patienten im RA nachweisen.

Kollegen aus München zeigten in ihrer Analyse des RA von 19 SR und 14 POAF Patienten keinen Unterschied zwischen in der mRNA Expression von Kollagen Typ I und Kollagen Typ III zwischen beiden Gruppen. Jedoch das Kollagen III zu Kollagen I Verhältnis war niedriger bei Patienten mit POAF. Daraus schlossen sie, dass eine Erhöhung des Kollagen I für ein POAF relevanter sei.⁴⁸ In unserem Ergebnis zeigte sich jedoch keine höhere mRNA Expression für Kollagen I, aber eine signifikante Erhöhung von Kollagen III für die POAF Gruppe.

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang von Resistin im Serum und POAF untersuchen. Wir konnten sowohl prä- als auch postoperativ einen signifikanten Unterschied zwischen der SR und der POAF-Gruppe nachweisen. Bereits präoperativ zeigen Patienten, die ein POAF entwickeln, erhöhte Resistinwerte. Postoperativ haben POAF Patienten fast doppelt so hohe Resistinserumkonzentrationen. Davon ausgehend könnte Resistin nicht nur ein potentieller Prädiktor sein, sondern durch seine pro-inflammatorische Wirkung auch direkt Einfluss auf die Entwicklung von POAF haben. Gungor et al. konnten ebenfalls postoperativ signifikant erhöhte Resistinwerte bei Patienten mit POAF im Vergleich zu Patienten im stabilen Sinusrhythmus nach ACB-Operation nachweisen ($p = 0,012$). In der Analyse der 40 Patienten waren die präoperativen Resistinwerte ebenfalls bereits höher als in der POAF Gruppe.⁵⁰ Damit zeigen sie eine ganz ähnliche Dynamik wie unsere Daten.

Die Gruppe von Rachwalik hingegen untersuchte keine Serumproben sondern perivaskuläres Fettgewebe aus der Nähe des LA von 46 Patienten nach Bypassoperation und fand dort ebenfalls signifikant höhere Konzentrationen von Resistin bei POAF Patienten. Die Resistinkonzentrationen aus dem perivaskulären Fettgewebe im Bereich des Apex zeigten sich jedoch nicht unterschiedlich zwischen SR und POAF Patienten. Sie kommen daher zur Schlussfolgerung, dass die Lokalisation des Resistin ausschüttenden perivaskulären Fettgewebes eine Rolle für den Beitrag zum POAF spielt.¹⁰⁵ Leider erfolgte keine gleichzeitige Messung des Serumresistins. Dennoch untermauern diese Erkenntnisse gemeinsam mit unseren Ergebnissen den Einfluss einer durch Resistin vermittelten pro-inflammatorischen Signalgebung, welche ein proarrhythmogenes Milieu für das POAF begünstigt.

Laurikka et al. beschrieben erstmals die zeitlichen Konzentrationsänderungen von Resistin während einer kardialen Bypassoperation für 32 Patienten und korrelierten dies mit Markern des oxidativen Stress (MPO) und Troponin um den prognostischen Wert von Baseline-Resistinwerten zur Vorhersage der Myokardschädigung zu demonstrieren.⁷⁷ Es zeigte sich, dass ebenfalls bis zu 2,5 -fach höhere Resistinwerte im Vergleich zu den Baselinewerten innerhalb des ersten postoperativen Tages gemessen wurden. 10 dieser Patienten entwickelten ein POAF, es erfolgte jedoch keine Subgruppenanalyse zu den Resistinwerten dieser Patienten. Ob Resistinerhöhungen auch für die Langzeitentwicklung von AF relevant sind und über welche Mechanismen die Signalvermittlung erfolgt bleibt in weiteren zukünftigen Studien zu untersuchen.

Präoperativ konnten wir, obwohl die POAF-Gruppe höhere präoperative BNP Werte zeigte, keinen signifikanten Unterschied zur SR-Gruppe nachweisen. Diese Daten stimmen mit den klinischen Charakteristika überein. Wir konnten jedoch die vermehrte Expression von mRNA für BNP aus dem RA und einen Gruppenunterschied für postoperative BNP-Werte im Serum nachweisen, so dass von einer bestehenden Expressionsaktivierung ausgegangen werden kann, die durch den perioperativen Verlauf zu einer erhöhten Exkretion führte. POAF Patienten hatten somit postoperativ signifikant höhere BNP Werte im Serum als die SR Patienten. Bisherige Studien zeigten präoperativ erhöhte BNP Werte als Prädiktor für das Auftreten von POAF.¹³⁶ Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in diesen Studien beispielsweise über 40 % der Patienten ein AF entwickelten und über 50% der Patienten eine Klappenoperation erhielten. Dies deutet auf ein ohnehin erhöhtes Risikoprofil in der Studienpopulation für die Entwicklung eines

POAF hin. Ein systematisches Review und Metanalyse durch Cai et al. analysierten den prognostischen Wert natriuretischer Peptide für die Vorhersage eines POAF. In der Analyse zeigte sich, dass perioperativ erhöhte natriuretische Peptidwerte ein starker unabhängiger Prädiktor für das POAF waren, wobei dies noch stärker für nt-proBNP als BNP Werte gilt.²² Diese Erkenntnis kann durch unsere Untersuchung weiter gestützt werden, da sich auch hier postoperativ erhöhte BNP Werte in der POAF Gruppe im Serum fanden. Während in unserer Studie die direkte Bestimmung von BNP im Serum erfolgte, ist jedoch auch die Bestimmung des Abspaltungsproduktes nt-proBNP als kardialer Marker möglich. Gasparovic et al. postulieren, dass nt-pro-BNP ein Marker mit prädiktivem Wert für das POAF nach ACB darstellt.⁴³ Es besteht eine signifikante Beeinflussung der BNP Werte durch Alter, Geschlecht, Gewicht, linksventrikulärer Dysfunktion und Nierenfunktion, so dass diese weiteren Einflussgrößen berücksichtigt werden müssen.

Der Einfluss von Adipositas auf die Expression von BNP ist divergent in der Literatur beschrieben. Es gibt Daten, die niedrigere BNP Werte für Adipöse beschreiben.¹²⁴ Andererseits werden auch, durch eine Adipositas assoziierte Hypertonie erhöhte BNP-Werte berichtet. In unserer Studie waren über zwei Drittel der Patienten übergewichtig. Nicht in allen Studien konnte der prädiktive Wert von BNP für das POAF bestätigt werden.⁵² Auch hier zeigte sich BNP nicht als Prädiktor für die Vorhersage eines POAF, sondern die postoperative Erhöhung zeigte BNP vielmehr als Surrogat einer gesteigerten Dilatation der Atrien in der POAF Gruppe im Vergleich zur SR Gruppe.

In unserem Kollektiv zeigte sich kein Gruppenunterschied der von uns untersuchten inflammatorischen Parameter CRP ($p = 0,761$) und der maximalen Leukozytenzahl ($p=0,171$). Einige Studien beschrieben jedoch einen Vorhersagewert von Leukozytenzahlen⁷⁵ und auch von CRP^{84,45} für das Auftreten von POAF wie auch anderer Marker der Inflammation, wie beispielsweise IL-6, IL-8, TNF- α . Andere Studien konnten den prädiktiven Wert jedoch ebenfalls nicht bestätigen.⁴³

Im Vergleich der beiden Gruppen sahen wir keinen Unterschied betreffend Adiponektin im Serum. Postoperativ zeigte sich in beiden Gruppen eine nicht signifikant

unterschiedliche Erhöhung in beiden Gruppen. Zu diskutieren ist, ob systemische Werte sich unterscheiden von Werten im epikardialen Fett, welches hier nicht untersucht wurde. Andere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass erhöhte Adiponektin-Werte im epikardialen Fett nachgewiesen mit einem Erhalt des SR nach Operation einhergingen.⁷²

In der Zusammenschau unterstützen die Erkenntnisse dieser explorativen Studie den relevanten Einfluss profibrotischer, proinflammatorischer und metabolischer Marker für die Entwicklung eines POAF. TGF- β und Resistin sind mögliche Prädiktoren zur Vorhersage eines POAF. Die präoperative Betablocker- und Statintherapie wirken sich hier protektiv auf die Entwicklung eines POAF aus. Für BNP und Resistin lassen sich postoperativ signifikant höhere Werte in der POAF Gruppe nachweisen und liefern damit Hinweise für die Relevanz der atrialen Dilatation und der pro-inflammatorischen Signalgebung für das POAF. Das POAF verbleibt als komplex vermittelte Komplikation, welche durch multiple Faktoren beeinflusst wird.

4.4 Auswirkungen von POAF auf die Morbidität

Unsere Patienten mit POAF hatten einen um fast 3 Tage längeren intensivstationären Aufenthalt. Der gesamte stationäre Aufenthalt verlängerte sich dadurch nur um 2 Tage, so dass trotz akut erhöhter Morbidität von einer später unauffälligen Rekonvaleszenz ausgegangen werden kann. Nach dem PSM, ließ sich der Unterschied nicht mehr darstellen und es muss von anderen Einflussfaktoren auf die verlängerte Intensivaufenthaltsdauer ausgegangen werden. Hinsichtlich der Beatmungszeit zeigte sich in unserer Untersuchung kein messbarer Unterschied. Patienten der POAF Gruppe mussten deutlich häufiger reintubiert werden. Auch hier ließ sich der Unterschied nach dem PSM nicht mehr darstellen und es könnten andere Einflussfaktoren für die erhöhte Reintubationsrate verantwortlich sein.

Auch in der Studie um Mathew et al. zeigte sich ein um etwa 2 Tage verlängerter Krankenhausaufenthalt mit längerem Intensivaufenthalt und Beatmungszeit in der POAF Gruppe. Auch ein signifikanter Unterschied im häufigeren Auftreten von neurologischen Defiziten wird berichtet.⁹¹ Im unserem Gesamtkollektiv traten nur 2 postoperative Schlaganfälle auf. Eine aktuelle Metaanalyse von Lin, welche 35 Studien umfasst, zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit von 62 % für Schlaganfall und von 42 % für eine erhöhte Sterblichkeit in der Frühphase bei POAF Patienten im Vergleich zu Patienten im SR.⁸¹

Dennoch waren das absolute Risiko für Schlaganfälle mit 1,9 % in der POAF Gruppe und 1 % in der SR Gruppe gering. Diese Studie beinhaltete auch nicht kardiochirurgische Operationen, was in einer Heterogenität bezüglich einer Vergleichbarkeit resultiert. Zur Analyse der Auswirkungen von POAF auf die Häufigkeit von Schlaganfällen müsste somit die Stichprobenzahl größer gewählt werden. Kein messbarer Unterschied im Vergleich beider Gruppen zeigte sich hinsichtlich des Auftretens eines Delirs, der Reintubation, der Verwendung von Erythrozytenkonzentraten und Wundheilungsstörungen.

4.5 Auswirkungen von POAF auf die Mortalität

Die Mortalität betrug in unserer Gesamtgruppe 2,2 % und war mit einer durchschnittlichen Mortalität von 1 bis 3 % nach ACB- und/ oder AKE-Operationen als normal niedrig zu werten. Nach dem PSM zeigte sich eine Krankenhaus-Mortalität von 4,4 % in der SR Gruppe gegen 2,2 % in der POAF Gruppe. Hinsichtlich des Auftretens von POAF auf das Patientenoutcome Mortalität konnten wir aufgrund der Seltenheit des Ereignisses mit insgesamt 4 Todesfällen keinen Einfluss nachweisen.

Zur Mortalitätsprognose nach POAF herrschen in der Literatur widersprüchliche Angaben. Eine Studie zeigt eine um bis zu zweifach erhöhte Krankenhaussterblichkeit für Patienten mit POAF nach ACB.^{76, 130} Auch das Überleben Jahre nach der Operation scheint noch vermindert zu sein. So überleben nur 74 % der POAF Patienten im Vergleich zu 87 % der Patienten ohne POAF nach 5 Jahren.¹³⁰ Für das Langzeitüberleben von ACB Operierten liegen ähnliche Daten vor. Während in der Gruppe ohne POAF nach 10 Jahren noch 70 % der Patienten überlebten, lebten in der Gruppe der Patienten mit POAF hingegen nur noch 55 %.³⁴ Keinen Einfluss auf die Mortalität scheint das POAF hingegen bei Patienten nach Eingriffen an Herzklappen zu haben.⁹⁰

Die bereits erwähnte Metaanalyse von Lin et al. berichtet von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Mortalität von 4,2 % in der POAF Gruppe gegen 1,9 % in der SR Gruppe. Ursächlich könnten hier Unterschiede in der Kohortenzusammensetzung sein, die wir durch ein Matching umgangen haben und andererseits zentrumsspezifische Details der rhythmologischen und postoperativen intensivmedizinischen Versorgung.

4.6 Limitationen

Da diese Studie eine explorative „all comers“-Studie zum Auftreten von POAF bei herzchirurgischen Patienten war, sind die zu Grunde liegenden Mechanismen, die zum POAF führen nicht direkt nachweisbar. Die Zytokine wurden nur anhand von Expressionsdaten analysiert, es erfolgte keine funktionelle oder mechanistische Analyse. Ein besseres Verständnis der zu Grunde liegenden Einflüsse der metabolischen Parameter und der Adipokine ist jedoch essentiell zur möglichen therapeutischen Modulation der kardialen Fibrose in der Prophylaxe des POAF. Diese bedürfen daher einer Analyse in Folgeprojekten.

In unserer Studie erfolgte die Analyse von Proben des RA und wir konnten die Relevanz des LA-Diameters für das Auftreten von POAF nachweisen. Auf der Grundlage dieser Daten wird die Notwendigkeit weiterer Probenanalysen des LA bei ACB-Patienten zur besseren Vergleichbarkeit deutlich.

Mit der Methode des Propensity Matching gelang es uns ein gut miteinander vergleichbares Patientenkollektiv zu erhalten und dadurch die metabolischen Unterschiede in der Entwicklung von POAF herauszuarbeiten. Bei der analysierten Gruppengröße konnten jedoch nicht alle Faktoren wie beispielsweise weitere Begleiterkrankungen, wie Schilddrüsenfunktionsstörungen oder obstruktives Schlafapnoe-Syndrom berücksichtigt werden.

Die postoperative Medikation mit Katecholaminen, Betablockern, Diuretika, Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution kann als entscheidender Faktor zum Auftreten oder zur Verhinderung von POAF beitragen. Sie wurde postoperativ individuell durch den behandelnden Arzt angepasst. Zur Analyse der Verwendung von Statinen zur POAF Prophylaxe bedarf es weiterer größerer randomisierter placebo-kontrollierter Studien.

Postoperativ wurde das POAF auf Normalstation hauptsächlich bei symptomatischen Patienten erfasst. Dies führt zu einer Unterschätzung der POAF Inzidenz und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich asymptomatische POAF Patienten in der SR Gruppe befanden.

Andere alternative Methoden zur exakteren Körperfettmessung wie bioelektrische

Impedanzanalysen, Calipermessungen oder duale Röntgenabsorptiometrie kamen nicht zur Anwendung. Um den Einfluss unterschiedlicher Fettgewebsanteile zu untersuchen wären Differenzierungen auch vor dem Hintergrund, dass unterschiedliche Fettgewebe unterschiedliche Adipokine exprimieren von Interesse.

Die Wahl und Anzahl der Einflussvariablen für ein Propensity Score Matching ist ein kritisch zu diskutierender Punkt, der einen großen Einfluss auf die Qualität des Matching hat. Das Matching wurde prospektiv geplant und erfolgte nach den bisher in der Literatur bekannten Einflussvariablen Alter, Geschlecht, maximalem LA-Durchmesser, Diabetes, HbA_{1c} und COPD im Verhältnis von 1:1. Nach dem Propensity Score Matching zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in den Faktoren präoperative Einnahme von Statinen, LDL-Wert und präoperative Einnahme von Betablockern. Es zeigte sich, dass zwei Faktoren (präoperative Einnahme von Statinen und präoperative Einnahme von Betablockern) bereits vor dem Matching signifikant unterschiedlich waren und somit das Risiko eines Behandlungsbias bestehen kann. Da die Datenlage für die prophylaktische Wirkung von Statinen noch uneinheitlich ist, konnte für das theoriegeleitete Matching noch nicht von einer Relevanz ausgegangen werden. Einzuräumen ist jedoch, dass die protektive Wirkung von Betablockern als erwiesen gilt und somit diese als Einflussvariable für das Matching hätte berücksichtigt werden können. Gleichzeitig ist es eine Herausforderung bei der Vielzahl an Einflussmöglichkeiten auf das POAF mit Hilfe eines PSM die Gruppen so vergleichbar wie möglich zu machen und dennoch mögliche Unterschiede detektieren zu können. Anzumerken ist auch, dass hier nur die präoperative Einnahme von Betablockern erfasst wurde. Perioperative Dosisänderungen oder zusätzliche Gaben wurden nicht analysiert. Ein direkter Zusammenhang zwischen Mediation und Initiation eines Vorhofflimmerns ist somit im Sinn einer Therapieindikation nicht abzuleiten. Zukünftige Studien sollten untersuchen ob unsere Ergebnisse auch bestätigt werden können, wenn für diese perioperativen Faktoren kontrolliert wird.

Ein deutlicher Nachteil der PSM Analyse ist der Ausschluss von Patienten und daraus resultierend ein Verlust an statistischer Power durch die Reduktion der Fallzahl. Durch das Propensity Score Matching entfielen 122 Fälle in der PS-Analyse. Dadurch wurden seltenere Outcomegrößen wie Schlaganfälle und Tod weiter reduziert und die Wahrscheinlichkeit eines Beta-Fehlers erhöht. Eine höhere Power hätte durch ein Propensity Score Matching im Verhältnis 1:2 erreicht werden können. Um die Ergebnisse

dieser Untersuchung zu bestätigen, sollte eine konfirmatorische Studie mit ausreichender Fallzahl und Power durchgeführt werden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gilt es daher zu berücksichtigen, dass es sich um eine Sekundäranalyse mit explorativem Charakter handelt. Darüber hinaus wurde die im Vorfeld durchgeführte Poweranalyse für die Primärfragestellung und nicht für die hier vorliegende Sekundäranalyse berechnet.

Außerdem muss berücksichtigt werden, dass bei der Vielzahl der durchgeführten Gruppenvergleiche keine Alphafehler Korrektur vorgenommen wurde. Auch die Festlegung des Alphafehlers auf 5% kann in diesem Sinne als zu liberal angesehen werden und birgt die Gefahr Gruppenunterschiede in der erhobenen Patientenstichprobe als vorhanden anzusehen, obwohl sie tatsächlich nicht existieren. Ein konservativerer Alphafehler von 1% hätte das Risiko eines Alphafehlers reduzieren können. Bei einem Alphafehler von 1% wären die Gruppenunterschiede vor dem Matching bezüglich der präoperativen Einnahme von Statinen ($p = 0,015$) und Betablockern ($p = 0,025$) nicht statistisch signifikant.

Die Nachbeobachtung unserer Patienten war auf den stationären Aufenthalt begrenzt. Die Erkenntnisse zur Morbidität und Mortalität sind daher auf diesen Zeitraum limitiert. Untersuchungen zur Langzeitprognose erfolgen bereits in einer Folgeuntersuchung.

4.7 Ausblick

Ein interessanter Ausblick stellt eine mögliche Nachbefragung der Patienten dar. Hier könnte erfragt werden, wer über die Zeit ein persistierendes Vorhofflimmern entwickelt hat und ob dies für Patienten, die bereits in die Gruppe POAF gehörten, häufiger der Fall ist. Genauso sinnvoll ist eine Analyse zum Langzeitüberleben nach POAF.

Zur weiteren Überprüfung von Statinen zur Prophylaxe des POAF sind weitere groß angelegte prospektive placebo-kontrollierte Studien notwendig. Es wird jedoch schwierig werden Patienten ohne präoperativ vorhandene Statintherapie für solche Studien zu finden.

Sollten weitere Studien die Ergebnisse dieser Studie bestätigen und ein mechanistischer Zusammenhang grundlagenwissenschaftlich molekularbiologisch nachweisbar sein, dann wäre es denkbar, einen präoperativen erhöhten TGF- β -Wert medikamentös zu beeinflussen.

Zudem kann man davon auszugehen, dass extrem adipöse Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen und Narkoserisiken immer häufiger eher einer interventionellen Behandlungsmethode zugeführt werden.

Die weitere Reduktion von POAF sollte angestrebt werden, um die Versorgung der Patienten zu verbessern und eine effizientere Nutzung der zur Verfügung stehenden Ressourcen zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Das POAF ist eine der häufigsten Komplikationen nach aortokoronaren Bypass- und Klappenoperationen. Ein besseres Verständnis des Einflusses der metabolischen Signalgebung auf das POAF kann dabei helfen Risikofaktoren zu identifizieren und somit das postoperative Risiko zu senken.

Methoden: In der multizentrischen prospektiven „all comers“-Studie schlossen wir von Mai 2016 bis August 2017 insgesamt 212 Patienten ein, welche sich an den Universitätskliniken Gießen/Marburg einer aortokoronaren Bypass- und/oder Aortenklappenoperation unterzogen. 45 Patienten, welche ein POAF entwickelten wurden in einem 1:1 Propensity Score Matching Verfahren 45 Patienten aus der SR Gruppe gegenübergestellt. Es erfolgte ein Monitoring des perioperativen Verlaufes. Serumproben wurden prä-, intra- und postoperativ genommen. Das rechte Atrium wurde analysiert.

Ergebnisse: Von den analysierten metabolischen Parametern zeigten weder Geschlecht ($p=0,67$), BMI ($p=0,792$), Taillenumfang ($p=0,256$), HbA_{1c} ($p=0,847$), Nüchtern glukose ($p=0,720$), noch HDL ($p=0,450$), Cholesterin ($p=0,186$) oder Triglyzeride ($p=0,164$) einen Unterschied zwischen SR und POAF. Die präoperative Gabe von Betablockern ($p=0,002$) und von Statinen ($p=0,004$), mit resultierend niedrigeren LDL-Werten ($p=0,016$) zeigten sich signifikant und stellten sich in der logistischen Regressionsanalyse als protektiv für POAF heraus (OR 0,24 bzw. 0,22). In der Analyse der Adipokine zeigten weder Adiponektin noch Leptin prä- oder postoperativ einen signifikanten Unterschied in den Gruppen. Resistin ($p=0,042$) und TGF- β ($p=0,048$) waren präoperativ in der POAF Gruppe signifikant erhöht. Für BNP ($p=0,027$) und Resistin ($p=0,019$) ließen sich postoperativ signifikant höhere Werte in der POAF Gruppe nachweisen. Das POAF zeigte keinen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten.

Schlussfolgerung: Präoperative Betablocker- und Statintherapie wirken protektiv auf die Entwicklung von POAF. TGF- β , als Fibrosemarker, und Resistin sind mögliche Prädiktoren für POAF. Postoperative BNP- und Resistinerhöhung zeigen die Relevanz der atrialen Last und der proinflammatorischen Signalgebung für POAF. Zur Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität sollte die Stichprobe größer gewählt werden.

Summary

Background: Postoperative atrial fibrillation is a major complication after cardiac surgery. To understand the impact of metabolic parameters and adipocytokines on POAF is the main goal of this study. Therefore, we analyzed metabolic characteristics of patients to identify disposition and the impact on perioperative morbidity and mortality.

Methods: 212 patients undergoing coronary artery bypass surgery, aortic valve surgery or a combination of both procedures in the hospitals of Gießen/Marburg were studied prospectively. Blood samples were taken pre-, intra- and post-surgery. We documented the incidence of POAF, perioperative therapy, morbidity and mortality. For 45 patients, which developed POAF, we performed a 1:1 propensity score matching und compared these with 45 patients from the SR group.

Results: 27,3% of patients developed POAF. POAF did not differ regarding sex ($p=0,67$), BMI ($p=0,792$), waist circumference ($p=0,256$), HbA1c ($p=0,847$), fasting glucose ($p=0,720$), HDL ($p=0,450$), cholesterol ($p=0,186$) or triglyzerides ($p=0,164$). The use of preoperative betablockers ($p=0,002$) as well as the use of statins ($p=0,004$) with concomitant lower LDL levels ($p=0,016$) seemed to be protective of POAF in binary regression analyses (OR 0,24 and 0,22). There was no difference regarding adiponectin or leptin expression in both groups. BNP ($p=0,027$) and resistin ($p=0,019$) were both postoperative significantly higher in the POAF group. Resistin ($p=0,042$) and TGF- β ($p=0,048$) were preoperative higher in the POAF group compared to the SR group. POAF had no influence on morbidity or mortality.

Conclusion: In this study the preoperative application of betablocker and statins reduced the incidence of POAF. Profibrotic TGF- β and resistin could be potential preoperative predictors for POAF. Postoperative higher levels of BNP and resistin indicated the relevance of atrial and proinflammatory regulation for POAF. The impact of POAF on morbidity and mortality need further investigation.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Faktoren zur Entwicklung von POAF.....	3
Abbildung 2 Entwicklung von POAF modifiziert nach Maesen et al., (2012).....	4
Abbildung 3 Flussdiagramm zum zeitlichen Ablauf der Probenentnahmen	22
Abbildung 4 Flowchart	24
Abbildung 5 Verteilung der BMI Klassifikation des Gesamtkollektivs	31
Abbildung 6 ELISA-Analyse der Adipokine	36
Abbildung 7 PCR-Analyse des RA.....	37

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 BMI-Klassifikation modifiziert nach WHO 2000	10
Tabelle 2 Geschlechterspezifischer Taillenumfang und Taillen-Hüft-Ratio modifiziert nach WHO 2000.....	11
Tabelle 3 Definitionen des Metabolischen Syndroms	15
Tabelle 4 Aufstellung von Inflammation und Fibrose regulierenden Adipokinen.....	17
Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien	21
Tabelle 6 Zusammensetzung der PCR-Ansätze	27
Tabelle 7 Primer Sequenzen	28
Tabelle 8 Zusammensetzung des PCR-Mastermixes	29
Tabelle 9 ELISA Kits	29
Tabelle 10 Baseline Charakteristika vor und nach Propensity Score Matching.....	30
Tabelle 11 Operative Daten vor und nach Propensity Score Matching	33
Tabelle 12 Adjustierte binäre Regressionsanalyse für LDL und Betablocker	34
Tabelle 13 Adjustierte binäre Regressionsanalyse für Statine und Betablocker	34
Tabelle 14 Adjustierte binäre Regressionsanalyse für CSE-Hemmer-Äquivalentdosis	35
Tabelle 15 Adjustierte binäre Regressionsanalyse der Adipokine	38
Tabelle 16 Adjustierte binäre Regressionsanalyse der Resistindifferenz.....	38
Tabelle 17 Postoperative Daten vor und nach Propensity Score Matching	39

8. Literaturverzeichnis

1. 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.* 2010;37(6):1353-1359. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.033
2. Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230-246. doi:10.1016/S0008-6363(02)00258-4
3. Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230-246. doi:10.1016/S0008-6363(02)00258-4
4. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg.* 1997;226(4):501-511; discussion 511-513.
5. Alonso A, Yin X, Roetker NS, et al. Blood Lipids and the Incidence of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *JAmHeartAssoc.* 2014;3(5):e001211-e001211. doi:10.1161/JAHA.114.001211
6. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative Inflammatory Reaction and Atrial Fibrillation: Simple Correlation or Causation? *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):326-333. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.031
7. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94(3):390-397.
8. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Münster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997;2(6):237-242.
9. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. Atrial fibrillation postcardiac surgery: a common but a morbid complication☆☆☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(5):772-777. doi:10.1510/icvts.2010.243782
10. Auer J, Lamm G, Weber T, et al. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2007;23(11):859-863. doi:10.1016/s0828-282x(07)70839-5
11. Auer J, Weber T, Berent R, Ng C-K, Lamm G, Eber B. Risk Factors of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2005;20(5):425-431. doi:10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x
12. Aydin M, Susam I, Kilicaslan B, Dereli M, Sacar M, Ozdogan O. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9(1). doi:10.1186/1749-8090-9-69
13. Ayer JGJ, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body Mass Index is an Independent Determinant of Left Atrial Size. *Heart Lung Circ.* 2008;17(1):19-24. doi:10.1016/j.hlc.2007.04.006
14. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. *Obes Res.* 2003;11(8):997-1001. doi:10.1038/oby.2003.137
15. Banach M, Rysz J, Drozd JA, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2006;70(4):438-441.
16. Benjamin EJ. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036
17. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.*

-
- 1998;98(10):946-952.
18. Bramer S, van Straten AHM, Soliman Hamad MA, Berreklouw E, van den Broek KC, Maessen JG. Body mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. Published online March 2011:S1010794011002454. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.043
 19. Bruins P, Velthuis H te, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery: Postsurgery Activation Involves C-Reactive Protein and Is Associated With Postoperative Arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-3548. doi:10.1161/01.CIR.96.10.3542
 20. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-809. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064
 21. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-809. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064
 22. Cai G-L, Chen J, Hu C-B, Yan M-L, Xu Q-H, Yan J. Value of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2014;38(1):51-59. doi:10.1007/s00268-013-2284-2
 23. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
 24. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations. *Glob Heart*. 2014;9(1):113-119. doi:10.1016/j.gheart.2014.01.004
 25. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-295. doi:10.1056/NEJM199602013340503
 26. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(3):539-549.
 27. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(10):799-807. doi:10.1016/S2213-8587(17)30262-0
 28. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislau fforschung. 84. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislau fforschung vom 4. bis 7. April 2018 in Mannheim. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(S1):1-1. doi:10.1007/s00392-018-1216-4
 29. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard J-B, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417-436. doi:10.1038/s41569-019-0166-5
 30. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010;25(8):853-858. doi:10.1007/s11606-010-1340-y
 31. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and Metabolic Syndrome Are Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2007;116(11_suppl):I-213-I-219. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304
 32. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and Metabolic Syndrome Are Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2007;116(11_suppl):I-213-I-219. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304

-
33. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.043
 34. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. New-Onset Atrial Fibrillation Predicts Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1370-1376. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.058
 35. El-Chami MF, Merchant FM, Smith P, et al. Management of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation Utilizing Insertable Cardiac Monitor Technology to Observe Recurrence of AF (MONITOR-AF): POAF AND LONG-TERM RECURRENCE. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(10):1083-1089. doi:10.1111/pace.12949
 36. Ermakov S, Azarbal F, Stefanick ML, et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart.* 2016;102(17):1354-1362. doi:10.1136/heartjnl-2015-308927
 37. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108
 38. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic Effect of Statin Therapy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):828-835. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.063
 39. Ferreira AF, A Saraiva F, Moreira R, et al. Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Rev Port Cir Cardio-Torac E Vasc Orgao Of Soc Port Cir Cardio-Torac E Vasc.* 2017;24(3-4):129.
 40. Filardo G, Ailawadi G, Pollock BD, et al. Postoperative atrial fibrillation: Sex-specific characteristics and effect on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(4):1419-1425.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.04.097
 41. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative Hyperglycemia and Perioperative Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):862-866. doi:10.4065/80.7.862
 42. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, et al. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(5):587-593. doi:10.1093/ejechocard/jen117
 43. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(1):100-105. doi:10.1016/j.ejcts.2009.07.003
 44. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1911-1921. doi:10.1056/NEJMoa1602002
 45. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1270-1278. doi:10.1093/eurheartj/ehp091
 46. Goette A. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):390-396. doi:10.1016/S0008-6363(02)00251-1
 47. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol.* 2015;66(5):361-369.

-
- doi:10.1016/j.jjcc.2015.04.002
48. Grammer JB, Böhmer J, Dufour A, Benz M, Lange R, Bauernschmitt R. Atrial fibrosis in heart surgery patients: Decreased collagen III/I ratio in postoperative atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(3):288-294. doi:10.1007/s00395-005-0515-x
 49. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9(1). doi:10.1186/1471-2458-9-88
 50. Gungor H, Ayik MF, Kirilmaz B, et al. Serum resistin level: as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis*. Published online September 2011;1. doi:10.1097/MCA.0b013e32834b67bb
 51. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
 52. Hakala T. Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(6):939-943. doi:10.1016/S1010-7940(02)00565-1
 53. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial Fibrillation at Baseline and During Follow-Up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *JAmCollCardiol*.2009;54(22):2023-2031. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.020
 54. Hernandez AV, Kaw R, Pasupuleti V, et al. Association Between Obesity and Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Operations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):1104-1116. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.029
 55. Hogue CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA, American College of Chest Physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128(2 Suppl):9S-16S.
 56. Huby A-C, Antonova G, Groenendyk J, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015;132(22):2134-2145. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226
 57. Hurt C, Coisne A, Modine T, et al. Contrasting effects of diabetes and metabolic syndrome on post-operative atrial fibrillation and in-hospital outcome after cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2347-2350. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.034
 58. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012;98(2):133-138. doi:10.1136/heartjnl-2011-300503
 59. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):56-62. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.004
 60. Iikuni N, Kwan Lam Q, Lu L, Matarese G, Cava A. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008;4(2):70-79. doi:10.2174/157339508784325046
 61. Jacob KA, Nathoe HM, Dieleman JM, van Osch D, Kluin J, van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(4):402-428. doi:10.1111/eci.12237
 62. Jeganathan J, Saraf R, Mahmood F, et al. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Tissue of Patients Developing Postoperative Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(5):1547-1555. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.04.060

-
63. Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):125-132. doi:10.1016/S0167-5273(02)00241-3
 64. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 11 Reprints are not available. *Am J Cardiol.* 1998;82(7):2N-9N. doi:10.1016/S0002-9149(98)00583-9
 65. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. AGEs-RAGE System Mediates Atrial Structural Remodeling in the Diabetic Rat. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(4):415-420. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x
 66. Kertai MD, Li Y-J, Ji Y, et al. Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J.* 2015;170(3):580-590.e28. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.009
 67. Kiaii B, Fox S, Chase L, et al. Postoperative atrial fibrillation is not pulmonary vein dependent: Results from a randomized trial. *Heart Rhythm.* 2015;12(4):699-705. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.014
 68. Kim SK, Pak H-N, Park JH, et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace.* 2009;11(12):1632-1638. doi:10.1093/europace/eup321
 69. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* Published online May 2011:S1010794011004593. doi:10.1016/j.ejcts.2011.04.011
 70. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
 71. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Lone Atrial Fibrillation in Elderly Persons: A Marker for Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med.* 1999;159(10):1118. doi:10.1001/archinte.159.10.1118
 72. Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(2):228-232. doi:10.1016/j.ejcts.2010.05.006
 73. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015:CD008493.pub3. doi:10.1002/14651858.CD008493.pub3
 74. Kumagai K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res.* 2004;62(1):105-111. doi:10.1016/j.cardiores.2004.01.018
 75. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative White Blood Cell Count Predicts Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(1):51-56. doi:10.1053/j.jvca.2005.03.026
 76. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-533. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.03.039
 77. Laurikka A, Vuolteenaho K, Toikkanen V, et al. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):729-736. doi:10.1093/ejcts/ezt634
 78. Lee J, Jang I. Predictors Affecting Postoperative Atrial Fibrillation in Patients After Coronary Artery Bypass Graft. *Clin Nurs Res.* Published online October 31,

-
- 2018:105477381880928. doi:10.1177/1054773818809285
79. Lee S-H, Kang DR, Uhm J-S, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J*. 2014;167(4):593-600.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.010
 80. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. Hund T, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0155275. doi:10.1371/journal.pone.0155275
 81. Lin M-H, Kamel H, Singer DE, Wu Y-L, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2019;50(6):1364-1371. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921
 82. Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
 83. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-Reactive Protein is a Risk Indicator for Atrial Fibrillation After Myocardial Revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1530-1535. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.004
 84. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-Reactive Protein is a Risk Indicator for Atrial Fibrillation After Myocardial Revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1530-1535. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.004
 85. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14(2):159-174. doi:10.1093/europace/eur208
 86. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):1061-1073.
 87. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):2-8. doi:10.1016/S0002-9149(02)03373-8
 88. Marín F, Pascual DA, Roldán V, et al. Statins and Postoperative Risk of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2006;97(1):55-60. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.124
 89. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2). doi:10.1161/JAHA.113.000752
 90. Mariscalco G, Engström KG. Postoperative Atrial Fibrillation Is Associated With Late Mortality After Coronary Surgery, but Not After Valvular Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1871-1876. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.074
 91. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1996;276(4):300-306.
 92. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial Dysfunction as an Arrhythmogenic Substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1466-1473. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.061
 93. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
 94. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-2345. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555
 95. Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber R-E, Rohrbach S. Obesity Induces Signs of Premature Cardiac Aging in Younger Patients. *J Am Coll Cardiol*.

-
- 2011;57(5):577-585. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.040
96. Niemann B, Dominik E, Rohrbach S, et al. 24 Month Event-Recorder Based Follow-up of Post-MAZE-Patients. Freedom From Atrial Fibrillation and Atrial Re-Modeling Correlates with BMI Control and Afib Entity. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(S 01). doi:10.1055/s-0035-1544302
 97. Niemann B, Dominik E, Schweizer I, et al. Late procedural success after ablation of atrial fibrillation correlates with BMI and adipokine-profiles. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(S 01). doi:10.1055/s-0034-1367131
 98. Niemann B, Salzmann M, Giesler T, et al. New Onset Postoperative Atrial Fibrillation: Relevance of Peri- and Intraoperative Characteristics for Incidence of Atrial Fibrillation and Patient Outcome? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(S 01):S1-S110. doi:10.1055/s-0038-1628032
 99. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
 100. On YK, Jeon E-S, Lee SY, et al. Plasma transforming growth factor β 1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1515-1520. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.10.022
 101. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):779-786. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.054
 102. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921
 103. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation.* 2006;114(14):1455-1461. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763
 104. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2009;120(18):1768-1774. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265
 105. Rachwalik M, Obremaska M, Zyško D, Matusiewicz M, Ściborski K, Jasiński M. The concentration of resistin in perivascular adipose tissue after CABG and postoperative atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12872-019-1254-5
 106. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation.* 2005;111(7):932-939. doi:10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43
 107. Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: The Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2012;163(1):119-124.e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.029
 108. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;90:84-93. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.011
 109. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Prediction of Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;110(4):380-385. doi:10.1161/01.CIR.0000136581.59584.0E
 110. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic

-
- syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2004;68(11):975-981.
111. Saito S, Teshima Y, Fukui A, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5-14. doi:10.1093/cvr/cvu176
 112. Salzmann-Djufri M, Giessler T, Rohrbach S, et al. New-Onset Atrial Fibrillation—Metabolic Markers, Cytokines, and Remodeling Anticipating Paroxysmal Atrial Fibrillation. In: ; 2020. doi:10.1055/s-0040-1705421
 113. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet.* 2015;386(9989):154-162. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
 114. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1421-1428. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.030
 115. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009
 116. Shamhart PE, Luther DJ, Adapala RK, et al. Hyperglycemia enhances function and differentiation of adult rat cardiac fibroblasts. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(7):598-604. doi:10.1139/cjpp-2013-0490
 117. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):640-654. doi:10.1016/j.jacbts.2019.05.005
 118. Sim MA, Liu W, Chew STH, Ti LK. Wider perioperative glycemc fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay. Bianchi C, ed. *PLOS ONE.* 2018;13(6):e0198533. doi:10.1371/journal.pone.0198533
 119. Sun X, Boyce SW, Hill PC, et al. Association of Body Mass Index With New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Operations. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(6):1852-1858. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.022
 120. Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K⁺ channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1415-1422. doi:10.1016/j.hrthm.2009.06.018
 121. Swartz MF, Fink GW, Sarwar MF, et al. Elevated Pre-Operative Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Result in Post-Surgical Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1799-1806. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.048
 122. Tadic M, Ivanovic B, Zivkovic N. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Med Sci Monit.* 2011;17(1):CR48-CR55. doi:10.12659/MSM.881329
 123. Tatsuishi W, Adachi H, Murata M, et al. Postoperative Hyperglycemia and Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circ J.* 2014;79(1):112-118. doi:10.1253/circj.CJ-14-0989
 124. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-Type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J.* 2006;152(6):1071-1076. doi:10.1016/j.ahj.2006.07.010
 125. Tran DTT, Perry JJ, Dupuis J-Y, Elmeestekawy E, Wells GA. Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *J CardiothoracVascAnesth.* 2015;29(5):1117-1126. doi:10.1053/j.jvca.2014.12.012
 126. Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort

-
- study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2227-2233. doi:10.1093/eurheartj/ehn324
127. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation Effects on the Electrical Properties of Atrial Tissue and Inducibility of Postoperative Atrial Fibrillation. *J Surg Res.* 2006;135(1):68-75. doi:10.1016/j.jss.2006.03.024
128. Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, et al. Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness. *Cardiovasc Res.* 2008;77(2):371-379. doi:10.1093/cvr/cvm001
129. Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased Vulnerability to Atrial Fibrillation in Transgenic Mice With Selective Atrial Fibrosis Caused by Overexpression of TGF- β 1. *Circ Res.* 2004;94(11):1458-1465. doi:10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d
130. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):742-748. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.023
131. Wahby EA, Abo Elnasr MM, Eissa MI, Mahmoud SM. Perioperative glycemic control in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Egypt Soc Cardio-Thorac Surg.* 2016;24(2):143-149. doi:10.1016/j.jescts.2016.05.007
132. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155(2):310-315. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.004
133. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1107-1115. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.020
134. Wang TJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471. doi:10.1001/jama.292.20.2471
135. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2011;75(12):2767-2774.
136. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation.* 2004;110(2):124-127. doi:10.1161/01.CIR.0000134481.24511.BC
137. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-1968.
138. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao T-S, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(28):10302-10307. doi:10.1073/pnas.0403760101
139. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular Adiponectin Protected ob/ob Mice from Diabetes and ApoE-deficient Mice from Atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2461-2468. doi:10.1074/jbc.M209033200
140. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-946. doi:10.1038/90984
141. Yang W-S, Lee W-J, Funahashi T, et al. Weight Reduction Increases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3815-3819. doi:10.1210/jcem.86.8.7741
142. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Plasma atrial natriuretic peptide

-
- concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):288-294. doi:10.1016/S0735-1097(01)01719-3
143. Yu W. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999;42(2):470-476. doi:10.1016/S0008-6363(99)00030-9
144. Zacharias A. Obesity and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2005;112(21):3247-3255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553743
145. Zhang X, Wu Z, Peng X, et al. Prognosis of Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Compared With Nondiabetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(2):288-298. doi:10.1053/j.jvca.2010.09.021
146. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432. doi:10.1038/372425a0
147. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1744-1753. doi:10.1056/NEJMoa1507750
148. Zhen-Han L, Rui S, Dan C, Xiao-Li Z, Qing-Chen W, Bo F. Perioperative statin administration with decreased risk of postoperative atrial fibrillation, but not acute kidney injury or myocardial infarction: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10091. doi:10.1038/s41598-017-10600-x
149. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(4):743-743. doi:10.1093/ajcn/76.4.743
150. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. Published online June 2014:213. doi:10.2147/CLEP.S47385

9. Anhang

9.1 Erhebungsbogen

Universitätsklinikum Giessen und Marburg
 Fachbereich Medizin
 Standort Giessen und Marburg
 Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie Giessen
 Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Marburg
 Physiologisches Institut Giessen



Mechanismen der Induktion und des Erhalts von Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Patienten: Rolle anti-inflammatorischer und anti-fibrotischer miRNA- und Adipokin-vermittelter Signale

Patientenaufkleber	Zentrum	<input type="checkbox"/> Giessen (GI)	<input type="checkbox"/> Marburg (MR)
	Patientennummer (Zentrum)	_____	
	Pseudonym :	(GI/MR-Nummer(Zentrum))	

Aufklärung / Zustimmung liegt vor ?		<input type="checkbox"/> ja		Aufnahmebrief Kopie ?		<input type="checkbox"/> ja	
Aufnahmediagnose	<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> AKS/AKI					
Körpergröße	_____	m					
Körpergewicht	_____	kg					
Hüftumfang	_____	cm					
Tailienumfang	_____	cm					
Rhythmus							
Aufnahme EKG		EKG Kopie ?		<input type="checkbox"/> ja			
EKG Aufnahme	<input type="checkbox"/> Sinusrhythmus	<input type="checkbox"/> PM	<input type="checkbox"/> Afib paroxysmal	<input type="checkbox"/> Afib persistierend			
Aufnahme Frequenz	_____	bpm					
EKG Entlassung	<input type="checkbox"/> Afib	<input type="checkbox"/> Sinusrhythmus					
postop Afib ?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
wann Afib?	_____	postoperativer Tag					
Kardioversion?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> elektrisch	<input type="checkbox"/> medikamentös				
Dauer Afib ?	_____		Stunden				
perioperative Risikofaktoren							
Präop Infarkt ?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> STEMI	<input type="checkbox"/> NSTEMI				
COPD?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
extrakardiale AVK	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
neurologische Dysfunktion?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
Re-Operation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
Serum Krea > 200µmol/l	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
Endokarditis	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
kritischer präoperativer Status?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
instabile Angina pectoris	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
LVEF 30-50%	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
LVEF < 30%	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
pulmonale Hypertonie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
Notfall	X nein !	<input type="checkbox"/> ja					
isolierter CAB	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja					
post-AMI Septumruptur?	X nein !	<input type="checkbox"/> ja					
Op an thorakaler Aorta?	X nein !	<input type="checkbox"/> ja					

Serologie perioperativ

Ausdruck Labor anliegend? ja

CRP Aufnahme	_____	mg/dl
CRP postop max	_____	mg/dl
CRP Entlassung	_____	mg/dl
PCT max	_____	mg/dl
PCT max	_____	mg/dl
wann:	_____	postop Tag
Kreatinin post max	_____	mg/dl
Kreatinin Entlassung	_____	mg/dl
Harnstoff max	_____	mg/dl
Harnstoff Entlassung	_____	mg/dl
GFR Aufnahmelabor	_____	ml/min
HbA1c, Aufnahme	_____	mg/dl
HbA1c, Aufnahme	_____	%
Glukose nüchtern	_____	[nüchtern mg / dl Op]
Diabetes mellitus Insulin	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	
Cholesterin gesamt	_____	mg/dl
HDL	_____	mg/dl
LDL	_____	mg/dl
Triglyceride	_____	mg/dl
Albumin Entlass	_____	mg/dl
Albumin Aufnahme	_____	mg/dl
Leukozyten Aufnahmelabor	_____	tsd/dl
Leukozyten max post	_____	tsd/dl
Hb prä	_____	mg/dl
Hkt	_____	%
Thrombos prä	_____	tsd/dl
Erys prä	_____	tsd/dl

Medikation:

β-Blocker	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
Sartan	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
ASS	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
ADP-Rez.-Antagonist	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
CSE-Hemmer	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
Diuretika	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
Ca-Antagonist	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
Antidiabetika	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Wirkstoff /Dosis
Insulin	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	Dosis
Antiarrhythmika Klasse I	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja:	_____	Wirkstoff /Dosis
Antiarrhythmika Klasse II	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja:	_____	Wirkstoff /Dosis
Antiarrhythmika Klasse III	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja:	_____	Wirkstoff /Dosis
Antiarrhythmika Klasse IV	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja:	_____	Wirkstoff /Dosis

<u>Echokardiographie, intraoperativ</u>			
LVEF	%		
Vorhofdiameter - ma	mm		
Vorhoffläche-max	cm ²		
LV Diameter	systolisch :	diastolisch: _____	
Aortenklappe	<input type="checkbox"/> Insuffizienz Grad :	<input type="checkbox"/> Stenose Grad :	_____
Mitralklappe	<input type="checkbox"/> Insuffizienz Grad :	<input type="checkbox"/> Stenose Grad :	_____
Trikuspidalklappe	<input type="checkbox"/> Insuffizienz Grad :	<input type="checkbox"/> Stenose Grad :	_____
<u>OP</u>			
OP-Datum	(TT.MM.JJJJ)		
Maschinenzeit	min		
Klemmzeit	min		
Kardioplegie	<input type="checkbox"/> Blut: _____	<input type="checkbox"/> Kristalloid: _____	
durchgeführte Op			
Rhythmus OP-Beginn	<input type="checkbox"/> Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> Sinusrhythmus	
Rhythmus post Ablat	<input type="checkbox"/> Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> Sinusrhythmus	
Rhythmus op-Ende	<input type="checkbox"/> Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> Sinusrhythmus	
Defibrillation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	___ Anzahl ___ Joule
OP	<input type="checkbox"/> ACB	<input type="checkbox"/> AKE	<input type="checkbox"/> AKR <input type="checkbox"/> MAZE
		<input type="checkbox"/> biologisch	<input type="checkbox"/> Kunstprothese
	Typ/Größe: _____		
Anzahl distale Ansc	Anzahl:	welche?: _____	
Zugang	<input type="checkbox"/> Hemisternotomie	<input type="checkbox"/> Sternotomie	
HLM-Zeit	Minuten		
Klemmzeit	Minuten		
<u>Probenentnahme</u>			
linkes Vorhofohr	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
rechtes Vorhofohr	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
subkutanes Fett	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
epikardiales Fett	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Serumprobe	prä-OP	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Serum intraop	<input type="checkbox"/> ja, Anzahl:	<input type="checkbox"/> nein
	OP-Ende	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Labor verständigt ?	Giessen: Telefon 0641-99-47261 / 08-47342		<input type="checkbox"/> ja

ICU / perioperatives Outcome		
Re-OP	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Infarkt perioperativ	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Herzkatheter postop ?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
In-hospital Mortalität	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Todesursache	_____	
ICU-Aufenthalt	_____	Stunden
Total-Aufenthalt	_____	Tage
Beatmungszeit	_____	Stunden
Reintubation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Wundinfektion Thorax operativ	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Wundinfektion sonstige	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
DGS/HOPS	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
Stroke perioperativ nachgewiesen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja
EK	_____	Anzahl
FFP	_____	Anzahl
TK	_____	Anzahl

9.2 Laufzettel

Flimmer-Studienpatient
Mechanismen der Induktion und des Erhalts von Vorhofflimmern
bei herzchirurgischen Patienten

Patientenetikett

Status präoperativ:

SR VHFli

1. **Aufnahme:**

- Glucose nüchtern und Serumröhrchen „präOP“ am Morgen der Operation
- Labor + HDL, LDL, Triglyzeride, Cholesterin, Albumin

2. **Intraoperativ TEE durch Anästhesie:**

LVEF _____ %
Vorhofdiameter - max _____ mm
Vorhoffläche - max _____ cm²
LV Diameter systolisch: _____ diastolisch: _____
Aortenklappe: Insuffizienz Grad _____ Stenose Grad _____
Mitralklappe: Insuffizienz Grad _____ Stenose Grad _____
Trikuspidalklappe: Insuffizienz Grad _____ Stenose Grad _____

- Serumröhrchen „intraOP“ vor Heparinabgabe
- Serumröhrchen „CVS“ und Entnahme des rechten Herzohres (Operateur erinnern!)

Defibrillation ja nein Anzahl: Joule:

3. **ITS/IMC** bei Auftreten von **neuem postoperativem** Vorhofflimmern:

- Serumröhrchen „postOP“

Postoperativ neu aufgetretenes VHFli am _____.____.16 um ____ Uhr bis _____.____.16 ____ Uhr
Therapie: Spontan Medikamentös eKV

4. **Normalstation:** bei SR / bekanntem Vorhofflimmern: Serumröhrchen „postOP“ 5. Tag
Vorhofflimmern **neu** Serumröhrchen „postOP“ bis 14:30Uhr, sonst morgens + **Albumin**

Proben bitte bis zur Abholung bei 4° C im Kühlschrank lagern. Tel. Labor: **99-47261 / 08-47342**

Vielen Dank für Ihre/Eure Unterstützung!

9.3 Datentabelle der erhobenen Parameter

<p>Biometrische Daten</p> <p>Alter in Jahren Geschlecht (männlich/weiblich) Größe in cm Gewicht in kg Hüftumfang in cm Taillenumfang in cm</p>	<p>Routinelabor</p> <p>Blutbild Gerinnungswerte Fettwerte (HDL, LDL, Triglyzeride, Cholesterin) in mg/dl HbA_{1c} in mg/dl und % Nüchtern glukose in mg/dl Albumin in mg/dl CRP in mg/dl Leber- und Nierenwerte Hepatitis und HIV-Serologie</p>
<p>Elektrokardiogramm</p> <p>Frequenz pro Minute Rhythmus Postoperativer Tag und Dauer in Stunden (h) des POAF Konversion (medikamentös, elektrisch, spontan)</p>	<p>Medikation</p> <p>Substanz (ja/nein) und in mg/d</p>
<p>Echokardiographie</p> <p>LV-EF in % Vorhofdiameter/-fläche in mm/cm² linksventrikulärer Diameter systolisch/diastolisch Klappen vitien (Stenose/Insuffizienz)</p>	<p>Perioperatives Outcome</p> <p>Revisionsoperation (ja/nein) Infarkt (ja/nein) Herzkatheter (ja/nein) Mortalität (ja/nein) Todesursache Aufenthaltsdauer Intensivstation in Stunden (h) Gesamtaufenthalt in Tagen (d) Beatmungszeit in Stunden (h) Reintubation (ja/nein) Wundinfektion (ja/nein) Delir (ja/nein) Stroke (ja/nein) Erythrozytenkonzentrate (Anzahl)</p>
<p>Operation</p> <p>Datum Operationsart (ACB, AKE/R, Kombi) HLM-Zeit in Minuten Aortenklemmzeit in Minuten Kardioplegietyp (Buckberg, Calafiore) Prothesentyp (biologisch, mechanisch) Anzahl der Bypässe</p>	

9.4 Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Bypass
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AF	Vorhofflimmern
AHA	American Heart Association
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ARIC	Artherosclerosis Risk in Communities
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic protein
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
Col1	Kollagen I
Col3	Kollagen III
COPD	Chronical Obstructive Pulmonal Disease
CRP	C-reaktives Protein
CTRP	C1q/TNF-related Protein
DEPC	Diethylpyrokarbonat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
GAPDH	Glyzeraldehyd-Phosphat-Dehydrogenase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High- Density-Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
LA	linkes Atrium
LDL	Low-Densitiy-Lipoprotein

LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCP-1	Monozyten chemotaktisches Protein-1
MESA	Multi Ethnische Studie der Artherosklerose
MetS	Metabolisches Syndrom
MPO	Myeloperoxidase
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
PCR	Polymerasekettenreaktion
POAF	postoperatives Vorhofflimmern
PROCAM	Prospektive Kardiovaskuläre Münster Studie
PSM	Propensity Score Matching
RA	Rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
rpm	round per minute
RT	Raumtemperatur
SD	Standard Deviation
SR	Sinusrhythmus
TGF- β	Tumor Growth Factor- β
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
WC	Waist Circumference
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-Hip-Ratio

10. Publikationsverzeichnis

Kongressbeiträge

Niemann B, Salzmann M, Giesler T, et al.

New Onset Postoperative Atrial Fibrillation: Relevance of Peri- and Intraoperative Characteristics for Incidence of Atrial Fibrillation and Patient Outcome?
Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66(S 01):S1-S110. doi:10.1055/s-0038-1628032⁹⁸

Salzmann-Djufri M, Giessler T, Rohrbach S, et al.

New-Onset Atrial Fibrillation—Metabolic Markers, Cytokines, and Remodeling Anticipating Paroxysmal Atrial Fibrillation.
In: ; 2020. doi:10.1055/s-0040-1705421¹¹²

Postervortrag

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. 84. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung vom 4. bis 7. April 2018 in Mannheim, P737.

Niemann B, Salzmann M, Giesler T, et al.

New Onset Postoperative Atrial Fibrillation is relevant for postoperative morbidity. Relevance of peri- and intraoperative characteristics for incidence?
Clin Res Cardiol. 2018;107(S1):1-1. doi:10.1007/s00392-018-1216-4²⁸

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„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

12. Danksagung

Bedanken möchte ich mich als erstes bei meinem Betreuer PD Dr. Bernd Niemann für die Überlassung des Themas und die hervorragende Anleitung bei der Durchführung dieser Dissertation, aber auch für das in mich gesetzte Vertrauen in unserer täglichen klinischen Arbeit und die Motivation für weitere wissenschaftliche Forschung.

Ein herzlicher Dank geht an die gesamte Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Susanne Rohrbach des Physiologischen Instituts sowie Till Giesler für die umfangreiche Unterstützung bei der Probensammlung, Aufbereitung und Analyse. Dankeschön auch den Kollegen der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Marburg für die unkomplizierte Zusammenarbeit in diesem und auch weiteren Projekten.

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. Andreas Böning und das komplette Team der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie für die tatkräftige Unterstützung bei dieser Dissertation und besonders auch für die ausgezeichnete gemeinsame nun bereits langjährige intensive Zusammenarbeit im Klinikalltag.

Ich bedanke mich auch bei all den verständnisvollen Freunden in meinem Leben für die ich daher in den letzten Jahren nur wenig freie Zeit hatte und die dennoch immer an meiner Seite geblieben sind und von denen mich jeder einzelne auf seine Art und Weise unterstützt.

Die größte Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meiner Familie, die mir jederzeit in allen Belangen und Bestrebungen bedingungslos mit all ihren Möglichkeiten hilft. Vor allem bei meinen Eltern, meinen Schwiegereltern, meiner Schwester Jasmin und meiner Schwägerin Kerstin mit ihren Familien bedanke ich mich von ganzem Herzen.

Und nicht zuletzt bedanke ich mich auch bei meinem Ehemann Stefan und meiner Tochter Mia. Ihr seid die Quelle meiner Inspiration, Unterstützung und Motivation.

Ohne euch alle wäre mir diese Arbeit nicht möglich gewesen.

13. Tabellarischer Lebenslauf