

Aus dem Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie

Professor Dr. med. C. Schmid

Der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Epikardiale Ablation von Vorhofflimmern mit dem Epicor System (HIFU)



Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Tafelmeier

2012

Aus dem Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie

Professor Dr. med. C. Schmid

Der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Epikardiale Ablation von Vorhofflimmern mit dem Epicor System (HIFU)



Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Tafelmeier

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Hilker
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Christian Hengstenberg
Tag der mündlichen Prüfung:	16.07.2012

1. Einleitung	6
1.1. Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern	6
1.2. Epidemiologie und Prognose von Vorhofflimmern	7
1.3. Ätiologie von Vorhofflimmern	8
1.4. Klinische Manifestation von Vorhofflimmern	9
1.5. Therapie von Vorhofflimmern	9
1.5.1. Pharmakologische Therapie	10
1.5.1.1. Rhythmuskontrolle	10
1.5.1.2. Frequenzkontrolle	10
1.5.1.3. Antikoagulation	11
1.5.2. Elektrische Kardioversion	11
1.5.3. Interventionelle Ablation	11
1.6. Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Patienten	12
1.6.1. Herzchirurgische Therapieverfahren	13
1.6.1.1. Entwicklung der Rhythmuschirurgie	13
1.6.1.2. Gegenwart der Rhythmuschirurgie	14
1.6.1.3. Ablation mittels Epicor	15
1.7. Fragestellung	15
2. Patienten und Methodik	16
2.1. Studiendesign	16
2.2. Präoperative Untersuchungen	16
2.2.1. Anamnese	17
2.2.2. Technische Untersuchungen	18
2.3. Ablation mit dem Epicor System	19
2.3.1. Beschreibung des Geräts	19
2.3.2. Intraoperatives Vorgehen	21
2.4. Follow up	23
2.4.1. Stationäre Nachbehandlung	23
2.4.2. Ambulante Kontrolluntersuchung	24
2.5. Statistische Auswertung	24

3. Ergebnisse	25
3.1. Präoperative Daten	25
3.1.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	25
3.1.2. Klinische Basisdaten	25
3.1.3. Art des Vorhofflimmerns	26
3.1.4. Durchgeführte Eingriffe	27
3.2. Operative Daten	28
3.2.1. UltraCinch und UltraWand	28
3.2.2. Kardiopulmonale Bypass-Zeit und Aorta Klemm-Zeit	30
3.3. Postoperative Daten	31
3.3.1. Komplikationen und Mortalität	31
3.3.2. Herzrhythmus	32
3.3.3. Prädiktoren für den Erfolg der HIFU-Ablation	33
4. Diskussion	39
4.1. Patientenkollektiv im Vergleich	42
4.2. Ergebnisse im Vergleich mit anderen HIFU Publikationen	43
4.3. Vergleich mit anderen Energiequellen	47
4.4. Prädiktive Faktoren	50
4.5. Schlussfolgerung	52
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Danksagung.....	63
8. Curriculum Vitae	64

1. Einleitung

Das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen, nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung und der Wohlstandssituation. Nach Angaben der WHO stellen Kardiovaskuläre Erkrankungen sogar die häufigste Todesursache weltweit dar. In enger Verbindung hierzu ist auch die steigende Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern zu sehen.

1.1. Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern (AF) handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die sich durch hochfrequente und ungeordnete Vorhofaktionen mit Frequenzen von 350 bis 600 pro Minute ohne hämodynamisch wirksame Vorhofftätigkeit auszeichnet. Eine unregelmäßige atrioventrikuläre Überleitung führt zu einer absoluten Arrhythmie der Kammeraktionen.

Im EKG zeigen sich unregelmäßig einfallende QRS-Komplexe. Geordnete Vorhofwellen (P-Wellen) sind nicht abzugrenzen; vielmehr imponieren so genannte Flimmerwellen (f-Wellen), die sich als feine bis grobe Schwankungen der isoelektrischen Grundlinie mit unterschiedlicher Amplitude und Morphologie darstellen.

Eine Klassifikation von AF internationaler Richtlinien basiert im Wesentlichen auf Gallagher und Camm deren Definition auf zeitlichem Verlauf, Kardiovertierbarkeit und Therapieentscheidung beruht [1,2]:

Paroxysmales Vorhofflimmern: Eine Episode von AF, die spontan terminiert, meist innerhalb von 24 Stunden, im Einzelfall jedoch bis zu sieben Tage anhalten kann.

Persistierendes Vorhofflimmern: Eine Episode von AF die nicht spontan endet, sondern einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion bedarf.

Permanentes Vorhofflimmern: AF, das weder durch elektrische noch durch medikamentöse Kardioversion terminiert werden kann.

Von diesen drei Gruppen soll eine erstmals diagnostizierte Episode von AF unterschieden werden.

Sekundäres AF, das beispielsweise auf einen akuten Myokardinfarkt, herzchirurgische Eingriffe, Myokarditis, Hyperthyreose, Lungenembolie oder andere

akute Erkrankungen zurückzuführen ist, wird von dieser Klassifikation nicht berücksichtigt.

Eine weitere, in der chirurgischen Klinik häufig gebräuchliche Klassifikation ist die nach Cox. Hierbei wird lediglich zwischen persistierendem und intermittierendem (paroxysmalem) AF unterschieden. Wobei AF entweder kontinuierlich besteht oder nur zeitweise also intermittierend auftritt [3].

1.2. Epidemiologie und Prognose von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Schätzungen zufolge sind in den USA 2,2 Millionen und in Deutschland mehr als 600 000 Menschen von paroxysmalem oder persistierendem AF betroffen [4].

Prävalenz und Inzidenz von AF sind in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen und scheinen auch künftig, aufgrund der Behandlungsfortschritte auf dem Gebiet kardiovaskulärer Erkrankungen und der daraus resultierenden höheren Lebenserwartung der Bevölkerung weiterhin zuzunehmen [5].

Prävalenz

Die Prävalenz liegt bei 0,4-1% der Gesamtbevölkerung und steigt mit zunehmendem Lebensalter auf 5-10% bei den über 60-Jährigen [5]. AF ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters; 70% der betroffenen Patienten sind zwischen 65 und 85 Jahren alt, das mittlere Alter beträgt 75 Jahre.

Inzidenz

Die Inzidenz von AF bei unter 40-Jährigen beträgt 0,1% pro Jahr und steigt auf 2% pro Jahr bei über 80-Jährigen [6]. Sowohl Männer als auch Frauen über 40 Jahren haben ein Risiko von 25% im Laufe ihres Lebens an AF zu erkranken [7]. Männer sind etwa 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen [8].

Vermehrte Prävalenz und Inzidenz von AF sind mit kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen und Diabetes mellitus assoziiert [8].

Prognose

Bezüglich der Prognose zeigen Patienten mit AF im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus eine Verdoppelung, bei Vorliegen einer KHK sogar eine Verdreifachung der Mortalität sowie eine gesteigerte Inzidenz von Herzinsuffizienz und Schlaganfall [9]. Als Ursache für die erhöhte Mortalität ist vorwiegend die

zugrunde liegende Herzerkrankung anzusehen. Es konnte gezeigt werden, dass AF bei einem Patientenkollektiv über 65 Jahren mit einem etwa 1,65-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz einhergeht. Ebenso kann bestehendes AF mit schnellen Kammerfrequenzen für die Progression einer vorhandenen Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht werden [10,11].

Die klinisch wichtigste und meist gefürchtete Folge von AF ist das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere apoplektischer Insulte. Durch das Ausbleiben der Vorhofkontraktionen verändern sich das Strömungsprofil und die Geschwindigkeit des Blutflusses in den Vorhöfen, woraus eine vermehrte intraatriale Thrombusbildung resultiert. Für Patienten mit AF erhöht sich das Risiko eines Schlaganfalls um das fünffache [8, 12], während sich das Thromboembolierisiko bei AF auf dem Boden eines rheumatischen Herzklappenfehlers sogar 17,6-fach erhöht [13]. Des Weiteren steigt das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Lebensalter; so weisen 1,5 % der 50-59-jährigen Patienten mit ischämischem Insult eine Arrhythmia absoluta auf, während bei den über 80-jährigen 23,5% betroffen sind [12]. Schlaganfälle, die mit AF assoziiert sind, zeigen ungünstigere Verläufe mit höherer Mortalität, längerem Klinikaufenthalt und ausgeprägterem funktionellen und neurologischen Defizit der Patienten.

1.3. Ätiologie von Vorhofflimmern

Zahlreiche Faktoren begünstigen die Entstehung von AF. Die beiden wichtigsten Determinanten sind hohes Lebensalter und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Hierzu zählen beispielsweise arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung einschließlich des akuten Myokardinfarkts, Herzinsuffizienz, Mitralklappenfehler, bradykarde Herzrhythmusstörungen, hypertrophe Kardiomyopathie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom sowie kongenitale Herzfehler. Zu den Risikofaktoren zählen weiterhin Hyperthyreose, Übergewicht, Rauchen [14] und Alkoholkonsum [15].

Insbesondere nach herzchirurgischen Eingriffen tritt AF postoperativ gehäuft auf. Die Pathophysiologie ist weitgehend die Gleiche wie bei „normalem“ AF. Zusätzlich können speziell chirurgisch bedingte Trigger hinzukommen, wie mechanische Irritation der Vorhöfe, entzündliche Prozesse, postoperative Perikarditis, gesteigerte atriale Druckbelastung durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, die postoperative Gabe von positiv inotropen Substanzen und eine reflektorische Sympathikusaktivierung durch Volumenmangel, Anämie, Schmerz oder Fieber [16].

Neben diesen unterschiedlichen Ätiologien kann AF auch ohne erkennbare Ursache und Grunderkrankung als idiopathisches oder „lone“ AF auftreten. Neuere Studien lassen vermuten, dass Leistungssportler ein höheres Risiko für AF aufweisen könnten [17]. Schließlich ist noch eine familiäre Form, bei der die Arrhythmie bei Angehörigen einer Familie ohne prädisponierende Begleiterkrankung gehäuft auftritt, zu erwähnen.

1.4. Klinische Manifestation von Vorhofflimmern

Das klinische Erscheinungsbild von AF zeigt erhebliche Unterschiede in Ausprägung und Form. So lassen sich zum einen Patienten mit völliger Beschwerdefreiheit finden; im Gegensatz dazu sind andere einem hohen Leidensdruck ausgesetzt, die aufgrund ihrer Arrhythmie stark an Lebensqualität einbüßen [18]. Jedoch können sich beim selben Patienten Episoden von AF sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch manifestieren.

Zu den häufigsten Symptomen zählen Palpitationen (54,1%), gefolgt von Dyspnoe (44,4%), eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit (14,3%) und Schwindelanfällen bzw. Synkopen (10,4%) [19]. Des Weiteren können Brustschmerzen, Angstzustände, Unruhe und Schweißausbrüche auftreten. Die mit AF assoziierten Beschwerden sind auf die arrhythmischen und tachykarden Herzaktionen sowie auf den Verlust der Vorhofkontraktion und den damit verbundenen Abfall des Herzzeitvolumens zurückzuführen. Generell gilt, dass Symptomatik und subjektive Einschränkungen größtenteils nicht mit der objektiven Schwere der Erkrankung korrelieren.

1.5. Therapie von Vorhofflimmern

Die konservative Therapie des AF basiert im Wesentlichen auf drei Säulen: 1. Rhythmuskontrolle, 2. Frequenzkontrolle und 3. Thromboembolieprophylaxe durch Antikoagulation. Welche Therapie zur Anwendung kommt hängt von Art und Dauer des AF, dem Beschwerdebild, Begleiterkrankungen, dem Patientenalter und nicht zuletzt von der Vorstellung des Patienten ab.

Ein weiteres Therapieziel ist es, beeinflussbare Faktoren, die AF begünstigen wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperthyreose und Adipositas, bestmöglich zu kontrollieren.

1.5.1. Pharmakologische Therapie

1.5.1.1. Rhythmuskontrolle

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine pharmakologische Kardioversion innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn einer Episode von AF am effektivsten ist [20, 21]. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern, welches seit weniger als 24-48 Stunden besteht, konvertiert sehr häufig spontan ohne Therapie in einen Sinusrhythmus (SR). Jedoch sinken mit zunehmender Dauer der Arrhythmie und bei persistierendem AF auch die Aussichten auf eine erfolgreiche pharmakologische Konversion [1].

Eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie wird bei neu aufgetretenem persistierendem AF in Betracht gezogen, sowie bei rezidivierendem paroxysmalen oder persistierendem AF in Verbindung mit belastenden Symptomen und schließlich zur Aufrechterhaltung eines wiederhergestellten Sinusrhythmus [1]. Für die medikamentöse Konversion stehen im klinischen Gebrauch antiarrhythmische Substanzen wie Flecainid und Propafenon, sowie Amiodaron, dem die höchste Effektivität beigemessen wird zur Verfügung. Zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus spielen zusätzlich Betablocker inklusive Sotalol eine Rolle.

1.5.1.2. Frequenzkontrolle

Als Alternative zur Rhythmuskontrolle steht die Therapie des AF mittels Kontrolle der Kammerfrequenz und gleichzeitiger Antikoagulation zur Verfügung. Dabei wird durch Beeinflussung der Überleitung im AV-Knoten eine Senkung oder „Normalisierung“ der Herzfrequenz angestrebt, die zugleich zu einer Verbesserung der Symptomatik führt. Zum Einsatz kommen Digitalisglykoside, Betablocker, Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp sowie Amiodaron. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist Digoxin das Mittel der Wahl [1].

In den vergangenen Jahren (2000-2004) wurden zahlreiche prospektive, randomisierte Studien (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF und HOT CAFÉ) veröffentlicht, die einen Vergleich zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle anstellten. In keiner dieser Arbeiten fand sich eine signifikante Überlegenheit einer der beiden Therapiestrategien hinsichtlich Mortalität, thromboembolischen Komplikationen, Symptombefreiheit und Lebensqualität [22, 23, 24, 25, 26].

1.5.1.3. Antikoagulation

Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen, die durch thromboembolische Ereignisse hervorgerufen werden können, ist eine geeignete Antikoagulationstherapie bei AF unumgänglich.

Zahlreiche Studien belegen den positiven Effekt der oralen Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe; so zeigt eine Metaanalyse der ersten fünf großen Untersuchungen (AFASAK, SPAF I, BAATAF, CAFA, SPINAF) eine Reduktion des jährlichen Schlaganfallrisikos von 68% unter der Gabe von Warfarin und immerhin noch von 36% bei Patienten, die zur Prophylaxe Aspirin® erhielten [27].

Eine antithrombotische Therapie ist bei allen Formen des AF indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Entscheidung über die Gabe von Acetylsalicylsäure oder Warfarin bzw. Phenprocoumon ist abhängig von Alter und Komorbidität des jeweiligen Patienten [1].

1.5.2. Elektrische Kardioversion

Da bei länger bestehender Arrhythmie die Effektivität einer medikamentösen Konversionstherapie abnimmt, kann bei seit mehreren Tagen bestehendem AF eine elektrische Kardioversion in Betracht gezogen werden. Eine vorausgegangene, erfolglose Gabe von Antiarrhythmika sowie ein ausgeprägtes Beschwerdebild stellen ebenso eine Indikation dar.

Unter Sedierung des Patienten, werden zwischen zwei externen Elektroden, die anterolateral oder anteroposterior am Oberkörper angebracht werden, heute meist biphasische Stromimpulse [28] appliziert, welche synchronisiert sind auf die R-Zacke der EKG-Ableitung. Besteht AF länger als 48 h sollte drei Wochen vor und vier Wochen nach erfolgreicher Kardioversion eine adäquate Antikoagulation aufgrund des erhöhten Embolierisikos erfolgen.

1.5.3. Interventionelle Ablation

Die primäre Katheterablation spielt in der Klinik gegenwärtig, trotz zahlreicher Fortschritte und Verbesserungen der Methode in den letzten Jahren, noch immer eine untergeordnete Rolle. Sie kann bei bisher therapierefraktären Patienten oder bei Therapieunverträglichkeit in Betracht gezogen werden. Die Entwicklung der interventionellen Katheterablation basiert auf den Erfolgen der chirurgischen Therapie wie der Maze-Operation [29]. Ziel der Ablation ist es, die fokalen Trigger

und ihr Substrat in den Pulmonalvenen, die AF verursachen oder aufrechterhalten, mittels unterschiedlicher Läsionslinien, die wiederum mit Radiofrequenzenergie oder Kryoenergie erzeugt werden, auszuschalten. Dabei lassen sich eine segmentale und zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation sowie zusätzliche lineare Läsionen unterscheiden. Über Komplikationen, wie z.B. Schlaganfall, TIA, Pulmonalvenenstenose und atrioösophageale Fistel, wird in 6% der durchgeführten Ablationen berichtet [30].

Hiervon abzugrenzen ist die AV-Knoten-Ablation, bei der die Überleitung im AV-Knoten komplett unterbrochen wird und eine gleichzeitige Schrittmacherimplantation erfolgt. Dieses Verfahren kommt Patienten zu gute, bei denen sich auch unter maximaler medikamentöser Therapie keine ausreichende Frequenzkontrolle, mit weiter bestehender Symptomatik, erreichen lässt.

1.6. Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Patienten

Das Risiko für das Auftreten von präoperativem AF ist abhängig von der kardialen Grunderkrankung, die zur Operation führt. Liegt eine koronare Herzerkrankung vor, so verdoppelt sich das Risiko. Ein Myokardinfarkt erhöht bei Männern die Wahrscheinlichkeit von AF um 40%, während im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts bei 10-15% der Patienten AF auftritt [9, 31].

Patienten, die unter einer Mitralklappenstenose leiden, besonders der rheumatisch bedingten Form, zeigen zu 50% präoperativ AF; wiederum bei 20% davon treten Komplikationen im Sinne von thromboembolischen Ereignissen auf [8, 31]. Eine Mitralsuffizienz führt in den folgenden 10 Jahren bei 30% der Erkrankten zu AF [32].

Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen haben, entwickeln postoperativ in 20 bis 50% der Fälle AF innerhalb der ersten fünf Tage, mit einem Häufigkeitsgipfel am 2. postoperativen Tag. Auch hier steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter der Patienten [33,34].

Patienten mit präoperativ bestehendem AF weisen vergleichsweise deutlich höhere Mortalitäts- und Morbiditätsraten auf, bezogen auf den intraoperativen-, postoperativen- sowie Langzeitverlauf. Des Weiteren verlängert sich die Aufenthaltsdauer in der Klinik nach Operation deutlich, gleiches gilt für postoperativ aufgetretenes AF. Bei Patienten mit postoperativem AF kommt es dreimal so oft zu einer Wiederaufnahme auf die Intensivstation und zu einer Reintubationspflichtigkeit.

Ebenso persistieren die Symptome einer Herzinsuffizienz dreimal so häufig. Im Vergleich zu Patienten ohne AF kommt es doppelt so häufig zum Auftreten eines postoperativen Schlaganfalls sowie eines perioperativen Myokardinfarkts. Auch hinsichtlich der Mortalität ergibt sich nahezu eine Verdoppelung sowohl bezogen auf die Mortalität während des Klinikaufenthalts als auch nach 6 Monaten [35].

1.6.1. Herzchirurgische Therapieverfahren

Grundsätzlich muss bei der herzchirurgischen Therapie des AF zwischen der primären Rhythmuschirurgie, die ausschließlich auf die Beseitigung des AF abzielt, und der Ablation, die begleitend zu anderen herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt wird, unterschieden werden.

1.6.1.1. Entwicklung der Rhythmuschirurgie

Erste Ansätze zur chirurgischen Behandlung von supraventrikulären Rhythmusstörungen wurden 1980 von Williams beschrieben. Mittels einer Inzision entlang des Vorhofseptums sollte eine komplette elektrische Isolierung des linken vom rechten Atrium erfolgen [36]. Fünf Jahre später stellte Guiraudon die sog. Korridoroperation vor, hierbei wurde ein „Korridor“ vom Sinusknoten zum AV-Knoten hin erzeugt [37].

Bahnbrechende Erfolge gelangen Cox und seinen Mitarbeitern mit der Ende der 80er Jahre entwickelten Maze-Operation, wobei mit einer Schnitt- und Nahttechnik, einer entsprechenden Linienführung folgend, eine Fragmentierung beider Vorhöfe erreicht wird. Grundlage für die Entwicklung waren die pathophysiologischen Erkenntnisse von Moe und Abildskov über die multiple Wellentheorie [38]. Mit Hilfe der verschiedenen Inzisionslinien im rechten und linken Atrium sollten alle möglichen Makroentry-Kreisläufe unterbrochen und die zusammenhängende erregbare Vorhofmasse vermindert werden, um eine Entstehung und Aufrechterhaltung von Mikroentry-Kreisläufen zu verhindern [39, 40]. Eine Weiterentwicklung der Methode (Maze II und Maze III) brachte eine Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich atrialer Transportfunktion und Sinusrhythmus, wobei lediglich die Schnitfführung in den Vorhöfen modifiziert wurde. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 8,5 Jahren waren 93% der Patienten im Sinusrhythmus [41]. Zusätzlich zeigte sich in Langzeituntersuchungen eine Schlaganfallrate von weniger als 1% [42, 43].

Obwohl die Maze-Operation bis heute den Goldstandard der Therapie des AF darstellt, hat sie sich im klinischen Alltag aufgrund ihrer Komplexität nicht durchgesetzt.

1997 wurde von Patwardhan erstmals ein intraoperatives Ablationsverfahren entwickelt, das durch Hochfrequenzenergie transmurale Linien im rechten und linken Atrium setzt, entsprechend dem Läsionskonzept der Maze-Operation [44].

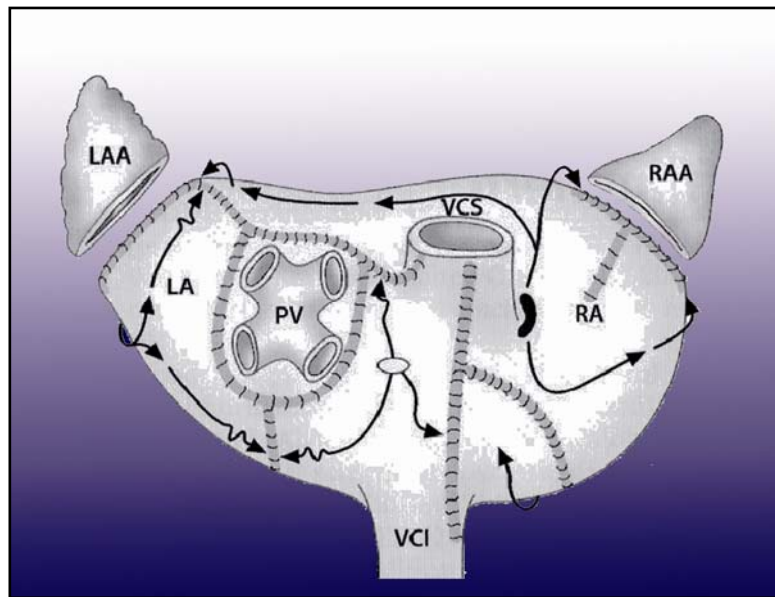


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Maze Operation.

(Quelle: J. Neuzner, H. F. Pitschner; Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie)

1.6.1.2. Gegenwart der Rhythmuschirurgie

Als Haissaguerre und seine Kollegen zeigen konnten, dass Episoden von AF fast ausschließlich im linken Vorhof und dort überwiegend in den Pulmonalvenen initiiert werden [45, 46], konzentrierten sich die Weiterentwicklungen hauptsächlich auf eine linksatriale Behandlung.

Die heutige intraoperative Ablationsbehandlung beruht weiterhin auf dem Prinzip linearer Isolationen durch lokale Destruktion myokardialer Strukturen mit späterer Vernarbung der Vorhofmuskulatur. Dabei kommen unterschiedliche Energieformen zum Einsatz, wobei Läsionslinien sowohl von epikardial als auch von endokardial möglich sind. Eine endokardiale Vorgehensweise macht eine Atriotomie erforderlich.

Zu den am häufigsten angewandten Verfahren zählen unipolare oder bipolare Hochfrequenzablation, Mikrowellen- und Kryoablation. Erfahrungen mit Argonlasern basieren vorwiegend auf Tierexperimentellen Ergebnissen. Schließlich ist das jüngste Verfahren eine Ablationsmethode mittels hochfrequenten Ultraschalls.

1.6.1.3. Ablation mittels Epicor

Mit dem Epicor System wird epikardial eine ringförmige, linksatriale Ablationslinie um die Pulmonalvenen erzeugt, wodurch diese vom linken Vorhof isoliert werden. Zusätzlich kann eine weitere Läsionslinie zum Mitralklappenring hin gezogen werden. Als Energiequelle dient fokussierter Ultraschall (HIFU: High Intensity Focused Ultrasound), der eine präzise, transmurale und sichere Ablation ermöglicht ohne umliegendes Gewebe zu schädigen.

1.7. Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die linksatriale Ablation von AF mittels HIFU als begleitende Maßnahme zu herzchirurgischen Eingriffen hinsichtlich der Effektivität zu evaluieren. Besonderes Augenmerk wurde auf die Sicherheit des Verfahrens, vor allem bezüglich Komplikation, die durch das Gerät selbst verursacht werden, gelegt. Insbesondere wurden auch präoperative Faktoren beobachtet, die Rückschlüsse auf den Erfolg der Methode zulassen.

2. Patienten und Methodik

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrisch durchgeführte, prospektive klinische Studie.

Das beobachtete Kollektiv umfasst insgesamt 110 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Juni 2008 in der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Regensburg einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben.

In die Studie wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, bei denen paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern präoperativ bestand und bei denen eine Herz Operation durchgeführt werden sollte. Weitere Bedingung war eine schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten zur Durchführung der Ablation und notwendiger Untersuchungen sowie zur Erfassung der Daten und Ergebnisse in anonymisierter Form. Vorausgegangen war jeweils ein ausführliches, ärztliches Aufklärungsgespräch.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit Zustand nach herzchirurgischem Eingriff.

Bei allen Patienten wurde eine kardiochirurgische Operation durchgeführt, wobei zusätzlich eine linksatriale epikardiale HIFU Ablation des Vorhofflimmerns mit dem Epicor System der Firma St. Jude Medical erfolgte. Alle notwendigen Daten wurden präoperativ, zum Zeitpunkt der Entlassung sowie nach 6 und 12 Monaten postoperativ erhoben und in die entsprechenden Epicor Protokolle übertragen.

2.2. Präoperative Untersuchungen

Vor geplanter Herzoperation inklusive Ablation mit Epicor erfolgte für alle Patienten bei Aufnahme in die herzchirurgische Klinik eine Voruntersuchung mit ausführlicher Erhebung der Krankengeschichte und einer körperlichen sowie verschiedenen technischen Untersuchungen. Die gewonnenen Daten wurden jeweils in die präoperativen Epicor-Dokumentationsbögen übertragen.

2.2.1. Anamnese

Zu Beginn wurde eine umfassende Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und möglicher Begleiterkrankungen erhoben anhand eines strukturierten Anamnesebogens. Bei der Evaluation wurde hinsichtlich der kardialen Krankengeschichte folgenden Punkten besondere Bedeutung beigemessen:

- Rheumatische Herzerkrankung
- Gewebdystrophie
- Endokarditis
- Herzinsuffizienz
- AF in der Familie
- Interventionelle Eingriffe am Herzen
- Kardioversionen.

Die weitere Befragung berücksichtigte den extra kardialen Zustand der Patienten, wobei im speziellen eingegangen wurde auf

- Cerebrale Ereignisse
- Renale Ereignisse
- Pulmonale Ereignisse
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Andere systemische Erkrankungen.

Anhand der Aussagen der Patienten in Hinblick auf die körperliche Leistungsfähigkeit im Alltag erfolgte anschließend eine Zuordnung zu einer der NYHA-Klassen I-IV.

Als nächstes wurde die Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. der Operation erhoben. Von besonderem Interesse war hier eine bisherige antiarrhythmische Therapie und eine bestehende Antikoagulation mittels Heparin oder Vitamin K Antagonisten.

Der folgende Teil setzt sich mit der aktuellen Krankengeschichte auseinander. Wobei im standardisierten Dokumentationsbogen zunächst die Ätiologie der Grunderkrankung angegeben wurde. Es konnte zwischen degenerativer, rheumatischer, infektiöser, ischämischer, kongenitaler, dystrophischer, traumatischer und unbekannter Ursache der Herzerkrankung unterschieden werden.

Der nächste Punkt beschäftigte sich mit der primären Diagnose, wie z.B. koronare Herzerkrankung, Aortenstenose, etc. und falls vorhanden wurden Sekundär Diagnosen abgefragt. Zum Abschluss der Anamneseerhebung wurde ausführlich über bekannte Arrhythmien in der Krankengeschichte gesprochen. Besonderes Augenmerk galt natürlich dem Auftreten von Vorhofflimmern und damit verbundenen Beschwerden. Wichtig waren zusätzlich Angaben über erstmaliges Auftreten, Häufigkeit und Dauer von Episoden der absoluten Arrhythmie.

2.2.2. Technische Untersuchungen

Elektrokardiogramm

Bei jedem Patient wurde am Aufnahmezeitpunkt und im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mehrfach ein 12-Kanal-EKG in körperlicher Ruhe abgeleitet. Für die Dokumentation war jeweils der Rhythmus präoperativ sowie zum Zeitpunkt der Entlassung von Bedeutung. Ebenso wurde zur Validierung und um mögliche asymptomatische Episoden von AF aufzuspüren vor Entlassung der Patienten ein 24-h Langzeit-EKG aufgezeichnet.

Echokardiographie

Sowohl präoperativ als auch postoperativ vor Entlassung wurde eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

- LA-Durchmesser (Linksatrialer Durchmesser)
 - LVSF % (Linksventrikuläre Verkürzungsfraktion)
 - Mittlerer LA-LV Gradient
 - EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %)
-

2.3. Ablation mit dem Epicor System

2.3.1. Beschreibung des Geräts

Das Epicor Ablations System dient dazu mit Hilfe von High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) kardiales Gewebe zu abladieren. Das Epicor System setzt sich aus drei Komponenten zusammen, dem Ablations-Kontroll-System (ACS: Ablation Control System), dem so genannten UltraCinch Gerät und wahlweise dem UltraWand Zubehör. Das ACS ist als Generator anzusehen, der den fokussierten Ultraschall erzeugt und überträgt. Grundlage ist ein Mikroprozessor, der akustische Signale auf die Ultraschall Transducer überträgt. Drei Generatoren stellen die Energie zur Ablation stetig in drei Phasen bereit, wobei jeweils Frequenz, Intensität und Dauer variieren (zwischen 3,8 und 6,4 MHz sowie zwischen 15 und 130 W).



Abbildung 2: Ablation Control System (ACS)

Der UltraCinch besteht aus zahlreichen linear angeordneten, kleinen (10 x 15 mm) Ultraschall Transducern. Diese ermöglichen es, eine lineare, transmurale linksatriale Läsion um die Mündung der Pulmonalvenen herum zu erzeugen. Die Transducer sind auf der Fläche, die dem Epikard aufliegt, von einer dünnen perforierten Membran überzogen. In dem dadurch gebildeten Zwischenraum zirkuliert während des Ablationsvorgangs Kochsalzlösung zur Kühlung und um die akustische Koppelung zu verstärken. Das Verfahren an sich verläuft in drei Schritten und beginnt mit der Ablation der distal vom Gerät gelegenen, subendokardialen

Gewebsschichten, gefolgt von den myokardialen und schließlich oberflächlichen, epikardialen Anteilen. Während der ersten beiden Ablationsphasen gibt ein Transducer nach dem anderen die Energie in pulsierender Form ab. In der dritten Phase werden jeweils 3 nebeneinander gelegene Transducer gemeinsam aktiviert und die Energie kontinuierlich übertragen. Der gesamte Ablationsvorgang ist in etwa 10 Minuten abgeschlossen.



Abbildung 3: UltraCinch

Das UltraWand Zubehör kann optional eingesetzt werden. Prinzipiell wie der UltraCinch aufgebaut, nur aus zwei Transducern bestehend, können damit zusätzliche lineare Läsionen epikardial erzeugt werden.



Abbildung 4: UltraWand LP

Weiteres Zubehör des Epicor Geräts ist das so genannte PAS System (Positioning and Sizing). Es dient dazu die linksatriale Strecke um die Pulmonalvenen herum

auszumessen, um so die passende Größe des UltraCinch Adapters zu ermitteln und diesen gleichzeitig korrekt zu positionieren.



Abbildung 5: AS Sizer LP mit Cinch

Sämtliche Bilder des Epicor Geräts wurden mit freundlicher Genehmigung der Firma St. Jude Medical zu Verfügung gestellt.

2.3.2. Intraoperatives Vorgehen

Der begleitende Ablationsvorgang wurde am schlagenden und normal perfundierten Herzen durchgeführt bevor alle weiteren kardialen Eingriffe vorgenommen wurden. So kam es nicht zu einer Verlängerung der extrakorporalen Perfusionszeit.

Zu Beginn wurde das Perikard eröffnet und die Vena cava inferior und superior von Perikard Anteilen frei präpariert, so dass der Sinus transversus und Sinus obliquus zugänglich wurden. Nun wurde das PAS System hinter der Vena cava superior vorbei geführt zunächst in den Sinus transversus, dann in den Sinus obliquus und unter der Vena cava inferior zurück, so dass alle 4 Pulmonalvenen umschlossen wurden. Nachdem die Größe des zum Einsatz kommenden UltraCinch Adapters ermittelte wurde, konnte nun der UltraCinch mit Hilfe des PAS Systems sicher um den linken Vorhof herum geführt und positioniert werden. Nach der Entfernung des PAS Systems wurden die beiden Enden des UltraCinch mittels zweier Tourniquets befestigt. Anschließend konnte der automatisch ablaufende Ablationszyklus gestartet werden. Während des ca. 10-minütigen Ablations Algorithmus konnte der Chirurg mit der weiteren Präparation für den jeweils folgenden begleitenden Eingriff beginnen. Nach abgeschlossener Isolation der Pulmonalvenen wurde bei einigen Patienten eine zusätzliche lineare Läsion mit dem UltraWand erzeugt. Diese so genannte

Mitral-Linie verlief von der Mündung der linken unteren Pulmonalvene zum Mitralklappenring nach dem Vorbild der Maze Operation.

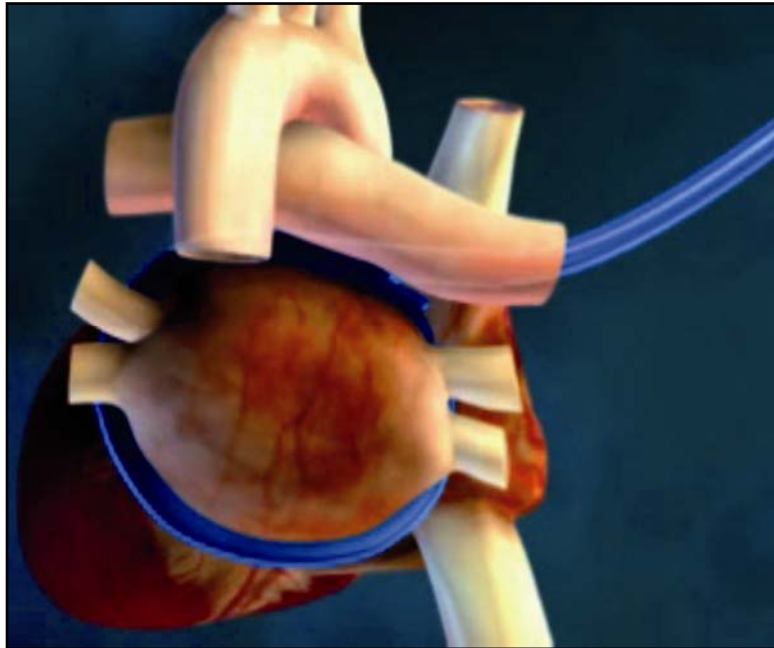


Abbildung 6: Linksatriale Ablation um die Pulmonalvenen

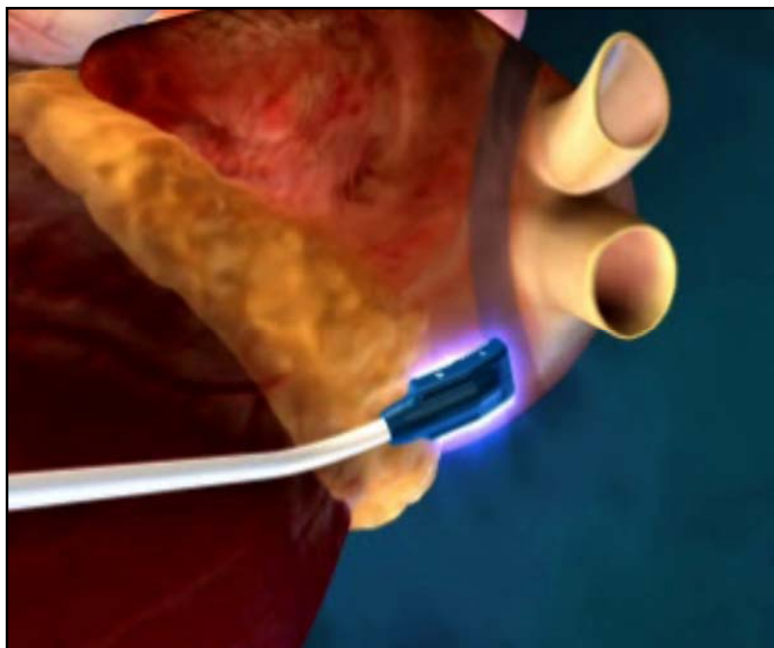


Abbildung 7: zusätzliche Ablationslinie zwischen linker unterer Pulmonalvene und Mitralklappenannulus

(Darstellungen aus Schlaglichter 2005, Schweiz Med Forum 2006;6:17-19)

Auch die operativen Daten wurden in speziellen Dokumentationsbögen festgehalten (siehe Anhang). Dabei waren folgende Parameter von Bedeutung:

- Operationszugangsweg
- Seriennummern der eingesetzten Geräte
- Heparin Dosis
- Art des begleitenden Eingriffs (Herzklappenoperation, ACVB, etc)
- Zusätzliche Läsions-Linie (Mitral Linie)
- Kardiopulmonale Bypass Zeit
- Abklemm-Zeit der Aorta
- Entfernung des linken Herzohrs

2.4. Follow up

2.4.1. Stationäre Nachbehandlung

Nach erfolgreicher Operation und Ablation wurden alle Patienten in den nächsten Tagen weiterhin stationär nach beobachtet und behandelt. Bevor sie nach Hause oder in eine Anschlussheilbehandlung entlassen werden konnten, erfolgte eine abschließende Untersuchung.

Antikoagulation

Unmittelbar nach erfolgtem Eingriff wurde eine Therapie zur Antikoagulation eingeleitet. Zunächst erfolgte die intravenöse Gabe von Heparin über einen Heparinperfusor. Später oder nach Entlassung wurde auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon umgestellt, die für mindestens 6 Monate postoperativ aufrechterhalten werden sollte. Der INR-Zielbereich lag bei 2,0-3,0. Anschließend erfolgte die weitere orale Antikoagulation nach den Richtlinien des CHADS2 Scores.

Antiarrhythmische Therapie

Auch hier wurde sofort nach Ablation mit der weiteren Therapie begonnen. Initial wurde Amiodaron intravenös mittels Perfusor verabreicht. Anschließend wurde eine orale Medikation weitergeführt mit einer Dosis von 200 mg pro Tag für die nächsten 6 Monate nach Operation. Falls Kontraindikationen für Amiodaron vorlagen oder Unverträglichkeitsreaktionen auftraten, wurden zur antiarrhythmischen Therapie Betablocker, vorzugsweise Sotalol, eingesetzt.

Kurz vor Entlassung eines jeden Patienten wurde eine Abschlussuntersuchung durchgeführt. Anhand der Dokumentationsbögen waren folgende Daten zu erfassen:

- Datum der Untersuchung
 - Operationsdatum
-

- Aktuelle Symptome (Palpitationen, Angina pectoris Beschwerden, Dyspnoe)
- NYHA Klassifikation
- Aktuelle Medikation (Antiarrhythmika und Antikoagulation)
- Herzrhythmus (EKG, 24h-LZ-EKG)
- Echokardiographie (LA-Durchmesser, LVSF%, mittlerer LA-LV Gradient, EF)

2.4.2. Ambulante Kontrolluntersuchung

Die ambulante Nachsorge erfolgte 6 und 12 Monate nach Operation und Ablation in der Ambulanz der Herzchirurgischen Klinik in Regensburg oder bei einem niedergelassenen Kardiologen, falls den Patienten eine persönliche Anreise nicht möglich war.

Wiederum wurde eine ausgiebige Anamnese erhoben. Insbesondere wurde auf das gesundheitliche Befinden im Vergleich zur Situation vor dem Eingriff eingegangen. Bei der Erfragung der Symptome wurden vor allem Beschwerden wie Palpitationen, Angina pectoris, und Dyspnoe berücksichtigt. Von Bedeutung war außerdem, ob seit der letzten Untersuchung eine elektrische Kardioversion durchgeführt wurde.

Abschließend wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Das Dokumentationsprotokoll für die Klinikentlassung sowie für das 6 und 12 Monats-Follow up ist identisch.

Alle erhobenen Befunde wurden in die entsprechenden Bögen übertragen.

2.5. Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in einer EDV-gestützten Datenbank erfasst und mit einem Statistikprogramm (STATISTICA; StatSoft, Inc) ausgewertet. Die Darstellung der Daten erfolgt in der vorliegenden Arbeit als Mittelwert \pm Standardabweichung und die Wahrscheinlichkeit für ein Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben. Kontinuierliche Variablen der einzelnen Gruppen wurden mit dem t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben verglichen. Nominale Daten wurden mit dem exakten Fisher Test bzw. dem Chi-Quadrat-Test bewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Präoperative Daten

3.1.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Von den 110 Patienten des Studienkollektivs wiesen insgesamt 26 Patienten zusätzlich zu ihrer aktuellen Erkrankung eine Herzerkrankung in ihrer früheren Krankengeschichte auf. Darunter waren jeweils 2 Patienten (7,7%) mit Herzinsuffizienz und Endokarditis. 22 dieser Patienten (84,6%) haben sich in ihrer Vergangenheit einem interventionellen Eingriff am Herzen unterzogen.

16 Patienten (14,5%) des Gesamtkollektivs haben eine oder mehrere elektrische Kardioversionen in ihrer Anamnese. Davon wurden 11 Patienten einmal und drei Patienten jeweils zweimal in der Vergangenheit elektrisch kardiovertiert; je ein Patient hatte sich bisher drei bzw. 10 Kardioversionen unterzogen.

3.1.2. Klinische Basisdaten

Tabelle 1 zeigt die klinischen Basisdaten des Patientenkollektivs. Das Gesamtkollektiv besteht aus 110 Patienten; darunter waren 44 Frauen (40%) und 66 (60%) Männer. Das Alter aller Patienten variiert zwischen 48 und 86 Jahren. Es ergibt sich ein Mittelwert von 71,8 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 7,5$ Jahren zum Zeitpunkt der Operation.

Primären Anlass zur Operation gab in 37% eine Koronare Herzkrankheit, in 41% Aortenklappenvitien und in 18% Mitralklappenvitien.

Insgesamt 62 Patienten konnten angeben seit welchem Zeitraum bei ihnen AF bestand. Für die Dauer der Rhythmusstörung lässt sich ein Mittelwert von 36,5 Monaten mit einer Standardabweichung von $\pm 47,2$ Monaten errechnen. Die kürzeste Dauer an AF wurde mit einem Monat und die längste mit 240 Monaten angegeben.

Für die Größe des linken Vorhofs (echokardiographisch ermittelt im M-Mode und in der parasternalen langen Achse) ergibt sich ein Mittelwert von 50,3 mm $\pm 6,9$ mm; während der kleinste Vorhof 30 mm und der Größte 68 mm misst.

Die mittels Echokardiographie gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) erstreckt sich in einem Bereich von 27% bis maximal 70%. Der Mittelwert liegt hier bei 54,8% mit einer Standardabweichung von $\pm 9,7\%$.

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
Alter in Jahren	71,77	7,54	48-86
Dauer AF in Monaten	36,45	47,22	1-240
Größe LA in mm	50,25	6,91	30-68
LVEF in %	54,82	9,66	27-70

Tabelle 1: Basisdaten des Gesamtkollektivs

3.1.3. Art des Vorhofflimmerns

Präoperativ wurden die Patienten anhand der Klassifikationskriterien für AF den Gruppen, paroxysmales, persistierendes und permanentes AF zugeteilt. Bei Aufnahme in die Klinik waren 32 Patienten an paroxysmalen AF (29,1%), 34 an persistierendem (30,9%) und 43 Patienten an permanentem AF (39,1%) erkrankt.

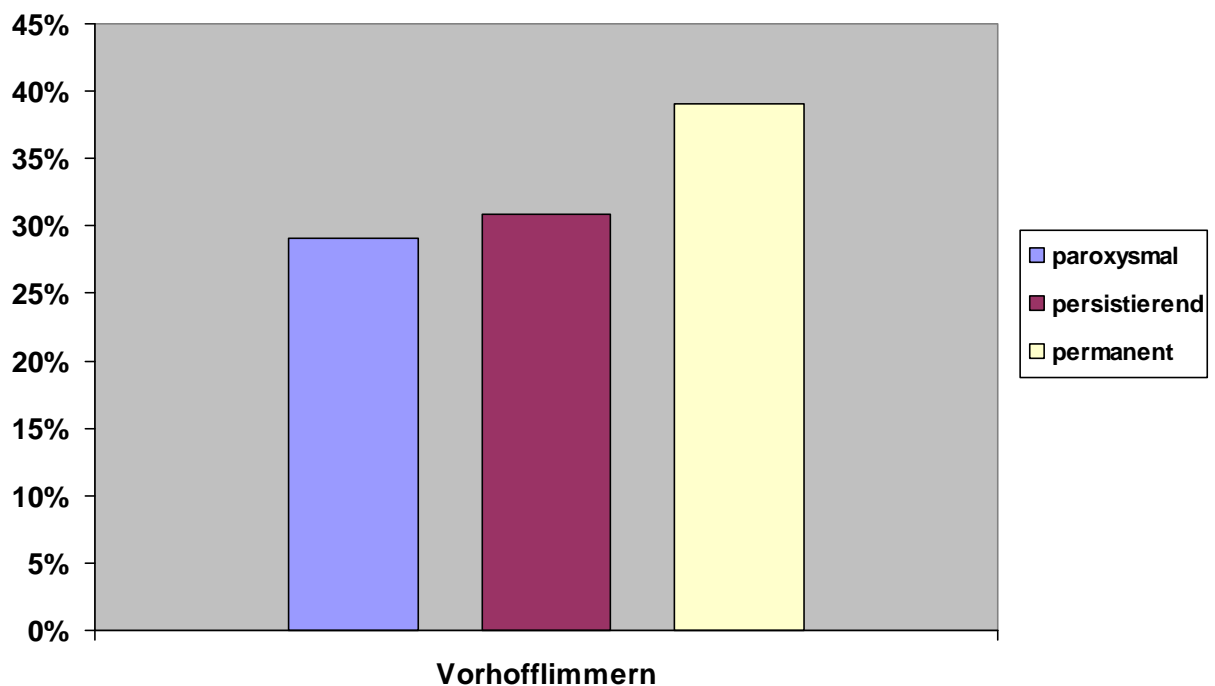


Abbildung 7: Verteilung von AF nach Klassifikation

3.1.4. Durchgeführte Eingriffe

Tabelle 2 fasst die Eingriffe, die neben der epikardialen Ablation durchgeführt wurden zusammen. Insgesamt wurden 42 Eingriffe (38%) an der Aortenklappe vorgenommen, wobei es sich bei 30 davon um einen biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatz bzw. um eine Rekonstruktion der Klappe handelte. 12 Eingriffe bezogen sich auf die Aortenklappe mit zusätzlicher Myokardrevaskularisation.

Die Anzahl der Eingriffe an der Mitralklappe belief sich auf 16 (15%); 13 dieser Eingriffe waren auf die Mitralklappe beschränkt (Rekonstruktion oder Ersatz). Bei den drei übrigen Eingriffen erfolgte eine zusätzliche Myokardrevaskularisation.

Im Ganzen wurden 52 aortokoronare Bypass Operationen durchgeführt (47,3%), 37 dieser Patienten erhielten keinen zusätzlichen Eingriff.

Bei insgesamt 27 Patienten handelte es sich um einen kombinierten kardiochirurgischen Eingriff (25%).

Des Weiteren wurden 6 Patienten mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion, drei mit einem Aorta-Ascendens-Ersatz und zwei Patienten mit einem ASD Verschluss versorgt.

Art des Eingriffs	Anzahl	Gesamtanteil
Aortenklappe gesamt	42	38%
-Isolierter Eingriff (Rekonstruktion/Ersatz)	30	27%
-Aortenklappe + ACVB	12	11%
Mitralklappe gesamt	16	15%
-Isolierter Eingriff (Rekonstruktion/Ersatz)	13	12%
- Mitralklappe + ACVB	3	3%
ACVB gesamt	52	47%
-ACVB isoliert	37	34%
Doppel Klappen Eingriff	12	11%
Trikuspidalklappenrekonstruktion	6	5%
ASD Verschluss	2	2%
Aorta-Ascendens-Ersatz	3	3%
Kombinierte Eingriffe	27	25%

Tabelle 2: Haupteingriffe mit zusätzlicher HIFU Ablation

3.2. Operative Daten

3.2.1. UltraCinch und UltraWand

Zur Ablation des linken Vorhofs wurden verschiedene Größen des UltraCinch Gerätes eingesetzt. Das kleinste bei unserem Patientenkollektiv angewandte System bestand aus 8 Transducern, während sich das größte aus 13 Transducern zusammensetzte.

Eine zusätzliche lineare Ablationslinie, welche sich von der Mündung der Pulmonalvenen hin zum Mitralklappenring erstreckt, wurde bei 82 Patienten mit dem UltraWand Gerät erzeugt. Das entspricht einem Anteil von 74,5%.

Abbildung 8 stellt die Verteilung der eingesetzten UltraCinch Größen dar.

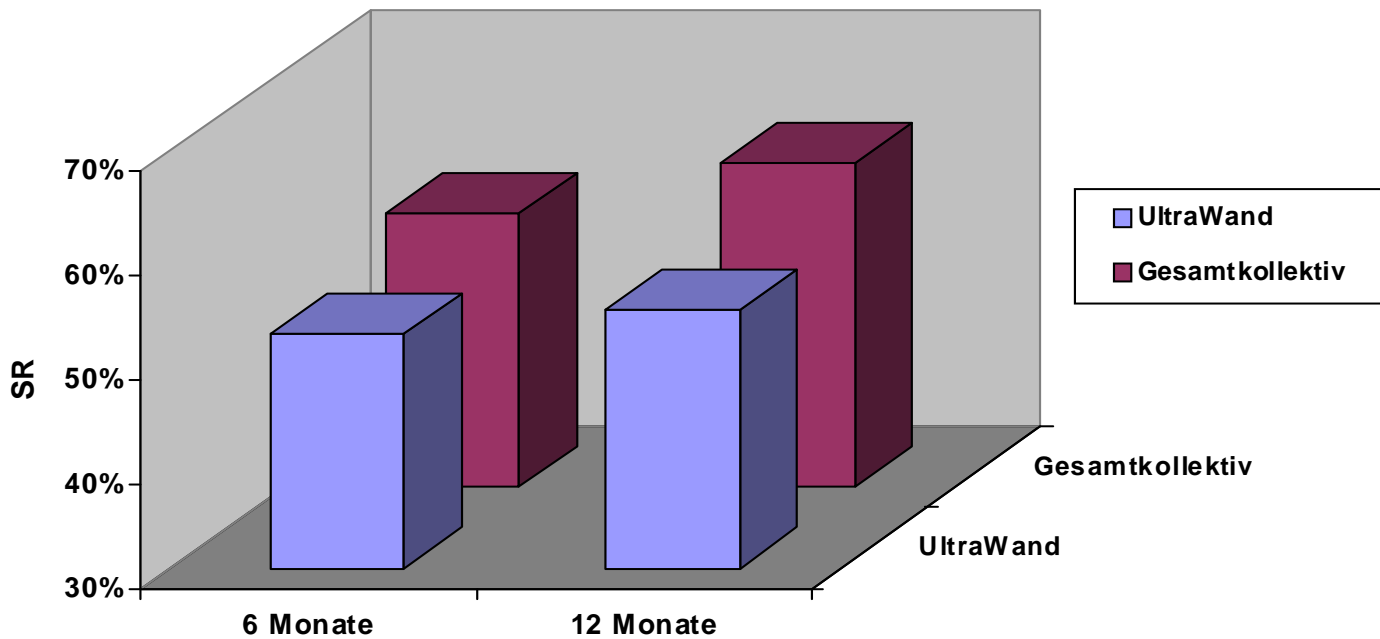


Abbildung 8: Verteilung der UltraCinch Größen

Die Größe des zur Ablation eingesetzten UltraCinch Geräts, welches intraoperativ um den linken Vorhof und die Mündung der Pulmonalvenen herumgelegt wird, und die präoperativ, echokardiographisch ermittelte Größe des linken Vorhofs (LA) stehen nicht miteinander in Korrelation, wie Abbildung 9 zeigt. Dort sind die Vorhofgrößen und die jeweils eingesetzten Größen der UltraCinch Geräte des gesamten Patientenkollektivs aufgetragen. Die Größe des linken Vorhofs versteht sich als Durchmesser des linken Vorhofs, gemessen im M-Mode in der parasternalen langen Achse.

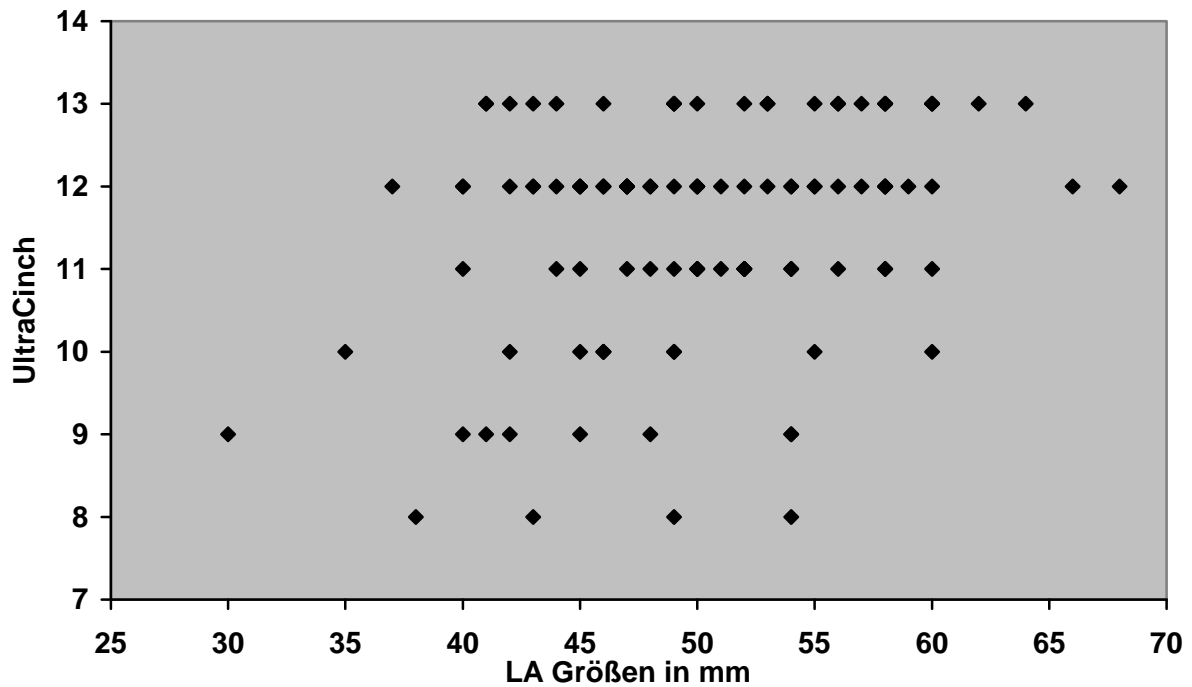


Abbildung 9: Größen des LA und des UltraCinch

3.2.2. Kardiopulmonale Bypass-Zeit und Aorta Klemm-Zeit

Bei 101 Patienten (91,8%) wurde der Eingriff mit Hilfe eines kardiopulmonalen Bypass (Herz-Lungen-Maschine) durchgeführt. Die mittlere Bypass-Zeit betrug 97,9 Minuten \pm 34 min., während die kürzeste Dauer der extrakorporalen Zirkulation mit 43 Minuten und die längste mit 220 Minuten angegeben wurden.

Eine Abklemmung der Aorta kam bei 100 Patienten zum Einsatz. Die Klemm-Zeiten der Aorta betragen zwischen 22 und 168 Minuten. Dabei ergab sich insgesamt ein Durchschnittswert von 64,4 Minuten \pm 24 min.

3.3. Postoperative Daten

3.3.1. Komplikationen und Mortalität

Bei keinem der 110 in die Studie eingeschlossenen Patienten traten Komplikationen auf, die auf das HIFU-Gerät oder den Ablationsvorgang an sich zurückzuführen waren. Insbesondere waren keine Schädigungen am Ösophagus, den Koronarien oder dem Nervus phrenicus zu beobachten.

In den ersten 30 Tagen postoperativ mussten sich 12 Patienten (10,9%) einer Reoperation aufgrund einer Perikardtamponade unterziehen, bei 6 Patienten (5,5%) zeigte sich ein neurologisches Defizit und 7 Patienten (6,4%) entwickelten eine Pneumonie.

Die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers wurde in 4 Fällen (3,6%) notwendig; davon erhielt ein Patient einen alleinigen Aortenklappenersatz, während die drei weiteren Patienten einen Aortenklappenersatz in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass Operation erhielten.

	Patienten	%
Perikardtamponade inkl. Re-Op	12	10,9
Pneumonie	7	6,4
Apoplex	6	5,5
Schrittmacherimplantation	4	3,6
Mediastinitis †	2	1,8
Mesenterialischämie †	1	0,9
Retroperitoneale Blutung †	1	0,9

Tabelle 3: Postoperative Komplikationen inklusive Komplikationen mit letalem Ausgang †

Während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes belief sich die Mortalitätsrate auf 3,6%. In 2 Fällen endete eine Mediastinitis letal, ein Patient verstarb an einer Mesenterialischämie, ein weiterer erlag einer retroperitonealen Blutung. Von diesen vier Patienten erhielten zwei einen aortokoronaren Bypass und zwei einen kombinierten herzchirurgischen Eingriff. Drei dieser Patienten waren über 70 Jahre alt.

3.3.2. Herzrhythmus

Von den 110 Patienten, die in die Epicor Studie eingeschlossen wurden erschienen 80 Patienten zum Follow up nach 6 Monaten und noch 54 Patienten zum 12-Monats Follow up. Vor dem ersten Follow up nach 6 Monaten schieden 19 Patienten aus der Studie aus. 12 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, zwei Patienten waren verzogen, zwei lebten nun in einem Pflegeheim und zwei Patienten verweigerten aus persönlichen Gründen die weitere Teilnahme an der Studie. Ein Patient, der sich postoperativ einer interventionellen Ablation unterzog und seither im Sinusrhythmus war fiel ebenso aus dem Studienkollektiv.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung von Sinusrhythmus und Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Entlassung sowie nach 6 und 12 Monaten. Bei Entlassung (110 Patienten) waren 39 Patienten im Sinusrhythmus (35,5%), 65 zeigten weiterhin AF (59,1%), weitere 4 Patienten waren durch einen Schrittmacher stimuliert und 2 Patienten zeigten Vorhofflattern. Beide Patienten mit Vorhofflattern zum Zeitpunkt der Entlassung wurden in der Zwischenzeit interventionell in einen stabilen Sinusrhythmus überführt.

Zur ersten Nachuntersuchung nach 6 Monaten war die Anzahl von Vorhofflattern und Schrittmacherstimulationen identisch. 29 Patienten, der insgesamt 80 Nachuntersuchten hatten AF (36,3%), während sich 45 Patienten im Sinusrhythmus (56,3%) befanden. Nach 12 Monaten hatten noch 16 Patienten AF (29,6%) und 33 Sinusrhythmus (61,1%).

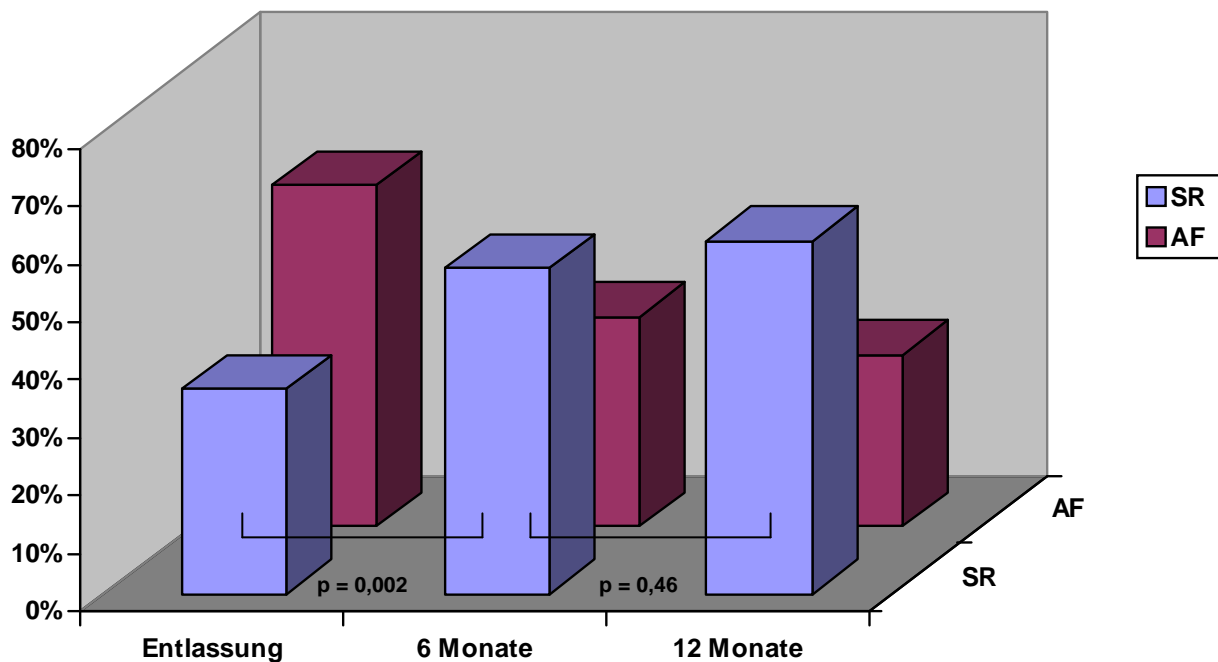


Abbildung 10: Verteilung von Sinusrhythmus und Vorhofflimmern im Gesamtkollektiv

Nach 6 Monaten befinden sich signifikant mehr Patienten im Sinusrhythmus als zum Zeitpunkt der Entlassung, es ergibt sich ein p-Wert von 0,002; das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 1,34 und 5,00. Im Vergleich zwischen 6 und 12 Monaten postoperativ zeigt sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Patienten im Sinusrhythmus ($p = 0,46$; 95%-CI 0,58 - 3,04).

3.3.3. Prädiktoren für den Erfolg der HIFU-Ablation

Herzrhythmus in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns

Welche Art von AF präoperativ vorliegt gibt Aufschluss über den späteren Erfolg der HIFU-Ablation.

Abbildung 5 fasst die Ergebnisse abhängig von der präoperativen Form der Arrhythmie zusammen. So konnte bei 100% der Patienten nach 12 Monaten eine Konversion in den Sinusrhythmus erzielt werden, wenn präoperativ paroxysmales AF bestand; Patienten mit persistierendem AF waren in 58% postoperativ frei von AF, während es in der Gruppe mit permanentem AF nur noch 44% waren.

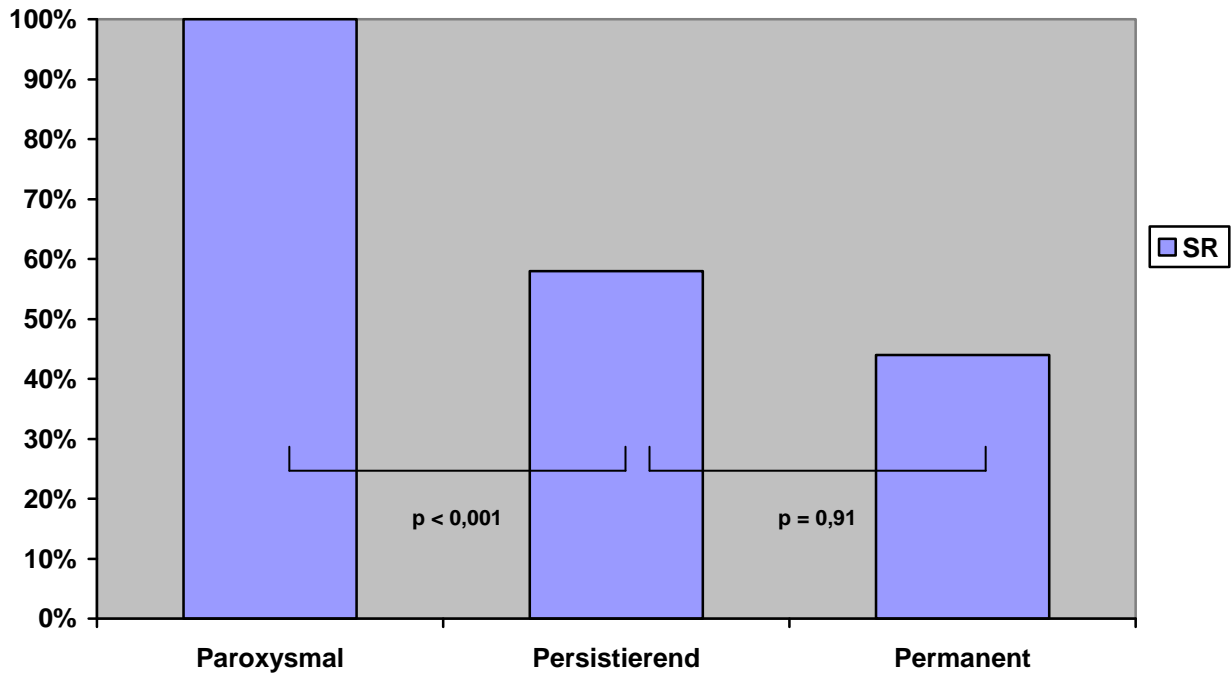


Abbildung 11: Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Art des AF nach 12 Monaten

Vergleicht man die Gruppen der Patienten mit paroxysmalen und persistierenden AF nach 12 Monaten hinsichtlich der Freiheit von AF, so ergibt sich hier ein signifikanter statistischer Unterschied mit $p < 0,001$; 95%-CI 0,10 - 0,25 zu Gunsten der Patientengruppe mit paroxysmalelem AF und postoperativem SR. Bei den Fraktionen persistierendes und permanentes AF zeigt sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,91$; 95%-CI 0,3 – 2,8). Allerdings war hier die Gruppengröße der nachuntersuchten Patienten zu klein, um eine sinnvolle statistische Aussage treffen zu können.

Herzrhythmus in Abhängigkeit vom Begleiteingriff

Abbildung 12 zeigt die Verteilung von Sinusrhythmus abhängig von der begleitend zur Ablation durchgeführten Operation bei Entlassung sowie nach 6 und 12 Monaten. In der Patientengruppe, die einen koronaren Bypass erhielt stieg der Anteil der Patienten im Sinusrhythmus auf 69% nach 6 Monaten und 81% nach 12 Monaten. Von den Patienten, die sich einem Eingriff an der Aortenklappe unterziehen mussten waren nach 6 Monaten 69% und nach 12 Monaten 68% Patienten rhythmisch. Bei der Patientengruppe mit einem kombinierten kardiochirurgischen Eingriff war die Erfolgsrate geringer, es waren 33% nach 6 Monaten und 45% nach 12 Monaten frei von AF.

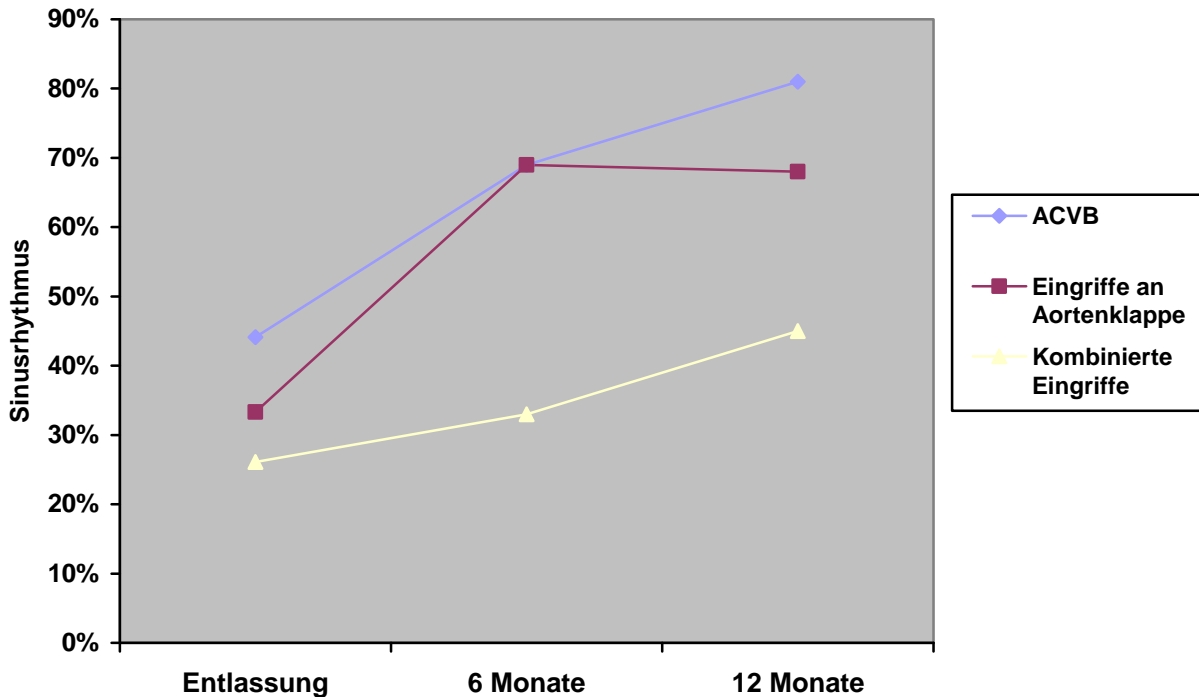


Abbildung 12: Sinusrhythmus in Abhängigkeit vom Begleiteingriff

Vergleicht man nach 12 Monaten die Gruppe der aortokoronaren Bypass Patienten mit den Patienten die einen Eingriff an der Aortenklappe erhielten so zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Patienten im Sinusrhythmus ($p = 0,18$; 95%-CI 0,61 - 7,61).

Im Gegensatz zu Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Eingriffen findet sich bei jenen mit isolierten Eingriffen (ACVB und AKE) nach 12 Monaten signifikant häufiger Sinusrhythmus ($p = 0,005$; 95%-CI 0,09 - 0,76). Das Patientenkollektiv, das sich einem isolierten Eingriff an der Mitralklappe unterziehen musste war zu klein um einen sinnvollen statistischen Vergleich anstellen zu können.

Herzrhythmus und Größe des linken Vorhofs

In Abbildung 13 sind die präoperativ ermittelten Größen des linken Vorhofs (gemessen im M-Mode, parasternale lange Achse) und der jeweils nach 12 Monaten bestehende Rhythmus aufgetragen. Es zeigen sich höhere Erfolgsaussichten der Ablationsmethode bei kleiner bis durchschnittlicher Größe des linken Vorhofs. Patienten mit einem Durchmesser des linken Vorhofs < 50 mm zeigen in 77% der Fälle Sinusrhythmus. Während bei Patienten mit einer Vorhofgröße > 50 mm die Ablation nur in 41% erfolgreich verlief und zu einem Sinusrhythmus führte ($p =$

0,0015). Für Patienten mit einem Vorhof größer 50 mm ergibt sich eine Odds Ratio von 4,2 (95%-CI 1,88 – 12,64) und somit ein ca. 4-fach höheres Risiko weiterhin im Vorhofflimmern zu bleiben.

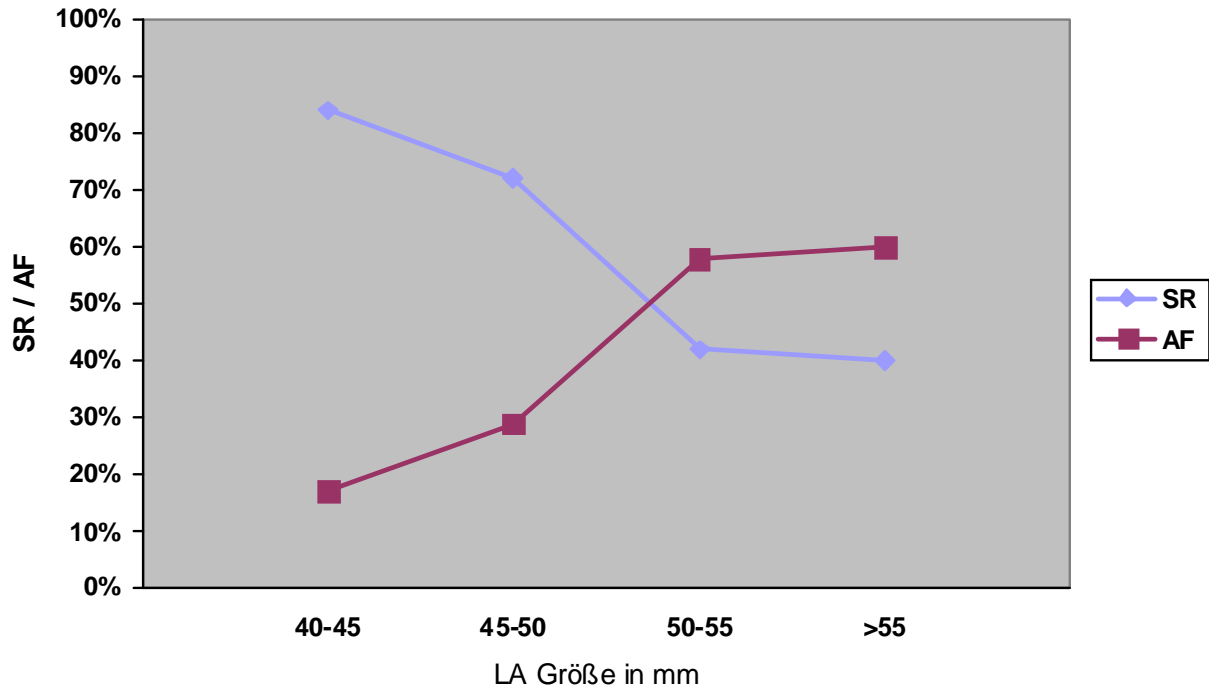


Abbildung 13: Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern in Abhängigkeit von der Größe des linken Vorhofs

Herzrhythmus und UltraCinch

Anhand der eingesetzten UltraCinch Größe kann keine Vorhersage über den Erfolg der Ablation getroffen werden. Abbildung 14 zeigt die Verteilung von Sinusrhythmus 6 Monate nach Ablation für jede der sechs UltraCinch Größen. Nach einem halben Jahr waren 50% (1 Patient), der mit UltraCinch Größe 8 ablatierten Patienten im Sinusrhythmus, 83,3% (5 Patienten) der Größe 9 und 60% (3 Patienten) der Größe 10. Für die Größe 11 des UltraCinch Gerätes waren 56,3% (9 Patienten), für 12 58,1% (18 Patienten) und für UltraCinch 13 47,4% (9 Patienten) der Patienten frei von AF.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen der einzelnen UltraCinch Größen erscheint es nicht sinnvoll eine statistische Aussage diesbezüglich zu treffen.

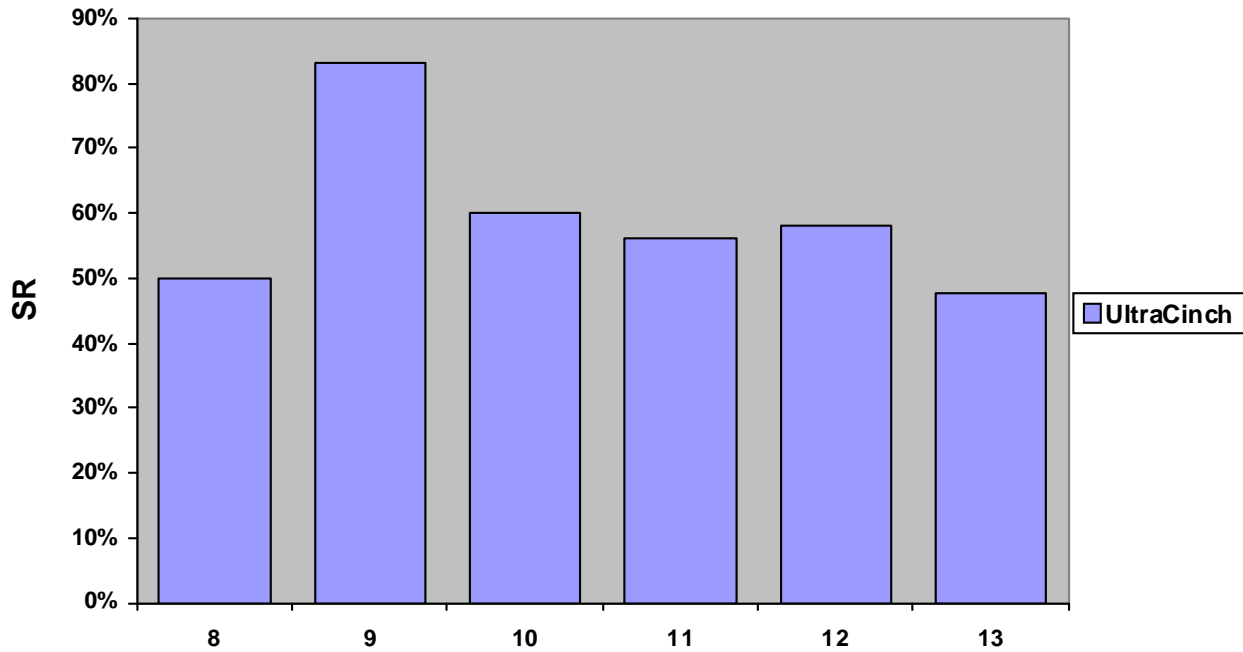


Abbildung 14: Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Größe des UltraCinch

Herzrhythmus und UltraWand

Eine zusätzliche Ablationslinie mit dem UltraWand Gerät wurde bei insgesamt 82 Patienten erzeugt. Davon erschienen 61 Patienten zum Follow up nach 6 Monaten und noch 42 zum 1-Jahres Follow up. Es konnte dabei keine Überlegenheit hinsichtlich einer Freiheit von AF gegenüber einer alleinigen zirkulären Ablationslinie erzielt werden. Abbildung 15 fasst die Daten mit zusätzlicher Ablationslinie im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv zusammen. Nach 6 Monaten waren 32 Patienten, das entspricht 52,5% im Sinusrhythmus, weitere 6 Monate später waren 54,8% der Patienten, die zusätzlich mit dem UltraWand ablatiert wurden frei von AF.

Bei Patienten die eine zusätzliche Ablationslinie mit dem UltraWand Gerät erhielten zeigte sich hinsichtlich der Freiheit von Vorhofflimmern zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate postoperativ kein signifikanter Unterschied ($p = 0,70$; 95%-CI 0,33 - 2,16).

Ebenso in der Gruppe UltraWand versus Patienten ohne zusätzliche UltraWand Ablationslinie war nach 12 Monaten keine statistische Signifikanz erkennbar ($p = 0,29$; 95%-CI 0,04 – 2,0)

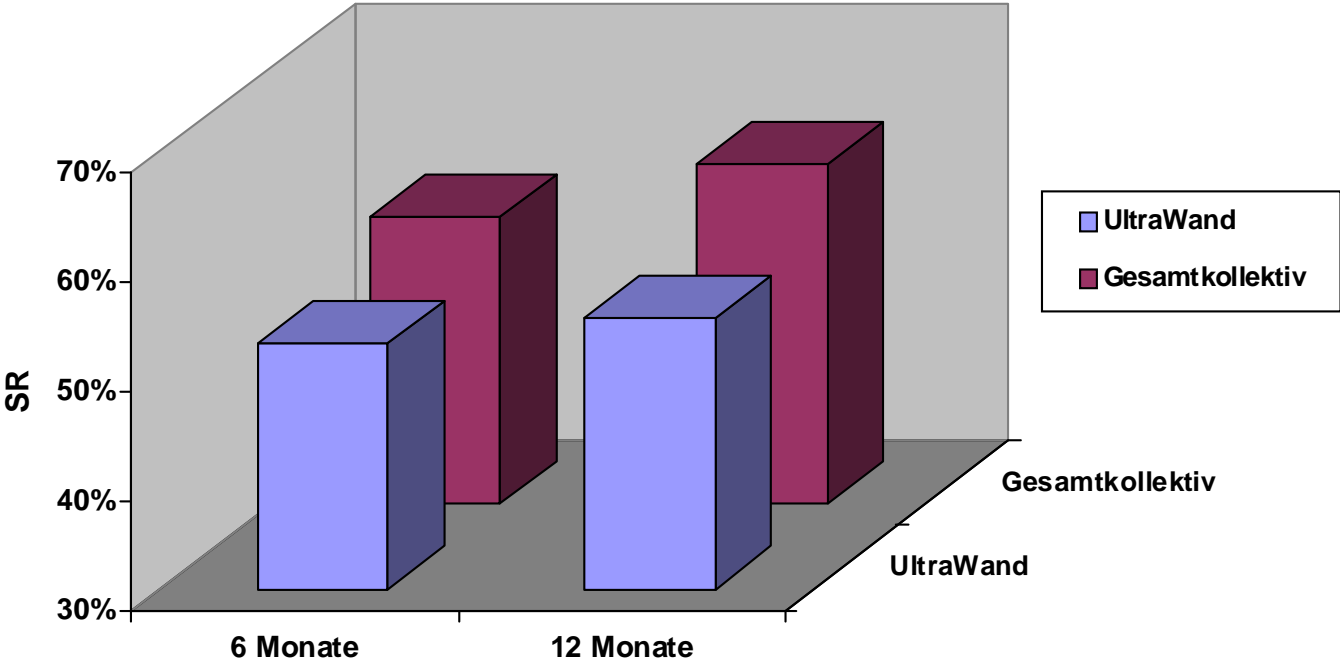


Abbildung 15: Sinusrhythmus nach 6 und 12 Monaten UltraWand versus Gesamtkollektiv

4. Diskussion

Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung und gewinnt mit dem Anstieg des Lebensalters der Gesamtbevölkerung und der damit verbundenen zunehmenden Prävalenz von AF mehr und mehr an Bedeutung. Der Großteil der betroffenen Patienten leidet an kardiovaskulären Grunderkrankungen, die in Verbindung mit AF mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind, dies gilt auch in Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen.

Da hinsichtlich dieser Entwicklung AF ein bedeutendes medizinisches Problem darstellt, wurde AF in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Studien, welche sich mit den elektro- und pathophysiologischen Mechanismen und den daraus resultierenden Therapieoptionen beschäftigen.

Zur Behandlung von AF stehen die medikamentöse antiarrhythmische Therapie, die elektrische Kardioversion, die interventionelle Katheterablation und die chirurgischen Ablationsmethoden zur Verfügung. Keines der bisher angewandten therapeutischen Konzepte ist in der Lage alle Patienten dauerhaft von der Arrhythmie zu befreien.

Als Goldstandard der Therapie von AF gilt auch heute noch die von Cox Ende der 80er Jahre entwickelte Maze Operation. Dieser Methode werden mit 80% bis 97,5% Freiheit von AF über einen langen Beobachtungszeitraum die größten Erfolgsraten zugeschrieben [47, 48, 49].

In den vergangenen Jahren hat sich die chirurgische Behandlung von AF rasch entwickelt, wobei zahlreiche Energiequellen zur Anwendung kamen. Dazu zählen unipolare und bipolare Hochfrequenzenergie, Mikrowellenenergie, Kryoenergie und schließlich HIFU. Jede Methode ob von endokardial oder epikardial appliziert, beruht auf dem Prinzip lineare Läsionen im Bereich der Vorhöfe nach dem Vorbild der Maze Operation zu erzeugen.

Ziel all dieser Verfahren ist es, die arrhythmogenen Foci, die für die Entstehung von AF verantwortlich gemacht werden auszuschalten. Zum einen soll mittels der geschaffenen Läsionen eine Blockade der Erregungsleitung intraatrial bewirkt werden, so dass die sog. Makroreentry-Kreisläufe in den Vorhöfen nicht mehr entstehen können. Zusätzlich sollen die Trigger von AF, die im Bereich der Pulmonalvenen ihren Ursprung nehmen isoliert werden, was den bedeutenderen Schritt zur Terminierung von AF darstellt [50].

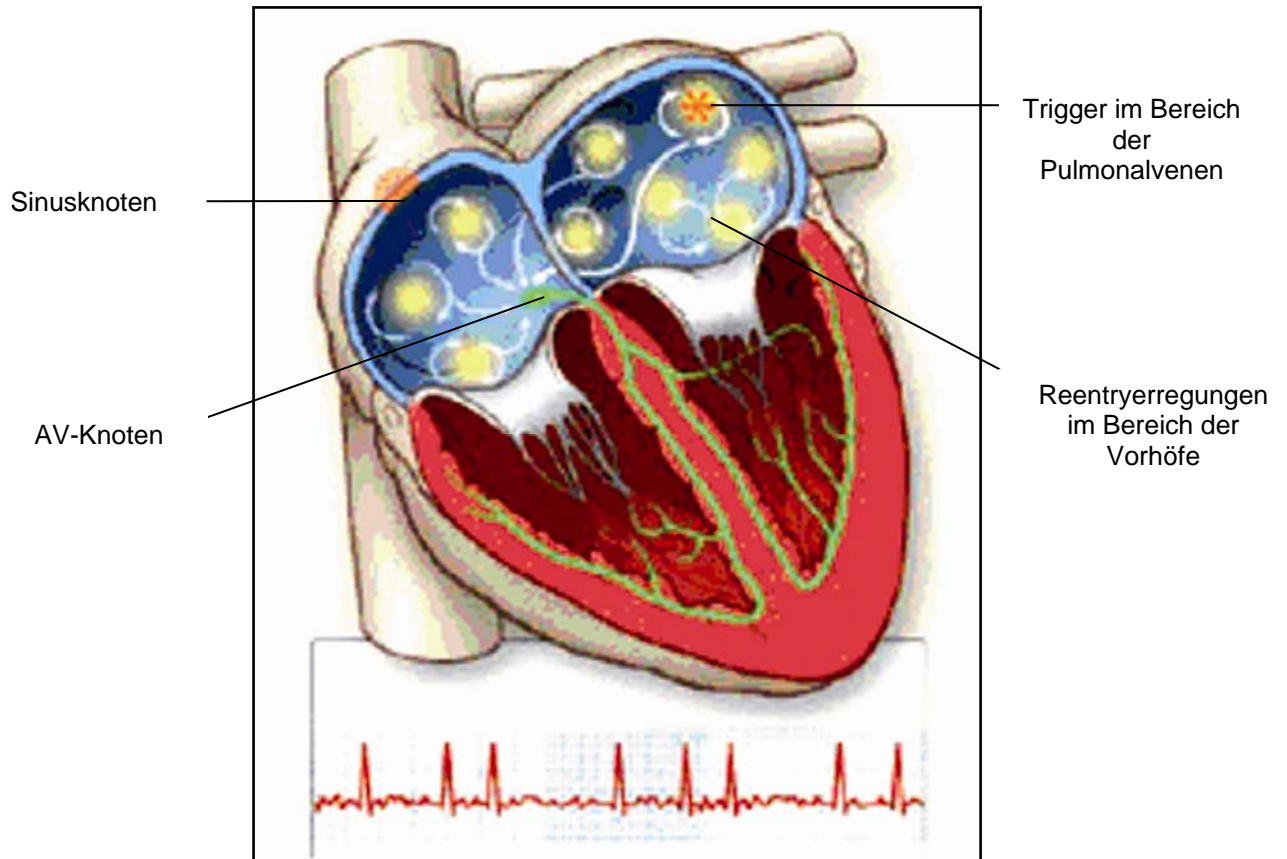


Abbildung 16: Strukturelle Eigenschaften und Mechanismen von AF
 Quelle: www.kardiologie-muenster.de

Tabelle 4 gibt einen Überblick der bedeutendsten in den letzten Jahren veröffentlichten Studien, die sich mit der chirurgischen Ablation des AF und den verschiedenen Energieformen auseinandersetzen.

Autor Jahr	Methode Energie	LA BA	endo-/ epikardial	Pat.- zahl	Alter (Jahre)	LAD (mm)	FU (Monate)	Freiheit von AF	Zahl
Cox et al. 1996 [41]	Maze I,II,III CS	BA		178	54		3 - 102	93%	152/ 164
Pasic et al. 2001 [51]	RF unipolar	LA	endo	48	64	47	6	92%	12/ 13
Williams et al. 2001 [52]	RF unipolar	LA	endo	48	65	60	5	81%	34/ 42
Mohr et al. 2002 [53]	RF unipolar	LA	endo	234	62	58	12	73%	58/ 80
Raman et al. 2003 [54]	RF unipolar	BA	endo epi	132	66	50	6	90%	45/ 50
Sie et al. 2004 [55]	RF gekühlt	BA	endo	200	68	50	40	73%	116/ 158
Benussi et al. 2005 [56]	RF bipolar	LA	epi	90	64	54	6	87%	47/ 54
Doll et al. 2003 [57]	Kryo	LA	endo	28	60	56	6	74%	14/ 19
Mack et al. 2005 [58]	Kryo	LA & BA	endo	63	65	55	12	89%	22/ 25
Knaut et al. 2004 [59]	MW	LA & BA	endo	249	68	53	6	62% - 88%	
Kabbani et al. 2005 [60]	MW	LA	endo epi	84	43	62	6	74%	52/ 70
Ninet et al. 2005 [50]	HIFU	LA	epi	103	67	52	6	85%	80/ 94
Groh et al. 2007 [61]	HIFU	LA	epi	129	71	49	6	83%	99/ 119

Tabelle 4: Vergleich diverser Studien zur chirurgischen Ablation des Vorhofflimmerns

CS: cut and sew, RF: Radiofrequenzablation, Kryo: Kryoablation, MW: Mikrowellenablation, LA: Linksatriale Ablation, HIFU: High intensity focused ultrasound, BA: Biatriale Ablation, LAD: Linksatrialer Durchmesser, FU: Follow up

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der linksatrialen, epikardialen HIFU Ablation begleitend zu herzchirurgischen Eingriffen. Ziel dieser Studie war es, die Ablation von AF mittels fokussierten Ultraschalls als sichere Methode zu etablieren. Weiterhin wurden die Effizienz des Verfahrens sowie prädiktive Faktoren für den Erfolg der Ablation untersucht. Unter diesen Gesichtspunkten sollen in diesem Abschnitt die Ergebnisse beleuchtet werden.

4.1. Patientenkollektiv im Vergleich

Im Folgenden werden die demographischen Daten sowie Charakteristika bezüglich der untersuchten Rhythmusstörung diskutiert und mit vergleichbaren Studien abgeglichen.

Bezüglich der präoperativen demographischen Parameter unterscheidet sich unser Patientenkollektiv ausschließlich bezüglich des Alters von ähnlichen Untersuchungen. Das Durchschnittsalter unserer Patienten beträgt 71,8 Jahre und liegt damit etwa 9 Jahre über dem in entsprechender Literatur beschriebenen Altersdurchschnitt von 63 Jahren (siehe Tabelle 4). Lediglich das von Groh et al. untersuchte Patientenkollektiv ist bezüglich des Durchschnittsalters vergleichbar [61]. Ein höheres Lebensalter jedoch beeinflusst durchaus sowohl die chirurgische Therapie als auch den postoperativen Verlauf bezüglich Morbidität und Mortalität. Patienten fortgeschrittenen Alters weisen oftmals auch eine diffizilere Krankengeschichte auf. In diesem Zusammenhang werden bei alten Patienten häufiger komplexe chirurgische Eingriffe notwendig. Dies spiegelt sich auch in der hohen Anzahl von kardialen Kombinationseingriffen von 25% in unserem Patientenkollektiv wieder. Bei der Auswahl der Behandlungsmethode für ein solches Patientengut mit ausgeprägtem Risikoprofil spielt die Sicherheit des Verfahrens eine besondere Rolle.

Die präoperative Größe des linken Atriums ist als prädiktiver Faktor für den Erfolg von Ablationsverfahren von AF bereits bekannt. Auch wir untersuchten den prädiktiven Wert dieses Faktors für den Erfolg unseres Ablationssystems. Die Größe des linken Atriums wurde mittels Echokardiographie bestimmt (endsystolischer Durchmesser in der parasternalen langen Achse). Der präoperative Durchmesser des linken Vorhofs betrug bei unseren Patienten $50,25 \pm 6,91$ mm präoperativ und ist somit vergleichbar mit den ermittelten Werten anderer großer Publikationen [50, 61].

Die präoperative Dauer des AF lag in unserer Studie im Mittel bei 36,45 Monaten und somit deutlich unter dem in der Literatur beschriebenen Durchschnitt. Ninet et al. geben eine Dauer von 44 Monaten und Groh et al. von 60,13 Monaten an. Wobei letzter Wert im internationalen Vergleich den Durchschnitt der Dauer an präoperativem AF widerspiegelt.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Charakterisierung des zur Ablation anstehenden Patientenkollektivs ist die vorliegende Art des AF. Die hier untersuchten Patienten zeigten in 29,1% der Fälle paroxysmales, in 30,9% persistierendes und in 39,1% permanentes AF. Ninet berichtet von 21% paroxysmalem, 5% persistierendem und 74% permanentem AF, während sich die Zahlen von Groh auf 33% paroxysmales, 16% persistierendes und 51% permanentes AF belaufen.

4.2. Ergebnisse im Vergleich mit anderen HIFU Publikationen

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der hochfrequenz Ultraschallablation um eine relativ junge Methode handelt, ist nur wenig vergleichbare internationale Literatur publiziert. Im folgenden Abschnitt sollen unsere Ergebnisse mit den Resultaten der Arbeiten von Ninet et al. sowie Groh et al., die sich ebenfalls mit der linksatrialen, epikardialen HIFU Ablation beschäftigen, verglichen werden.

Unsere Patienten wurden zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus, sowie nach 6 und 12 Monaten bezüglich ihres Herzrhythmus untersucht.

Bei Entlassung aus der Klinik waren lediglich 35,5% der insgesamt 110 Patienten im Sinusrhythmus. Nach 6 Monaten im Rahmen des ersten Follow-up, an dem 80 Patienten teilnahmen zeigten 56,3% einen dokumentierten Sinusrhythmus. Abschließend nach 12 Monaten zeigte sich bei 61,1% der Patienten ein Sinusrhythmus. Dies lässt den Schluss zu, dass sich ein stabiler Sinusrhythmus erst nach mehreren Wochen oder sogar Monaten nach Operation etabliert, während in der frühen postoperativen Phase Episoden von AF häufig sind. Anhand der Theorie des Remodeling ist diese Beobachtung zu erklären. Der linke Vorhof von Patienten mit AF und begleitender struktureller Herzerkrankung, wie Mitral- oder Aortenklappenventien oder koronarer Herzerkrankung, ist über Jahre erhöhten Volumina und Drücken ausgesetzt. Diese Mehrbelastung führt langfristig gesehen zu einem strukturellen und elektrophysiologischen Umbau der linken Vorhofwand; was sich wiederum durch eine Vorhofdilatation, eine gewisse Hypertrophie und Fibrosierung sowie durch eine Überdehnung der Myokardfasern bemerkbar machen

kann. Diese Mechanismen begünstigen ihrerseits das Auftreten von AF. Ist postoperativ der Defekt des Herzens beseitigt, kommt der Prozess des „Reverse Remodeling“ in Gang und benötigt eine gewisse Zeit der Heilung. Die Isolation der Trigger in den Pulmonalvenen alleine ist in der frühen postoperativen Phase nicht in der Lage die Ursachen und Auswirkungen von AF unmittelbar zu beseitigen [61]. Zusätzlich benötigen die während der Operation verursachten transmuralen Läsionen etwa drei Monate Zeit bis sie durch Narbenbildung des Gewebes zu einer Ausschaltung der arrhythmogenen Foci führen.



Abbildung 17: Mittels Ultraschall ablatiertes Myokard vom Rind. Das Bild zeigt Narbengewebe mit einer transmuralen Läsion, wobei die Koronargefäße im ablatierten Bereich unversehrt bleiben. (Mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical)

Aus diesen Gründen wurde der Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung 6 Monate postoperativ gewählt. Weiterhin wurde daher dem postoperativen Management große Bedeutung beigemessen. In den ersten drei Monaten des Umbauprozesses sollte keine elektrische Kardioversion stattfinden. Zusätzlich erhielten die Patienten während dieser Zeit ein Antiarrhythmikum - meist Amiodaron, da es in diesem Zusammenhang als das Medikament mit höchster Effektivität gilt [62]. Außerdem wurde eine orale Antikoagulation angesetzt, um thromboembolische Komplikationen

zu vermeiden. Die Konversionsrate in einen Sinusrhythmus zwischen dem Tag der Klinikentlassung und dem ersten Follow-up nach 6 Monaten bekräftigte unser postoperatives Vorgehen und bestätigt die in der Literatur beschriebene Theorie des Remodeling.

Ninet et al. geben nach 6 Monaten eine Freiheit von AF bei 85,11% der gesamten Patientengruppe an, die zu diesem Zeitpunkt noch aus 94 Personen bestand, während ursprünglich 103 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Groh und seine Mitarbeiter; sie berichten von einer Freiheit von AF von 83,19% nach 6 Monaten, 84,38% nach 12 Monaten und 86,21% nach 18 Monaten. Das Patientenkollektiv bestand hier zu Beginn aus 129 Personen; zu den Follow-up Untersuchungen nach 6, 12 und 18 Monaten konnten jeweils noch 119, 64 und 29 Patienten rekrutiert werden.

Vergleicht man diese Zahlen nun mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie so zeigt sich ein niedrigerer Anteil von Patienten im Sinusrhythmus (56,3% SR nach 6 Monaten und 61,1% nach 12 Monaten). Eine mögliche Ursache könnte in einem unterschiedlichen Patientengut liegen. So wies das vorliegende Patientenkollektiv ein ca. 5 Jahre älteres Durchschnittsalter auf als jenes von Ninet et al.. Einen weiteren Unterschied stellt die primäre Diagnose dar. So waren in der vorliegenden Analyse Bypass Operationen mit 47% am häufigsten, dicht gefolgt von Eingriffen an der Aortenklappe mit 38%. Patienten mit Eingriffen an der Mitralklappe stellten bei uns den kleinsten Anteil mit 15%. In den bereits publizierten Arbeiten zeigt sich ein konträres Bild. Hier steht jeweils die Chirurgie der Mitralklappe quantitativ an erster Stelle; bei Groh belaufen sich 50% und bei Ninet sogar 66% der Eingriffe auf die Mitralklappe. Weiterhin werden folgende Daten angegeben: Aortenklappeneingriffe 16% (Groh) versus 16,5% (Ninet) und ACVB 32% (Groh) versus 6,8% (Ninet). Frühere Arbeiten zeigten die größten Erfolgsraten hinsichtlich Freiheit von AF nach Ablation begleitend zur Mitralchirurgie. Hier kann die Ursache für bessere overall Ergebnisse von Ninet und Groh liegen. Das vorliegende Patientenkollektiv mit Mitralklappenvitien war zu klein um diesbezüglich eine statistisch relevante Aussage treffen zu können.

Bessere Ergebnisse konnte in der vorliegenden Studie die Gruppe von Patienten erzielen, die eine alleinige koronare Bypass Operation erhielt. Betrachtet man diese Gruppe isoliert, so konnte bei 81% der Patienten ein Sinusrhythmus nach 12

Monaten festgestellt werden. In einer von Groh 2008 publizierten Arbeit finden sich vergleichbare Resultate mit 77% Freiheit von AF nach 6 Monaten [63].

Betrachtet man die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Art des bestehenden AF ergeben sich für unsere Studie folgende Daten: 100% der Patienten bei denen präoperativ ein paroxysmales AF bekannt war, konnten in einen Sinusrhythmus überführt werden. Dieses hervorragende Resultat spiegelt sich auch in der Literatur wider. Bei persistierendem AF gelang eine Rhythmisierung in 58% und bei permanentem AF noch in 44% der Fälle.

In der Publikation von Ninet wird zwischen einer Gruppe mit intermittierendem (paroxysmalem plus persistierendem) AF und einer Gruppe mit permanentem AF unterschieden, wobei sich für erstere eine Freiheit von AF von 100% und für letztere von 80% nach 6 Monaten ergibt. Die Arbeitsgruppe um Groh berichtet von 92% Freiheit von AF in der paroxysmalen Patientengruppe und 77% Freiheit von der Arrhythmie bei ehemals permanentem AF.

Die Ablation mit dem Epicor System hat sich als eine sehr sichere und risikoarme Methode herausgestellt. Während unseres Beobachtungszeitraums sind keine Komplikationen aufgetreten, die auf das Epicor Gerät an sich oder den Ablationsvorgang selbst zurückzuführen waren. Besonders gefürchtet sind aufgrund der anatomischen Nähe zum Operationsgebiet Schäden an Ösophagus, den Koronararterien oder dem Nervus phrenicus; es kam zu keinerlei Verletzungen dieser Strukturen. Die aufgetretenen Komplikationen und Mortalitätsraten entsprechen in Ausmaß und Häufigkeit jenen, die nach vergleichbaren herzchirurgischen Operationen und bei annähernd gleichem Patientengut auftreten [50]. So erkrankten an einer Pneumonie postoperativ 6,4% unserer Patienten und einen Schlaganfall erlitten 5,5%, diese Zahlen sind vergleichbar mit den Angaben der Literatur. Die Anzahl an Perikardtampnaden unserer Studie, die eine Reoperation nötig machte belief sich auf 10,9% und lag damit höher als bei Groh mit 5,8% und Ninet mit 2,3%. Eine permanente Schrittmacherimplantation aufgrund eines AV-Blocks oder einer Sinusknotendysfunktion wurde in 3,6% der Fälle notwendig und lag damit etwas unter den Angaben von Groh (5,4%) und Ninet (5,8%). Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ lag die Mortalität bei 3,6% unserer Patienten und entspricht damit den Zahlen der Literatur.

4.3. Vergleich mit anderen Energiequellen

Dieser Abschnitt soll einen kurzen Überblick der weiteren Energiequellen, die als Ablationsmethode zur Verfügung stehen, geben und ihre jeweils spezifischen Vorzüge und Schwachpunkte darlegen.

Die Radiofrequenzenergie macht sich hochfrequenten Wechselstrom zu Nutze, der zu einer Erwärmung des Gewebes auf 60-80°C führt. Diese Art der Energie wird temperaturgesteuert oder gekühlt, monopolar oder bipolar in Form eines Scheren-ähnlichen Gerätes appliziert. Sie kommt endokardial und mittlerweile auch epikardial zum Einsatz und ist die am häufigsten zur Ablation eingesetzte Energieform mit dem größten Erfahrungswert [42]. Ein Nachteil der Hochfrequenzablation ist eine schlechte Steuerbarkeit der Eindringtiefe in das Gewebe, so dass transmurale Läsionen der Myokardwand nicht kontinuierlich garantiert werden können, was allerdings eine Voraussetzung für den Erfolg darstellt. Des Weiteren sind gravierende Komplikationen –wenn auch nur in wenigen beschriebenen Fällen- beobachtet worden. Einige Studien berichten über Verletzungen der umliegenden Organstrukturen, wie Perforation und Fistelbildung im Bereich des Ösophagus. Auch sind in seltenen Fällen Schädigungen der Koronararterien aufgetreten [53].

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Radiofrequenzablation variieren zwischen 73% [53, 55] und 92% [51] Freiheit von AF. Eine der größten Studien wurde von Mohr et al. 2002 publiziert mit einer Gesamtzahl von 234 Patienten. Dabei kam unipolare Radiofrequenzenergie von endokardial im Bereich des linken Vorhofs zum Einsatz. Es erfolgte entweder eine isolierte intraoperative Hochfrequenzablation (32%) oder in Kombination mit anderen kardiochirurgischen Eingriffen, vorrangig an der Mitralklappe. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Klinikum waren 84% der Patienten im Sinusrhythmus; nach 6 Monaten erschienen 122 Patienten zum ersten Follow-up, wovon sich 81% im SR befanden. Nach einem Jahr waren 73% der 80 nachuntersuchten Personen frei von AF. Allerdings beschreibt Mohr in 3 Fällen das Auftreten einer atrio-ösophagealen Fistel, bei einem Patienten mit Todesfolge.

Annähernd so gute Ergebnisse, wie die von Cox mit seiner Maze Operation veröffentlichten, konnte Pasic mit seiner Arbeitsgruppe erzielen. Jedoch handelte es sich hierbei um ein kleines Studienkollektiv mit lediglich 48 Patienten. Nach 6

Monaten waren 92% der Patienten im SR, wobei zu diesem Zeitpunkt nur noch 13 Patienten zur Verfügung standen.

Das Verfahren mit der längsten Geschichte in der chirurgischen Ablationstherapie ist die Kryoablation [64]. Mithilfe von Argongas können die Kryoablationskatheter auf bis zu -160°C heruntergekühlt werden. Auf diese Weise wird sehr rasch ein Zelluntergang mit nachfolgender Nekrose des Gewebes induziert. Effektivität und Eindringtiefe werden durch die Dauer der Anwendung und die Temperatur des Katheters bestimmt. Auch für diese Energieform ist eine endo- sowie epikardiale Anwendung möglich. Vorteile dieser Methode sind einerseits ihre Sicherheit, es sind kaum Schädigungen an benachbarten Organstrukturen aufgetreten. Andererseits bleibt die Architektur des Gewebes erhalten und das Risiko einer Thrombusbildung scheint geringer [65]. Außerdem ist die Kryoenergie in der Lage in wenigen Sekunden eine transmurale Läsion zu erzeugen.

Eine von Mack und seinen Kollegen im Jahr 2005 vorgestellte Studie berichtet von einer endokardialen Kryoablation, die bei 63 Patienten begleitend zu einer Herzoperation durchgeführt wurde. Bei Entlassung aus der Klinik waren 76% der Personen frei von der Arrhythmie und schließlich ein Jahr postoperativ zeigte sich eine Freiheit von AF bei 88,5%. 12 Patienten, das entspricht 19% der Studienteilnehmer, musste postoperativ ein permanenter Schrittmacher implantiert werden aufgrund von symptomatischen Bradyarrhythmien [58].

Eine weitere Energiequelle zur Vorhofablation stellt die Mikrowellenenergie dar. Hierbei werden elektromagnetische Wellen zwischen 0,3 und 300 GHz genutzt. Die Mikrowellen führen dazu, dass die Wassermoleküle im Gewebe zu oszillieren beginnen. Dadurch wird die elektromagnetische Energie in kinetische Energie umgewandelt. Die dabei entstehende Wärme führt zu Läsionen bzw. Nekrosen des Myokards. Die Mikrowellenenergie hat sich als eine sichere und komplikationsarme Methode herausgestellt, bei der während der ersten 1500 durchgeführten Mikrowellen-Ablationen keine verfahrensspezifischen Komplikationen beobachtet wurden [66]. Ein möglicher Schwachpunkt wurde von Accord et al. aufgezeigt; eine post mortem Analyse ergab, dass die durch Mikrowellen hervorgerufenen Läsionen in ihrer Ausprägung sehr variabel sind und oftmals keine transmuralen Defekte des Gewebes erzeugen [67].

Knaut und seine Kollegen setzten bei 249 Patienten mit permanentem AF Mikrowellenenergie zur endokardialen linksatrialen Ablation ein. Es wurden zwei Gruppen unterschieden, die nach zwei abweichenden Konzepten hinsichtlich der Läsionslinien behandelt wurden. Die ersten 137 Patienten erhielten eine Ablation nach dem so genannten Allessie Schema, von ihnen zeigten 65% nach 6 Monaten einen stabilen SR. Bei der zweiten Gruppe bestehend aus 112 Personen wurde eine modifizierte Linienführung angewandt, die beispielsweise das linke Herzohr mit einschloss. Hier waren 80% nach einem halben Jahr im Sinusrhythmus. Nach diesem Zeitraum waren 26% aller Patienten mit einem Schrittmacher versorgt [59].

Die Ablation des AF mittels Laser Energie steckt noch in den Kinderschuhen. Bisher sind ausschließlich experimentelle bzw. präklinische Daten in der Literatur zu finden. Die Lichtenergie mit einer Wellenlänge idealer Weise von 980 nm wird durch optische Fasern eines Diodenlasers erzeugt. Erste Ergebnisse einer an Hunden erhobenen Publikation zeigen die Transmuralität der Läsionen ohne dabei die Gewebsarchitektur oder das Endokard zu schädigen [68].

Khargi et al publizierte 2005 eine Metaanalyse, die eine Ablation mit alternativen Energiequellen der klassischen Maze III Operation von Cox gegenüberstellt. 48 Studien wurden in die Analyse mit insgesamt 3832 Patienten eingeschlossen, wobei an alternativen Energiequellen Radiofrequenz-, Mikrowellen- und Kryoenergie involviert wurden. Verglichen wurden 2279 Patienten, die eine „alternative“ Ablation erhielten mit 1553 Patienten, die nach dem Maze Konzept operiert wurden. In der ersten Gruppe (alternative Energieformen) lag die Erfolgsrate postoperativ für einen SR bei 78,3%, gegenüber 84,9% in der zweiten Gruppe (Cox Maze). Khargi begründet diesen Unterschied mit dem jüngeren Alter der Patienten in der „cut and sew“ Gruppe und dem häufigeren Auftreten von paroxysmalen AF und alleinigem AF in diesem Kollektiv. Unter Berücksichtigung dieser Fakten kann er keinen signifikanten Unterschied bezüglich eines postoperativen SR zwischen der Cox Maze Gruppe und den alternativen Energieformen feststellen.

Abschließend sollen die Vorteile einer Ablation mit hochfrequentem Ultraschall dargelegt werden. Wie bereits an früherer Stelle erwähnt ist die HIFU Ablation ein

äußerst sicheres und risikoarmes Verfahren ohne Komplikationen, die mit der Anwendung des Systems in Verbindung stehen; ebenso traten keine postoperativen Komplikationen auf, was sich ebenfalls durch unsere Erfahrungen bestätigen lässt.

Das Epicor Gerät ist in der Lage sehr schnell reproduzierbare, kontinuierliche und vor allem transmurale Läsionen um den linken Vorhof zu erzeugen. Die epikardiale Anwendung bringt gleich mehrere positive Eigenschaften mit sich. So ist keine Atriotomie notwendig und der Ablationsvorgang kann am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Daher ist die HIFU Ablation eine ideale Behandlungsoption für Patienten die eine Bypass Operation – auch am schlagenden Herzen- oder einen Eingriff an der Aortenklappe benötigen. Die kardiopulmonale Bypass Zeit und Klemmzeit der Aorta wird durch die Vorhofablation nicht verlängert. Weiterhin muss das epikardiale Fett vor dem Start des Ablationsvorgangs nicht reseziert werden. Aufgrund der schwachen Interaktion zwischen akustischer Energie und Blut, ist eine Ablation von Gewebe, das sich in direkter Nachbarschaft zu den Koronararterien befindet, bedenkenlos ohne Schädigung der umliegenden Gefäße möglich. Ultraschall wird vom Myokard um das 30-fache mehr absorbiert als von einer viskösen Flüssigkeit wie beispielsweise Blut und somit wird das Gewebe um ein vielfaches mehr erhitzt. Zudem führt der Blutfluss in den Koronarien zu einer schützenden Kühlung des Endothels [50].

4.4. Prädiktive Faktoren

Ziel unserer Studie war nicht nur die Effektivität und Sicherheit des Epicor Systems zu evaluieren, sondern auch die prädiktiven Faktoren, die zu einer erfolgreichen Ablation führen herauszuarbeiten.

Die präoperative Größe des linken Vorhofs stellte sich in unserem Patientenkollektiv als stärkster Indikator für den Erfolg oder das Misslingen der HIFU Ablation heraus. Patienten mit einem echokardiographisch ermittelten Durchmesser des linken Vorhofs < 50 mm zeigten nach 12 Monaten in 77% der Fälle einen Sinusrhythmus, während sich bei einem Vorhofdurchmesser > 50 mm lediglich 41% der Patienten im SR befanden. Es lässt sich also festhalten, je größer der präoperative Durchmesser des linken Vorhofs umso geringer die Wahrscheinlichkeit einer Erfolg versprechenden Konversion in den Sinusrhythmus. Eine mögliche Ursache stellt das oben beschriebene Remodeling und die damit verbundene Dilatation des Vorhofs dar. Zudem könnten die Foci, die für das Auftreten von AF verantwortlich gemacht

werden, eine Rolle spielen; bei großen Vorhöfen könnten sie ihren Ursprung eher im linken Vorhof als in den Pulmonalvenen haben [69].

Wie auch in der Literatur beschrieben ist paroxysmales AF mit ausgezeichneten Erfolgsraten hinsichtlich der Erlangung eines postoperativen Sinusrhythmus verbunden. Ein mögliches Problem hierbei könnten asymptotische Episoden von AF sein, die im Rahmen der Nachuntersuchung eventuell unentdeckt bleiben. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden sollte über den Einsatz von Eventrekordern bei Patienten, die eine Ablation von AF erhalten nachgedacht werden.

Einige Studien zeigen, dass die präoperative Dauer des AF ausschlaggebend für den Erfolg der Ablation bzw. eine Konversion in einen Sinusrhythmus ist; d.h. mit zunehmender Dauer von AF sinkt die Wahrscheinlichkeit eine erfolgreiche Rhythmisierung dauerhaft zu erreichen [50, 70, 71]. Über einen längeren Zeitraum bestehendes AF führt zu einem elektrischen Remodeling und damit verbunden zu einer Dilatation des Vorhofs, einem Verlust von Muskelmasse und schließlich zu einem fibrotischen Umbau des atrialen Myokards. Daher soll ein bereits lang bestehendes AF hinsichtlich einer SR-Konversion ungünstig sein. Jedoch lassen sich diese Beobachtungen durch unsere Studie nicht bestätigen; es konnten keine Rückschlüsse auf den Erfolg der Methode anhand der Dauer des AF gezogen werden. Ein mögliches Problem stellte zum einen dar, verlässlich den genauen Zeitraum des bestehenden AF anamnestisch zu eruieren; zum anderen birgt das Auftreten von asymptomatischem AF eine weitere Fehlerquelle.

Anhand der Größe des UltraCinch Zubehörs konnten wir im Gegensatz zu Groh et al. keine prädiktive Aussage bezüglich des Erfolgs der Ablation treffen. Die Größe des Cinch Geräts korrelierte nicht mit dem präoperativ mittels Echokardiographie gemessenen Durchmesser des linken Vorhofs. Das kann zum einen durch die individuellen Messgewohnheiten der verschiedenen Untersucher und zum anderen durch die unterschiedliche Anatomie des linken Vorhofs eines jeden Patienten begründet sein. Zudem wird der Vorhof echokardiographisch in sagittaler Ebene vermessen, während der UltraCinch intraoperativ in transversaler Ebene um den linken Vorhof platziert wird.

4.5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die HIFU Ablation mit dem Epicor System begleitend zu kardiochirurgischen Eingriffen eine sehr sichere Methode ist. Sie ist ein schnelles, risikoarmes und ohne Komplikationen behaftetes Verfahren in der chirurgischen Therapie des AF und vereinigt alle Vorteile der linksatrialen epikardialen Ablation.

Eine Ablation mittels HIFU stellt sowohl bei isolierten Klappeneingriffen und Bypassoperationen mit oder ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine als auch bei komplexen kombinierten Eingriffen eine sinnvolle Behandlungsoption dar. Ganz besonders Patienten mit unbehandeltem präoperativem AF profitieren. Dieser Umstand ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, vor allem bei jenen Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen. Daher ist die Ablation des AF in Verbindung mit kardiochirurgischen Eingriffen ein effektives Verfahren Komplikationen diesbezüglich auszuschalten.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die primäre Diagnose, die Größe des linken Vorhofs präoperativ sowie die Art des AF Einfluss auf eine erfolgreiche Konversion in den Sinusrhythmus nehmen. Anhand dieser Variablen kann präoperativ eine Selektion der Patienten erfolgen, welche durch das Ablationsverfahren einen persönlichen und gesundheitlichen Benefit erzielen.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Mit zunehmendem Lebensalter steigt sowohl Inzidenz als auch Prävalenz von AF. AF birgt ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Herzinsuffizienz und hat außerdem eine erhöhte Mortalität zur Folge. Im Zuge des demographischen Wandels treten daher gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Konsequenzen mehr und mehr in den Vordergrund. Einer sicheren und effektiven kurativen Therapie von AF kommt daher große Bedeutung zu.

Von Januar 2007 bis Juni 2008 wurden insgesamt 110 Patienten mit Vorhofflimmern in die prospektive Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine herzchirurgische Operation durchgeführt, zusätzlich erfolgte eine linksatriale epikardiale Ablation mittels Ultraschall (HIFU). Primären Anlass zur Operation gab in 41% ein Aortenklappenitium, in 37% eine Koronare Herzerkrankung und in 18% ein Mitralklappenitium. Bei 29% der Patienten bestand präoperativ paroxysmales, bei 31% persistierendes und bei 39% permanentes Vorhofflimmern. Die präoperative Größe des linken Vorhofs betrug im Durchschnitt 50 mm. Postoperativ erhielt jeder Patient eine Therapie mit Amiodaron und Marcumar® für mindestens 6 Monate. Nach 6 und 12 Monaten erfolgte eine Nachuntersuchung, bei der jeweils neben der Anamnese eine Echokardiographie und ein EKG durchgeführt wurden.

Bei allen Patienten wurde der Ablationsvorgang mit dem Epicor-Gerät problemlos durchgeführt. Bei keinem der 110 Patienten traten Komplikationen auf, die auf das HIFU-Gerät oder den Ablationsvorgang an sich zurückzuführen waren. Bei vier Patienten musste postoperativ ein permanenter Herzschrittmacher implantiert werden. Eine zusätzliche Ablationslinie mit dem UltraWand Zubehör wurde in 82 Fällen appliziert. Insgesamt befanden sich nach 6 Monaten 56,3% der abladierten Patienten im Sinusrhythmus, nach 12 Monaten waren es 61,1%. Patienten mit paroxysmalen AF zeigen nach 12 Monaten signifikant häufiger Sinusrhythmus (100%) als Patienten mit persistierendem oder permanentem AF. Des Weiteren wurde bei isolierten herzchirurgischen Eingriffen (ACVB oder AKE) im Gegensatz zu Kombinationseingriffen nach 12 Monaten signifikant häufiger Sinusrhythmus beobachtet ($p = 0,005$). Eine weitere Rolle für eine erfolgreiche Ablation spielt die präoperative Größe des linken Vorhofs. Patienten mit einem Durchmesser des linken Vorhofs < 50 mm zeigen nach 12 Monaten in 77% der Fälle Sinusrhythmus.

Eine Ablation mit dem Epicor System, das sich hochfrequenten Ultraschall zu Nutze macht, hat sich als sichere, schnelle und komplikationsarme Methode herausgestellt, zusätzlich zu offenen herzchirurgischen Eingriffen. In unserer Studienpopulation fiel insgesamt eine geringere Konversionsrate in den Sinusrhythmus auf als in vergleichbaren Studien anderer Autoren. Eine mögliche Ursache könnte der kleinere Anteil an isolierten Mitralklappeneingriffen in unserem Kollektiv sein. Als präoperative Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Ablation haben sich die primäre Diagnose, die Größe des linken Vorhofs und die Art des Vorhofflimmerns herauskristallisiert.

6. Literaturverzeichnis

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *JCC* 2006;48: 149-246
 2. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 1603-5
 3. Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Europace* 2004;5:20-9
 4. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachymyopathy: mechanisms and clinical implication. *PACE* 1996;19:95-106
 5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5
 6. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455– 61.
 7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6
 8. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4
 9. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96
 10. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *JACC* 2000;35:1628-37
-

11. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, et al. Incidence, predictive factors and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000;118:914-22
 12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8
 13. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22
 14. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163-9
 15. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62
 16. Neuzner J, Pitschner HF, Vorhofflimmern Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie, 2. Auflage, Darmstadt 2007
 17. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-82
 18. The AFFIRM investigators. Quality of life in atrial fibrillation: The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:112-20
 19. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028-35
 20. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722-7
 21. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecaïnide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58:496-8
-

22. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94
 23. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33
 24. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40
 25. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6
 26. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. *Chest* 2004;126:476-86
 27. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57
 28. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-63.
 29. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five-year experience with the maze procedure of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;56(4):814-23
 30. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5
-

31. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N-9N
 32. Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1253-66
 33. Crystal E, Healey J, Connolly SJ. Atrial fibrillation after cardiac surgery: update on the evidence on the available prophylactic interventions. *Cardiac Electrophysiol Review* 2003;7:189-92
 34. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49
 35. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501-11
 36. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80(3):373-80
 37. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al. Combined sino-atrial node atrioventricular isolation: A surgical alternative to HIS bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985;72:220
 38. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70
 39. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569-83.
 40. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;56:814-24
-

41. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8½ -year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;224:267-73
 42. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-65
 43. Ad N, Cox JL. Stroke prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;12:56-62
 44. Patwardhan AM, Dave HH, Tamhane AA, et al. Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:627-33
 45. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66
 46. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5.
 47. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM III, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1822-8.
 48. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D III. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:25-9.
 49. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:30-7.
-

50. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: Results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803-9
 51. Pasic M, Bergs P, Müller P et al. Intraoperative Radiofrequency Maze Ablation for Atrial Fibrillation: The Berlin Modification. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1484-91
 52. Williams M, Stewart J, Bolling S et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Using Radiofrequency Energy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1939-44
 53. Mohr F, Fabricius A, Falk V et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: Short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:919-27
 54. Raman J, Ishikawa S, Storer M et al. Surgical radiofrequency ablation of both atria for atrial fibrillation: Results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1357-66
 55. Sie H, Beukema W, Elvan A et al. Long-Term Results of Irrigated Radiofrequency Modified Maze Procedure in 200 Patients with Concomitant Cardiac Surgery: Six Years Experience. *Ann Thorac Surg* 2004;77:512-7
 56. Benussi S, Nascimbene S, Calori G et al. Surgical Ablation of atrial fibrillation with a novel bipolar radiofrequency device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:491-7
 57. Doll N, Kiaii B, Fabricius A et al. Intraoperative Left Atrial Ablation (for Atrial Fibrillation) Using a New Argon Cryocatheter: Early Clinical Experience. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1711-5
 58. Mack C, Milla F, Ko W et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Using Argon-Based Cryoablation During Concomitant Cardiac Procedures. *Circulation* 2005;112;I-1-I-6
 59. Knaut M, Tugtekin S, Jung F et al. Microwave ablation for the surgical treatment of permanent atrial fibrillation – a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:742-6
-

-
60. Kabbani S, Murad G, Jamil H et al. Ablation of Atrial Fibrillation Using Microwave Energy – Early Experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:247-50
 61. Groh M, Binns O, Burton H et al. Ultrasonic cardiac ablation of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery: long-term clinical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1978-83
 62. Khan MN, Jaïs P, Cummings J et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85
 63. Groh M, Binns O, Burton H et al. Epicardial Ultrasonic Ablation of Atrial Fibrillation During Concomitant Cardiac Surgery Is a Valid Option in Patients With Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2008;118:S78-S82
 64. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation: IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:584-92
 65. Aktas M, Daubert J, Hall B. Surgical atrial fibrillation ablation: A review of contemporary techniques and energy sources. *Cardiology Journal* 2008;15:87-94
 66. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK et al. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:475-80
 67. Accord RE, van Suylen RJ, van Brakel TJ et al. Post-mortem histologic evaluation of microwave lesions after epikardial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:881-7
 68. Williams MR, Casher J, Russo MJ et al. Laser energy source in surgical atrial fibrillation ablation: preclinical experience. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2260-4
 69. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:1381-7
-

70. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1653-60
71. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:104-11
-

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Michael Hilker, für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Herrn Professor Dr. Christof Schmid danke ich für die Möglichkeit die Dissertation an seiner Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie zu verfassen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Simon Schopka, bedanken, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und wesentlich durch seine Ideen und Anregungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Sehr dankbar bin ich auch für die zügige und konstruktive Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Danken möchte ich des weiteren Frau Karin Hollnberger für die tatkräftige Hilfe und Herrn Helmut Egerer für seinen Beitrag zur graphischen Gestaltung.

Abschließend danke ich vielmals meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung und Geduld.
