

Aus der Sana Herzchirurgie Stuttgart

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**Chirurgische endoskopische Ablation des isolierten
Vorhofflimmerns- 5-Jahres Ergebnisse einer
„single-center“- Studie**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Leschke, Sophie Clara

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Doll

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Müller

Tag der Disputation: 17.06.2020

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1. Ziel der Arbeit	1
1.2 Vorhofflimmern	2
1.2.1. Demographie des Vorhofflimmerns.....	2
1.2.2. Klassifikation des Vorhofflimmerns	4
1.2.3. Pathomechanismen des Vorhofflimmerns	6
1.2.4. Risikostratifizierung des Vorhofflimmerns	10
1.2.5. Diagnostik des Vorhofflimmerns	13
1.2.6. Medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns.....	17
1.2.7. Kardioversion	20
1.2.8. Interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns.....	21
1.3. Chirurgische Therapieverfahren	25
1.3.1. Chirurgische Therapie.....	25
1.3.2. Endokardiale Ablation	27
1.3.3. Epikardiale Ablation	29
1.3.4. Technische Aspekte der endoskopischen Ablationsmethode.....	31
1.3.5 Interdisziplinäre Behandlungsstrategien des langanhaltenden Vorhofflimmerns	33
2. Fragestellung	35
3. Material und Methoden	35
3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	35
3.2. Operationstechnik.....	37
3.3. Peri- und postoperatives Follow-up	39
3.4. Definition von peri- und postoperativen Komplikationen („major and minor clinical events“)	41
3.4. Statistik	42
4. Ergebnisse	43
4.1. Demographische Daten	43
4.2. Operationsstrategie	45
4.3. Perioperative Komplikationen	46

4.4. „Intention to treat“-Analyse	49
4.5. Langzeit-Ergebnisse	49
5. Diskussion	54
5.1. Effektivität und Erfolgsraten der chirurgischen Ablation	54
5.2. Komplikationsraten	58
5.3. Lebensqualität	60
5.4. Elektrophysiologische Strategie der chirurgischen epikardialen Ablation	62
5.5. Erste multizentrische Studiendaten der chirurgischen epikardialen Ablation und ihre Einordnung in die aktuellen Leitlinien	64
5.6. Zukünftige Entwicklungen in der interventionellen und chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns.....	67
5.7. Limitationen der Studie	68
5.8. Schlussfolgerung	70
6. Zusammenfassung.....	72
7. Anhang	74
7.1. Abbildungsverzeichnis	74
7.2. Tabellenverzeichnis	74
8. Erklärung zum Eigenanteil	75
9. Danksagung	76
10. Literaturverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis:

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AHRE	atrial high rate episode
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CFAE	complex fractionated atrial electrograms
d.h.	das heißt
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii (und andere)
HFS	Hochfrequenzstrom
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PVI	Pulmonalvenenisolation
s.	siehe
sog.	sogenannt(e/n)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch-ischämische Attacke

u.a.	unter anderem
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Ziel der Arbeit

Das Vorhofflimmern stellt in der modernen Kardiologie eine zunehmende Krankheitsbelastung und Herausforderung dar. Patienten mit Vorhofflimmern sind häufig hochsymptomatisch, in ihrer Belastbarkeit eingeschränkt und weisen eine reduzierte kardiovaskuläre Prognose auf. Deswegen zielen klinische und wissenschaftliche Anstrengungen verstärkt auf eine wirksame Prävention, aber auch auf erfolgreiche Therapie eines manifesten Vorhofflimmerns ab.

Zu diesen therapeutischen Bemühungen in der Behandlung des Vorhofflimmerns zählen medikamentöse, sog. antiarrhythmische Therapiekonzepte, interventionelle Katheterablationen, aber bewährte chirurgische Therapiestrategien, die in den letzten 10 Jahren weiterentwickelt wurden und heute als epikardiale komplett endoskopische minimalinvasive Therapieform angeboten werden kann. Diese chirurgischen epikardialen Ablationsstrategien konnten erfolgreich alternativ als „stand-alone“-Verfahren und in Ergänzung zu den interventionellen Ablationstechniken etabliert werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die mit dieser chirurgisch epikardialen Ablationstechnik bei Patienten mit hochsymptomatischem Vorhofflimmern erzielten 5-Jahres-Langzeitdaten eines herzchirurgischen Zentrums, der Sana Herzchirurgie Stuttgart, erstmals zu beschreiben und im Kontext mit den bisher erzielten Daten zu diskutieren.

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1. Demographie des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern ist die mit Abstand häufigste relevante Herzrhythmusstörung mit einer Prävalenz von bis zu 2 % in der Bevölkerung (Chugh et al., 2014). Die Dunkelziffer an bisher nicht erkanntem Vorhofflimmern ist sehr groß. So stellt die frühzeitige Erkennung des Vorhofflimmerns eine große diagnostische Herausforderung dar, da bis zu einem Drittel der Patienten klinisch asymptomatisch sind.

Am Anfang präsentiert sich das Vorhofflimmern sehr häufig als paroxysmales Vorhofflimmern mit kurzen Episoden und einer in der Regel bestehenden Progressionsneigung zu immer häufigeren und länger anhaltenden Episoden, sodass ein persistierendes und letztendlich permanentes, irreversibles Vorhofflimmern resultieren kann (Kirchhof et al., 2016, Charitos et al., 2014).

Aufgrund der demographischen Entwicklung einer älter werdenden Bevölkerung ist mit einer deutlichen Zunahme der altersabhängigen Prävalenz zu rechnen.

In einer amerikanischen Bevölkerungsanalyse zeigt sich zukünftig eine bedrohliche Zunahme der Prävalenz des Vorhofflimmerns (Go et al., 2001).

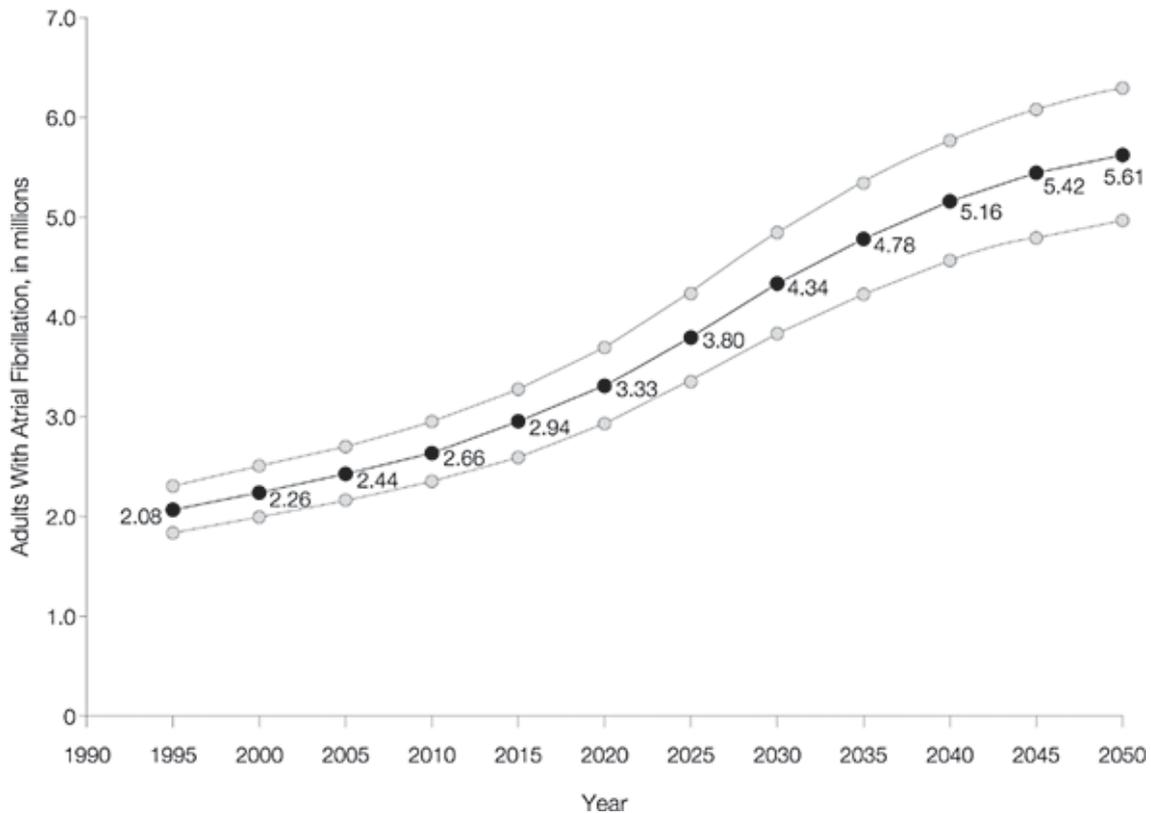


Abbildung 1: Zunahme der Prävalenz des Vorhofflimmerns in einer amerikanischen Bevölkerungsstudie

So beträgt die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 55-59 Jahren in einer großen europäischen Bevölkerungsstatistik 0,7%, wohingegen 85-jährige in bis zu 17,8% ein Vorhofflimmern aufweisen. Das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, betrug in diesem europäischen Patientenkollektiv im Alter von 55 Jahren bei männlichen Patienten bis zu 23,8% und bei Patientinnen bis zu 22,2% (Heeringa et al., 2006). Allein in der Bundesrepublik wird mit einer Anzahl von bis zu 2 Millionen Patienten mit Vorhofflimmern gerechnet (Schnabel et al., 2012).

Vorhofflimmern birgt ein 5-fach höheres Risiko eines Schlaganfalls. So werden bis zu 30% aller Schlaganfälle auf ein Vorhofflimmern infolge einer kardialen Embolie zurückgeführt (Wolf et al., 1991). Neben dem erhöhten Schlaganfallrisiko ist Vorhofflimmern durch eine erhöhte Rate an Todesfällen, Herzinsuffizienz, weiteren thromboembolischen Komplikationen,

Krankenhausaufenthalt, aber auch durch eine eingeschränkte Lebensqualität und eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit gekennzeichnet (Kirchhof et al., 2016, Benjamin et al., 1998, Andersson et al., 2013). Dadurch ist Vorhofflimmern prognoserelevant und zeichnet sich durch eine nach verschiedenen Statistiken jährliche Prävalenz der Todesraten im Bereich von 1,6 bis 4,2% aus (Kirchhof et al., 2007, Wyse et al., 2002).

Vorhofflimmern ist typischerweise mit verschiedenen klinischen Komorbiditäten und kardialen Faktoren verknüpft. Neben dem Alter sind speziell kardiale Erkrankungen, wie die Herzinsuffizienz, die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung, aber auch der Diabetes mellitus, die Adipositas, die Schilddrüsenüberfunktion, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und die chronische Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Vorhofflimmern assoziiert (Kirchhof et al., 2016).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung jeglicher Demenzformen möglicherweise infolge klinisch stummer zerebraler Mikroembolien aber auch einer mikrovaskulären Dysfunktion (Bunch et al., 2010, Diener et al., 2019).

1.2.2. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Man unterscheidet symptomatisches und asymptomatisches Vorhofflimmern (Xiong et al., 2015). Nicht selten kommt es vor, dass Vorhofflimmern lange unbemerkt bleibt und erst durch eine klinische Komplikation, wie z.B. einen zerebralen Insult, diagnostiziert wird.

Weiterhin lässt sich das Vorhofflimmern klinisch anhand der Dauer des Auftretens – von erstmalig diagnostiziertem bis permanentem Vorhofflimmern– sowie über die mit Vorhofflimmern-assoziierten Symptome, einteilen.

Bei Patienten, die sich zum ersten Mal mit Vorhofflimmern vorstellen, wird von einem erstmalig diagnostizierten Vorhofflimmern gesprochen. Paroxysmales Vorhofflimmern wird als eine sich binnen 48 Stunden bis maximal sieben Tagen selbst-terminierende Arrhythmie beschrieben. Wenn diese Faktoren nicht mehr

gegeben sind und das Vorhofflimmern einen Zeitraum von sieben Tagen überschreitet oder nur durch eine elektrische Kardioversion oder medikamentöse Konversion durchbrochen werden kann, spricht man von persistierendem Vorhofflimmern, das bei einem Auftreten von mehr als einem Jahr als langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet wird.

Länger bestehendes Vorhofflimmern, das sich durch die mechanischen und elektrischen Umbauvorgänge am Herzen zu einer therapierefraktären Erkrankung entwickelt hat, wird als permanentes Vorhofflimmern bezeichnet. Ein permanentes Vorhofflimmern kann weder medikamentös noch interventionell in einen Sinusrhythmus konvertiert werden (Kirchhof et al., 2016, Kirchhof et al., 2007).

Aus klinischer Sicht ist wichtig, dass das Risiko eines Schlaganfalls für die verschiedenen Formen des Vorhofflimmerns als gleichwertig eingestuft wird (Hart et al., 2000). Auch ein asymptomatisches Vorhofflimmern weist ein vergleichbar hohes Schlaganfallrisiko wie ein symptomatisches Vorhofflimmern auf (Flaker et al., 2005).

Die EHRA („European Heart Rhythm Association“) -Klassifizierung (Wynn et al., 2014) teilt das Vorhofflimmern anhand der mit Vorhofflimmern assoziierten Symptome ein und dient in der Klinik anhand der standardisierten Symptomatik zur Einschätzung einer Therapienotwendigkeit und zur klinischen Verlaufskontrolle des Vorhofflimmerns insbesondere nach therapeutischen Interventionen (Kirchhof et al., 2007, Kirchhof et al., 2012, Wynn et al., 2014).

Die EHRA-Klassifikation wird in Tabelle 1 beschrieben:

Tabelle 1: Die EHRA-Klassifikation

EHRA-Stadium	Klinische Charakteristik
I	Keine Symptome
II	Milde Symptome; Alltagsaktivitäten nicht beeinträchtigt
Ila	Leichte Beschwerden ohne Alltagsbeeinträchtigung
Ilb	Subjektiv störende Symptomatik
III	Starke Symptome; Alltagsaktivitäten beeinträchtigt
IV	Behindernde Symptome; Alltagsaktivitäten wird nicht mehr nachgekommen

1.2.3. Pathomechanismen des Vorhofflimmerns

Begünstigend für Vorhofflimmern wirken strukturelle Faktoren der Vorhofmuskulatur, wie Fibrosierungen unterschiedlicher Genese, aber auch Amyloideinlagerung und entzündliche Alterationen, ferner Zellnekrosen und Apoptosen, sowie Muskelhypertrophie und Veränderungen der „gap junctions“ und deren Bestandteile, die Connexine (Mary-Rabine et al., 1983, Vozzi et al., 1999).

Abzugrenzen von diesen sog. substratabhängigen Mechanismen sind funktionelle Trigger, wie u.a. ektope Aktivität in die Pulmonalvenen einstrahlender Muskelfasern (Haissaguerre et al., 1998). Ektope Foci sind zu ca 80% Pulmonalvenen assoziiert, können aber auch andere, seltenere Lokalisationen wie die obere Hohlvene, der Koronarsinus, das linke Herzohr oder die LA-Hinterwand aufweisen (Garrigue et al., 1998).

Anisotrope Leitungseigenschaften sich variabel überkreuzender Muskelfasern, vorwiegend im Pulmonalvenen Antrum, prädisponieren aufgrund inhomogener elektrophysiologischer Parameter, wie Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärität ebenfalls zu lokalen Reentrymechanismen und damit zu Vorhofflimmern

(Maesen et al., 2013). Während bei paroxysmalem Vorhofflimmern ektope Trigger im Vordergrund stehen, dominieren bei progressiven Formen von Vorhofflimmern substratabhängige Mechanismen (Nattel and Harada, 2014).

Die Vorhofflimmerarrhythmie bedingt eine chaotische, irreguläre Aktivierung des Vorhofmyokards, welche mit einer Frequenz von 300 bis 600 elektrischen Erregungen pro Minute zur vollständig dyskoordinierten Kontraktion und faktisch zu einem mechanischen Stillstand der Vorhöfe führt (Nattel, 2002).

Auf zellulärer Ebene führt Vorhofflimmern zu einem verkürzten Aktionspotential mit sekundär verkürzter effektiver Refraktärperiode (Wijffels et al., 1995) mit konsekutiv vermindertem Calciumeinstrom und Hochregulation des Kaliumausstroms. Der verminderte Calciumeinstrom kommt durch eine erhöhte Aktivität von Proteinphosphatasen zustande, die zu einem verminderten Phosphorylierungsgrad und somit auch zu einer herabgesetzten Aktivität der Kanalproteine führt (Christ et al., 2004, Voigt et al., 2014, Voigt et al., 2012). Durch eine kompromittierte elektromechanische Kopplung resultiert eine reduzierte Kontraktilität auf Einzellzebene, während die Vorhöfe in toto aufgrund der chaotisch hochfrequenten Aktivierung mit dyskoordiniertem Kontraktionsablauf zum mechanischen Stillstand kommen. Diese potentiell reversible elektrische Alteration auf Ionenkanalebene erklärt auch das klinische Phänomen der transitorisch reduzierten Vorhofkontraktilität nach Rhythmisierung in einen Sinusrhythmus („atrial stunning“) (Manning et al., 1994).

Dem nach klinischen Erfahrungen oftmals progressiven Charakter des Vorhofflimmerns liegen zum einen das beschriebene elektrische Remodeling (Dobrev, 2006), als auch ein anatomisches Remodeling durch progrediente Fibrosierung zu Grunde (Dobrev et al., 2005).

Zusätzlich werden auch extrakardiale Trigger als Induktoren des Vorhofflimmerns diskutiert (Hobbs et al., 1999, Cranefield and Aronson). Als mögliche Faktoren können Stress, erhöhter Alkoholkonsum, Schlafentzug, eine erhöhte vagale und

sympathische Aktivität, aber auch Erkrankungen wie Lungenentzündung, Lungenembolie oder auch akute Herzerkrankungen, wie eine Myokarditis oder Perikarditis in Betracht kommen (Calkins et al., 2017). Sobald eine gewisse Expositionszeit einer dieser Triggermechanismen überschritten ist, kann das Vorhofflimmern auch nach Ausfall des Triggers weiter fortbestehen (Morillo et al., 1995).

Basierend auf dem Konzept der ektope Triggerung von Vorhofflimmern durch Pulmonalvenen assoziierte Foci zielen interventionell-elektrophysiologische Therapieansätze auf eine Verödung bzw. Ablation dieser elektrischen Foci ab. So konnten Haissaguerre und Mitarbeiter (Haissaguerre et al., 1998) belegen, dass ektope Foci im Bereich der Mündungen der Pulmonalvenen Vorhofflimmern auslösen können (s. Abbildung 2) und eine Radiofrequenzablation dieser elektrischen Foci zu einer Elimination des Vorhofflimmerns führen kann. Auf dieser Beobachtung beruht das Konzept der Pulmonalvenenisolation.

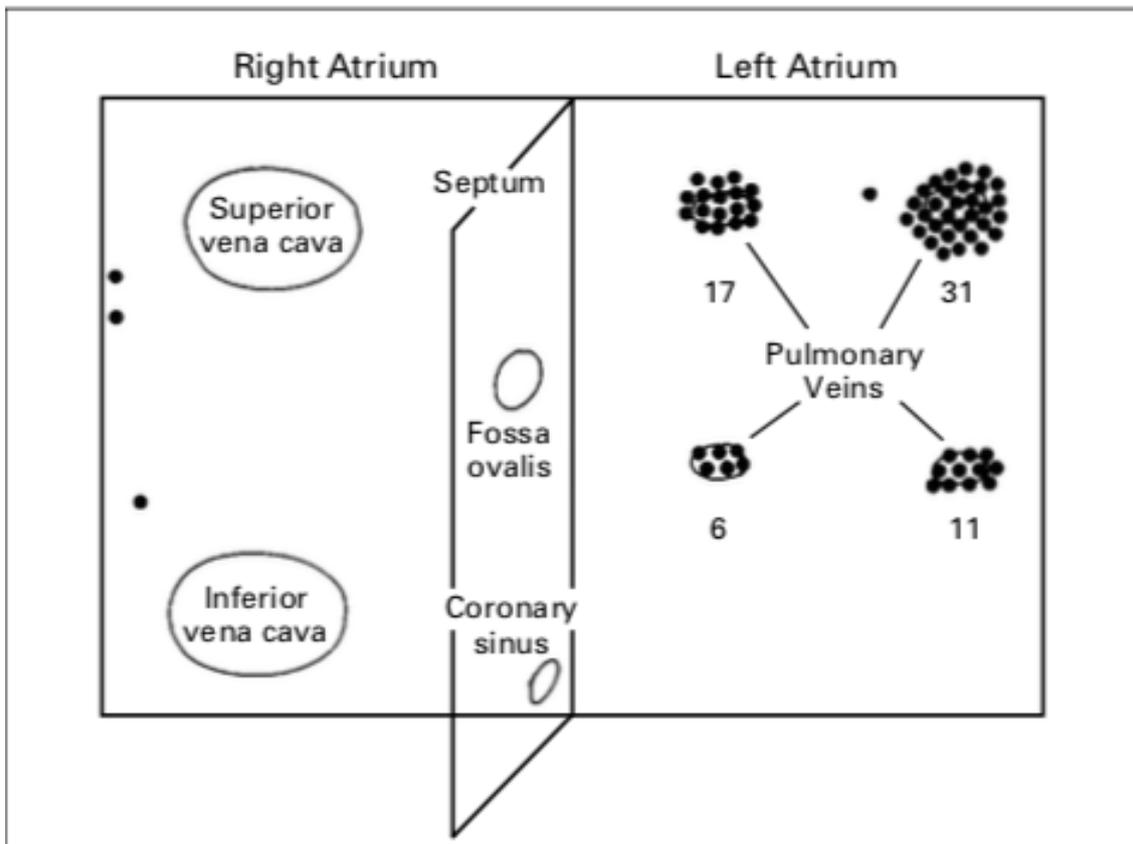


Abbildung 2: Darstellung der Vorhofflimmern-initiiierenden Foci überwiegend im Ostium der Pulmonalvenen

Eine andere, ältere Theorie beschreibt Vorhofflimmern als Resultat kontinuierlich entstehender elektrischer Wellen, über die sich Vorhofflimmern chaotisch ausbreitet und die das Vorhofmyokard durchlaufen (sog. Multiple Wavelet-Hypothese) (Moe and Abildskov, 1959).

Durch Blockade und Fusionen dieser elektrischen Wellen kann das Vorhofflimmern nach dieser Theorie unterdrückt werden, wohingegen diese multiplen elektrischen Wellen durch Reentry-Kreisläufe (Rotoren) das Vorhofflimmern weiter unterhalten können (Vaquero et al., 2008), wenn es nicht gelingt, eine ausreichende Suppression dieser Wellenfronten zu gewährleisten.

Darüber hinaus besteht eine genetische Disposition zu Vorhofflimmern, insbesondere bei familiären Formen eines frühzeitigen Auftretens von

Vorhofflimmern. So sind bereits verschiedene Genloci beschrieben, die mit einem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert sind (Oyen et al., 2012).

1.2.4. Risikostratifizierung des Vorhofflimmerns

Während des atrialen Fibrillierens kommt es zum mechanischen Stillstand der Vorhöfe, damit zu einem Ausfall der aktiven Vorhofkontraktion bei der diastolischen Füllung, so dass eine Verminderung des Blutflusses in den linken Ventrikel mit einer Abnahme des Herzzeitvolumen um 5-15% resultiert (Camm et al., 2010). Diese hämodynamische Verschlechterung kombiniert mit häufig tachyarrhythmischen Episoden kann bei Patienten subjektive Beschwerden, wie u.a. eine Leistungsminderung, Herzklopfen und Schwindelsymptome auslösen. Bei länger anhaltenden tachyarrhythmischen Phasen kann eine linksventrikuläre Kontraktionsstörung mit den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, einer sog. Tachykardiomyopathie, resultieren (Packer et al., 1986, Camm et al., 2010), bei der keine anderweitigen Ursachen einer kardialen Grunderkrankung nachweisbar sind und sich die linksventrikuläre Funktion nach Frequenznormalisierung und/oder Kardioversion in den Sinusrhythmus wieder normalisiert.

Die durch den Ausfall der geordneten Vorhofkontraktion bedingte Stase des Blutflusses begünstigt lokale Thrombenbildung insbesondere im linken Vorhofohr (Watson et al., 2009). Das Trabekelwerk im linken Vorhofohr stellt dabei einen weiteren Risikofaktor dar (Masci et al., 2018, Di Biase et al., 2012). Diese Thrombenbildung im linken Atrium bzw. bevorzugt im linken Vorhofohr führt zu einem signifikant erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen insbesondere eines embolischen Schlaganfalls (Stoddard et al., 1995).

Um das Risiko eines thromboembolischen Apoplex zu reduzieren, werden Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, mit oralen Antikoagulantien –früher in der Regel einem Cumarinderivat, heute bevorzugt mit den neuen oralen Antikoagulantien- behandelt (Hart et al., 2007, Ruff et al., 2014).

Zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos wird üblicherweise der CHA₂DS₂VASc-Score verwendet (Lip et al., 2010b). Der CHA₂DS₂VASc-Score (s. Tabelle 2) unterscheidet sich vom früher gebräuchlichen CHADS₂-Score durch eine noch differenziertere Risikostratifizierung, indem die bisherigen Risikoparameter Diabetes mellitus (1 Punkt), Alter über 75 Jahre (2 Punkte), Hypertonie (1 Punkt), Schlaganfall oder TIA (2 Punkte) oder Herzinsuffizienz (1 Punkt) des CHADS₂-Scores durch die Parameter Alter über 65 Jahre (1 Punkt), Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, AVK oder Carotisstenose (1 Punkt) und weibliches Geschlecht (1 Punkt) ergänzt wurden (Camm et al., 2010).

Tabelle 2: Risikostratifizierung des Vorhofflimmerns: Der CHA₂DS₂VASc-Score

	Risikofaktor	Score
C	Congestive Heart Failure/LV Dysfunction	1
H	Hypertension	1
A₂	Age ≥75	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65-75	1
Sc	Sex category (i.e. female sex)	1

Nach den aktuellen Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) sollen Männer mit einem CHA₂DS₂VASc-Score von 1 und Frauen mit einem CHA₂DS₂VASc-Score von 2 bevorzugt mit den neuen oralen Antikoagulantien behandelt bzw. antikoaguliert werden (Kirchhof et al., 2016). Registerdaten kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten im Alter unter 65 Jahren mit isoliertem Vorhofflimmern nur ein geringes Schlaganfallrisiko haben und demnach nicht antikoaguliert werden müssen (Olesen et al., 2011, Lip et al., 2015). Bei der Behandlung mit Antikoagulantien muss jeweils das individuelle

Blutungsrisiko des Patienten berücksichtigt werden (Kirchhof et al., 2016), das mit steigendem Alter des Patienten, erhöhter Blutdruckwerte und zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmer, wie Aspirin oder Clopidogrel deutlich ansteigt (Pisters et al., 2010).

Zur Einschätzung dieses Blutungsrisikos hat sich in der klinischen Praxis der HAS-BLED-Score durchgesetzt, der die oben beschriebenen Faktoren unter anderem berücksichtigt (Camm et al., 2010).

Da die neuen oralen Antikoagulantien, von denen mittlerweile vier Substanzen - Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban- zugelassen sind, ein geringeres Risiko schwerwiegender Blutungen, insbesondere einer Hirnblutung, bei demnach höherer therapeutischer Sicherheit aufweisen, werden diese Substanzen zunehmend eingesetzt, zumal im Gegensatz zur Cumarinbehandlung, z.B. Marcumar, keine Laborkontrollen zur Gerinnungseinstellung erforderlich sind. Bei einem vergleichsweise niedrigen Schlaganfallrisiko von jährlich 1-2% entsprechend einem CHA₂DS₂VASc- Score von 1 steigt dieses Risiko im Verlauf der Jahre kumulativ an, so dass bei den vergleichsweise geringen Blutungsraten der neuen oralen Antikoagulantien nach den Leitlinien bereits eine Antikoagulation bei einem CHA₂DS₂VASc- Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen empfohlen wird (Kirchhof et al., 2016).

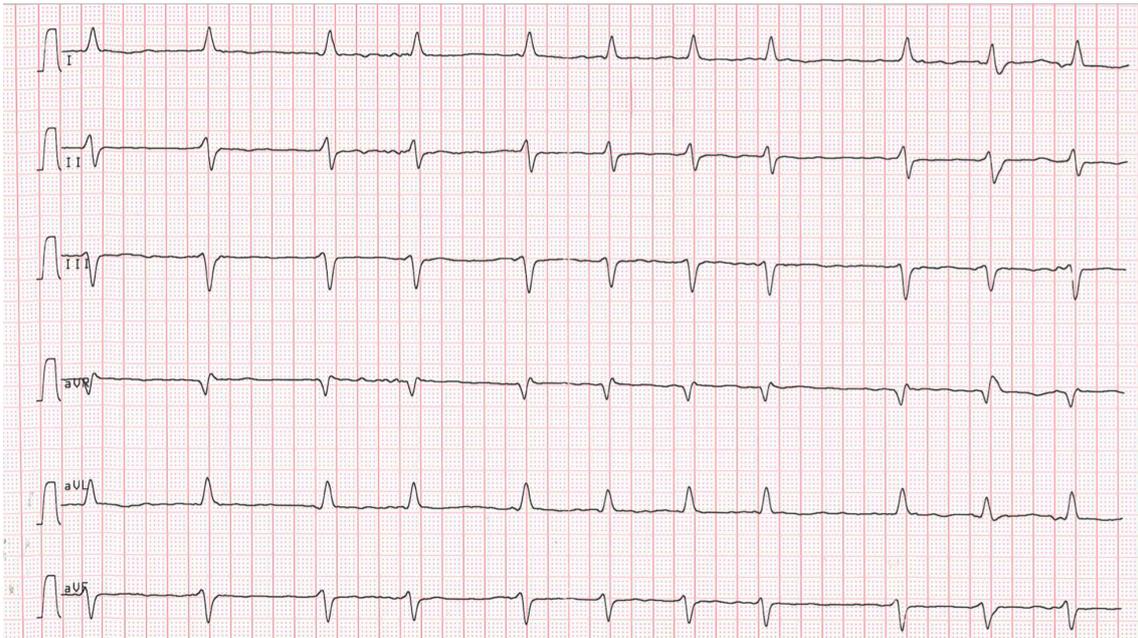
Die Tabelle 3 beschreibt die jährlichen prozentualen Schlaganfallraten anhand des CHA₂DS₂VASc- Score. So besteht bei einem CHA₂DS₂VASc- Score von 2 ein jährliches Schlaganfallrisiko von 2,2% welches kumulativ mit jedem Jahr um 2,2% ansteigt.

Tabelle 3: Jährliches Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHA₂DS₂VASc- Score (Camm et al., 2010, Lip et al., 2010a)

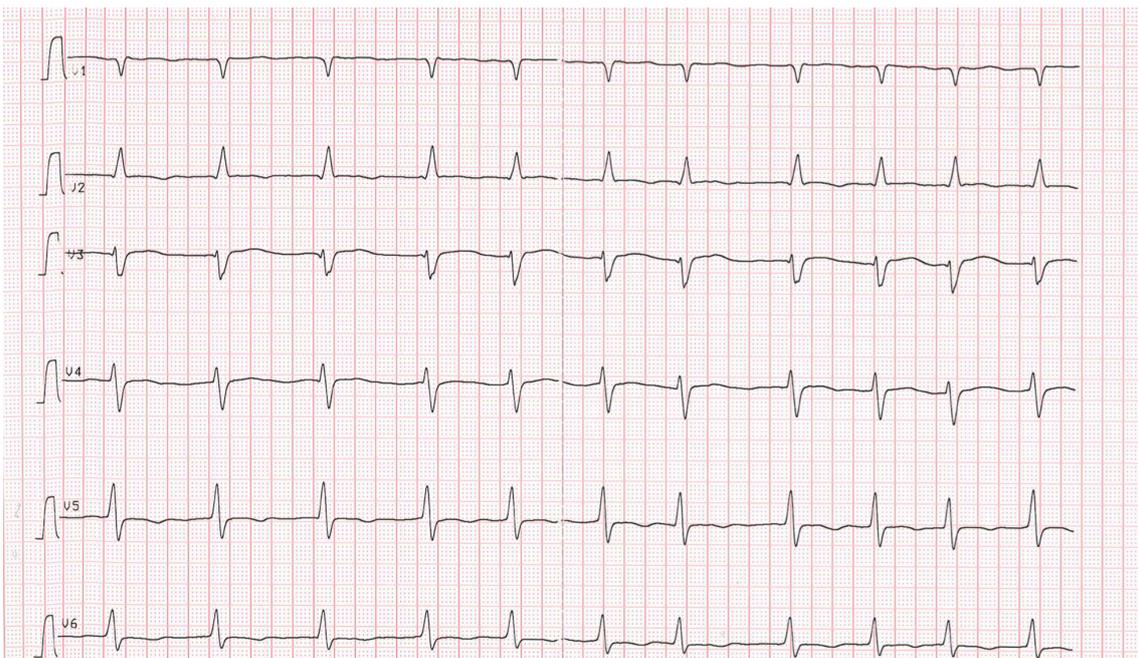
CHA ₂ DS ₂ VASc- Score	Patienten (N=7329)	Adjustierte Schlaganfallrate
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

1.2.5. Diagnostik des Vorhofflimmerns

Als Vorhofflimmern wird im Oberflächen-EKG ein unregelmäßiger RR-Zackenabstand mit einem Ausfall der geordneten Sinusknotenaktivität, d.h. einem Fehlen von koordinierten P-Wellen vor jedem QRS-Komplex, und einem Nachweis von Flimmerwellen in einer Frequenz von 300 bis 600 pro Minute definiert.



3.A.



3.B.

Abbildung 3: Vorhofflimmer-EKG

3.A.: Extremitätenableitungen, 3.B.: Brustwandableitungen

Die Flimmerwellen entsprechen ungeordneten elektrischen Vorhoferregungen, die in Abhängigkeit von der AV-Knoten-Überleitung im EKG als absolut arrhythmische QRS-Komplexe und somit unregelmäßige Ventrikelaktionen

imponieren. Es wird von einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern gesprochen (Kirchhof et al., 2016).

Für die Diagnose des Vorhofflimmerns wird eine 12-Kanal EKG-Aufzeichnung gefordert. Als Mindestdauer wird in der Regel eine Aufzeichnung eines unregelmäßigen Herzrhythmus von 30 Sekunden- beispielsweise in einem Rhythmusstreifen- vorausgesetzt (Hobbs et al., 2005, Kirchhof et al., 2016).

Bei subjektiven Herzpalpitationen und Arrhythmien kann ein 12-Kanal-EKG unmittelbar die Diagnose eines Vorhofflimmerns verifizieren.

Da das Vorhofflimmern häufig intermittierend oder paroxysmal, oft als asymptomatisches Vorhofflimmern in kurzen zeitlichen Episoden auftritt, ist eine zeitlich verlängerte EKG-Aufzeichnung in Form eines Langzeit-EKGs über 24 Stunden bis hin zu 7 Tagen in der Diagnosestellung des Vorhofflimmerns effektiver. Bei Verdacht eines Vorhofflimmerns, insbesondere bei einem möglicherweise embolischen Schlaganfall, wird heute die Implantation eines Ereignisrekorders- bzw „event-recorders“- zur Detektion des Vorhofflimmerns empfohlen, da aufgrund von Studien offenbar auch kurze Vorhofflimmerepisoden bereits ein erhöhtes Schlaganfallrisiko aufweisen (Camm et al., 2012). Mit der Implantation eines Ereignisrekorders- bzw „event-recorders“ mit einem speziellen Detektionsalgorithmus für Vorhofflimmern erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung eines vermuteten Vorhofflimmerns bei einem ischämischen Schlaganfall (Hindricks et al., 2010).

Die Verdachtsdiagnose des Vorhofflimmerns lässt sich auch aufgrund der Auswertung von modernen Schrittmacher- und Defibrillatorensystemen anhand der Dokumentation sog. AHRE („atrial high rate episodes“, sog. hochfrequente atriale Tachykardien) stellen. Diese hochfrequenten atrialen Tachykardien sind mit einem hohen Risiko eines manifesten Vorhofflimmerns, aber offenbar auch eines erhöhten Schlaganfallrisikos behaftet (Healey et al., 2012, Hindricks et al., 2010). Aber nicht alle Patienten mit AHRE entwickeln tatsächlich Vorhofflimmern. Interessanterweise wiesen Patienten mit einem embolischen Schlaganfall in den letzten vier Wochen vor dem Schlaganfall-Ereignis kaum AHRE auf, sodass der Nachweis von AHRE eher im Sinne eines Markers eines erhöhten

Schlaganfallrisikos gewertet wird (Brambatti et al., 2014). Deshalb empfehlen die aktuellen europäischen Leitlinien, dass Patienten mit AHRE zunächst durch EKG-Monitoring sorgfältig auf Vorhofflimmern untersucht werden, da bei diesen Patienten der individuelle Nutzen einer Antikoagulation noch nicht ausreichend geklärt ist und in aktuellen Studien untersucht wird. Momentan ist eine Antikoagulation nur bei Nachweis von Vorhofflimmern unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂VASc- Score empfohlen (Kirchhof et al., 2016).

Bei Verdacht bzw. Dokumentation eines Vorhofflimmerns wird an weiterführender Diagnostik eine konventionelle transthorakale Echokardiografie des Patienten empfohlen (Donal et al., 2016), um Aussagen über die Vorhofgröße, die Vorhofkontraktionen, eine möglicherweise vorliegende linksventrikuläre Funktionseinschränkung oder ein Mitral- oder Aortenklappenitium vornehmen zu können (Lang et al., 2015). Damit sind Aussagen zur Genese bzw. Pathologie des Vorhofflimmerns möglich.

Zum Ausschluss von linksatrialen Thromben, insbesondere im linken Vorhofohr, dient die transösophageale Echokardiografie, die eine weitaus detailliertere Beurteilung des linken Vorhofes aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft der Speiseröhre zu den Strukturen des Herzens erlaubt. Ein solcher Thrombenausschluss ist insbesondere bei geplanter Rhythmisierung des Vorhofflimmerns mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion, aber auch zur Diagnostik eines vermuteten thromboembolisch bedingten ischämischen Schlaganfalls erforderlich (Camm et al., 2010).

1.2.6. Medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns

Da sich Vorhofflimmern häufig als Tachyarrhythmia absoluta zeigt, ist die erste medikamentöse Therapiemaßnahme eine adäquate Bradykardisierung mit einer β -Blocker-Therapie auch zur Vermeidung einer rhythmogenen Herzinsuffizienz. Als nächste Behandlungsmaßnahme erfolgt eine antithrombotische Therapie zur Prävention eines Schlaganfalls mittels unfraktionierten Heparins oder niedermolekularen Heparins oder einer unmittelbaren Einleitung einer Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK). Im Fall einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) wird eine überlappende Heparinisierung gefordert, da die Einleitung einer Antikoagulation mit Marcumar zu einer vorübergehenden erhöhten Gerinnungsbereitschaft aufgrund einer kürzeren Halbwertszeit von Protein C und Protein S führt (Hirsh et al., 2001). Die antithrombotische Schlaganfallprävention orientiert sich grundsätzlich nach der Risikostratifizierung mittels des CHA₂DS₂-VASc-Score (s. Tabelle 2) (Kirchhof et al., 2016).

In der nächsten Behandlungsstufe muss die Frage geklärt werden, inwieweit im Management des Vorhofflimmerns lediglich eine Frequenzkontrolle oder eine Rhythmuskontrolle mittels einer medikamentösen oder elektrischen Überführung in den Sinusrhythmus angestrebt wird. Bei der Frequenzkontrolle wird eine ausreichende Frequenznormalisierung durch medikamentöse Reduktion der AV-Überleitung angestrebt, wobei dieses Konzept überwiegend bei Patienten mit asymptomatischem Vorhofflimmern und langanhaltend persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern durchgeführt wird, zumal bei der letzteren Gruppe die Wahrscheinlichkeit eines langfristig stabilen Sinusrhythmus selbst durch Maßnahmen wie eine interventionelle oder minimalinvasive operative Pulmonalvenenisolation sehr gering ist. Medikamentös werden Betablocker, Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Digitalis-Präparate eingesetzt (Kirchhof et al., 2016).

Nach der RACE-II-Studie hat sich eine Herzfrequenz unter 100 Schlägen pro Minute als Zielfrequenz für eine frequenzlimitierende Therapie als optimal herausgestellt (Van Gelder et al., 2010).

Demnach erfolgt die Wahl der Therapiestrategie neben der klinischen Beschwerdesymptomatik insbesondere auch nach der Wahrscheinlichkeit, einen stabilen Sinusrhythmus langfristig etablieren zu können. Darüber hinaus spielen weitere Faktoren, wie der Schweregrad der kardialen Grunderkrankung, die Dauer der Vorhofflimmeranamnese und die bereits eingesetzten therapeutischen Verfahren eine Rolle in der Abwägung der weiteren Behandlungsstrategie.

Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern, insbesondere auch symptomatischem Vorhofflimmern, speziell aber auch jüngere Patienten werden bevorzugt in den Sinusrhythmus durch eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion überführt. Zuvor müssen linksatriale Thromben mittels transösophagealer Echokardiografie ausgeschlossen werden. Für diese Patienten nach Kardioversion kann zusätzlich ein sog. Antiarrhythmikum zur Stabilisierung und langfristigen Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus verordnet werden. Da diese Medikamente selbst häufige Nebenwirkungen verursachen und auch nicht zuverlässig einen Sinusrhythmus aufrecht erhalten bzw. die natürliche Progressionsneigung des Vorhofflimmerns verhindern können (Jahangir et al., 2007), haben sich in den letzten Jahren zunehmend interventionelle oder chirurgische Therapiekonzepte zum Erhalt des Sinusrhythmus etabliert. Darüber hinaus profitieren insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion von einem interventionellen Vorgehen, da sich durch den Erhalt des Sinusrhythmus die linksventrikuläre Funktion häufig verbessert (Marrouche et al., 2018).

Vergleichende medikamentöse Studien, wie die AFFIRM- und RACE- Studie, zur Frage einer Rhythmus- versus Frequenzkontrolle haben bisher keinen Vorteil, insbesondere auch keine Mortalitätsreduktion durch eine rhythmuserhaltende medikamentöse Therapie, gezeigt (Wyse et al., 2002, Hagens et al., 2004).

Zur medikamentösen Rhythmuskontrolle nach Kardioversion werden bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern Betablocker, Klasse I- oder Klasse III- Antiarrhythmika oder Dronedaron nach den ESC-Leitlinien eingesetzt (Kirchhof et al., 2016). Dabei ist das Klasse III- Antiarrhythmikum Amiodaron mit Abstand die effektivste Substanz insbesondere auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ohne Mortalitätszunahme, wohingegen Klasse I- Antiarrhythmika aufgrund ihrer proarrhythmogenen Effekte insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit einer Mortalitätszunahme belastet sind (Freemantle et al., 2011). So darf Flecainid nicht bei einer koronaren Herzerkrankung mit eingeschränkter LVEF eingesetzt werden (Kirchhof et al., 2016). Grundsätzlich sollte Flecainid wegen des Risikos einer 1:1 Überleitung bei Vorhofflattern immer mit einem Betablocker kombiniert werden (Taylor et al., 2010).

Mit den Klasse IC- Substanzen Propafenon und Flecainid kann auch bei Patienten mit akuten Vorhofflimmerepisoden das Konzept „pill-in-the-pocket“ im Einzelfall diskutiert werden, wenn gewährleistet ist, dass unter klinischen Bedingungen und Monitorkontrolle eine medikamentöse Kardioversion mit den beiden Substanzen ohne proarrhythmogene Komplikationen möglich ist (Alboni et al., 2004).

Mit dem strukturell dem Amiodaron verwandten Dronedaron gelang es, in der ATHENA-Studie eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Hospitalisierung und Tod nachzuweisen (Hohnloser et al., 2009).

In der PALLAS-Studie wurde Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem Placebo-Präparat verglichen. Die Studie musste wegen eines Anstiegs kardiovaskulärer Ereignisse in der Dronedaron-Gruppe abgebrochen werden. Aufgrund dieser Studie ist die Indikation für Dronedaron auf Patienten mit normaler LVEF nach Kardioversion limitiert und darf nicht mehr bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, eingeschränkter LVEF und kardiovaskulärer Komorbidität eingesetzt werden (Camm et al., 2012, Connolly et al., 2011, Kober et al., 2008).

1.2.7. Kardioversion

Eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion wird im Fall einer Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Therapie angestrebt. Da bei der Kardioversion thromboembolische Komplikationen auftreten können, muss grundsätzlich bei einem über 48 Stunden hinaus bestehenden Vorhofflimmern eine transösophageale Echokardiografie zum Ausschluss linksatrialer Thromben leitliniengemäß vorgenommen werden (Kirchhof et al., 2016).

Da zeitliche Angaben über das Bestehen des Vorhofflimmerns von Patienten in der Regel nicht zuverlässig wegen der häufig asymptomatischen Vorhofflimmerepisoden sind, hat sich in der Praxis grundsätzlich die Durchführung einer transösophagealen Echokardiografie vor Kardioversion durchgesetzt. Alternativ zur transösophagealen Echokardiografie erlauben die Leitlinien auch eine mindestens drei wöchige Antikoagulationsdauer vor geplanter Kardioversion.

Aus praktischen Gründen hat sich die elektrische Kardioversion gegenüber einer medikamentösen Kardioversion in der Klinik durchgesetzt, da die elektrische Kardioversion effektiver ist, eine medikamentöse Konversion im Vergleich dazu eine geringere Effektivität, ferner ein höheres Risiko proarrhythmogener Effekte mit notwendiger, gegebenenfalls längerfristiger Rhythmusüberwachung aufweist.

1.2.8. Interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns

Grundsätzlich sollte eine Katheterablation des Vorhofflimmerns bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern trotz medikamentöser Therapie diskutiert werden. Dabei können die Symptome der Patienten anhand der EHRA Stadien-Klassifikation standardisiert zur Indikationsstellung berücksichtigt werden (Wynn et al., 2014).

Die Katheterablation wird nach den ESC-Leitlinien mit einer Klasse I und einem Evidenzgrad A bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie als rhythmuserhaltende Therapiestrategie aufgeführt (Kirchhof et al., 2016).

Bei der Indikation zur Katheterablation sollte neben der klinischen Symptomatik das Stadium des Vorhofflimmerns, die Größe des linken Vorhofes, die zugrundeliegende kardiale Erkrankung, aber auch der Patientenwunsch einfließen. Patienten mit einem lang anhaltend persistierendem oder sogar permanentem Vorhofflimmern sind im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern weniger geeignete Kandidaten für ein interventionelles Verfahren, da bei diesen Patienten meist aufgrund eines deutlich vergrößerten Vorhofes und der damit verbundenen strukturellen Veränderungen die kathetergestützten Interventionsergebnisse zum Erhalt eines stabilen Sinusrhythmus ungünstig ausfallen (Kagawa et al., 2019, Njoku et al., 2018).

Der Kathetereingriff in Form einer zirkumferentiellen Isolationsablation der Pulmonalvenen führt zum einen zur Elimination der ektopen Trigger, stellt andererseits aber auch eine Modulation und Suppression der sich vorwiegend im Antrum der Pulmonalvenen befindenden proarrhythmischen Mechanismen und Substrate dar. Ein additiver Wirkungseffekt beruht auf der durch eine Ablation erzielte transmurale Neuromodulation epikardial lokalisierter autonomer Ganglien und Plexus (Haissaguerre et al., 1998).

In der Entwicklung dieser Ablationsstrategie hat sich gezeigt, dass eine zirkumferentielle Anlage einer Ablationslinie um je beide lateralen und septalen Pulmonalvenen effektiver ist als die Anlage segmentaler Linien um die

Pulmonalvenen (Arentz et al., 2007). Darüberhinaus kann die zirkumferentielle Isolationsablation, die das Standardverfahren bei paroxysmalem Vorhofflimmern darstellt, durch zusätzliche Ablationslinien zur Substratmodulation und optimierten elektrischen Kompartimentierung des linken und ggf. auch rechten Vorhofes erweitert werden.

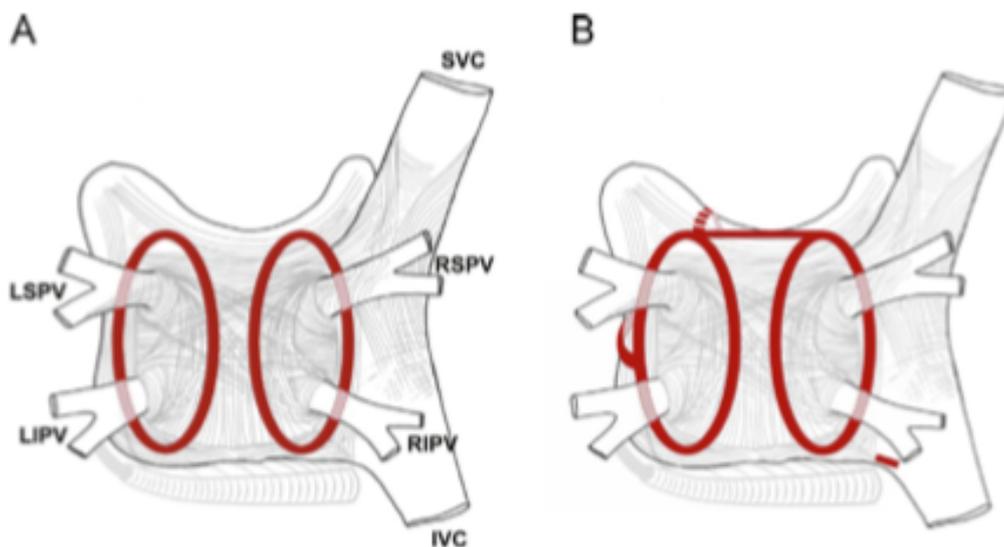


Abbildung 4: Typische zirkumferentielle Ablationslinien

A: um je beide laterale und septale Pulmonalvenen B: eine zusätzliche Dachlinie zwischen den oberen Pulmonalvenen (Calkins et al., 2017).

LSPV/LIPV: linke superiore/inferiore Pulmonalvene, RSPV/RIPV: rechte superiore/inferiore Pulmonalvene, SVC/IVC: superiore/inferiore Vena cava

In den meisten Zentren wird heute eine „Punkt für Punkt“ Ablation mit Hochfrequenzstrom (HFS) unter Verwendung eines elektroanatomischen 3-D-Mapping-Systems durchgeführt. Es gibt technologische Weiterentwicklungen von HFS-Katheter, die die Anpresskraft der Katheterspitze messen können, sowie Ballon-Systeme mit alternativen Energiequellen. Mithilfe der Messung der Anpresskraft kann die Effektivität und Sicherheit der Ablation optimiert werden.

In der „STAR AF II“- Studie wurden unterschiedliche Ablationsstrategien bei persistierendem Vorhofflimmern verglichen (Verma et al., 2015). Dabei wurde eine isolierte Pulmonalvenenisolation-Strategie mit einer Pulmonalvenenisolation mit zusätzlicher Ablation von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) und einer weiteren Pulmonalvenenisolation-Strategie mit Ablation weiterer linearer Ablationsläsionen verglichen. Es zeigte sich, dass durch die zusätzlichen fokalen CAFE-Ablationen und die Anlage von linearen Läsionen, die Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit sowie Ablationsdauer zunahmen, ohne dass die Erfolgsraten besser ausfielen als in der isolierten Pulmonalvenenisulations-Gruppe.

Die Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon beruht auf dem Prinzip, mit einer einzigen Applikation („single shot“) eine Lungenvene elektrisch zu isolieren (Chun et al., 2009). So soll der Kryoballon vor einer Pulmonalvene so positioniert werden, dass nach Anfrieren eine kreisförmige Läsion um die Pulmonalvene entsteht. Mit dieser Technik wurden Erfolgsraten von bis zu 80% eines Sinusrhythmus nach 1-2 Jahren Nachbeobachtungszeit bei paroxysmalem Vorhofflimmern beschrieben. (Furnkranz et al., 2014, Metzner et al., 2014, Di Giovanni et al., 2014)

In der Studie „FIRE and ICE“ wurde die Hochfrequenzstromablation unter Einsatz eines 3-D-Mapping-Systems mit der Kryoballon-Pulmonalvenenisolation verglichen (Kuck et al., 2016a). Nach 12 Monaten Nachbeobachtung waren hinsichtlich Rezidivraten von Vorhofflimmern im primären Endpunkt beide Kathetermodalitäten gleichwertig. In der Sekundäranalyse hinsichtlich Prozedurzeiten, Rehospitalisierung, Lebensqualität und erforderlichen elektrischen Rekardioversionen zeigte sich die Kryotechnik allerdings signifikant überlegen (Kuck et al., 2016b).

Die Katheterablation kann auch bei persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern insbesondere bei symptomatischen Patienten und Patienten mit eingeschränkter LVEF durchgeführt werden. Allerdings fallen die Ergebnisse im Gegensatz zu den guten Erfolgsaussichten bei paroxysmalem Vorhofflimmern von bis zu 80% Freiheit von Vorhofflimmern nach 5 Jahren

schlechter aus (Ouyang et al., 2010), sodass häufig nach der Erstprozedur ein Zweit- und ggf. Dritteingriff auch unter zusätzlichem Einsatz von Klasse I- oder Klasse III- Antiarrhythmika erforderlich werden. Ein signifikanter Überlebensvorteil durch Katheterablation von Vorhofflimmern im Vergleich zu optimierter konventioneller Therapie konnte erstmalig in der „Castle AF“-Studie für Patienten mit paroxysmalem bzw. persistierendem Vorhofflimmern und hochgradiger systolischer Dysfunktion demonstriert werden (Marrouche et al., 2018).

Untersuchungserfahrung und Anzahl der Katheterablationen pro Klinik und Untersucher haben einen deutlichen Einfluss auf die Komplikationsraten. Bei weniger als 25 Vorhofflimmerablationen pro Jahr pro Untersucher und weniger als 100 Vorhofflimmerablationen pro Jahr und Zentrum muss mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden (Deshmukh et al., 2013, Chen et al., 2015). Tödliche Komplikationen nach Vorhofflimmerablation sind sehr selten. So wurden Daten mit einer Häufigkeit innerhalb von 30 Tagen nach Ablation zwischen 0 und 0,8 % Prozent beschrieben (Deshmukh et al., 2013). Die häufigsten Ursachen für einen frühen Todesfall sind die Perikardtamponade und der Schlaganfall (Cappato et al., 2009). Weitere Komplikationen stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Ösophaguskomplikationen in Form einer Ösophagusfistel. Eine Tamponade kann durch Perforation im Rahmen der transseptalen Punktion, durch Perforationen des dünnwandigen Vorhofs durch Kathetermanipulation und zu hohem Anpressdruck auftreten. In der Regel gelingt es durch Perikardpunktion die Perikardtamponade zu beseitigen. Nach der Literatur ist eine herzchirurgische Intervention nach einer Perikardtamponade nur selten notwendig (Di Biase et al., 2014).

Eine zerebrale, aber auch koronare Durchblutungsstörung kann als Folge einer Embolisation von Luft oder Thromben während der Vorhofflimmerablation auftreten. Ein Schlaganfall bzw. eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) tritt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ablation auf. Zum Ausschluss von vorbestehenden linksatrialen Thromben ist Voraussetzung eine transösophageale Echokardiografie vor der Katheterablation.

Sehr häufig werden sog. stumme zerebrale Mikroinfarkte („silent cerebral events“) bei bis zu 45 % asymptomatischer Patienten mittels zerebraler MRT-Untersuchung nachgewiesen. Diese cerebralen Mikroinfarkte werden als Folge von kleinen Thromboembolien während der Vorhofflimmerablation gedeutet. Allerdings verschwinden diese Mikroinfarkte großteils bei späteren MRT-Untersuchungen (Deneke et al., 2015, Deneke et al., 2011).

Die häufigsten Komplikationen sind punktionsbedingte Leistenkomplikationen, wie Hämatome, Entwicklung eines Pseudoaneurysmas und eine arteriovenöse Fistel. Diese Gefäßkomplikationen werden durch die notwendige Antikoagulation durch Heparin oder eine orale Antikoagulation mit Marcumar oder den NOAKs begünstigt.

1.3. Chirurgische Therapieverfahren

1.3.1. Chirurgische Therapie

Neue operative Techniken auf dem Gebiet der Herzchirurgie haben weitere Behandlungsmöglichkeiten und chirurgische Verfahren als dritte Stufe der Therapie des Vorhofflimmerns etabliert. Ursprünglich war die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns ein Anfang der neunziger Jahre von JL Cox entwickelter operativer Eingriff (Cox et al., 1999, Cox et al., 1991). Dieses Konzept für die chirurgische Therapie entwickelten JL Cox und sein Elektrophysiologe R Schuessler an der Washington University School of Medicine (Cox et al., 1995). Wegen der hohen Invasivität dieses Eingriffes wurde diese operative Strategie nur bei Patienten mit hohem Leidensdruck und überwiegend begleitend zu einem Herzklappenersatz oder einer Revaskularisierung der Koronararterien bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt. Allerdings wird auch heute noch in einigen Ländern dieser invasive Eingriff als „stand-alone“ Therapie durchgeführt.

Zeitlich parallel dazu begann in Leipzig die Einführung der minimalinvasiven Mitralklappen- und später auch Trikuspidalklappenchirurgie (Seeburger et al.,

2008). Mit diesem minimalinvasiven Verfahren der Herzklappenchirurgie wurden auch die minimalinvasiven Konzepte der Rhythmuschirurgie integriert.

Die ersten chirurgischen Therapieansätze von William und später Guiraudon zielten auf eine elektrische Isolation zwischen den beiden Vorhöfen bzw. zwischen Sinusknoten und AV-Knoten im Rahmen einer sog. Korridor-Operation ab, indem auf diese Weise eine regelmäßige Überleitung auf das Ventrikelmyokard erzielt werden sollte (GM et al., 1985, Williams et al., 1980). Da außerhalb dieses Korridors die Vorhöfe jedoch weiterhin flimmerten, hat sich dieser operative Ansatz nicht bewährt.

Cox entwickelte analog der von Moe und Abildskov veröffentlichten Wellentheorie (Moe and Abildskov, 1959) seine bekannte MAZE- Prozedur, die durch spezielle Schnitt- und Nahttechniken in Form definierter Linien die beiden Vorhöfe fragmentiert. Cox erreichte mit diesem Operationsverfahren exzellente Ergebnisse unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns und publizierte Erfolgsraten von bis zu 95% eines stabilen Sinusrhythmus unter Erhalt der Vorhoffunktion (Cox et al., 1999, Weimar et al., 2012a). Dieses Verfahren erfordert allerdings den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, sodass es sich als isoliertes Verfahren aufgrund der operativen Invasivität nicht durchgesetzt hat, aber zum operativen Standard bei chirurgischen Klappenimplantationen und Koronarrevaskularisationen bei Vorhofflimmern zählt.

Durch Einsatz alternativer Energiequellen, wie bipolarer Radiofrequenz- oder Kryo-Energie (Williams et al., 2004), konnte die von Cox entwickelte Schnitt- und Nahttechnik, das sog. Cox-MAZE III- Verfahren, zum sog. Cox-MAZE IV-Verfahren weiterentwickelt und vereinfacht werden (Weimar et al., 2011).

In den letzten Jahren haben die Häufigkeit der chirurgischen Ablationen bei Vorhofflimmern und deren Erfolgsraten stetig zugenommen, sodass diese minimalinvasive Strategie bei Patienten mit isoliertem symptomatischem Vorhofflimmern immer häufiger diskutiert wird. Über eine minimalinvasive rechtslaterale Minithorakotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden dabei definierte Ablationslinien gezeichnet. Die Ergebnisse dieses

Verfahrens sind bei geringer nahezu vernachlässigbarer Rate an postoperativen Schlaganfällen und einer geringfügigen Mortalität in einzelnen erfahrenen herzchirurgischen Zentren mit den interventionellen Katheterablationstechniken vergleichbar (Weimar et al., 2011).

Eine weniger invasive Therapieoption ist die Entwicklung der Ablation am schlagenden Herzen durch einen endoskopischen Zugang.

1.3.2. Endokardiale Ablation

Mit dem Einsatz der alternativen Energiequellen, die die Schnitt- und Nahttechnik von Cox größtenteils abgelöst haben, eröffnete sich die Möglichkeit eines minimalinvasiven Zugangs (Williams et al., 2004). Diese „Minithorakotomie“ erfolgt über einen etwa 5 cm langen Schnitt rechts anterolateral. Da bei diesem Verfahren die Eröffnung des Vorhofes notwendig ist, wird durch Kanülierung der Leistengefäße das Herz für etwa 30-40 Minuten an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.

Das rechte „lesion-set“, das heißt die Ablationsstrategie am rechten Vorhof, wird am schlagenden Herzen an der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Durch einen Schnitt an der rechtsatrialen Vorhofwand kann eine cava-cavale Ablationslinie und eine weitere Linie bis zur Trikuspidalklappe gezogen werden.

Nach Gabe von kardioplegischen Lösungen und Herbeiführung des Herzstillstandes wird nach Eröffnung des linken Vorhofes dementsprechend die Ablationsstrategie im linken Vorhof, linke „lesion-set“, durchgeführt. Dazu gehören die Isolation der Lungenvenen, das Ziehen einer Isthmuslinie zum Mitralklappenannulus sowie die „box-lesion“, die elektrische Isolation der Vorhofhinterwand (s. Abbildung 5). Im Rahmen dieser Prozedur sind Korrekturen an der Mitrals- sowie an der Trikuspidalklappe. Der chirurgische Verschluss des linken Vorhofes, entweder durch eine direkte Naht von innen oder von außen, einer Resektion mittels Stapler oder aber auch eines Verschlusses an der Basis des Vorhofes von epikardial mittels Clip ist ein fester Bestandteil der chirurgischen Ablationsstrategie, da das linke Vorhofes und auch die Öffnung selbst ein Trigger für atriale Tachykardien darstellen kann.

Diese Ablationstechnik wird häufig auch zusätzlich zu einer Aorten- oder Mitralklappenoperation oder im Rahmen von Operationen an der Aorta bei gleichzeitigem Vorhofflimmern durchgeführt. Die endokardiale Ablation wird heute überwiegend mit Kälteanwendung (N₂O, Argon) durchgeführt.

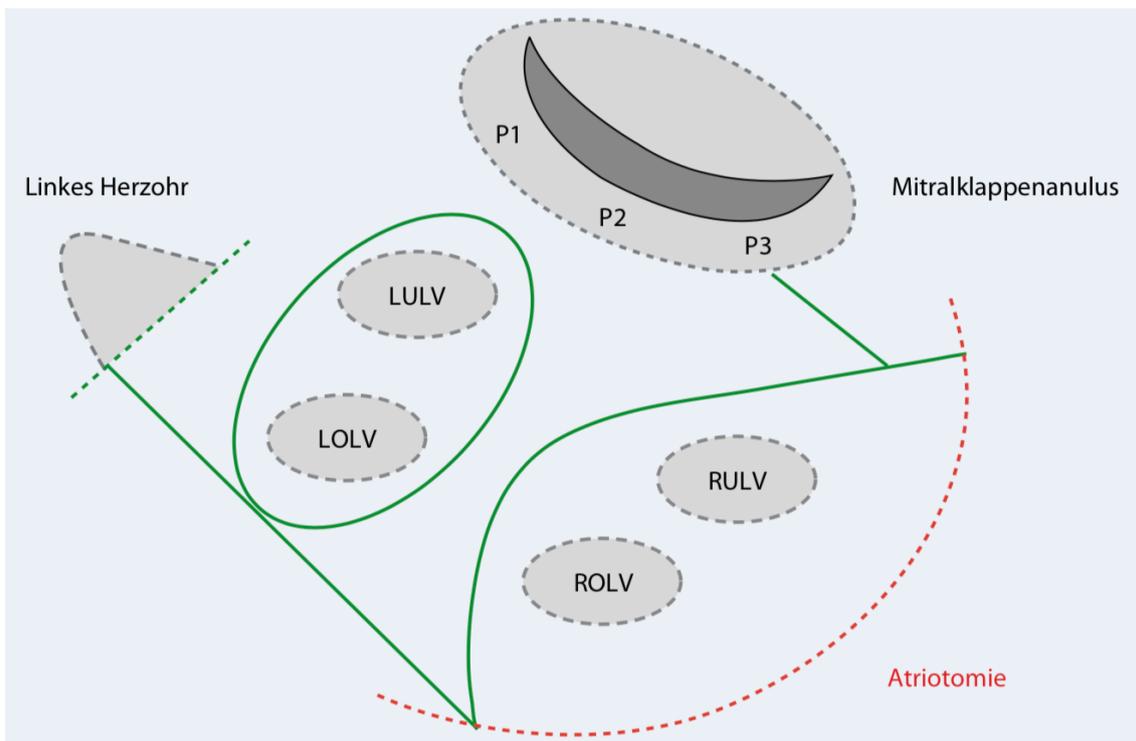


Abbildung 5: Das endokardiale Linienkonzept

LOLV: linke obere Lungenvene, LULV: linke untere Lungenvene, ROLV: rechte obere Lungenvene, RULV: linke untere Lungenvene

1.3.3. Epikardiale Ablation

Die chirurgisch endokardialen Ablationsverfahren verlangen wegen der Eröffnung des linken Vorhofes den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, damit die Abklemmung der Aorta mit kardioplegischem Herzstillstand. Aus diesem Grund wird die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns primär bei Patienten mit einer operationswürdigen kardialen Begleiterkrankung angewendet.

Wegen der hohen operativen Invasivität und den damit verbundenen Risiken, die eine endokardiale Ablation birgt, wurden epikardiale Ablationsverfahren entwickelt. Dabei ist es möglich, totalendoskopisch durch jeweils drei Arbeitskanäle rechts- und linksthorakal die von Cox beschriebenen linksatrialen Linien nachzuvollziehen (s. Abbildung 6). Die hierbei entstehenden Narben an der Brustwand sind etwa 1 cm groß und hinterlassen ein exzellentes kosmetisches Ergebnis. Die Operationsdauer beträgt etwa 1-2 Stunden und der Patient kann die Klinik üblicherweise am dritten oder vierten postoperativen Tag verlassen.



Abbildung 6: Arbeitskanäle der endoskopischen epikardialen Ablation
Hier: rechts-lateraler Zugang

Bei diesem Eingriff steht die Isolation der Lungenvenen von epikardial im Vordergrund. Präoperativ wird mittels TEE ein Thrombus im linken Herzohr ausgeschlossen. Im Rahmen der endoskopischen Ablation werden entweder eine isolierte Lungenvenenisolation oder das Abladieren sog. „box-lesions“, bei denen die isolierten Pulmonalvenen auf der rechten und linken Seite mit einer zusätzlichen Linie verbunden werden, vorgenommen. Da es bei der epikardialen Ablation nicht möglich ist, eine Isthmuslinie zu setzen, um einem linksatrialen Vorhofflattern vorzubeugen, kann fakultativ eine Linie von den rechten Lungenvenen zum Aortenklappenannulus, der durch ein fibrotisches Gewebe mit dem Mitralklappenannulus verbunden ist, gezogen werden. Nachdem etwa 1000 Patienten auf diese Weise abladiert wurden stellte sich heraus, dass diese sogenannte Trigonumlinie verantwortlich für eine höhere Rate an atypischem Vorhofflattern war. Der Grund dafür war, dass das Gewebe in diesem Bereich nicht transmural von epikardial abladiert werden konnte. Aus diesem Grund wurde das Konzept der epikardialen „Trigonumlinie“ wieder verlassen Barth et al 2018. Durch Impedanzmessung ist es möglich, den Zeitpunkt abzuschätzen, an dem das Gewebe transmural abladiert ist. Die Effektivität der Ablation an den Pulmonalvenen und der sog. Box wird durch den Nachweis eines bidirektionalen Blocks überprüft.

Am Ende des Eingriffs wird das linke Herzohr mittels Stapler reseziert oder mittlerweile bevorzugt mit einem Clip verschlossen um Blutungen zu vermeiden (Wehbe et al., 2018), um thrombotischen Ereignissen bei Vorhofflimmerrezidiven vorzubeugen und damit die Hauptemboliequelle des linken Herzens auszuschalten und weiterhin einen elektrischen Fokus für das Vorhofflimmern auszuschließen.

Dieses Verfahren erlaubt es, dank einer niedrigen intra- und postoperativen Komplikationsrate, auch Patienten mit „lone atrial fibrillation“ chirurgisch zu therapieren.

Desweiteren kommt es bei Patienten zum Einsatz, bei denen im Rahmen einer Bypass-Operation auf die Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann.

Die postoperativen Erfolgsraten liegen je nach Behandlungszentrum selbst bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bei über 80% (Thomas et al., 2003). So werden Ergebnisse eines stabilen Sinusrhythmus auch bei einer linken Vorhofgröße von bis zu 60 mm und einer dokumentierten Vorhofflimmerdauer von bis zu 5 Jahren in über 90% beschrieben (Thomas et al., 2003). Damit liegen die minimalinvasiven epikardialen Ablationsergebnisse über den Ergebnissen der interventionellen Katheterablation.

1.3.4. Technische Aspekte der endoskopischen Ablationsmethode

Aufgrund der aufgeführten Weiterentwicklung dieser modernen chirurgischen Ablationsmethoden können Patienten eine komplikationsarme Behandlungsmethode auch im Fall eines „lone atrial fibrillation“ mit einem mindestens vergleichbaren, wenn nicht besseren postoperativen Ergebnis gegenüber einem interventionellem Verfahren angeboten werden.

Diese Methode entwickelte Jimmy Edgerton in den USA und wurde Anfang 2009 in Deutschland erstmals in Stuttgart durchgeführt (Edgerton et al., 2008, Weimar et al., 2012b).

Bei geschlossenem Thorax werden die Sonden durch 6 Arbeitskanäle geschoben, sodass nur kleine Narben zurückbleiben.

Bei der Ablation mit unipolarer Hochfrequenzenergie sind in der Regel nur 3 Arbeitskanäle rechtsthorakal nötig. Hierüber wird durch CO₂-Insufflation bei einseitigem Pneumothorax und kontralateral beatmeter Lunge das Perikard eröffnet. Nach der Präparation kann die Ablationssonde über den Sinus transversus um die linke Lungenvene gezogen werden. Mittels der unipolaren Hochfrequenzenergie kann nun eine „box-lesion“ um die vier Lungenvenen gesetzt werden. Damit werden mögliche „reentry“-Mechanismen an der Vorhofhinterwand miterfasst, sodass mit dieser Linienführung insbesondere bei persistierendem Vorhofflimmern effektivere Ergebnisse erzielt werden (Sanders et al., 2005).

Nachteil dieser Energieform ist die schlechte Steuerbarkeit der Eindringtiefe. Desweiteren ist eine Entfernung des linken Herzohrs grundsätzlich möglich, aber durch die ausschließlich rechtsthorakalen Zugänge können mögliche Komplikationen und Blutungen bei der Entfernung des Vorhofohrs nur schlecht wahrgenommen und beherrscht werden.

Eine wesentlich vielversprechendere Energieform stellt die bipolare Hochfrequenzenergie dar. Bei dieser Technik können über linksthorakale Arbeitskanäle die jeweiligen Lungenvenenpaare auf beiden Seiten nach Klemmung abladert werden. Vorteilhaft ist dabei, dass die Energie nur von einer Sonde in die andere geleitet wird. Durch Impedanzmessungen zwischen den Sonden lässt sich die Eindringtiefe beurteilen und demnach besser abschätzen, wenn die Ablationslinie transmural effektiv gesetzt worden ist. Ziel ist dabei die Isolation beider Lungenvenenpaare und die gleichzeitige Entfernung des linken Herzohrs. Bei diesen zusätzlichen linksthorakalen Zugangswegen lässt sich das linke Herzohr einfacher resezieren oder verschießen und damit mögliche Blutungskomplikationen besser beherrschen. Außerdem ist es möglich autonome Ganglien zu detektieren und zu abladieren (Weimar and Doll, 2009). Demnach ist die epikardiale Ablation mit bipolarer Hochfrequenzenergie sicher und effektiv in der Behandlung von Vorhofflimmern (Doll et al., 2005, Doll et al., 2004).

Bei dem Einsatz von Kryoenergie bei der epikardialen Ablation entstehen Temperaturen je nach eingesetztem Gas von bis zu -160°C , wodurch ein Gefrieren der extrazellulären Flüssigkeit und ein hyperosmolares Milieu mit nachfolgendem Zelltod erzielt wird. Bei Temperaturen von ca. -40°C kommt es zum sofortigen Gefrieren und Zerstörung der Zellmembranen sowie der Zellorganellen. Die Kryoenergie stellt aufgrund des Blutflusses im Herzen keine sinnvolle Energieform bei einer epikardialen Ablation am schlagenden Herzen dar. Das intrakardiale Blut führt zu einer Aufwärmung der endokardialen Schichten und macht eine transmurale Läsion mittels Kryoenergie von epikardial nahezu unmöglich. (Weimar and Doll, 2013).

1.3.5 Interdisziplinäre Behandlungsstrategien des langanhaltenden Vorhofflimmerns

Bei der interventionellen Ablation von Vorhofflimmern kann sich die Linienführung im Vergleich zur chirurgischen Maze Prozedur als eine methodische Limitation herausstellen, da sie nicht transmural und linear ist (Hindricks et al., 1997). Andererseits stellt die von Cox entwickelte Maze Prozedur ein sehr invasives Verfahren dar, welches zu einem bis zu 60 Minuten verlängerten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt. Diese Prozedur wurde teilweise als „stand-alone“-Operation durchgeführt.

Während in Leipzig federführend die minimalinvasiven Techniken zur operativen Behandlung der Mitralklappe und Trikuspidalklappe entwickelt wurden (Seeburger et al., 2008), entstanden gleichzeitig gemeinsam mit interventionellen Elektrophysiologen Konzepte einer minimalinvasiven endokardialen Therapie (Seeburger et al., 2008, Hindricks et al., 1999). Es ist maßgeblich N. Doll zu verdanken, diese Konzepte in einem Tiermodell weiterentwickelt zu haben, indem eine transmurale endo- und epikardiale Ablation als effektive Therapie überprüft wurden (Aupperle et al., 2005, Doll et al., 2007). Auf der Basis dieser Befunde werden in Deutschland von ca. 100000 herzchirurgisch operierten Patienten 5,7%, in einigen spezialisierten Zentren sogar bis zu 10% ablatiert (Doll, 2017).

Durch die rasante Weiterentwicklung der interventionellen Therapieoptionen ist die chirurgische Therapie des isolierten Vorhofflimmerns weitgehend verdrängt worden. Schließlich kann die Behandlung von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern heutzutage sicher und effektiv interventionell durchgeführt werden. Andererseits stellen Patienten mit persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern jedoch immer noch eine große therapeutische Herausforderung dar.

Zu über 90 % stammen Trigger des Vorhofflimmerns aus dem linken Vorhof, meist aus den Lungenvenen (Weimar et al., 2012b, Haissaguerre et al., 1998).

Diese Areale sind durch den minimalinvasiven thorakoskopischen Zugang ohne Herz-Lungen-Maschine sehr gut zu erreichen, wodurch diese Methode für speziell Patienten mit persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern eine interessante Therapieoption darstellt. Limitierend für diese Methode ist allerdings, dass etwa 5 % der Patienten rechtsatriale Foci des Vorhofflimmerns aufweisen, welche über den thorakoskopischen Ansatz nur sehr schwer bzw. gar nicht erreichbar sind. Desweiteren ist es über diesen minimalinvasiven Zugang kaum möglich, eine Ablationslinie zum Mitralanulus zu ziehen. Im Gegensatz dazu sind diese Areale interventionell vergleichsweise einfach zu erreichen. Anhand dieser Überlegungen wurde erstmals das Konzept einer interdisziplinären Behandlung mit einem gemeinsamen operativen und interventionellen Ansatz bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und hohem Leidensdruck entwickelt (Doll, 2017).

Seit mehreren Jahren laufen Studien, die sich dieser interdisziplinären Strategie annehmen. Eine derzeit laufende europäische randomisierte Studie legt den Focus darauf, herauszuarbeiten, ob eine oder mehrere interventionelle Prozeduren innerhalb von 6 Monaten gegenüber einer zweizeitigen initial herzchirurgisch minimalinvasiven Prozedur mit nachfolgender elektrophysiologischer Untersuchung und gegebenenfalls notwendiger zusätzlicher Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern vorteilhafter ist (Doll, 2017).

2. Fragestellung

Die vorliegende Dissertationsarbeit analysiert die 5-Jahres Follow-up-Ergebnisse einer thorakoskopischen minimalinvasiven Operation bei Patienten mit überwiegend nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern an der Sana Herzchirurgie Stuttgart während des Zeitraums 2012- 2017.

Die Patienten wurden während dieses Zeitraums prospektiv erfasst. Ziel war es, sowohl den objektiven Effekt der Operation auf den zugrundeliegenden Herzrhythmus, damit auf die Stabilität des angestrebten Sinusrhythmus, als auch den Einfluss auf die subjektive Beschwerdesymptomatik der Patienten zu beurteilen.

Hierzu wurden die Patienten nach einer „blanking-period“ von 3 Monaten regelmäßig mittels Langzeit-EKG und einer ausführlichen Anamnese, sowie Medikamentenanamnese in zeitlichen Abständen von initial einem halben Jahr und später jährlichen Abständen nachuntersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Von 2012 bis August 2017 wurden 232 Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern-präoperativ differenziert nach paroxysmalem, persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern- im Rahmen einer bilateralen Thoraskopie epikardial abladiert und prospektiv erfasst.

Von den rekrutierten Patienten wurden systematisch Alter, Geschlecht, BMI, das Vorliegen von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorgeschichte eines Schlaganfalls bzw. eines thrombembolischen Ereignisses, ferner die Zahl der frustranen Katheterablationen, sowie die zeitliche Dauer des Vorhofflimmerns und der CHA₂DS₂-Vasc-Score erfasst.

Eine systolische Herzinsuffizienz wurde anhand der echokardiografischen Daten als eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bzw. EF < 45% definiert. An echokardiografischen Daten wurden neben der linksventrikulären EF der linksatriale Durchmesser bestimmt.

Die Studie fand ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen.

Die Operation wurde grundsätzlich von 2 Operateuren elektiv in der Sana Herzchirurgie in Stuttgart durchgeführt. Alle Patienten wurden über alternative Therapieoptionen einschließlich einer katheterinterventionellen Ablation (Pulmonalvenenisolation) aufgeklärt und gaben ihr präoperatives Einverständnis zur Aufnahme in diese prospektive Datenerfassung.

Einschlusskriterien in diese Studie waren Patienten unabhängigen Alters mit unter Klasse I- und Klasse III- Antiarrhythmika therapierefraktären Episoden von Vorhofflimmern, sowie Patienten mit Vorhofflimmerepisoden über mindestens 6 und mehr Monate nach zuvor frustraner medikamentöser oder elektrischer Kardioversion.

Patienten älter als 60 Jahre, sowie jüngere Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil wurden einer invasiven Koronardiagnostik oder einer kardialen Computertomografie zur Erfassung des Koronarscores bzw. zum Ausschluss einer höhergradigen Koronarstenose unterzogen.

Eine Computertomografie des Thorax wurde bei Patienten mit zuvor frustran durchgeführter interventioneller Katheterablation zum Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose vorgenommen.

Alle Patienten wurden zum Ausschluss einer primären Klappenerkrankung einer transthorakalen Echokardiografie zugeführt. Präoperativ erfolgte grundsätzlich eine transösophageale Echokardiografie zum Ausschluss eines linksatrialen Thrombus bzw. Thrombus im linken Vorhofohr.

3.2. Operationstechnik

Alle Operationen wurden ausschließlich von 2 Chirurgen unter Verwendung des identischen Ablationskonzeptes unter Ablation definierter linksatrialer Linien mit Ausnahme der akzessorisch geführten Trigonumlinie durchgeführt (s. Abbildung 7).

Die Operationstechnik wurde bereits in Kapitel 1.2.3. Epikardiale Ablation vorgestellt.

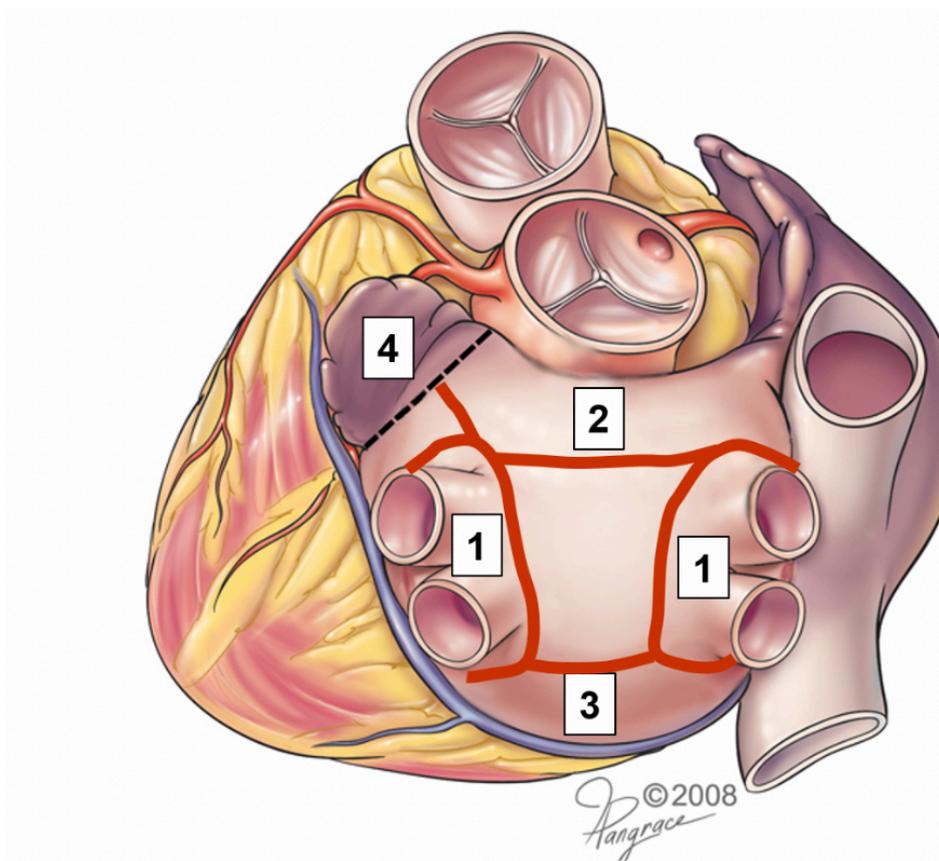


Abbildung 7: Linksatriales Ablationskonzept beim endoskopischen Verfahren

Pulmonalvenenisolation, Box-Lesion und Resektionslinie des linken Herzohrs.

1: rechtes und linkes Pulmonalvenenpaar, 2: obere Verbindungslinie, 3: untere Verbindungslinie, 4: linkes Herzohr.

Im Detail werden die Patienten bei der Operationseinleitung unter Vollnarkose mit einem endotrachealen Doppellumentubus intubiert und ferner mit einem externen Defibrillator-Pad versehen. Es wird eine transösophageale Echosonde zum Ausschluss eines linksatrialen Vorhofohrthrombus und zur prozeduralen Überwachung eingeführt. Bei jeweils einseitiger Lungenventilation werden zwei Arbeitskanäle zunächst in den 4. und 6. Interkostalraum in der mittleren Axillarlinie und ein Kamerakanal in den 5. Interkostalraum rechts eingeführt.

Unter Ventilation der linken Lunge wird das Perikard anterior parallel zum Nervus Phrenicus von der oberen Hohlvene bis zum Zwerchfell eröffnet.

Mittels eines Dissektors (LumiTip Dissector System) wird das rechte Pulmonalvenenpaar präpariert und im Anschluss um das Pulmovalvenenpaar ein Führungsschlauch gelegt. Dieser Schlauch dient zur Führung der bipolaren Radiofrequenzklemme (Isolator Synergy series; AtriCure, Inc, Cincinnati, OH), die so auf dem Vorhofgewebe positioniert wird, dass ablationsbedingte Pulmonalvenenstenosen nicht auftreten können.

Mit dieser bipolaren Radiofrequenz-Ablationsklemme werden die rechten Lungenvenen umfasst und mindestens drei Mal ablatiert. Über Widerstands- und Impedanzmessungen wird dabei der Zeitpunkt abgeschätzt, wenn die gewünschte Transmuralität des ablatierten Gewebes erreicht worden ist.

Linksseitig werden ebenfalls 2 Arbeitskanäle und ein Kamerakanal allerdings mehr posterior eingeführt und in vergleichbarer Weise nach Perikarderöffnung und Durchtrennung des Ligamentum Marshall die linksseitigen Pulmonalvenen isoliert. Im Anschluss erfolgt ein epikardiales Mapping für jede einzelne Pulmonalvene zum Nachweis eines bidirektionalen Blocks mit einem Isolator Linear Pen (AtriCure, Inc).

Zur Ablation der sog. Box-Lesion zwischen den jeweils oberen und unteren rechts- und linksseitigen Pulmonalvenen werden der Sinus transversus und der Sinus obliquus dargestellt. Es wird mit einer linearen Ablationssonde eine Dach- und eine Boden-Linie um den posterioren linken Vorhof geführt, die zur elektrischen Isolation der „Box“ dient (Cox et al., 1991) (s. Abbildung 4).

Hierzu wird entweder der 30 mm CoolRail Linear Pen (AtriCure, Inc) oder der 20 mm Isolator Linear Pen (AtriCure, Inc) verwendet. Zur Prüfung einer effektiven

Ablation der Box-Lesion erfolgt ebenfalls ein epikardiales Mapping zum Nachweis eines bidirektionalen Blocks.

Das linke Herzohr, welches die Hauptemboliequelle des Herzens darstellt, wird mit einem Stapler-Device umfasst und abgetrennt oder mittels AtriClip an der Basis verschlossen.

Sollte trotz dieser Prozeduren gegen Ende der Operation noch Vorhofflimmern vorliegen, erfolgt spätestens jetzt eine elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus.

Bei den ersten 31 Patienten wurden zusätzlich ganglionäre Plexi mittels Hochfrequenzstimulation detektiert und ablatiert. Diese Plexi könnten formal eine vagale Stimulation mit nachfolgender Bradykardie des Patienten induzieren (Weimar et al., 2012b). Andererseits wurden bei nicht erfolgter Ablation dieser Plexi in der Folgezeit keine kritischen Bradykardien dokumentiert, sodass diese Ablation konsequenterweise bei den nachfolgenden Patienten unterblieb (Gelsomino et al., 2015, Doll et al., 2008).

3.3. Peri- und postoperatives Follow-up

Die Patienten wurden postoperativ in 3, 6 und 12 Monaten, später in jährlichen Abständen vom Hausarzt oder dem einweisenden Kardiologen bezüglich des Herzrhythmus überwacht. Dabei wurde grundsätzlich eine EKG-Dokumentation des Herzrhythmus einschließlich einer Anamnese und einer körperlichen Untersuchung vorgenommen. In 86% der Nachuntersuchungen erfolgte die Rhythmusüberwachung mittels eines 24-Stunden-EKGs.

Als elektrokardiografische Rezidive wurden jegliche atriale Herzrhythmusstörungen definiert, die länger als 30 Sekunden andauerten und nach der 3-monatigen „blanking period“ auftraten.

Das Operationsverfahren galt als erfolgreich, wenn die Patienten frei von Rezidiven waren und letztendlich keine Antiarrhythmika der Klasse I oder III über die „blanking period“ von 3 Monaten hinaus einnehmen mussten.

Eine elektrische Kardioversion im postoperativen Follow-up galt als lediglich vorübergehender Misserfolg, wenn im weiteren Verlauf ein stabiler Sinusrhythmus dokumentiert werden konnte, wohingegen jegliche katheterassoziierten Ablationen, die postoperativ erfolgten, ein dauerhafteres operatives Therapieversagen darstellten.

Grundsätzlich wurde die orale Antikoagulation (Vitamin K-Antagonisten oder NOAKS) drei Tage vor der Operation abgesetzt und mit zweimal täglicher subkutaner Gabe des niedermolekularen Heparins Enoxaparin-Natrium in gewichtsadaptierter Dosierung bis zum Abend vor der Operation überbrückt. Am ersten postoperativen Tag wurde die orale Antikoagulation wieder aufgenommen. Während der Operation erhielten die Patienten keine zusätzliche antithrombotische Therapie. Die orale Antikoagulation wurde grundsätzlich für 3 Monate postoperativ weitergeführt.

Bei Ausschluss von Kontraindikationen (Schilddrüsendysfunktionen) erhielten die Patienten vor der Operation 900 mg Amiodaron intravenös innerhalb von 24 Stunden.

Bei Auftreten atrialer Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Vorhofflattern) innerhalb des postoperativen stationären Aufenthalts wurden die Patienten mit Klasse I- oder Klasse III- Antiarrhythmika, vorzugsweise mit oraler Amiodarongabe behandelt. Sollte damit kein Sinusrhythmus etabliert werden, wurde eine elektrische Kardioversion noch innerhalb des stationären Aufenthalts vorgenommen. Bis auf 4% der Patienten wurden alle Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus entlassen.

Nach 3 Monaten wurden die Patienten bezüglich des vorliegenden Herzrhythmus ambulant vom Hausarzt oder dem einweisenden Kardiologen untersucht. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus wurde die antiarrhythmische Therapie abgesetzt. Die Antikoagulation wurde ebenfalls nach 3 Monaten abgesetzt, wenn mittels eines 24-Stunden-Langzeit-EKG's ein stabiler Sinusrhythmus dokumentiert und

mittels einer Echokardiografie eine linksatriale Dysfunktion mit einer atrialen Stasis ausgeschlossen wurde.

Mittels des „Short Form 36“ (SF-36) Gesundheitsfragebogens, welcher international am häufigsten zur Messung der subjektiven Lebensqualität eingesetzt wird (Radoschewski, 2000), wurde prä- und 12 Monate postoperativ die Lebensqualität der Patienten in Form eines Score-Wertes objektiviert. Dieser Lebensqualitätsfragebogen beinhaltet neben Vitalität, körperlicher Funktionsfähigkeit und Schmerzen und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung auch die emotionale und körperliche Rollenfunktion, die soziale Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden (Aaronson et al., 1992).

Die so ermittelte Lebensqualität wurde darüberhinaus auch in Abhängigkeit der notwendigen Einnahme von Antiarrhythmika und Antikoagulanzen bzw. nach Absetzen dieser Medikation ausgewertet.

3.4. Definition von peri- und postoperativen Komplikationen („major and minor clinical events“)

Als schwerwiegende Komplikationen („major events“) wurden definiert: Tod, Schlaganfall, atrio-ösophageale Fistel, Konversion zur Sternotomie, Notwendigkeit des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine oder eine Reoperation innerhalb von 90 Tagen sowie Organdysfunktionen beispielsweise einer Parese des Nervus Phrenicus.

Kleinere perioperative Komplikationen („minor events“) wurden definiert als Perikarderguss mit notwendiger Drainageeinlage, permanente Schrittmacherimplantation, die Notwendigkeit zur vorübergehenden Thoraxdrainage, kulturpositive infektiöse Komplikationen (Harnwegsinfekte oder Atemwegsinfekte sowie Wundinfektionen mit notwendiger Antibiose) und Delirzustände.

Ein konservativ beherrschbarer Pneumothorax nach intraoperativem Kollaps der Lunge und nachfolgender Lungenentfaltung wurde nicht als Komplikation aufgeführt.

3.4. Statistik

Alle Daten wurden in einer prospektiven longitudinalen Datenbank erfasst. Kontinuierlich erfasste Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, numerisch erhobene Daten dagegen als Zahlen und/oder Prozentwerte angegeben. Vergleichsberechnungen zwischen Subgruppen wurden mit dem ungepaarten T-Test für kontinuierliche Daten und mit dem χ^2 - oder Fischer-Exakt-Test für numerische Variablen durchgeführt. Perioperative Variablen, wie das Alter, das Geschlecht, der BMI, die Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, sowie hämodynamische und elektrophysiologische Variablen, wie die linksventrikuläre EF, der Durchmesser des linken Vorhofs, die Art und Dauer des Vorhofflimmerns, die vorausgegangenen Katheterablationen und die Ablation der Trigonum-Linie wurden jeweils in einer univariaten Analyse zur Frage möglicher Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv betrachtet.

Alle Berechnungen wurden mit dem SPSS-Programm für Windows (Version 11.0, SPSS. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

In Tabelle 4 sind die wichtigsten Patientencharakteristika aufgeführt.

Von den initial 232 in die Studie aufgenommenen Patienten, davon nahezu zwei Drittel Männern, betrug das mittlere Alter am Tag der Operation 61 ± 11 Jahre.

Bei den Patienten lag ein Übergewicht bei einem BMI von 28 ± 5 kg/m^2 vor.

65% der betroffenen Patienten wiesen als häufigste klinische Komorbidität eine arterielle Hypertonie auf bzw. waren mit Antihypertensiva vorbehandelt. Lediglich bei 10% der Patienten lag ein bekannter Typ 2 Diabetes Mellitus vor. Die linksventrikuläre Auswurfleistung lag mit 57% im Mittel im unteren Normbereich ($\text{LVEF} \geq 55-60\%$).

Entsprechend der mittleren zeitlichen Dauer des Vorhofflimmerns von $6,3 \pm 5,4$ Jahren wurden bereits 54% der Patienten frustriert interventionell mittels einer elektrophysiologischen Katheterablation behandelt, wobei die mittlere Zahl der Katheterablationen $2 \pm 1,3$ pro interventionell therapiertem Patienten betrug. Entsprechend wurden 46% der Patienten ohne zuvor erfolgter Katheterablation primär chirurgisch therapiert.

Die Indikation zur minimalinvasiven chirurgischen Ablation beruhte bei 67% der Patienten auf einem nicht-paroxysmalen, damit auf einem persistierenden bzw. langanhaltend persistierenden Vorhofflimmern. Nur 26% der Patienten zeigten ein paroxysmales Vorhofflimmern.

Die Patienten wiesen einen vergleichsweise niedrigen $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc}$ -Score von $2,0 \pm 1,4$ auf, obwohl 10% der operierten Patienten bereits einen Schlaganfall in ihrer Vorgeschichte erlitten hatten.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Die Daten sind als Prozentangabe oder Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. BMI: Body Mass Index, LA: Linkes Atrium, VHF: Vorhofflimmern.

Patientenkollektiv	N = 232 (100%)
Alter (Jahre)	61 \pm 11
Männliches Geschlecht	68%
BMI (kg/m ²)	28 \pm 5
Arterielle Hypertonie	65%
Diabetes Mellitus	10%
Linksventrikuläre Funktion (%)	57 \pm 9
LA-Durchmesser (cm)	4,8 \pm 3,5
Vorangegangene Katheterablationen	54%
Anzahl der Katheterablationen	2 \pm 1,3
Vorangegangene Schlaganfälle	10%
Art der Rhythmusstörung	
Paroxysmales VHF	26%
Persistierendes VHF	31%
Langanhaltend persistierendes VHF	36%
Vorhofflattern	7%
Dauer des Vorhofflimmerns (Jahre)	6,3 \pm 5,4
CHA ₂ DS ₂ Vasc-Score	2,0 \pm 1,4

4.2. Operationsstrategie

In Tabelle 5 sind die grundsätzliche Ablationsstrategie mit den jeweils vorgenommenen Ablationslinien sowie der Nachweis eines bidirektionalen Blocks und der operativ bei den Patienten erzielte definitive Prozentsatz an Sinusrhythmus aufgeführt. Die mittlere Operationsdauer betrug 166 Minuten mit einer Standardabweichung von ± 47 Minuten.

Das Ablationsset bestehend aus der bilateralen Pulmonalvenenisolation, der oberen und unteren Verbindungslinie und der Entfernung des linken Herzohrs wurde bei 99,6% der Patienten durchgeführt. Bei 74% der Patienten wurde zusätzlich eine Trigonum-Linie ablatiert.

Intraoperativ konnte bei einem Patienten wegen starker Adhäsionen zwischen der Pleura und dem linken Herzen die linksseitige Pulmonalvenenisolation und die Entfernung des Herzohrs nicht durchgeführt werden. Bei diesem Patienten erfolgte innerhalb von zwei Monaten eine interventionelle Pulmonalvenenisolation. Dieser Patient wurde im Rahmen der vorliegenden Analyse im Rhythmus-Follow-up ausgeschlossen, da es sich bei dem kombinierten operativen und interventionellen Ansatz um ein Hybrid-Verfahren handelte.

Die erfolgreiche elektrische Isolation der Pulmonalvenen und der Box-Lesion konnte bei 95% mittels Nachweises eines elektrischen bidirektionalen Blocks nachgewiesen werden. 96% der Patienten hatten unmittelbar postoperativ einen Sinusrhythmus.

Tabelle 5: Ablationslinien und elektrophysiologische Analyse

Die Ergebnisse sind als Prozentangabe oder Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. PVI: Pulmonalvenenisolation, LAA: Linkes Herzohr

Patientenkollektiv	N=232 (100%)
Operationsdauer (in Minuten)	166 \pm 47
Ablationslinien	
PVI (R/L)	100%/99,6%
Obere Verbindungslinie	100%
Untere Verbindungslinie	100%
Trigonum Linie	74%
LAA Entfernung	99,6%
Nachweis eines bidirektionalen Blocks	95%
Postoperativer Sinusrhythmus	96%

4.3. Perioperative Komplikationen

In Tabelle 6 sind die perioperativen Komplikationen dargestellt.

Intraoperativ und innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation verstarb kein Patient.

Wegen Blutungsproblemen, die endoskopisch über die Arbeitskanäle nicht beherrscht werden konnten, musste bei 2 Patienten (1%) eine Konversion auf eine mediane Sternotomie und bei 7 Patienten (3%) eine Konversion zur lateralen Minithorakotomie vorgenommen werden. Bei 4 dieser 7 Patienten war die Blutungsquelle im Bereich der Vorhofohr-Resektionslinie des Staplers. 5 der insgesamt 9 konvertierten Patienten mussten zwischenzeitlich an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden.

Ein Patient (0,4%) erlitt eine dauerhafte Läsion des Nervus Phrenicus. Infolge einer massiven Verfettung des Perikards war eine intraoperative Präparation des Verlaufs des Nervus Phrenicus bei diesem Patienten nicht möglich.

Zwei Patienten entwickelten postoperativ einen Hämatothorax, der bei einem Patienten mittels einer Thoraxdrainage suffizient versorgt werden konnte, wohingegen bei dem anderen Patienten eine Rethorakotomie notwendig wurde.

Kein Patient erlitt einen Schlaganfall innerhalb der ersten 90 Tage, definiert als ein fokales neurologisches Defizit mit einem neu aufgetretenen ischämischen Korrelat in der radiologischen Bildgebung. Jedoch entwickelten zwei Patienten postoperativ innerhalb dieser 90 Tage eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) ohne Korrelat in der Bildgebung und ohne manifestes neurologisches Defizit.

Fünf Patienten (2%) erhielten postoperativ eine Schrittmacherimplantation, nahezu überwiegend infolge eines demaskierten „sick-sinus“-Syndroms. Bei einem Patienten konnte das Schrittmacheraggregat drei Monate später bei wiedererlangter chronotroper Kompetenz entfernt werden.

Frühe postoperative, am Monitor dokumentierte atriale Tachykardien traten bei 86 Patienten (37%) auf. Wegen dieser atrialen Tachykardien erfolgte bei 60 Patienten (26%) eine elektrische Kardioversion noch innerhalb des stationären Aufenthaltes. Bei 26 Patienten sistierten die atrialen Tachykardien spontan bzw. unter einer medikamentösen Therapie mit Amiodaron.

214 Patienten (96%) wurden mit einem stabilen Sinusrhythmus entlassen. 4% der Patienten wurden trotz Amiodarontherapie mit einem intermittierenden Vorhofflimmern entlassen.

Die mittlere stationäre Behandlungsdauer betrug bei allen Patienten 8 ± 4 Tage, davon 2 ± 3 Tage Aufenthalt auf der Intensivstation.

Entsprechend der Definition (s. 3.4 Definition von peri- und postoperativen Komplikationen („major and minor clinical events“)) einer schwerwiegenden Komplikation ergab sich damit eine kumulative Komplikationsrate an „major-events“ von 3,4%, wohingegen die kumulative „minor-event“-Rate 10,6% betrug.

Tabelle 6: Perioperative Komplikationen

Die Ergebnisse sind als Prozentangabe oder Mittelwert±Standartabweichung angegeben. TIA= Transitorische Ischämische Attacke

Patientenkollektiv	N=232 (100%)
Komplikationen	
Konversion zur Sternotomie	1%
Einsatz der Herz-Lungen-Maschine	2%
Läsion des Nervus Phrenicus	0,4%
Perioperative Mortalität (<90 Tage)	0%
Schlaganfallrate (<90 Tage)	0%
„major-event“-Rate	3,4%
Konversion zur rechts- oder linkslateralen Minithorakotomie	3%
Hämatothorax	0,8%
TIA	0,8%
Postoperative Schrittmacher Implantation	2%
Postoperative Morbidität	4%
„minor-event“-Rate	10,6%
Postoperative Rhythmusstörungen	37%
Elektrische Kardioversion während des Krankenhausaufenthaltes	26%
Krankenhausaufenthalt (in Tagen)	8±4
Aufenthalt auf der Intensivstation (in Tagen)	2±3

4.4. „Intention to treat“-Analyse

Von den ursprünglich 238 in die „Intention to treat“-Analyse aufgenommenen Patienten musste bei 6 Patienten, bei denen ursprünglich nach dem Studiendesign eine epikardiale Ablation vorgesehen war, abweichend von dieser Strategie eine Cox Maze IV-Prozedur mittels Herz-Lungen-Maschine und endokardialer Kryoablation mittels rechtslateraler Minithorakotomie vorgenommen werden. Diese abweichend von der ursprünglichen Strategie vorgenommenen Konversionsfälle waren deshalb notwendig, da intraoperativ infolge massiven epikardialen Fettgewebes und/oder perikardialer Adhäsionen der Erfolg des angestrebten Ablationsziels sehr fragwürdig erschien.

Diese 6 Prozeduren wurden ohne perioperative Mortalität oder Morbidität vorgenommen und resultierten in 83%, 100% und 80% Freiheit von Vorhofflimmern ohne Einsatz von zusätzlichen Antiarrhythmika zum Zeitpunkt von einem, zwei und drei Jahren postoperativ. Diese Patientengruppe wurde von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

4.5. Langzeit-Ergebnisse

Die Langzeitdaten belaufen sich über eine zeitliche Spannweite von 6-106 Monaten mit einem mittleren Follow-up Zeitraum von 53 ± 24 Monaten. Während dieses Zeitraums fielen 3 Patienten, die sich nicht weiterverfolgen ließen, aus der Datenbank heraus.

Während des Follow-up verstarben 4 Patienten. Ein Patient verstarb an den Folgen eines Autounfalls, wohingegen an weiteren Todesursachen ein Myokardinfarkt, eine Lungenarterienembolie und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung vorlagen.

Während innerhalb der ersten 90 Tage kein Schlaganfall dokumentiert wurde (s. Tabelle 3) wurde bei einem Patienten jenseits der 90-Tages-Periode ein Schlaganfall beobachtet. Dieser Patient nahm ebenso wie die 61% der Patienten der untersuchten Kohorte zum Zeitpunkt des letzten Follow-up keine oralen Antikoagulanzen ein. Damit lag eine vergleichsweise sehr niedrige

Schlaganfallrate in der Kohorte vor, die weitaus niedriger ausfiel als unter Zugrundelegung eines CHA₂DS₂Vasc-Score von 2, bei dem man eine statistische jährliche Schlaganfallrate von 2,69% (Olesen et al., 2012) bis 4% (Gage et al., 2001) erwarten müsste.

Abbildung 8. A zeigt zum Zeitpunkt der 6-, 12-, 24-, 36-, 48- und 60- Monate Follow-up's die Patienten auf, die sowohl frei von Vorhofflimmern bzw. von atrialen Tachykardien, als auch frei von atrialen Tachykardien ohne zusätzliche Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse-I oder -III sind. Demnach wiesen nach einem Jahr 70% der Patienten keine atrialen Tachykardien, nach zwei Jahren 63%, nach drei Jahren 59%, nach vier Jahren 59% und nach fünf Jahren 62% auf.

Der Anteil der Patienten, der keine atrialen Tachykardien ohne Einnahme von Antiarrhythmika aufwies, betrug nach einem Jahr 60%, nach zwei Jahren 56%, nach drei Jahren 52%, nach vier Jahren 54% und nach fünf Jahren 57%.

In der Abbildung 8. B wird das Auftreten von Vorhofflimmern differenziert zwischen paroxysmalem und persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern. Hierbei zeigt sich bei primärem Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern eine grundsätzlich höhere, statistisch signifikante Wahrscheinlichkeit eines stabilen Sinusrhythmus gegenüber Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zum Zeitpunkt nach 6, 12, 48 und 60 Monaten. So lag ein Sinusrhythmus zum Zeitpunkt nach einem Jahr bei 83% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern gegenüber 65% der Patienten mit initial persistierendem Vorhofflimmern ($p=0,019$), nach vier Jahren 72% versus 54% ($p=0,022$) bzw. nach fünf Jahren 78% versus 55% ($p=0,023$) vor.

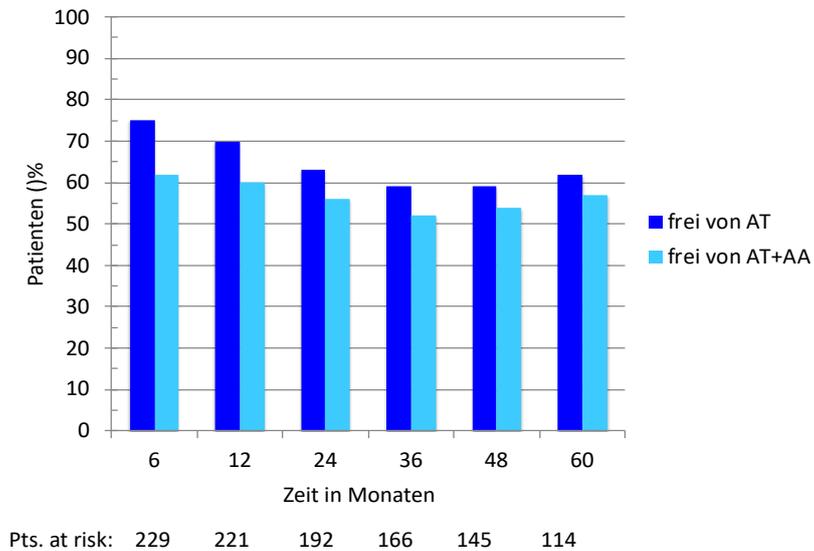
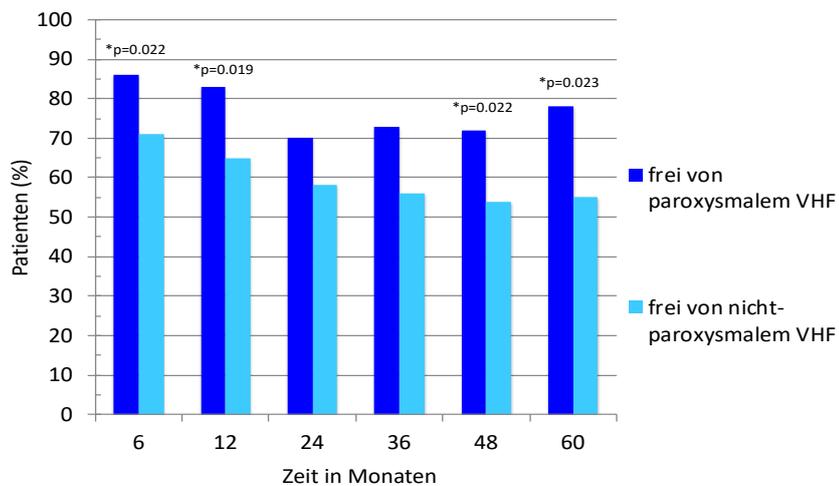
A**B**

Abbildung 8. A: Freiheit von atrialen Tachykardien und Antiarrhythmika

8. B: Freiheit von atrialen Tachykardien für Patienten mit paroxysmalem und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern

AT: Atriale Tachykardien, AA: Antiarrhythmika, VHF: Vorhofflimmern

Trotzdem stellte der Typ des Vorhofflimmerns (paroxysmal versus persistierend bzw. langanhaltend persistierend) unter Einsatz der Cox-Regressionsanalyse keinen signifikanten Prädiktor eines Vorhofflimmerrezidivs dar, wohingegen sich die Parameter Vorhofdurchmesser (Hazard Ratio 1,355, $p=0,011$), als auch die Dauer des Vorhofflimmerns (Hazard Ratio 1,123, $p<0,001$) nach der Regressionsanalyse als signifikante Prädiktoren eines langfristigen Vorhofflimmerrezidivs nach der thorakoskopischen epikardialen Ablation herausstellten.

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse der Prädiktoren eines Vorhofflimmerrezidivs

	Signifikanzlevel	Hazard-Ratio	95%-KI
LA Durchmesser	0,011	1,355	1,094-1,541
Dauer des VHF	<0,001	1,123	1,064-1,18

KI: Konfidenzintervall, LA: linkes Atrium, VHF: Vorhofflimmern

Die einzelnen klinischen Parameter wie Alter, Geschlecht, BMI, Vorliegen von Diabetes mellitus sowie arterieller Hypertonie, die linksventrikuläre Funktion und eine vorangegangene frustrane Katheterablation zeigten in der Cox-Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz als mögliche Prädiktoren eines Vorhofflimmerrezidivs.

Durch die zusätzliche Trigonum-Ablationslinie wurde offenbar das Auftreten von Vorhofflattern nicht beeinflusst. So wiesen 7% der Patienten, die eine Trigonum-Linie erhielten, dokumentiertes Vorhofflattern auf, wohingegen kein Patient ohne Anlage einer Trigonum-Linie im weiteren Verlauf Vorhofflattern entwickelte. Dieser Befund führte dazu, nachfolgend auf die Trigonum-Ablationslinie zu verzichten.

Die Lebensqualität- beurteilt nach dem SF-36-Score- verbesserte sich nach 12 Monaten signifikant in allen acht Dimensionen, wonach sich insbesondere die zwei Hauptkomponenten, die die körperliche (PCS) und psychische (MCS) Komponente beschreiben, signifikant verbesserten. Weiterhin wird in Abbildung 10 (s.Kapitel 5.3. Lebensqualität) der Unterschied in der postoperativen körperlichen und psychischen Lebensqualität abhängig von der Einnahme von Antiarrhythmika und oralen Antikoagulantien dargestellt. Demnach gaben Patienten, die postoperativ Antiarrhythmika und bzw. oder orale Antikoagulantien einnahmen, eine signifikant niedrigere Lebensqualität in diesen beiden Hauptkomponenten an.

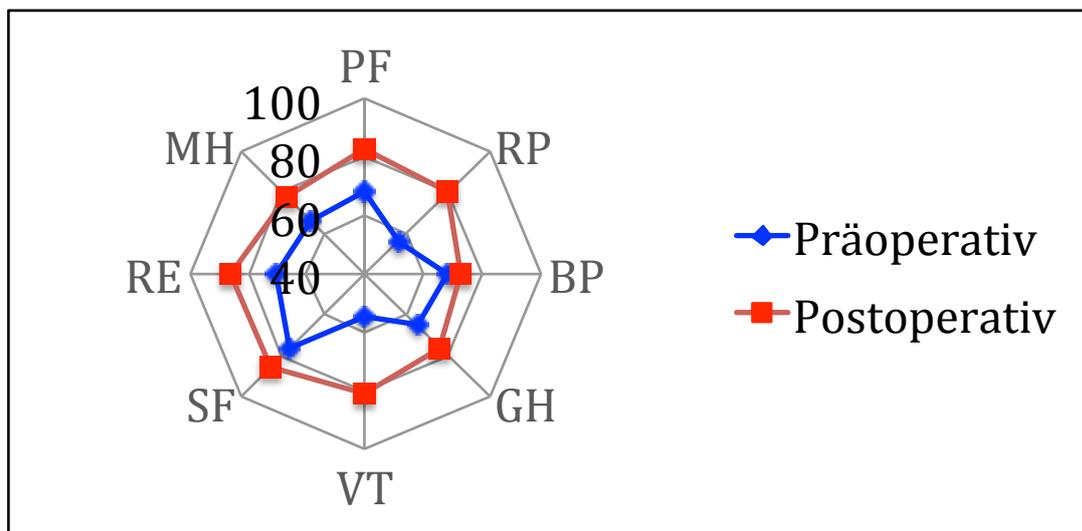


Abbildung 9: Prä- und postoperative Lebensqualität mittels des SF-36 Score

PF: körperliche Funktionsfähigkeit, RP: körperliche Rollenfunktion, BP: körperliche Schmerzen, GH: allgemeiner Gesundheitszustand, VT: Vitalität, SF: soziale Funktionsfähigkeit, RE: emotionale Rollenfunktion, MH: psychisches Wohlbefinden.

5. Diskussion

Wesentliche Befunde der Analyse der 5-Jahresdaten nach chirurgischer epikardialer Ablation stellen die hohe Erfolgsrate, Effektivität und Sicherheit dieser Behandlungsstrategie bezüglich schwerwiegender perioperativer Komplikationen und der Schlaganfallraten im langfristigen Follow-up dar.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dieser Patientenkohorte um 67% Patienten mit überwiegend persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern, einer schon lange bestehenden Verlaufsdauer des Vorhofflimmerns von $6,3 \pm 5,4$ Jahren und um Patienten handelt, die in der überwiegenden Zahl (54%) bereits eine interventionelle Pulmonalvenenisolation erhielten.

Diese, mit einer vergleichsweise aufwendigen chirurgischen Strategie gewonnenen, „single-center“-Daten müssen darüber hinaus mit den bisher mittels interventioneller Pulmonalvenenisolation erzielten Erfolgs-, aber auch Komplikationsraten und den bisher in der Literatur vorliegenden Daten zur chirurgischen epikardialen Ablation verglichen werden.

5.1. Effektivität und Erfolgsraten der chirurgischen Ablation

So wird grundsätzlich die Effektivität der Vorhofflimmerablation durch den Typ des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, langanhaltend persistierend), die Größe des Vorhofes, die kardiale Grunderkrankung, aber auch durch Begleiterkrankungen wie Typ 2 Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Schlafapnoe-Syndrom und Adipositas beeinflusst.

Wie schon erwähnt handelt es sich um ein Patientenkollektiv mit 67% nicht-paroxysmale, demnach überwiegend persistierendem Vorhofflimmern mit einer zeitlich schon lang bestehenden Vorhofflimmerdauer von mindestens 6 Jahren und mit mehrheitlich schon frustrierten interventionellen Pulmonalvenenisolationen. Diese aufgeführten Kriterien sprechen für ein Patientenkollektiv mit vergleichsweise ungünstigen Voraussetzungen eines langfristigen Erfolges einer Ablationsbehandlung.

Vergleichsweise günstige Kriterien in der Erfolgsbetrachtung einer Ablationstherapie sind die nahezu normale linksventrikuläre Funktion und die geringe Diabetes mellitus-Häufigkeit, aber auch der vergleichsweise niedrige CHA₂-DS₂Vasc-Score von 2±1,4.

Bei der Erstpublikation zu den Erfolgsraten dieser chirurgischen Ablationstechnik fielen die 1- und 2-Jahresdaten mit jeweils 90% Freiheit von Vorhofflimmern gegenüber den jetzt erhobenen Erfolgsraten von 70% bzw. 63% günstiger aus, wobei das Patientenkollektiv von damals 89 Patienten auf jetzt 232 Patienten erweitert werden konnte, sodass diese hier aktuell vorgelegten Daten mittlerweile auch unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden publizierten Langzeitdaten als realistisch einzustufen sind (Weimar et al., 2012b).

Schließlich fallen die Daten zum Erhalt des Sinusrhythmus bei persistierendem Vorhofflimmern nach alleiniger Katheterablation deutlich schlechter aus. In dem hier vorgestellten chirurgischen Patientenkollektiv betrug die 5-Jahresrate an Erhalt des Sinusrhythmus 62%.

So gaben Tilz et al. nach alleiniger Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten lediglich eine Erfolgsrate von 20,3% an. Von dieser Arbeitsgruppe wurde bei Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb von 30 Minuten nach erfolgter Prozedur ein erweitertes Linienkonzept durchgeführt, aber selbst bei wiederholten Prozeduren gelang es, allenfalls bei 45% der Patienten einen stabilen Sinusrhythmus zu erzielen (Tilz et al., 2012).

In einer aktuellen Übersicht (Calkins et al., 2017) zu den Langzeitdaten bei paroxysmalelem und persistierendem Vorhofflimmern nach Katheterablation werden lediglich drei Publikationen zu Langzeitdaten mit einer Laufzeit von 12 bis maximal 18 Monaten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und einer Erfolgsrate von 59-74% angegeben.

So beschrieben Verma et al. bei ausschließlicher Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern und einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten eine Erfolgsrate eines stabilen Sinusrhythmus von 59%. Bei zusätzlicher Ablation von CFAE in einem zweiten Behandlungsarm und eines erweiterten Ablationskonzeptes mit zusätzlichen Ablationslinien in einem dritten Behandlungsarm wurden eher geringere Erfolgsraten eines stabilen Sinusrhythmus mit 49% versus 46% erzielt. Diese Arbeit hat darüber hinaus das Konzept bestärkt, wonach auch bei persistierendem Vorhofflimmern zunächst eine alleinige Pulmonalvenenisolation und in Abhängigkeit von Vorhofflimmerrezidiven weitere Ablationen mit zusätzlicher Substratmodifikation erst später vorgenommen werden (Verma et al., 2015).

Dagegen führten Oral et al. bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bei einer allerdings geringeren Nachbeobachtungszeit von nur 12 Monaten günstigere Erfolgsraten von 74% an, wobei in 26% der Patienten eine erneute Katheterintervention wegen Vorhofflimmerrezidiven durchgeführt wurde (Oral et al., 2006).

In einer weiteren Arbeit von Mont et al. wurde bei persistierendem Vorhofflimmern die Katheterablation mit einer antiarrhythmischen Therapie in einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten verglichen. Es wurden allerdings Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern ausgeschlossen. Bei 60,2% der Patienten nach Katheterablation konnte nach 12 Monaten gegenüber 29,2% der Patienten unter antiarrhythmischer Therapie ein stabiler Sinusrhythmus nachgewiesen werden (Mont et al., 2014).

Deshalb fallen unter Berücksichtigung dieser Daten bei dem in der hier vorgelegten Arbeit chirurgisch behandelten Patientenkollektiv die Langzeitergebnisse sehr ermutigend aus, zumal 36% der Patienten ein langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern mit langer Laufzeit und häufig frustrierten Katheterablationen aufwiesen. Für dieses Kollektiv würden weitere

interventionelle Katheterablationen selbst mit erweiterten Ablationslinien mit Sicherheit ungünstigere Erfolgsraten zeigen.

Bei dem Vergleich zwischen paroxysmalem und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte sich eine statistisch deutlich höhere Wahrscheinlichkeit eines stabilen Sinusrhythmus insbesondere zum 5-Jahres-Zeitpunkt (78% versus 55%, $p=0.023$).

Vergleichbare Erfolgsraten beschrieben Ouyang et al. bei paroxysmalem Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation und einer Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren von 79,5%, wobei bis zu zwei Pulmonalvenenisolationen bei 41% und drei Pulmonalvenenisolationen bei 7% der Patienten vorgenommen werden mussten. 15% der Patienten standen zusätzlich unter antiarrhythmischer Therapie. So betrug der Prozentsatz an Patienten mit stabilem Sinusrhythmus mit lediglich einer Pulmonalvenenisolation 46,6% (Ouyang et al., 2010).

Demnach können diese interventionellen Erfolgsraten nur unter der Voraussetzung einer wiederholten, also mehrzeitigen Pulmonalvenenisolation im Gegensatz zu der einzeitig vorgenommenen chirurgischen epikardialen Ablation erzielt werden. Interessanterweise zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse, dass der Typ des Vorhofflimmerns (paroxysmal versus nicht-paroxysmal) bei den epikardial chirurgisch abladerten Patienten im Gegensatz zur Vorhofgröße und Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns kein signifikanter Prädiktor eines Rezidivs des Vorhofflimmerns darstellte. Dieser Befund könnte für die Effektivität der chirurgischen im Gegensatz zur interventionellen Ablationsstrategie sprechen. Andererseits ist es durchaus denkbar, dass sich bei einer größeren Fallzahl ein signifikanter Unterschied zugunsten einer geringeren Rezidivrate an Vorhofflimmern bei einem paroxysmalen Typen des Vorhofflimmerns in der Cox-Regressionsanalyse zeigen könnte.

5.2. Komplikationsraten

Die chirurgische epikardiale Ablation mit notwendiger Narkose, Anlage eines konsekutiv beidseitigen Pneumothorax mit einer stationären Verweildauer von im Mittel 8 ± 4 Tagen muss sich bezüglich der Komplikationsraten mit den interventionellen Therapiemaßnahmen messen.

Gupta et al. konnten in einer Analyse von 192 Studien zur interventionellen Pulmonalvenenisolation im Vergleich der Zeiträume 2000 bis 2006 versus 2007 bis 2012 eine Abnahme der periinterventionellen Komplikationsraten (4,0% versus 2,6%, $p=0,003$) feststellen (Gupta et al., 2013).

Nach einer von Cappato et al. 2005 publizierten Analyse wurde eine kumulative Komplikationsrate von 5,9% angegeben, wobei eine Perikardtamponade im Gesamtkollektiv in 1,22% der Patienten und eine chronische Pulmonalvenenstenose bei linksatrial ablatierten Patienten in 1,31% beschrieben wurden. In dieser Analyse wurden periprozedurale Todesfälle in 0,05% und Schlaganfälle bei linksatrialen Prozeduren in 0,28% angegeben (Cappato et al., 2005).

In einer aktualisierten Analyse aus dem Jahr 2010 konnte von Cappato et al. eine geringfügig reduzierte Komplikationsrate nach Pulmonalvenenisolation von 4,5% angegeben werden (Cappato et al., 2010).

Die aktuellste Übersicht über die Komplikationsraten nach interventioneller Pulmonalvenenisolation findet sich in den Leitlinien von Kirchhof und Co-Autoren aus dem Jahr 2016 (s. Tabelle 8). Unter lebensbedrohlichen Komplikationen werden die Perikardtamponade mit 1-2%, der periprozedurale Tod mit weniger als 0,2% und der periprozedurale Schlaganfall einschließlich einer tranitorisch-ischämischen Attacke mit weniger als 1% angegeben. Die häufigsten schwerwiegenden Komplikationen stellen Gefäßprobleme im Bereich der Einstichstelle mit 2-4% dar (Kirchhof et al., 2016).

Tabelle 8: Komplikationsraten nach interventioneller Pulmonalvenenisolation (Kirchhof et al., 2016)

Schweregrad der Komplikation	Komplikation	Komplikationsrate
Lebensbedrohliche Komplikationen	Periprozeduraler Tod	<0,2%
	Ösophagus Verletzungen	<0,5%
	Periprozeduraler Schlaganfall	<0,1%
	Perikardtamponade	1-2%
Schwere Komplikationen	Pulmonalvenenstenose	<0,1%
	Verletzung des N. phrenicus	1-2%
	Gefäßverletzungen	2-4%
	Andere Komplikationen	1%
Geringere Komplikationen		1-2%

In den aktuellen Leitlinien von Kirchhof und Mitarbeitern wird die thorakoskopische Ablation als „stand-alone“-Verfahren bezüglich ihrer Effektivität und der Komplikationsraten diskutiert. So geben die Autoren mit diesem operativen Verfahren bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine Freiheit von Vorhofflimmerrezidiven von 69-91% nach einem Jahr an und werten dieses Verfahren als möglicherweise effektiver als die interventionelle Pulmonalvenenisolation. Allerdings geben die Autoren, eine höhere Komplikationsrate zu bedenken, an, wobei Konversionsraten zur Sternotomie bis zu 1,6%, Schrittmacherimplantationsraten bis zu 3,3%, Notwendigkeit einer Thoraxdrainage bis zu 3,3% und Perikardtamponaden bis zu 6% sowie tranitorische-ischämische Attacken bis zu 3% angegeben werden (Boersma et al., 2012, Phan et al., 2016, Weimar et al., 2012b, De maat et al., 2014).

In der hier vorgelegten Analyse der 5-Jahresdaten von 232 Patienten, die mittels der chirurgischen epikardialen Ablation behandelt wurden, ergab sich dagegen

eine „major event“-Rate von 3,4%, die sich aus 1% notwendiger Sternotomie, 2%-iger Rate an extrakorporaler Zirkulation und 0,4% Häufigkeit einer Nervus Phrenicus Lähmung zusammensetzte. Innerhalb von 90 Tagen ergaben sich keine Todesfälle und keine Schlaganfälle, lediglich eine 0,8%-ige Rate an transitorisch-ischämischen Attacken.

Damit können sich diese Daten aufgrund der vergleichsweise geringen Komplikationsraten mit den interventionell beschriebenen Komplikationsraten messen und fallen weitaus günstiger als die in den Leitlinien beschriebenen Komplikationsraten nach thorakoskopischer Ablation aus.

Der wesentlich invasivere Anspruch der chirurgischen Ablationsstrategie lässt sich aufgrund der hohen Effektivität und der vergleichsweise geringen Komplikationsraten als eine Therapiemaßnahme insbesondere bei Patienten mit nicht-paroxysmale Vorhofflimmern demnach nicht nur rechtfertigen, sondern stellt eine attraktive Behandlungsstrategie für diese bisher schwierig rhythmologisch therapiebare Patientengruppe dar.

5.3. Lebensqualität

Während im Vordergrund der Therapiestrategien die rhythmuserhaltende Therapie bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern mit dem Ziel einer Symptomreduktion, aber auch Prognoseverbesserung steht, ist aus Sicht des Patienten die Vermeidung belastender Symptome des Vorhofflimmerns und damit die Verbesserung der Lebensqualität entscheidend. Zur Verbesserung der Lebensqualität zählt für den Patienten auch eine Reduktion der Zahl der einzunehmenden Medikamente, wozu speziell von Seiten der Patienten die Antikoagulanzen aufgrund von Sorgen und Ängsten bezüglich möglicher Blutungsprobleme, aber auch die Antiarrhythmika gehören.

Zur Verbesserung der Lebensqualität nach interventioneller, aber auch thorakoskopischer epikardialer Ablation liegen bisher kaum objektive Daten in der Literatur vor.

Vor und 12 Monate nach chirurgischer epikardialer Ablation findet in dieser Arbeit der SF-36 Score zur Evaluation der Lebensqualität bei allen Patienten Anwendung.

Dabei zeigt sich eine Verbesserung aller Einzeldimensionen des SF-36 Scores, sodass sich damit die aus den Einzeldimensionen sich ergebenden Hauptkomponenten, die körperliche (PCS) und psychische (MCS) Komponente, ebenfalls signifikant verbesserten.

Wird die Lebensqualität anhand dieser beiden Hauptmerkmale in Abhängigkeit der Medikation differenziert (s. Abbildung 10), ergibt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowohl nach Absetzen der Antiarrhythmika als auch der Antikoagulanzen für beide Komponenten. Besonders auffallend ist, dass sich die psychische Komponente nach Absetzen der Medikation weitaus mehr verbessert, insbesondere nach Absetzen der Antikoagulanzen, wohingegen die Verbesserung der körperlichen Komponente im Vergleich dazu weitaus geringer ausfällt. Dieser Befund weist auf die psychische Belastung und Stresssituation des Patienten unter einer Antikoagulationstherapie hin, die nur durch die mit der Antikoagulation verbundenen Ängste vor Blutungsproblemen zu erklären sind.

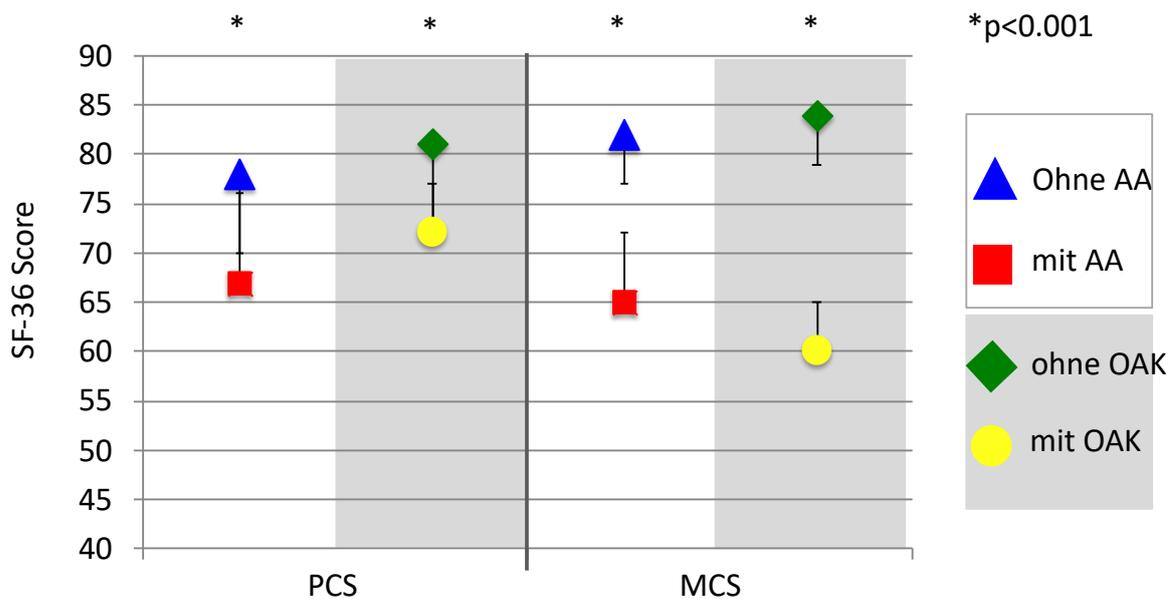


Abbildung 10: Lebensqualität in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme (Antiarrhythmika, orale Antikoagulanzen)

AA: Antiarrhythmika, OAK: orale Antikoagulanzen, PCS: körperliche Komponente, MCS: psychische Komponente

5.4. Elektrophysiologische Strategie der chirurgischen epikardialen Ablation

Die elektrophysiologische Strategie der in dieser Arbeit angewendeten chirurgischen epikardialen Ablation zielt grundsätzlich auf eine komplette Pulmonalvenenisolation und auf die Isolation der Hinterwand des linken Vorhofes mittels der sog. Box-Lesion zur Kompartimentierung und Substratmodifikation unabhängig vom Typ des Vorhofflimmerns.

Da aus anatomischen Gründen eine linksatriale Isthmus-Linie epikardial nicht abladierbar ist, wurde ursprünglich das Konzept der Trigonum-Linie entwickelt, die zur Vermeidung von perimitralem Vorhofflattern entworfen wurde und von der rechten oberen Lungenvene zum Aortenklappenanulus verläuft, der durch Bindegewebe mit dem Mitralklappenanulus verbunden ist.

Interessanterweise führte aber die zusätzliche Anlage der Trigonum-Linie zu häufigeren postoperativen Vorhofflatterepisoden, sodass sich dieses Konzept nicht bewährt hat. Schließlich muss bei der Durchführung einer zusätzlichen ausgedehnten linksatrialen Substratmodifikation immer berücksichtigt werden, dass damit das Risiko linksatrialer Tachykardien infolge narbenbedingter proarrhythmogener Effekte ansteigt. Da diese atypischen linksatrialen Tachykardien häufig hochsymptomatisch sind und nur schlecht auf antiarrhythmische Therapiekonzepte ansprechen, hat sich eher das Konzept durchgesetzt, bezüglich zusätzlicher Substratmodifikationen eine therapeutische Zurückhaltung auszuüben.

Des Weiteren ist es denkbar, dass durch die Anlage der Trigonum-Linie das Bachmann-Bündel zwischen rechtem und linkem Vorhof unterbrochen wird, sodass damit eine mechanische Asynchronie zwischen der linken Vorhof- und Ventrikelkontraktion auftreten kann (doll et al., 2019).

Die in diesem Therapieansatz gewählte elektrophysiologische chirurgische Ablationstechnik ist in bestimmten Fällen aus anatomischen Gründen limitiert, wenn besonders ausgedehnte epikardiale Lipidanreicherungen eine gezielte Präparation sowie Ablation verhindern (Maesen et al., 2018).

5.5. Erste multizentrische Studiendaten der chirurgischen epikardialen Ablation und ihre Einordnung in die aktuellen Leitlinien

Die bisher vorliegenden Langzeitergebnisse nach chirurgischer epikardialer Ablation sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Langzeit-Studiendaten nach chirurgischer epikardialer Ablation

	N	pVHF			Nicht-pVHF			„major events“* (%)
		(%)	Freiheit von VHF (%) 1-Jahr	Freiheit von VHF (%) 2-Jahre	(%)	Freiheit von VHF (%) 1-Jahr	Freiheit von VHF (%) 2-Jahre	
FAST 2012 [104]	124							
CA	61	59	35		41	36		3,2
SA	63	74	69		26	56		23,0**
Metaanalyse 2017 [107]	1171	46			54			2,9
Multizenter-Studie 2019 [108]	475	52			48			2,5***
+AA				73			54-69	
-AA				75			46-62	
„single-center“ Stuttgart 2019	232	26		83	74	65	58	3,4

*s. 3.4. Definition von peri- und postoperativen Komplikationen („major and minor clinical events“)

**zusätzlich: Pneumothorax, Schrittmacherimplantation, Rippenfraktur, Pneumonie

***30-Tages-Komplikationen

pVHF: paroxysmales Vorhofflimmern, VHF: Vorhofflimmern, CA: Katheterablation, SA: chirurgische Ablation, AA: Antiarrhythmika

So analysierten van Laar und Co-Autoren in einer Metaanalyse (van Laar et al., 2017) der Publikationen zur thorakoskopischen Ablation aus den Jahren 2011 bis 2016 bei insgesamt 1171 Patienten die in diesem Zeitraum publizierten Daten. Sie differenzierten die Ergebnisse nach den 1- und 2-Jahres-Daten zur Freiheit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit der Einnahme von Antiarrhythmika.

Die Erfolgsraten lagen nach einem bzw. zwei Jahren im gepoolten Kollektiv der Patienten unter Antiarrhythmika-Gabe bei 84% bzw. 85%. Eine weitere Subgruppenanalyse bezüglich der Art des Vorhofflimmerns unter Antiarrhythmikaeinnahme war aufgrund der geringen Zahl der dazu vorliegenden Publikationen in der Metaanalyse nicht möglich.

Dagegen ergaben sich Erfolgsraten der thorakoskopisch behandelten Patienten ohne Antiarrhythmika nach einem bzw. zwei Jahren in dieser Metaanalyse von 78% bzw. 77%. Dieses Kollektiv wurde bezüglich der Art des Vorhofflimmerns weiter differenziert. So ergab sich bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine 1-Jahres-Erfolgsrate von 81%, mit persistierendem Vorhofflimmern von 63% und mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern von 67%.

Die Gesamtkomplikationsrate während des stationären Aufenthaltes betrug nach dieser Metaanalyse 2,9%, sodass dieses Verfahren als effektiv und sicher diskutiert, aber eingeräumt wurde, dass zu diesem Zeitpunkt keine aussagefähigen Langzeitdaten vorliegen würden (van Laar et al., 2017).

Van Laar und Co-Autoren konnten 2019 die erste aktuelle multizentrische Studie (van laar et al., 2019) zur thorakoskopischen Ablation von Vorhofflimmern bei insgesamt 475 Patienten mit paroxysmalem (51,6%) und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern (48,4%) und einem mittleren CHA₂DS₂-Vasc-Score von $1,7 \pm 1,3$ über einen Zeitraum von drei Jahren publizieren. Primärer Endpunkt war die Freiheit von atrialen Tachykardien, sekundäre Endpunkte waren die 30-Tages-Komplikationsrate, die kumulative Schlaganfallrate und die Gesamtmortalität. Nach 20 ± 9 Monaten ergab sich eine Freiheit von atrialen Tachykardien im Gesamtkollektiv, welches teilweise unter Antiarrhythmika stand, von 68,8%, bei paroxysmalem Vorhofflimmern von 72,7%, bei persistierendem Vorhofflimmern von 68,9% und bei langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern von 54,2%.

Patienten, die keine atrialen Tachykardien aufwiesen und keine Antiarrhythmika einnahmen, wurden zu 66,8% nicht antikoaguliert. Bei den Patienten, die Antiarrhythmika einnahmen und keine atrialen Tachykardien aufwiesen, erfolgte bei 63,3% keine Antikoagulation.

Als Prädiktoren von atrialen Tachykardie-Rezidiven erwiesen sich das weibliche Geschlecht (Hazard-Ratio: 1,87, $p=0,005$), intrahospitales Vorhofflimmern (Hazard-Ratio: 1,95, $p=0,04$), die Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns (Hazard-Ratio: 1,06, $p=0,003$) und eine zusätzlich bestehende Mitralklappeninsuffizienz (Hazard-Ratio: 1,84, $p=0,025$).

Innerhalb der ersten 30 Tage waren 92,4% der chirurgisch behandelten Patienten frei von jeglichen Komplikationen, die kumulative Schlaganfallrate betrug nach 30±16 Monaten 1,3% und die Überlebensrate 98,3%. Die beobachtete kumulative Schlaganfallrate auch unter Berücksichtigung von TIA´s fiel mit 0,5 pro 100 Patienten-Jahre sehr niedrig aus. Schwerwiegende Komplikationen traten bei 2,1% der Patienten auf, sodass auch in dieser ersten multizentrischen Studie eine vergleichsweise niedrige Komplikationsrate dokumentiert wurde (van laar et al., 2019).

In der 2012 publizierte FAST-Studie (Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment) (Boersma et al., 2012) wurden 124 Patienten mit Antiarrhythmika-refraktärem Vorhofflimmern und vergrößertem linken Vorhof, die zu 67% bereits eine frustrane Katheterablation erhielten, zur interventionellen Katheterablation (63 Patienten) oder einer chirurgischen Ablation (61 Patienten) randomisiert.

Nach 12 Monaten wurde mittels Langzeit-EKG die Häufigkeit von Vorhofflimmerrezidiven dokumentiert. Freiheit von atrialen Tachykardien fand sich bei 36,5% der Patienten in der Katheterablationsgruppe und bei 65,6% der Patienten in der chirurgischen Ablationsgruppe. Allerdings traten in der chirurgischen Ablationsgruppe während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit signifikant mehr Komplikationen auf (34,4% versus 15,9%), überwiegend bedingt durch Pneumothorax-Fälle, relevante Blutungsereignisse und eine höhere Rate an Schrittmacherpflichtigkeit (Boersma et al., 2012).

Die Ergebnisse der FAST-Studie führten in den von Kirchhof 2016 präsentierten ESC-Leitlinien zum Management des Vorhofflimmerns zur Aufnahme der chirurgischen Katheterablation mit einer Klasse IIa-Empfehlung für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und frustraner Katheterablation (Kirchhof et al., 2016).

Diese Therapieempfehlung wird weiterhin durch die Daten der oben aufgeführten ersten multizentrischen chirurgischen Ablations-Studie unterstützt, die nach 20±9

Monaten im Gesamtkollektiv eine Rate von 68,8% Freiheit von Vorhofflimmern aufwies. Im Vergleich dazu zeigen die hier in der Arbeit vorgelegten „single-center“-Daten der Sana Herzchirurgie Stuttgart nach zwei Jahren mit einer Freiheit von Vorhofflimmern von 63% eine geringere Erfolgsrate auf. Diese geringere Erfolgsrate lässt sich durch den höheren Anteil an Patienten mit nicht-paroxysmale, also persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern erklären. Da es sich sowohl in unserem als auch in dem Patientenkollektiv der FAST-Studie um Patienten mit einem hohen Anteil von frustranen Katheterablationen und damit um ein voraussichtlich „kränkeres“ Vorhofflimmerkollektiv handelt, bei dem ein erneutes interventionelles Vorgehen mit einem vergleichsweise ungünstigen Ergebnis verbunden wäre, sind die hier aufgeführten Ergebnisse der chirurgischen Ablation als durchaus erfolgreich zu bewerten und sprechen für die in den Leitlinien geäußerte Therapieempfehlung.

5.6. Zukünftige Entwicklungen in der interventionellen und chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns.

Aufgrund der Fortschritte in der interventionellen und chirurgischen Behandlung des Vorhofflimmerns hat sich das Konzept einer interdisziplinären Behandlung des Vorhofflimmerns entwickelt. So konnte gezeigt werden, dass die epikardiale Ablation des linken Vorhofes in der chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns sehr effektiv ist (Weimar et al., 2012b), allerdings ist diese chirurgische Therapie invasiv und anatomisch limitiert bei Entstehung des Vorhofflimmerns aus dem rechten Vorhof und bei Foci im Bereich des Mitralklappenannulus, da es bei diesem chirurgischen Setting nahezu unmöglich ist, eine Linie zum Mitralklappenannulus anzulegen (Doll, 2017). Bei dieser Konstellation stellen interventionelle Techniken eine attraktive ergänzende Behandlungsmöglichkeit zu den chirurgischen Therapieoptionen dar.

Darüber hinaus haben sich die interventionellen Techniken auch aufgrund des Einsatzes moderner Mapping-Systeme in der Visualisierung möglicher Foci deutlich verbessert, sodass ein gemeinsamer Therapieansatz ein demnach zukünftig effektiveres Behandlungskonzept darstellen könnte.

So führte ein gemeinsamer endo- und epikardialer Hybrideingriff bei allerdings nur 64 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern zu verbesserten Erfolgsraten gegenüber den in Tabelle 6 dargestellten Langzeitergebnissen nach konventioneller chirurgischer epikardialer Ablation. Nach drei Jahren betrug die Rate an Freiheit von Vorhofflimmern bei paroxysmalem Vorhofflimmern 80% und bei langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern 79% (Maesen et al., 2018).

Aufgrund der geringen Fallzahl und des nicht-randomisierten Ansatzes dieser „single-center“-Studie können diese Daten noch nicht endgültig beurteilt werden. So bleibt insbesondere offen, inwieweit der von Maesen und Mitarbeitern (Maesen et al., 2018) gewählte simultane endo- und epikardiale Therapieansatz einem sequenziellen Therapieansatz einer initialen epikardialen Ablation mit nachfolgender endokardialer Intervention wirklich überlegen ist, zumal ein solch sequenzielles Vorgehen möglicherweise weniger risikoreich und in Abhängigkeit auftretender Rhythmusstörungen bedarfsorientierter ist.

Ein solches sequenzielles Therapiekonzept wird derzeit von Doll und Mitarbeitern in einem aktuell entworfenen Studienansatz verfolgt (Doll, 2017).

5.7. Limitationen der Studie

Bei den hier vorgelegten Daten handelt es sich um eine „single-center“-Analyse von grundsätzlich zwei Operateuren, sodass prinzipiell ein Selektions-Bias bei der Auswahl der Patienten und in der Analyse der erhobenen Daten denkbar ist. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass bei der Dokumentation von Vorhofflimmern zum festgelegten Auswertungs-Zeitpunkt nur in 86% ein Langzeit-EKG über 24 Stunden erhoben wurde. Da möglicherweise einige Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern aufwiesen, ist der diagnostische Stellenwert eines einmalig erhobenen 24-Stunden-Langzeit-EKG's gegenüber eines beispielsweise 7-Tages-Langzeit-EKG's oder einer Implantation eines Event-Rekorders deutlich limitiert. Die restlichen 14% der erhobenen Daten zum Vorliegen von Vorhofflimmern beruhen auf anamnestischen Angaben und

Auswertung eines Ruhe-EKG's, sodass grundsätzlich die Rate von Freiheit an Vorhofflimmern überschätzt sein könnte, da überwiegend Arrhythmie-Phasen insbesondere während der Nacht von Patienten subjektiv nicht wahrgenommen werden und es bekannt ist, dass Ablationsmaßnahmen zu einer subjektiv geringeren Wahrnehmung von Vorhofflimmern führen (Sultan et al., 2017).

Andererseits handelte es sich in dem Patientenkollektiv überwiegend um Patienten mit einem persistierenden bzw. langanhaltend persistierenden Vorhofflimmern, bei denen sich möglicherweise Rezidive wieder als persistierendes Vorhofflimmern manifestieren könnten, sodass es durchaus gerechtfertigt erscheint, die Langzeit-Rezidiv-Rate anhand eines Ruhe-EKGs zu detektieren. Für diese Annahme fand sich allerdings kein gesicherter Hinweis in der Literatur. Im Gegenteil sprechen Befunde eher dafür, dass bei Rezidiven von initial persistierendem Vorhofflimmern häufig andere Arrhythmien, wie paroxysmales Vorhofflimmern oder andere atriale Tachykardien, auftreten (Wasmer et al., 2016).

Schließlich hätte ein Studienansatz mit Implantation eines Event-Rekorders und damit einer konsequenten Aufzeichnung von Arrhythmie-Phasen eine grundsätzlich zuverlässigere und objektivere Diagnostik des Vorhofflimmerns erlaubt.

Darüber hinaus muss eingeräumt werden, dass die Follow-up-Untersuchungen nicht vom Studienzentrum selbst vorgenommen wurden, sondern diese den Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen überlassen wurden. Auch damit sind weitere mögliche Fehlerquellen in der Zuverlässigkeit der erhobenen Daten denkbar.

5.8. Schlussfolgerung

Als wesentliche Befunde dieser Analyse der 5-Jahresdaten nach chirurgischer epikardialer Ablation einer „single-center“-Studie müssen die hohe Erfolgsrate, die Effektivität und Sicherheit dieser Behandlungsstrategie bezüglich schwerwiegender perioperativer Komplikationen und der Schlaganfallraten aufgeführt werden.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine rhythmologisch vergleichsweise „kränkere“ Patientenkohorte mit überwiegend persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern in 67%, einer schon lange bestehenden Verlaufsdauer des Vorhofflimmerns von über sechs Jahren und um Patienten handelt, die überwiegend schon eine interventionelle Pulmonalvenenisolation erhalten haben.

Mit diesem chirurgischen Vorgehen ergab sich eine Freiheit von atrialen Tachykardien bei initialem Vorliegen von persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern in 55% aller Fälle und bei paroxysmalem Vorhofflimmern in 78%. Korrespondierend zu dieser auch im Vergleich anderer publizierter Langzeit-Daten in der Literatur hohen Effektivität konnte eine bemerkenswerte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse wurden mit einer hohen Sicherheit bei einer „major-event“-Rate von 3,4% innerhalb der 90-Tages-Periode und einem Schlaganfall und vier Todesfällen, die auf einer nicht-rhythmologischen Genese beruhten, innerhalb dieser 5 Jahre erzielt.

Demnach rechtfertigen die erstmals über fünf Jahre beobachteten Langzeit-Daten nach chirurgischer epikardialer Ablation, diese Behandlungsstrategie entsprechend den aktuellen ESC-Leitlinien Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und frustraner Katheterablation anzubieten.

Möglicherweise stellt ein interdisziplinäres Therapiekonzept mit initial chirurgischer epikardialer Ablation und gegebenenfalls sequenzieller

interventioneller Katheterablation ein zukünftig noch atraktiveres
Therapiekonzept für diese elektrophysiologische „Problempatienten“-Gruppe mit
häufig therapierefraktären Vorhofflimmerepisoden dar.

6. Zusammenfassung

Die interventionelle Pulmonalvenenisolation hat sich in der Behandlung des unkomplizierten paroxysmalen Vorhofflimmerns bewährt, dagegen sind die interventionellen Ergebnisse in der Therapie des persistierenden und langanhaltend persistierenden Vorhofflimmerns deutlich ungünstiger und durch eine hohe Rate an Vorhofflimmerrezidiven gekennzeichnet.

Für diese Patientengruppe mit symptomatischem und therapierefraktärem Vorhofflimmern wurde beruhend auf dem initial von Cox entwickelten Therapieprinzip der offenen endokardialen Operation das Konzept der isolierten epikardialen chirurgischen Ablation entworfen.

Dieses Therapieprinzip beruht auf der epikardialen elektrischen Isolation der lateralen und septalen Lungenvenenpaare und der Vorhofhinterwand bei zusätzlicher Entfernung des linken Vorhofohrs als klinisch wichtigste Emboliequelle.

Bisher lagen zu diesem operativen Therapieprinzip lediglich Ein- und Zwei-Jahresdaten nach chirurgischer epikardialer Ablation vor.

In der hier vorgelegten Promotionsarbeit werden erstmals die 5-Jahres-Langzeit-Daten nach chirurgischer epikardialer Ablation bei 232 Patienten mit nicht-paroxysmale, teilweise langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern (67%), einer Vorhofflimmeranamnese über sechs Jahre und frustranen interventionellen Katheterablationen in 54% beschrieben. Der mittlere CHA₂DS₂VASc-Score dieser Patientenkohorte betrug $2,0 \pm 1,4$.

Freiheit von atrialen Tachykardien wurde nach einem Jahr in 70%, nach zwei Jahren in 63%, nach drei Jahren in 59%, nach vier Jahren in 59% und nach fünf Jahren in 62% des gesamten Patientenkollektivs erzielt. Freiheit von Vorhofflimmern ohne medikamentöse Antiarrhythmika-Therapie der Klasse I und III wurde nach einem Jahr in 60%, nach zwei Jahren in 56%, nach drei Jahren in 52%, nach vier Jahren in 54% und nach fünf Jahren in 57% aller Fälle beobachtet.

Patienten mit vorbestehend paroxysmalem Vorhofflimmern wiesen gegenüber Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern eine statistisch signifikant höhere Rate an Freiheit von Vorhofflimmern nach fünf Jahren auf (78% versus 55%, $p=0,023$).

Als einziger signifikanter Prädiktor eines Vorhofflimmerrezidivs zeigten sich in dieser Analyse die linksatriale Vorhofgröße und die zeitliche Dauer des Vorhofflimmerns.

Mittels des SF-36-Score konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach einem Jahr nach chirurgischer epikardialer Ablation gegenüber dem präoperativen Status erzielt werden. Patienten, die keine Antiarrhythmika und keine Antikoagulanzen einnahmen, zeigten dabei eine wesentlich höhere Lebensqualität.

Diese Daten, die eine hohe Effektivität der chirurgischen epikardialen Ablation belegen, wurden mit einer hohen Patientensicherheit gewonnen. So zeigte sich eine „major-event“-Rate von 3,4%, die aus Tod, Schlaganfall, atrio-ösophagealer Fistel, Konversion zur Sternotomie, Notwendigkeit des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine oder einer Reoperation innerhalb von 90 Tagen sowie Organdysfunktionen besteht. Insbesondere trat kein Schlaganfall auf. Es wurde eine vergleichsweise niedrige Rate von 0,8 TIA-Fällen festgestellt obwohl 61% der Patienten keine Antikoagulanzen einnahmen. Damit lag die Schlaganfall- und TIA-Rate weit unter dem statistischen Erwartungshorizont eines Patientenkollektivs mit einem CHA_2DS_2VASc -Score von $2,0 \pm 1,4$, welcher eine Schlaganfall- und TIA-Rate von jährlich ca. 2,2% aufweist.

Diese beschriebenen Langzeit-Daten zur Effektivität und Sicherheit nach chirurgischer epikardialer Ablation rechtfertigen damit dieses chirurgische Therapieprinzip bei symptomatischen Patienten mit therapierefraktärem, persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern einzusetzen.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Zunahme der Prävalenz des Vorhofflimmerns in einer amerikanischen Bevölkerungsstudie	S.3
Abb.2: Darstellung der Vorhofflimmer-initiiierenden Foci überwiegend im Ostium der Pulmonalvenen	S.9
Abb.3: Vorhofflimmer-EKG A: Extremitätenableitungen B: Brustwandableitungen	S.14
Abb.4: Typische zirkumferentielle Ablationslinien	S.22
Abb.5: Das endokardiale Linienkonzept	S.28
Abb.6: Arbeitskanäle der endoskopischen epikardialen Ablation	S.29
Abb.7: Linksatriales Ablationskonzept beim endoskopischen Verfahren	S.37
Abb.8. A: Freiheit von atrialen Tachykardien und Antiarrhythmika	S.51
Abb.8. B: Freiheit von atrialen Tachykardien für Patienten mit paroxysmalem und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern	S.51
Abb.9: Prä- und postoperative Lebensqualität mittels des SF-36 Score	S.53
Abb.10: Lebensqualität in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme (Antiarrhythmika, orale Antikoagulanzen)	S.62

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die EHRA-Klassifikation	S.6
Tabelle 2: Risikostratifizierung des Vorhofflimmerns: Der CHA ₂ DS ₂ VASc- Score	S.11
Tabelle 3: Jährliches Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHA ₂ DS ₂ VASc-Scores	S.13
Tabelle 4: Patientencharakteristika	S.44
Tabelle 5: Ablationslinien und elektrophysiologische Analyse	S.46
Tabelle 6: Perioperative Komplikationen	S.48
Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse der Prädiktoren eines Vorhofflimmerrezidivs	S.52
Tabelle 8: Komplikationsraten nach interventioneller Pulmonalvenenisolation	S.59
Tabelle 9: Langzeit-Studiendaten nach chirurgischer epikardialer Ablation	S.64

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Sana Herzchirurgie Stuttgart unter Betreuung von meinem Doktorvater Prof. Dr. N. Doll, ärztlicher Direktor der Sana Herzchirurgie, und zusätzlicher Betreuung von Herrn Privatdozent Dr. T. Weimar durchgeführt.

Alle im Zeitraum 2012 bis 2017 operierten Patienten wurden von mir hinsichtlich ihrer klinischen Daten durch Auswertung der Patientenakten, Telefoninterviews, Hausarzt- und Kardiologen-Befragung erhoben und in einer Datenbank zusammengestellt.

Die statistische Auswertung wurde von mir unter Anleitung von Herrn Privatdozent Dr. T. Weimar erhoben.

Die Daten sind zusätzlich Teil einer sich im Review des European Journal of Cardio-thoracic Surgery befindenden Publikation mit dem Namen „The Aim for Long-Term Success: 5-Years Results of Thoracoscopic Epicardial Ablation of Atrial Fibrillation“. Aufgrund meines Eigenbeitrags in der Auswertung der Patientendaten wird mir die Zweitautorenschaft der geplanten Publikation zugestanden.

Ich versichere, dass Manuskript selbstständig nach Anleitung durch meinen Doktorvater Prof. Dr. N. Doll und PD Dr. T. Weimar verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr N. Doll für die Themenformulierung und seine immer gewährte Unterstützung sowie seine Anregungen bei der Verfassung dieser Promotionsschrift bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Dr. M. Boscheinen und Herrn Privatdozent Dr. T. Weimar aus der Sana Herzchirurgie für ihre Unterstützung.

10. Literaturverzeichnis

- AARONSON, N. K., ACQUADRO, C., ALONSO, J., APOLONE, G., BUCQUET, D., BULLINGER, M., BUNGAY, K., FUKUHARA, S., GANDEK, B., KELLER, S. & ET AL. 1992. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*, 1, 349-51.
- ALBONI, P., BOTTO, G. L., BALDI, N., LUZI, M., RUSSO, V., GIANFRANCHI, L., MARCHI, P., CALZOLARI, M., SOLANO, A., BAROFFIO, R. & GAGGIOLI, G. 2004. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*, 351, 2384-91.
- ANDERSSON, T., MAGNUSON, A., BRYNGELSSON, I. L., FROBERT, O., HENRIKSSON, K. M., EDVARDSSON, N. & POCI, D. 2013. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*, 34, 1061-7.
- ARENTZ, T., WEBER, R., BURKLE, G., HERRERA, C., BLUM, T., STOCKINGER, J., MINNERS, J., NEUMANN, F. J. & KALUSCHE, D. 2007. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*, 115, 3057-63.
- AUPPERLE, H., DOLL, N., WALTHER, T., KORNHERR, P., ULLMANN, C., SCHOON, H. A. & MOHR, F. W. 2005. Ablation of atrial fibrillation and esophageal injury: effects of energy source and ablation technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130, 1549-54.
- BENJAMIN, E. J., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., SILBERSHATZ, H., KANNEL, W. B. & LEVY, D. 1998. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98, 946-52.
- BOERSMA, L. V., CASTELLA, M., VAN BOVEN, W., BERRUEZO, A., YILMAZ, A., NADAL, M., SANDOVAL, E., CALVO, N., BRUGADA, J., KELDER, J., WIJFFELS, M. & MONT, L. 2012. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*, 125, 23-30.
- BRAMBATTI, M., CONNOLLY, S. J., GOLD, M. R., MORILLO, C. A., CAPUCCI, A., MUTO, C., LAU, C. P., VAN GELDER, I. C., HOHNLOSER, S. H., CARLSON, M., FAIN, E., NAKAMYA, J., MAIRESSE, G. H., HALYTSKA, M., DENG, W. Q., ISRAEL, C. W., HEALEY, J. S. & INVESTIGATORS, A. 2014. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*, 129, 2094-9.
- BUNCH, T. J., WEISS, J. P., CRANDALL, B. G., MAY, H. T., BAIR, T. L., OSBORN, J. S., ANDERSON, J. L., MUHLESTEIN, J. B., HORNE, B. D., LAPPE, D. L. & DAY, J. D. 2010. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*, 7, 433-7.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J., CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., NIELSEN, J. C., CURTIS, A. B.,

- DAVIES, D. W., DAY, J. D., D'AVILA, A., DE GROOT, N., DI BIASE, L., DUYSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2017. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 14, e275-e444.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P., RUTTEN, F. H. & GUIDELINES, E. S. C. C. F. P. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 12, 1360-420.
- CAMM, A. J., LIP, G. Y., DE CATERINA, R., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., GUIDELINES-CPG, E. S. C. C. F. P. & DOCUMENT, R. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 14, 1385-413.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S. A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y. H., KLEIN, G., NATALE, A., PACKER, D. & SKANES, A. 2009. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1798-803.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S. A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y. H., KLEIN, G., NATALE, A., PACKER, D., SKANES, A., AMBROGI, F. & BIGANZOLI, E. 2010. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 32-8.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S. A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y. H., KLEIN, G., PACKER, D. & SKANES, A. 2005. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111, 1100-5.
- CHARITOS, E. I., PURERFELLNER, H., GLOTZER, T. V. & ZIEGLER, P. D. 2014. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2840-8.
- CHEN, J., DAGRES, N., HOCINI, M., FAUCHIER, L., BONGIORNI, M. G., DEFAYE, P., HERNANDEZ-MADRID, A., ESTNER, H., SCIARAFFIA, E.,

- BLOMSTROM-LUNDQVIST, C. & SCIENTIFIC INITIATIVES COMMITTEE OF THE EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION, E. 2015. Catheter ablation for atrial fibrillation: results from the first European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA) Part II. *Europace*, 17, 1727-32.
- CHRIST, T., BOKNIK, P., WOHL, S., WETTWER, E., GRAF, E. M., BOSCH, R. F., KNAUT, M., SCHMITZ, W., RAVENS, U. & DOBREV, D. 2004. L-type Ca²⁺ current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 110, 2651-7.
- CHUGH, S. S., HAVMOELLER, R., NARAYANAN, K., SINGH, D., RIENSTRA, M., BENJAMIN, E. J., GILLUM, R. F., KIM, Y. H., MCANULTY, J. H., JR., ZHENG, Z. J., FOROUZANFAR, M. H., NAGHAVI, M., MENSAH, G. A., EZZATI, M. & MURRAY, C. J. 2014. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129, 837-47.
- CHUN, K. R., SCHMIDT, B., METZNER, A., TILZ, R., ZERM, T., KOSTER, I., FURNKRANZ, A., KOEKTUERK, B., KONSTANTINIDOU, M., ANTZ, M., OUYANG, F. & KUCK, K. H. 2009. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*, 30, 699-709.
- CONNOLLY, S. J., CAMM, A. J., HALPERIN, J. L., JOYNER, C., ALINGS, M., AMERENA, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BLOMSTROM, P., BORGGREFE, M., BUDAJ, A., CHEN, S. A., CHING, C. K., COMMERFORD, P., DANS, A., DAVY, J. M., DELACRETAZ, E., DI PASQUALE, G., DIAZ, R., DORIAN, P., FLAKER, G., GOLITSYN, S., GONZALEZ-HERMOSILLO, A., GRANGER, C. B., HEIDBUCHER, H., KAUTZNER, J., KIM, J. S., LANAS, F., LEWIS, B. S., MERINO, J. L., MORILLO, C., MURIN, J., NARASIMHAN, C., PAOLASSO, E., PARKHOMENKO, A., PETERS, N. S., SIM, K. H., STILES, M. K., TANOMSUP, S., TOIVONEN, L., TOMCSANYI, J., TORP-PEDERSEN, C., TSE, H. F., VARDAS, P., VINERANU, D., XAVIER, D., ZHU, J., ZHU, J. R., BARET-CORMEL, L., WEINLING, E., STAIGER, C., YUSUF, S., CHROLAVICIUS, S., AFZAL, R., HOHNLOSER, S. H. & INVESTIGATORS, P. 2011. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 2268-76.
- COX, J. B. J., SCHUESSLER, R. B., KATR, K., FERGUSON, T. J. & CAIN, M. E. A. 1995. Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Card Surg*, 6: 1-67.
- COX, J. L., AD, N. & PALAZZO, T. 1999. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118, 833-40.
- COX, J. L., SCHUESSLER, R. B., D'AGOSTINO, H. J., JR., STONE, C. M., CHANG, B. C., CAIN, M. E., CORR, P. B. & BOINEAU, J. P. 1991. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101, 569-83.
- CRANFIELD, P. & ARONSON, R. S. Cardiac arrhythmias: The role of triggered activity and other mechanisms. *New York, NY; Futura*.
- DE MAAT, G., VAN GELDER, I. C., RIENSTRA, M., QUAST, A., TAN, E., WIESFELD, A., POZZOLI, A. & MARIANI, M. 2014. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation: a matched group comparison. *Europace*, 16, 33-39.

- DENEKE, T., JAIS, P., SCAGLIONE, M., SCHMITT, R., L, D. I. B., CHRISTOPOULOS, G., SCHADE, A., MUGGE, A., BANSMANN, M., NENTWICH, K., MULLER, P., KRUG, J., ROOS, M., HALBFASS, P., NATALE, A., GAITA, F. & HAINES, D. 2015. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 26, 455-463.
- DENEKE, T., SHIN, D. I., BALTA, O., BUNZ, K., FASSBENDER, F., MUGGE, A., ANDERS, H., HORLITZ, M., PASLER, M., KARTHIKAPALLIL, S., ARENTZ, T., BEYER, D. & BANSMANN, M. 2011. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*, 8, 1705-11.
- DESHMUKH, A., PATEL, N. J., PANT, S., SHAH, N., CHOTHANI, A., MEHTA, K., GROVER, P., SINGH, V., VALLURUPALLI, S., SAVANI, G. T., BADHEKA, A., TULIANI, T., DABHADKAR, K., DIBU, G., REDDY, Y. M., SEWANI, A., KOWALSKI, M., MITRANI, R., PAYDAK, H. & VILES-GONZALEZ, J. F. 2013. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*, 128, 2104-12.
- DI BIASE, L., BURKHARDT, J. D., SANTANGELI, P., MOHANTY, P., SANCHEZ, J. E., HORTON, R., GALLINGHOUSE, G. J., THEMISTOCLAKIS, S., ROSSILLO, A., LAKKIREDDY, D., REDDY, M., HAO, S., HONGO, R., BEHEIRY, S., ZAGRODZKY, J., RONG, B., MOHANTY, S., ELAYI, C. S., FORLEO, G., PELARGONIO, G., NARDUCCI, M. L., DELLO RUSSO, A., CASELLA, M., FASSINI, G., TONDO, C., SCHWEIKERT, R. A. & NATALE, A. 2014. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*, 129, 2638-44.
- DI BIASE, L., SANTANGELI, P., ANSELMINO, M., MOHANTY, P., SALVETTI, I., GILI, S., HORTON, R., SANCHEZ, J. E., BAI, R., MOHANTY, S., PUMP, A., CERECEDA BRANTES, M., GALLINGHOUSE, G. J., BURKHARDT, J. D., CESARANI, F., SCAGLIONE, M., NATALE, A. & GAITA, F. 2012. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 60, 531-8.
- DI GIOVANNI, G., WAUTERS, K., CHIERCHIA, G. B., SIEIRA, J., LEVINSTEIN, M., CONTE, G., DE ASMUNDIS, C., BALTOGIANNIS, G., SAITOH, Y., CICONTE, G., JULIA, J., MUGNAI, G., IRFAN, G. & BRUGADA, P. 2014. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 834-9.
- DIENER, H. C., HART, R. G., KOUDSTAAL, P. J., LANE, D. A. & LIP, G. Y. H. 2019. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73, 612-619.
- DOBREV, D. 2006. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz*, 31, 108-12; quiz 142-3.

- DOBREV, D., FRIEDRICH, A., VOIGT, N., JOST, N., WETTWER, E., CHRIST, T., KNAUT, M. & RAVENS, U. 2005. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 112, 3697-706.
- DOLL, K. N., LESCHKE, S., BOSCHEINEN, M., SCHAEFER, H., MERK, D., LIEBRICH, M. & WEIMAR, T. 2019. The Aim for Long-Term Success: 5-Years Results of Thoracoscopic Ablation of Atrial Fibrillation. *eingereicht im European Journal of Cardio-thoracic Surgery*.
- DOLL, N. 2017. Zusammenarbeit zwischen Kardiochirurgen und Kardiologen im Bereich der Rhythmusstörungen/ Rhythmustherapie aus kardiochirurgischer Sicht. *herzmedizin*, 4.
- DOLL, N., AUPPERLE, H., BORGER, M., CZESLA, M. & MOHR, F. W. 2007. Experimentelle Evaluierung verschiedener Energiequellen und Applikationsverfahren zur chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 18, 83-91.
- DOLL, N., FABRICIUS, A. M., MEYER, R., WALTHER, T., RASTAN, A. & MOHR, F. W. 2005. Surgical treatment of atrial fibrillation with argon-based cryotechnology. *Future Cardiol*, 1, 381-91.
- DOLL, N., MEYER, R., WALTHER, T. & MOHR, F. W. 2004. A new cryoprobe for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 77, 1460-2.
- DOLL, N., PRITZWALD-STEGMANN, P., CZESLA, M., KEMPFERT, J., STENZEL, M. A., BORGER, M. A. & MOHR, F. W. 2008. Ablation of ganglionic plexi during combined surgery for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 86, 1659-63.
- DONAL, E., LIP, G. Y., GALDERISI, M., GOETTE, A., SHAH, D., MARWAN, M., LEDERLIN, M., MONDILLO, S., EDVARDSSEN, T., SITGES, M., GRAPSA, J., GARBI, M., SENIOR, R., GIMELLI, A., POTPARA, T. S., VAN GELDER, I. C., GORENEK, B., MABO, P., LANCELLOTTI, P., KUCK, K. H., POPESCU, B. A., HINDRICKS, G., HABIB, G., CARDIM, N. M., COSYNS, B., DELGADO, V., HAUGAA, K. H., MURARU, D., NIEMAN, K., BORIANI, G. & COHEN, A. 2016. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, 355-83.
- EDGERTON, J. R., EDGERTON, Z. J., WEAVER, T., REED, K., PRINCE, S., HERBERT, M. A. & MACK, M. J. 2008. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 86, 35-8; discussion 39.
- FLAKER, G. C., BELEW, K., BECKMAN, K., VIDAILLET, H., KRON, J., SAFFORD, R., MICKEL, M., BARRELL, P. & INVESTIGATORS, A. 2005. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*, 149, 657-63.
- FREEMANTLE, N., LAFUENTE-LAFUENTE, C., MITCHELL, S., ECKERT, L. & REYNOLDS, M. 2011. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*, 13, 329-45.
- FURNKRANZ, A., BORDIGNON, S., DUGO, D., PEROTTA, L., GUNAWARDENE, M., SCHULTE-HAHN, B., NOWAK, B., SCHMIDT, B. & CHUN, J. K. 2014.

- Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 840-4.
- GAGE, B. F., WATERMAN, A. D., SHANNON, W., BOECHLER, M., RICH, M. W. & RADFORD, M. J. 2001. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 285, 2864-70.
- GARRIGUE, S., CHAIX, C., GENCEL, L., JAIS, P., DARTIGUES, J. F., HAISSAGUERRE, M. & CLEMENTY, J. 1998. Scoring method for assessing rate adaptive pacemakers: application to two different activity sensors. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 509-19.
- GELSOMINO, S., LOZEKOOT, P., LA MEIR, M., LORUSSO, R., LUCA, F., ROSTAGNO, C., RENZULLI, A., PARISE, O., MATTEUCCI, F., GENSINI, G. F., CRJINS, H. J. & MAESSEN, J. G. 2015. Is ganglionated plexi ablation during Maze IV procedure beneficial for postoperative long-term stable sinus rhythm? *Int J Cardiol*, 192, 40-8.
- GM, G., CAMPBELL, C. & JONES, D. L. E. A. 1985. Combined sinoatrial node atrioventricular isolation; a surgical alternative to HIS bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 72:220.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. 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*, 285, 2370-5.
- GUPTA, A., PERERA, T., GANESAN, A., SULLIVAN, T., LAU, D. H., ROBERTS-THOMSON, K. C., BROOKS, A. G. & SANDERS, P. 2013. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 1082-8.
- HAGENS, V. E., RANCHOR, A. V., VAN SONDEREN, E., BOSKER, H. A., KAMP, O., TIJSSEN, J. G., KINGMA, J. H., CRIJNS, H. J., VAN GELDER, I. C. & GROUP, R. S. 2004. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*, 43, 241-7.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HART, R. G., PEARCE, L. A. & AGUILAR, M. I. 2007. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146, 857-67.
- HART, R. G., PEARCE, L. A., ROTHBART, R. M., MCANULTY, J. H., ASINGER, R. W. & HALPERIN, J. L. 2000. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 35, 183-7.
- HEALEY, J. S., CONNOLLY, S. J., GOLD, M. R., ISRAEL, C. W., VAN GELDER, I. C., CAPUCCI, A., LAU, C. P., FAIN, E., YANG, S., BAILLEUL, C., MORILLO, C. A., CARLSON, M., THEMELES, E., KAUFMAN, E. S.,

- HOHNLOSER, S. H. & INVESTIGATORS, A. 2012. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 366, 120-9.
- HEERINGA, J., VAN DER KUIP, D. A., HOFMAN, A., KORS, J. A., VAN HERPEN, G., STRICKER, B. H., STIJNEN, T., LIP, G. Y. & WITTEMAN, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-53.
- HINDRICKS, G., KOTTKAMP, H., HAMMEL, D. & AL., E. 1997. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Early clinical experience with a catheter-guided intraoperative approach. *Eur Heart J*, 18, 135.
- HINDRICKS, G., MOHR, F. W., AUTSCHBACH, R. & KOTTKAMP, H. 1999. Antiarrhythmic surgery for treatment of atrial fibrillation--new concepts. *Thorac Cardiovasc Surg*, 47 Suppl 3, 365-9.
- HINDRICKS, G., POKUSHALOV, E., URBAN, L., TABORSKY, M., KUCK, K. H., LEBEDEV, D., RIEGER, G., PURERFELLNER, H. & INVESTIGATORS, X. T. 2010. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 141-7.
- HIRSH, J., DALEN, J., ANDERSON, D. R., POLLER, L., BUSSEY, H., ANSELL, J. & DEYKIN, D. 2001. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 119, 8S-21S.
- HOBBS, F. D., FITZMAURICE, D. A., MANT, J., MURRAY, E., JOWETT, S., BRYAN, S., RAFTERY, J., DAVIES, M. & LIP, G. 2005. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*, 9, iii-iv, ix-x, 1-74.
- HOBBS, W. J., VAN GELDER, I. C., FITZPATRICK, A. P., CRIJNS, H. J. & GARRATT, C. J. 1999. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10, 866-70.
- HOHNLOSER, S. H., CRIJNS, H. J., VAN EICKELS, M., GAUDIN, C., PAGE, R. L., TORP-PEDERSEN, C., CONNOLLY, S. J. & INVESTIGATORS, A. 2009. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 360, 668-78.
- JAHANGIR, A., LEE, V., FRIEDMAN, P. A., TRUSTY, J. M., HODGE, D. O., KOPECKY, S. L., PACKER, D. L., HAMMILL, S. C., SHEN, W. K. & GERSH, B. J. 2007. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 115, 3050-6.
- KAGAWA, Y., FUJII, E., FUJITA, S. & ITO, M. 2019. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels*.
- KIRCHHOF, P., AURICCHIO, A., BAX, J., CRIJNS, H., CAMM, J., DIENER, H. C., GOETTE, A., HINDRICKS, G., HOHNLOSER, S., KAPPENBERGER, L., KUCK, K. H., LIP, G. Y., OLSSON, B., MEINERTZ, T., PRIORI, S., RAVENS, U., STEINBECK, G., SVERNHAGE, E., TIJSSSEN, J., VINCENT, A. & BREITHARDT, G. 2007. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the

- German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 9, 1006-23.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H. C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P., AGEWALL, S., CAMM, J., BARON ESQUIVIAS, G., BUDTS, W., CARERJ, S., CASSELMAN, F., COCA, A., DE CATERINA, R., DEFTEREOS, S., DOBREV, D., FERRO, J. M., FILIPPATOS, G., FITZSIMONS, D., GORENEK, B., GUENOUN, M., HOHNLOSER, S. H., KOLH, P., LIP, G. Y., MANOLIS, A., MCMURRAY, J., PONIKOWSKI, P., ROSENHEK, R., RUSCHITZKA, F., SAVELIEVA, I., SHARMA, S., SUWALSKI, P., TAMARGO, J. L., TAYLOR, C. J., VAN GELDER, I. C., VOORS, A. A., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEPPENFELD, K. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37, 2893-2962.
- KIRCHHOF, P., GOETTE, A., GULBA, D., HINDRICKS, G. & HOHLOSER, S. H. 2012. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologe*, 6:12-27.
- KOBER, L., TORP-PEDERSEN, C., MCMURRAY, J. J., GOTZSCHE, O., LEVY, S., CRIJNS, H., AMLIE, J., CARLSEN, J. & DRONEDARONE STUDY, G. 2008. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 358, 2678-87.
- KUCK, K. H., BRUGADA, J., FÜRNKRANZ, A., METZNER, A., OUYANG, F., CHUN, K. R., ELVAN, A., ARENTZ, T., BESTEHORN, K., POCOCK, S. J., ALBENQUE, J. P. & TONDO, C. 2016a. Cryoballoon or Radiofrequency ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 374:2235-2245.
- KUCK, K. H., FURNKRANZ, A., CHUN, K. R., METZNER, A., OUYANG, F., SCHLUTER, M., ELVAN, A., LIM, H. W., KUEFFER, F. J., ARENTZ, T., ALBENQUE, J. P., TONDO, C., KUHNE, M., STICHERLING, C., BRUGADA, J., FIRE & INVESTIGATORS, I. C. E. 2016b. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*, 37, 2858-2865.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 233-70.
- LIP, G. Y., FRISON, L., HALPERIN, J. L. & LANE, D. A. 2010a. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 41, 2731-8.
- LIP, G. Y., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. 2010b. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism

- in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137, 263-72.
- LIP, G. Y., SKJOTH, F., RASMUSSEN, L. H. & LARSEN, T. B. 2015. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*, 65, 1385-94.
- MAESEN, B., PISON, L., VROOMEN, M., LUERMANS, J. G., VERNOOY, K., MAESSEN, J. G., CRIJNS, H. J. & LA MEIR, M. 2018. Three-year follow-up of hybrid ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 53, i26-i32.
- MAESEN, B., ZEEMERING, S., AFONSO, C., ECKSTEIN, J., BURTON, R. A., VAN HUNNIK, A., STUCKEY, D. J., TYLER, D., MAESSEN, J., GRAU, V., VERHEULE, S., KOHL, P. & SCHOTTEN, U. 2013. Rearrangement of atrial bundle architecture and consequent changes in anisotropy of conduction constitute the 3-dimensional substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6, 967-75.
- MANNING, W. J., SILVERMAN, D. I., KATZ, S. E., RILEY, M. F., COME, P. C., DOHERTY, R. M., MUNSON, J. T. & DOUGLAS, P. S. 1994. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 23, 1535-40.
- MARROUCHE, N. F., BRACHMANN, J., ANDRESEN, D., SIEBELS, J., BOERSMA, L., JORDAENS, L., MERKELY, B., POKUSHALOV, E., SANDERS, P., PROFF, J., SCHUNKERT, H., CHRIST, H., VOGT, J., BANSCH, D. & INVESTIGATORS, C.-A. 2018. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 378, 417-427.
- MARY-RABINE, L., ALBERT, A., PHAM, T. D., HORDOF, A., FENOGLIO, J. J., JR., MALM, J. R. & ROSEN, M. R. 1983. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res*, 52, 188-99.
- MASCI, A., BARONE, L., DEDE, L., FEDELE, M., TOMASI, C., QUARTERONI, A. & CORSI, C. 2018. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Front Physiol*, 9, 1938.
- METZNER, A., REISSMANN, B., RAUSCH, P., MATHEW, S., WOHLMUTH, P., TILZ, R., RILLIG, A., LEMES, C., DEISS, S., HEEGER, C., KAMIOKA, M., LIN, T., OUYANG, F., KUCK, K. H. & WISSNER, E. 2014. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7, 288-92.
- MOE, G. K. & ABILDSKOV, J. A. 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58, 59-70.
- MONT, L., BISBAL, F., HERNANDEZ-MADRID, A., PEREZ-CASTELLANO, N., VINOLAS, X., ARENAL, A., ARRIBAS, F., FERNANDEZ-LOZANO, I., BODEGAS, A., COBOS, A., MATIA, R., PEREZ-VILLACASTIN, J., GUERRA, J. M., AVILA, P., LOPEZ-GIL, M., CASTRO, V., ARANA, J. I., BRUGADA, J. & INVESTIGATORS, S. 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*, 35, 501-7.
- MORILLO, C. A., KLEIN, G. J., JONES, D. L. & GUIRAUDON, C. M. 1995. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological

- characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*, 91, 1588-95.
- NATTEL, S. 2002. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415, 219-26.
- NATTEL, S. & HARADA, M. 2014. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2335-45.
- NJOKU, A., KANNABHIRAN, M., ARORA, R., REDDY, P., GOPINATHANNAIR, R., LAKKIREDDY, D. & DOMINIC, P. 2018. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*, 20, 33-42.
- OLESEN, J. B., LIP, G. Y., HANSEN, M. L., HANSEN, P. R., TOLSTRUP, J. S., LINDHARSEN, J., SELMER, C., AHLEHOFF, O., OLSEN, A. M., GISLASON, G. H. & TORP-PEDERSEN, C. 2011. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 342, d124.
- OLESEN, J. B., TORP-PEDERSEN, C., HANSEN, M. L. & LIP, G. Y. 2012. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 107, 1172-9.
- ORAL, H., PAPPONE, C., CHUGH, A., GOOD, E., BOGUN, F., PELOSI, F., JR., BATES, E. R., LEHMANN, M. H., VICEDOMINI, G., AUGELLO, G., AGRICOLA, E., SALA, S., SANTINELLI, V. & MORADY, F. 2006. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 354, 934-41.
- OUYANG, F., TILZ, R., CHUN, J., SCHMIDT, B., WISSNER, E., ZERM, T., NEVEN, K., KOKTURK, B., KONSTANTINIDOU, M., METZNER, A., FUERNKRANZ, A. & KUCK, K. H. 2010. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 122, 2368-77.
- OYEN, N., RANTHE, M. F., CARSTENSEN, L., BOYD, H. A., OLESEN, M. S., OLESEN, S. P., WOHLFAHRT, J. & MELBYE, M. 2012. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*, 60, 917-21.
- PACKER, D. L., BARDY, G. H., WORLEY, S. J., SMITH, M. S., COBB, F. R., COLEMAN, R. E., GALLAGHER, J. J. & GERMAN, L. D. 1986. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 57, 563-70.
- PHAN, K., PHAN, S., THIAGALINGAM, A., MEDI, C. & YAN, T. D. 2016. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 49, 1044-51.
- PISTERS, R., LANE, D. A., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C. B., CRIJNS, H. J. & LIP, G. Y. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093-100.
- RADOSCHEWSKI, M. 2000. Gesundheitsbezogene Lebensqualität- Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*, 43.
- RUFF, C. T., GIUGLIANO, R. P., BRAUNWALD, E., HOFFMAN, E. B., DEENADAYALU, N., EZEKOWITZ, M. D., CAMM, A. J., WEITZ, J. I., LEWIS, B. S., PARKHOMENKO, A., YAMASHITA, T. & ANTMAN, E. M.

2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383, 955-62.
- SANDERS, P., BERENFELD, O., HOCINI, M., JAIS, P., VAIDYANATHAN, R., HSU, L. F., GARRIGUE, S., TAKAHASHI, Y., ROTTER, M., SACHER, F., SCAVEE, C., PLOUTZ-SNYDER, R., JALIFE, J. & HAISSAGUERRE, M. 2005. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 112, 789-97.
- SCHNABEL, R., WILD, P. S. & WILD, S. H. 2012. Atrial Fibrillation Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. *Deutsches Ärzteblatt*, 109(16): 293-9.
- SEEBURGER, J., BORGER, M. A., FALK, V., KUNTZE, T., CZESLA, M., WALTHER, T., DOLL, N. & MOHR, F. W. 2008. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34, 760-5.
- STODDARD, M. F., DAWKINS, P. R., PRINCE, C. R. & AMMASH, N. M. 1995. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 25, 452-9.
- SULTAN, A., LUKER, J., ANDRESEN, D., KUCK, K. H., HOFFMANN, E., BRACHMANN, J., HOCHADEL, M., WILLEMS, S., ECKARDT, L., LEWALTER, T., SENEGES, J. & STEVEN, D. 2017. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Sci Rep*, 7, 16678.
- TAYLOR, R., GANDHI, M. M. & LLOYD, G. 2010. Tachycardia due to atrial flutter with rapid 1:1 conduction following treatment of atrial fibrillation with flecainide. *BMJ*, 340, b4684.
- THOMAS, S. P., GUY, D. J., BOYD, A. C., EIPPER, V. E., ROSS, D. L. & CHARD, R. B. 2003. Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes. *Ann Thorac Surg*, 75, 543-8.
- TILZ, R. R., RILLIG, A., THUM, A. M., ARYA, A., WOHLMUTH, P., METZNER, A., MATHEW, S., YOSHIGA, Y., WISSNER, E., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2012. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1921-9.
- VAN GELDER, I. C., GROENVELD, H. F., CRIJNS, H. J., TUININGA, Y. S., TIJSSEN, J. G., ALINGS, A. M., HILLEGE, H. L., BERGSMA-KADIJK, J. A., CORNEL, J. H., KAMP, O., TUKKIE, R., BOSKER, H. A., VAN VELDHUISEN, D. J., VAN DEN BERG, M. P. & INVESTIGATORS, R. I. 2010. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362, 1363-73.
- VAN LAAR, C., BENTALA, M., WEIMAR, T., DOLL, N., SWAANS, M., MOLHOEK, S., HOFMAN, F., KELDER, J. & VAN PUTTE, B. 2019. Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation: a systematic outcome analysis of a multicentre cohort *Europace*, 21, 893-899.
- VAN LAAR, C., KELDER, J. & VAN PUTTE, B. P. 2017. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 24, 102-111.

- VAQUERO, M., CALVO, D. & JALIFE, J. 2008. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm*, 5, 872-9.
- VERMA, A., JIANG, C. Y., BETTS, T. R., CHEN, J., DEISENHOFER, I., MANTOVAN, R., MACLE, L., MORILLO, C. A., HAVERKAMP, W., WEERASOORIYA, R., ALBENQUE, J. P., NARDI, S., MENARDI, E., NOVAK, P., SANDERS, P. & INVESTIGATORS, S. A. I. 2015. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 372, 1812-22.
- VOIGT, N., HEIJMAN, J., WANG, Q., CHIANG, D. Y., LI, N., KARCK, M., WEHRENS, X. H. T., NATTEL, S. & DOBREV, D. 2014. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 129, 145-156.
- VOIGT, N., LI, N., WANG, Q., WANG, W., TRAFFORD, A. W., ABU-TAHA, I., SUN, Q., WIELAND, T., RAVENS, U., NATTEL, S., WEHRENS, X. H. & DOBREV, D. 2012. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 125, 2059-70.
- VOZZI, C., DUPONT, E., COPPEN, S. R., YEH, H. I. & SEVERS, N. J. 1999. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *J Mol Cell Cardiol*, 31, 991-1003.
- WASMER, K., DECHERING, D. G., KOBE, J., MONNIG, G., POTT, C., FROMMEYER, G., LANGE, P. S., KOCHHAUSER, S. & ECKARDT, L. 2016. Pulmonary vein reconnection and arrhythmia progression after antral linear catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 105, 738-43.
- WATSON, T., SHANTSILA, E. & LIP, G. Y. 2009. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 373, 155-166.
- WEHBE, M. S., DOLL, N. & MERK, D. R. 2018. Fatal complications associated with surgical left atrial appendage exclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156, e207-e208.
- WEIMAR, T., BAILEY, M. S., WATANABE, Y., MARIN, D., MANIAR, H. S., SCHUESSLER, R. B. & DAMIANO, R. J., JR. 2011. The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol*, 31, 47-54.
- WEIMAR, T. & DOLL, N. 2009. Kleine Schnitte- große Wirkung z Herz- Thorax- Gefäßchir, 23, 145-154.
- WEIMAR, T. & DOLL, N. 2013. [Surgical ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 24, 81-2.
- WEIMAR, T., SCHENA, S., BAILEY, M. S., MANIAR, H. S., SCHUESSLER, R. B., COX, J. L. & DAMIANO, R. J., JR. 2012a. The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 8-14.
- WEIMAR, T., VOSSELER, M., CZESLA, M., BOSCHEINEN, M., HEMMER, W. B. & DOLL, K. N. 2012b. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg*, 94, 1886-92.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954-68.

- WILLIAMS, J. M., UNGERLEIDER, R. M., LOFLAND, G. K. & COX, J. L. 1980. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 80, 373-80.
- WILLIAMS, M. R., GARRIDO, M., OZ, M. C. & ARGENZIANO, M. 2004. Alternative energy sources for surgical atrial ablation. *J Card Surg*, 19, 201-6.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-8.
- WYNN, G. J., TODD, D. M., WEBBER, M., BONNETT, L., MCSHANE, J., KIRCHHOF, P. & GUPTA, D. 2014. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16, 965-72.
- WYSE, D. G., WALDO, A. L., DIMARCO, J. P., DOMANSKI, M. J., ROSENBERG, Y., SCHRON, E. B., KELLEN, J. C., GREENE, H. L., MICKEL, M. C., DALQUIST, J. E., CORLEY, S. D. & ATRIAL FIBRILLATION FOLLOW-UP INVESTIGATION OF RHYTHM MANAGEMENT, I. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1825-33.
- XIONG, Q., PROIETTI, M., SENOO, K. & LIP, G. Y. 2015. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*, 191, 172-7.

