

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.B.Reichert**

*Die anteriore Sympathektomie als therapeutische Maßnahme
zur Reduktion des postoperativen Vorhofflimmerns bei
herzchirurgischen Eingriffen.
Eine vergleichende Studie*

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität zu München

vorgelegt von Daniel Anton Maxien

aus München

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Calin Vicol
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Ellen Hoffmann
- Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stefan Kääb
Priv.Doiz. Dr. Jan Groetzner
- Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Sandra Eifert
- Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser,
FACR, FRCR
- Tag der Mündlichen Prüfung: 24.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Einführung und Hintergründe.....	5
1.2 Vorhofflimmern.....	6
1.3 Einteilung von Vorhofflimmern.....	11
1.4 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern.....	13
1.4.1 Medikamentöse Therapie bei Vorhofflimmern.....	14
1.4.2 Elektrische Kardioversion.....	16
1.4.3 Operative Methoden.....	18
1.5 Innervation des Herzens.....	21
1.5.1 Sympathikus.....	24
1.5.2 Parasympathikus.....	25
1.5.3 Plexus cardiacus.....	26
1.5.4 Sensorische (afferente) Innervation.....	26
1.5.5 Adrenerge und cholinerge Erregungsübertragung.....	27
1.6 Zielsetzung.....	28
2. Methoden.....	31
2.1 Patientengut.....	31
2.2 Operationsmethoden.....	31
2.2.1 Anteriore kardiale Denervation.....	31
2.2.2 Aortokoronare Bypass-Operation oder koronare Revaskularisation.....	33
2.2.3 Aortenklappen-Operation.....	34
2.2.4 Aorta ascendens-Operation.....	34
2.3 Präoperative apparative Untersuchungen.....	35
2.3.1 Präoperative transthorakale Echokardiographie.....	35
2.3.2 Präoperative Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie.....	36
2.4 Postoperative intensivmedizinische Überwachung.....	36
2.5 Parameter der klinischen Chemie.....	36
2.5.1 Kreatinkinase.....	37
2.5.2 Kardiale Troponine.....	37
2.6 Postoperative EKG-Überwachung.....	38
2.7 Statistische Datenauswertung.....	38

3. Ergebnisse.....	41
3.1 <i>Demographische Gruppencharakteristika und präoperativ erhobene Daten.....</i>	<i>41</i>
3.1.1 Bypass-Patienten der Studiengruppe (Gruppe 1).....	41
3.1.2 Aortenklappen- und Aorta ascendens-Patienten der Studiengruppe (Gruppe 2).....	42
3.1.3 Bypass-Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 3).....	43
3.1.4 Aortenklappen- und Aorta ascendens-Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 4).....	44
3.2 <i>Auswertung und Vergleich der intra- und postoperativ erhobenen Daten.....</i>	<i>45</i>
3.2.1 Ergebnisse aller Patienten mit AKD im Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollpatienten ohne AKD (Gruppe 1 + 2 vs. Gruppe 3 + 4).....	46
3.2.2 Ergebnisse der Bypass-Gruppen (Gruppe 1 vs. Gruppe 3).....	52
3.2.3 Ergebnisse der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Gruppen (Gruppe 2 vs. Gruppe 4).....	58
4. Diskussion.....	65
5. Zusammenfassung.....	77
6. Anhang.....	79
6.1 <i>Tabellen.....</i>	<i>79</i>
7. Literaturverzeichnis.....	93

1. Einleitung

1.1 Einführung und Hintergründe

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung, die durch unkoordinierte Aktivierung der Vorhöfe charakterisiert ist. In seiner akut auftretenden postoperativen Form stellt es die häufigste Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen dar und tritt je nach Quelle bei ca. 20 – 50 % der Patienten mit offener Herzoperation auf¹⁻³. Diese hohe Inzidenz steigert sich je nach Alter der Patienten auf bis zu 52%⁴. Vorhofflimmern hat gravierende Auswirkungen sowohl auf die Morbidität und Mortalität, als auch auf die Behandlungskosten der Patienten. Durch postoperatives Vorhofflimmern wird beispielsweise die Mortalität mehr als verdoppelt (4,7% vs. 2,1%)⁵. Erschwerend kommt hinzu, dass die herkömmliche medikamentöse oder elektrische Kardioversion nicht immer ausreicht um das postoperative Vorhofflimmern zu unterbinden. Ein sicheres Verfahren, das die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern senken würde, wäre angesichts der schwierigen Therapie wünschenswert. Zusätzlich sollte das Verfahren zur Reduzierung von postoperativem Vorhofflimmern einfach durchführbar und auf ein breites Patientenspektrum anwendbar sein, um dieser wichtigen Komplikation der Herzchirurgie effektiv vorbeugen zu können.

Ein mögliches Verfahren zur Senkung der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern ist die anteriore kardinale Denervation.

Eine anteriore kardinale Denervation (AKD) - auch anteriore Sympathektomie oder ventrale kardinale Denervation genannt - zur Senkung der Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns bei koronaren Bypassoperationen am Herzen, wurde erstmals von Melo et al. durchgeführt und beschrieben⁶. Die von Arnulff⁷ 1936 erstmals beschriebene Technik der Denervation des Herzens wurde vorher nur verwendet um koronaren Gefäßspasmen vorzubeugen. Auch Arbeiten von Amano et al.⁸ die sich mit den positiven Effekten einer intraperikardialen Denervation des Herzens auf den Blutfluss in arteriellen Bypässen beschäftigten, ließen Melo et al. auf weitergehende Effekte einer AKD auf den Herzrhythmus hoffen. Seine Ergebnisse zeigten eine beeindruckende Reduzierung des postoperativen Vorhofflimmerns.

Lediglich 7% seiner Studiengruppe litten unter postoperativem Vorhofflimmern, während dies bei 27% der Kontrollgruppe der Fall war ⁶. Melos gute Resultate konnten jedoch bei einer von Alex et al. durchgeführten Studie nicht wiederholt werden ⁹.

In dem Zeitraum in dem unsere Studie angefertigt wurde, fand eine weitere Überprüfung der Wirksamkeit der AKD weder für koronare Bypass-, noch für andere herzchirurgische Operationen statt. Bereits nach Anfertigung unserer Studie wurde eine Studie von Bredo et al. publiziert in der abermals die AKD bei Patienten mit einer koronaren Bypass-Operation überprüft wurde ¹⁰. In dieser Studie wurde keine signifikante Reduktion von postoperativem Vorhofflimmern durch die AKD erreicht.

1.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung. Sie ist charakterisiert durch eine unkoordinierte atriale Aktivierung (Frequenz ca. 350 – 600 / min), die auf Dauer zu einer Schädigung der mechanischen Funktion der Vorhöfe führt ⁴. Pathognomisch für Vorhofflimmern ist im EKG ein Austausch der gleichmäßigen p-Wellen durch oszillierende oder flimmernde Wellen, welche in Amplitude, Form und zeitlicher Abfolge variieren (*siehe Abbildung 1*) ⁴. Ist die atrioventrikuläre Überleitung intakt, kann es darüber hinaus zu einer irregulären hochfrequenten Kammerantwort kommen ¹¹. Schädliche Veränderungen der Hämodynamik und thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit Vorhofflimmern führen zu signifikanten Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität und Kosten ^{12,13}. Bedeutend ist dies, da chronisches Vorhofflimmern die häufigste Form der supraventrikulären Tachykardie darstellt. Etwa 0,4-0,5 % aller erwachsenen Personen leiden unter dieser Erkrankung ¹⁴⁻¹⁶. Die Prävalenz ist jedoch altersabhängig. Von den unter 60-Jährigen sind weniger als 1 % betroffen, wohingegen 8 % der über 80-Jährigen unter Vorhofflimmern leiden ¹⁷. Dementsprechend variieren die Inzidenzzahlen von weniger als 0,1 % Neuerkrankungen pro Jahr bei den unter 40-Jährigen bis hin zu 2 % Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern über 80 Jahren ¹⁸⁻²⁰.

Die Ätiologie des ideopathischen und chronischen Vorhofflimmerns ist komplex, es tritt meist im Zusammenhang mit Herz- und Lungenerkrankungen auf.

Hyperthyreose, Alkoholintoxikation und zahlreiche andere extrakardiale Faktoren wurden ebenfalls als mögliche Verursacher von Vorhofflimmern identifiziert^{4, 16, 21, 22}. In ca. 10 % der Fälle tritt Vorhofflimmern als primäre, ideopathische Erkrankung („lone atrial-fibrillation“) auf²³.

Auch zum eigentlichen Mechanismus von Vorhofflimmern gibt es unterschiedliche Theorien (*siehe Abbildung 2*). Eine Theorie geht von einem fokalen Ursprung des Vorhofflimmerns aus. Ein oder mehrere Foci, häufig im Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert, sollen hierbei eine stark beschleunigte automatische Depolarisation aufweisen. Durch diese mit dem restlichen Vorhofgewebe asynchrone Depolarisation soll (mindestens) eine kreisende Erregung im Bereich der Vorhöfe entstehen²⁴⁻²⁶.

Demgegenüber steht die multiple-wavelet-Hypothese von Moe und seinen Mitarbeitern²⁷. Sie geht davon aus, dass sich eine auf normalem Wege gebildete Erregungsfront in mehrere Tochterwellen aufspaltet, die sich dann selbständig aufrechterhalten. Für beide Theorien fanden sich Korrelate bei experimentellen Untersuchungen⁴. Gesichert ist aber, dass eine ungeordnete Erregungsfront so langsam im Vorhof kreist, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft¹⁶. Die Störung liegt also primär nicht im Sinusknoten.

Die schnellen, flimmernden Vorhofkontraktionen erreichen Frequenzen zwischen 350-600 /min. Durch diese ungeordneten Kontraktionen entfällt die Pumpfunktion des Vorhofs, wodurch das Herzzeitvolumen um bis zu 20 % sinken kann. Dank der Filterfunktion des AV-Knotens kommt es nicht zu Kammerflimmern, da nicht jede Vorhoferregung an die Herzkammern weitergeleitet wird. Das Vorhofflimmern bewirkt jedoch eine unregelmäßige Kammerkontraktion, die sich wegen stark unterschiedlichen diastolischen Füllungszeiten, durch variierende Schlagvolumina auszeichnen. Eine zunehmende Tachyarrhythmie begünstigt ebenfalls ein sinkendes Herzzeitvolumen.¹⁶

Ebenfalls als gesichert darf angenommen werden, dass länger bestehendes Vorhofflimmern sich selbst aufrechterhält durch Umbauten im Vorhofmyokard auf elektrophysiologischer Ebene. Es wurde in Tierversuchen eine Verkürzung der Refraktärzeit beobachtet wenn Vorhofflimmern länger als 24 Stunden besteht²⁸. Dies würde erklären warum länger bestehendes Vorhofflimmern weniger gute Konversionsraten aufweist, als nur kurzzeitig bestehendes²⁹. Auch andere elektrophysiologische Einflüsse können Vorhofflimmern bewirken oder unterhalten. So hat neben Vergrößerungen oder Ischämien der Vorhöfe auch das

autonome Nervensystem einen Einfluss auf das Entstehen und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern. So zeigten Elvan und seine Mitarbeiter, dass eine vagale Denervation bei Hunden das Auftreten und die Dauer von Vorhofflimmern reduziert^{30, 4}.

Auf Grund der weit reichenden Wirkungen des Vorhofflimmerns auf die Hämodynamik und den Kammerrhythmus, können sich beim Vorhofflimmern schwerwiegende Komplikationen ergeben. Durch eine Tachy- oder Bradyarrhythmie kann das Herzzeitvolumen so stark absinken, dass ein akutes Linksherzversagen droht¹⁶. Dies bedroht insbesondere am Herzen vorgeschädigte Patienten. Der koronare Blutfluss ist bei Patienten mit Vorhofflimmern (teilweise) zusätzlich vermindert, was zu einer Schädigung von Kardiomyozyten führen kann³¹. Die geänderte Hämodynamik begünstigt durch veränderte Blutflussverhältnisse in den Vorhöfen die Bildung von Thromben. Diese Bildung wird bei Patienten mit Klappenerkrankungen oder inflammatorischen Erkrankungen scheinbar noch weiter gefördert³²⁻³⁴. Die Thromben bergen die Gefahr einer arteriellen Embolie. So ist beispielsweise die Rate von ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern zwei- bis siebenfach im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht und beträgt ca. 5 % pro Jahr^{19, 35-37}. Werden transiente ischämische Attacken und klinisch stumme Schlaganfälle miteinbezogen, liegt die Rate für Patienten mit Vorhofflimmern ohne Klappenerkrankung bei 7% pro Jahr³⁸⁻⁴¹. Bei Patienten mit rheumatischem Fieber und Vorhofflimmern ist das Schlaganfallrisiko sogar 17-fach erhöht gegenüber einer vergleichbaren Kontrollgruppe ohne diese Erkrankungen⁴². Etwa einer von sechs Schlaganfällen betrifft Patienten mit Vorhofflimmern⁴³. Insgesamt ist die Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern verdoppelt im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus, abhängig von der Schwere einer eventuell zu Grunde liegenden Herzerkrankung^{19, 35, 44, 4}.

Die klinische Symptomatik von Vorhofflimmern variiert stark. Es sind Fälle beobachtet worden, in denen sich Vorhofflimmern erstmals durch ein thromboembolisches Ereignis oder eine andere schwerwiegende Komplikation zeigte. Meist jedoch berichten Patienten über Herzpalpitationen, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Schwindelgefühle, etc.^{4, 16}

Unabhängig von Häufigkeit und Dauer der Episoden von Vorhofflimmern, fühlen sich die Patienten häufig durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. In der Studie von Hamer und seinen Kollegen gaben dies beispielsweise 68% der Patienten an⁴⁵.

Eine Sonderstellung nimmt das postoperative Vorhofflimmern ein. Bei 20-50% (bis zu 40% bei Bypass- bzw. 60% bei Herzklappen-Operationen) der herzchirurgischen Patienten tritt Vorhofflimmern postoperativ auf^{1-3, 21, 46}. Die Zahlen variieren stark wegen den unterschiedlichen Definitionen und verwendeten Nachweismethoden, zeigen aber einen deutlichen Anstieg, was aber weniger auf technische Faktoren zurückzuführen ist, als vielmehr auf ein steigendes Durchschnittsalter im Patientengut der Herzchirurgie⁴. Ein höheres Lebensalter ist den Studien von Leitch et al. und Frost et al. zufolge auch der Hauptrisikofaktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern^{47, 48}.

Studien zeigten, dass sich postoperatives Vorhofflimmern erstmalig meist im Zeitraum des zweiten und dritten postoperativen Tages manifestiert^{49, 50}.

Es wird angenommen, dass die Ätiologie des postoperativen Vorhofflimmerns der Ursache der anderen Arten des Vorhofflimmerns im Wesentlichen entspricht. Allerdings weist das normale Patientengut der Herzchirurgie einige Faktoren gehäuft auf, die das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern begünstigen. Die medizinische Vorgeschichte dieser Patienten beinhaltet häufig Herzklappenerkrankungen, Vorhofvergrößerungen und bereits früher aufgetretenes Vorhofflimmern. Entzündliche Erkrankungen des Herzens, wie z.B. Pericarditis, oder ein erhöhter Sympathicustonus kommen in diesem Patientengut häufiger vor und können das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern begünstigen. Zudem ist Adipositas sowohl mit kardiovaskulären Erkrankungen, als auch mit postoperativem Vorhofflimmern assoziiert und kann bei vielen herzchirurgischen Patienten beobachtet werden. Erschwerend hinzu kommt, dass die nicht selten vorbestehende kardiologische Medikation perioperativ verändert wird. Dies kann ebenfalls ein postoperatives Vorhofflimmern begünstigen.^{4, 5}

Postoperatives Vorhofflimmern führt zudem in Studien zu einer höheren Mortalität (4,7 % vs. 2,1 %), sowie einer durchschnittlich längeren stationären Verweildauer (ca. 2 d) bei nach einer Herzoperation an Vorhofflimmern erkrankten Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern^{4, 5}.

Die Therapieoptionen bei postoperativem Vorhofflimmern entsprechen im Wesentlichen denen des ideopathischen und chronischen Vorhofflimmerns, wobei jedoch die Therapie den interindividuellen postoperativen Gegebenheiten angepasst werden muss.



Abbildung 1: Vorhofflimmern im EKG mit fehlenden gleichmäßigen p-Wellen und unregelmäßiger Abfolge der Kammeraktionen (absolute Arrhythmie)

(Aus Kompetenznetz Vorhofflimmern; <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/patienteninformation/vorhofflimmernhatvielegesichter/index.php>)

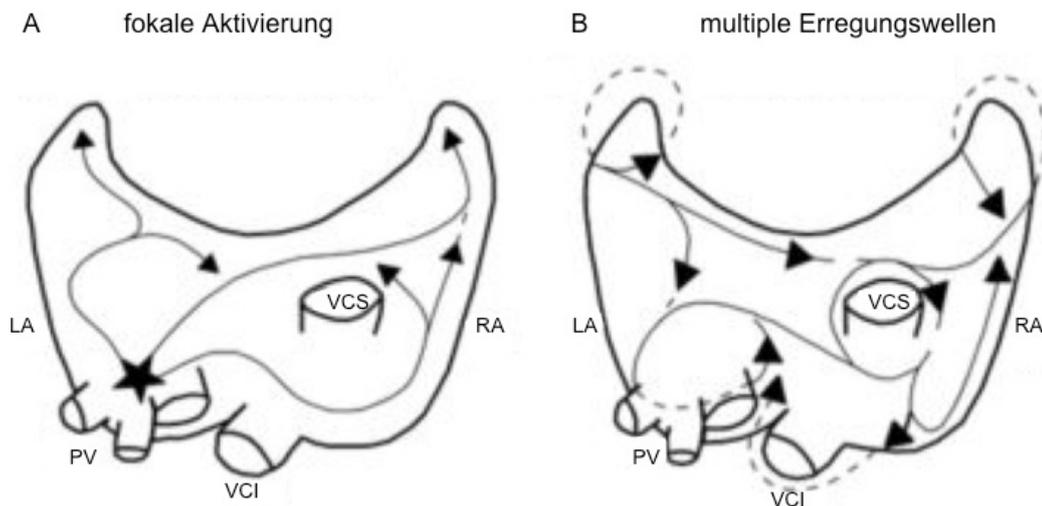


Abbildung 2: Entstehung von Vorhofflimmern; fokale Aktivierung vs. multiple Erregungswellen (posteriore Ansicht auf die Vorhöfe)

A fokale Aktivierung. Der initiale Fokus (markiert mit Stern) liegt häufig im Bereich der Pulmonalvenen und weist eine beschleunigte automatische Depolarisation auf. Die asynchrone Depolarisation des Vorhofgewebes führt zu kreisenden Erregungswellen (markiert mit Pfeilen).

B multiple-wavelet-Hypothese. Erregungswellen (markiert mit Pfeilen) aktivieren zufällig Vorhofgewebe welches vorher durch die gleiche oder eine andere Welle aktiviert wurde. Die Routen der Erregungswellen sind im Verlauf variabel.

LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; PV: Pulmonalvenen; VCS: Vena cava superior; VCI: Vena cava inferior.

(Aus ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation; Fuster V., et al.; J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906.)⁴

1.3 Einteilung von Vorhofflimmern

Verschiedenste Ansätze wurden bisher erarbeitet um Vorhofflimmern zu klassifizieren. So gibt es Systeme die unterschiedliche Klassen von Vorhofflimmern durch ihr Erscheinungsbild im EKG voneinander abgrenzt ^{11, 51}. Andere Einteilungen beruhen auf Ergebnissen von epikardialen, endokavitären oder non-contact-Kartographierungen ^{4, 52}. Diese Systeme rücken physiologische Ursachen von Vorhofflimmern als Klassifizierungsmerkmale in den Vordergrund. Andere Einteilungen basieren vor allem auf klinischen Beobachtungen ^{53, 54}.

Das American College of Cardiology, die American Heart Association und die European Society of Cardiology haben in ihren aktuellen Leitlinien ⁴ ein gemeinsames Klassifizierungssystem erarbeitet (*siehe Abbildung 3*). Ziel war ein einfaches System, das die klinische Relevanz in den Vordergrund stellt. Die Einteilung erfolgt hierbei in verschiedene Gruppen. Die erste Gruppe ist erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern, unabhängig davon, ob es sich um ein symptomatisches Vorhofflimmern handelt und ob ein selbstlimitierender Verlauf vorliegt. Man muss sich hierbei im Klaren darüber sein, dass es Unsicherheiten über die genaue zeitliche Dauer des Vorhofflimmerns geben kann. Ebenfalls muss man sich dessen bewusst sein, dass eventuell frühere Episoden von Vorhofflimmern vorkamen aber nicht erkannt wurden. Wenn bei einem Patienten mindestens zwei Episoden von Vorhofflimmern auftraten, spricht man von rezidivierendem Vorhofflimmern. Wenn die vorliegende Episode spontan endet, wird das rezidivierende Vorhofflimmern als paroxysmal bezeichnet. Falls die Arrhythmie länger als sieben Tage andauert spricht man von persistierendem Vorhofflimmern. Auch eine erstmalige Episode von Vorhofflimmern kann sowohl als paroxysmal als auch als persistierend klassifiziert werden. Die Beendigung einer Episode mittels Medikamenten oder Kardioversion führt nicht zu einer Änderung in der vorher bestehenden Einteilung. Die Gruppe des persistierenden Vorhofflimmerns beinhaltet zusätzlich Fälle von lang anhaltendem Vorhofflimmern (z.B. mit einer Dauer von über einem Jahr). Häufig führen diese Fälle zur vierten Gruppe, dem permanentem Vorhofflimmern, bei dem eine Kardioversion fehlschlug oder nicht durchgeführt werden konnte. Insgesamt gibt es also vier Gruppen – erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern, rezidivierendes paroxysmales Vorhofflimmern, rezidivierendes persistierendes Vorhofflimmern und permanentes Vorhofflimmern. ⁴

Bei dieser Einteilung sind einige Sonderpunkte zu beachten. Es ist möglich, dass bei einem Patienten paroxysmale und persistierende Episoden auftreten. In diesem Fall wird zur Vereinfachung empfohlen, dass man den Patienten nach dem häufiger auftretendem Muster klassifiziert. Zudem ist die Abgrenzung des permanenten Vorhofflimmerns unscharf. Es sollte auch neben der reinen Dauer einer einzelnen Episode berücksichtigt werden, wie häufig Episoden von Vorhofflimmern auftreten. Diese Einteilung ist zudem nur für Vorhofflimmern gedacht das mindestens 30 Sekunden anhält und keine fassbaren Ursachen hat, wie z.B. einen Myokardinfarkt. ⁴

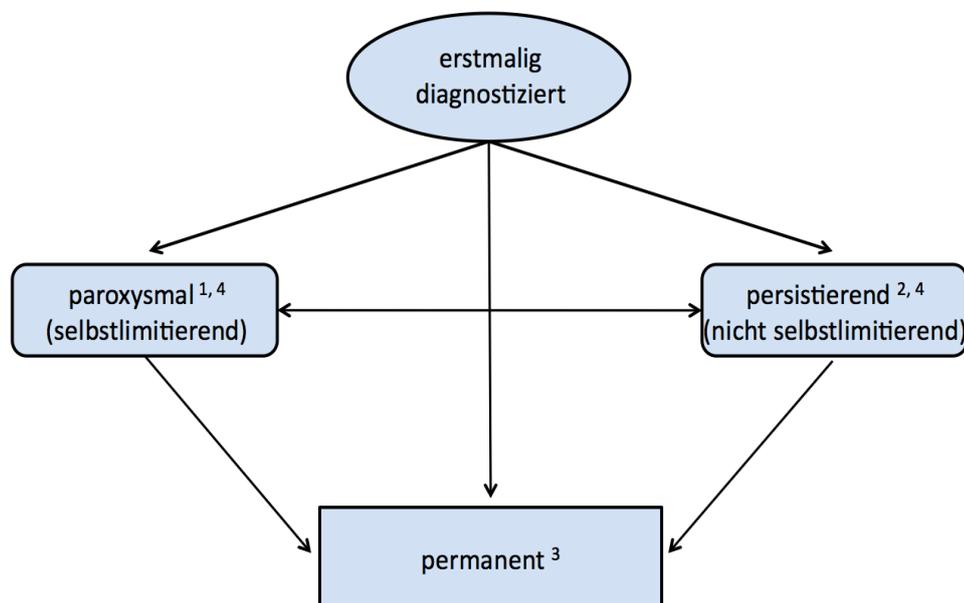


Abbildung 3: Einteilung von Vorhofflimmern nach den ACC/AHA/ESC Guidelines

¹ Episoden die gewöhnlich 7 Tage oder weniger lang anhalten (meist weniger als 24 Stunden anhaltend)

² Episoden die gewöhnlich über 7 Tage andauern

³ Kardioversion gescheitert oder nicht durchgeführt

⁴ paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern können rekurrent sein

(Nach ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation; Fuster V., et al.; J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906.) ⁴

1.4 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns gibt es drei wichtige Eckpunkte – Frequenzkontrolle, Thromboembolieprävention und Korrektur der Arrhythmie⁴. Initial besteht vor allem eine Therapieentscheidung bezüglich Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle.

Bei der Rhythmuskontrolle wird die Wiederherstellung und der Erhalt eines Sinusrhythmus angestrebt durch die Gabe von antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten oder die Durchführung einer elektrischen Kardioversion. Auch ablativ oder isolierende Operationen sind für diesen Therapieansatz eine Option.⁴ Bei der Frequenzkontrolle wird hingegen keine Erlangung eines Sinusrhythmus angestrebt, sondern die Normalisierung der Kammerfrequenz. Bei diesem Therapiekonzept wird somit das Vorhofflimmern akzeptiert und es wird versucht hohe Kammerfrequenzen zu verhindern⁴. Gerade bei älteren Patienten kann dies von Vorteil sein, da mit weniger medikamentösen Nebenwirkungen gerechnet werden kann und die Lebensqualität häufig entscheidender von der Frequenz als vom Sinusrhythmus abhängt⁵⁵⁻⁵⁷.

Abhängig vom Krankheitsverlauf des Patienten kann auch ein Therapiewechsel stattfinden. Zusätzlich sollte - vor allem bei Hoch-Risiko-Patienten - auch eine antithrombotische Therapie bei keinem der zwei Konzepte vernachlässigt werden, um diesbezüglichen Komplikationen vorzubeugen⁴.

Hinsichtlich der Mortalität und Morbidität, vor allem in Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen, gibt es keinen eindeutigen Vorteil von einem der beiden Konzepte^{57, 58}. Von entscheidender Bedeutung für die Auswahl der Therapie ist jedoch die Dauer und Art des bereits bestehenden Vorhofflimmerns. Bei paroxysmalen Vorhofflimmern das seit weniger als 48 Stunden besteht wird man eher eine Kardioversion, bei persistierendem Vorhofflimmern das seit Tagen oder Wochen andauert eher eine Frequenzkontrolle anstreben.⁴

Da postoperatives Vorhofflimmern nur eine Sonderform von Vorhofflimmern darstellt, sind die beiden oben genannten Therapiekonzepte grundsätzlich ebenfalls darauf anwendbar. Der Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern ist zudem häufig selbstlimitierend⁵⁹. Da postoperatives Vorhofflimmern jedoch meist innerhalb der ersten 48 h diagnostiziert wird und noch keine irreversiblen Schäden am Herzen hervorgerufen hat, kann eine Kardioversion oder gegebenenfalls eine herzchirurgische Sanierung eines bestehenden Vitiums angestrebt werden⁴.

1.4.1 Medikamentöse Therapie bei Vorhofflimmern

Die pharmakologische Therapie bei Vorhofflimmern umfasst verschiedene Teilbereiche. Die wichtigsten und größten Teilbereiche sind die Frequenzkontrolle, die pharmakologische Kardioversion, die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus und die Antikoagulation.

Antiarrhythmisch wirkende Medikamente kommen bei Frequenzkontrolle, Kardioversion und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus zum Einsatz.

Die Zahl an antiarrhythmisch wirkenden Substanzen ist hoch, ihnen gemeinsam ist jedoch, dass sie alle, über unterschiedliche Mechanismen, die Permeabilität von Ionenkanälen beeinflussen. Zu beachten ist, dass ein Antiarrhythmikum in die gesamte Erregungsbildung, Erregungsausbreitung und elektromechanische Koppelung des Myokards eingreift. Durch diese unselektive Wirkungsweise gibt es typische Nebenwirkungen, sowohl kardiale (z.B. AV-Blöcke, Hypotonien, Bradykardien) als auch extrakardiale (v.a. zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle, etc.).⁶⁰

Ihren unterschiedlichen Wirkmechanismen entsprechend, werden Antiarrhythmika in verschiedene Klassen (I bis IV) nach Vaughan Williams eingeteilt (*siehe Tabelle 1*)⁶⁰⁻⁶².

Antiarrhythmisch wirkende Substanzen die den Einstrom von Natrium in Zellen hemmen, sogenannte Natriumantagonisten, bilden die Klasse I. Zu ihnen gehören beispielsweise die Wirkstoffe Ajmalin, Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid und Propafenon. Zusätzlich wird die Klasse I noch in drei Unterklassen eingeteilt, abhängig von der jeweiligen Auswirkung des Wirkstoffes auf das Aktionspotential.

Betablocker sind Antiarrhythmika der Klasse II. Typische Vertreter dieser Klasse sind die Substanzen Metoprolol, Bisoprolol (β_1 -selektive Betablocker) und Propanolol (nicht-selektiver Betablocker). Durch eine Blockade von β_1 -Adrenozeptoren verhindern sie die positiv ino-, chrono-, dromo- und bathmotrope Wirkung von Adrenalin auf die Herzmuskelzellen. Dies führt zu einer Verlangsamung des Herzschlags. Weitere medizinische Einsatzgebiete für Betablocker sind beispielsweise Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie.

Kaliumantagonisten wie Sotalol und Amiodaron, bilden die Antiarrhythmikaklasse III. Die Hemmung des Kaliumaustroms aus den Zellen

bewirkt eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und eine Verlangsamung des Herzschlags.

Diltiazem und Verapamil als Antiarrhythmika der Klasse IV sind Calciumantagonisten, welche den Calciumeinstrom in Zellen hemmen. Dies führt zu einer verminderten Erregungsbildung und Erregungsausbreitung im Herzen, welche sich klinisch in einem verlangsamten Herzschlag manifestiert.

Zur Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen kommt der Antikoagulation eine wichtige Bedeutung zu und sollte bei allen Patienten mit Vorhofflimmern angestrebt werden. Ausgenommen sind hiervon laut aktuellen Guidelines⁴ jedoch Patienten mit primärem ideopathischem Vorhofflimmern und Patienten mit Kontraindikationen für eine antikoagulative Therapie. Eine antikoagulative Therapie (z.B. mittels Vitamin K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure) erfolgt bei frequenzkontrollierter Therapie dauerhaft. Wird eine Kardioversion angestrebt bei Vorhofflimmern das seit mehr als 48 Stunden besteht, muss für mindestens vier Wochen eine antikoagulative Therapie und ein transösophagealer echokardiographischer Ausschluss von Thromben im linken Vorhof erfolgen. Nach erfolgter Kardioversion muss die antikoagulative Therapie für weitere vier Wochen aufrechterhalten werden. Bei einer medikamentösen Kardioversion muss zudem beachtet werden, dass viele antiarrhythmisch wirksame Substanzen durch Interaktionen eine Abbauhemmung von Antikoagulantien bewirken, wodurch sich die antikoagulatorische Wirkung verstärkt.^{4,16}

Die einzelnen Empfehlungen zum Einsatz der oben genannten antiarrhythmischen und antikoagulativen Substanzen sind komplex und werden laufend überarbeitet. Große Studien wie die AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Studie⁶³ setzen sich hiermit auseinander. Wichtig ist, dass die Empfehlungen immer auf den individuellen Patienten abgestimmt werden um zu eruieren, welches Therapieschema den höchsten Gewinn für den Patienten bringt. Hierbei müssen teilweise streng medizinische Aspekte (z.B. Senkung des Schlaganfallrisikos mittels Vitamin K Antagonisten) gegen die Einschränkungen der Lebensqualität durch die Therapie (z.B. häufige Gerinnungskontrollen bei Einnahme von Vitamin K-Antagonisten) sorgfältig abgewogen werden.

Die Therapie bei postoperativem Vorhofflimmern ähnelt zwar dem allgemeinen Vorgehen, weist jedoch auch einige Besonderheiten auf. Häufig

anzutreffende Komorbiditäten sowie ein hoher adrenerger Stresslevel erschweren hier oftmals die Kontrolle der Herzfrequenz. Ist der adrenerge Grundtonus erhöht, ist beispielsweise Digoxin in seiner Wirksamkeit eingeschränkt, die intravenöse Gabe von Amiodaron erwies sich jedoch als vorteilhaft für die Hämodynamik ⁶⁴. Auch kurzwirksame β -Blocker werden häufig mit Erfolg eingesetzt um die Hämodynamik zu verbessern ⁴. Eine Kardioversion bei postoperativem Vorhofflimmern ist nicht immer notwendig, wegen dem oft selbstlimitierendem Verlauf ⁵⁹. Gegebenenfalls haben sich Substanzen wie Amiodaron, Ibutilid oder Sotalol als – teilweise auch prophylaktisch - effektiv erwiesen ⁶⁵⁻⁶⁸. Die Antikoagulation bei Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern ist mitunter eine besondere Herausforderung. So gibt es beispielsweise einige Studien die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko für Patienten mit koronarer Bypass-Operation sehen und eine Antikoagulation (mittels Heparin oder oralen Antikoagulantien) bei postoperativem Vorhofflimmern welches über 48 h andauert, empfehlen ^{69, 70}. Da chirurgische Patienten jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, muss gerade bei ihnen die Therapie sorgfältig auf den individuellen Verlauf abgestimmt werden. ⁴

1.4.2 Elektrische Kardioversion

Neben der pharmakologischen stellt die elektrische Kardioversion ein weiteres Verfahren dar zur Erlangung eines Sinusrhythmus. Dies wird erreicht durch einen elektrischeren Impuls, der durch EKG-Triggerung mit der intrinsischen Aktivität des Herzens synchronisiert wird. Der Impuls wird meist mit der R-Zacke im EKG gekoppelt damit die Energiedosis nicht in der vulnerablen Phase des Herzens 60-80 ms vor und 20-30 ms nach der Spitze der T-Welle appliziert wird ⁷¹. Währenddessen befindet sich der Patient in intravenöser Kurznarkose ^{16, 72}. Der Eingriff kann gegebenenfalls ambulant durchgeführt werden. ⁴

Der Erfolg dieser Methode ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben der zu Grunde liegenden Herzerkrankung sind beispielsweise auch der Thoraxdurchmesser und die Größe und Position der Paddles von entscheidender Bedeutung ^{71, 73-76}. Auch hängt die Rate von erfolgreichen Kardioversionen von dem gewählten Energielevel ab. Bei 100 J liegt die Konversionsrate bei lediglich 14 %, steigt aber bis auf 95 % bei 360 J an. Die durchschnittliche Konversionsrate wird in der Literatur mit 70-90 % beziffert ^{4, 77}. Wie auch bei der pharmakologischen Kardioversion sinkt die Erfolgsrate mit steigender Dauer des

bestehenden Vorhofflimmerns ⁷⁸. Ebenso prognostisch ungünstige Faktoren sind ein vergrößerter linker Vorhof, eine Kardiomegalie und eine zu Grunde liegende Herzerkrankung ⁷⁸. Je nach Patientengut kommen die Studien zu unterschiedlichen Rezidivraten bei elektrischer Kardioversion, im Allgemeinen sind sie jedoch hoch. Zeitnahe Rezidive innerhalb der ersten Stunden oder der ersten Tage nach erfolgter Kardioversion werden mit bis zu 25 % beziffert ⁷⁹. Die Rezidivfreiheit kann je nach Studie nach einem Jahr nur 23 % und nach zwei Jahren nur 16 % betragen ⁷⁸. Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe kann deshalb indiziert sein. ⁴

Die elektrische Kardioversion ist zudem sehr sicher. Zwischen den für eine elektrische Kardioversion benötigten Energien und den Energien, die das Myokard nachweislich schädigen, liegt eine große Sicherheitsspanne. Bezüglich des Risikos von thromboembolischen Ereignissen oder Schlaganfällen zeigte sich jedoch kein Beweis für eine Überlegenheit der elektrischen gegenüber der pharmakologischen Kardioversion. ⁴

Neben der externen elektrischen Kardioversion kann auch eine interne elektrische Kardioversion durchgeführt werden. In der Regel werden dazu drei Elektroden in das Herz des Patienten eingeführt, von denen jeweils eine in den Sinus coronarius und eine in das rechte Herzohr gelegt werden. Mittels dieser beiden Elektroden werden dann getriggert biphasische Elektroschocks appliziert. Zur genauen Triggerung der Schockabgabe wird die dritte Elektrode in der Spitze des rechten Ventrikels positioniert ⁸⁰. Die Konversionsraten betragen laut Studien bis zu 88 %, auch bei vorangegangener frustraner externen elektrischen Kardioversion ⁸⁰.

Als konsequente Antwort auf die hohen Rezidivraten der externen und internen elektrischen Kardioversion wurde der implantierbare atriale Defibrillator entwickelt. Diese Weiterentwicklung der internen elektrischen Kardioversion, ist vor allem für Patienten mit symptomatischem und medikamentös therapierefraktärem Vorhofflimmern geeignet. Auch hier werden meist zwei Sonden zur Abgabe des elektrischen Schocks in den rechten Vorhof und den Sinus coronarius platziert, sowie eine Elektrode zur Triggerung in die Spitze des rechten Ventrikels ⁸⁰. Bei dieser Technik werden ebenfalls hohe klinische Erfolgsraten von bis zu 88 % erreicht, womit der implantierbare, atriale Defibrillator trotz operationsbedingten Risiken und Komplikationen, eine sichere und effektive Alternative zur Therapie des symptomatischen und medikamentös therapierefraktären Vorhofflimmern darstellt ⁸¹.

1.4.3 Operative Methoden

Bei den operativen Methoden wird zwischen der (herkömmlichen) chirurgischen Ablation und der Ablation mittels Katheter unterschieden.

Das chirurgische Vorgehen basiert auf dem Grundkonzept, dass der Reentry-Mechanismus der wichtigste Faktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist ⁸². Um diesen Reentry-Mechanismus zu unterbinden werden Inzisionen an wichtigen Lokalisationen im Bereich der Vorhöfe durchgeführt, um die elektrische Leitung zu unterbinden. Mittels der sogenannten Maze-Operation (auch Cox-Maze-Operation genannt) sollen Inzisionen an wichtigen Lokalisationen in den Vorhöfen die elektrische Leitung unterbrechen, um den Reentry-Mechanismus zu unterbinden ⁸³. Der Name „Maze“ entstand durch das Kartographierungskonzept, um die oben genannten wichtigen Lokalisationen aufzufinden. Es gibt mittlerweile verschiedene Maze-Operationen. Bei der Maze III-Operation werden die Pulmonalvenen durch transmurale Schnitte isoliert und diese Schnitte bis zum Mitralklappenannulus fortgeführt (*siehe Abbildung 4*). Zudem werden Läsionen im rechten Vorhof gesetzt ^{4, 84-86}. Hierdurch wird Vorhofflimmern laut Literatur langfristig in 70 % bis 95 % der Fälle verhindert ^{87, 88}. Zusätzlich kann durch eine Amputation des linken Herzohres oder beider Herzohren das thromboembolische Risiko vermindert werden ^{4, 85}. Die Operation wird häufig im Rahmen anderer herzchirurgischer Eingriffe durchgeführt, eine isolierte Maze-Operation wird wegen des hohem operativen Aufwandes, trotz guter Ergebnisse selten durchgeführt. Das Mortalitätsrisiko beträgt weniger als 1 % (bei isoliert durchgeführter Maze-Operation) neben anderen Risiken wie Blutungen, verminderte Pumpfunktion des Vorhofs oder atriooesophagealen Fisteln. ⁴

Es gibt mehrer Abwandlungen der oben genannten Prozedur. Eine abgewandelte Form ist die modifizierte Cox Mini-Maze-Operation nach dem Großhaderner-Muster, die bei permanentem Vorhofflimmern angewendet werden kann (*siehe Abbildung 5*). Hierbei werden die Läsionen mittels flüssigkeitsumspültem, bipolarem Radiofrequenzablationssystem gesetzt.

Kreisförmige epikardiale Läsionen werden zunächst um die linken und rechten Pulmonalvenen, sowie um die Basis des linken Herzohres gesetzt. Im nächsten Schritt wird eine endo-epikardiale Verbindungsläsion zwischen der Basis

des linken Herzohres und der oberen linken Pulmonalvene gesetzt. Im Anschluss daran wird eine Läsion geschaffen, die das gesamte linke Herzohr isoliert. Daraufhin wird eine endo-epikardiale Verbindungsläsion zwischen linker und rechter unterer Pulmonalvene gesetzt. Im letzten Schritt wird eine endo-epikardiale Läsion am linksatrialem Isthmus gesetzt, die eine Läsion in der Zirkumferenz des Sinus coronarius mit einschließt.

Diese Methode zeigte in der Studie von Vicol et al.⁸⁹ eine Konversionsrate nach sechs Monaten von 82,6% bei einer Frühkonversionsrate am OP-Tag von 78,3%. Die Mortalitätsrate betrug 4,35% (einer von 23 Patienten), bei Komplikationsraten von jeweils 8,7% Low-Output-Syndrom und Pneumonie, sowie 17,4% kognitiver Unruhe/Durchgangssyndrom.

Bei der Katheterablation wurde anfangs eine Technik angewandt, die an die Maze-Operation angelehnt war. Hierbei wurden lineare Narben im Endokard der Vorhöfe gesetzt⁹⁰. Die Erfolgsraten waren anfangs jedoch mit ca. 40-50% relativ niedrig⁹¹. Das Verfahren wurde verfeinert, indem Vorhofflimmern auslösende Foci im Bereich der Pulmonalvenen aufgesucht und abladiert wurden. Die Erfolgsraten stiegen hierbei auf bis zu 86%, wobei jedoch in bis zu 70% der Fälle mehrere Ablationen benötigt wurden^{91,92}. Auch Ablationen, bei denen eine den gesamten Bereich der Pulmonalvenen umschließende elektrische Isolierung geschaffen wurde, erreichten je nach Technik ähnliche Erfolgsraten^{93,94}. Durch weitere zahlreiche Verbesserungen erreichten Ablationen mit Radiofrequenztechnik vielversprechende Ergebnisse mit Erfolgsraten von 80-90%, je nach Patientengut⁹⁵⁻⁹⁷. Weitere Fortschritte wurden mit aufwendigen Kartographierungsverfahren erzielt, in denen dreidimensional die individuellen elektroanatomischen Verhältnisse dargestellt wurden, um eine genauere Lokalisation von wichtigen Foci zu ermöglichen⁹⁸. Mittlerweile gibt es bereits auch Ansätze in denen das durch das Vorhofflimmern ausgelöste elektrische Remodelling der Vorhöfe mittels handelsüblichen Oberflächen-EKGs und spezieller Software beurteilt werden kann⁹⁹.

In einem anderen Ansatz der Katheterablationstechnik werden nicht die Vorhofflimmern auslösenden Foci direkt abladiert, sondern die Reizweiterleitung unterbunden. So wurde beispielsweise in einigen Studien der AV-Knoten abladiert und ein dauerhafter Schrittmacher eingesetzt¹⁰⁰⁻¹⁰². Dies führte laut Studien zu einer Reduzierung der Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität.

Trotz der oben aufgeführten guten Ergebnisse erfordert die Datenlage weitere Untersuchungen zur sicheren Beurteilung der langfristigen Erfolgsraten. In den vorliegenden Untersuchungen sind zwar auch die Erfolgsraten in einem Follow-up-Zeitraum von einem Jahr und mehr sehr gut, das Patientengut ist in diesen Studien jedoch sorgfältig selektiert. Aussagekräftige Langzeit-Studien mit Patienten die zusätzlich an fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankungen leiden, gibt es beispielsweise nicht.⁴

Größere Komplikationen traten in ca. 6 % der Katheterablationen auf^{4, 97}. Hierbei kam es unter anderem zu Stenosen der Pulmonalvenen (vor allem im ursprünglichem Verfahren bei dem Foci im Bereich der Pulmonalvenen direkt ablatiert wurden), Thromboembolien und atrioösophagealen Fisteln. Die Stenosierungen der Pulmonalvenen sind mittels neuer Techniken wie beispielsweise Anpassung der Stärke bei der Radiofrequenzablation durch intrakardiale Echokardiographie, deutlich rückläufig⁹⁴. Thromboembolische Ereignisse, welche zu den problematischsten Komplikationen gehören, treten in bis zu 5 % der Fälle auf⁴. Mittels höher dosierter antikoagulativer Therapie kann dieses Risiko jedoch vermindert werden¹⁰³.

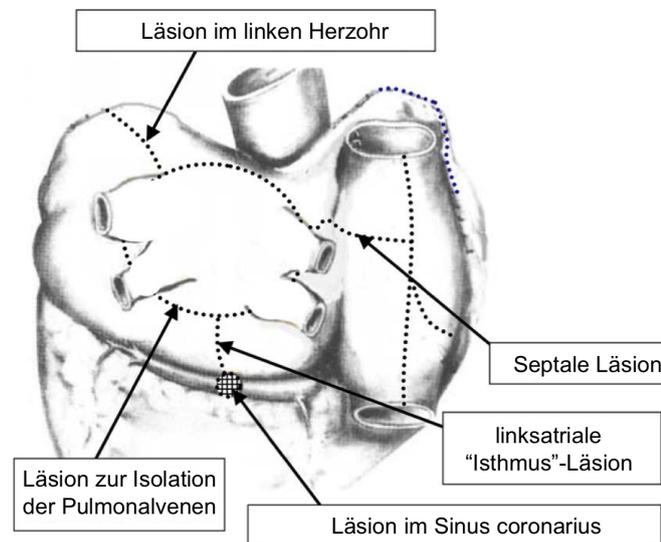
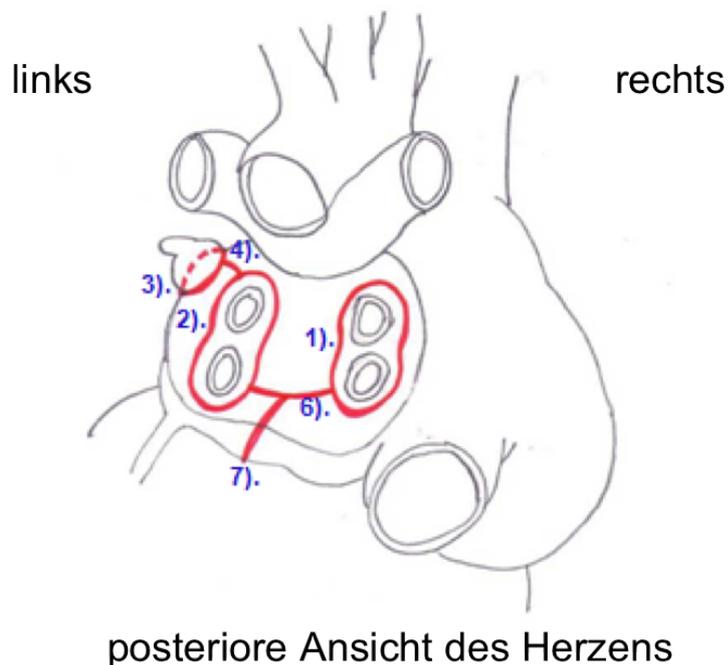


Abbildung 4: Die fünf Läsionen im linken Vorhof bei der Maze III-Operation (Standard)

Posteriore Ansicht des Herzens.

(Aus Cox JL. *Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. Europace* 2004;5 Suppl 1:S20-9.)⁸⁶



posteriore Ansicht des Herzens

Abbildung 5: Modifizierte Cox Mini-Maze-Operation nach dem Großhaderner Muster

Die Zahlen geben die Reihenfolge der (rot markierten) Schnitte an; nähere Erläuterungen siehe Text 1.4.3.

(Aus Vicol C, Kur F, Eifert S, et al. Bipolar irrigated radiofrequency ablation of the posterior-inferior left atrium and coronary sinus is feasible and safe. *Heart Surg Forum* 2004;7:E535-8.)⁸⁹

1.5 Innervation des Herzens

Das Herz besitzt ein autonomes System zur Erregungsbildung. Die Eigenrhythmik des Herzens wird jedoch vom autonomen Nervensystem modifiziert, um den Herzrhythmus an wechselnde hämodynamische Anforderungen anzupassen, wie sie beispielsweise in Ruhe oder bei körperlicher Anstrengung auftreten^{104, 105}. Entfällt die Innervation des autonomen Nervensystems beispielsweise durch eine Denervation (wie z.B. bei orthotoper Herztransplantation) kann eine Anpassung des Herzens im Sinne einer gesteigerten Auswurfleistung noch durch den Frank-Starling-Mechanismus erfolgen.¹⁰⁶

Die Innervation von Herz und Herzbeutel ist ein komplexes System (siehe *Abbildung 6 und 7*). Die sympathische Innervation erfolgt durch Nerven des

Sympathikus (Th1-Th4; Nervi cardiaci cervicales superior, medius und inferior). Dem Nervus vagus obliegt mit seinen Ästen (Rami cardiaci cervicales superiores und inferiores; Rami cardiaci thoracici) die parasympathische Innervation. Der Ramus cardiacus des Nervus phrenicus führt vor allem viszerofferente Fasern für den Herzbeutel mit einigen atrialen Afferenzen. Der Plexus cardiacus wird gebildet aus Geflechten dieser Herznerven und steht mit den zahlreichen subepikardial gelegenen Ganglia cardiaca in Verbindung.¹⁰⁴

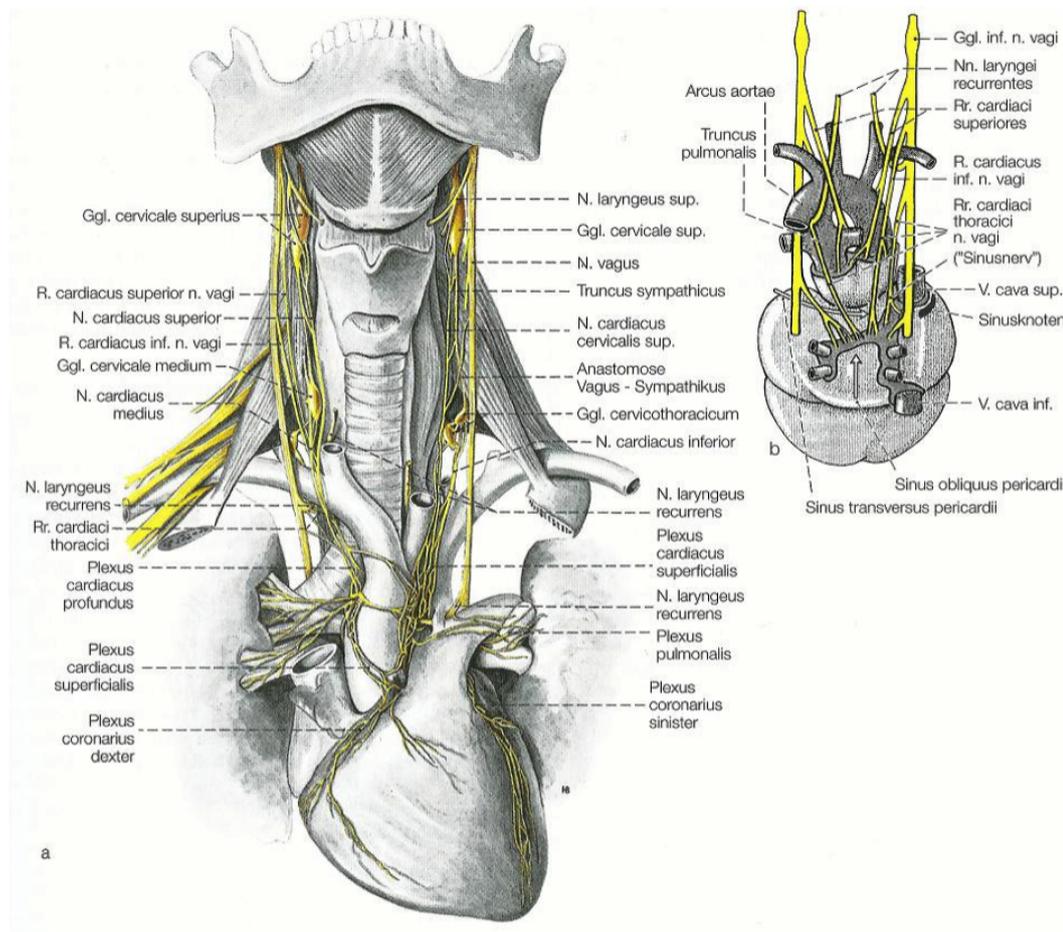


Abbildung 6: Innervation des Herzens

a Ventralansicht mit Darstellung der Nervenäste des Sympathicus und N. vagus

b Ansicht von dorsal (menschlicher Fetus). Man beachte den Eintritt der Nerven im Bereich der Perikardumschlagfalte der Vorhöfe und Arterienstämme

(Aus Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie 16 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2004.*)¹⁰⁴

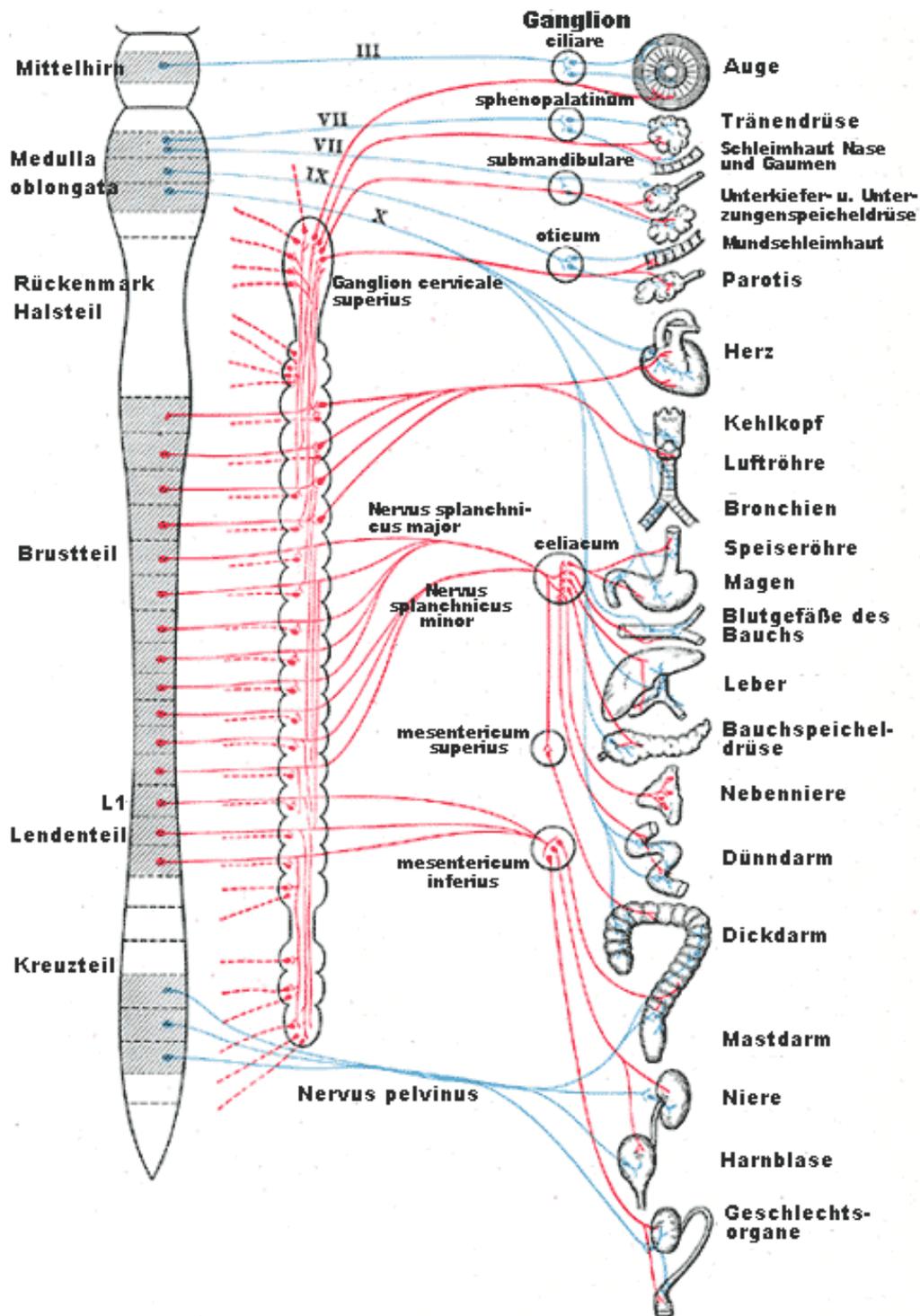


Abbildung 7: Sympathicus und Parasympathicus (schematisch)

Rot: Nerven des Sympathicus

Blau: Nerven des Parasympathicus

(Aus Academic dictionaries and encyclopedias; <http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/1352831>)

1.5.1 Sympathikus

Die sympathischen Herznerven gehen beidseits aus den Zervikal- und Thorakalganglien des Sympathikus hervor und führen sowohl efferente wie auch afferente Fasern (*siehe Abbildung 6 und 7*). Der Nervus cardiacus cervicales superior entspringt dem Ganglion cervicale superius und zieht außerhalb der Gefäßnervenscheide nach kaudal. Dieser verbindet sich im weiteren Verlauf mit dem Nervus cardiacus cervicales medius, welcher mit einer oder mehreren Wurzeln aus dem Ganglion cervicale medium hervorgeht und ebenfalls entlang der Gefäßnervenscheide verläuft. Der Nervus cardiacus cervicales inferior entstammt dem Ganglion cervicale inferius und dem Ganglion cervicothoracicum (stellatum), beziehungsweise dem Ganglion thoracale primum. Zusätzlich zu den drei genannten sympathischen Herznerven gibt es noch die Rami cardiaci thoracici. Diese entstammen den Thorakalganglien 1-4. Die zervikalen und thorakalen Herznerven des Sympathikus steigen durch das Mediastinum ab und ziehen zum Plexus cardiacus. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Das präganglionäre Neuron dieser Nerven liegt hauptsächlich in den Seitenhörnern der thorakalen Rückenmarksegmente 1-4. Nach Eintritt in den sympathischen Grenzstrang werden diese in den zervikalen und thorakalen Ganglien auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Nervi cardiaci führen somit postganglionäre Fasern, wovon die meisten Fasern mit über die Nervi cardiaci medii und inferiores zum Herzen gelangen. Die Nervi cardiaci superiores enthalten hingegen vor allem viszeroafferente Fasern aus den Zervikalsegmenten 3-5 und präganglionäre parasympathische Fasern aus Anastomosen mit Ästen des Nervus vagus. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Die vorwiegend epikardial verlaufenden postganglionären sympathischen Fasern beeinflussen den Sinusknoten, den atrio-ventrikulären Knoten und das Purkinje-Faser-Bündel, sowie das Myokard der Vorhöfe und Ventrikel. Die noradrenergen viszeroefferenten Fasern erhöhen die spontane Depolarisation im Sinusknoten und verringern die Überleitungszeit im AV-Knoten. Zusätzlich wird die Aktionspotentialdauer in den Purkinje-Fasern reduziert und die Kontraktionskraft des Ventrikelmyokards gesteigert. Durch diese überwiegend durch β_1 -Rezeptoren vermittelten Effekte, wirkt eine Sympathikus-Stimulation positiv ino-, chrono- und dromotrop auf das Herz. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

1.5.2 Parasympathikus

Die parasympathischen Herznerven entspringen beidseits dem Nervus vagus (siehe Abbildung 6 und 7). Seine Rami cardiaci enthalten sowohl viszeroefferente als auch viszeroafferente Fasern. Die Rami cardiaci cervicales superior entspringen mit zwei bis drei Ästen dem Nervus vagus kurz unterhalb des Ganglions inferius (nodosum). Diese verlaufen außerhalb der Gefäßnervenscheide und geben auf ihrem Weg kaudal zum tiefen Plexus cardiacus einige Fasern an den Plexus thyroideus und andere benachbarte vegetative Geflechte ab. Auch werden teilweise Anastomosen mit den entsprechenden sympathischen Nerven gebildet. Im Bereich der Halsmitte entspringen weitere Fasern dem Nervus vagus und bilden die Rami cardiaci inferiores. Diese ziehen am Aortenbogen entlang zum oberflächlichen Teil des Plexus cardiacus. Die Rami cardiaci thoracici gehen vom Nervus vagus unterhalb des Ursprungs des Nervus laryngeus recurrens ab, um schließlich zum tiefen Teil des Plexus cardiacus zu ziehen. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Die Fasern der parasympathischen Herznerven entstammen dem Nucleus dorsalis nervus vagi und aus Anteilen der ventralen parasympathischen Säule des Nucleus ambiguus. Die Umschaltung von prä- auf postganglionäre Neurone erfolgt, wie beim Parasympathikus üblich, organnah in den Ganglia cardiaci. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Im Gegensatz zum Sympathikus beeinflusst der Parasympathikus nicht gleichmäßig alle Bereiche des Herzens, sondern überwiegend den Sinusknoten, den AV-Knoten und die Vorhöfe. Über M₂-Rezeptoren vermindern die parasympathischen Herznerven mittels Acetylcholinfreisetzung die Schrittmacherfrequenz im Sinusknoten. Auch ist die parasympathische Wirkung der wichtigste Faktor für Überleitungsverzögerungen im AV-Knoten. Der Parasympathikus zeichnet sich somit durch eine negativ chrono- und dromotrope Wirkung auf das Herz aus. Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit von Myokard findet nur im Bereich der Vorhöfe statt. Eine negativ inotrope Wirkung ist somit nur im Vorhofmyokard zu beobachten, was der Grund dafür ist, dass eine parasympathische herbeigeführte Minderung der Herzkraft nicht auftritt. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

1.5.3 Plexus cardiacus

Der Plexus cardiacus wird durch sympathische und parasympathische Herznerven gebildet (*siehe Abbildung 6*). Diese verzweigen sich oberhalb des Aortenbogens und bilden ein dichtes Nervengeflecht. In dieses Geflecht sind die etwa 550 Herzganglien (Ganglia cardiaca) integriert, die im epikardialen Fettgewebe liegen. In den Ganglia cardiaca liegen überwiegend die Zellkörper der parasympathischen Neurone. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Im Plexus cardiacus wird willkürlich zwischen einem oberflächlichen und einem tiefen Teil unterschieden. Der vor allem von Fasern der linken Herznerven gespeiste Plexus cardiacus superficialis liegt ventral der Aorta ascendens auf. Der Plexus cardiacus profundus hingegen, erhält von beiden Seiten Nervenfasern und liegt im Bereich des Sinus transversus pericardii. Von diesem posterioren Plexus gehen auch jene Fasern ab, welche die Koronararterien im Sulcus coronarius cordis begleiten (Plexus coronarius dexter und sinister). Ebenfalls dem Plexus cardiacus profundus entstammen die Fasern des Plexus atrialis posterior an der Rückwand der beiden Vorhöfe. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

1.5.4 Sensorische (afferente) Innervation

Neben den viszeroeffferenten Fasern enthält der Plexus cardiacus auch viszeroafferente Fasern. Diese enden sowohl im Solitarius-Komplex der Medulla oblongata (Nervus vagus), als auch im Zervikalmark (hauptsächlich C3-C4) und im Thorakalmark (Th1-Th7). In den Ganglien des Nervus vagus und den entsprechenden Spinalganglien liegen die Neurone dieser afferenten Nervenfasern. Die afferenten Fasern des Nervus vagus leiten vor allem Informationen von Presso- und Chemorezeptoren zu höheren Zentren des Nervensystems. ¹⁰⁴

Die besondere Projektion der Schmerzfasern vor allem auf zervikale und thorakle Rückenmarksegmente der linken Seite erklärt, weshalb Erkrankungen des Herzens häufig als Schmerzen im Bereich der linken Schulter oder des linken Armes wahrgenommen werden. ¹⁰⁴

1.5.5 Adrenerge und cholinerge Erregungsübertragung

Sowohl die adrenerge als auch die cholinerge Erregungsübertragung funktionieren nach dem gleichen Grundprinzip. Die Transmitter Noradrenalin und Acetylcholin befinden sich verpackt in Vesikeln in den perlschnurartigen Auftreibungen der terminalen Nerven. Wenn ein Nervenaktionspotential einen terminalen Nerv erreicht, so löst dies einen Ca^{2+} -Einstrom aus, was wiederum die Freisetzung der Transmittersubstanzen durch Exozytose bewirkt. Der freigesetzte Transmitter diffundiert durch den interzellulären Raum und verbindet sich an der Zielzelle mit spezifischen Rezeptoren. Im Gegensatz zu neuromuskulären Synapsen, gibt es bei der vegetativen Innervation keine festgelegte 1:1-Zuordnung von Nerv zu Zielzelle, wodurch der freigesetzte Transmitter in der Lage ist durch Diffusion die Rezeptoren mehrerer Zellen zu erreichen. Durch diese Rezeptoren wird die typische Wirkung der Transmitter auf die Zielzelle vermittelt. Die Art der Rezeptoren und die Inaktivierung der Transmitter ist jedoch unterschiedlich für Noradrenalin und Acetylcholin. ^{106, 109}

Der Transmitter Noradrenalin wirkt genauso wie das Hormon Adrenalin auf die β_1 -Rezeptoren am Herzen. Die Inaktivierung von Noradrenalin erfolgt überwiegend durch eine aktive Wiederaufnahme (re-uptake) in den freisetzenden terminalen Nerv durch den Neurotransmitter-Transporter Uptake 1. Es ist möglich diesen Vorgang durch verschiedene pharmakologische Stoffe zu inhibieren, da Cocain, Amphetamine und trizyklische Antidepressiva vom Desipramin-Typ den Transporter Uptake 1 hemmen. Ebenso ist es durch das Antihypertensivum Reserpin möglich, den aktiven intrazellulären Transport von Noradrenalin zu den Speichervesikeln zu unterbinden. Zu einem geringen Teil geht das freigesetzte Noradrenalin auch durch Abdiffusion verloren oder wird von Gewebszellen aufgenommen und enzymatisch abgebaut. Die enzymatische Inaktivierung erfolgt vor allem durch intramitochondriale Monoaminoxidasen vom Typ A oder B und eine extraneurale Katechol-O-Methyltransferase. ^{106, 109}

Acetylcholin hingegen wirkt beim Herzen durch Acetylcholinrezeptoren vom muskarinergem Typ. Diese Rezeptoren können durch das namensgebende Gift des Fliegenpilzes (Muskarin) ebenso aktiviert werden. Einen kompetitiven Hemmstoff stellt Atropin dar, das Gift der Tollkirsche. Der durch Acetylcholin aktivierte Rezeptor interagiert meist mit G-Proteinen, welche die weitere Wirkung auf die

Zielzelle vermitteln. Inaktiviert wird Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase. Sie spaltet das Acetylcholin in seine Bestandteile Acetat und Cholin auf, welche dann wiederum vom terminalen Nerven aufgenommen und zur erneuten Synthese von Acetylcholin verwendet werden. Auch für die Acetylcholinesterase existieren Hemmstoffe, wie beispielsweise das zur Behandlung von Myasthenie eingesetzte Eserin.¹⁰⁹

1.6 Zielsetzung

Ziel unserer Studie war es festzustellen, ob eine AKD einen positiven Einfluss auf das postoperative Outcome bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern bei herzchirurgischen Patienten hat.

Es sollten hierbei zwei grundlegende Fragen geklärt werden.

1. Gibt es einen Unterschied im postoperativen Outcome bezüglich Vorhofflimmerns zwischen Patienten mit AKD und Patienten ohne AKD unabhängig vom grundlegenden Operationstyp zur Behandlung der Grunderkrankung?
2. Profitieren Patienten mit Aortenklappen- und/oder Aorta ascendens-Operation stärker von einer AKD als Patienten mit einer isolierten koronaren Bypass-Operation?

Die Grundüberlegung hierbei war, dass Herzen von Patienten mit angegriffener Aortenklappe und/oder Aorta ascendens durch die pathologisch veränderte Hämodynamik oftmals stärkere Vorschädigungen aufweisen als jene von Bypass-Patienten. Diese Schäden am Herzen sind häufig dilatierte Herzhöhlen, welche das Auftreten von Rhythmusstörungen wie postoperativem Vorhofflimmern begünstigen^{4, 16}. Eine wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Methode der Protektion vor postoperativem Vorhofflimmern wäre deswegen gerade für diese gefährdete Patientengruppe wünschenswert.

Darüber hinaus sollte die Wirksamkeit der AKD unabhängig von der zur

Behandlung des Grundleidens durchgeführten Operation überprüft werden, um die Zweifel von Alex et al. ⁹ an der Methode entweder zu widerlegen oder zu verifizieren.

Hierzu verglichen wir vier Patientengruppen (zwei Studiengruppen und zwei Kontrollgruppen):

- *Gruppe 1* hatte eine Bypass-Operation mit AKD (39 Patienten)
- *Gruppe 2* unterzog sich einer Aortenklappen- und/oder Aorta ascendens-Operation mit AKD (31 Patienten)
- *Gruppe 3*-Patienten erhielten nur eine Bypass-Operation ohne AKD (44 Patienten)
- *Gruppe 4* wurde einer Aortenklappen- und/oder Aorta ascendens-Operation unterzogen ohne AKD (29 Patienten)

2. Methoden

2.1 Patientengut

Im Zeitraum von Januar 2004 bis Juli 2006 wurden 143 Patienten an der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München einer Bypass- oder einer Aortenklappen- und/oder Aorta ascendens-Operation unterzogen. Bei 70 der Patienten wurde darüber hinaus eine AKD durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren vorher bekanntes Vorhofflimmern, sowie Krankheitsbilder die eine der oben genannten Operationen in Standard-Technik nicht zuließen.

Die Operationen fanden in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München, Klinikum Großhadern und in der Stiftsklinik Augustinum München statt.

Die Patienten wurden nach dem Verfahren einer einfach verblindeten Studie randomisiert. Weder den Patienten, noch den nicht an der Operation beteiligten Ärzten und Pflegepersonal, wurde die Gruppenzuteilung mitgeteilt. Die Gruppenzugehörigkeit wurde zudem nicht in der Patientenakte vermerkt.

Die Bewilligung der Ethikkommission der Universität lag vor.

2.2 Operationsmethoden

2.2.1 Anteriore kardiale Denervation

Die Operation wurde idem zu dem von Melo et al. vorgeschlagenem Vorgehen durchgeführt (*siehe Abbildung 8 und 9*)⁶.

Nach der medianen Sternotomie und der Freilegung des Herzens, wird die AKD durchgeführt. Die AKD wird erreicht, indem man die Nerven rund um die großen Gefäße im Bereich der Herzbasis entfernt, die von der rechten Seite der Vena cava superior zum Truncus pulmonalis ziehen. Dazu werden die Fettpolster

die die Vena cava superior, die Aorta und den Truncus pulmonalis umschließen exzidiert.⁶

Die Dissektion beginnt an der rechten Seite der Perikardhöhle. Die Vena cava superior wird komplett von der rechten Arteria pulmonalis abpräpariert und das Fettpolster entfernt. Dann wird auch das Fettpolster rund um die Aorta komplett entfernt. Am Ende wird alles Fettgewebe zwischen Aorta und Truncus pulmonalis entfernt und die innere Seite der Adventitia des Truncus pulmonalis bis zu ihrer linken Begrenzung eingeschnitten.⁶

Danach wird die Bypass-, Aortenklappen- oder Aorta ascendens-Operation fortgeführt.

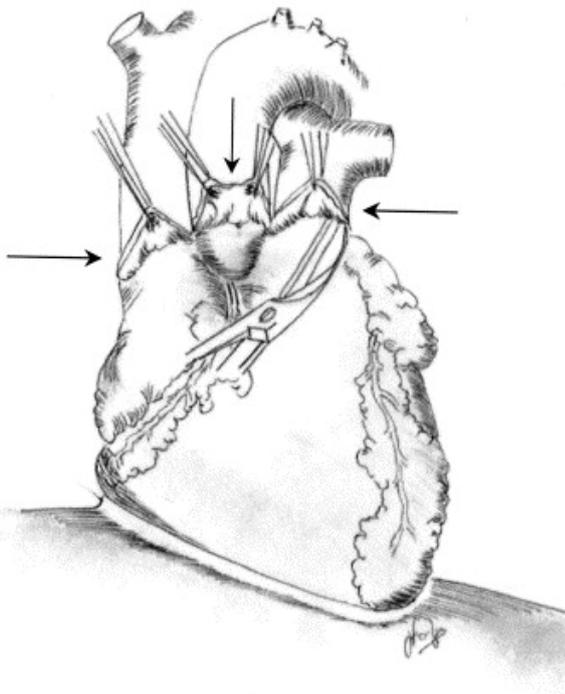


Abbildung 8: Darstellung der anterioren kardialen Denervation

Die Pfeile weisen auf die Dissektionsareale hin.

(Aus Melo J, Voigt P, Sonmez B, et al. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:511-6.)⁶

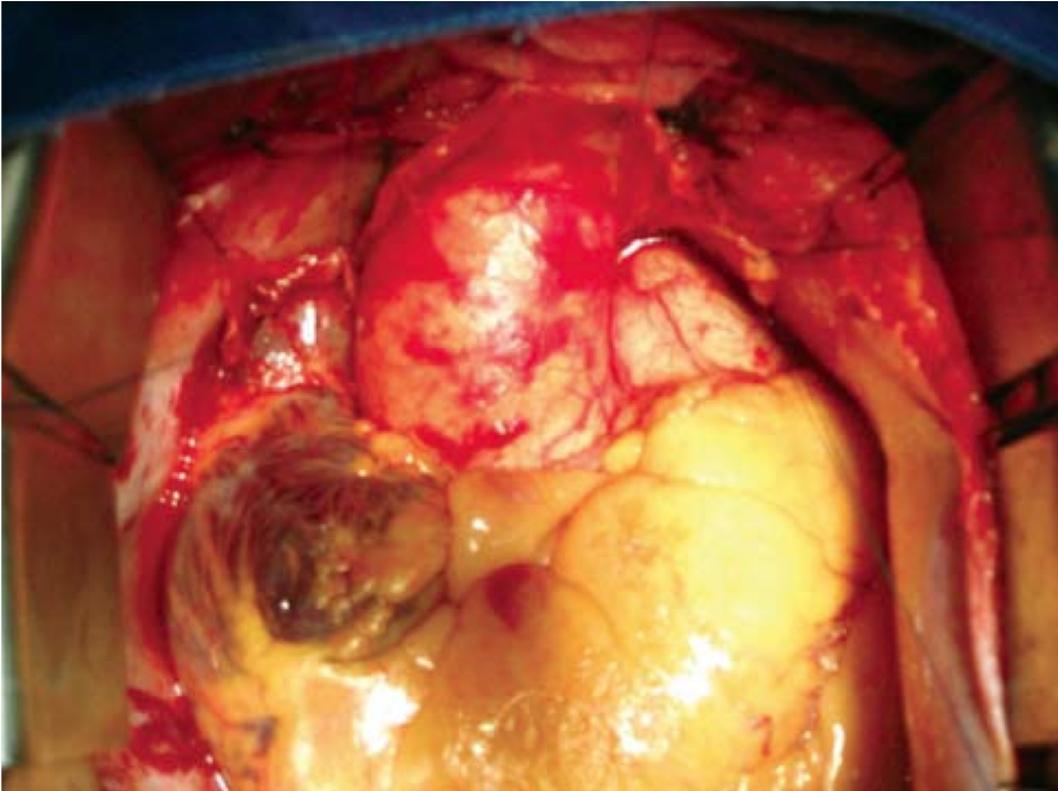


Abbildung 9: Anteriore kardiale Denervation mit Entfernung des Fettgewebes um die Vena cava superior, die Aorta ascendens und die Pulmonalarterien.

(Aus Breda JR, Breda AS, Freitas AC, et al. Effect of ventral cardiac denervation in the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc 2008;23:204-8.)¹⁰

2.2.2 Aortokoronare Bypass-Operation oder koronare Revaskularisation

Der Patient wird in Rückenlage median sternotomiert. Anschließend erfolgt eine Entnahme der Arteria thoracica interna (zumeist linksseitig) als arterielles Gefäßconduit oder der Vena saphena magna zur Verwendung als Venenbypass. Nach der Längseröffnung des Perikardraumes und dem Setzen von Tabaksbeutelnähten an Aorta ascendens und rechten Vorhof, werden Aorta ascendens und der rechte Vorhof kanüliert. Ist die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, wird die extrakorporale Zirkulation bei milder Hypothermie etabliert und die Aorta ascendens abgeklemmt.

Nachdem kardioplegische Lösung über die Aortenwurzel injiziert wurde, werden die zu revaskulisierenden Koronararterien dargestellt. Sind die distalen Anastomosen genäht, wird die Aortenklemme freigegeben. Die proximalen Anastomosen werden bei schlagendem Herzen im Bereich der Aorta ascendens hergestellt. Nach dem Erreichen einer Normothermie wird die extrakorporale Zirkulation bei hämodynamischer Stabilität beendet und das Herz dekanüliert. Passagere Elektroden als Schrittmacher werden angelegt. Vor dem Sternumverschluss mittels Drahtcerclagen werden Drainagen zur Ableitung von Wundsekret eingelegt. ¹¹⁰

2.2.3 Aortenklappen-Operation

Der Patient wird in Rückenlage nach medianer Sternotomie operiert. Über Kanülen in der Aorta ascendens und im rechten Vorhof wird die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, wie unter 2.2.2 beschrieben. Die Aorta ascendens wird abgeklemmt und ca. 4 cm über der Klappenbasis eröffnet. Nach Hypothermieeinleitung und Gabe von Kardioplegielösung in die Koronarien, werden die Klappensegel exzidiert und der Anulus entkalkt. Die Klappenfäden werden als teflonbewehrte U-Nähte gestochen und die neue Klappe subkoronar positioniert und eingeknotet. Nach Überprüfung der Unversehrtheit der koronaren Ostien, werden Leckagen ausgeschlossen. Die Aortotomie wird mit fortlaufender Naht verschlossen und das Linke Herz und die Aorta sorgfältig entlüftet. Ist die Aortenklemme gelöst, wird die extrakorporale Zirkulationszeit bei Erreichen von Normothermie beendet. Drainagen und passagere Schrittmacherdrähte werden eingelegt vor dem Verschluss des Sternums mit Drahtcerclagen. ¹¹⁰

2.2.4 Aorta ascendens-Operation

Die Lagerung des Patienten, sowie der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine zur extrakorporalen Zirkulation erfolgen analog zu den unter 2.2.2 beschriebenen Verfahren.

Wenn die Aorta ascendens durch ein Aneurysma isoliert betroffen ist, wird die distale Aorta ascendens abgeklemmt und eine Längsinzision über dem Aneurysma durchgeführt. Im hypothermen kardioplegischem Herzstillstand wird

eine gewebte Dacron-Prothese mit proximal und distal fortlaufender End-zu-End-Anastomose interponiert.

Wenn neben dem Aorta ascendens-Aneurysma auch noch eine Anuloektasie der Klappenbasis vorliegt, wird nach dem Bentall-Verfahren operiert. Hierbei werden die Koronarostien aus der Aortenwand herausgeschnitten und in eine klappentragende Prothese integriert, welche die Aorta ascendens und Aortenklappe ersetzt.

Alternativ kann die Operation zur besseren Vermeidung von Leckagen nach dem „New-Bentall-Verfahren“ abgeändert werden. Hierbei werden die Koronarostien nicht voneinander getrennt, da die Aortenwand suprakoronar quer durchtrennt wird. Nach der Implantation der Aortenklappe werden die koronaren Ostien seitlich in die Prothese implantiert ohne sie zu isolieren. Der freie Rand der durchtrennten Aortenwand wird im Anschluss daran suprakoronar seitlich mit der Prothese zirkulär vernäht.

Anschließend wird die Prothese distal mit fortlaufender End-zu-End-Anastomose angeschlossen. Nach dem Entlüften des linken Herzens und der Aorta, wird die Aortenklemme gelöst und die Normothermie eingeleitet. Ist sie erreicht, wird die extrakorporale Zirkulation beendet und das Herz sowie die Arteria femoralis communis dekanüliert. Sind passagere Schrittmacherdrähte und Drainagen verlegt, wird das Sternum durch Drahtcerclagen verschlossen.¹¹¹

2.3 Präoperative apparative Untersuchungen

Zum präoperativen Staging wurden bei den Patienten verschiedene apparative Untersuchungen durchgeführt. Sie dienten zur Erfassung der Art der Herzschädigung, sowie dem Grad ihrer Ausprägung.

2.3.1 Präoperative transthorakale Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine transthorakale echokardiographische Herzuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurden der Durchmesser des linken Vorhofs und die Pumpfunktion beider Ventrikel gemessen. Zusätzlich wurden die Klappen auf vorhandene Vitien untersucht.

2.3.2 Präoperative Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie

Die Patienten wurden - sofern medizinisch indiziert - präoperativ einer Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie unterzogen. Dies diente zur Feststellung von Lage und Ausmaß vorhandener Koronargefäßschädigungen. Auch konnten mit diesem Verfahren Aortenklappenschädigungen, sowie Aorta ascendens-Aneurysmen beurteilt werden. Desweiteren folgte auch hier die Bestimmung der Ejektionsfraktion.

2.4 Postoperative intensivmedizinische Überwachung

Alle Patienten kamen zur postoperativen Überwachung intubiert und künstlich beatmet auf eine kardiochirurgische Intensivstation. Nach Extubation und Stabilisierung der Patienten, wurden sie auf eine allgemeine kardiochirurgische Station verlegt. Die Patienten wurden mittels EKG überwacht um Frequenz und Rhythmus, sowie etwaige Ischämiezeichen zu registrieren. Zudem erfolgte eine regelmäßige Kontrolle der postoperativen Laborwerte und des Blutverlustes, sowie eine Blutgasanalyse.

2.5 Parameter der klinischen Chemie

Neben der intensivmedizinischen Überwachung wurden bei den Patienten verschiedene Laborparameter zu folgenden Zeitpunkten erhoben: direkt postoperativ, 6, 24 und 48 h postoperativ. Für diese Studie wurden die gewonnen Daten über die Blutparameter Kreatinkinase (CK, CKMB) und Troponin I ausgewertet, um einen quantifizierbaren Verlaufparameter über die postoperativ bestehende Herzmuskelschädigung zu erhalten.

2.5.1 Kreatinkinase

Die Kreatinkinase (CK) katalysiert die Energieübertragung von Kreatinphosphat auf ADP und umgekehrt. Die drei wichtigsten Isoenzyme sind CK-MM, CK-MB und CK-BB. Ihr relativer Anteil an der gesamten Kreatinkinase ist vom Gewebetyp abhängig. Kreatinkinasen gelangen hauptsächlich durch Schädigungen an Muskelfasern ins Blut. ^{112, 113}

Zur Unterscheidung ob ein CK-Anstieg auf den Untergang von Herzmuskel- oder Skelettmuskelzellen zurückzuführen ist, dient die Aktivitätsbestimmung von CK-MB. ^{112, 113}

CK-MB kommt zwar insgesamt am häufigsten im Skelettmuskel vor, aber der Anteil an der gesamten in den Muskelzellen enthaltenen Kreatinkinase beträgt hier weniger als 3%. Im Myokard hingegen ist CK-MB mit einem Anteil von bis zu 27% enthalten. Übersteigt der relative Anteil von CK-MB-Aktivität an der gesamten CK-Aktivität 6%, so gilt dies als Beweis für einen Myokardschaden. Da bei herzchirurgischen Eingriffen immer auch Herzmuskelzellen geschädigt werden, sind die Werte für die gesamte CK-Aktivität und die CK-MB-Aktivität gute Verlaufsparemeter. ^{112, 113}

2.5.2 Kardiale Troponine

Der im Muskelgewebe anzutreffende Troponinkomplex besteht aus drei Untereinheiten. Troponin T (TnT) bewirkt die Bindung des Troponinkomplexes an Tropomyosin. Troponin I (TnI) hemmt die Aktomyosin-ATPase. Troponin C (TnC) bindet Kalziumionen, wodurch die Konformation von TnT und TnI geändert wird und Myosinbindungsstellen freiwerden. ^{112, 113}

Die kardialen Troponine T (cTnT) und I (cTnI) unterscheiden sich von den Skellettmuskel-Isoformen durch eine zusätzliche N-terminale Aminosäuresequenz. Das ermöglicht die Herstellung von monoklonalen Antikörpern die ausschließlich mit den herzspezifischen Epitopen der kardialen Troponine reagieren. Die beiden genannten Troponine stellen somit herzspezifische Marker dar und sind sehr gut zur Verlaufskontrolle von herzchirurgischen Operationen geeignet. ^{112, 113}

2.6 Postoperative EKG-Überwachung

Nach der Operation wurde die elektrische Herzaktivität der Patienten mindestens bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag kontinuierlich mittels 5-Kanal-EKGs überwacht (Marquette Holter EKG-Rekorder 8500, Marquette Electronic, Inc., Milwaukee, WI). Abweichungen vom normalen Sinusrhythmus wurden nach den für EKG-Auswertungen üblichen Kriterien von Ärzten bewertet und dokumentiert. Bei auftretendem Vorhofflimmern wurden dabei der Beginn und das (eventuelle) Ende einer Episode, sowie Herzfrequenz und Behandlung dokumentiert. Auf automatische computerbasierte EKG-Auswertungen wurde verzichtet.

Nach Ablauf der ersten drei postoperativen Tage wurden die Patienten bei Auftreten von symptomatischem Vorhofflimmern wieder mittels EKG überwacht bis zur Konversion in einen Sinusrhythmus oder bis zur Antikoagulation bei persistierendem Vorhofflimmern. Die Auswertung fand analog zu den ersten drei postoperativen Tagen statt, lediglich die genaue zeitliche Dauer konnte wegen des nicht sicher bestimmbareren Startpunkts nicht suffizient dokumentiert werden. Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten ein EKG am 6. postoperativen Tag und bei Entlassung angefertigt.

2.7 Statistische Datenauswertung

Anamnestische, sowie durch die Verlaufsbeobachtungen gewonnene Daten wurden erhoben und mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (Microsoft Office 2007 © Microsoft Corporation, Redmond, Washington) dokumentiert.

Nach vollständiger Erhebung aller Daten, wurden diese in das statistische Analyse-Programm SPSS (v14.0 © SPSS Inc., Chicago, Illinois) übernommen um eine effektivere Auswertung zu ermöglichen.

Die Signifikanz von nominalskalierten Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und nach dem konservativerem zweiseitigem exaktem Test nach Fisher bestimmt.

Bei mindestens intervallskalierten Variablen wurde der t-Test für unabhängige

Stichproben angewandt. Trotz standardmäßig durchgeführtem Levene-Test, wurde (wenn möglich) dabei immer davon ausgegangen, dass die Varianz der betrachteten Variablen in beiden Fallgruppen in der Grundgesamtheit nicht gleich groß ist, um die konservativeren Ergebnisse zu erhalten.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5%, wurde ein Ergebnis als signifikant erachtet.

Bei beiden statistischen Testverfahren wurde das Gesamtkollektiv je nach durchgeführter Operation in vier Gruppen unterteilt.

Bei einigen speziellen Fragestellungen wurde auch noch eine Unterteilung in Subgruppen durchgeführt, um Ergebnisse für verschiedene Altersklassen zu erhalten.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Gruppencharakteristika und präoperativ erhobene Daten

Die Patienten wurden präoperativ in vier Gruppen eingeteilt, abhängig von der an ihnen durchgeführten Operation.

Die **Gruppe 1** besteht aus Patienten mit Bypass- und AKD-Operation.

Zur **Gruppe 2** wurden Patienten gezählt, die eine Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation mit AKD bekamen.

In die **Gruppe 3** wurden Patienten eingeteilt, bei denen zwar eine Bypass-Operation, jedoch keine AKD vollzogen wurde.

Bei Mitgliedern der **Gruppe 4** wurde eine Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation ohne AKD vorgenommen.

3.1.1 Bypass-Patienten der Studiengruppe (Gruppe 1)

(siehe Tabelle 2)

Im Rahmen der Studie wurden 39 Patienten, davon 35 männlich und vier weiblich, mit einem durchschnittlichem Alter von 65 ± 8 Jahre einer konventionellen aortokoronaren Bypass-Operation mit AKD unterzogen.

Der überwiegende Teil der Patienten litt an einer Erkrankung aller drei Herzkranzgefäße (90 %, n = 35).

Mittels der Echokardiographie, konnten nicht operationspflichtige Zweiterkrankungen wie Herzklappenfehler und Vorhofvergrößerungen erkannt, sowie wichtige Kenngrößen wie die Ejektionsfraktion bestimmt werden. Unter den parallel auftretenden Erkrankungen der Herzklappen, war eine Insuffizienz der Mitralklappe die verbreitetste mit 23 % (n = 9). An einer Trikuspidalklappeninsuffizienz litten demgegenüber 10 % (n = 4) der Patienten. Der Anteil an Aortenklappeninsuffizienzen und Aortenklappenstenosen war mit 5,1 % (n = 2) und 2,6 % (n = 1) im Vergleich dazu gering.

Die Ejektionsfraktion des Herzens war bei 31 der Patienten (80 %) im Normbereich. Die durchschnittliche Auswurfleistung aller Studienpatienten des Bypass-Kollektivs betrug 61 ± 13 %.

Bei sechs unserer Patienten (15 %) war der linke Herzvorhof im Durchmesser größer als 40 mm und konnte damit als vergrößert bezeichnet werden, was wiederum Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern begünstigen könnte.

Bei der Bestimmung der Risikofaktoren fiel ein im Mittel erhöhter Body-Mass-Index von $26 \pm 2,8$ auf, wobei eine Spannweite von 18 bis 33 ermittelt wurde. Auch litten 26 Probanden (67 %) an Hyperlipoproteinämie. Bei weiteren Untersuchungen zur Feststellung von Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit, wurde bei acht Patienten (21 %) ein Diabetes mellitus diagnostiziert, der wiederum bei drei Patienten (7,7 %) insulinpflichtig war. Ein arterieller Hypertonus konnte bei 80 % ($n = 31$) der Patienten festgestellt werden, wohingegen nur bei 10 % ($n = 4$) eine Hyperurikämie bekannt war. Laut Patientenangaben waren sieben Personen (18 %) Raucher und weitere zehn Patienten (26 %) ehemalige Raucher. An der arteriellen Verschlusskrankheit waren vier der denervierten Bypasspatienten erkrankt, was 10 % entsprach.

Nach der Klassifizierungsmethode der New York Heart Association (NYHA), waren die Probanden relativ homogen auf die mittleren Schweregrade verteilt.

Bei der präoperativen Medikation fiel besonders die hohe Anzahl an eingenommenen Antiarrhythmika der Klasse II auf. Diese wurden jedoch nicht zur Behandlung einer schon vor der Operation bestehenden Herzrhythmusstörung eingesetzt, sondern zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie. Der am häufigsten verschriebene Wirkstoff war hierbei Metoprolol. (*siehe Tabelle 3*)

3.1.2 Aortenklappen- und Aorta ascendens-Patienten der Studiengruppe (Gruppe 2)

(*siehe Tabelle 2*)

19 Männer und 12 Frauen wurden einer Aortenklappen- oder Aorta ascendens-Operation unterzogen. Das durchschnittliche Alter betrug 68 ± 9 Jahre. Bei 19 (61 %) Patienten bestand eine zusätzliche Erkrankung der koronaren Gefäße, wobei bei zehn Patienten (32 %) lediglich ein erkranktes Herzkranzgefäß

diagnostiziert wurde. Unter den nicht operationspflichtigen Klappenvitien war in dieser Gruppe die Aortenstenose der häufigste Klappenfehler. Er trat bei 71 % der Patienten (n=22) auf. Auch war es möglich, eine Aortenklappeninsuffizienz, meist als kombiniertes Aortenklappenitium, in 17 Fällen (55 %) zu diagnostizieren. An einer Insuffizienz der Mitralklappe litten 15 Probanden (48 %). Demgegenüber war die Trikuspidalklappeninsuffizienz mit neun Fällen (29 %) weniger häufig anzutreffen. Bei der weiteren sonographischen Kontrolle des Herzens, konnte bei sechs Patienten (19 %) ein vergrößerter linker Vorhof festgestellt werden. Bei der Bestimmung der Ejektionsfraktion, stellte sich heraus, dass diese bei 24 Versuchsteilnehmern im Normbereich lag, bei einer durchschnittlich Auswurfleistung von 61 ± 13 %.

Der Body-Mass-Index lag im Mittel in dieser Gruppe bei $25 \pm 3,2$ mit einer Spannweite von 19 bis 31. Bei 14 Patienten (45 %) wurde eine Hyperlipoproteinämie diagnostiziert. Auch litten 18 Probanden (58 %) an arteriellem Hypertonus und vier (13 %) waren an Diabetes mellitus erkrankt, wovon wiederum zwei (6,5 %) insulinpflichtig waren. Eine Hyperurikämie wurde bei nur zwei Patienten (6,5 %) beobachtet. Fünf Probanden (16 %) gaben darüber hinaus an Ex-Raucher zu sein und zwei Teilnehmer der Studie (6,5 %) konnten den aktiven Rauchern zugeordnet werden.

Die Patienten waren in der NYHA-Klassifizierung überwiegend in die mittleren Schweregrade eingeteilt.

Bei der präoperativen Medikation gab es keine Auffälligkeiten im Vergleich zu den anderen Gruppen. (*siehe Tabelle 3*)

3.1.3 Bypass-Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 3)

(*siehe Tabelle 2*)

In der Bypass-Kontrollgruppe wurden 44 Patienten einer konventionellen aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen. Die 37 Männer und sieben Frauen waren durchschnittlich 68 ± 9 Jahre alt und 39 (89 %) von ihnen litten an einer koronaren Dreifäßerkrankung. Wie schon in der Studiengruppe, war die Mitralklappeninsuffizienz mit 34 % (n = 15) der am häufigsten in der Echokardiographie festgestellte nicht operationspflichtige Herzklappenfehler. Eine Aortenklappeninsuffizienz wurde bei sechs (14 %), eine

Trikuspidalklappeninsuffizienz bei fünf (11 %) der Patienten diagnostiziert. An einer Stenose der Aortenklappe waren zwei Patienten (4,5 %) erkrankt.

Bei einer durchschnittlichen Auswurfleistung von 65 ± 13 %, lag die Ejektionsfraktion von 35 Patienten (80 %) im Normbereich.

Durch einen vergrößerten linken Vorhof waren 21 % der Patienten ($n = 9$), für Vorhofflimmern prädisponiert.

Der Body-Mass-Index betrug im Mittel $27 \pm 2,8$, wobei die Werte von 23 bis 33 variierten. Er ging einher mit einem Auftreten von Hyperlipoproteinämie bei 73 % der Probanden ($n = 32$), zudem wurde bei 38 der Patienten (86 %) ein erhöhter Blutdruck festgestellt. Des Weiteren waren 14 Bypass-Patienten (32 %) an Diabetes mellitus erkrankt und 10 von ihnen (23 %) insulinpflichtig. Die Untersuchung der restlichen Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit ergab, dass sieben unserer Patienten (16 %) an einer arteriellen Verschlusskrankheit litten und einer (2,3 %) an Hyperurikämie. Lediglich vier Probanden (9,1 %) gaben an aktiv zu rauchen, immerhin neun Patienten (21 %) waren ihrer Aussage nach Ex-Raucher.

Auch bei der Bypass-Kontrollgruppe, war ein relativ homogenes Verteilungsmuster auf die mittleren Schweregrade der NYHA-Klassifizierung zu beobachten.

Die präoperative Medikation war der Bypass-Studiengruppe ähnlich. Auch fiel hier wieder der große Teil an Patienten auf, die Antiarrhythmika der Klasse II nahmen. 36 der Kontrollgruppenpatienten (82 %) nahmen diese zur Behandlung eines arteriellen Hypertonus. Ebenso wie in der Studiengruppe war der häufigste verschrieben Wirkstoff Metoprolol. (*siehe Tabelle 3*)

3.1.4 Aortenklappen- und Aorta ascendens-Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 4)

(*siehe Tabelle 2*)

In der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Kontrollgruppe wurden 29 Patienten untersucht, zehn von ihnen waren weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe war mit 69 ± 10 Jahren ähnlich dem der Studiengruppe. Bei 19 der Patienten (66 %) wurde gleichzeitig eine Erkrankung der koronaren Gefäße festgestellt. In der Kontrollgruppe konnten bei der Echokardiographie 24 Fälle (83 %) von Aortenklappenstenosen und

18 Fälle (62 %) von Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert werden. Die Insuffizienzen der Aortenklappe traten, wie schon bei der Studiengruppe, meistens im Rahmen eines kombinierten Aortenklappenitiums auf. An einer Insuffizienz der Mitralklappe litten 18 Patienten (62 %) und bei acht Personen (28 %) war eine Trikuspidalklappeninsuffizienz nachweisbar. In ebenfalls acht Fällen (28 %) wurde bei der sonographischen Untersuchung des Herzens eine Vergrößerung des linken Vorhofs auf über 40mm Durchmesser beobachtet. Bei einer gemessenen durchschnittlichen Auswurfleistung von 65 ± 12 %, befand sich die Ejektionsfraktion bei 23 der 29 Patienten (79 %) im Normbereich.

Mit durchschnittlich $28 \pm 3,2$ lag der Body-Mass-Index etwas über dem der Studiengruppe, wohingegen die Spannweite mit 20 bis 35 ähnlich ausgeprägt war. Bei den weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass 22 Patienten (76 %) unter arteriellem Hypertonus litten. Bei acht Teilnehmern (28 %) der Kontrollgruppe wurde eine Hyperlipoproteinämie festgestellt. Die Zahl der Diabetes mellitus-Erkrankungen in der Kontrollgruppe belief sich auf sieben (24 %), wovon zwei (6,9 %) insulinpflichtig waren. Bei fünf Probanden (17 %) war eine Hyperurikämie nachweisbar. Vier Personen der Kontrollgruppe (14 %) waren zum Erhebungszeitpunkt aktive Raucher, weitere zwei Patienten gaben an Ex-Raucher zu sein.

Der überwiegende Teil der Patienten wurde den mittleren Schweregraden der NYHA-Klassifikation zugeordnet.

Wie schon bei der Studiengruppe, war auch die präoperative Medikation der Kontrollgruppe entsprechend der Grunderkrankungen. (*siehe Tabelle 3*)

3.2 Auswertung und Vergleich der intra- und postoperativ erhobenen Daten

Die intra- und postoperativ gewonnenen Daten der vier Gruppen wurden in verschiedenen Ansätzen ausgewertet.

Im ersten Ansatz erfolgte ein Vergleich zwischen allen Patienten die einer AKD unterzogen wurden, mit den Patienten der Kontrollgruppe ohne AKD (Gruppe 1 + 2 vs. Gruppe 3 + 4), unabhängig davon ob bei ihnen eine Bypass- oder eine Aortenklappen-/Aorta ascendens -Operation durchgeführt wurde.

Anschließend wurden die Patienten mit Bypass-Operationen (Gruppen

1 und 3) beleuchtet. Hierbei fand ein Vergleich statt zwischen den Patienten der Studiengruppe mit Bypass-Operation plus AKD (Gruppe 1) und den Kontrollgruppenpatienten mit Bypass-Operation ohne AKD (Gruppe 3).

Der dritte Ansatz war analog zum zweiten Ansatz. Ein Datenvergleich der Patienten mit Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation plus AKD (Gruppe 2) und den Patienten mit Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation ohne AKD (Gruppe 4) wurde hier durchgeführt.

3.2.1 Ergebnisse aller Patienten mit AKD im Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollpatienten ohne AKD (Gruppen 1 + 2 vs. Gruppen 3 + 4)

In der Gruppe mit AKD wurde bei 29 (41 %) Patienten die Aortenklappe ersetzt. Bei 7 (10 %) Patienten wurde eine Aorta ascendens-Operation durchgeführt. Bei 54 (77 %) Patienten wurde mindestens ein koronarer Bypass angelegt. In der Kontrollgruppe bekamen 29 (40 %) der Patienten einen Ersatz der Aortenklappe, 5 (6,8 %) Patienten unterzogen sich einer Aorta ascendens-Operation und 60 (82 %) Patienten einer Bypass-Operation. *(siehe Tabelle 4)*

In der Studiengruppe lag bei einer gesamten Operationszeit von 236 ± 68 min im Mittel, die extrakorporale Zirkulationszeit bei 97 ± 37 min und die Aortenabklemmzeit bei 63 ± 20 min. Die Kontrollgruppe wurde durchschnittlich 275 ± 61 min operiert. Dabei belief sich die extrakorporale Zirkulationszeit auf 113 ± 35 min und die Aortenabklemmzeit auf 77 ± 26 min. Sowohl die Unterschiede in der Operationszeit ($t = 3,549$; $p = 0,001$), als auch die Abweichungen der extrakorporalen Zirkulationszeit ($t = 2,718$; $p = 0,007$) und der Aortenabklemmzeit ($t = 3,367$; $p = 0,001$) waren laut durchgeführtem t-Test als signifikant zu beurteilen. *(siehe Tabelle 4)*

Betrachtet man die erhobenen klinischen Parameter sind solch große Unterschiede nur bei wenigen Variablen festzustellen. Lediglich beim Kreatinkinaseaktivitätswert sechs Stunden postoperativ ($t = 3,066$; $p = 0,003$), beim Kreatinkinaseaktivitätswert am ersten postoperativen Tag ($t = 2,032$; $p = 0,046$) und beim Troponin I-Wert am ersten postoperativen Tag ($t = 2,084$; $p = 0,039$) ließen sich signifikante Unterschiede feststellen.

Von den antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten wurden präoperativ

besonders viele Präparate der Klasse II von unseren Patienten eingenommen. (siehe Tabelle 5) Dies waren jedoch ausschließlich β -Blocker die nicht zur antiarrhythmischen Therapie sondern zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie eingesetzt wurden. Während den ersten drei postoperativen Tagen wurde der Bedarf an Antiarrhythmika der Klasse II dokumentiert. 63 % der Patienten mit AKD (n = 44) und 70 % der Kontrollgruppenpatienten (n = 51) nahmen präoperativ β -Blocker zu sich. Am Operationstag erhielt keiner unserer Patienten eine Therapie mit β -Blockern. Im Verlauf des ersten postoperativen Tages bekamen zwölf Studienpatienten (17 %) β -Blocker verordnet, darunter drei Patienten die keine β -Blocker präoperativ bekamen. 14 der Kontrollgruppenpatienten (19 %) nahmen im gleichen Zeitraum β -Blocker ein, vier davon ohne eine entsprechende präoperative Medikation. Der Prozentsatz der Patienten die einer Therapie mit β -Blockern bedurften, stieg am zweiten postoperativem Tag auf 33 % in der Studiengruppe (n = 23; darunter neun Patienten ohne präoperative β -Blocker Einnahme) und auf 30 % in der Kontrollgruppe (n = 22; davon fünf Patienten die präoperativ keiner β -Blocker-Therapie bedurften) an. Am dritten postoperativen Tag nahmen 30 % der Studiengruppenpatienten (n = 21; neun Patienten hierunter die keine entsprechende präoperative Medikation bekamen) und 37 % der Kontrollgruppenpatienten (n = 27; hiervon sechs Patienten ohne präoperative β -Blocker-Therapie) β -Blocker zu sich.

In der Studiengruppe verstarben zwei Patienten. Eine Patientin mit Aortenklappenersatz und zweifacher Bypass-Operation verstarb am fünften Tag ihres Aufenthalts im Schock bei einem akuten Leberversagen und ein Patient mit fünffacher Bypass-Operation verstarb am 28. Tag seines Aufenthalts an Multi-Organ-Versagen nach einem akuten Kreislaufstillstand. Komplikationen die im Zusammenhang mit der AKD standen, waren nicht zu beobachten.

Die Patienten der Kontrollgruppe lagen postoperativ durchschnittlich $2,3 \pm 1,6$ Tage auf der herzchirurgischen Intensivstation und waren dabei im Mittel 18 ± 16 h intubiert. Die Studiengruppe bedurfte $2,7 \pm 3,5$ Tage intensivmedizinischer Betreuung im Durchschnitt und war dabei 26 ± 79 h intubiert. Weder für den Aufenthalt auf der Intensivstation ($t = -0,814$; $p = 0,418$), noch für die Intubationszeit ($t = -0,859$; $p = 0,393$) konnte eine Signifikanz der Abweichungen nachgewiesen werden. Die Unterschiede werden in beiden Gruppen noch verringert, wenn man die extremen zeitlichen Ausreißer (28 Tage auf der Intensivstation, 672 h

Intubationszeit) des verstorbenen Bypass-Patienten nicht miteinberechnet. Dann läge durchschnittlich die Aufenthaltszeit der Studiengruppe auf der Intensivstation bei $2,3 \pm 1,6$ Tagen und die Intubationszeit bei 16 ± 10 h. Beim Vergleich der Zeit des Aufenthalts auf der Intensivstation wäre dann der t-Wert $-0,014$ und der p-Wert $0,989$ und beim Vergleich der Intubationszeit läge der t-Wert bei $0,498$ und der p-Wert bei $0,620$. (siehe Tabelle 4)

In der Analyse, ob mindestens eine Episode von Vorhofflimmern bei den Patienten im Zeitraum nach der Operation bis hin zum einschließlich dritten postoperativen Tag auftrat, zeigte sich nur ein geringer Unterschied. Während 34 von 70 Patienten der Studiengruppe (49 %) an Vorhofflimmern erkrankten, war dies bei nur 32 von 73 Kontrollgruppenpatienten (44 %) der Fall. Der vorliegende Unterschied konnte jedoch weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,570$), noch im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher ($p = 0,617$) als signifikant angesehen werden. (siehe Tabelle 6)

In dem oben genannten Zeitraum wurde auch die genaue Dauer pro Tag ermittelt, die die Patienten mit Vorhofflimmern unter ihrer Erkrankung litten. Kein t-Test zum Vergleich der Mittelwerte konnte am Tag der Operation durchgeführt werden, da hier lediglich zwei Patienten der Kontrollgruppe unter Vorhofflimmern litten, jedoch kein Mitglied der Studiengruppe. Am ersten postoperativen Tag erkrankten drei Probanden der Kontrollgruppe durchschnittlich $7,6 \pm 2,1$ h an Vorhofflimmern. Bei den fünf Patienten der Studiengruppe für die dies auch am ersten postoperativen Tag zutraf, hielt das Vorhofflimmern mit durchschnittlichen $5,3 \pm 3,2$ h kürzer an. Der zeitliche Unterschied war jedoch nicht so gravierend, dass er als signifikant ($t = 1,472$; $p = 0,194$) gewertet werden darf. Am zweiten postoperativen Tag hingegen waren die 21 Patienten der Kontrollgruppe die an diesem Tag Vorhofflimmern bekamen, lediglich $5,6 \pm 5,4$ h durch ihr Leiden beeinträchtigt, während in der Studiengruppe Vorhofflimmern bei 24 Patienten diagnostiziert werden musste, das dann durchschnittlich $6,0 \pm 6,5$ h andauerte. Ebenfalls 21 Kontrollgruppenpatienten waren am dritten postoperativen Tag von Vorhofflimmern betroffen, das mit $9,6 \pm 7,8$ h im Durchschnitt länger anhielt, als bei den 22 betroffenen Patienten der Studiengruppe, bei der eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von $7,5 \pm 6,0$ h gemessen wurde. Mit einem t-Wert von $1,004$ und einem p-Wert von $0,322$ konnte dies jedoch nicht als signifikante Abweichung eingestuft werden. Es litten in dieser Zeit 32 Patienten der Kontrollgruppe

durchschnittlich $10,8 \pm 9,3$ h und 34 Studiengruppenpatienten im Mittel $10,3 \pm 10,6$ h an Vorhofflimmern. Dieser geringe Unterschied war als nicht-signifikant ($t = 0,193$; $p = 0,847$) zu bewerten. (siehe Tabelle 6)

Schränkt man den Blick nicht auf die ersten drei postoperativen Tage ein, sondern erweitert den Zeitraum in dem mindestens einmal Vorhofflimmern bei einem Patienten auftrat auf die gesamte Dauer des Aufenthalts, ist es nicht mehr die Gruppe der Kontrollpatienten die prozentual weniger unter Vorhofflimmern litt. In dem erweiterten Zeitraum kam es bei 62 % der Kontrollgruppenpatienten ($n = 45$) zu Episoden von Vorhofflimmern, aber nur bei 57 % der Probanden der Studiengruppe ($n = 40$). Doch auch hier war wieder einmal das Ergebnis als nicht-signifikant anzusehen. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson erreichte p einen Wert von 0,584 und im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher einen Wert von 0,613. (siehe Tabelle 6)

Wie ähnlich sich die einzelnen Gruppen bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern sind, lässt sich auch gut an Hand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve sehen. In dieser Kurve wurde beobachtet wie viele Patienten bis zu welchem postoperativen Tag noch kein Vorhofflimmern entwickelt hatten (Anm.: Die letzten Fälle von neu aufgetretenem Vorhofflimmern gab es am neunten postoperativen Tag, d. h. wer bis zum zehnten postoperativen Tag nicht erkrankt war, erkrankte auch im weiteren Verlauf nicht mehr.). Betrachtet man diese Kurven sind nur geringe Unterschiede im Verlauf feststellbar. (siehe Abbildung 10)

Es kam darüber hinaus zu keinem Zeitpunkt zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmerns, welches nicht therapeutisch konvertiert werden konnte. (siehe Tabelle 6)

Auch in den Subgruppen, die gebildet wurden um einen eventuell vorhandenen altersabhängigen protektiven Effekt der AKD vor Vorhofflimmern aufzuzeigen, kam es zu keinen signifikanten Ergebnissen.

In der Gruppe der höchstens 65-Jährigen, erkrankten sieben von 22 Kontrollgruppenpatienten (32 %) innerhalb des Zeitraums nach der Operation bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag, an Vorhofflimmern. Von den 34 Patienten der Studiengruppe traf dies auf 13 Personen zu (38 %). Mit einem p -Wert von 0,625 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bzw. von 0,777 im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher, erreichte dieser Unterschied kein Signifikanzniveau.

Ebenso wenig änderte sich dies, im Zeitraum des gesamten Aufenthalts in der Herzchirurgie. Bei zehn Kontrollgruppenpatienten (45 %) und 15 Mitgliedern der Studiengruppe (44 %) konnte in dieser Zeit Vorhofflimmern festgestellt werden. Dieser geringe Unterschied spiegelte sich in hohen p-Werten (p-Wert nach Pearson = 0,922; p-Wert nach Fisher = 1,000) wieder, die eine Signifikanz dieser Abweichung der Gruppen klar negierten.

Ganz ähnlich sah die Analyse in der Subgruppe der über 65-Jährigen aus. Bis zum dritten postoperativen Tag, wurde bei 25 von 51 Patienten der Kontrollgruppe (49 %) postoperatives Vorhofflimmern diagnostiziert. In der Studiengruppe war dies bei 21 von 36 Patienten (58 %) der Fall. Trotz dieses relativ großen Unterschieds, war dieser mit einem p-Wert von 0,391 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson als nicht-signifikant einzustufen. Der konservativere p-Wert von 0,513 der nach dem zweiseitigem exaktem Test nach Fisher bestimmt wurde, bestätigte diese Einstufung. Bei Betrachtung des gesamten Aufenthalts in der Herzchirurgie, wurde die Annahme, dass die AKD keinen protektiven Effekt für diese Alterklasse habe, noch bestärkt. 35 Fälle (69 %) von Vorhofflimmern wurden in der Kontrollgruppe registriert und 25 Fälle (69 %) in der Studiengruppe. Diese nur marginale Abweichung musste als klar nicht-signifikant (p-Wert nach Pearson = 0,935; p-Wert nach Fisher = 1,000) bewertet werden.

Rethoracotomien waren bei zwölf von 73 Patienten der Kontrollgruppe (16 %) notwendig. In der Studiengruppe mussten sich elf von 70 Probanden (16 %) einer erneuten Operation unterziehen. Der geringe Unterschied schlug mit einem p-Wert von 0,906 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson und einem p-Wert von 1,000 im zweiseitigen exakten Test nach Fisher zu Buche und ließ nur den Schluss zu, dass es keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen gab.

Bei keinem unserer Patienten wurde ein low-output-Syndrom diagnostiziert.

Fast alle Patienten (die beiden verstorbenen Personen ausgeschlossen) konnten mit einem Sinusrhythmus entlassen werden. Lediglich ein Patient der Kontrollgruppe wurde ohne Sinusrhythmus verlegt, es lag jedoch kein Vorhofflimmern vor sondern eine andere Arrhythmie. Die Berechnungen des Signifikanzniveaus dieser Abweichung werden davon beeinflusst, dass in zwei Feldern der Kreuztabelle die Häufigkeit kleiner als fünf Probanden ist, deshalb ist die Aussagekraft dieses Tests hier eingeschränkt. Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson lag bei 0,333 und bei 1,000 im zweiseitigen exakten Test nach Fisher,

es konnte also keine signifikante Abweichung beobachtet werden. Die Herzfrequenz bei Entlassung war mit 84 ± 14 Schlägen/min in der Studiengruppe und 82 ± 12 Schlägen/min in der Kontrollgruppe nahezu gleich. Daraus resultierte ein t-Wert von $-0,908$ und ein p-Wert von $0,365$, der dem unterschiedlichen Ergebnis keine Signifikanz bescheinigen konnte. (siehe Tabelle 4)

Beim Vergleich der Entlassungsmedikation (die beiden verstorbenen Patienten ausgeschlossen) fiel auf, dass 30 von 73 Patienten der Kontrollgruppe (41 %) Antiarrhythmika der Klasse IV verschrieben bekamen, aber nur 15 von 68 Studienpatienten (22 %). Dieser signifikante Unterschied (p-Wert nach Pearson $0,015$; p-Wert nach Fisher $0,019$) ist auf die hohe Verschreibungszahl von Diltiazem zurückzuführen, das weniger wegen seiner antiarrhythmischen Eigenschaften verschrieben wurde, sondern wegen seinen positiven Einflüssen auf die Verschluss-Rate von Bypässen. Auch wurde eine signifikant (p-Wert nach Pearson $0,020$; p-Wert nach Fisher $0,023$) geringere Anzahl von verschriebenen Statinen und anderen Lipidsenkern beobachtet, nämlich lediglich sechs mal (8,8 %) in der Studiengruppe, im Vergleich zu 17 Verschreibungen (23 %) in der Kontrollgruppe. Bei der von uns zur Behandlung von Vorhofflimmern eingesetzten Antiarrhythmika der Klasse III kam es zu keinen signifikanten Unterschieden. Jeweils 13 Studiengruppenpatienten (19 %) und Kontrollgruppenpatienten (18 %) bedurften einer solchen antiarrhythmischen Therapie bei Entlassung (p-Wert nach Pearson $0,841$; p-Wert nach Fisher $1,000$). Die Häufigkeit der restlichen verschriebenen Medikamente war in beiden Gruppen nahezu identisch. (siehe Tabelle 7)

Bei den Patienten der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Herzchirurgie bei $17 \pm 7,1$ Tagen, in der Studiengruppe hingegen bei 15 ± 10 Tagen. Dieser Unterschied erreichte laut t-Test kein Signifikanzniveau (t-Wert = $1,047$; p-Wert = $0,297$). Berechnet man die Aufenthaltsdauer der beiden verstorbenen Patienten mit ein, war der durchschnittliche Studienpatient 16 ± 10 Tage in unserer Obhut. Am Signifikanzniveau (t = $1,025$; p = $0,307$) der geringen beobachteten Abweichung zwischen den Gruppen, änderte dies kaum etwas. (siehe Tabelle 4)

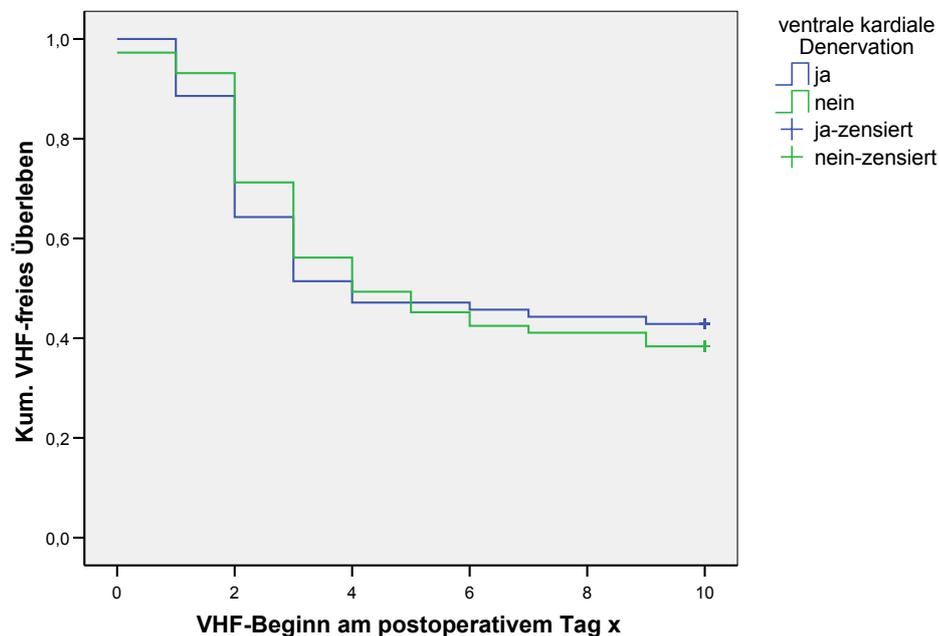


Abbildung 10: postoperative Aufenthaltszeit ohne Vorhofflimmern des gesamten Studienkollektivs

3.2.2 Ergebnisse der Bypass-Gruppen (Gruppe 1 vs. Gruppe 3)

Im Rahmen der Studie waren keinerlei unerwartete Nebenwirkungen der AKD zu beobachten.

In der Studiengruppe wurden am häufigsten vier (36 %) beziehungsweise drei (33 %) Bypässe angelegt. Operationen, in denen drei Bypässe angelegt wurden, waren mit 48 % (n = 27) die am häufigsten durchgeführten Eingriffe in der Kontrollgruppe. Vier Bypässe wurden bei 13 (30 %) Patienten der Kontrollgruppe angelegt. (siehe Tabelle 8)

Die durchschnittliche Dauer der Bypass-Operation in der Studiengruppe betrug 253 ± 69 min, bei einer extrakorporalen Zirkulationszeit von 90 ± 25 min und einer Aortenabklemmzeit von 60 ± 17 min. Demgegenüber waren die Operationszeiten der Kontrollgruppe, bei der keine AKD durchgeführt wurde, erhöht. Die gesamte Operation dauerte hier im Mittel 271 ± 44 min, bei einer extrakorporalen Zirkulationszeit von 99 ± 24 min und einer Aortenabklemmzeit von

66 ± 19 min. Die Unterschiede erwiesen sich jedoch bei einem durchgeführten t-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant, weder für die Operationszeit ($t = 1,380$; $p = 0,172$), noch bei der extrakorporalen Zirkulationszeit ($t = 1,641$; $p = 0,105$) oder der Aortenabklemmzeit ($t = 1,588$; $p = 0,116$). (siehe Tabelle 8)

Ein ähnliches Bild ergab sich bei den Parametern der klinischen Chemie die jeweils sechs Stunden nach der Operation und am ersten und zweiten postoperativen Tag bestimmt wurden. Obwohl auch hier die Gruppe mit AKD bei jedem der bestimmten Parameter bessere Mittelwerte aufwies, konnte letztendlich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im Kollektiv der Bypass-Patienten war der Prozentsatz an präoperativ verordneten β -Blockern zur Therapie einer arteriellen Hypertonie sehr hoch. 82 % der Patienten der Studiengruppe ($n = 32$) und 82 % der Kontrollgruppen-Teilnehmer ($n = 36$) nahmen präoperativ β -Blocker zu sich. (siehe Tabelle 3) Da β -Blocker auch eine antiarrhythmische Wirkung besitzen, wurde der postoperative Bedarf dokumentiert. Sowohl in der Bypass-Studiengruppe als auch in der Bypass-Kontrollgruppe bekam keiner unserer Patienten am Operationstag β -Blocker verordnet unabhängig davon ob sie präoperativ eine solche Medikation bekamen. Am ersten postoperativen Tag bekamen sieben Bypass-Patienten mit AKD (18 %) β -Blocker, darunter ein Patient der präoperativ keine β -Blocker einnahm. In der Kontrollgruppe nahmen sechs Patienten (14 %) β -Blocker am ersten Tag nach der Operation ein, davon zwei Patienten die keine entsprechende präoperative Medikation hatten. Am zweiten postoperativem Tag erhöhten sich diese Zahlen auf 41 % der Patienten der Studiengruppe ($n = 16$; davon vier Patienten ohne präoperative β -Blocker-Medikation) und 30 % der Patienten der Kontrollgruppe ($n = 13$; drei Patienten darunter ohne entsprechende präoperative Medikation). Am dritten postoperativem Tag nahmen 38 % der Studienpatienten ($n = 15$; fünf davon ohne präoperative β -Blocker-Einnahme) und 36 % der Kontrollgruppenpatienten ($n = 16$; davon zwei Patienten ohne präoperative Medikation von β -Blockern) β -Blocker zu sich.

Ein Patient der Studiengruppe verstarb am 29. Tag seines Aufenthalts an Multi-Organ-Versagen nach einem akuten Kreislaufstillstand. Komplikationen die im Zusammenhang mit der AKD standen, waren nicht zu beobachten.

Betrachtet man die Zeit, die die Patienten nach der Operation auf der herzchirurgischen Intensivstation verbringen mussten, stellt man fest, dass

die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich $2,3 \pm 1,8$ Tage intensiver Überwachung bedurften. In der Studiengruppe waren es $2,9 \pm 4,5$ Tage. Der Unterschied war jedoch mit einem t-Wert von $-0,855$ und einem p-Wert von $0,397$ als nicht-signifikant einzustufen. Auch gilt es hierbei zu beachten, dass der in der Studiengruppe verstorbene Patient, allein 28 Tage auf der Intensivstation lag bevor er verstarb. Berechnet man die Werte nochmals ohne ihn, kommen beide Gruppen auf eine sehr ähnliche Verweildauer ($2,4 \pm 1,3$ Tage Studiengruppe vs. $2,3 \pm 1,8$ Tage Kontrollgruppe; t-Wert = $0,025$ und p-Wert = $0,980$). (siehe Tabelle 8)

Dementsprechend ähnlich verhält es sich bei der Intubationszeit. Wird kein Patient ausgeschlossen, ist die durchschnittliche Zeit, die Studienpatienten intubiert waren, mit 34 ± 105 h deutlich höher, als die Intubationszeit der Kontrollgruppe mit 20 ± 17 h. Der t-Wert läge hier bei $-0,832$ und der p-Wert bei $0,410$. Ohne den verstorbenen Patienten der volle 672 Stunden bis zu seinem Ableben intubiert war, wären Teilnehmer der Studiengruppe nur 17 ± 10 h intubiert gewesen, also im Schnitt weniger lang, als die Kontrollgruppe. Aber auch hier ließ ein t-Wert von $0,855$ und ein p-Wert von $0,395$ keine signifikante Abweichung erkennen. (siehe Tabelle 8)

Innerhalb der ersten drei postoperativen Tage ergab sich bezüglich des Vorhofflimmerns ein recht homogenes Bild. Bei 41 % der Studienpatienten ($n = 16$) trat innerhalb dieses Zeitraums mindestens eine Episode von Vorhofflimmern auf, bei der Kontrollgruppe war dies bei 43 % der Teilnehmer ($n = 19$) zu beobachten. Dementsprechend hoch waren die p-Werte für den Chi-Quadrat-Test. Bei dem Test nach Pearson war $p = 0,843$, beim zweiseitigen exakten Test nach Fisher war der p-Wert sogar mit $1,000$ zu beziffern. (siehe Tabelle 9)

Im selben Zeitraum wurde auch die Anzahl der Stunden pro Tag gemessen, die ein Patient an Vorhofflimmern litt und die Gruppenmittelwerte mittels t-Tests für unabhängige Stichproben beurteilt. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Während am Tag der Operation bei keinem Patienten in beiden Gruppen Vorhofflimmern auftrat, war dies am ersten postoperativen Tag schon bei 4 Patienten in der Studiengruppe und bei einer Person in der Kontrollgruppe der Fall. Die 4 Studienpatienten litten durchschnittlich $5,5 \pm 3,1$ h an Vorhofflimmern, der Patient in der Kontrollgruppe 6,0 h. Der t-Test, der in diesem Fall natürlich unter der Annahme durchgeführt werden musste, dass beide Varianzen gleich sind, ergab einen t-Wert von $0,144$ und einen p-Wert von $0,895$.

Am zweiten postoperativen Tag ergab sich ein ähnliches Bild. Jeweils elf Patienten hatten an diesem Tag Vorhofflimmern, das im Mittel $5,4 \pm 7,0$ h bei den Teilnehmern der Studiengruppe und $5,3 \pm 6,1$ h bei den Patienten der Kontrollgruppe anhielt. Bei einem t-Wert von $-0,016$ und einem p-Wert von $0,987$ konnte auch hier keineswegs ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch am dritten postoperativen Tag, war die beobachtete Abweichung als klar nicht signifikant zu beurteilen, bei einem niedrigen t-Wert von $0,099$ und einem hohen p-Wert von $0,922$. Neun Patienten der Studiengruppe hatten an diesem Tag im Mittel $8,4 \pm 6,4$ h Vorhofflimmern. In der Kontrollgruppe trat dies bei 14 Personen auf, mit einer durchschnittlichen Zeit von $8,7 \pm 7,5$ h. Nimmt man die gesamte Zeit die die Patienten an diesen drei Tagen an Vorhofflimmern litten, kommt es ebenfalls zu keinen signifikanten Unterschieden. Die 16 Patienten der Studiengruppe die innerhalb der ersten drei postoperativen Tage mindestens eine Episode von Vorhofflimmern hatten, litten insgesamt $9,8 \pm 13$ h darunter. Für die 19 Patienten der Kontrollgruppe auf die, die oben genannten Bedingungen zutrafen, war eine durchschnittliche Dauer von $9,8 \pm 9,4$ h zu beobachten. Diese geringen Abweichungen spiegelten sich in einem niedrigen t-Wert von $0,015$ und einem hohen p-Wert von $0,988$ wieder. (siehe Tabelle 9)

Betrachtet man die gesamte Dauer des Aufenthalts wird ein Unterschied im Auftreten von Vorhofflimmern deutlicher. In diesem erweiterten Zeitraum wurde Vorhofflimmern bei insgesamt 28 Patienten der Kontrollgruppe (64 %) diagnostiziert, jedoch nur bei 20 Studienpatienten (51 %). Allerdings wurde auch hierfür ein p-Wert für ein signifikantes Ergebnis klar verfehlt. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson betrug der p-Wert $0,255$, im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher wurde er mit $0,275$ beziffert. (siehe Tabelle 9)

Zur bessern Verdeutlichung des zeitlichen Unterschiedes im erstmaligen Auftreten des Vorhofflimmerns wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven angefertigt. Gut zu sehen ist hierbei, dass ab dem 4. postoperativen Tag in der Kontrollgruppe deutlich häufiger Vorhofflimmern erstmalig auftrat, als in der Studiengruppe. (siehe Abbildung 11)

Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen von etwaigem Vorhofflimmern zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe beobachtet werden. (siehe Tabelle 9)

Zur Beurteilung ob ein protektiver Effekt der AKD vor Vorhofflimmern vom

Alter abhängig ist, wurde das gesamte Bypass-Kollektiv zusätzlich in Subgruppen unterteilt. Als Grenze wurde ein Alter von 65 Jahren gewählt.

In der Subgruppe der höchstens 65-Jährigen, haben sieben von 21 der Studiengruppenpatienten (33 %) innerhalb der ersten drei postoperativen Tage mindestens eine Episode von Vorhofflimmern gehabt. Im Vergleich dazu litten sechs von 15 der Kontrollgruppenpatienten (40 %) an Vorhofflimmern im gleichen Zeitraum. Diese Abweichung konnte weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,681$), noch im zweiseitigen exakten Test nach Fisher ($p = 0,736$) als signifikant eingestuft werden. Wendete man die gleichen Untersuchungen für das mindestens einmalige Auftreten von Vorhofflimmern während des gesamten Aufenthalts an, kam es zu ähnlichen Ergebnissen. Bei neun von 21 Studienpatienten (43 %) und acht von 15 Personen der Kontrollgruppe (53 %) konnte Vorhofflimmern diagnostiziert werden. Der Unterschied konnte abermals weder nach Pearson ($p = 0,535$) noch nach Fisher ($p = 0,736$) als signifikant angesehen werden.

Bei der Subgruppe der über 65-Jährigen, zeigte sich ein geringfügig anderes Bild. In den ersten drei postoperativen Tagen, konnte erstmalig ein besseres Abschneiden der Kontrollgruppe beobachtet werden. Bei neun von 18 Patienten der Studiengruppe (50 %) und bei 13 von 29 Personen der Kontrollgruppe (45 %) konnte mindestens einmal Vorhofflimmern festgestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelte für diese Zahlen einen p-Wert von 0,730, der zweiseitige exakte Test nach Fisher einen p-Wert von 0,771. Betrachtet man jedoch die gesamte Zeit des Aufenthalts, kam es bei 11 der 18 Studienpatienten (61 %) zu Episoden von Vorhofflimmern, wohingegen 20 von 29 Teilnehmern der Kontrollgruppe unter Vorhofflimmern zu leiden hatten. Aber auch hier ließ sich weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,581$), noch im zweiseitigen exakten Test nach Fisher ($p = 0,753$) eine signifikante Abweichung feststellen.

Während des Aufenthalts musste bei vier Patienten der Studiengruppe (10 %) und bei 6 Personen der Kontrollgruppe (14 %) eine Rethoracotomie durchgeführt werden, was weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,637$), noch im zweiseitigen exakten Test nach Fisher ($p = 0,743$) auf einen signifikanten Unterschied hindeutete.

Bei keinem unserer Patienten konnte ein low-output-Syndrom während des Aufenthalts nachgewiesen werden. (*siehe Tabelle 8*)

Erfreulicherweise konnten auch alle Patienten (der verstorbene Teilnehmer

der Studiengruppe natürlich ausgenommen) mit einem Sinusrhythmus entlassen werden, wobei die durchschnittliche Herzfrequenz bei 84 ± 14 Schlägen/min in der Studiengruppe bzw. bei 84 ± 11 Schlägen/min in der Kontrollgruppe lag. Dieser sehr geringe Unterschied konnte nicht als signifikant ($t = -0,227$; $p = 0,821$) eingestuft werden. (siehe Tabelle 8)

Die Medikation bei Entlassung war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Der einzige nennenswerte Unterschied war bei den Antiarrhythmika der Klasse IV zu beobachten. Hier bekamen zwar 25 Patienten der Kontrollgruppe (57 %), jedoch nur 24 % ($n = 9$) der Studiengruppe ein entsprechendes Präparat verordnet. Der Unterschied konnte als signifikant (p -Wert nach Pearson = 0,002; p -Wert nach Fisher = 0,003) eingestuft werden. Der am häufigsten verordnete Wirkstoff war aber der Calciumantagonist Diltiazem, welcher wohl wegen den positiven Eigenschaften in Bezug auf die Verschlussraten der Bypässe verordnet wurde und weniger wegen den antiarrhythmischen Eigenschaften. Die für die Therapie von Vorhofflimmern wichtigen Antiarrhythmika der Klasse III, wurden 18 % der Studienpatienten ($n = 7$) und 14 % der Kontrollgruppenpatienten ($n = 6$) verschrieben. Dieser geringe Unterschied erreichte mit einem p -Wert nach Pearson von 0,554 und einem p -Wert nach Fisher von 0,763 kein Signifikanzniveau. (siehe Tabelle 10)

Die Patienten der Studiengruppe befanden sich durchschnittlich $14 \pm 3,7$ Tage in unserer Obhut, die Patienten der Kontrollgruppe mit $17 \pm 6,8$ Tagen etwas länger. Die vorliegende Abweichung ist in dem t -Test für unabhängige Stichproben mit einem t -Wert von 2,115 und einem p -Wert von 0,038 als signifikant einzustufen, jedoch unter der Berücksichtigung, dass die Aufenthaltsdauer des verstorbenen Patienten nicht mit einfluss. Wird sein Aufenthalt von 29 Tagen in die Berechnungen miteinbezogen, steigt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Studiengruppenpatienten auf $15 \pm 4,3$ Tage an und eine Signifikanz wird mit einem t -Wert von 1,723 und einem p -Wert von 0,089 verfehlt. (siehe Tabelle 8)

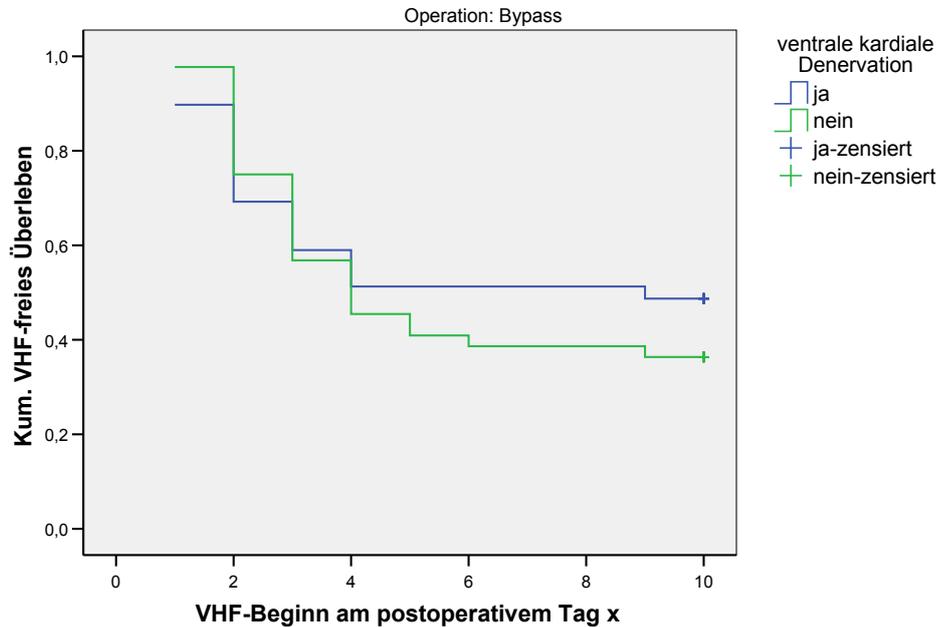


Abbildung 11: postoperative Aufenthaltszeit ohne Vorhofflimmern in der Bypass-Gruppe

3.2.3 Ergebnisse der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Gruppen (Gruppe 2 vs. Gruppe 4)

Die Aortenklappe wurde bei 29 (94 %) Studienpatienten und bei 29 (100 %) Kontrollgruppenpatienten ersetzt. Zudem wurde bei 7 (23 %) Studienpatienten und bei 5 (17 %) Patienten der Kontrollgruppe eine Aorta ascendens-Operation durchgeführt. Zusätzliche Bypassoperationen wurden bei 15 (48 %) Patienten der Studiengruppe und bei 16 (55 %) Patienten der Kontrollgruppe vorgenommen. (siehe Tabelle 8)

Die gesamte Operationszeit betrug im Durchschnitt in der Studiengruppe 215 ± 61 min, bei einer extrakorporalen Zirkulationszeit von 105 ± 47 min und einer Aortenabklemmzeit von 67 ± 27 min. In der Kontrollgruppe dauerte die Operation im Mittel 280 ± 81 min, bei einer extrakorporalen Zirkulationszeit von 134 ± 39 min und einer Aortenabklemmzeit von 92 ± 27 min. Die Unterschiede waren laut durchgeführtem t-Test als signifikant zu beurteilen, sowohl für die Operationszeit ($t = 3,506$; $p = 0,001$), als auch für die extrakorporale Zirkulationszeit ($t = 2,653$;

$p = 0,010$) und die Aortenabklemmzeit ($t = 3,655$; $p = 0,001$). (siehe Tabelle 8) Demgegenüber kam es nur zu einem signifikantem Unterschied bei den erhobenen Parametern der klinischen Chemie. Keine Gruppe konnte hier deutlich bessere Mittelwerte der Parameter für sich verbuchen. Lediglich beim Kreatinkinase-Wert sechs Stunden postoperativ war p mit einem Wert von $0,021$ als signifikant einzustufen. Der relativ große Unterschied im Mittelwert der Kreatinkinaseaktivität am zweiten postoperativen Tag wurde vor allem durch die Laborwerte der verstorbenen Patientin verursacht. Sowohl ihr CK-Wert (24320 U/l) als auch ihr CK-MB-Wert (690 U/l) waren extrem erhöht. Ihr ebenfalls sehr hoher Troponin I-Wert ($90,50$ ng/ml) am selben Tag, führte jedoch nicht zu einem so deutlichem Unterschied im Troponin I-Mittelwert.

Auch bei den Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten waren präoperativ verordnete β -Blocker zur Therapie einer arteriellen Hypertonie häufig angewandte Medikamente. 39% der Studiengruppenpatienten ($n = 12$) und 52% der Kontrollgruppenpatienten ($n = 15$) nahmen diese auch antiarrhythmisch wirksamen Medikamente präoperativ ein (siehe Tabelle 3), deshalb wurde der Bedarf an β -Blockern während der ersten drei postoperativen Tage in diesem Patientenkollektiv ebenfalls dokumentiert. Keiner unserer Patienten in der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Studiengruppe wurde am Operationstag mit β -Blockern behandelt. Selbiges traf auch auf die Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten der Kontrollgruppe zu. Fünf Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten mit AKD (16%) bekamen am ersten postoperativen Tag β -Blocker, darunter zwei Patienten die präoperativ keine β -Blocker einnahmen. In der Kontrollgruppe nahmen am ersten Tag nach der Operation acht Patienten (28%) β -Blocker ein, darunter zwei Patienten ohne eine entsprechende präoperative Medikation. Am zweiten postoperativem Tag wurden etwas häufiger β -Blocker verordnet. So erhielten an diesem Tag 23% der Patienten der Studiengruppe ($n = 7$; davon fünf Patienten ohne entsprechende präoperative Medikation) und 31% der Patienten der Kontrollgruppe ($n = 9$; darunter zwei Patienten ohne präoperative β -Blocker-Einnahme) einen β -Blocker. 19% der Studienpatienten ($n = 6$; vier davon ohne entsprechende präoperative Medikation) und 38% der Kontrollgruppenpatienten ($n = 11$; darunter vier Patienten ohne präoperative Einnahme von β -Blockern) bedurften am dritten postoperativen Tag einer Therapie mit β -Blockern.

Postoperativ bedurften beide Gruppen einer ähnlich langen

intensivmedizinischen Betreuung auf der Intensivstation der Herzchirurgie. Die Liegezeit betrug in der Studiengruppe $2,4 \pm 1,6$ Tage und $2,4 \pm 1,3$ Tage in der Kontrollgruppe. Die Abweichung war mit einem t-Wert von $-0,021$ und einem p-Wert von $0,984$ deutlich als nicht-signifikant zu beurteilen. (siehe Tabelle 8)

Auch die Intubationszeit zeigte dementsprechend keine großen Abweichungen. Die Patienten der Studiengruppe waren durchschnittlich 16 ± 11 Stunden intubiert, jene der Kontrollgruppe 14 ± 13 Stunden. Diese Abweichung war als nicht-signifikant ($t = -0,428$; $p = 0,671$) zu werten. (siehe Tabelle 8)

Betrachtet man das mindestens einmalige Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb der ersten drei Tage nach der Operation stellt man fest, dass dies bei 58% der Studienpatienten ($n = 18$) und bei 45% der Kontrollpatienten ($n = 13$) auftrat. Aber weder nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,305$), noch nach dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher ($p = 0,438$) war dieser Unterschied als signifikant einzustufen. (siehe Tabelle 9)

Für den Zeitraum nach der Operation bis einschließlich des dritten postoperativen Tages wurde auch die Dauer bestimmt die Patienten unter Vorhofflimmern litten, und die Mittelwerte durch den t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Direkt am Operationstag trat bei nur zwei Patienten der Kontrollgruppe für jeweils ca. 1 h Vorhofflimmern auf, deshalb konnte für diesen Tag kein Mittelwertvergleich durchgeführt werden. Am ersten postoperativen Tag hingegen kam es bei zwei Patienten der Kontrollgruppe und bei vier Patienten der Studiengruppe zu Vorhofflimmern. Das Vorhofflimmern dauerte in der Studiengruppe im Mittel $5,0 \pm 3,7$ h, in der Kontrollgruppe $8,5 \pm 2,1$ h. Bei einem t-Wert von $1,476$ und einem p-Wert von $0,222$ war dies jedoch nicht als signifikant einzuschätzen. Am zweiten postoperativen Tag litten zehn Teilnehmer der Kontrollgruppe $6,0 \pm 4,6$ h und 13 Teilnehmer der Studiengruppe $6,5 \pm 6,3$ h durchschnittlich unter Vorhofflimmern. Wie schon am ersten postoperativen Tag musste auch hier die Abweichung als nicht-signifikant ($t = -0,203$; $p = 0,841$) eingestuft werden. Auch am dritten postoperativen Tag war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Bei sieben erkrankten Patienten der Kontrollgruppe dauerte das Vorhofflimmern im Durchschnitt $12 \pm 8,7$ h und bei den 13 Patienten der Studiengruppe mit Vorhofflimmern hielt es im Mittel $6,8 \pm 5,9$ h an, was zu einem t-Wert von $1,268$ und einem p-Wert von $0,236$ führte. Über den gesamten Zeitraum der ersten drei postoperativen Tage betrachtet, trat bei 13 Kontrollgruppenpatienten

Vorhofflimmern auf, das im Mittel $12 \pm 9,3$ h andauerte. In der Studiengruppe wurde bei 18 Personen mindestens einmal Vorhofflimmern diagnostiziert und sie litten durchschnittlich $11 \pm 8,0$ h hierunter. Mit einem t-Wert von 0,435 und einem p-Wert von 0,667 war jedoch abermals keine signifikante Abweichung der Gruppen zu beobachten. (*siehe Tabelle 9*)

Beschränkt man die Betrachtung nicht nur auf den Zeitraum bis zum dritten postoperativen Tag, sondern erweitert sie auf die Dauer des gesamten Aufenthalts, zeigt sich, dass in der Kontrollgruppe bei insgesamt 59 % der Patienten (n = 17) während dieses Zeitraums mindestens eine Episode von Vorhofflimmern zu beobachten war. In der Studiengruppe war der Anteil der Patienten die während ihres gesamten Aufenthalts mindestens einmal unter Vorhofflimmern litten mit 65 % (n = 20) höher. Jedoch war dieser Unterschied nicht als signifikant (p-Wert nach Pearson = 0,639; p-Wert nach Fisher = 0,791) zu bewerten. (*siehe Tabelle 9*)

In der erstellten Kaplan-Meier-Überlebenskurve wird deutlich, dass vor allem am zweiten und dritten postoperativen Tag, viele Patienten der Studiengruppe erstmalig an Vorhofflimmern erkrankten. Im nachfolgendem Zeitraum verlaufen die Kurven dann relativ ähnlich. (*siehe Abbildung 12*)

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen des Vorhofflimmerns zwischen den beiden Gruppen. (*siehe Tabelle 9*)

Ebenso wie in der Bypass-Gruppe, wurden auch in der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Gruppe Subgruppen gebildet, um zu überprüfen ob ein protektiver Effekt der AKD vor Vorhofflimmern eventuell vom Alter der Probanden abhängig ist. Als Grenze wurde wiederum ein Alter von 65 Jahren gewählt.

In der Subgruppe der höchstens 65-Jährigen, wurde bei nur einem von sieben Patienten (14 %) der Kontrollgruppe mindestens eine Episode von Vorhofflimmern in der Zeit nach der Operation bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag beobachtet. Im gleichen Zeitraum war dies immerhin bei sechs von 13 Patienten (46 %) der Studiengruppe der Fall. Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher sind wegen dem Auftreten von nur einem Patienten in der Kontrollgruppe mit Vorhofflimmern nicht als vorbehaltlos richtig einzustufen, da für diese Tests eigentlich in jedem der vier Quadrate der Kreuztabelle mindestens eine Häufigkeit von fünf Probanden bestehen sollte. Die errechneten Werte weisen jedoch auf eine keine signifikanten (p-Wert

nach Pearson = 0,154; p-Wert nach Fisher = 0,329) Unterschiede hin. Betrachtet man das Auftreten von Vorhofflimmern während des gesamten Aufenthalts, sieht man, dass bei 2 Kontrollgruppenpatienten (29 %) und bei wiederum sechs Patienten des Studienkollektivs (46 %) mindestens einmal Vorhofflimmern zu beobachten war. Unter den gleichen Einschränkungen wie oben betrachtet, ergibt sich hier im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein p-Wert von 0,444 und im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher ein p-Wert von 0,642. Eine signifikante Abweichung muss also abermals negiert werden.

Ähnlich verhielt es sich in der Subgruppe der über 65-Jährigen. Bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag nach der Operation, diagnostizierte man bei zwölf von 22 Patienten der Kontrollgruppe (55 %) und bei zwölf von 18 Personen des Studienkollektivs (67 %) mindestens einmal Vorhofflimmern. Als signifikant (p-Wert nach Pearson = 0,436; p-Wert nach Fisher = 0,526) konnte diese Abweichung jedoch nicht angesehen werden. Auch im Zeitraum des gesamten Aufenthalts erkrankten prozentual mehr Patienten der Studiengruppe an Vorhofflimmern. 78 % der Patienten der Studiengruppe (n = 14) litten daran, im Vergleich dazu aber nur 68 % der Kontrollgruppenpatienten (n = 15). Aber auch hier wurde keine Signifikanz im Unterschied erreicht, weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (p = 0,499), noch im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher (p = 0,723).

Die Rate an Rethoracotomien war in beiden Gruppen nahezu gleich hoch. Sieben der 31 Studienpatienten (23 %) und sechs der 29 Kontrollgruppenpatienten (21 %) mussten sich einer zweiten Operation unterziehen. Diese geringe Abweichung zeigte keine Signifikanz (p-Wert nach Pearson = 0,859; p-Wert nach Fisher = 1,000) in den durchgeführten Tests. (*siehe Tabelle 8*)

Ein low-output-Syndrom ließ sich erfreulicherweise bei keinem der Patienten feststellen. (*siehe Tabelle 8*)

In der Studiengruppe verstarb eine Patientin am fünften Tag ihres Aufenthalts im Schock bei einem akuten Leberversagen. Spezielle Komplikationen im Zusammenhang mit der AKD waren nicht zu beobachten.

In der Studiengruppe konnten alle Patienten (die verstorbene Teilnehmerin natürlich ausgeschlossen) mit einem Sinusrhythmus entlassen werden. In der Kontrollgruppe wurde ein Patient ohne Sinusrhythmus verlegt, es lag jedoch hier kein Vorhofflimmern vor. Bei der Beurteilung der Signifikanz kommt wiederum

zum Tragen, dass in nicht allen vier Quadranten der Kreuztabelle eine Häufigkeit von fünf Probanden erreicht wurde. Abgesehen davon läge der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei 0,305 und im zweiseitigen exakten Test nach Fisher bei 0,492. Somit ist auch hier wieder kein signifikanter Unterschied auszumachen. Die Herzfrequenz bei Entlassung lag in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich bei 79 ± 13 Schlägen/min und bei 83 ± 14 Schlägen/min in der Studiengruppe. Ein durchgeführter t-Test für unabhängige Stichproben ergab einen t-Wert von $-1,180$ und einen p-Wert von 0,243. Eine Signifikanz in der beobachteten Abweichung war also nicht festzustellen. (*siehe Tabelle 8*)

In kaum einer der Arzneimittelgruppen der Entlassungsmedikation konnte man einen großen Unterschied in der Häufigkeit der Verschreibung zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe feststellen (die verstorbene Patientin wurde bei den Berechnungen ausgeschlossen). Ein signifikanter (p-Wert nach Pearson = 0,023; p-Wert nach Fisher = 0,042) Unterschied war lediglich in der für die Studie eher unbedeutenden Gruppe der „anderen Medikamente“ festzustellen. Bei den für die Behandlung von Vorhofflimmern wichtigen antiarrhythmischen Medikamenten der Klasse III, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. 20 % der Patienten der Studiengruppe (n = 6) und 24 % der Kontrollgruppenpatienten (n = 7) bedurften einer solchen medikamentösen Therapie. Dieser geringe Unterschied war weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (p = 0,701) noch im zweiseitigem exaktem Test nach Fisher (p = 0,761) als signifikant einzustufen. (*siehe Tabelle 10*) Die Patienten der Studiengruppe befanden sich durchschnittlich 17 ± 15 Tage in unserer Obhut (die verstorbene Patientin nicht mit eingerechnet), die der Kontrollgruppe $17 \pm 7,8$ Tage. Dieser geringe Unterschied erreichte dementsprechend auch mit einem t-Wert von 0,155 und einem daraus resultierenden p-Wert von 0,878 kein Signifikanzniveau. Auch wenn die verstorbene Studienpatientin mit eingerechnet wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied bei einer weiterhin bestehenden durchschnittlichen Verweildauer von 17 ± 15 Tagen. (*siehe Tabelle 8*)

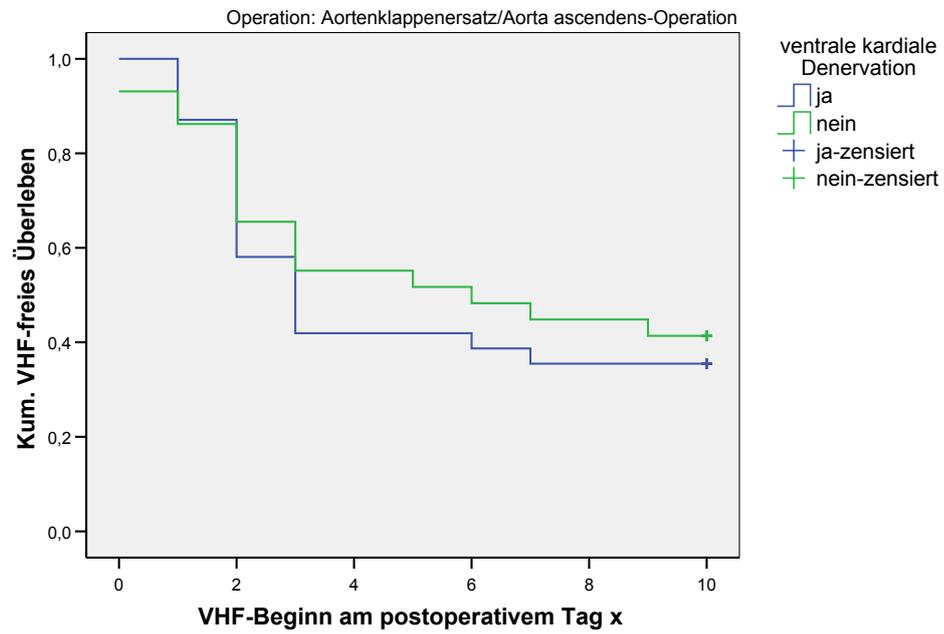


Abbildung 12 : postoperative Aufenthaltszeit ohne Vorhofflimmern in der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Gruppe

4. Diskussion

Die AKD ist eine viel diskutierte Methode zur Senkung von postoperativem Vorhofflimmern^{6,9,10}. Das Studiendesign war deshalb darauf ausgelegt, die von Alex und seinen Kollegen angemahnten Fehler an der Melo et al.-Studie auszuschließen, was jedoch nicht vollständig möglich und medizinisch sinnvoll war. Der von Alex angemahnte Ausschluss von Patienten mit Diabetes mellitus und von Patienten die vor der Operation β -Blocker eingenommen hatten, war nicht durchführbar. Alex kritisierte hier, dass bei Diabetes-Patienten häufig schon im Vorfeld eine partielle Denervation des Herzens - hervorgerufen durch eine diabetische Neuropathie des autonomen Nervensystems - vorliegt. Die Langzeiteinnahme von β -Blockern vor der Operation, bedingt nach der Meinung von Alex et al. eine β -Rezeptorhypersensitivität, die es nötig macht nach der Operation wieder β -Blocker zu verabreichen, was wiederum eine pharmakologisch herbeigeführte, komplette sympathische und teilweise parasympathische Denervation des Herzens hervorruft⁹. Allerdings würde der Ausschluss dieser beiden Gruppen durchaus große Probleme mit sich bringen. Diese beiden Patientengruppen stellen sowohl in Melos, als auch in Alex' und unserer Studie den Großteil der Patienten, denn sie stellen das überwiegende Patientengut der Herzchirurgie dar. Sinn der Studie ist es ein breit anwendbares, nebenwirkungsarmes und kostengünstiges Verfahren zur Protektion vor postoperativem Vorhofflimmern zu finden, gerade auch für Risikopatienten. Hinzu kommt noch, wie unsere Zahlen belegen, dass es keinesfalls so war, dass allen Patienten die vor der Operation β -Blocker zu sich nahmen, diese auch nach der Operation wieder verordnet wurden. So wurden in unserer Studie am Operationstag beispielsweise gar keine β -Blocker verabreicht, während bei Melo und seinen Kollegen eine eventuell bestehende präoperative Therapie mit β -Blockern direkt nach der Operation fortgeführt wurde⁶. Aber auch im weiteren postoperativen Verlauf kam eine β -Blocker-Therapie nur zum Einsatz, wenn eine medizinische Notwendigkeit hierfür gesehen wurde. Zudem muss man in diese Überlegungen miteinbeziehen, dass β -Blocker verabreicht wurden zur Behandlung von Hypertonie und nicht zur Rhythmustherapie, was sich auch in der Dosierung und Darreichungsform bemerkbar machte. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass intravenös gegebene β -Blocker gerade auch bei postoperativen Patienten eine signifikante Kardioversionsrate bei Patienten mit Vorhofflimmern aufweisen

könnten, eindeutige Daten zur Reduzierung des Auftretens von postoperativen Vorhofflimmern liegen bislang jedoch nicht vor ^{4, 114, 115}. Ebenso leiden nicht sämtliche Diabetes-Patienten an einer diabetischen Neuropathie des autonomen Nervensystems und einer damit verbundenen partiellen Denervation des Herzens. Im Moment nicht quantifizierbar ist ebenfalls wie sich eine nur partielle Denervation auf den Rhythmus auswirkt. So wäre ein Ausschluss dieser Patienten erst sinnvoll im Sinne der Fragestellung, wenn man sowohl eindeutig bestimmen könnte ob eine Denervation am Herzen vorliegt und auch den Einfluss dieser Denervation auf den Rhythmus objektivieren kann. Grenzt man jedoch die eigentliche Fragestellung der Studie ein und nimmt es damit in Kauf nur ein Nischenverfahren zu überprüfen, sind die von Alex und seinen Kollegen angedachten Verbesserungen durchaus sinnvoll. Es werden damit zwar keine bewiesenen, sehr wohl aber mögliche Fehlerquellen ausgeschlossen.

Ein weiterer Kritikpunkt von Alex an der Studie von Melo et al. war, dass die nervale Versorgung des Herzens einer großen Variabilität unterliegt und es somit nicht gesichert sei, ob man bei einer durchgeführten AKD tatsächlich eine komplette Denervation des Herzens erreicht hat. Er schlug deshalb sowohl eine vorherige Kartographierung der nervalen Versorgung des Herzens, als auch eine histologische Untersuchung der exzidierten Fettpolster zur Bestimmung von Art und Menge der erhaltenen Nervenfasern, vor ⁹. Diese beiden Ansätze sind sicherlich dazu geeignet Fehler zu vermeiden und Erfolge zu objektivieren. Der dadurch steigende Kosten- und Zeitaufwand wäre für uns jedoch nur in einer, an der Patientenzahl gemessenen, wesentlich kleineren Studie möglich gewesen. Da unsere Studie allerdings studiendesigntechnisch schon ohne diese zusätzlichen Belastungen hinter den Fallzahlen der Multicenter-Studie von Melo et al. zurückblieb, mussten wir auf diese zusätzlichen Untersuchungen verzichten. Problem an dem erweiterten Verfahren hierbei ist aber auch, dass diese zusätzlichen Untersuchungen nur unter Studienbedingungen möglich wären. Während eine intraoperative Kartographierung zu einer nicht unwesentlichen Erhöhung der Operationszeit führen würde, wäre die histologische Untersuchung wohl nur postoperativ und nicht intraoperativ im histologischen Schnellschnitt möglich. Würde sich dann jedoch postoperativ herausstellen, dass eben nicht alle Nervenfasern zusammen mit den Fettpolstern exzidiert wurden, hätte dies wohl keine therapeutischen Konsequenzen zur Folge, da das Risiko von Komplikationen bei einer erneuten Thorakotomie unverhältnismäßig

höher wären als der Nutzen durch eine vollständige Denervierung des Herzens in der zweiten Operation. Und auch die zusätzlichen Kosten sind hierbei zu bedenken, ist doch gerade die AKD als einfaches und kostengünstiges Verfahren angedacht worden. Da also diverse Gründe gegen dieses erweiterte Vorgehen außerhalb von Studienbedingungen sprechen, mussten wir ihnen auch beim Entwurf des Studiendesigns Beachtung schenken. Wäre das Ziel der Studie eine theoretische Grundlagenforschung gewesen, hätten wir die von Alex und seinen Kollegen angedachten Erweiterungen integrieren sollen. Unser Ziel war es jedoch ein praktikables Verfahren zu überprüfen und damit sind bei der Durchführung der Operation bedingte Fehler die das Verfahren im ärztlichen Alltag mit sich bringt, durchaus fester Bestandteil der Vor- und Nachteile der AKD. Auch aus diesem Grund entschieden wir uns gegen eine Kartographie und histologische Untersuchung in unserer klinischen Studie.

Ebenfalls wurde die postoperative Medikation keinen vorher bestimmten Beschränkungen unterworfen, um unseren Patienten ein möglichst gutes Therapieergebnis ihrer Grunderkrankung zu gewährleisten. Während postoperativ prophylaktisch natürlich keine Antiarrhythmika der Klasse I oder III gegeben wurden, gab es jedoch Verordnungen von β -Blockern und Calciumantagonisten. Dies geschah jedoch nicht zur prophylaktischen Rhythmusstabilisierung, sondern zur Hypertoniebehandlung (β -Blocker) bzw. zur Erniedrigung von Verschlussraten bei Bypässen (Calciumantagonisten). Ein antiarrhythmischer Effekt ist trotzdem, wie schon oben erwähnt, nicht auszuschließen, obwohl die heutige medikamentöse Standardtherapie bei Vorhofflimmern sicherlich den Antiarrhythmika der Klasse III eine wesentlich größere Wirkung bescheinigt. Da β -Blocker und Calciumantagonisten aber auch in der Kontrollgruppe keiner Beschränkung unterlagen und dort in vergleichbarer Zahl eingesetzt wurden, kann man davon ausgehen, dass der dadurch entstehende Fehler der verringerten Rate von postoperativem Vorhofflimmern in allen Gruppen in etwa der gleichen Größenordnung auftritt und sich somit keine maßgeblichen Auswirkungen auf den Unterschied in der Rate von postoperativem Vorhofflimmern ergeben. Andere antiarrhythmisch wirkende Medikamente wie Magnesium oder die erwähnten Antiarrhythmika der Klassen I und III, wurden nur bei einem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern verabreicht.

Eine Schwäche unserer Studie ist die im Vergleich zur Melo-Studie geringere Fallzahl. Melo et al. schlossen 426 Patienten an drei Kliniken in ihre Multicenter-

Studie ein ⁶. An unserer Studie nahmen 143 Patienten teil, also vergleichbar mit der Teilnehmerzahl in der Studie von Alex und seinen Kollegen, welche 140 Probanden aufwies ⁹. Nur die Studie von Breda et al. war jedoch mit 50 Patienten deutlich kleiner als unsere Studie ¹⁰. Zudem ist unsere Studie noch in Subgruppen unterteilt, was zu einer weiteren Reduzierung unserer Fallzahlen pro Untergruppe führt. Diesen Nachteil mussten wir jedoch in Kauf nehmen um unserer Ansicht nach an anderer Stelle die Qualität unserer Studie zu verbessern. Da die AKD kein breit angewandtes Verfahren ist, entschieden wir uns ebenso wie Alex und seine Mitarbeiter dafür, dass ein einziger Chirurg alle Denervationsoperationen im Rahmen unserer Studie durchführt. Vorteil hierbei ist, dass der gewählte Chirurg bestmöglich mit diesem relativ unbekanntem Operationsverfahren vertraut ist und somit seine Arbeit zu reproduzierbaren und konstant qualitativ hochwertigen Operationsergebnissen führt. Der Nachteil daran sind jedoch die genannten geringeren Fallzahlen. Überdies hätten wir auch mit unseren geringeren Fallzahlen signifikante Unterschiede im Outcome der Patienten erhalten können, wenn sich die beobachteten Abweichungen in einer Größenordnung befunden hätten wie es die Melo-Studie erwarten ließ ⁶. Da dies jedoch nicht der Fall war, konnten wir den von uns beobachteten wesentlich geringeren Unterschieden bezüglich des Auftretens von postoperativen Vorhofflimmern keine Signifikanz nachweisen. Größere Studiengruppen hätten aber ohne Zweifel die Aussagekraft der Studie weiter verstärkt.

Alex und seine Mitarbeiter äußerten den Zweifel, dass es keinen überzeugenden Grund für die Annahme gibt, dass eine AKD einen positiven Effekt auf die Rate von postoperativem Vorhofflimmern haben könnte ⁹. Dieser Meinung können wir uns nicht anschließen. Zahlreiche Arbeiten stehen in Zusammenhang mit der autonomen Innervation des Herzens ^{8, 30, 106, 114-116}. Einflüsse des autonomen Nervensystems auf den Herzrhythmus sind unbestritten. Gerade auch experimentelle Arbeiten wie die von Elvan und seinen Mitarbeitern, weisen auf einen vorhandenen Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Entstehung von Vorhofflimmern hin ³⁰. Es gibt deshalb unserer Meinung nach keinen Grund eine mögliche antiarrhythmische Wirkung einer AKD bereits im Vorfeld auszuschließen.

Neben den oben aufgeführten manifesten und scheinbaren Nachteilen unserer Studie, hat unser Studiendesign aber auch große Vorteile. So wurde bei unserer Studie eine bestmögliche Verblindung angestrebt, was dadurch erreicht

wurde, dass nur das Personal im Operationsaal von der Gruppeneinteilung wusste. Weder die Patienten und Pflegekräfte, noch die Ärzte die die EKG-Aufzeichnungen des Monitorings auswerteten, wussten von der Gruppenzugehörigkeit.

Im Gegensatz zur Melo-Studie und zur Breda-Studie wurde bei allen Patienten ein mehrtägiges postoperatives Monitoring durchgeführt, um sämtliche Fälle von postoperativem Vorhofflimmern zu erfassen und nicht nur jene, welche zu klinischen Symptomen führen^{6,10}. Ein durchgehendes Monitoring während des gesamten Aufenthalts durchzuführen war jedoch nicht möglich, somit sind die Zahlen über neuauftretendes Vorhofflimmern nach dem dritten postoperativem Tag kritischer zu betrachten.

Ebenfalls anders als bei Melo und seinen Mitarbeitern, die einen Euroscore der Grunderkrankung der Patienten von > 5 als Ausschlusskriterium festlegten⁶, war die Schwere der Grunderkrankung bei unseren randomisierten Patienten kein Ausschlusskriterium, da es unser Ziel war, ein Verfahren zur Verminderung der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern zu finden, das auch bei Risikopatienten angewandt werden kann.

Da wir auch das Alter unseres eigenen Patientenguts nicht einschränken wollten, liegt es mit 66 ± 8 Jahren in der Studiengruppe, bzw. 68 ± 10 Jahren in der Kontrollgruppe, höher als in den Gruppen von Melo (60 ± 10 Jahre in der Studiengruppe und 62 ± 8 Jahre in der Kontrollgruppe), Alex (65 ± 10 Jahre in der Studiengruppe und 65 ± 9 Jahre in der Kontrollgruppe) und Breda (58 ± 14 Jahre in der Studiengruppe und $58 \pm 7,6$ Jahre in der Kontrollgruppe)^{6,9,10}.

Bei der statistischen Auswertung der Daten nutzten wir den Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Fishers zweiseitigen exakten Test für nominalskalierte Variablen sowie den t-Test für unabhängige Stichproben für mindestens intervallskalierte Variablen. Durch diese konservativen Tests sollte ein falsch hohes Signifikanzniveau vermieden werden.

Die Ergebnisse der Studie betrachtend, können wir sagen, dass die AKD weder intraoperativ, noch während des Aufenthalts unserer Patienten unmittelbare Komplikation hervorrief. Sie ist somit als (zumindest kurzfristig) sehr sicher zu erachten. Mittel- und langfristige Nebenwirkungen kann unsere Studie jedoch nicht ausschließen.

Ein weiterer positiver Aspekt an der AKD ist, dass sie die Dauer der Eingriffe nicht signifikant verlängerte. Während Melo in seiner Studie die durchschnittliche

Dauer des zusätzlichen Eingriffs mit 5 ± 2 min angab, führten wir hierfür keine genaue Zeitmessung durch ⁶. Unserer Meinung nach war keine zusätzliche Zeitmessung notwendig, da die standardmäßig durchgeführten Messungen von Operationsdauer, extrakorporaler Zirkulationszeit und Aortenabklemmzeit ausreichten, um eventuell vorhandene signifikante, durch die AKD hervorgerufene Verzögerungen zu beobachten. Die von Melo und seinen Mitarbeitern angegebene durchschnittliche Dauer, deckt sich überdies mit unseren Erfahrungen. Wie wenig zeitlichen Einfluss der zusätzlich durchgeführte Eingriff sowohl auf die gesamte Operationsdauer, als auch auf die extrakorporale Zirkulationszeit und die Aortenabklemmzeit hat, zeigt sich in den Ergebnissen der Studie. Alle drei gemessenen Zeiten sind sowohl bei der gesamten Gruppe mit AKD, als auch in den Subgruppen der Bypass- und Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten im Durchschnitt kürzer als in den vergleichbaren Gruppen des Kontrollkollektivs. Die zusätzlich während den Operationen benötigte Zeit für die Durchführung der AKD ist also eindeutig vernachlässigbar gering. Warum es allerdings zu teilweise signifikanten Verkürzungen einzelner Durchschnittszeiten in den Studiengruppen kam, kann von uns nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Für eine etwaige Hypothese, dass eine AKD den weiteren zeitlichen Operationsverlauf positiv beeinflussen könnte, sehen wir keine wissenschaftlich nachvollziehbaren Gründe. Da auch die einzelnen Gruppen bezüglich der von uns erhobenen Parameter vergleichbar sind, können wir diese aufgeworfene Frage nicht abschließend beantworten.

Ein sehr ähnliches Bild ergibt sich für die erhobenen klinischen Parameter. Bis auf wenige Ausnahmen sind die beobachteten Unterschiede zwischen dem Studien- und dem Kontrollkollektiv als nicht signifikant zu werten. Sieht man die Parameter der klinischen Chemie als Verlaufsparemeter an, die die unvermeidbaren intraoperativen Herzschädigungen widerspiegeln, lassen sich auch signifikante Abweichungen erklären. Die gemessenen signifikanten Unterschiede der postoperativen Kreatinkinaseaktivität nach sechs bzw. 24 Stunden und die Abweichungen in der gemessenen Masse von kardialem Troponin I einen Tag nach der Operation, jeweils bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, sind mit der geringeren Operationsdauer der Studienpatienten zu erklären. Durch die geringeren Zeiten von extrakorporaler Zirkulation und Aortenabklemmzeit, wurde bei den Studienpatienten das Herz kürzere Zeit unphysiologischen und schädigenden Bedingungen ausgesetzt. Somit starben auch im weiteren Verlauf durchschnittlich

weniger Kardiomyozyten ab und folglich wurde weniger Kreatinkinase und Troponin I freigesetzt. Ebenso gilt dies bei dem signifikant geringeren Kreatinkinaseaktivitätswert sechs Stunden postoperativ der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Patienten mit AKD im Vergleich zu jenen Patienten ohne den zusätzlichen Operationsschritt. Betrachtet man die klinischen Parameter kann also dem Verfahren der AKD in diesem Punkt eine gute Verträglichkeit bescheinigt werden, die auch nicht zu signifikant mehr Komplikationen wie myokardialen Infarkten führt.

Das Verfahren der AKD führte auch weder in der gesamten Gruppe, noch in den zwei Subgruppen zu einer signifikant erhöhten Rethoracotomie rate im Vergleich zu den passenden Kontrollgruppen.

Da darüber hinaus bei keinem Patienten ein low-output-Syndrom diagnostiziert wurde, ist auch in diesem Punkt die AKD als risikoarme Operationstechnik einzustufen.

Weitere wichtige Aspekte zur Beurteilung der Verträglichkeit der AKD, sind die durchschnittliche Dauer der benötigten postoperativen intensivmedizinischen Überwachung und die mittlere Intubationszeit. Da es sowohl in der gesamten Gruppe, noch in den Subgruppen zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen Studien- und Kontrollkollektiv kam, ist auch in diesem Punkt die AKD als nebenwirkungsarmes Verfahren zu bewerten.

Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch bei Betrachtung der gesamten Aufenthaltsdauer unserer Patienten. Bei diesem unter anderem auch wirtschaftlich sehr wichtigem Faktor, konnten wir keine signifikanten Unterschiede beobachten. Somit kann man der AKD auch hier keine negativen Auswirkungen anlasten, allerdings ebenso wenig einen positiven Einfluss auf die Verweildauer der Patienten bescheinigen.

Auch bei der Herzfrequenz bei Entlassung, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienpatienten und den Kontrollgruppenpatienten. Zudem musste nur ein Patient der Aortenklappen- und Aorta ascendens-Kontrollgruppe ohne einen Sinusrhythmus entlassen werden, hier lag jedoch kein Vorhofflimmern vor. Demnach sind ebenfalls in diesen beiden Punkten keine negativen Auswirkungen auf das Outcome der Patienten mit AKD feststellbar.

Ähnlich den Auswirkungen auf die Aufenthaltszeit der Patienten, verhält es sich auch mit denen auf die Medikation bei Entlassung. Es kam zu keinen

relevanten signifikanten Unterschieden bei der Entlassungsmedikation in den einzelnen Gruppen und Subgruppen. Vor allem blieb auch eine erhoffte signifikante Reduzierung der von uns zur Behandlung von Vorhofflimmern eingesetzten antiarrhythmischen Medikamente der Klasse III bei Entlassung in der gesamten Gruppe bzw. den Subgruppen mit AKD aus.

Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen in punkto Verträglichkeit und Komplikationsraten, konnte uns die AKD bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Senkung der Rate von postoperativem Vorhofflimmern nicht überzeugen.

Vergleicht man alle Patienten des gesamten Studienkollektivs mit jenen des Kontrollkollektivs, sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich den Primärzielen unserer Studie zu beobachten.

In dem wichtigen Zeitraum bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag, wurden alle Patienten einem kontinuierlichem 24-Stunden-Monitoring unterzogen. In diesem Zeitraum musste bei unseren Studienpatienten sogar, prozentual gesehen, häufiger postoperatives Vorhofflimmern diagnostiziert werden als in der Kontrollgruppe, auch wenn es sich hierbei um keinen als signifikant zu wertenden Unterschied handelte.

Auch bezüglich der durchschnittlichen zeitlichen Länge von postoperativem Vorhofflimmern, konnten keine signifikanten Vorteile die für eine AKD sprechen, beobachtet werden. Sowohl in der durchschnittlichen Dauer pro Tag, als auch in der summierten durchschnittlichen Dauer bis zum dritten postoperativen Tag konnten keine nennenswerten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe gesehen werden. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass diagnostizierte Episoden von Vorhofflimmern in der Regel sofort behandelt wurden mit antiarrhythmisch wirksamen Substanzen. Eine verringerte Dauer bei durchgeführter AKD hätte also nicht zwangsläufig für eine schnellere Selbstlimitation von Vorhofflimmern gesprochen, sondern eventuell nur für eine verbesserte konventionelle Behandelbarkeit durch den zusätzlichen Eingriff.

Die Daten des erweiterten Zeitraums vom Operationstag bis zum Entlassungstag der Patienten, müssen kritischer betrachtet werden und verfügen nur über eine eingeschränkte Aussagekraft. Da hier nicht bei allen Patienten eine lückenlose Überwachung der Herzaktivitäten stattfand, besteht die Möglichkeit, dass klinisch stumme Episoden von Vorhofflimmern nicht bemerkt wurden und die gesammelten Daten, im Sinne von falsch-niedrigen Fallzahlen, verfälscht wurden.

Aber auch hier kam es zu keinen signifikant niedrigeren Raten von postoperativem Vorhofflimmern, obwohl bemerkenswerter Weise in diesem Zeitraum nun prozentual mehr Kontrollgruppenpatienten unter mindestens einer Episode von Vorhofflimmern litten.

Die erstellten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (in Bezug auf die Vorhofflimmer-freie postoperative Zeit) deuteten mit ihrem für Studien- und Kontrollgruppe annähernd gleichen Verlauf, ebenfalls auf ein zumindest wirkungsarmes Verfahren hin.

Eine von Melo und seinen Mitarbeitern beschriebene höhere Wirksamkeit der AKD bei jüngeren Patienten konnten wir ebenso wenig feststellen⁶. Sowohl bei den maximal 65-Jährigen, als auch bei den über 65-Jährigen waren keine signifikanten Abweichungen bezüglich der Rate von postoperativem Vorhofflimmern zu messen. Auch in den Untergruppen der Bypass- und Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild.

In der Bypass-Subgruppe wurden zwar in der Studiengruppe mit AKD sowohl in dem Zeitraum bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag, als auch in dem Zeitraum vom Operationstag bis hin zum Entlassungstag, prozentual weniger Fälle von postoperativem Vorhofflimmern registriert als in der vergleichbaren Kontrollgruppe, diese geringere Komplikationsrate konnte jedoch in keinem der beiden Zeiträume Signifikanzniveau erreichen.

Gleiches gilt auch für die durchschnittliche Dauer von postoperativem Vorhofflimmern. Die Bypass-Patienten mit AKD und postoperativem Vorhofflimmern litten sowohl pro Tag, als auch bis zum dritten postoperativen Tag summiert, zeitlich gesehen meist kürzer unter den Rhythmusstörungen als die vergleichbaren Kontrollpatienten. Eine Signifikanz konnte den Unterschieden jedoch auch hier nicht bescheinigt werden.

Die erstellten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (in Bezug auf die Vorhofflimmern-freie postoperative Zeit) für die Bypassgruppen zeigen zwar dezent größere Abweichungen im Verlauf als die Kurven für die gesamten Studien- bzw. Kontrollgruppenpatienten, ein deutlich besserer postoperativer Verlauf für die Patienten mit Bypass-Operation und AKD kann jedoch nicht gesehen werden.

Dies setzte sich nach der weiteren Unterteilung in die Untergruppen der maximal 65-Jährigen- und den über 65-Jährigen-Bypass-Patienten fort. Obwohl auch hier ein Signifikanzniveau klar verfehlt wurde, darf man die Ergebnisse nur

als eingeschränkt aussagekräftig bewerten, da die Fallzahlen durch die weitere Unterteilung sehr gering waren.

Dass eine Wirksamkeit der AKD fraglich ist, zeigte sich auch bei der Auswertung der Daten aus der Subgruppe der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten.

Im Gegensatz zur Subgruppe der Bypass-Patienten schnitten hier allerdings die Teilnehmer der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Kontrollgruppe besser ab als die vergleichbaren Studienpatienten mit AKD. Sowohl im Zeitraum bis einschließlich zum dritten postoperativen Tag, als auch im Zeitraum des gesamten Aufenthalts in der Herzchirurgie, litten prozentual mehr Patienten der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Studiengruppe unter mindestens einem Anfall von postoperativem Vorhofflimmern als die Patienten der vergleichbaren Kontrollgruppe. Ein Signifikanzniveau wurde aber auch in diesem Teil der Studie klar verfehlt.

Ähnlich verhält es sich mit der Dauer des postoperativem Vorhofflimmerns. Hier litten zwar von Vorhofflimmern betroffene Patienten der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Studiengruppe sowohl pro Tag, als auch bis zum dritten postoperativen Tag summiert, meist kürzer unter ihrer Erkrankung, als signifikant stellte sich dieser zeitliche Unterschied jedoch nicht heraus.

Im Verlauf der erstellten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (in Bezug auf die Vorhofflimmer-freie postoperative Zeit), zeigten sich abermals keine großen Abweichungen der Gruppe mit Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation und AKD zu ihrer vergleichbaren Kontrollgruppe.

Wie auch in der Bypass-Subgruppe kam es in der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Subgruppe zu keinen signifikanten Ergebnissen bei weiterer Unterteilung in eine Gruppe von maximal 65-Jährigen und eine Gruppe von über 65-Jährigen. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aber wie schon beim Bypass-Pendant auf Grund der geringen Fallzahlen eingeschränkt.

Ein möglicher positiver Effekt der AKD bezüglich des Ansprechens von etwaigem Vorhofflimmern auf eine Therapie konnte nicht beobachtet werden. Es kam zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung zu einem signifikanten Unterschied im Therapieansprechen zwischen den einzelnen Gruppen. Zudem konnte keine signifikant vermehrte spontane Konversionsrate bei Patienten mit AKD beobachtet werden, sofern eine sofortige therapeutische Konversion medizinisch nicht indiziert

war. (siehe auch Tabelle 6 und 9)

Für das Verfahren der AKD konnte also weder in der Bypass-Subgruppe mit geringerem Risiko, noch in der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Subgruppe mit erhöhtem Risiko eine protektive Wirkung vor postoperativem Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Obwohl wir auf Grund unserer geringen Fallzahlen nicht mit letzter Sicherheit sagen können, ob die AKD nicht zumindest eine geringe Verbesserung des Outcomes bei Bypass-Patienten bewirkt, teilen wir die Meinung von Alex und seinen Mitarbeitern ⁹ sowie die Meinung von Breda und seinen Mitarbeitern ¹⁰, dass die AKD kein effektives Mittel zur Senkung der Rate von postoperativem Vorhofflimmern ist, weder bei Hoch-Risiko-Patienten, noch bei Niedrig-Risiko-Patienten.

5. Zusammenfassung

Die AKD zeigte in unserer Studie keine protektive Wirkung vor postoperativem Vorhofflimmern. Vor allem in der Gruppe der Patienten mit Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Operation versagte die AKD klar. Gerade auch für diese Gruppe von Patienten, deren Herzen häufig wegen einer unphysiologischen Hämodynamik vorgeschädigt und somit prädisponiert für postoperatives Vorhofflimmern sind, wäre ein risikoarmes protektives Verfahren wünschenswert gewesen. Dass in der Gruppe der Bypass-Patienten mit AKD die Rate von postoperativem Vorhofflimmern geringer war als in der vergleichbaren Kontrollgruppe und gleichzeitig in der Gruppe der Aortenklappen- bzw. Aorta ascendens-Patienten mit AKD eine gesteigerte Rate von postoperativem Vorhofflimmern zu beobachten war, sehen wir als weiteres Indiz für eine Wirkungslosigkeit des Verfahrens an. Da wir keine nachvollziehbaren Argumente für eine Hypothese sehen die besagt, dass eine AKD eine fördernde Wirkung auf Vorhofflimmern haben könnte, betrachten wir die beobachteten Abweichungen in den einzelnen Gruppen somit als zufällig bedingt. In einer groß angelegten Multicenter-Studie mit einheitlich durchgeführtem Monitoring, könnte jedoch ein vielleicht vorhandener geringer Effekt für Bypass-Patienten nachgewiesen werden, was mit unseren hierzu verhältnismäßig geringen Fallzahlen nicht möglich war. Allerdings denken wir, dass zuerst eine theoretische Wirksamkeit des Verfahrens klarer belegt werden sollte. Dies könnte man mit dem von Alex und seinen Mitarbeitern vorgeschlagenem erweiterten Verfahren machen ⁹. Eine individuelle Kartographierung der Nervenverläufe am Herzen und eine histologische Untersuchung der exzidierten Fettpolster könnte dafür sorgen, dass mit Sicherheit eine komplette Denervierung vorläge. Sollte ein signifikanter Effekt zu sehen sein, könnte man dann die Entwicklung eines funktionierenden und praxisnahen Verfahrens ohne Kartographierung und histologische Untersuchung anstreben. Die Frage, ob dieser Aufwand in Anbetracht der uns schon zur Verfügung stehenden Therapieformen für Vorhofflimmern jedoch zu rechtfertigen wäre, kann nicht abschließend von uns beantwortet werden. Da ein eventuell vorhandener protektiver Effekt aber eher gering ausgeprägt sein dürfte, tendieren wir dazu diese Frage zu negieren. Zudem zeigte unsere Studie kein verbessertes Therapieansprechen von Vorhofflimmern in den AKD-Gruppen, somit ist auch diesbezüglich kein Nutzen zu

erwarten. Ein risikoarmes und kostengünstiges Verfahren, welches es Herzchirurgen ermöglichen würde, nicht nur vorhandenes postoperatives Vorhofflimmern zu therapieren, sondern das Auftreten im Vorfeld schon effektiv zu verhindern oder zu vermindern, ist somit unserer Meinung nach nicht in Sicht.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1: Klassifikation der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams

(Nach Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln: Karow, T. & Lang-Roth, R.; 2005.)⁶⁰

Antiarrhythmika	Wirkungsweise	Wirkstoffbeispiele	
Klasse I (Substanzen mit lokalanästhetischer Wirkung)	Klasse Ia	Leitungsverzögerung und verlängertes Aktionspotential bei Hemmung des schnellen Natriumeinstroms	Chinidin; Ajmalin
	Klasse Ib	Geringe Leitungsverzögerung und verkürztes Aktionspotential bei Hemmung des schnellen Natriumeinstroms	Lidocain; Phenytoin
	Klasse Ic	Leitungsverzögerung bei nahezu unverändertem Aktionspotential bei Hemmung des schnellen Natriumeinstroms	Propafenon; Flecainid
Klasse II (Betablocker)	Verminderte adrenerge Erregbarkeit durch Blockade der β -Rezeptoren	Metoprolol; Bisoprolol	
Klasse III (Amiodaron und Betablocker Sotalol)	Hemmung des Kaliumausstroms in der Repolarisationsphase	Sotalol; Amiodaron	
Klasse IV (Calciumantagonisten)	Hemmung des langsamen Calciumeinstroms vermindert Erregungsbildung und Erregungsausbreitung	Diltiazem; Verapamil	

Tabelle 2: Allgemeine präoperative Parameter der vier Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Text 3.1)

			Gruppe 1 (n = 39)	Gruppe 2 (n = 31)	Gruppe 3 (n = 44)	Gruppe 4 (n = 29)
Geschlecht	weiblich	<i>n (%)</i>	4 (10)	12 (39)	7 (16)	10 (35)
	männlich	<i>n (%)</i>	35 (90)	19 (61)	37 (84)	19 (65)
Alter (in a)		<i>Mittel (SD)</i>	65 (7,7)	68 (9,2)	68 (9,3)	69 (10)
Raucher	Raucher	<i>n (%)</i>	7 (18)	2 (6,5)	4 (9,1)	4 (14)
	Exraucher	<i>n (%)</i>	10 (26)	5 (16)	9 (21)	2 (6,9)
BMI (in kg/m²)		<i>Mittel (SD)</i>	26 (2,8)	25 (3,2)	27 (2,8)	28 (3,2)
Arterielle Hypertonie		<i>n (%)</i>	31 (80)	18 (58)	38 (86)	22 (76)
Hyperlipoproteinämie		<i>n (%)</i>	26 (67)	14 (43)	32 (73)	8 (28)
Hyperurikämie		<i>n (%)</i>	4 (10)	2 (6,5)	1 (2,3)	5 (17)
Diabetes mel- litus	nicht insulinpflichtig	<i>n (%)</i>	5 (13)	2 (6,5)	4 (9,1)	5 (17)
	insulinpflichtig	<i>n (%)</i>	3 (7,7)	2 (6,5)	10 (23)	2 (6,9)
pAVK		<i>n (%)</i>	4 (10)	0 (0,0)	7 (16)	2 (6,9)
KHK	1-Gefäß	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	10 (32)	1 (2,3)	6 (21)
	2-Gefäß	<i>n (%)</i>	4 (10)	4 (13)	4 (9,1)	5 (17)
	3-Gefäß	<i>n (%)</i>	35 (90)	5 (16)	39 (89)	8 (28)
NYHA	Klasse I	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Klasse II	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	6 (19)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Klasse II - III	<i>n (%)</i>	12 (31)	15 (48)	17 (39)	16 (55)
	Klasse III	<i>n (%)</i>	14 (36)	6 (19)	9 (21)	10 (35)
	Klasse III - IV	<i>n (%)</i>	12 (31)	3 (9,7)	18 (41)	2 (6,9)
Mitralklappeninsuffizienz		<i>n (%)</i>	9 (23)	15 (48)	15 (34)	18 (62)
Mitralklappenstenose		<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aortenklappeninsuffizienz		<i>n (%)</i>	2 (5,1)	17 (55)	6 (14)	18 (62)
Aortenklappenstenose		<i>n (%)</i>	1 (2,6)	22 (71)	2 (4,5)	24 (83)

Trikuspidalklappeninsuffizienz	<i>n (%)</i>	4 (10)	9 (29)	5 (11)	8 (28)
Ejektionsfraktion (in %)	<i>Mittel (SD)</i>	61 (13)	61 (13)	65 (13)	65 (12)
Ejektionsfraktion > 55 %	<i>n (%)</i>	31 (80)	24 (77)	35 (80)	23 (79)
Vergrößerter linker Vorhof	<i>n (%)</i>	6 (15)	6 (19)	9 (21)	8 (28)

Tabelle 3: Präoperative Medikation der vier Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Text 3.1)

		Gruppe 1 (n = 39)	Gruppe 2 (n = 31)	Gruppe 3 (n = 44)	Gruppe 4 (n = 29)
Gykoside	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)
	Klasse I	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiarrhythmika	Klasse II	32 (82)	12 (39)	36 (82)	15 (52)
	Klasse III	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
	Klasse IV	7 (18)	4 (13)	6 (14)	1 (3,4)
Nitrate	<i>n (%)</i>	11 (28)	0 (0,0)	18 (41)	5 (17)
Antikoagulantien	<i>n (%)</i>	37 (95)	21 (68)	37 (84)	17 (59)
Allopurinol	<i>n (%)</i>	5 (13)	2 (6,5)	4 (9,1)	2 (6,9)
Statine und andere Lipidsenker	<i>n (%)</i>	32 (82)	13 (42)	35 (80)	11 (38)
Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker	<i>n (%)</i>	34 (87)	13 (42)	33 (75)	20 (69)
Andere Medikamente	<i>n (%)</i>	30 (77)	21 (68)	29 (66)	19 (66)

Tabelle 4: Allgemeine Parameter während des stationären Aufenthalts und OP-Parameter der gesamten Studiengruppe mit anteriorer kardialer Denervation (Gruppe 1 und 2) vs. der gesamten Kontrollgruppe (Gruppe 3 und 4)

		Gruppe 1 und 2 (n = 70)	Gruppe 3 und 4 (n = 73)	
Anzahl koronare Bypässe	1 Bypass	<i>n (%)</i>	8 (11)	7 (9,6)
	2 Bypässe	<i>n (%)</i>	9 (13)	14 (19,2)
	3 Bypässe	<i>n (%)</i>	16 (23)	25 (34,2)
	4 Bypässe	<i>n (%)</i>	16 (23)	13 (17,8)
	5 Bypässe	<i>n (%)</i>	4 (5,7)	1 (1,4)
	6 Bypässe	<i>n (%)</i>	1 (1,4)	0 (0,)
Aortenklappenersatz	<i>n (%)</i>	29 (41)	29 (40)	
Aorta ascendens-Operation	<i>n (%)</i>	7 (10)	5 (6,8)	
Operationszeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	236 (68)	275 (61)	
Extrakorporale Zirkulationszeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	97 (37)	113 (35)	
Aortenabklemmzeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	63 (22)	77 (26)	
Rethorakotomie	<i>n (%)</i>	11 (16)	12 (16)	
Intubationszeit (in h)	<i>Mittel (SD)</i>	26 (79)	18 (16)	
ICU-Aufenthalt (in d)	<i>Mittel (SD)</i>	2,7 (3,5)	2,3 (1,6)	
Gesamtaufenthalt stationär (in d)	<i>Mittel (SD)</i>	16 (10)	17 (7,1)	
Intraaortale Ballonpumpe postoperativ	<i>n (%)</i>	4 (5,7)	1 (1,4)	
Low-Output-Syndrom postoperativ	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hämofiltrationspflichtige Niereninsuffizienz postoperativ	<i>n (%)</i>	2 (2,9)	1 (1,4)	
Andere postoperative Komplikationen¹	<i>n (%)</i>	2 (2,9)	1 (1,4)	
Patienten verstorben	<i>n (%)</i>	2 (2,9)	0 (0,0)	

¹ Vorhofflimmern sowie Blutungskomplikationen die zur Rethorakotomie führten ausgenommen

Tabelle 5: Präoperative Medikation der gesamten Studiengruppe mit anteriorer kardialer Denervation (Gruppe 1 und 2) vs. der gesamten Kontrollgruppe (Gruppe 3 und 4)

		Gruppe 1 und 2 (n = 70)	Gruppe 3 und 4 (n = 73)
Gykoside	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	2 (2,7)
	Klasse I	1 (1,4)	0 (0,0)
Antiarrhythmika	Klasse II	44 (63)	51 (70)
	Klasse III	1 (1,4)	1 (1,4)
	Klasse IV	11 (16)	7 (9,6)
Nitrate	<i>n (%)</i>	11 (16)	23 (32)
Antikoagulantien	<i>n (%)</i>	58 (83)	54 (74)
Allopurinol	<i>n (%)</i>	7 (10)	6 (8,2)
Statine und andere Lipidsenker	<i>n (%)</i>	45 (64)	46 (63)
Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker	<i>n (%)</i>	47 (67)	53 (73)
Andere Medikamente	<i>n (%)</i>	51 (73)	48 (66)

Tabelle 6: Auftreten, Therapieansprechen und Dauer von Vorhofflimmern (VHF) der gesamten Studiengruppe mit anteriorer kardialer Denervation (Gruppe 1 und 2) vs. der gesamten Kontrollgruppe (Gruppe 3 und 4)

			Gruppe 1 und 2 (n = 70)	Gruppe 3 und 4 (n = 73)
Dauer VHF OP-Tag (in h)	<i>Mittel (SD)</i>		0,0 (0,0)	1,0 (0,0)
VHF OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauer VHF 1. post-OP-Tag (in h)	<i>Mittel (SD)</i>		5,3 (3,2)	7,7 (2,1)
VHF 1. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	5 (7,1)	1 (1,4)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	3 (4,3)	2 (2,7)
Dauer VHF 2. post-OP-Tag (in h)	<i>Mittel (SD)</i>		6,0 (6,5)	5,6 (5,4)
VHF 2. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	4 (5,7)	4 (5,5)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	16 (23)	15 (21)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	4 (5,7)	2 (2,7)
Dauer VHF 3. post-OP-Tag (in h)	<i>Mittel (SD)</i>		7,5 (6,0)	9,6 (7,8)
VHF 3. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	19 (27)	15 (21)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	3 (4,3)	6 (8,2)
VHF ab 4. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	2 (2,7)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	23 (33)	33 (45,2)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	1 (1,4) ¹	0 (0,0)
VHF bis 3. post-OP-Tag	<i>n (%)</i>	34 (49)	32 (44)	
Dauer VHF bis 3. Post-OP-Tag (in h)	<i>Mittel (SD)</i>		10 (11)	11 (9,3)

VHF ab 4. post-OP-Tag	<i>n (%)</i>	24 (34)	34 (47)
VHF gesamter Aufenthalt	<i>n (%)</i>	40 (57)	45 (62)
VHF bei Entlassung ²	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz bei Entlassung ²	<i>Mittel (SD)</i>	84 (14)	82 (12)

¹ Patient verstorben

² verstorbene Patienten ausgenommen

Tabelle 7: Medikation bei Entlassung der gesamten Studiengruppe mit anteriorer kardialer Denervation (Gruppe 1 und 2) vs. der gesamten Kontrollgruppe (Gruppe 3 und 4)

		Gruppe 1 und 2 (n = 68)¹	Gruppe 3 und 4 (n = 73)
Gykoside	<i>n (%)</i>	2 (2,9)	2 (2,7)
	Klasse I	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiarrhythmika	Klasse II	34 (50)	42 (58)
	Klasse III	13 (19)	13 (18)
	Klasse IV	15 (22)	30 (41)
Nitrate	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Antikoagulantien	<i>n (%)</i>	59 (87)	67 (92)
Allopurinol	<i>n (%)</i>	2 (2,9)	1 (1,4)
Statine und andere Lipidsenker	<i>n (%)</i>	6 (8,8)	17 (23)
Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker	<i>n (%)</i>	43 (63)	46 (63)
Andere Medikamente	<i>n (%)</i>	50 (74)	63 (86)

¹ verstorbene Patienten ausgenommen

Tabelle 8: Allgemeine Parameter während des stationären Aufenthalts und OP-Parameter der 4 Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Text 3.1)

		Gruppe 1 (n = 39)	Gruppe 2 (n = 31)	Gruppe 3 (n = 44)	Gruppe 4 (n = 29)	
Anzahl koronare Bypässe	1 Bypass	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	8 (26)	1 (2,3)	6 (21)
	2 Bypässe	<i>n (%)</i>	7 (18)	2 (6,5)	8 (18)	6 (21)
	3 Bypässe	<i>n (%)</i>	13 (33)	3 (9,7)	21 (48)	4 (14)
	4 Bypässe	<i>n (%)</i>	14 (36)	2 (6,5)	13 (30)	0 (0,0)
	5 Bypässe	<i>n (%)</i>	4 (10)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
	6 Bypässe	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aortenklappenersatz	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	29 (94)	0 (0,0)	29 (100)	
Aorta ascendens-Operation	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	7 (23)	0 (0,0)	5 (17)	
Operationszeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	253 (69)	215 (61)	271 (44)	280 (81)	
Extrakorporale Zirkulationszeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	90 (25)	105 (47)	99 (24)	134 (39)	
Aortenabklemmzeit (in min)	<i>Mittel (SD)</i>	60 (17)	67 (27)	66 (19)	92 (27)	
Rethorakotomie	<i>n (%)</i>	4 (10)	7 (23)	6 (14)	6 (21)	
Intubationszeit (in h)	<i>Mittel (SD)</i>	34 (105)	16 (11)	20 (17)	14 (13)	
ICU-Aufenthalt (in d)	<i>Mittel (SD)</i>	2,9 (4,5)	2,4 (1,6)	2,3 (1,8)	2,4 (1,3)	
Gesamtaufenthalt stationär (in d)	<i>Mittel (SD)</i>	15 (4,3)	17 (15)	17 (6,8)	17 (6,8)	
Intraaortale Ballonpumpe postoperativ	<i>n (%)</i>	3 (7,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,4)	
Low-Output-Syndrom postoperativ	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hämofiltrationspflichtige Niereninsuffizienz postoperativ	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	1 (3,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	
Andere postoperative Komplikationen¹	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	1 (3,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	
Patienten verstorben	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	

¹ Vorhofflimmern sowie Blutungskomplikationen die zur Rethorakotomie führten ausgenommen

Tabelle 9: Auftreten, Therapieansprechen und Dauer von Vorhofflimmern (VHF) der vier Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Text 3.1)

			Gruppe 1 (n = 39)	Gruppe 2 (n = 31)	Gruppe 3 (n = 44)	Gruppe 4 (n = 29)
Dauer VHF OP-Tag (in h)		<i>Mittel (SD)</i>	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	1,0 (0,0)
VHF OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauer VHF 1. post-OP-Tag (in h)		<i>Mittel (SD)</i>	5,5 (3,1)	5,0 (3,7)	6,0 (0,0)	8,5 (2,1)
VHF 1. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	2 (5,1)	3 (9,7)	0 (0,0)	1 (3,4)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	2 (5,1)	1 (3,2)	1 (2,3)	1 (3,4)
Dauer VHF 2. post-OP-Tag (in h)		<i>Mittel (SD)</i>	5,4 (7,0)	6,5 (6,3)	5,3 (6,1)	6,0 (4,6)
VHF 2. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	2 (5,1)	2 (6,5)	4 (9,1)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	7 (18)	9 (29)	7 (16)	8 (28)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	2 (5,1)	2 (6,5)	0 (0,0)	2 (6,9)
Dauer VHF 3. post-OP-Tag (in h)		<i>Mittel (SD)</i>	8,4 (6,4)	6,8 (5,9)	8,7 (7,5)	12 (8,7)
VHF 3. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	8 (21)	11 (36)	11 (25)	4 (14)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	2 (6,5)	3 (6,8)	3 (10)
VHF ab 4. post-OP-Tag	Spontankonversion	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)
	Konversion unter Therapie	<i>n (%)</i>	11 (28)	12 (39)	21 (48)	12 (41)
	Keine Konversion trotz Therapie	<i>n (%)</i>	1 (2,6) ¹	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VHF bis 3. post-OP-Tag		<i>n (%)</i>	16 (41)	18 (58)	19 (43)	13 (45)
Dauer VHF bis 3. Post-OP-Tag (in h)		<i>Mittel (SD)</i>	9,8 (13)	11 (8,0)	9,8 (9,4)	12 (9,3)

VHF ab 4. post-OP-Tag	<i>n (%)</i>	12 (31)	12 (39)	22 (50)	12 (41)
VHF gesamter Aufenthalt	<i>n (%)</i>	20 (51)	20 (65)	28 (64)	17 (59)
VHF bei Entlassung²	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz bei Entlassung²	<i>Mittel (SD)</i>	84 (14)	83 (14)	84 (11)	79 (13)

¹ Patient verstorben

² verstorbene Patienten ausgenommen

Tabelle 10: Medikation bei Entlassung der vier Gruppen (Erläuterung der Gruppen siehe Text 3.1)

		Gruppe 1 (n = 38) ¹	Gruppe 2 (n = 30) ¹	Gruppe 3 (n = 44)	Gruppe 4 (n = 29)
Gykoside	<i>n (%)</i>	1 (2,6)	1 (3,3)	2 (4,5)	0 (0,0)
	Klasse I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Klasse II	22 (58)	12 (40)	27 (61)	15 (52)
Antiarrhythmika	Klasse III	7 (18)	6 (20)	6 (14)	7 (24)
	Klasse IV	9 (24)	6 (20)	25 (57)	5 (17)
Nitrate	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antikoagulantien	<i>n (%)</i>	36 (95)	23 (77)	44 (100)	23 (79)
Allopurinol	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	2 (6,7)	0 (0,0)	1 (3,4)
Statine und andere Lipidsenker	<i>n (%)</i>	3 (7,9)	3 (10)	11 (25)	6 (20,7)
Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker	<i>n (%)</i>	21 (55)	22 (73)	22 (50)	24 (83)
Andere Medikamente	<i>n (%)</i>	29 (76)	21 (70)	36 (82)	27 (93)

¹ verstorbene Patienten ausgenommen

7. Literaturverzeichnis

1. Soria R, Guize L, Chretien JM, et al. [The natural history of 270 cases of Wolff-Parkinson-White syndrome in a survey of the general population]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;82:331-6.
2. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49.
3. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;84:III236-44.
4. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
5. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
6. Melo J, Voigt P, Sonmez B, et al. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:511-6.
7. Arnulff G. De la section du plexus pre-aortique: justification et technique. *Presse Med* 1939;94:1635 - 41.
8. Amano J, Suzuki A, Sunamori M. Effects of cardiac denervation on coronary and systemic circulation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:928-32.
9. Alex J, Rehman MU, Guvendik L. Ventral cardiac denervation: is it truly an effective prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:326-7.
10. Breda JR, Breda AS, Freitas AC, et al. Effect of ventral cardiac denervation in the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008;23:204-8.
11. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971.
12. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
13. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
14. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA)

Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.

15. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
16. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: G.Herold; 2004.
17. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
18. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
19. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
20. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
21. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.
22. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
24. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948;36:241-51.
25. Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med* 1953;91:333-52.
26. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
27. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
28. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
29. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815-6.
30. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995;91:2235-44.
31. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, et al. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002;23:734-41.

-
32. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:805-7.
 33. Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:107-12.
 34. Peverill RE, Harper RW, Gelman J, Gan TE, Harris G, Smolich JJ. Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1996;94:331-9.
 35. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-9.
 36. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
 37. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 38. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
 39. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-4.
 40. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:955-7.
 41. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098-100.
 42. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.
 43. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.
 44. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
 45. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826-9.
 46. Al-Shanafey S, Dodds L, Langille D, Ali I, Henteleff H, Dobson R. Nodal vessels disease as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:821-6.
 47. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-42.
 48. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology,

-
- risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992;36:253-61.
49. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:821-5.
50. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder JA. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;66:1520-2.
51. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:1294-320.
52. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
53. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18N-28N.
54. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:54-7.
55. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:112-20.
56. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
57. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
58. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J* 2006;27:357-64.
59. Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, et al. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:191-3.
60. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln: Karow, T. & Lang-Roth, R.; 2005.
61. Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B* 1975;1:115-38.
62. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
63. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:1198-202.
64. Clemp HJ, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594-8.
65. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*

1997;337:1785-91.

66. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:343-7.
67. Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:334-9.
68. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;69:963-5.
69. Reed GL, 3rd, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1988;319:1246-50.
70. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, et al. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987;60:905-7.
71. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548-55.
72. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267-8.
73. Ewy GA. The optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1994;17:79-84.
74. Lown B, Perlroth MG, Kaidbey S, Abe T, Harken DE. „Cardioversion“ of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Engl J Med* 1963;269:325-31.
75. Kerber RE, Martins JB, Kienzle MG, et al. Energy, current, and success in defibrillation and cardioversion: clinical studies using an automated impedance-based method of energy adjustment. *Circulation* 1988;77:1038-46.
76. Crampton R. Accepted, controversial, and speculative aspects of ventricular defibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1980;23:167-86.
77. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-50.
78. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-6.
79. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;19:234-8.
80. Jung W, Wolpert C, Spehl S, Herwig S, Schimpf R, Lewalter T. Der implantierbare atriale Defibrillator: Eine therapeutische Alternative zur Behandlung

von Vorhofflimmern. Deutsches Ärzteblatt 1998;95: A 1166 - 72.

81. Seidl K, Jung W, Schwacke H, Wolpert C, Drögemüller A, Spehl S. Klinische Erfahrungen mit dem implantierbaren atrialen Defibrillator (Atrioventer) bei Patienten mit Vorhofflimmern. Zeitschrift für Kardiologie 1999;88.

82. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. Ann Surg 1996;224:267-73; discussion 73-5.

83. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:250-62.

84. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RD, Lappas DG. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:473-84.

85. Musci M, Pasic M, Siniawski H, Lehmkuhl H, Edelmann B, Hetzer R. [„Cox/Maze-III operation“ as surgical therapy of chronic atrial fibrillation during mitral valve and atrial septal defect II operation]. Z Kardiol 1998;87:202-8.

86. Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. Europace 2004;5 Suppl 1:S20-9.

87. Damiano RJ, Jr., Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:2016-21.

88. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2004;22:147-57.

89. Vicol C, Kur F, Eifert S, et al. Bipolar irrigated radiofrequency ablation of the posterior-inferior left atrium and coronary sinus is feasible and safe. Heart Surg Forum 2004;7:E535-8.

90. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:S296-309.

91. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659-66.

92. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. Circulation 1999;100:1879-86.

93. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. Circulation 2000;102:2463-5.

94. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:1335-40.

95. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:2634-40.

96. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial

-
- fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-60.
97. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
98. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.
99. Grubitzsch H, Modersohn D, Leuthold T, Konertz W. Analysis of atrial fibrillatory activity from high-resolution surface electrocardiograms: Evaluation and application of a new system. *Exp Clin Cardiol* 2008;13:29-35.
100. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:121-35.
101. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953-60.
102. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Holder RL, Gammage MD. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;99:1587-92.
103. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:474-7.
104. Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie* 16 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2004.
105. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie*. 5 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2000.
106. Schiepel NS. Funktionelle Relevanz der sympathischen Reinnervation für das orthotop transplantierte Herz. In. München; 2003.
107. Anderson RH, Becker AE. *Anatomie des Herzens*. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1982.
108. Deetjen P, Speckhahn EJ, Heschler J. *Physiologie*. 4 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2005.
109. Golenhofen K. *Basislehrbuch der Physiologie*. 3 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2004.
110. Frömke J. *Standardoperationen in der Herzchirurgie*. 1 ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2003.
111. Frömke J. *Standardoperationen in der Gefäßchirurgie*. 1 ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006.

112. Guder WG, Nolte J. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 1 ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2005.
113. Thomas L. Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6 ed. Frankfurt / Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2005.
114. Hogue CW, Jr., Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000;69:300-6.
115. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-15.
116. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000;259:353-82.

