

Erfolgsrate nach biatrialer Kryo-Maze Prozedur

Anna Maria Kokott

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Keti Vitanova
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Rheude

Die Dissertation wurde am 17.08.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023
angenommen.

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 4 -
1. Zusammenfassung	- 5 -
2. Abstract	- 7 -
3. Einleitung	- 9 -
3.1 Epidemiologie	- 9 -
3.2 Definition und Einteilung	- 9 -
3.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern	- 10 -
3.4 Klinisches Bild	- 12 -
3.5 Diagnostik	- 12 -
3.6 Komplikationen	- 13 -
3.7 Nicht-chirurgischer Therapieansatz	- 14 -
3.7.1 A für Antikoagulation	- 15 -
3.7.2 B für bessere Symptomkontrolle	- 15 -
3.7.2.1 Frequenzkontrolle	- 15 -
3.7.2.2 Wiederherstellen des Sinusrhythmus	- 15 -
3.7.2.2.1 Kardioversion	- 16 -
3.7.2.2.2 Pulmonalvenenisolation	- 17 -
3.8 Chirurgische Therapie von Vorhofflimmern	- 17 -
3.8.1 Definition Ablation und Isolation	- 17 -
3.8.2 Geschichtlicher Hintergrund	- 17 -
3.8.2.1 Cox-Maze I Prozedur	- 18 -
3.8.2.2 Cox-Maze II Prozedur	- 19 -
3.8.2.3 Cox-Maze III Prozedur	- 20 -
3.8.2.4 Cox-Maze IV Prozedur	- 21 -
3.8.3 Operationstechnik der Kryo-Maze Prozedur	- 22 -
3.8.4 Indikation für die Kryo-Maze Prozedur	- 26 -
3.8.5 Therapieerfolg der Kryo-Maze Prozedur	- 27 -
3.8.6 Komplikationen der Kryo-Maze Prozedur	- 29 -
4. Fragestellung	- 30 -
5. Methodik	- 31 -
5.1 Statistische Auswertung	- 33 -
6. Ergebnisse	- 34 -
6.1 Patientenkollektiv	- 34 -
6.2 Intraoperative Daten	- 35 -
6.3 Präoperative Daten	- 36 -

6.3.1 Medikation und Interventionen	- 36 -
6.3.2 Komorbiditäten und Klappenpathologien	- 37 -
6.3.3 Echokardiographische Untersuchungsergebnisse	- 38 -
6.4 Postoperative Daten	- 39 -
6.4.1 Postoperativer Krankenhausaufenthalt	- 39 -
6.4.2 Postoperative Komplikationen im stationären Aufenthalt	- 39 -
6.4.3 Späte postoperative Komplikationen	- 40 -
6.4.4 Schrittmacherimplantation	- 41 -
6.4.5 Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit nach Kryo-Maze	- 42 -
6.5 Rhythmusanalyse zur stationären Entlassung und in den Follow-Up Zeitpunkten	- 46 -
6.6 Einfluss der Vorhofflimmerarten auf den Rhythmus	- 49 -
6.7 Potenzielle Einflussfaktoren auf den Sinusrhythmus	- 50 -
7. Diskussion	- 55 -
7.1 Hintergrund	- 55 -
7.2 Patientenkollektiv	- 56 -
7.3 Stationäre postoperative Komplikation	- 57 -
7.4 Postoperative Schrittmacherimplantation	- 58 -
7.5 Rhythmusanalyse	- 62 -
7.6 Einfluss der Vorhofflimmerarten auf den vorliegenden Rhythmus	- 69 -
7.7 Potenzielle Einflussfaktoren auf den Sinusrhythmus	- 70 -
7.8 Zusammenfassung und Ausblick	- 73 -
8. Abbildungsverzeichnis	- 76 -
9. Tabellenverzeichnis	- 76 -
10. Literaturverzeichnis	- 77 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body-Mass-Index
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA-Durchmesser	Durchmesser linkes Atrium
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VVI-Schrittmacher	Ventrikulärer, ventrikulärer inhibitorischer Schrittmacher

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen und ist durch unkontrollierte Kontraktionen der Vorhöfe charakterisiert. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, Herzinsuffizienz und Mortalität. Der 1. chirurgische Versuch zur Therapie von Vorhofflimmern wurde 1986 unternommen. Seitdem wurde die Prozedur mehrfach verändert und angepasst. Derzeit wird das Cox-Maze IV Verfahren angewendet und hat sich zum Goldstandard für die chirurgische Behandlung von Vorhofflimmern etabliert. Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus empfehlen die europäischen und amerikanischen Leitlinien die chirurgische Ablation als simultanen Eingriff bei Mitralklappenoperationen (Klasse I, Level A), Aortenklappenersatz und koronararteriellen Bypass-Operationen (Klasse I, Level B). Das Ziel unserer Studie war es die Erfolgsquote nach chirurgischer Kryo-Maze Prozedur festzustellen.

Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller Patienten, die zwischen 05/2019 und 05/2020 am Deutschen Herzzentrum München eine simultane biatriale kryothermale Cox-Maze Prozedur erhalten haben. Als primärer Endpunkt wurde Sinusrhythmus nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Kryo-Maze Prozedur definiert. Der aktuelle Herzrhythmus wurde mit 12-Kanal-EKG oder Langzeit-EKG zu den entsprechenden Follow-Up Zeitpunkten bestimmt. Unabhängige Einflussfaktoren für postoperativen Sinusrhythmus wurden durch die multivariate logistische Regressionsanalyse evaluiert. Variablen mit einem potenziellen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit wurden mit der Cox-Regressionsanalyse detektiert.

Ergebnisse

Unser Patientenkollektiv umfasst 92 Patienten (59 Männer, 61.1%) mit persistierendem (n=40, 43.5%), paroxysmalem (n=36, 39.1%) und permanentem (n=16, 17.4%) Vorhofflimmern. Im Durchschnitt waren die Patienten 70.7 ±7.9 Jahre alt. Präoperativ wurde eine elektrische Kardioversion und Katheterablation bei 44 (47.8%) und 16 Patienten (17.4%) durchgeführt. Die häufigsten herzchirurgischen Eingriffe waren Mitralklappen- (n=56, 60.9%) und Trikuspidalklappenrekonstruktionen

(n=55, 59.8%). Mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 5.14 ± 1.04 cm zeigten die Patienten eine Vergrößerung des linken Vorhofs. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden 12 Patienten (13%) ein Herzschrittmacher implantiert. 4 Patienten (4.3%) verstarben. Die häufigste Todesursache war Multiorganversagen, hervorgerufen durch Sepsis (n=2), mesenterialer Ischämie (n=1) und respiratorischer Insuffizienz (n=1). Statistisch signifikante Risikofaktoren für postoperative Mortalität nach Kryo-Maze Prozedur waren permanentes Vorhofflimmern ($p=0.02$, HR 5.35), Dialyse ($p=0.02$, HR 12.91) und ein verlängerter Intensivaufenthalt ($p=0.01$, HR 2.21). Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zeigten 63.9% (n=49) einen Sinusrhythmus und 36.4% (n=28) wiesen ein Vorhofflimmerrezidiv auf. Nach 12 Monaten zeigten 59.6% (n=31) einen Sinusrhythmus und 30.8% (n=16) wiesen ein Vorhofflimmerrezidiv auf. Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte bei 6 Patienten (6.5%) eine Schrittmacherimplantation. Patienten mit einem vergrößerten linken Vorhof hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit nach Kryo-Maze einen Sinusrhythmus aufzuweisen ($p=0.045$, OR 0.48). Hingegen zeigten Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ($p=0.05$, OR 3.9) häufiger einen postoperativen Sinusrhythmus.

Zusammenfassung

Die Kryo-Maze Prozedur zeigte eine 1-Jahres Erfolgsquote von 60%. Es ist ein sicheres und effektives Verfahren mit hohen postoperativen Schrittmacherimplantationen (19.5%). Patienten mit präoperativ paroxysmalem Vorhofflimmern zeigen postoperativ häufiger einen Sinusrhythmus. Bestimmte Risikofaktoren können den Erfolg der Kryo-Maze Prozedur einschränken. Patienten mit den entsprechenden Risikofaktoren sollten präoperativ evaluiert werden.

2. Abstract

Objectives

Atrial fibrillation is characterized by uncoordinated atrial activation and is the most common cardiac arrhythmia. It is associated with an increased risk for stroke, heart failure and mortality. The first surgical attempt for treatment of atrial fibrillation was performed in 1987. Since then, it has undergone multiple modifications. Currently the Cox-Maze IV procedure is used and became the gold standard for the surgical treatment of atrial fibrillation. The European and American guidelines recommend surgical ablation as a concomitant procedure during mitral valve operations (Class I, Level A), aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery (Class I, Level B) to restore sinus rhythm (SR). This study evaluates the success of concomitant cryothermal Cox-Maze IV procedure for patients with atrial fibrillation.

Methods

In this trial, a retrospective analysis was performed for all consecutive patients who underwent concomitant cryothermal Cox-Maze procedure between 05/2019 and 05/2020 at the German Heart Center Munich. The primary endpoint was sinus rhythm after 3, 6 and 12 months after cryothermal Cox-Maze procedure. The rhythm was verified with 12-lead electrocardiogram and holter monitoring at the corresponding follow-up times. We used multivariate logistic regression to evaluate predictors for postoperative sinus rhythm and Cox-regression analysis to determine risk factors for postoperative mortality.

Results

92 consecutive patients (59 males, 61.1%) with persistent (n=40, 43.5%), paroxysmal (n=36, 39.1%) and permanent (n=16, 17.4%) atrial fibrillation were identified. The mean age was 70.7 ±7.9 years. Preoperative electric cardioversion and catheter ablation was performed on 44 (47.8%) and 16 patients (17.4%) respectively. Cryothermal Cox-Maze procedure was performed mostly concomitant to mitral reconstruction (n=56, 60.9%) and tricuspidal reconstruction (n=55, 59.8%). With a mean left atrium diameter of 5.14 ±1cm the patients showed an enlarged left atrium. During hospital stay 12 patients (13%) required pacemaker implantation and 4 patients (4.3%) died. The main cause of death was multiorgan failure due to sepsis (n=2), mesenteric artery stenosis (n=1)

and respiratory failure (n=1). Risk factors for death after cryothermal Cox-Maze procedure were permanent atrial fibrillation (p=0.02, HR 5.35), dialysis (p=0.02, HR 12.91) and a prolonged intensive-care unit (ICU) stay (p=0.01, HR 2.21). At hospital discharge 63.9% (n=49) were in sinus rhythm and 36.4% (n=28) showed a recurrence of atrial fibrillation. After 12 months 59.6% (n=31) were in sinus rhythm and 30.8% (n=16) showed a recurrence of atrial fibrillation. During the follow-up time 6 patients (6.5%) needed pacemaker implantation. Patients with increased diameter of the left atrium (p=0.045, OR 0.48) had a less chance to achieve sinus rhythm after cryothermal Cox-Maze procedure. Instead, patients with preoperative paroxysmal atrial fibrillation (p=0.05, OR 3.9) were more likely to show sinus rhythm after concomitant cryothermal Cox-Maze procedure.

Conclusions

In this trial we showed a one-year success rates of 60% to restore sinus rhythm after concomitant cryothermal Cox-Maze procedure. It is a safe procedure with high rates (19.5%) of postoperative pacemaker implantation. Patients with preoperative paroxysmal atrial fibrillation were more likely to achieve sinus rhythm after Cox-Maze procedure. Certain risk factors can limit the effect of cryothermal Cox-Maze procedure. Patients with known risk factors should be precisely evaluated preoperative.

3. Einleitung

3.1 Epidemiologie

Mit rund 331.000 Menschen (35.3%) gehören Herz- und Kreislauferkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (Bundesamt, 2020). Die Gruppe der Herz- und Kreislauferkrankungen umfasst die chronische ischämische Herzkrankheit, den akuten Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz, die hypertensive Herzkrankheit und das Vorhofflimmern/Vorhofflattern. Allein 20.715 Menschen starben an Vorhofflimmern und Vorhofflattern (Deutsche-Herzstiftung, 2020).

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. 2010 waren weltweit ungefähr 33.5 Millionen Menschen von Vorhofflimmern betroffen (Chugh et al., 2014). In Europa betrug im selben Jahr die Prävalenz \approx 9 Millionen, laut Studien ist bis zum Jahr 2060 mit einem Anstieg auf bis zu 14-18 Millionen Patienten zu rechnen (Di Carlo et al., 2019; Krijthe et al., 2013). Studien haben nachgewiesen, dass mit zunehmendem Alter auch die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt (Furberg et al., 1994; Valentin Fuster et al., 2001; Gerd Herold, 2018). Die „Framingham-Heart“ Studie berechnete das Risiko im Laufe des Lebens an Vorhofflimmern zu erkranken, Männer im Alter von 40 Jahren haben ein Risiko von 26%. Bei Frauen liegt das Risiko bei 23% (Lloyd-Jones et al., 2004).

3.2 Definition und Einteilung

Vorhofflimmern zählt zu den supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen. Dabei kommt es zu unkontrollierten Kontraktionen der Vorhöfe (Valentin Fuster et al., 2001).

Die klinische Differenzierung und Einteilung von Vorhofflimmern erfolgt anhand der Manifestation, dabei wird zwischen einem einmaligen Ereignis sowie einem Vorhofflimmerrezidiv unterschieden. Handelt es sich um ein Rezidiv kann dieses in weitere Arten differenziert werden (Hindricks et al., 2021). Der Begriff paroxysmales Vorhofflimmern beschreibt eine spontane oder interventionelle Terminierung innerhalb von 7 Tagen, häufig kommt es zur spontanen Limitierung nach 48 Stunden. Persistierendes Vorhofflimmern beschreibt einen Zustand, bei dem eine Terminierung

nur mittels Intervention erreicht wird und die Herzrhythmusstörung länger als 7 Tage besteht. Das permanente Vorhofflimmern charakterisiert sich durch eine anhaltende Rhythmusstörung, die nicht durch eine Intervention terminiert werden kann. Das Vorhofflimmern wird durch den Patienten und Arzt akzeptiert und es erfolgen keine weiteren Interventionen (Gerd Herold, 2018; Hindricks et al., 2021).

3.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern

Seit Jahren wird davon ausgegangen, dass es einen oder mehrere ektope Areale gibt, welche für die Entstehung von Vorhofflimmern verantwortlich sind. Häufig liegen diese außerhalb der Vorhöfe in einer oder mehreren Pulmonalvenen (Haissaguerre et al., 1998). Dieser Fokus produziert schnell frequentierte Signale, die dann in die Vorhöfe weitergeleitet werden (Mandapati, Skanes, Chen, Berenfeld, & Jalife, 2000).

1960 beschrieb Moe et al. die „multiple-wavelet“ Theorie. Diese besagt, dass Vorhofflimmern nicht allein durch fokale Areale ausgelöst wird. Als Grundlage für die Entstehung von Vorhofflimmern wird eine bestimmte Masse an Vorhofmyokard benötigt (Moe, Rheinboldt, & Abildskov, 1964). Diese Theorie konnte durch die Einteilung des Vorhofs in kleinere Segmente und anschließender Terminierung des Vorhofflimmerns bestätigt werden (Cox, Churyla, et al., 2018). 20 Jahre später konnten Boineau et al., mit Hilfe eines 3-dimensionalen computergestützten elektrophysiologischen Mappings, die sogenannten multiplen Makro-Reentry Kreisläufe beschreiben (Cox, Canavan, et al., 1991). Wie bei Moe et al. ist auch hier die Grundidee, dass für die Entstehung und Erhaltung von Vorhofflimmern genügend Vorhofmyokard zur Verfügung stehen muss. Diese Theorie ist auch heute die fundamentale Grundidee der Maze Prozedur (Cox, Churyla, et al., 2018).

Multiple Reentry Kreisläufe sind häufig mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern assoziiert (Iwasaki, Nishida, Kato, & Nattel, 2011; Vias Markides, 2003).

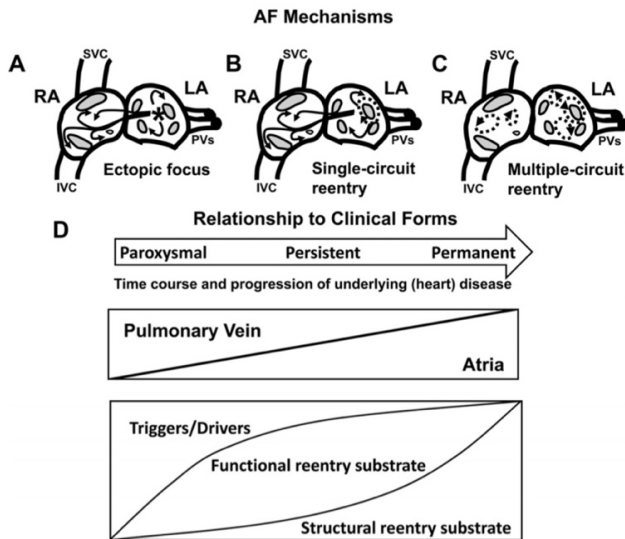


Abbildung 1: Pathomechanismus - Entstehung Vorhofflimmern (Iwasaki et al., 2011)

A: Ektoper Fokus; B: Einzelne Reentry Kreislauf im linken Vorhof; C: multiple Reentry Kreisläufe in beiden Vorhöfen; D: Zusammenhang zwischen Pathomechanismus und Art des Vorhofflimmerns

Zu den häufigsten Risikofaktoren gehören die arterielle Hypertonie und Herzklappenerkrankungen (Nabauer et al., 2009). Als weitere Faktoren werden zunehmendes Alter, Übergewicht, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, rheumatische oder nicht-rheumatische Herzklappenerkrankungen und Myokardinfarkt beschrieben (Benjamin et al., 1994; Benjamin et al., 2019; Nabauer et al., 2009; Vias Markides, 2003). Auch eine Vergrößerung des linken Vorhofs, ein verdickter linker Ventrikel sowie eine Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion steigern das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken (Nattel, Burstein, & Dobrev, 2008; Sonya M. Vaziri, 1944).

Vorhofflimmern kann auch bei jungen, herzgesunden Patienten auftreten. Dabei handelt es sich meist um einen temporären Zustand, der symptomatisch oder asymptomatisch sein kann. Gründe hierfür sind übermäßiger Alkoholkonsum, Operationen, Lungenembolie sowie Hyperthyreose (Valentin Fuster et al., 2001; Gerd Herold, 2018).

3.4 Klinisches Bild

Vorhofflimmern kann sich symptomatisch oder asymptomatisch präsentieren, was die Detektion besonders schwierig macht. Sollten erste Symptome auftreten, müssen diese nicht gleichwertig mit Beginn der Herzrhythmusstörung sein (Heidt et al., 2016).

Zu den häufigen Symptomen zählen Palpitationen, Dyspnoe, Müdigkeit und Schwindelgefühl. Weitere mögliche Symptome sind Dyspnoe in Ruhe, Belastungsintoleranz, thorakales Engegefühl und Synkopen (Freeman et al., 2015; Levy et al., 1999; Streur, Ratcliffe, Ball, Stewart, & Riegel, 2017).

3.5 Diagnostik

Sollte bei einem Patienten in der klinischen Überwachung oder dem Patienten selbst ein unregelmäßiger Puls auffallen, so könnte dies für Vorhofflimmern sprechen. Die Diagnose Vorhofflimmern wird mit einem Elektrokardiogram (EKG) gestellt (Camm et al., 2010). Das EKG sollte dabei folgende Charakteristika erfüllen:

- 1) Keine sichtbaren P-Wellen
- 2) Unregelmäßige RR-Intervalle (auch als absolute Arrhythmie bezeichnet)
- 3) Ein variabler atrialer Zyklus unter 200ms

Für die Diagnostik sollte ein 12-Kanal-EKG oder ein EKG-Streifen mit einer Länge von mindestens 30 Sekunden verwendet werden (Hindricks et al., 2021; Steinberg, O'Connell, Li, & Ziegler, 2018). Sollten die oben genannten Charakteristika im EKG zu finden sein, so steht die Diagnose Vorhofflimmern, unabhängig davon, ob Symptome vorhanden sind oder nicht. Im nächsten Schritt erfolgt dann die Therapieeinleitung (Hindricks et al., 2021).

Während einer Vorhofflimmerepisode kann die Herzfrequenz normofrequent (60-100/min), Bradykard mit einer Frequenz unter 60/min (Bradyarrhythmia absoluta) oder Tachykard mit einer Frequenz über 110/min (Tachyarrhythmia absoluta) sein (Camm et al., 2010; Gerd Herold, 2018; Hindricks et al., 2021).

Nach Diagnosestellung sollte eine ausführliche Anamnese erfolgen. Diese beinhaltet spezifische Symptome, bekannte Vorerkrankungen und den CHA₂DS₂-VASc Score (Kirchhof et al., 2016). Der CHA₂DS₂-VASc Score enthält Risikofaktoren.

Nach Addition der Punkte kann eingeschätzt werden, ob das Risiko für einen Schlaganfall erhöht ist oder nicht.

Risikofaktoren	Erläuterung	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertonie	1
A	Alter Alter >75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Schlaganfall / TIA	2
V	Vaskuläre Erkrankung Z. n. Myokardinfarkt, KHK, pAVK, venöse Thrombose	1
A	Alter 65-75 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1: Erläuterung des CHA₂DS₂-VASc Scores

Sollte der Score bei Männern größer / gleich 1 und bei Frauen größer 1 sein, so wird eine Thromboembolieprophylaxe empfohlen (Gerd Herold, 2018).

Alle Patienten sollten zusätzlich eine laborchemische Untersuchung und transthorakale Echokardiographie erhalten. Diese Untersuchungen dienen zum Ausschluss hormoneller oder kardialer Grunderkrankungen. Diese sind grundlegend für die Therapieentscheidung (Hindricks et al., 2021).

3.6 Komplikationen

Vorhofflimmern erhöht das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um das Fünffache (Wolf, Abbott, & Kannel, 1991). Kardioembolische Schlaganfälle zählen zur Gruppe der ischämischen Schlaganfälle. Sie zeigen eine höhere Mortalität und führen vermehrt zu anhaltenden neurologischen Einschränkungen (Lin et al., 1996; Pistoia et

al., 2016). Die unkontrollierte Vorhofaktivität führt zur Stase des Blutes, welches das Risiko für die Entwicklung eines Vorhoffthrombus erhöht. Sollte sich dieser Thrombus lösen, kann er im großen Kreislauf zur arteriellen Embolie führen (Gerd Herold, 2018; Kamel & Healey, 2017).

Eine weitere beschriebene Komplikation ist die Herzinsuffizienz, diese kann nicht nur eine Komplikation, sondern auch ein Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern sein (Braunschweig, Cowie, & Auricchio, 2011; Pozzoli et al., 1998). Durch irreguläre ventrikuläre Kontraktionen (irreguläre RR-Intervalle) wird die ventrikuläre Funktion und der kardiale Auswurf eingeschränkt (Clark, Plumb, Epstein, & Kay, 1997). Dies führt kompensatorisch zur Tachykardie, was zu einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie führen kann und diese letztendlich in eine Herzinsuffizienz mündet (Anter, Jessup, & Callans, 2009; Edner et al., 1995; Redfield et al., 2000).

Die Diagnose Vorhofflimmern zieht auch psychologische Erkrankungen nach sich. Durch Einschränkung der Lebensqualität erkrankten Patienten mit Vorhofflimmern häufiger an Depression sowie Angststörungen (Schnabel et al., 2013; Serpytis et al., 2018).

Mit einer Erhöhung um das 1,5-1,9fache führt Vorhofflimmern zur Steigerung des Mortalitätsrisiko (Benjamin et al., 1998). Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Vorhofflimmern sind Herzinsuffizienz mit 14.5%, Infektion/Sepsis mit 17.3% und Karzinome mit 23.1% (An et al., 2019).

3.7 Nicht-chirurgischer Therapieansatz

Die aktuelle ESC-Leitlinie von 2020 stellt im Abschnitt therapeutische Behandlung von Vorhofflimmern den sogenannten ABC-Pfad („atrial fibrillation better care“) vor. Der Buchstabe „A“ steht für Antikoagulation, „B“ für bessere Symptomkontrolle und „C“ für Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (Hindricks et al., 2021). Nach der Einführung des ABC-Pfades konnte anhand von Studien gezeigt werden, dass Patienten mit erhaltener Behandlung ein geringeres Gesamtrisiko für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen hatten. Im Einzelnen wurde nachgewiesen, dass das Mortalitätsrisiko sinkt, insgesamt ein niedrigeres

Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko, sowie ein geringeres Blutungsrisiko vorliegt (Pastori, Pignatelli, Menichelli, Violi, & Lip, 2019; Yoon et al., 2019).

3.7.1 A für Antikoagulation

Wie beschrieben, erhöht Vorhofflimmern das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um das Fünffache (Wolf et al., 1991). Mithilfe des CHA₂DS₂-VASc Score werden Schlaganfall-Risikofaktoren beschrieben. Der errechnete Score dient zur Unterscheidung zwischen Hochrisiko Patienten und Patienten mit geringem Risiko. Es wird empfohlen den CHA₂DS₂-VASc Score bei jeder folgenden ärztlichen Konsultation erneut zu berechnen und zu evaluieren (Hindricks et al., 2021).

Anhand der ESC-Leitlinien von 2020 sollten zur Schlaganfallprävention die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) gegenüber den Vitamin-K Antagonisten bevorzugt werden. Ausgenommen sind Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz oder Patienten mit moderater-schwerer Mitralklappenstenose (Hindricks et al., 2021).

3.7.2 B für bessere Symptomkontrolle

3.7.2.1 Frequenzkontrolle

Häufig wird eine frequenzkontrollierte Therapie bei älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern angewendet (V. Fuster et al., 2006). Intuitiv wird davon ausgegangen, dass eine Verringerung der Herzfrequenz auch mit einer Verringerung der Gesamtmortalität und Symptomlast verbunden ist. Dies sollte im Verlauf auch zu einer verbesserten Lebensqualität führen (Van Gelder et al., 2006). Studien konnten bisher noch keinen klar definierten Frequenzbereich festlegen (Groenveld et al., 2011; van Gelder et al., 2010; Van Gelder et al., 2006).

Liegt eine symptomatische Bradyarrhythmia absoluta vor, so sollte ein VVI-Schrittmacher implantiert werden (Gerd Herold, 2018).

3.7.2.2 Wiederherstellen des Sinusrhythmus

Ein weiterer Punkt, der zur Symptomverbesserung führen kann, ist die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus. Möglichkeiten zur Re-

Rhythmisierung sind Kardioversion, antiarrhythmische Medikation, Katheterablation sowie Maze-Operation. Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann vor allem zur Symptomverbesserung sowie zur Verbesserung der Lebensqualität führen (Gilbert et al., 2015; Shiga et al., 2017; Singh et al., 2005; Siontis et al., 2016). Hält Vorhofflimmern über einen längeren Zeitraum an, so kommt es zu strukturellen Veränderungen im Vorhof, was eine erfolgreiche Therapie limitiert (de Vos et al., 2010).

3.7.2.2.1 Kardioversion

Kardioversion ist eine Therapiemöglichkeit zur Re-Rhythmisierung bei Vorhofflimmern und kann sowohl elektrisch als auch medikamentös durchgeführt werden (Gerd Herold, 2018). Die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion liegt bei 75-87%. Ein Vorhofflimmerrezidiv trat bei 57-63% der Patienten auf (Frick, Frykman, Jensen-Urstad, Ostergren, & Rosenqvist, 2001; Tieleman et al., 1998). Faktoren, die zu einem limitierten Erfolg führen sind die Dauer des Vorhofflimmerns und die Größe des linken Vorhofs. Vorhofflimmern, welches länger als 6 Monate besteht, steigert die Wahrscheinlichkeit Vorhofflimmerrezidive zu erleiden (Frick et al., 2001; Toso et al., 2012; Toufan, Kazemi, & Molazadeh, 2017).

Die medikamentöse Kardioversion wird mit sogenannten Antiarrhythmika durchgeführt, die am häufigsten eingesetzten Medikamente wirken auf Natrium- oder Kaliumkanäle. Eine erfolgreiche Terminierung des Vorhofflimmerns erfolgt häufiger bei akutem Vorhofflimmern, mit einer Dauer < 7 Tage (Zimetbaum, 2012).

Die Erfolgsrate mit Flecainid, als Klasse-I Antiarrhythmikum, liegt nach 2-4 Stunden zwischen 56-67%, nach 8 Stunden bei rund 91% (Capucci et al., 1992; Donovan et al., 1992; Reisinger et al., 2004). Amiodaron als Klasse-III Antiarrhythmikum, kann auch zur intravenösen, medikamentösen Kardioversion eingesetzt werden (Kochiadakis et al., 2007). Jedoch hat der Einsatz von Antiarrhythmika auch proarrhythmische Nebenwirkungen, so zeigten Patienten nach Behandlung mit Natriumkanalblockern häufiger eine Ausbildung von Vorhofflattern (Kawabata et al., 2008). Amiodaron weist zusätzlich viele extrakardiale Nebenwirkungen auf, dazu zählen hepatische, pneumologische und Schilddrüsentoxizität (Cohen-Lehman, Dahl, Danzi, & Klein, 2010; Dusman et al., 1990; Zimetbaum, 2012).

3.7.2.2 Pulmonalvenenisolation

Eine weitere Möglichkeit der Re-Rhythmisierung ist die Katheterablation, hier spricht man auch von der Pulmonalvenenisolation. Als mögliche Energiequellen kann zum einen die Radiofrequenz- oder Kryoenergie eingesetzt werden (Kuck et al., 2016). Es gibt mehrere Studien, die die Langzeiterfolge der Radiofrequenzablation oder Kryoablation mit der Einnahme von Antiarrhythmika verglichen haben. In den durchgeführten Studien zeigte sich eine höhere Erfolgsquote und eine langfristige Erhaltung des Sinusrhythmus bei Durchführung einer Katheterablation (Krittayaphong et al., 2003; Mont et al., 2014; Packer et al., 2013; Stabile et al., 2006).

3.8 Chirurgische Therapie von Vorhofflimmern

3.8.1 Definition Ablation und Isolation

Die chirurgische Möglichkeit zur Behandlung von Vorhofflimmern umfasst die Isolation oder Ablation. Es ist wichtig eine klare Definition dieser beiden Begriffe aufzuführen. Bei der Isolation handelt es sich um das Unterbinden einer Herzrhythmusstörung an einer bestimmten Lokalisation innerhalb des Herzens. Zum einen wird damit das Vorliegen einer Herzrhythmusstörung bestätigt und zum anderen sollen klinische Komplikationen vermieden werden. Der Prozess Ablation soll jedoch die Entstehung von Herzrhythmusstörungen unterbinden. Dies wird erreicht durch Entfernung der Pathomechanismen, die für ein Anhalten der Herzrhythmusstörung sowie Rezidive verantwortlich sind (Cox, 2003).

3.8.2 Geschichtlicher Hintergrund

1968 gelang es Will Sealy mittels „chirurgischer Narbe“ erstmals eine Arrhythmie chirurgisch zu therapieren. Diese „chirurgischen Narbe“ sorgte für eine Blockierung der zusätzlich vorliegenden Verbindung zwischen Vorhof und Kammer. Dies war das Fundament für eine erfolgreiche Therapie des Wolff-Parkinson-White Syndroms (Cobb et al., 1968). In den 1980er Jahren folgte dann die His Bündel Ablation, die Isolation des linken Vorhofs, die sogenannte „Korridor“ Prozedur und die „Atriale Transection Prozedur“. Alle Prozeduren wiesen jedoch Rezidive oder Komplikationen auf. So war

nach der His Bündel Ablation eine vermehrte ventrikuläre Schrittmacherimplantation nötig (Cox, Churyla, et al., 2018).

Nachdem Boineau, Schuessler und Cox erstmals Makro-Reentry Kreisläufe beschrieben haben, wurde 1986 ein 1. Versuch unternommen diese Reentry Kreisläufe mittels chirurgischer Ablation zu unterbrechen (Cox, Canavan, et al., 1991).

3.8.2.1 Cox-Maze I Prozedur

Im weiteren Verlauf wurde der Begriff „Maze Prozedur“ entwickelt. Dieser beschreibt ein Schema, wie Reentry Kreisläufe effektiv unterbunden werden können. Die Grundidee hierbei ist der sogenannte Leitungsblock, wobei die physiologische Herzaktion nicht beeinflusst werden sollte (Cox, Churyla, et al., 2018).

Die erste Maze Prozedur wurde 1987 von Dr. James Cox durchgeführt und als Cox-Maze I benannt. Bis zum Jahre 1991 wurden 7 Patienten mit dieser Methode erfolgreich behandelt (Cox, Boineau, et al., 1991). Die Cox-Maze I Prozedur beinhaltete die Entfernung des linken und rechten Vorhofohrs, weiterhin wurde die Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Die Läsionslinien im linken und rechten Vorhof wurden so gewählt, dass die physiologische Herzaktion weiterhin erhalten bleiben soll (Abb. 1) (Cox, Boineau, Schuessler, Jaquiss, & Lappas, 1995). Die Patienten zeigten allerdings postoperative Komplikationen auf. So konnten einige Patienten, während maximaler Belastung, keine adäquate Sinustachykardie generieren. Cox et al. konnten mittels elektrophysiologischem Mapping zeigen, dass die Sinustachykardie am Übergang zwischen oberer Hohlvene und rechtem Vorhof erzeugt wird (Cox, Boineau, et al., 1995). Diese örtliche Nähe, zu den gesetzten Ablationslinien, führte zur Störung der physiologischen Ausbildung einer Sinustachykardie. Im Verlauf kam es daher zu einer vermehrten Schrittmacherimplantation (Ruaengsri et al., 2018). Weiterhin zeigten Patienten nach der Cox-Maze I Prozedur eine verspätete Kontraktion des linken Vorhofs (Cox, Churyla, et al., 2018). Die physiologische Herzaktion entsteht am Dach des rechten Vorhofs und wird innerhalb von Millisekunden auf den linken Vorhof weitergeleitet (Canavan et al., 1988). Es erfolgt die gleichzeitige Erregung des rechten und linken Vorhofs mit anschließender gleichzeitiger Kontraktion beider Vorhöfe. Dadurch wird Blut in die entsprechenden Kammern gepumpt (Cox, Boineau, et al., 1995). Die nun entstandene verspätete Kontraktion, gegen die geschlossene

Mitralklappe, führt zur ineffektiven Füllung des linken Ventrikels (Cox, Churyla, et al., 2018).

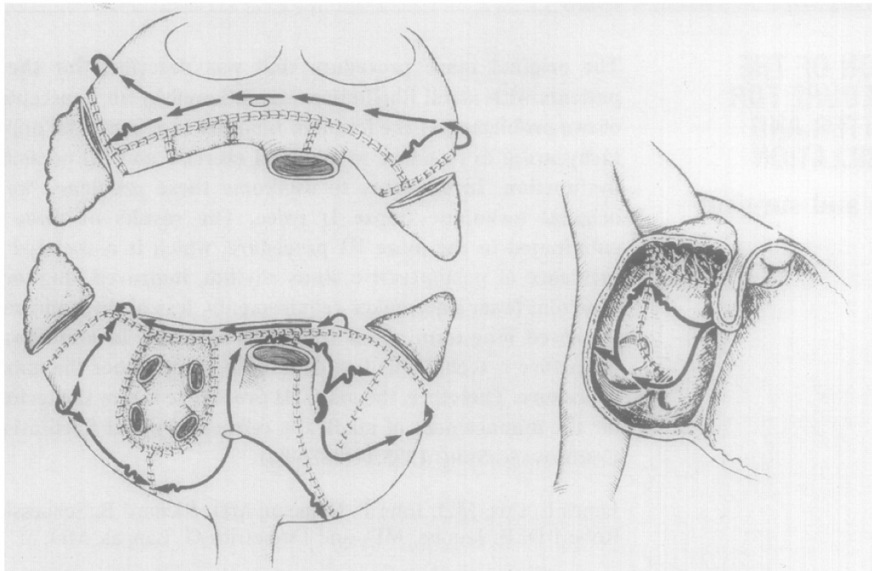


Abbildung 2: Maze I Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)

3.8.2.2 Cox-Maze II Prozedur

Aus den genannten Gründen wurden die Läsionen im vorderen und oberen Bereich des linken und rechten Vorhofs weiter nach hinten verschoben (Abb. 2). Diese Prozedur wurde als Cox-Maze II bezeichnet (Cox, Churyla, et al., 2018).

Diese Operationstechnik stellte die Operateure jedoch vor schweren Herausforderungen. Auf Grund der vorliegenden Anatomie des Herzens und der oberen Hohlvene, war es nur möglich die Läsionen des linken Vorhofs über eine komplette Durchtrennung der oberen Hohlvene zu erreichen. Anschließend hätte ein erneuter Verschluss automatisch zu einer Verkleinerung der oberen Hohlvene geführt. Auch die Cox-Maze II Prozedur zeigte gleiche postoperative Komplikationen wie die Cox-Maze I Prozedur. Dies führte zu weiteren Veränderungen der Läsionslinien. Es entstand die Cox-Maze III Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995).

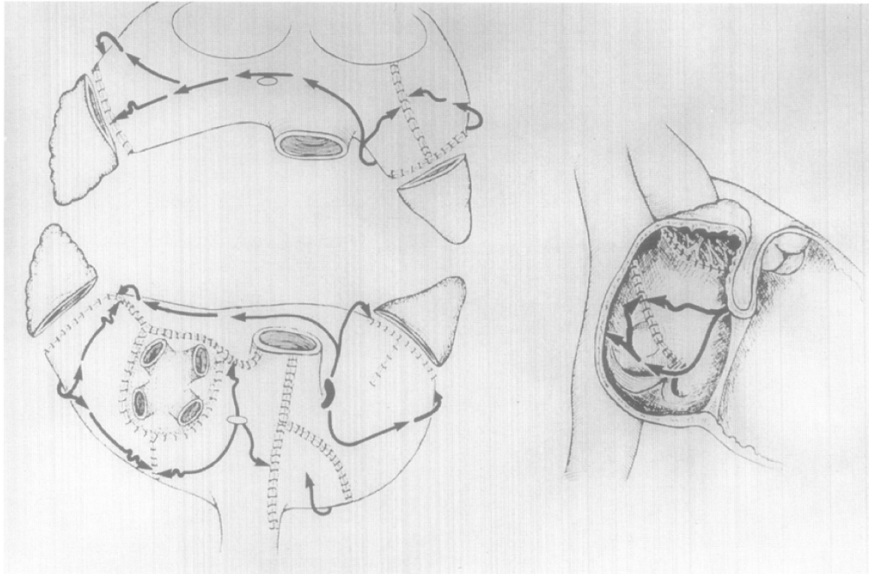


Abbildung 3: Maze II Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)

Die Ansicht ist identisch zur Abbildung 2. Zu erkennen ist, dass die Läsionen vom linken Vorhofdach weiter nach hinten verschoben wurden. Die Läsion, die durch den Bereich der Sinustachykardie zog, wurde entfernt.

3.8.2.3 Cox-Maze III Prozedur

Die oberen Läsionslinien des linken Vorhofs wurden nun nochmals weiter nach hinten verlegt. Diese Veränderung führte auch zu einer Verschiebung der Septuminzision nach hinten (Abb. 3). Daraus resultierten sowohl technische als auch funktionale Verbesserungen der Maze Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995). Zu Beginn wurde die Maze III Prozedur nur minimal invasiv mit einer anterolateralen Thorakotomie durchgeführt. Die erste Maze III Prozedur durch eine offene Sternotomie erfolgte im April 1992. Es etablierte sich die Maze III Prozedur in Form der „cut-and-sew“ Methode (Cox, Churyla, et al., 2018). Diese führt jedoch zu einer Verlängerung der kardiopulmonalen Bypasszeit und war technisch hoch anspruchsvoll (Cox, Boineau, et al., 1995).

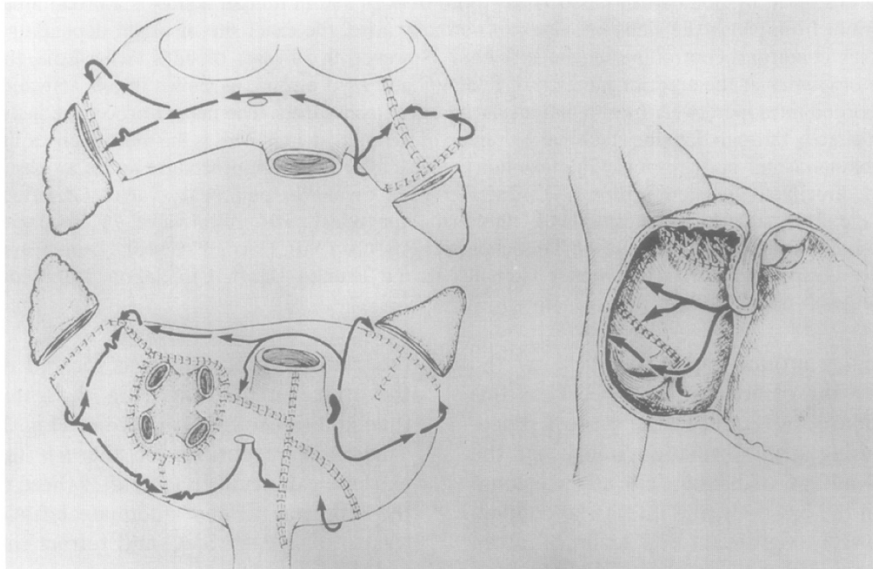


Abbildung 4: Maze III Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)

3.8.2.4 Cox-Maze IV Prozedur

Mittlerweile wird die Cox-Maze IV angewendet. Die Läsionslinien sind dabei identisch, jedoch wurde die „cut-and-sew“ Methode durch die Verwendung anderer Energiequellen ersetzt. Mögliche Energiequellen sind die Radiofrequenz- und Kryoenergie (Jason O. Robertson, 2013; Weimar et al., 2011). Bei Verwendung der bipolaren Radiofrequenzenergie muss zusätzlich noch die Kryoenergie eingesetzt werden, sonst entspricht die Prozedur nicht der Definition einer Maze Prozedur. Eine weitere Möglichkeit ist die alleinige Verwendung von Kryoenergie (Badhwar et al., 2017; MacGregor, Melby, Schuessler, & Damiano, 2019; Ruaengsri et al., 2018). Kryoenergie hat verschiedene Vorteile gegenüber Radiofrequenzenergie. Kryoenergie sorgt für einen effektiveren Ablationsprozess, die Struktur und Stärke des Gewebes bleibt jedoch erhalten. Sowohl Fibroblasten als auch Kollagen sind resistent gegen Kälte. Ebenfalls kann Kryoenergie nahe vulnerablen Gewebe wie Klappengewebe, den Sehnenfäden der Klappen, der Papillarmuskeln und venöser Strukturen angewendet werden. Die Funktion dieser Strukturen wird durch Kryoenergie nicht beeinflusst. Bei Verwendung der Radiofrequenzenergie ist dies nicht gegeben (Cox et al., 2021; Gage & Baust, 1998; Gage, Baust, & Baust, 2009). Zusätzlich konnte auch eine Verringerung der operativen Dauer erzielt werden. Die mittlere Abklemmzeit der Aorta lag mit Cox-Maze III bei 93 min, bei der Cox-Maze IV Prozedur konnte diese auf 41 min verkürzt werden (Weimar et al., 2011).

3.8.3 Operationstechnik der Kryo-Maze Prozedur

Jeder Patient sollte vor der Kryo-Maze Prozedur standardmäßig eine transösophageale Echokardiographie erhalten. Diese dient zum Ausschluss eines Blutgerinnsels im linken Vorhof (Jason O. Robertson, 2013).

Das Kryo-Maze Verfahren kann entweder über eine mediane Sternotomie oder anterolaterale Thorakotomie durchgeführt werden (Lawrance, Henn, & Damiano, 2015). Sollte sich ein Patient zum Zeitpunkt der Operation im Vorhofflimmern befinden, so wird zu Beginn der Operation eine Elektrokardioversion durchgeführt. Damit soll möglichst vor Operationsbeginn ein Sinusrhythmus induziert werden (Jason O. Robertson, 2013).

Nachdem die mediane Sternotomie erfolgt ist, wird das Perikardium longitudinal eröffnet und es erfolgt die anschließende Kanülierung (Cox, Jaquiss, Schuessler, & Boineau, 1995; Ruaengsri et al., 2018). Nach Anlage des kardiopulmonalen Bypasses erfolgt die Lungenvenenisolation, das Ziel ist eine komplette Isolation der Lungenvenen. Zur Kontrolle sollte der „Exit-Block“ dokumentiert werden (Jason O. Robertson, 2013).

Die rechtsatriale Kryoablation wird meistens am schlagenden Herzen, mit partiellem Bypass an der Herz-Lungen-Maschine, durchgeführt. Zunächst wird eine erste Ablationslinie durch die Eröffnung des rechten Vorhofohrs gesetzt. Diese Ablationslinie sollte in Richtung obere Hohlvene verlaufen. Der rechte Vorhof wird oberhalb des intraatrialen Septum bis zur atrioventrikulären Grube eröffnet. Die folgende Ablationslinie verbindet die obere und untere Hohlvene miteinander (Abb. 4A und 5) (Jason O. Robertson, 2013). Ausgehend von dieser Linie erfolgen zwei weitere Ablationslinien in Richtung des Trikuspidalklappenannulus (Abb. 4A) (Lawrance et al., 2015).

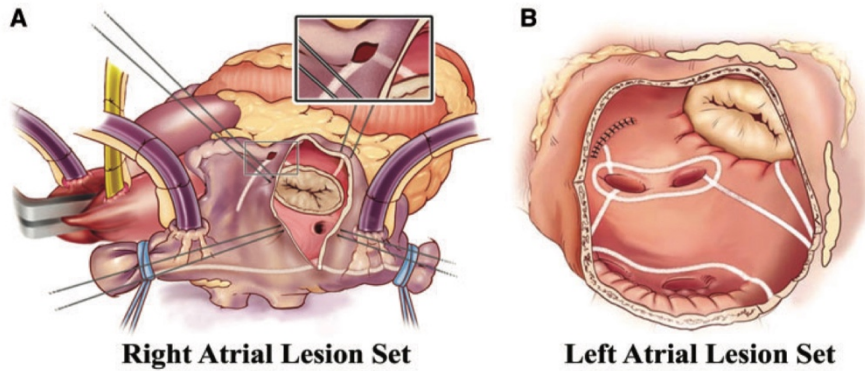


Abbildung 5: Läsionslinien innerhalb der Vorhöfe während Cox-Maze IV Prozedur (Ruaengsri et al., 2018)

A: Läsionslinie im rechten Vorhof; B: Läsionslinien im linken Vorhof

Das Herz wird nun mit einer kardioplegischen Lösung stillgelegt, um die Ablation des linken Vorhofs durchzuführen. Zunächst wird das linke Vorhofohr entfernt und die erste Ablationslinie zu einer der linken Lungenvenen gezogen (Lawrance et al., 2015). Im nächsten Schritt erfolgt die Eröffnung des linken Vorhofs über eine Inzision im Bereich der interatrialen Grube (Cox, Jaquiss, et al., 1995). Danach werden sogenannte Box-Läsionen (Abb. 4B und 5) um die rechten und linken Lungenvenen gesetzt und anschließend miteinander verbunden. Diese Box-Läsionen führen zur kompletten Isolation der Hinterwand des linken Vorhofs. Eine weitere Ablationslinie führt zum Mitralklappenannulus, welche den Koronarsinus kreuzen sollte (Abb. 4B) (Jason O. Robertson, 2013).

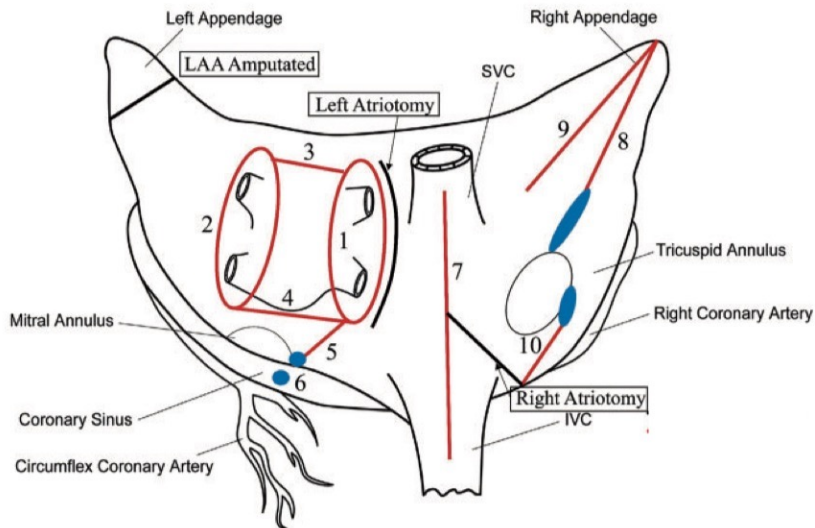


Abbildung 6: Maze IV Prozedur (Ruaengsri et al., 2018)

Läsionen auf der linken Seite: 1-4. Box-Läsion um die Pulmonalvenen 5. Mitralklappenannuluslinie 6. Koronarsinusläsion. Läsionen auf der rechten Seite: 7. Läsion mit Verbindung der oberen und unteren Hohlvene 8. Trikuspidalklappenläsion 9. Läsion an der freien Wand des rechten Vorhofs 10. Trikuspidalklappenläsion

Für die beschriebenen Läsionslinien wird Kryotherapie verwendet. Dabei handelt es sich um Kälte. Die Ablationslinien werden bei -60°C gesetzt (Lawrance et al., 2015). Dazu wird die Kryosonde in die exakte Position der gewünschten Läsion gebracht. Anschließend wird die Kryotherapie freigegeben. Es sollte abgewartet werden, bis auf der anderen Seite der Sonde Eiskristalle entstehen (Abb. 6). Nun sollte für 2 Minuten die Sonde an der Position verbleiben (Cox et al., 2021).

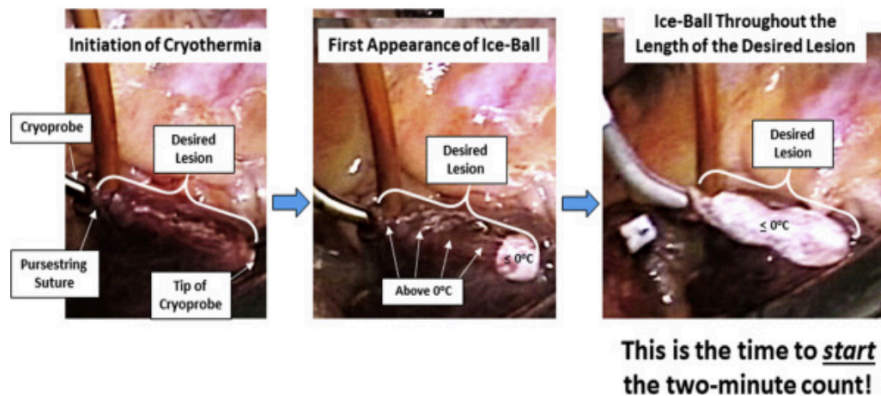


Abbildung 7: Intraoperative Bilder (Cox et al., 2021)

1. Bild: Darstellung der Läsionslinie und die Kryosonde. 2. Bild: Erscheinen einzelner Eiskristalle. 3. Bild: Eiskristall auf der kompletten Läsionslänge, nun noch weitere 2 Minuten die Sonde auf der Position halten.

Die entstandenen Eiskristalle führen zu einer direkten Störung und Verletzung der Gewebestruktur. Durch Terminierung der Kryoenergie wird im Zellinneren der Prozess des Auftauens eingeleitet. Dabei entsteht ein mikrovaskulärer Stillstand. Dieser führt schlussendlich zum Zelltod (Gage & Baust, 1998; Gage et al., 2009). Cox et al. zeigten, dass die tödliche Temperatur für Myokardgewebe bei -30°C liegt. Intraoperativ wird eine direkte Visualisierung der Kryosonde und des zu abladierenden Endokards empfohlen. Es sind jedoch nicht alle Ablationslinien im Vorhof für den Operateur einsehbar. Hier wird eine Applikation der Kryoenergie von 3 Minuten empfohlen (Cox et al., 2021).

Die Ablationssonden (Abb. 7) bestehen aus einem rohrförmigen Anhängsel. An dessen Ende befindet sich eine Metallsonde und ein Thermostat. Damit ist die Temperatureaufzeichnung gegeben. Unter hohem Druck wird Kältemittel in Richtung Metallsonde gedrückt. Dort geht das Kältemittel vom flüssigen in einen gasförmigen Zustand über. Die dadurch entstandene Energie wird abgegeben und führt zur Erfrierung des umliegenden Gewebes. Am häufigsten wird das Cardioblate CryoFlex Gerät, von der Firma Medtronic eingesetzt. Als Kältemittel wird hier Argon verwendet (MacGregor et al., 2019).



Abbildung 8: Cardioblate CryoFlex, Firma Medtronic (Medtronic)

3.8.4 Indikation für die Kryo-Maze Prozedur

Die Gesellschaft für Thoraxchirurgie hat 2017 erstmals Leitlinien für die chirurgische Therapie von Vorhofflimmern herausgegeben. Häufig wird die Kryo-Maze Prozedur simultan während weiteren herzchirurgischen Operationen wie Klappen- oder koronararterieller Bypassoperationen durchgeführt (Badhwar et al., 2017). Dies wird vor allem symptomatischen Patienten empfohlen (Kirchhof et al., 2016).

Eine klare Empfehlung wurde ausgesprochen, die Maze Prozedur simultan zur Mitralklappenoperation durchzuführen. Es konnte keine zusätzliche Erhöhung der operativen Mortalität und Morbidität festgestellt werden (Badhwar et al., 2017; Saint et al., 2013). Nach Re-Rhythmisierung und Mitralklappenoperation zeigten die Patienten eine verbesserte linksventrikuläre Funktion und eine Verkleinerung des linken Vorhofs (Bum Kim et al., 2012; Pecha et al., 2014). Die Patienten berichteten zusätzlich über die Abnahme der Symptomatik und damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität (Ad, Holmes, Pritchard, & Shuman, 2014; Pecha et al., 2014).

Die Gesellschaft für Thoraxchirurgie spricht sich auch dafür aus, im Rahmen der Aortenklappenchirurgie und koronararterieller Bypasschirurgie, in gleicher Sitzung die Kryo-Maze Prozedur durchzuführen (Ad, Cheng, et al., 2010; Badhwar et al., 2017)

Bei einigen Patienten wird die Kryo-Maze Prozedur auch als alleinige Intervention durchgeführt. Viele Patienten sind jünger, die Vorhofgröße ist normal und sie haben keine begleitende Herzklappenerkrankung. Als häufigster Zugangsweg wurde hier der minimalinvasive Zugang gewählt (Badhwar et al., 2017). Es zeigten sich jedoch höhere

Komplikationsraten (Ad et al., 2012). Die Gesellschaft für Thoraxchirurgie erteilt eine Empfehlung zur Durchführung einer chirurgischen Ablation bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und der Ausbildung von Vorhofflimmerrezidiven unter medikamentösen oder interventionellen Therapieversuchen (Badhwar et al., 2017)

Ruaengsri et al. führten in Ihrem Institut eine Indikationserweiterung für die Cox-Maze IV Prozedur durch. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle wurde ebenfalls aufgenommen. Darunter fallen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, einem CHA₂DS₂-VASc Score >2 und einer langfristigen Kontraindikation gegenüber einer Antikoagulation. Ebenfalls wurden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern aufgenommen, die während angemessener Antikoagulation einen Schlaganfall erlitten haben (Ruaengsri et al., 2018).

3.8.5 Therapieerfolg der Kryo-Maze Prozedur

Ad et al. untersuchten Patienten die zwischen den Jahren 2005-2016 eine Cox-Maze Prozedur zusätzlich zu weiteren herzchirurgischen Eingriffen erhalten haben. Eine Gruppeneinteilung erfolgte in Patienten mit simultaner Mitralklappenoperation und Patienten mit anderen herzchirurgischen Operationen. Als Energiequelle wurde Kryo- und bipolare Radiofrequenzenergie verwendet. Die alleinige Verwendung der Kryoenergie erfolgte bei 55% der Patienten mit zusätzlicher Mitralklappenoperation und bei 54% ohne zusätzliche Mitralklappenoperation. Nach 1 Jahr zeigten 88% der Patienten mit Mitralklappenoperation einen Sinusrhythmus und nach 5 Jahren 80%. In der Vergleichsgruppe waren es 91% und nach 5 Jahren 72%. Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate nach Maze Prozedur waren eine längere präoperative Dauer des Vorhofflimmerns und eine geringere Erfahrung des Operateurs (Ad et al., 2019).

Auch Henn et al. haben Patienten über einen postoperativen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Dabei zeigten 78% der Patienten, mit erhaltener Maze IV Prozedur, einen Sinusrhythmus. In der weiteren Analyse sind 66% der Patient frei von Vorhofflimmern und zusätzlich nicht auf antiarrhythmische Medikation angewiesen. Hier ist zu beachten, dass Patienten mit biatrialer Maze IV Prozedur (n=532) und Patienten mit linksatrialer Ablation (n=44) eingeschlossen wurden. Ebenso wurden Patienten mit simultan durchgeführten kardialen Eingriffen und Patienten ohne weitere kardiale

Operationen aufgenommen (Henn, Lancaster, et al., 2015). Dieses Ergebnis ist mit der prospektiven Studie von Ad et al. vergleichbar. In dieser Studie wurden ebenfalls Patienten mit Cox-Maze IV Verfahren und limitierter linksseitiger chirurgischer Ablation aufgenommen. Nach 5 Jahren zeigten 85% der Patienten einen Sinusrhythmus. Beide Studien hatten eine vergleichbare Anzahl an Studienteilnehmern (Ad, Holmes, Stone, Pritchard, & Henry, 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015).

Saint et al. führten ebenfalls eine Studie zur Analyse der Maze IV Prozedur durch. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen unterschieden und verglichen. Die eine Gruppe mit zusätzlicher Mitralklappenoperation, in der anderen Gruppe wurde nur die Maze Prozedur durchgeführt. Alle Patienten wurden postoperativ mit antiarrhythmischer Medikation therapiert. Sobald die Patienten, nach 2 Monaten, einen Sinusrhythmus aufwiesen, wurde die entsprechende Therapie terminiert. Postoperativ zeigten 49% aller behandelten Patienten im EKG eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie. Diese war häufiger bei Patienten mit Mitralklappenerkrankungen. Nach 12 Monaten waren 91% der Patienten mit alleiniger Maze IV Prozedur frei von supraventrikulären Tachyarrhythmien. In der Vergleichsgruppe waren es 84%. Ein weiterer Endpunkt dieser Studie war die Freiheit von antiarrhythmischer Medikation und supraventrikulären Tachyarrhythmien. In der Gruppe mit alleiniger Maze IV Prozedur erreichten 76% diesen Endpunkt. In der Vergleichsgruppe waren es 77% (Saint et al., 2012). Eine ähnliche Studie führten Gillinov et al. durch. Patienten mit Mitralklappenoperation und Vorhofflimmern erhielten intraoperativ entweder eine oder keine chirurgische Ablation. Die chirurgische Ablationsgruppe umfasste Patienten mit Pulmonalvenenisolation und Patienten mit biatrialer Maze Prozedur. Als Energiequelle wurde Kryoenergie verwendet. Zur Kontrolle des primären Endpunktes, Freiheit von Vorhofflimmern, wurde ein 3-Tages Langzeit-EKG verwendet. Nach 6 und 12 Monaten zeigten 63.2% der Patienten mit zusätzlicher chirurgischer Ablation eine Freiheit von Vorhofflimmern. Zum Vergleich, nur 29.4% der Patienten mit alleiniger Mitralklappenoperation waren frei von Vorhofflimmern. Eine weitere Differenzierung konnte bei Patienten mit erhaltener chirurgischer Ablation durchgeführt werden. Von diesen Patienten zeigten 66% mit biatrialer Maze Prozedur eine Freiheit von Vorhofflimmern. Patienten mit erhaltener Pulmonalvenenisolation waren zu 61% frei von Vorhofflimmern (Gillinov et al., 2015).

Eine neuere Studie wurde von McGilvray et al. durchgeführt. Diese untersuchten, zwischen Mai 2003 – Mai 2020, die Erfolgsrate der Cox-Maze IV Prozedur bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Es wurden nur Patienten mit alleiniger biatrialer Maze Prozedur eingeschlossen. Nach 1 Jahr waren 94% der Patienten frei von supraventrikulären Tachyarrhythmien. Ein weiterer Endpunkt war die Freiheit von supraventrikulären Tachyarrhythmien und antiarrhythmischer Medikation. Dieser Endpunkt wurde von 87% der Patienten erreicht (McGilvray et al., 2021).

Die Studie von Ad et al. verglich verschiedene Energiequellen während der Maze Prozedur. Eine Gruppe erhielt Kryoenergie, die andere eine Kombination aus Kryo- und bipolarer Radiofrequenzenergie. Zusätzlich zur Maze Prozedur wurde bei allen Patienten weitere kardiochirurgische Eingriffe durchgeführt. Das Follow-Up fand nach 6, 12 und 60 Monaten statt. 93% der Patienten, mit alleinigem Einsatz von Kryoenergie, zeigten nach 12 Monaten einen Sinusrhythmus. In der Gruppe mit Kryo- und bipolarer Radiofrequenzenergie zeigten 88% nach 12 Monaten einen Sinusrhythmus. Dabei wurde nicht unterschieden, ob die Patienten postoperativ eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erhielten oder nicht (Ad, Holmes, Rongione, Massimiano, & Fornaresio, 2017).

Auch im Rahmen der Maze Prozedur kann es zu Vorhofflimmerrezidiven kommen. Die Größe des linken Vorhofs wurde in den Leitlinien als potenzieller Risikofaktor beschrieben (Dunning et al., 2013). Weitere Risikofaktoren sind Alter > 75 Jahre und ein präoperatives Vorhofflimmern länger als 5 Jahre (Ad, Holmes, Shuman, & Pritchard, 2015; MacGregor, Khiabani, Bakir, Manghelli, et al., 2021).

3.8.6 Komplikationen der Kryo-Maze Prozedur

Doch die Kryo-Maze Prozedur birgt auch Risiken und Komplikationen. Studien zufolge ist die häufigste Komplikation die postoperative Implantation eines permanenten Schrittmachers. In Studien zeigten sich Häufigkeiten zwischen 7-17% (Gaynor et al., 2004; Gillinov et al., 2015; Soni et al., 2013; Weimar et al., 2011). Gillinov et al. konnten ebenfalls eine höhere Rate von Schrittmacherimplantationen bei Patienten mit erhaltener chirurgischer Ablation, im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Mitralklappenoperation, aufzeigen (Gillinov et al., 2015).

4. Fragestellung

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, die Erfolgsquote nach chirurgischer Kryo-Maze Prozedur festzustellen. Es handelte sich hier um eine retrospektive Beobachtungsstudie mit anschließender prospektiver ambulanter Nachuntersuchung.

Ziel dieser chirurgischen Intervention ist es wieder einen Sinusrhythmus herzustellen. Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen (Jason O. Robertson, 2013). Patienten können sich asymptomatisch oder symptomatisch präsentieren, dies macht die Detektion besonders schwierig (Heidt et al., 2016). Die Vielzahl der möglichen Symptome können zur starken Einschränkung der Alltagsaktivität führen (Wynn et al., 2014). Mögliche Komplikationen von Vorhofflimmern sind das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, psychiatrische Erkrankungen sowie eine Erhöhung des Mortalitätsrisiko (Braunschweig et al., 2011; Pozzoli et al., 1998; Schnabel et al., 2013; Serpytis et al., 2018; Wolf et al., 1991).

Um die Erfolgsquote nach Kryo-Maze Prozedur im Deutschen Herzzentrum München nachweisen zu können, wurden die Patienten zum Follow-Up Zeitpunkt 3, 6 und 12 Monaten kontrolliert. Endpunkte dieser Follow-Up Untersuchungen waren:

- *Sinusrhythmus zum Follow-Up Zeitpunkt von 3, 6 und 12 Monaten*
- *Vorhofflimmern zum Follow-Up Zeitpunkt nach 3, 6 und 12 Monaten*
- *andere Herzrhythmusstörungen zum Follow-Up Zeitpunkt nach 3, 6 und 12 Monaten*
- *die Notwendigkeit der permanenten Implantation eines Herzschrittmachers*
- *die Durchführung einer Ablation, Elektrokardioversion im Follow-Up Zeitraum*

Weiterhin wurden alle präoperativen und postoperativen Risikofaktoren und Komplikationen überprüft, die das Erreichen des Endpunktes, Sinusrhythmus, beeinflusst haben könnten. Hierzu zählen die simultan durchgeführte Operation, die Art des Vorhofflimmerns, Alter, BMI und die präoperativ vorhandenen echokardiographischen Daten.

5. Methodik

Ein positives Ethikvotum wurde an der Technischen Universität München mit dem Zeichen 2022-553-S-KH eingeholt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller Patienten, die im Deutschen Herzzentrum München, im Zeitraum zwischen Mai 2019 – Mai 2020 eine biatriale Kryo-Maze Prozedur erhalten haben. Die Daten wurden aus der hausinternen Datenbank entnommen.

Nach Abfrage der hausinternen Datenbank, wurde zunächst eine Excel-Tabelle erstellt. Die Patientendaten wurden in die Excel-Tabelle eingetragen. Diese Tabelle setzt sich aus den vorhandenen präoperativen, intraoperativen und postoperativen Daten zusammen.

Neben den demographischen Daten, wie Alter und Geschlecht, erfassten wir die Vorhofflimmerart, das Datum der Diagnose Vorhofflimmern, bestehende Vorerkrankungen, BMI, Reoperationen sowie die vorbestehende Medikation. Die Art des Vorhofflimmerns wurde in paroxysmal, persistierend und permanent differenziert. Auch präoperativ vorbestehende Erkrankungen wurden vermerkt. Diese umfassten pulmonale, renale, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetes mellitus. Im Bereich der vorbestehenden Medikation wurde zwischen der Therapie mit Antikoagulanzen, Beta-Blockern und Amiodaron unterschieden.

Die Patienten erhielten präoperativ eine echokardiographische Voruntersuchung. Diese wurde entweder im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt oder konnte aus den vorliegenden Arztbriefen entnommen werden. In der echokardiographischen Untersuchung erfolgte eine Darstellung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels. Dabei wurden der Durchmesser des linken Vorhofs (cm), der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD in cm) und der linksatriale Volumen-Index (LAVI in ml/m²) ausgemessen. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Weiterhin wurden auch vorliegende Klappenerkrankungen, ggf. zugrundeliegende Erkrankungen beschrieben.

Einige Patienten erhielten präoperativ eine Ablation oder Elektrokardioversion. Auch diese Merkmale wurden in der Excel-Tabelle vermerkt. Patienten mit kardialen Voroperationen konnten hier ebenfalls erfasst werden. Die aufgelisteten präoperativen

Daten wurden aus den vorliegenden Arztbriefen, die wir aus der hausinternen Datenbank erhalten haben, entnommen.

Für die intraoperativen Daten wurden die OP-Berichte der hausinternen Datenbank gesichtet. Auch diese Daten wurden in der Excel-Tabelle vermerkt. Eine Unterteilung erfolgte anhand der durchgeführten Herzoperation, der intraoperativ verstorbenen Patienten sowie die Dauer der Bypasszeit und Klemmzeit der Aorta. Eine weitere Differenzierung erfolgte anhand der durchgeführten Herzoperationen. Diese umfassten die Rekonstruktion oder den Klappenersatz der Mitral- und Aortenklappe, sowie die Trikuspidalklappenrekonstruktion, die koronararterielle Bypassoperation und andere Herzoperationen.

Die postoperativen Daten setzten sich aus dem Zeitraum des Intensiv Aufenthaltes bis zum Tag der Entlassung zusammen. Hier wurde zwischen postoperativen Komplikationen, der Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation, der Entlassmedikation, der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes sowie der im Krankenhaus verstorbenen Patienten differenziert. Eine weitere Unterteilung der postoperativen Komplikationen konnte vorgenommen werden. Es wurden eine notwendige Re-Thorakotomie, neurologische Komplikationen (Schlaganfall, TIA), Dialysepflichtigkeit und die Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Herzschrittmachers unterschieden. In der Entlassmedikation wurde zwischen einer Therapie mit Amiodaron und Beta-Blockern differenziert.

Das Follow-Up sollte nach 3, 6 und 12 Monate erfolgen. Hierfür wurden die Patienten gebeten, sich erneut im Herzzentrum vorzustellen. In Zusammenarbeit mit der Rhythmusambulanz wurden 24-Stunden Langzeit-EKGs durchgeführt. Weiterhin wurden alle Patienten befragt, inwieweit eine Ablation, Elektrokardioversion oder die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig war. Auf Grund der COVID-19 Pandemie verneinten viele Patienten den Weg ins Herzzentrum München. In diesen Fällen wurden die Hausärzte oder behandelnden Kardiologen kontaktiert und um das Übersenden entsprechender EKG-Kontrollen gebeten. Es wurden sowohl Langzeit-EKGs als auch 12-Kanal EKGs übersendet. Die Hausärzte und Kardiologen wurden auch befragt, ob in den entsprechenden Zeiträumen eine Ablation, Elektrokardioversion oder die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig waren. Weiterhin wurden, im Follow-Up Zeitraum, verstorbene Patienten dokumentiert und sofern möglich auch die Todesursache erfragt.

5.1 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 28.0.1 für Apple Mac OS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Tabellen- und Diagrammdarstellung erfolgte mit Microsoft Excel für Mac 16.64.

In der deskriptiven Datenanalyse wurden kontinuierliche Daten mit Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Spannweite dargestellt. Kategoriale Daten wurden als Häufigkeit und Prozentzahl angegeben.

Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurden Variablen untersucht, die einen potenziellen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Kryo-Maze Prozedur haben könnten. Im ersten Schritt wurde die univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Faktoren mit p-Werten < 0.1 wurden in die multivariate Cox-Regressionsanalyse mittels proportionalem Hazards-Modell eingeschlossen.

Die Auswirkung der einzelnen Vorhofflimmergruppen auf den vorliegenden Rhythmus, zum letzten Follow-Up Zeitpunkt, wurde mit der einfaktoriellen ANOVA-Analyse untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde bei p-Werten von $p < 0.001$ angenommen.

Für die Beantwortung der Fragestellung, ob es Einflussfaktoren auf den Endpunkt Sinusrhythmus gibt, wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diejenigen Faktoren mit p-Werten von $p < 0.1$ wurden in die multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine statistische Signifikanz wurde hier mit p-Werten von $p < 0.05$ angenommen.

6. Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Mai 2019 und Mai 2020 haben 129 Patienten eine Kryo-Maze Prozedur erhalten. Die Kryo-Maze Prozedur erfolgte immer als zusätzliche Prozedur zu weiteren herzchirurgischen Eingriffen und nie als alleiniger Eingriff. In die Auswertung wurden nur Patienten mit biatrialer Kryo-Maze Prozedur aufgenommen, 10 Patienten haben nur eine linksatriale Maze Prozedur erhalten. Ebenfalls wurden Patienten mit präoperativer Schrittmacherimplantation (n=10) ausgeschlossen. Die postoperative Nachverfolgung war bei 17 Patienten nicht möglich, da diese entweder das Land verlassen haben oder die Kontaktinformationen fehlend oder unvollständig waren. Somit beinhaltete unser Patientenkollektiv 92 Patienten, die eine biatriale Kryo-Maze Prozedur im Deutschen Herzzentrum München erhalten haben.

Es wurden mehr Männer (n=59) als Frauen (n=33) operiert. Der BMI betrug $27.80 \pm 6.90 \text{ kg/m}^2$. Im Durchschnitt waren die Patienten 70.69 ± 7.88 Jahre alt.

Präoperativ wurden die Patienten anhand der Art des Vorhofflimmerns differenziert. Es lag eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den Gruppen paroxysmales (n=36, 39.1%) und persistierendes (n=40, 43.5%) Vorhofflimmern vor. Die Gruppe permanentes Vorhofflimmern war mit 16 Patienten (16.4%) vertreten.

Die Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten, Alter und Geschlecht, sowie BMI und Art des Vorhofflimmerns.

Variablen	N (%) / Mittelwert ± Standardabweichung
Patienten	92 (100)
Geschlecht	
Männlich	59 (61.1)
Weiblich	33 (35.9)
Alter (Jahre)	70.69 ±7.88
BMI (kg/m²)	27.80 ±6.90
Art des Vorhofflimmerns	
Paroxysmal	36 (39.1)
Persistierend	40 (43.5)
Permanent	16 (17.4)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

6.2 Intraoperative Daten

Die Kryo-Maze Prozedur wurde simultan zu herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Die entsprechenden operativen Eingriffe sind in der Tabelle 3 zu finden. Ebenso sind die intraoperativ erhobenen Daten aus dieser Tabelle zu entnehmen.

Die häufigsten herzchirurgischen Eingriffe waren Mitralklappen-(n=56) und Trikuspidalklappenrekonstruktion (n=55). Intraoperativ sind keine Patienten verstorben.

Die durchschnittliche Klemmzeit der Aorta betrug 111 ±33.21min. Die kardiopulmonale Bypasszeit lag bei 157.93 ±43.35min.

Variablen	N (%) / Mittelwert ±Standardabweichung
Simultane herzchirurgische Eingriffe	
Mitralklappenrekonstruktion	56 (60,9)
Mitralklappenersatz	20 (21,7)
Trikuspidalklappenrekonstruktion	55 (59,8)
Aortenklappenersatz	18 (19,6)
Aortenklappenrekonstruktion	2 (2,2)
Koronararterielle Bypass-OP	20 (21,7)
Andere	8 (8,7)
Aortaklemmzeit (min)	111.1 ±33.21
Kardiopulmonale Bypasszeit (min)	157.93 ±43.35
Bypass-OP: Bypassoperation	

Tabelle 3: Intraoperative Daten

6.3 Präoperative Daten

6.3.1 Medikation und Interventionen

Die präoperative Medikation und Interventionen sind aus der Tabelle 4 zu entnehmen.

Der präoperative Einsatz von Betablockern erfolgte bei 71 Patienten (77.2%). Eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron erhielten 11 Patienten (12.0%). Vollständig antikoaguliert waren 83 Patienten (90.2%). Eine elektrische Kardioversion wurde bei 44 Patienten (47.8%) durchgeführt. Aus dieser Gruppe erhielten 14 Patienten zusätzlich eine Katheterablation.

Variablen	N (%)
Präoperative Medikation	
Antikoagulation	83 (90.2)
Beta-Blocker	71 (77.2)
Amiodaron	11 (12.0)
Präoperative Interventionen	
Elektrische Kardioversion	44 (47.8)
Katheterablation	16 (17.4)
Präoperative ICD-Implantation	3 (3.3)

Tabelle 4: Präoperative Medikation und Intervention

6.3.2 Komorbiditäten und Klappenpathologien

Die häufigste Klappenpathologie waren Trikuspidalklappeninsuffizienz (n=55) und degenerative Mitralklappeninsuffizienz (n=51). Weitere Klappenpathologien, mit entsprechender Anzahl sind in Tabelle 5 zu finden.

Die häufigsten Komorbiditäten in unserem Patientenkollektiv waren pulmonale Vorerkrankungen (n=39), gefolgt von renalen Erkrankungen (n=18). Weiterhin hatten 13 Patienten (14,1%) einen zurückliegenden herzchirurgischen Eingriff. Diabetes mellitus war mit 7 Patienten (7.6%) eine seltene Vorerkrankung, siehe Tabelle 5.

In Tabelle 5 sind alle Komorbiditäten und Klappenpathologien, die präoperativ diagnostiziert wurden, aufgeführt.

Variablen	N (%)
Komorbiditäten	
Koronare Herzerkrankung	20 (21.7)
Diabetes mellitus	7 (7.6)
Renale Erkrankungen	18 (19.6)
Pulmonale Vorerkrankungen	39 (42.4)
Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen	17 (18.5)
Z. n. Herzoperation	13 (14.1)
Klappenpathologien	
Degenerative Mitralklappeninsuffizienz	51 (39.1)
Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	34 (39.1)
Mitralklappenstenose	5 (5.4)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	55 (59.8)
Aortenklappeninsuffizienz	13 (14.1)
Aortenklappenstenose	7 (7.6)

Tabelle 5: Präoperative Komorbiditäten und Klappenpathologien

6.3.3 Echokardiographische Untersuchungsergebnisse

Die präoperativen echokardiographischen Untersuchungsergebnisse sind in der Tabelle 6 zusammengefasst. Mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 5.14 ±1.04cm zeigten die Patienten eine Vergrößerung des linken Vorhofs. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 52.27 ±11.41%.

Variable	Mittelwert ±Standardabweichung
Präoperative echokardiographische Diagnostik	
Präoperativer LA-Durchmesser (cm)	5.14 ±1.04
Präoperativer LAVI (ml/m²)	61.7 ±25.38
Präoperativer LVEDD (cm)	5.51 ±1.17
Präoperativer LVEF (%)	52.27 ±11.41

Tabelle 6: Präoperative echokardiographische Untersuchungsergebnisse

6.4 Postoperative Daten

6.4.1 Postoperativer Krankenhausaufenthalt

Der postoperative Krankenhausaufenthalt ist in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Die intensivmedizinische Überwachung betrug im Median 4 Tage (1Tag – 98Tage).

Postoperativ wurden 77 Patienten mit Beta-Blockern behandelt, mit Amiodaron hingegen nur 15 Patienten.

Variablen	N (%) / Median (Spannbreite)
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	4 (1-98)
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	13 (6-175)
Postoperative Betablocker-Therapie	77 (84.0)
Postoperative Amiodaron-Therapie	15 (16.3)

Tabelle 7: Postoperativer Verlauf

6.4.2 Postoperative Komplikationen im stationären Aufenthalt

In der Tabelle 8 werden Komplikationen aufgelistet, die während des stationären Aufenthaltes aufgetreten sind.

In unserem Patientenkollektiv wurden bei 12 Patienten (13.0%) während des Krankenhausaufenthaltes ein permanenter Schrittmacher implantiert. Indikationen für eine permanente Schrittmacherimplantation waren AV-Block III° (n=5), symptomatisches Bradykardie-Tachykardie Syndrom (n=4) und Bradyarrhythmia absoluta (n=3).

Postoperativ mussten 9 Patienten (9.8%) rethorakotomiert werden. 2 Patienten (2.2%) erlitten im stationären Aufenthalt einen Schlaganfall.

Im stationären Aufenthalt sind 4 Patienten (4.3%) verstorben. Die häufigste Todesursache war Multiorganversagen, hervorgerufen durch Sepsis (n=2), mesenteriale Ischämie (n=1) und respiratorische Insuffizienz (n=1).

Variablen	N (%)
Schrittmacherimplantation im Krankenhaus	12 (13.0)
Mortalität im Krankenhaus	4 (4.3)
Rethorakotomie	9 (9.8)
Schlaganfall	2 (2.2)
TIA	0
Dialyse	10 (10.9)

Tabelle 8: postoperative Komplikationen im stationären Aufenthalt

6.4.3 Späte postoperative Komplikationen

In Tabelle 9 werden späte postoperative Komplikationen dargestellt.

Eine postoperative späte Schrittmacherimplantation war bei 6 Patienten (6.5%) indiziert. Indikationen waren hier Sick-Sinus Syndrom, Bradykardie-Tachykardie Syndrom sowie AV-Block III°.

Nach dem stationären Aufenthalt erhielten 8 Patienten (8.7%) eine Katheterablation und 4 Patienten (4.3%) eine elektrische Kardioversion.

Variablen	N (%)
Späte Schrittmacherimplantation	6 (6.5)
Späte Katheterablation	8 (8.7)
Späte elektrische Kardioversion	4 (4.3)
Spätletalität	5 (5.4)

Tabelle 9: späte postoperative Komplikationen

6.4.4 Schrittmacherimplantation

Eine detaillierte Darstellung der postoperativen Schrittmacherimplantation ist in Tabelle 10 dargestellt. Hier wurde eine Unterteilung der Schrittmacherimplantationen innerhalb der Vorhofflimmerarten vorgenommen. Ebenso sind die entsprechenden Indikationen vermerkt.

In der Gruppe persistierendes Vorhofflimmern haben 7 Patienten im stationären Aufenthalt einen Schrittmacher erhalten. Gründe hierfür waren AV-Block III° und Bradykardie-Tachykardie Syndrom. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern haben ebenfalls häufiger im stationären Aufenthalt einen Herzschrittmacher erhalten. In der Gruppe paroxysmales Vorhofflimmern haben die Patienten entweder im stationären Aufenthalt oder nach 12 Monaten postoperativ einen Herzschrittmacher erhalten.

Variablen	N (%)		
Vorhofflimmerart	Paroxysmales VHF (n=36)	Persistierendes VHF (n=40)	Permanentes VHF (n=16)
Schrittmacherimplantation	5 (13.9)	8 (20)	5 (31.3)
Indikationen			
AV-Block III°	2	4	2
Bradykardie-Tachykardie Syndrom	1	4	3
Sick-Sinus Syndrom	1	0	0
Andere	1	0	0
Zeitpunkt			
Im stationären Aufenthalt	2	7	3
Follow-Up 3 Monate	0	0	1
Follow-Up 6 Monate	0	0	0
Follow-Up ≥ 12 Monate	3	1	1

Tabelle 10: Verteilung der postoperativen Schrittmacherimplantationen

6.4.5 Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit nach Kryo-Maze

In der Abbildung 9 ist die Überlebenskurve für alle Patienten nach Kryo-Maze Prozedur zu finden. Die postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 90.2% nach 12 Monaten.

Nach Durchführung der univariaten Cox-Regressionsanalyse sind Alter ($p = 0.02$), permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.005$), Durchmesser des linken Vorhofs ($p = 0.04$), Dialyse ($p < 0.001$), Intensivaufenthalt ($p < 0.001$) und postoperative Beta-Blocker Therapie ($p = 0.02$) statistisch signifikante Faktoren, siehe Tabelle 11. Ein zunehmendes Alter, permanentes Vorhofflimmern, ein vergrößerter linker Vorhof, die Notwendigkeit einer Dialyse, sowie ein verlängerter Intensivaufenthalt erhöhen somit die postoperative Mortalität. Die weiteren Faktoren mit den entsprechenden p-Werten und Hazard-Ratio sind in der Tabelle 11 zu finden.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich die Faktoren permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.02$), Dialyse ($p = 0.02$) und ein verlängerter Intensivaufenthalt ($p = 0.01$) als statistisch signifikante Faktoren und gehen mit einer Erhöhung der postoperativen Mortalität einher, siehe Tabelle 11.

Patienten mit präoperativ permanentem Vorhofflimmern sind im Durchschnitt nach 13 Tagen verstorben, (95%-KI [9.96; 16.92]). Sie verstarben früher als Patienten ohne permanentes Vorhofflimmern (Mittelwert = 27; 95%-KI [25.29; 27.84]). Anschließend wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen bestehen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung beider Gruppen, $\chi^2(2) = 10.734$, $p = 0.001$. Die Überlebenskurve für Patienten ohne permanentes Vorhofflimmern und Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ist in der Abbildung 10 zu finden.

Variable	Univariate Regressionsanalyse			Multivariate Regressionsanalyse		
	HR	95 % CI	P-Wert	HR	95 % CI	P-Wert
Alter	1.2	1.03-1.4	0.02	1.29	0.9-1.85	0.17
Permanentes VHF	6.7	1.8-24.98	0.005	5.35	1.31-21.87	0.02
Durchmesser linker Vorhof	1.8	1.04-3.12	0.04	1.38	0.77-2.49	0.29
Dialyse	18.07	4.65-70.31	<0.001	12.91	2.79-59.74	0.02
Intensivaufenthalt	1.04	1.02-1.05	<0.001	2.21	1.21-4.03	0.01
Postop. Betablocker	0.23	0.06-0.84	0.03	0.42	0.1-1.76	0.24
VHF: Vorhofflimmern; Postop.: postoperativ						

Tabelle 11: Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit anhand der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse

Variable	HR	95 % CI	P-Wert
Paroxysmales VHF	0.43	0.09-2.06	0.29
Persistierendes VHF	0.36	0.08-1.74	0.21
LAVI	1.02	0.98-1.06	0.46
LVEDD	0.97	0.44-2.18	0.95
LVEF	0.99	0.93-1.05	0.76
Präop. Beta-Blocker	2.43	0.3-19.45	0.4
Präop. Antikoagulation	0.77	0.09-6.17	0.81
Präop. Kardioversion	0.29	0.06-1.41	0.13
Präop. Ablation	0.6	0.08-4.8	0.63
Mitralklappeninsuffizienz degenerativ	1.67	0.42-6.68	0.47
Trikuspidalklappeninsuffizienz	2.37	0.49-11.41	0.28
MK-Reparatur	0.49	0.13-1.82	0.29
TK-Reparatur	2.37	0.49-11.41	0.28
Koronararterieller Bypass	1.96	0.49-7.87	0.34
Kardiopulmonale Bypasszeit	1.01	0.99-1.02	0.12
Aortaklemmzeit	1.0	0.98-1.02	0.82
Postop. Schrittmacherimplantation	2.18	0.55-8.73	0.27

VHF: Vorhofflimmern, Präop.: präoperativ, Postop.: postoperativ, LAVI: linksatrialer Volumen-Index, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MK: Mitralklappe, TK: Trikuspidalklappe.

Tabelle 12: Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit anhand der univariaten Cox-Regressionsanalyse

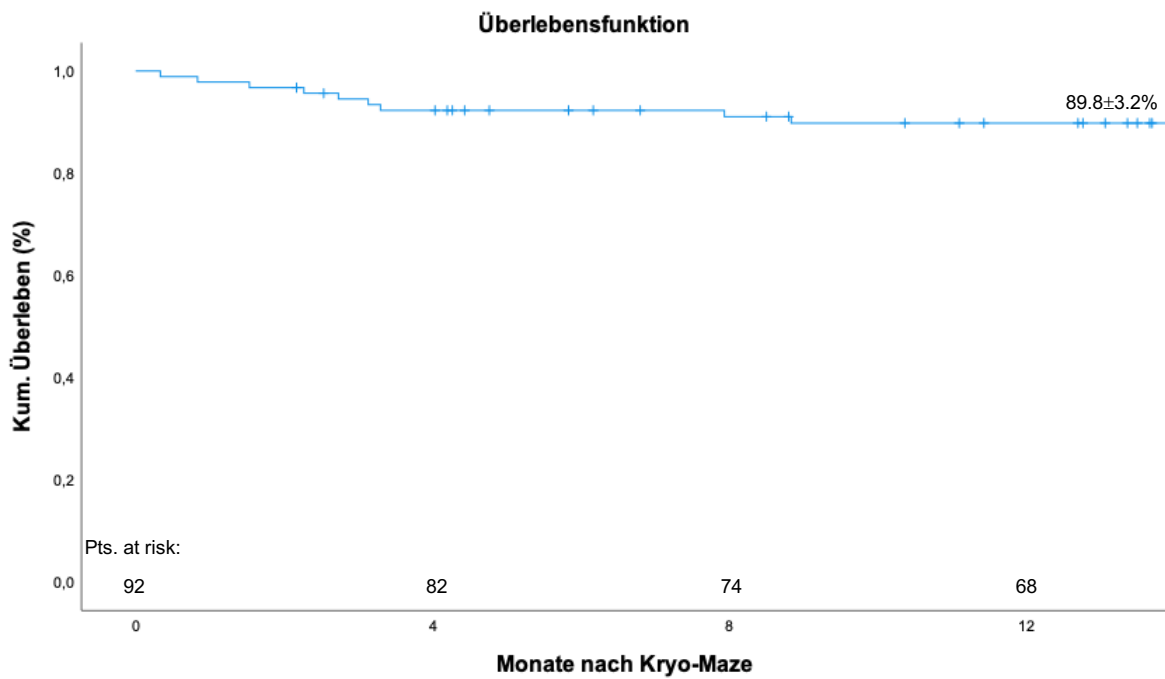


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Kryo-Maze Prozedur

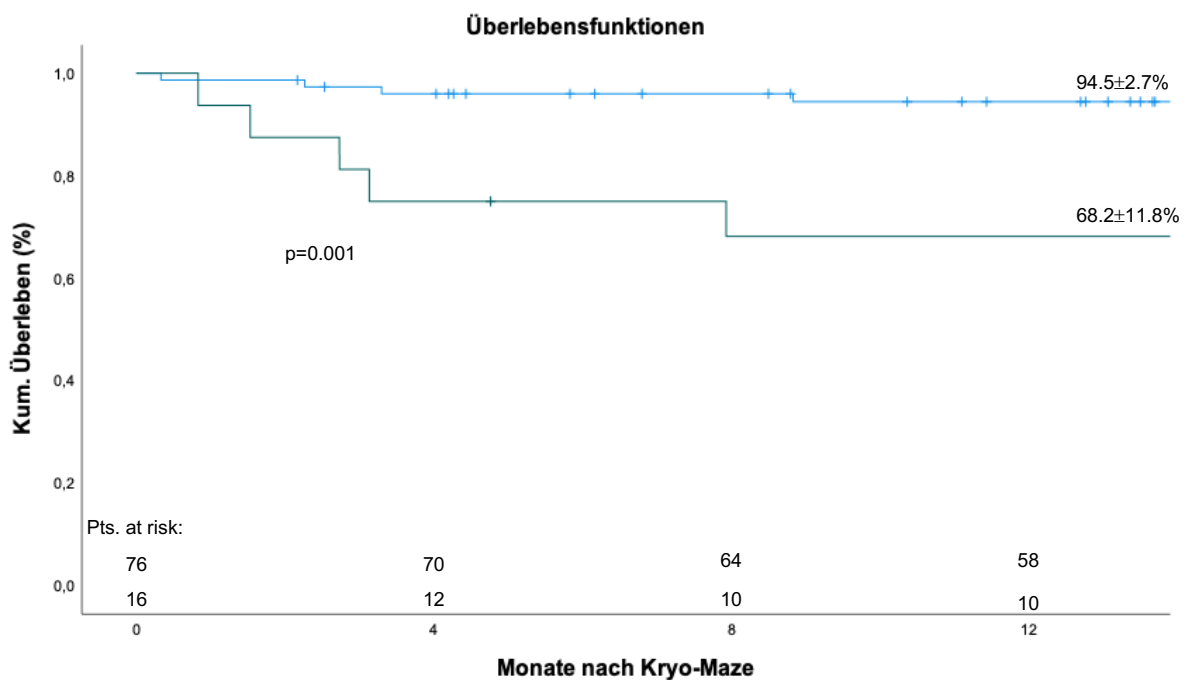


Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Kryo-Maze Prozedur

Die grüne Kurve zeigt Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Die blaue Kurve zeigen Patienten mit persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern.

6.5 Rhythmusanalyse zur stationären Entlassung und in den Follow-Up Zeitpunkten

Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung erhielten die Patienten ein Ruhe-EKG. Anschließend sollten die Patienten nach 3, 6 und 12 Monate postoperativ eine Rhythmusanalyse erhalten. Die Rhythmusanalyse wurde entweder mit einem Langzeit-EKG (24- bis 72-Stunden) oder mit einem Ruhe-EKG durchgeführt. Weitere wichtige Informationen waren die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, einer Katheterablation oder Elektrokardioversion. Patienten, die im Follow-Up Zeitraum verstorben sind oder einen permanenten Schrittmacher erhalten haben, wurden in den folgenden Follow-Up Zeitpunkten nicht mehr betrachtet.

Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung konnten 77 Patienten (83.7%) zur Nachbeobachtung berücksichtigt werden. Davon zeigten 63.6% der Patienten einen Sinusrhythmus. 28 Patienten (36.4%) hatten Vorhofflimmern (Abb. 11).

Im Follow-Up nach 3 Monaten nahmen 52 Patienten (56.5%) teil, 23 Patienten (29.9%) konnten nicht am Follow-Up teilnehmen. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Sinusrhythmus lag bei 63.5%. Ein Vorhofflimmerrezidiv wurde bei 15 Patienten (28.9%) nachgewiesen. Es wurden 3 Katheterablationen (5.8%) und 2 Elektrokardioversionen (3.9%) durchgeführt (Abb. 11). Im Zeitraum zwischen der stationären Entlassung und dem 1. Follow-Up entwickelte 1 Patient ein Tachykardie-Bradykardie Syndrom und die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers war indiziert.

Die zweite Nachbeobachtung wurde nach 6 Monaten durchgeführt. Hier nahmen 53 Patienten (57.6%) teil, 21 Patienten (27.3%) nahmen nicht am Follow-Up teil. Nach 6 Monaten zeigten 62.3% der Patienten einen Sinusrhythmus. Ein Vorhofflimmerrezidiv wurde bei 13 Patienten (24.5%) festgestellt. Zwischen dem ersten und zweiten Follow-Up wurde kein Schrittmacher implantiert (Abb. 11).

Am letzten Follow-Up, nach 12 Monaten, haben 52 Patienten (56.5%) teilgenommen. Auf Grund erneuter Kontaktierung der Patienten konnten noch einige Patienten zur Vorstellung in unserer Rhythmusambulanz motiviert

werden. Daher sind hier nun einige Patienten vorhanden, die in den vorherigen Follow-Up Zeitpunkten nicht analysiert wurden. 17 Patienten (22.1%) konnten nicht am Follow-Up teilnehmen. In der Rhythmusanalyse zeigten 31 Patienten (59.6%) einen Sinusrhythmus. Vorhofflimmern konnte bei 16 Patienten (30.8%) nachgewiesen werden. Zwischen der zweiten und letzten Nachbeobachtung erhielten 4 Patienten (5.2%) einen permanenten Schrittmacher (Abb. 11). Eine Katheterablation wurde bei 3 Patienten nach 9.5, 7.4 und 5.3 Monaten durchgeführt.

Die Abbildung 11 zeigt ein Flow-Chart mit den entsprechenden Follow-Up Zeitpunkten und dazugehörigen Rhythmusdaten, einer notwendigen Schrittmacher-Implantationen, Katheterablation und elektrischen Kardioversion. Patienten, die verstorben sind oder sich einer Schrittmacherimplantation unterzogen haben, wurden aus den folgenden Nachkontrollen ausgeschlossen.

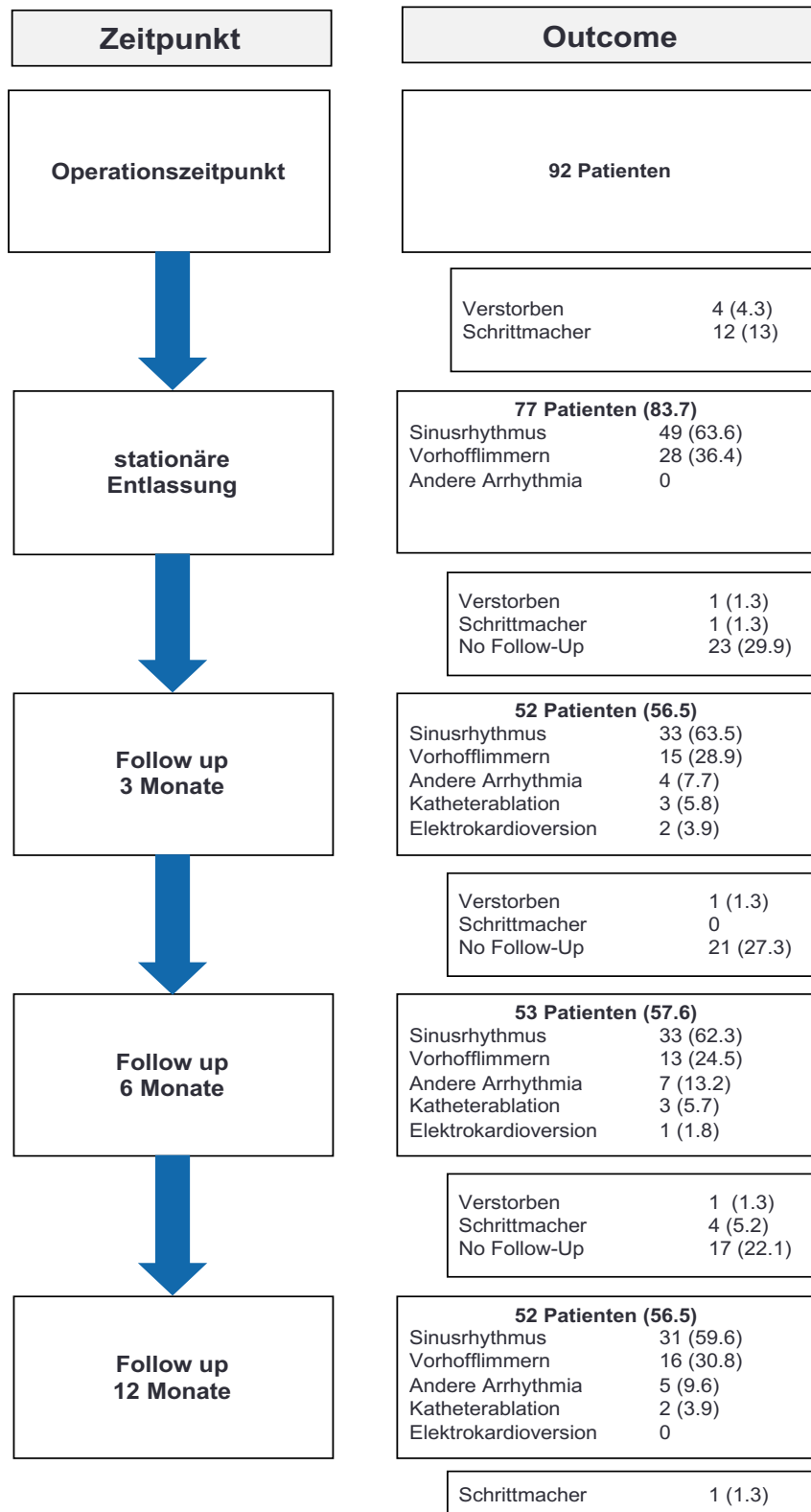


Abbildung 11: Flow-Chart zur Verdeutlichung der Follow-Up Untersuchungen

6.6 Einfluss der Vorhofflimmerarten auf den Rhythmus

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vorhofflimmerarten abhängig vom vorliegenden Rhythmus gab. Die Vorhofflimmerarten wurden präoperativ in paroxysmales ($n=36$), persistierendes ($n=40$) und permanentes ($n=16$) differenziert. Die Daten sind nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test, $p < 0.001$). Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte anhand des Levene Test. Es konnte keine Gleichheit der Varianz festgestellt werden ($p < 0.05$). Auf Grund der Verletzung der Varianzhomogenität, wurde die Analyse mittels Welch-ANOVA durchgeführt.

Im Endpunkt Sinusrhythmus unterschieden sich die Mittelwerte statistisch signifikant zwischen den Vorhofflimmerarten, Welch-Test $F(2, 44.116) = 10.2$, $p < 0.001$ siehe Abbildung 12. Im Bereich Vorhofflimmern konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Vorhofflimmerarten gezeigt werden, Welch-Test $F(2, 38.945) = 3.141$, $p = 0.054$. Innerhalb der Gruppe „Anderer Arrhythmia“ gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen den verschiedenen Vorhofflimmerarten, Welch-Test $F(2, 35.548) = 1.222$, $p = 0.307$. Ebenso konnte bei Patienten mit Schrittmacher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Vorhofflimmergruppen nachgewiesen werden, Welch-Test $F(2, 36.659) = 0.734$, $p = 0.487$. In der Abbildung 12 sind die entsprechenden Rhythmen zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, in Abhängigkeit der Vorhofflimmerart, zu finden.

Zur weiteren Überprüfung des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Sinusrhythmus und den verschiedenen Vorhofflimmerarten wurden die einzelnen Gruppen mit einem Post-hoc Test verglichen. Auf Grund der nicht vorhandenen Varianzgleichheit wurde der Games-Howell Test durchgeführt. Dieser zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.001$) zwischen den Gruppen paroxysmales und permanentes Vorhofflimmern von $(0,56, 95\%-CI[0.26, 0.87])$. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern haben signifikant häufiger einen Sinusrhythmus als Patienten mit permanentem Vorhofflimmern.

Der Games-Howell Test konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ($p = 0.061$) aufzeigen. Weiterhin konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen persistierendem und permanentem Vorhofflimmern gefunden werden ($p = 0.052$).

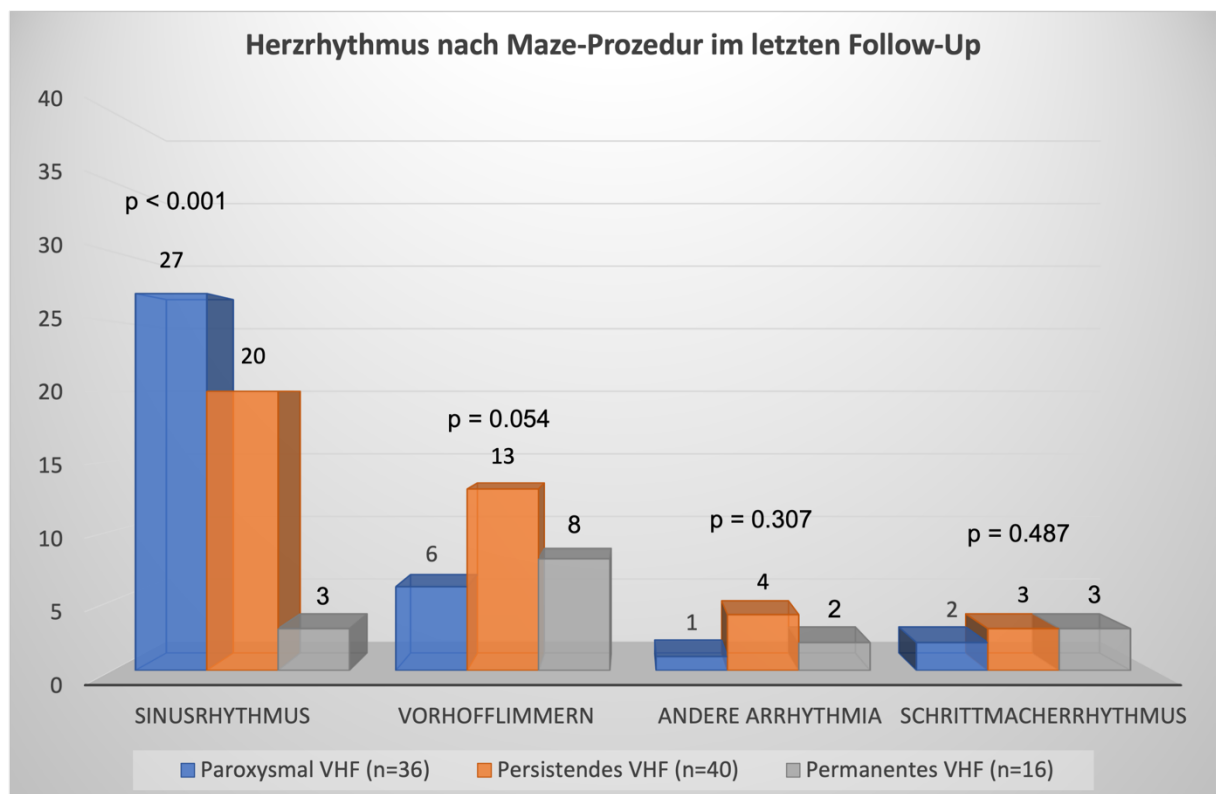


Abbildung 12: Rhythmus im letzten Follow-Up in Abhängigkeit der unterschiedlichen Vorhofflimmerarten

6.7 Potenzielle Einflussfaktoren auf den Sinusrhythmus

Im ersten Schritt wurden potenzielle Einflussfaktoren mittels univariater logistischer Regressionsanalyse berechnet. Faktoren mit einem p-Wert < 0.1 wurden dann im zweiten Schritt mit der multivariaten Regressionsanalyse untersucht.

Die univariate logistische Regressionsanalyse zeigte permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.003$) als statistisch signifikanten Einflussfaktor auf den

Sinusrhythmus. Mit einem Odds von 0.18 (95%-KI [0.06, 0.55]) hatten Patienten mit präoperativem permanentem Vorhofflimmern eine geringere Wahrscheinlichkeit nach Kryo-Maze Prozedur einen Sinusrhythmus aufzuweisen. Die Faktoren wie paroxysmales Vorhofflimmern ($p = 0.06$), präoperative Therapie mit Betablocker ($p = 0.08$), Alter ($p = 0.08$) und Durchmesser des linken Vorhofs ($p = 0.07$) zeigten keine statistische Signifikanz. Die weiteren Modellkoeffizienten und Odds können aus der Tabelle 13 und 14 entnommen werden. Die weitere Regressionsanalyse wurde mit den Faktoren Alter, paroxysmales Vorhofflimmern, permanentes Vorhofflimmern, präoperative Beta-Blocker Therapie und Durchmesser des linken Vorhofs durchgeführt.

Variable	Univariate Regressionsanalyse			Multivariate Regressionsanalyse		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Alter	0.94	0.87-1.01	0.08	0.93	0.83-1.01	0.08
Paroxysmales VHF	6.1	1.66-22.47	0.06	3.9	0.98-15.54	0.05
Permanentes VHF	0.18	0.06-0.55	0.003	0.31	0.09-1.05	0.06
Durchmesser linker Vorhof	0.58	0.32-1.04	0.07	0.48	0.23-0.98	0.045
Präop. Betablocker	0.25	0.05-1.17	0.08	0.31	0.06-1.56	0.15

VHF: Vorhofflimmern; Präop.: präoperativ

Tabelle 13: Univariate und multivariate logistische Regression

In der multivariablen logistischen Regression wurden die oben genannten fünf Variablen aufgenommen. Der Durchmesser des linken Vorhofs ($p = 0.045$) ist ein statistisch signifikanter Einflussfaktor. Patienten mit einem vergrößerten linken Vorhof hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit nach Kryo-Maze einen

Sinusrhythmus aufzuweisen, Odds Ratio von 0.48 (95%-KI [0.23, 0.98]). Paroxysmales Vorhofflimmern ($p = 0.05$) stellte sich als schwach signifikant heraus. Patienten mit präoperativem paroxysmalem Vorhofflimmern hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit postoperativ einen Sinusrhythmus aufzuzeigen, Odds Ratio von 3.9 (95%-KI [0.98, 15.54]). Die Faktoren permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.06$), Alter ($p = 0.08$) und die präoperative Therapie mit Beta-Blockern ($p = 0.15$) waren statistisch nicht signifikant, siehe Tabelle 13. Die entsprechende bildliche Darstellung der multivariaten logistischen Regression ist aus der Abbildung 13 zu entnehmen.

Variable	OR	95%-KI	p-Wert
Persistierendes VHF	0.79	0.31-2.04	0.63
LAVI	1.0	0.96-1.04	0.89
LVEDD	0.91	0.57-1.45	0.68
LVEF	1.02	0.98-1.06	0.41
Präop. Amiodaron	0.34	0.1-1.26	0.11
Präop. Kardioversion	0.63	0.24-1.62	0.34
Präop. Ablation	0.68	0.21-2.23	0.53
Degenerative MI	1.19	0.46-3.07	0.72
Funktionale MI	0.55	0.21-1.42	0.22
Mitralklappenstenose	0.48	0.08-3.05	0.44
Trikuspidalklappeninsuffizienz	0.94	0.36-2.47	0.9
Mitralklappenrekonstruktion	1.0	0.38-2.63	1.0
Trikuspidalklappenrekonstruktion	0.94	0.36-2.47	0.9
Koronararterielle Bypassoperation	2.18	0.58-8.25	0.25
Kardiopulmonale Bypasszeit	1.01	0.99-1.02	0.28
Aortaklemmzeit	1.01	0.99-1.03	0.24
LAVI: linksatrialer Volumen-Index; LVEDD: linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI: Mitralklappeninsuffizienz; Präop.: präoperativ			

Tabelle 14: Univariate logistische Regressionsanalyse

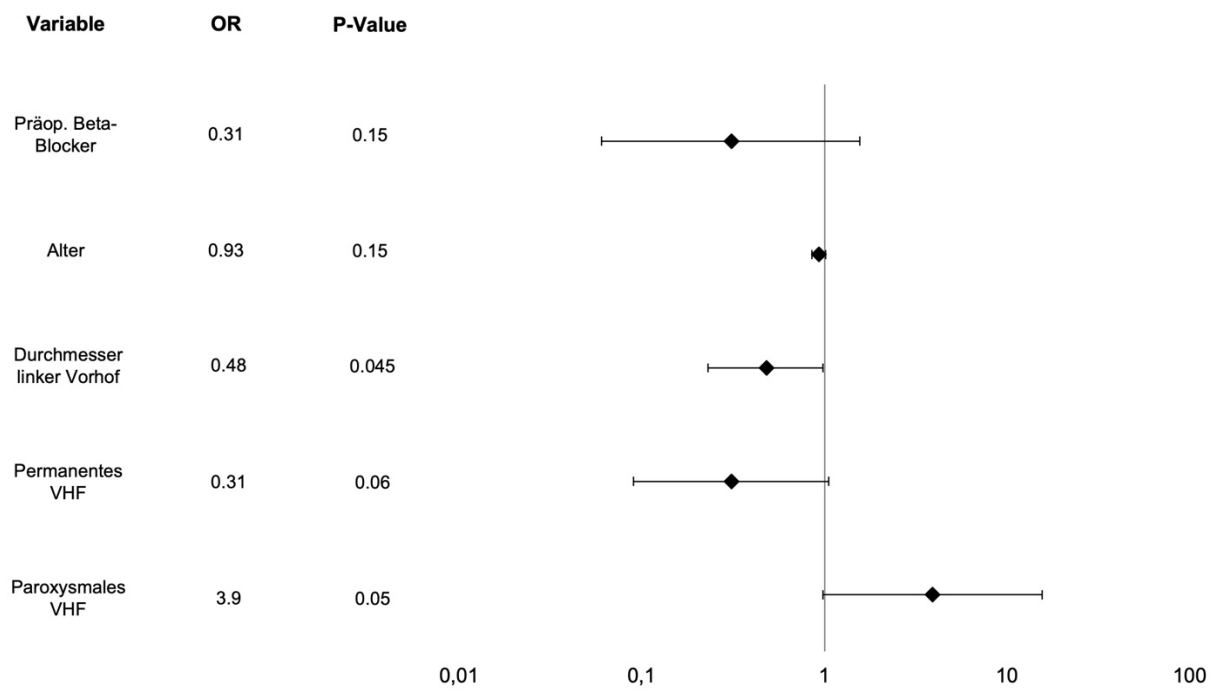


Abbildung 13: Forrest-Plot zur Visualisierung der multivariaten logistischen Regressionsanalyse

7. Diskussion

7.1 Hintergrund

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen. Weltweit waren 2010 ungefähr 33.5 Millionen Menschen von Vorhofflimmern betroffen (Chugh et al., 2014). Studien zu Folge könnte bis zum Jahre 2060 allein in Europa die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern auf bis zu 14-18 Millionen steigen (Di Carlo et al., 2019; Krijthe et al., 2013). Potenzielle Risikofaktoren sind neben einer arteriellen Hypertonie auch ein zunehmendes Alter, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, rheumatische und nicht-rheumatische Herzklappenerkrankungen und stattgehabter Myokardinfarkt (Nabauer et al., 2009).

Die aktuellen Therapiemöglichkeiten richten sich nach dem ABC-Schema. Dieses umfasst neben der Schlaganfallprävention, durch Antikoagulation („A“), auch die Verbesserung der Symptome („B“) und Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten („C“) (Hindricks et al., 2021). Möglichkeiten zur Re-Rhythmisierung sind Kardioversion, antiarrhythmische Medikation, Katheterablation sowie die chirurgische Maze-Operation (Gerd Herold, 2018). In Studien zeigen sowohl die elektrische Kardioversion als auch die antiarrhythmische Medikation nur kurzfristige Erfolge (Frick et al., 2001; Tieleman et al., 1998; Zimetbaum, 2012). Die Behandlung mit Antiarrhythmika ist Nebenwirkungsreich und weist zusätzlich proarrhythmische Nebenwirkungen auf (Kawabata et al., 2008; Zimetbaum, 2012). Vielversprechender ist hingegen die Kryo-Maze Prozedur. Studien zufolge sind hier Erfolgsraten zwischen 66 - 94% beschrieben (Ad et al., 2019; Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Gillinov et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; McGilvray et al., 2021; Saint et al., 2012).

Mit unserer Studie sollte die Erfolgsquote nach Kryo-Maze Prozedur im Deutschen Herzzentrum München bestimmt werden. Ebenso sollten Faktoren untersucht werden, die den Endpunkt Sinusrhythmus beeinflusst haben könnten. Unser Patientenkollektiv umfasste 92 Patienten mit biatrialer Kryo-

Maze Prozedur. Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung waren 63.6% der Patienten im Sinusrhythmus. Nach 3 Monaten und 6 Monaten wiesen 63.5% und 62.3% der Patienten einen Sinusrhythmus auf. Im letzten Follow-Up waren 59.6% der Patienten im Sinusrhythmus. Wir konnten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Vorhofflimmerarten und Sinusrhythmus feststellen. Die Kryo-Maze Prozedur zeigte bei Patienten mit präoperativem paroxysmalem Vorhofflimmern eine höhere Erfolgsrate. Postoperativ hatten sie häufiger einen Sinusrhythmus als Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Nach Durchführung der univariaten logistischen Regressionsanalyse haben Patienten mit permanentem Vorhofflimmern postoperativ eine geringere Wahrscheinlichkeit einen Sinusrhythmus aufzuweisen. In der weiteren Analyse sind der Durchmesser des linken Vorhofs und paroxysmales Vorhofflimmern statistisch unabhängige Einflussfaktoren. Patienten mit größerem linkem Vorhof haben eine geringe Wahrscheinlichkeit einen postoperativen Sinusrhythmus aufzuweisen. Postoperativ weisen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern häufiger einen Sinusrhythmus auf.

7.2 Patientenkollektiv

Mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren waren unsere Patienten zwischen 3-10 Jahre älter als in Vergleichsstudien (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; Kakuta et al., 2021; Labin et al., 2017; McGilvray et al., 2021). Ein ähnliches Durchschnittsalter haben die Patienten in den Studien von Gillinov et al. und Henn et al. in der Gruppe Cox-Maze IV Prozedur mit zusätzlicher Aortenklappenrekonstruktion (Gillinov et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015).

Zu den präoperativen Daten zählte unter anderem die echokardiographische Voruntersuchung. Unsere Patienten haben alle einen offenen herzchirurgischen Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine erhalten, daher soll präoperativ eine echokardiographische Untersuchung erfolgen (Wappler, 2015). Mit einer Durchschnittsgröße von 5.14 cm zeigte der überwiegende Teil

der Patienten einen vergrößerten linken Vorhof. Die Studien von Ad et al. und Henn et al. zeigten ähnliche Größen des linken Vorhofs (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015). Lediglich die Studie von Labin et al., mit 5.25 und 5.8 cm, hatten einen größeren linken Vorhof (Labin et al., 2017). Dies könnte am eingeschlossenen Patientenkollektiv liegen. Es wurden nur Patienten mit Cox-Maze IV Prozedur und zusätzlicher Mitralklappenintervention eingeschlossen. Demnach ist ein größerer linker Vorhof in diesem Patientenkollektiv zu erwarten. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug in unserer Studie 52.27%. Im Vergleich zeigten andere Studien Ejektionsfraktionen zwischen 51-56.2% (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Gillinov et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015). Somit ist unser Patientenkollektiv auch hier mit anderen Studien vergleichbar.

7.3 Stationäre postoperative Komplikation

Die postoperativen Komplikationen umfassten Rethorakotomie, Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacke (TIA), Dialyse, Schrittmacherimplantation und Mortalität im stationären Aufenthalt.

Es mussten 9 Patienten (9.8%) rethorakotomiert werden. In Vergleichsstudien zeigten sich Werte zwischen 6-10% und sind somit vergleichbar zu unserer Studie. Die Vergleichsstudien haben ebenfalls Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen und Cox-Maze IV Prozedur betrachtet (Gillinov et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017). Lediglich die Studie von McGilvray et al. zeigte eine Blutungskomplikation von rund 1%. Hier ist jedoch zu beachten, dass nur Patienten mit alleiniger Cox-Maze IV Prozedur betrachtet wurden. Trotz alleiniger Cox-Maze IV Prozedur wurde bei ungefähr der Hälfte der Patienten (48%) die mediane Sternotomie als Zugangsweg gewählt (McGilvray et al., 2021). Somit ist davon auszugehen, dass simultane herzchirurgische Eingriffe das postoperative Blutungsrisiko erhöhen. Der Zugangsweg scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Eine postoperative Dialyse war bei 10 Patienten (10.9%) notwendig. Dies ist ebenfalls vergleichbar mit den vorliegenden Studien (Bakir et al., 2021; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017).

Postoperativ erlitten 2 Patienten (2.2%) einen Schlaganfall und keiner eine TIA. Diese Komplikationsrate ist mit den vorliegenden Studien vergleichbar (Damiano et al., 2011; Gillinov et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; McGilvray et al., 2021)

Im stationären Aufenthalt sind 4.3% der Patienten verstorben. Auch dies entspricht der vorliegenden Literatur (Gillinov et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; Labin et al., 2017). Zur Evaluierung von Faktoren, die die postoperative Mortalität erhöhen, führten wir eine Cox-Regressionsanalyse durch. Ein zunehmendes Alter, permanentes Vorhofflimmern, ein vergrößerter linker Vorhof, die Notwendigkeit einer Dialyse und ein verlängerter Intensivaufenthalt waren statistisch signifikant mit einer Erhöhung der postoperativen Mortalität assoziiert. In der multivariaten Analyse sind permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.02$), Dialyse ($p = 0.02$) und ein verlängerter Intensivaufenthalt ($p = 0.01$) statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Mortalität.

Vorhofflimmern führt zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen und Tod (An et al., 2019; Benjamin et al., 1998; Gerd Herold, 2018; Wolf et al., 1991). Patienten, bei denen mit Hilfe der Cox-Maze Prozedur, Vorhofflimmern terminiert werden konnte, sollten dementsprechend auch eine Verringerung des Schlaganfallsrisikos und der Gesamtmortalität haben. Gillinov et al. konnten jedoch keine Reduktion des Schlaganfallrisikos feststellen (Gillinov et al., 2015). In zukünftigen Studien könnten auch Komplikationen im poststationären Zeitraum betrachtet und analysiert werden.

7.4 Postoperative Schrittmacherimplantation

Als weitere postoperative Komplikation wird die Implantation eines permanenten Schrittmachers beschrieben. Postoperativ erhielten 19.5%

unserer Patienten einen permanenten Schrittmacher. Vergleichsstudien zeigten Werte zwischen 8-28% (Gillinov et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017). Somit ist die postoperative Schrittmacherimplantation vergleichbar mit den vorliegenden Studien. Die häufigsten Gründe für eine postoperative Schrittmacherimplantation waren AV-Block III° und Bradykardie-Tachykardie Syndrom. Risikofaktoren für einen postoperativen AV-Block sind multiple Herzklappeneingriffe, chirurgischer Klappenersatz und ein Alter >70 Jahre. All dies sind Faktoren, die auch in unserer Studie vertreten sind (Gillinov et al., 2015).

Bezüglich multipler Herzklappeneingriffe und chirurgischem Klappenersatz vergleicht die Studie von Henn et al. die postoperative Schrittmacherimplantation bei Patienten mit zusätzlichem Aortenklappeneingriff und Patienten mit alleiniger Cox-Maze IV Prozedur. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen diesen Gruppen. 24% der Patienten mit zusätzlichem Eingriff an der Aortenklappe waren postoperativ auf einen Schrittmacher angewiesen. In der Vergleichsgruppe waren es lediglich 8% (Henn, Lawrance, et al., 2015). Ein Grund hierfür könnte der Altersunterschied innerhalb der Gruppen sein. Die Patienten mit zusätzlichem Aortenklappenersatz sind im Durchschnitt 14 Jahre älter (Henn, Lawrance, et al., 2015). Nachweislich ist ein erhöhtes Alter mit einer erhöhten postoperativen Schrittmacherrate assoziiert (Moskowitz et al., 2019). Der Altersdurchschnitt unserer Studie ist vergleichbar mit der Gruppe mit zusätzlichem Aortenklappenersatz. Die Rate an postoperativer Schrittmacherimplantation liegt jedoch um 5% höher als in unserer Studie. In unserer Studie wurden neben simultanen Aortenklappeneingriff auch Patienten mit zusätzlichem Mitralklappen-, Trikuspidalklappen- und koronararteriellen Bypasseingriff betrachtet. Daher sollte die Komplexität des zusätzlichen Klappeneingriffs als mögliche Begründung betrachtet werden. Bei alleinigem chirurgischem Aortenklappenersatz liegt die postoperative Schrittmacherimplantation lediglich zwischen 2-4% (Dalen, Persson, Glaser, & Sartipy, 2021; Fujita et al., 2020; Glaser, Persson, Dalen, & Sartipy, 2021; Levack et al., 2019). Somit ist die chirurgische Komplexität nicht die alleinige Begründung für eine Erhöhung der

postoperativen Schrittmacherrate. Ebenfalls ist es wichtig die anatomische Nähe zu wichtigen Rhythmusstrukturen, wie die Nähe zum AV-Knoten zu betrachten. In der Studie von Henn et al. erhielt die Hälfte der Patienten, mit zusätzlichem Aortenklappenersatz, einen postoperativen Schrittmacher aufgrund eines AV-Block III° (Henn, Lawrance, et al., 2015). Somit scheint die Nähe zum AV-Knoten ein wichtiger Einflussfaktor zu sein. In unserer Studie wurde keine weitere Differenzierung der Schrittmacherindikation anhand der chirurgischen Eingriffe durchgeführt. Dies könnte in nachfolgenden Studien betrachtet werden.

Weiterhin führten wir eine zeitliche Differenzierung der Schrittmacherimplantationen durch. Im stationären Aufenthalt haben 13% der Patienten einen permanenten Schrittmacher erhalten. Eine Vergleichsstudie von Ad et al. führte ebenfalls eine zeitliche Differenzierung der Schrittmacherimplantationen durch. Hier haben 7% der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes einen Schrittmacher erhalten (Ad, Holmes, Ali, Pritchard, & Lamont, 2017). Im Vergleich ist die postoperative stationäre Schrittmacherimplantation leicht erhöht. Mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren waren die Patienten in dieser Studie im Durchschnitt 7 Jahre jünger. Ein Alter >70 Jahre kann ein Grund für eine erhöhte Schrittmacherimplantation sein (Gillinov et al., 2015). Mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren könnte dies also ein Grund für eine leicht erhöhte Schrittmacherimplantation in unserer Studie sein. Weiterhin wurde in der Studie von Ad et al. Patienten mit simultaner Cox-Maze IV Prozedur und Patienten mit alleiniger Maze Prozedur aufgenommen. Da nachweislich die Rate an Schrittmacherimplantationen bei alleiniger Cox-Maze IV Prozedur, auf Grund der fehlenden Klappeneingriffe, geringer ist, könnte dies eine weitere Begründung für eine erhöhte stationäre Schrittmacherimplantation in unserer Studie sein (Ad, Holmes, Ali, et al., 2017; Gillinov et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015). Um die Läsionslinien im Bereich des linken Vorhofs setzen zu können, ist ein adäquater Zugang nötig. Dazu wird der rechte Vorhof mobilisiert. Dies kann zur Verletzung oder Irritierung des Sinusknoten und somit zu einer Frequenzverringerng führen. Gleichzeitig wird durch die linksatrialen Läsionslinien die Suppression des

Nervus vagus auf den AV-Knoten unterbunden und sorgt anschließend für eine erhöhte Frequenz. Der AV-Knoten übernimmt kurzfristig die Schrittmacherfunktion und erzeugt einen junktionalen Ersatzrhythmus, was ein Grund für eine stationäre Schrittmacherimplantation sein kann. Im Verlauf kommt es jedoch meistens zur Erholung (Cox, Ad, et al., 2018; Pasic et al., 1999). Ad et al. beschreiben in ihrer Studie ein verzögertes und abwartendes Vorgehen bezüglich postoperativer Schrittmacherimplantation (Ad, Holmes, Ali, et al., 2017). Durch dieses restriktive Vorgehen könnte es im Verlauf zu einer Erholung des Sinusknoten kommen und dieser wieder die Schrittmacherfunktion übernehmen. Somit wäre eine postoperative Herzschrittmacherimplantation nicht mehr indiziert. Dies könnte ein Grund für eine verringerte stationäre Herzschrittmacherimplantation sein. Ein weiterer Grund kann eine präoperativ vorhandene Sinusknotendysfunktion sein. Umbauprozesse im Sinusknoten, im Rahmen des Vorhofflimmerns, können zur Sinusknotendysfunktion führen (Choudhury, Boyett, & Morris, 2015). Weiterhin werden auch Beta-Blocker, Calcium-Kanal Blocker, Digoxin und Antihypertensiva mit Sinusknotendysfunktion assoziiert (Cox, Ad, et al., 2018). Zusätzlich kann eine Sinusknotendysfunktion auch wieder Vorhofflimmern induzieren (Lee & Kalman, 2013). Verletzungen im Bereich des Sinusknoten können ebenfalls zur Sinusknotendysfunktion führen und somit die Erregungsbildung einschränken (Cox, Ad, et al., 2018). Allerdings sind diese intraoperativen Verletzungen sehr selten (Ad, Holmes, Ali, et al., 2017). Präoperativ wurden in unserer Studie 77.2% der Patienten mit Beta-Blockern behandelt. Eine weitere Differenzierung der präoperativen Medikation in Calcium-Kanalblocker und Antihypertensiva wurde nicht durchgeführt und könnte in nachfolgenden Studien betrachtet werden.

Eine postoperative Schrittmacherimplantation kann durch eine Vielzahl von Gründen indiziert sein, innerhalb dieser es auch Überschneidungen gibt. Im Rahmen einer potenziell vorliegenden Sinusknotendysfunktion könnte in zukünftigen Studien eine weitere Differenzierung der präoperativen Medikation erfolgen. Da sich in unserer Studie eine erhöhte stationäre Schrittmacherimplantation darstellt, könnte in zukünftigen Studien ein

restriktiveres Vorgehen diesbezüglich angesetzt werden. Ebenfalls ist die Rate an Schrittmacherimplantationen bei simultanen herzchirurgischen Eingriffen erhöht. Es liegen Studien vor, die eine verringerte Herzschrittmacherimplantation nach minimalinvasiven Eingriffen zeigen (Ad & Cox, 2004; Lawrance et al., 2014). Hierzu könnten weitere Studien und Evaluierungen erfolgen.

7.5 Rhythmusanalyse

In unserer Studie waren zum Zeitpunkt der Entlassung 63.6% der Patienten im Sinusrhythmus. McGilvray et al. zeigten zu diesem Zeitpunkt eine Erfolgsrate von 78%. Der Unterschied von rund 14% kann unter anderem durch das Durchschnittsalter begründet sein. Mit einem Durchschnittsalter von 60.1 Jahren war das Patientenkollektiv in der McGilvray et al. Studie rund 10 Jahre jünger (McGilvray et al., 2021). Mit zunehmendem Alter steigt zum einen das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken und zum anderen ist ein Alter >70 Jahre ein unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive (Benjamin et al., 1994; Kakuta et al., 2021; Nabauer et al., 2009). Zusätzlich erfolgte die alleinige Untersuchung der Erfolgsquote nach Cox-Maze Prozedur ohne simultane herzchirurgische Eingriffe. Diese Patienten haben häufiger einen kleineren Vorhof und sind jünger (McGilvray et al., 2021). Anhand von Studien können ein Alter >70 Jahre und ein vergrößerter linker Vorhof unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmerrezidive sein (Henn, Lancaster, et al., 2015; Kakuta et al., 2021). Im untersuchten Patientenkollektiv könnte ebenfalls der BMI eine Begründung für Vorhofflimmerrezidive sein. Ein erhöhter BMI ist häufiger mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus assoziiert. Der durchschnittliche BMI in der Studie von McGilvray et al. betrug 32 kg/m². Zum Vergleich hatten unsere Patienten einen durchschnittlichen BMI von rund 29 kg/m². Die Studie von MacGregor et al. konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen BMI und Vorhofflimmerrezidiv nachweisen (MacGregor, Khiabani, Bakir, Kelly, et al., 2021).

Nach 3 Monaten waren 63.5% der Patienten im Sinusrhythmus. Zum Follow-Up Zeitpunkt nach 6 Monaten zeigten 62.3% der Patienten einen Sinusrhythmus. In der letzten Nachbeobachtung wiesen 59.6% der Patienten einen Sinusrhythmus auf. Vergleichsstudien zeigten eine Freiheit von supraventrikulären Tachyarrhythmien und Antiarrhythmika nach 3 Monaten von 63-64%, nach 6 Monaten von 70-79% und nach 12 Monaten von 78-84% (Damiano et al., 2011; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017). Ein wesentlicher Unterschied zu unserer Studie ist hier die postoperative medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse-I oder Klasse-III. Waren die Patienten nach 2 Monaten im Sinusrhythmus wurde die antiarrhythmische Therapie terminiert (Damiano et al., 2011; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017). Speziell die Studien von Henn et al. betrachteten Calcium-Kanal Blocker oder Beta-Blocker nicht als antiarrhythmische Medikation (Henn, Lancaster, et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015). Die genannten Studien folgten der Empfehlung von Ad et al., die jedem Patienten postoperativ für 3 Monate eine Therapie mit Antiarrhythmika empfehlen. Als antiarrhythmische Medikation sollte entweder Amiodaron oder Sotalol verwendet werden. Ziel hinter dieser Empfehlung ist es, den Sinusrhythmus nach chirurgischer Ablation zu erhalten (Ad, Henry, Hunt, & Stone, 2010). Patienten mit Kontraindikationen gegen Antiarrhythmika erhielten keine antiarrhythmische Medikation. Zu den wichtigsten Kontraindikationen von Amiodaron gehören neben einer Hyperthyreose und Jodallergie auch bradykarde Herzrhythmusstörungen und alle Formen einer Leitungsverzögerung inklusive Sinusknotendysfunktion, AV-Block II° und III°. Sofern Patienten mit den genannten Leitungsverzögerungen nicht mit einem Herzschrittmacher versorgt sind, sollte Amiodaron nicht verabreicht werden (Leopoldt, 2018). Eine Sinusknotendysfunktion kann durch Umbauprozesse im Sinusknoten, beispielsweise durch Vorhofflimmern oder antiarrhythmische Medikation, entstehen. Patienten zeigen nach Maze-Prozedur häufiger einen junktionalen Ersatzrhythmus. Dieser ist zum einen durch eine vorläufige verminderte Sinusknotenfrequenz und zum anderen durch eine verringerte Funktion des Nervus vagus auf den AV-Knoten mit daraus resultierender erhöhter AV-Knoten Frequenz begründet (Cox, Ad, et al., 2018). Als

alternatives Antiarrhythmikum kann Sotalol eingesetzt werden, auch hier liegen Kontraindikationen vor. Diese sind ähnlich zu Amiodaron. Ein Einsatz bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder Asthma bronchiale und Nierenversagen ist kontraindiziert (Maucher, 2022). In der Behandlung mit Antiarrhythmika stellt sich hier die Frage, welches Vorgehen bei Patienten mit entsprechender Kontraindikation gewählt wird. Zeigen Patienten postoperativ eine Leitungsstörung ist ein Einsatz von Amiodaron oder Sotalol kontraindiziert. Nur die Implantation eines Herzschrittmachers würde eine antiarrhythmische Therapie erlauben (Leopoldt, 2018; Maucher, 2022). Andererseits ist ein postoperativer junctionaler Ersatzrhythmus häufig reversibel und ein abwartendes Verhalten bezüglich postoperativer Schrittmacherimplantation empfohlen (Cox, Ad, et al., 2018; Pasic et al., 1999). Es stellt sich daher die Frage, ob bei Patienten mit postoperativen Kontraindikationen eine frühzeitige Evaluation bezüglich einer Herzschrittmacherimplantation vorgenommen werden sollte, um eine antiarrhythmische Therapie zu gewährleisten oder ein zurückhaltendes Verhalten bezüglich einer postoperativen Schrittmacherimplantation gewählt wird. Anschließend müsste auf eine antiarrhythmische Therapie verzichtet und Vorhofflimmerrezidiv akzeptiert werden. Entwickeln Patienten nach Absetzen des Antiarrhythmikums ein Vorhofflimmerrezidiv, so sollte eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus mittels elektrischer Kardioversion durchgeführt und die erneute Therapie mit Antiarrhythmika evaluiert werden (Ad, Henry, et al., 2010). In den aktuellen Leitlinien ist eine standardmäßige postoperative medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika nicht zu finden (Badhwar et al., 2017). Zeigen Patienten 3 Monate nach Maze-Prozedur einen Sinusrhythmus, wird das Antiarrhythmikum abgesetzt. Im Anschluss erfolgen alle 3 Monate EKG-Kontrollen. Sollte 6 Monate nach Absetzen der Medikation weiterhin ein Sinusrhythmus vorliegen, so kann ebenfalls über das Absetzen der Antikoagulation nachgedacht werden (Ad, Henry, et al., 2010). Eine orale Antikoagulation schützt die Patienten vor ischämischen Schlaganfällen (Hindricks et al., 2021). Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten oder neuen oralen Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen und die Leber- und Nierenfunktion einschränken. Patienten mit höherem Alter haben

häufig ein erhöhtes Risiko für Blutungen und Blutungskomplikationen und könnten vom Absetzen der oralen Antikoagulation profitieren. In unserer Studie wurde eine Evaluierung bezüglich postoperativer Antikoagulation nicht vorgenommen. Die Therapie mit Antiarrhythmika ist sehr nebenwirkungsreich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Amiodaron zählen Mikroablagerungen an der Vorderfläche der Hornhaut und des Auges, die zu Sehstörungen führen können, Übelkeit, Erbrechen, eine Erhöhung der Leberwerte, Hyper- und Hypothyreose sowie Lungentoxizität, die mit einer Entstehung von atypischen Pneumonien und Lungenfibrosen assoziiert sind (Leopoldt, 2018). Auf Grund der zahlreichen Nebenwirkungen, ebenso wie proarrhythmischen Nebenwirkungen, könnte die Patientencompliance im Laufe der Therapie abnehmen und somit ebenfalls für Vorhofflimmerrezidive sorgen. Daher sollte eine standardmäßige postoperative Therapie mit Antiarrhythmika nochmals evaluiert werden. Es könnte daher über die Einbeziehung des Patientenwunsches nachgedacht werden.

Die genannten Studien zeigen unterschiedliche Erfolgsraten nach Cox-Maze Prozedur. Eine mögliche weitere Begründung könnten die unterschiedlichen Aufnahmekriterien der Patienten sein. In unserer Studie wurden nur Patienten mit herzchirurgischem Eingriff und simultaner Cox-Maze IV Prozedur betrachtet. Auch die aktuellen Leitlinien empfehlen die Cox-Maze Prozedur simultan zu weiteren herzchirurgischen Eingriffen. Die alleinige Cox-Maze Prozedur wird entweder Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven unter Klasse-I/-III Antiarrhythmika oder nach durchgeführten Katheterablationen oder Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern empfohlen (Badhwar et al., 2017). In Zukunft könnte daher eine Evaluierung erfolgen, inwiefern simultane herzchirurgische Eingriffe die Erfolgsrate der Cox-Maze IV Prozedur einschränken.

Die Studien von Ad et al., Schill et al. und Henn et al. evaluierten die Erfolgsrate nach Cox-Maze IV Prozedur über einen Follow-Up Zeitraum von 5 Jahren (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Henn, Lancaster, et al., 2015; Schill et al., 2017). Speziell die Studie von Ad et al. untersuchte nur Patienten mit kompletten Follow-Up Daten nach 2 und 5 Jahren (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015). Wir

haben nur die Daten in die Auswertung aufgenommen, die auch zum entsprechenden Follow-Up Zeitpunkt vorhanden waren. Unabhängig davon, ob die Patienten am vorherigen Follow-Up teilgenommen haben oder nicht. In der Studie von Ad et al. haben 80% der Patienten nach 24 Monaten und 71% nach 5 Jahren einen Sinusrhythmus ohne zusätzliche antiarrhythmische Medikation (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015). Im Vergleich hierzu sind in der Henn et al. Studie 78% nach 24 Monaten und 69% nach 5 Jahren frei von supraventrikulären Tachyarrhythmien und antiarrhythmischer Medikation (Henn, Lancaster, et al., 2015). Neben der standardmäßig postoperativen medikamentösen Therapie mit Antiarrhythmika ist als weiterer Unterschied die simultane intraoperative Verwendung von bipolarer Radiofrequenzenergie und Kryoenergie in mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten zu benennen (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015). Es stellt sich somit die Frage, ob eine Kombination aus Radiofrequenz- und Kryoenergie eine größere Erfolgsquote hat als die alleinige Verwendung von Kryoenergie. Hier konnten Ad et al. jedoch zeigen, dass Kryoenergie als alleinige Energiequelle eine höherer Erfolgsrate aufweist und ebenso das postoperative Auftreten von Schlaganfällen, im Vergleich zu anderen Energiequellen, verringert war. Eine wesentliche Limitierung zeigte die Kryoenergie bei dickerem Gewebe, hier ist teilweise ein mehrmaliges Ziehen der Läsionslinie notwendig (Ad, Holmes, Rongione, et al., 2017). Gerade im Hinblick auf simultane herzchirurgische Eingriffe, könnte das mehrmalige Ziehen einer Ablationslinie ein wesentlicher Zeitfaktor sein und eine Erhöhung der kardiopulmonalen Bypasszeit bedeuten und das Risiko für postoperative Komplikationen erhöhen. Im Verlauf der Studie von Henn et al. wurde die Box-Läsion hinzugefügt, die für die komplette Isolierung der Hinterwand des linken Vorhofs notwendig ist (Henn, Lancaster, et al., 2015). In unserer Studie wurde bei allen Patienten diese entsprechende Läsion gesetzt, da sie Teil der Maze-Prozedur ist (Cox, Churyla, et al., 2018). Ebenfalls verglichen Henn et al. die Erfolgsrate nach Maze bei Patienten mit präoperativem paroxysmalem Vorhofflimmern und Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen festgestellt werden (Henn, Lancaster, et al., 2015). Wir konnten hingegen zeigen, dass Patienten mit paroxysmalem

Vorhofflimmern häufiger postoperativ einen Sinusrhythmus zeigten als Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Die Studie von Henn et al. konnte lediglich aufweisen, dass Patienten mit nicht-paroxysmale Vorhofflimmern häufig ein länger bestehendes Vorhofflimmern, einen größeren linken Vorhof und vermehrt Vorhofflimmerrezidive nach Katheterablation hatten (Henn, Lancaster, et al., 2015). Vor allem länger bestehendes Vorhofflimmern und ein vergrößerter linker Vorhof sind unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmerrezidive (Kakuta et al., 2021). Inwiefern diese Risikofaktoren in den einzelnen Vorhofflimmergruppen verteilt waren, haben wir nicht untersucht. In zukünftigen Studien könnte dies erneut evaluiert werden.

Studien von Schill et al. und Gillinov et al. haben ein ähnliches postoperatives Vorgehen gewählt. Auch hier wurden die Patienten nicht standardmäßig mit Antiarrhythmika behandelt (Gillinov et al., 2015; Schill et al., 2017). So untersuchten Schill et al. die Erfolgsrate nach Cox-Maze IV Prozedur mit zusätzlicher koronararterieller Bypassoperation. Nach 12 Monaten waren 89% der Patienten frei von Vorhofflimmern und frei von jeglicher antiarrhythmischen Medikation. Patienten mit zusätzlichen Klappeneingriffen wurden jedoch aus der Studie ausgeschlossen (Schill et al., 2017). Einer der häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern sind Herzklappenerkrankungen (Nabauer et al., 2009). Somit wurde bereits im Voraus ein wesentliches Patientenkollektiv aus der Studie ausgeschlossen. Doch auch postoperativ bestehende Mitralklappenerkrankungen können das Risiko für Vorhofflimmerrezidive erhöhen (Kim et al., 2010). In unserer Studie wurden Patienten mit Klappenoperationen nicht ausgeschlossen und lediglich 21.7% der Patienten erhielten eine koronararterielle Bypassoperation. Mit 68 Jahren waren die Patienten 3 Jahre jünger als in unserer Studie. Die mittlere Ejektionsfraktion ist vergleichbar mit unserer, um weitere Vergleiche der strukturellen kardialen Veränderungen stellen zu können, wären weitere echokardiographische Befunde nötig. Diese sind jedoch nicht aufgeführt. Schill et al. führten eine weitere Differenzierung der kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten durch. So wurden neben der chronischen Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und renalen Vorerkrankungen auch eine

arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, periphere vaskuläre Erkrankungen und der Raucherstatus erfragt (Schill et al., 2017). Arterielle Hypertonie ist der häufigste Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern (Nabauer et al., 2009). Bisher konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass dies auch ein Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive sein kann. Jedoch könnte in späteren Studien das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie nochmals separat evaluiert werden.

Auch Gillinov et al. untersuchte die Erfolgsquote der Cox-Maze IV Prozedur simultan zu Mitralklappeneingriffen. In der Vergleichsgruppe wurde nur der indizierte Mitralklappeneingriff, ohne Cox-Maze IV Prozedur, durchgeführt. 63.2% der Patienten wiesen nach 6 und 12 Monaten kein Vorhofflimmern auf. Diese Erfolgsrate ist mit unserer Studie zu vergleichen. Es ist jedoch zu beachten, dass zur Rhythmuskontrolle ein 72 Stunden Langzeit-EKG verwendet wurde. Ebenso wurden nur Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern untersucht (Gillinov et al., 2015). In unserer Studie wurden sowohl Ruhe-EKG als auch 24- bis 72-Stunden Langzeit-EKG verwendet. Vergleichsstudien haben diesbezüglich ein ähnliches Vorgehen gewählt. Neben Ruhe-EKG und Langzeit-EKG wurden auch Looprekorder und Schrittmacherkontrollen als Datenquelle verwendet (Henn, Lancaster, et al., 2015; Henn, Lawrance, et al., 2015; Labin et al., 2017; McGilvray et al., 2021; Schill et al., 2017). Die Guidelines von 2012 empfehlen eine Verwendung von Ruhe-EKG. Lediglich Patienten mit erhöhtem thromboembolischem Risiko sollten ein intensiveres Monitoring mittels Langzeit-EKG oder Looprekorder erhalten (Calkins et al., 2012). Langzeit-EKG sind jedoch sensitiver in der Detektion von Vorhofflimmerepisoden als Ruhe-EKG, unabhängig ob diese symptomatisch oder asymptomatisch sind (Ad, Henry, Hunt, Barnett, & Stone, 2009). Eine intensivere und komplexere postoperative Nachbeobachtung mittels Langzeit-EKG könnte zur Abnahme der Patientencompliance führen. Ein Looprekorder führt eine kontinuierliche Rhythmuskontrolle durch. Anhand der unterschiedlichen R-R Abstände kann nach Auslesen des Rekorders eine Rhythmusanalyse durchgeführt werden. Folglich könnte man darauf schließen, dass die Implantation eines

Looprekorders ein intensiveres Monitoring ermöglicht und ebenfalls asymptotische Vorhofflimmerrezidive detektiert, jedoch der zeitliche Aufwand begrenzt ist und so die Patientencompliance erhalten bleibt. Eine wesentliche Limitierung des Looprekorders ist jedoch die Rhythmusanalyse bei supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen. Hierunter ist die Analyse häufig erschwert und führt zu fehlerhafter Auswertung (Calkins et al., 2012).

7.6 Einfluss der Vorhofflimmerarten auf den vorliegenden Rhythmus

In unserer Untersuchung konnten wir aufweisen, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern statistisch häufiger einen Sinusrhythmus zeigen als Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

Heutzutage gibt es kaum Studien, die die Erfolgsrate nach Maze-Prozedur abhängig von der Vorhofflimmerart untersuchten. Henn et al. differenzierten die Erfolgsrate nach Cox-Maze Prozedur innerhalb der verschiedenen Vorhofflimmerarten. Über einen Zeitraum von 5 Jahren konnte kein Unterschied in der Erfolgsrate zwischen Patienten mit paroxysmalem und nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern dargestellt werden. Mit insgesamt 156 Patienten in der Gruppe paroxysmales Vorhofflimmern und 227 Patienten in der Gruppe nicht-paroxysmales Vorhofflimmern ist die Studiengröße im Vergleich zu unserer Studie wesentlich größer (Henn, Lancaster, et al., 2015). Die vorliegende multizentrische Studie von Gerdisch et al. untersuchte ebenfalls die Erfolgsrate nach Cox-Maze IV Prozedur mit simultanen herzchirurgischen Eingriffen. Im Follow-Up Zeitraum waren keine unterschiedlichen Erfolgsraten zwischen den Vorhofflimmerarten zu erkennen. Es ist jedoch zu beachten, dass als Energiequelle eine Kombination aus bipolarer Radiofrequenzenergie und Kryoenergie verwendet wurde. Die Kryoenergie wurde abhängig von der Lokalisation der zusetzenden Läsion verwendet. Es handelt sich hier um eine multizentrische Studie, daher ist die Studiengröße mit 807 Patienten um einiges größer als in unserer Studie (Gerdisch et al., 2022).

7.7 Potenzielle Einflussfaktoren auf den Sinusrhythmus

Nach Durchführung der univariaten logistischen Regressionsanalyse haben Patienten mit permanentem Vorhofflimmern eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit postoperativ einen Sinusrhythmus aufzuzeigen. Die weitere Analyse erfolgte mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse. Der Durchmesser des linken Vorhofs stellte sich als statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor heraus ($p = 0.045$). Die Studien von Ad et al., Damiano Jr. et al. und Henn et al. zeigten ebenfalls die Größe des linken Vorhofs als Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Damiano et al., 2011; Henn, Lancaster, et al., 2015). Die Patienten, der Ad et al. Studie, hatten im Schnitt eine Vorhofgröße von 4.8 cm (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015). In unserer Studie lag die durchschnittliche Vorhofgröße bei 5.14 cm. Die Vorhofgrößen der Studien von Henn et al. und Damiano Jr. et al. waren mit unserer Studie vergleichbar (Damiano et al., 2011; Henn, Lancaster, et al., 2015). Im Vergleich waren die Patienten jedoch durchschnittlich zwischen 5-9 Jahre jünger (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015; Damiano et al., 2011; Henn, Lancaster, et al., 2015). Die Studien von Labin et al. und McGilvray et al. konnten keinen Einfluss zwischen Größe des linken Vorhofs und dem Endpunkt Sinusrhythmus feststellen (Labin et al., 2017; McGilvray et al., 2021). In einigen Studien ist demnach die Vorhofgröße als unabhängiger Risikofaktor bestätigt worden, in anderen hingegen nicht. Neben dem Durchschnittsalter ist ein weiterer wesentlicher Unterschied, innerhalb der genannten Studien, die Auswahl der Patienten. Werden Patienten mit Mitralklappenerkrankungen aufgenommen, so kann es im Rahmen dieser Erkrankung zur Vergrößerung des linken Vorhofs kommen. Dies stellt einen potenziellen Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern und Ausbildung von Rezidiven dar. Pro 1 cm Vergrößerung des linken Vorhofs, steigt die Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmerrezidive auf 43% (Ad, Henry, Hunt, & Holmes, 2014; Benjamin et al., 2019; Byrd et al., 2005; Nabauer et al., 2009). Dieses Phänomen wurde ebenfalls von Ad et al. beschrieben. Dabei wurde die Erfolgsrate nach Cox-Maze Prozedur zwischen Patienten mit vergrößertem linkem Vorhof und kleinem linkem Vorhof verglichen. Patienten mit einer Vorhofgröße >5.5 cm hatten eine geringere

Wahrscheinlichkeit einen Sinusrhythmus aufzuweisen. Die Erfolgsrate lag in dieser Patientengruppe bei 77% und war somit immer noch akzeptabel (Ad, Henry, et al., 2014). In unserem Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Größe des linken Vorhofs bei 5.14 cm. Eine aktuelle Studie von Kakuta et al. stellte ein quantitatives Risikomodell für Vorhofflimmerrezidive nach Kryo-Maze Prozedur auf. Als Risikofaktoren wurden hier F-Wellen Amplitude in V1 <0.2 mV, Vorhofflimmerdauer über 5 Jahre, LAVI >100 ml/m², Alter >70 Jahre gewählt. Bei Vorliegen eines Risikofaktors werden Punkte in absteigender Reihenfolge, von 4 bis 1, vergeben. Anschließend werden diese Punkte addiert und es resultiert das entsprechende Risikoprofil. Patienten mit einem Score >7 , haben ein hohes Risiko postoperativ ein Vorhofflimmerrezidiv zu entwickeln (Kakuta et al., 2021). Zur Einschätzung der Vorhofgröße kann auch der linksatriale Volumenindex verwendet werden. Kataoka et al. beschrieben ebenfalls den linksatrialen Volumenindex als unabhängigen Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive nach chirurgischer Ablation (Kataoka et al., 2010). Dieser Faktor wird auch im Risikomodell von Kakuta et al. aufgelistet (Kakuta et al., 2021). In unserer Studie zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz. Dies könnte zum einen daran liegen, dass nur 3 Patienten einen LAVI >100 ml/m² aufwiesen. In der Kakuta et. al Studie hatten 25.1% der Patienten einen LAVI >100 ml/m² (Kakuta et al., 2021). Ebenfalls waren die präoperativen echokardiographischen Befunde nicht bei jedem Patienten vollständig. Bei lediglich 31/92 Patienten wurde präoperativ der linksatriale Volumenindex bestimmt.

Als weiteren Risikofaktor benannten Kakuta et al. das Alter (Kakuta et al., 2021). Wir konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen Alter und Sinusrhythmus feststellen. Die Studie von Ad et al. beschrieb ebenfalls ein zunehmendes Alter als potenziellen Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive (Ad, Holmes, Stone, et al., 2015).

Die Studie von McGilvray et al. beschreibt als weiteren Risikofaktoren ein präoperativ längeres Bestehen von Vorhofflimmern (McGilvray et al., 2021). Dies wurde durch Studien von Labin et al., Henn et al. und Kakuta et al. bestätigt (Henn, Lancaster, et al., 2015; Kakuta et al., 2021; Labin et al., 2017).

In unserer Studie haben wir keine zeitliche Einteilung vorgenommen, seit wann Vorhofflimmern besteht. Durch ein länger bestehendes Vorhofflimmern kommt es zu Umbauprozessen und Entstehung von fibrotischen Arealen, die einerseits zu Makro-Reentry Kreisläufen, andererseits aber auch zu sogenannten Mikro-Reentry Kreisläufen innerhalb der Vorhöfe führen (Kakuta et al., 2021; Nattel et al., 2008). Die Cox-Maze Prozedur unterbricht diese Makro-Reentry Kreisläufe (Cox, Churyla, et al., 2018). Die Mikro-Reentry Kreisläufe werden jedoch nicht unterbrochen, somit kann es häufiger zu Vorhofflimmerrezidiven kommen (Kakuta et al., 2021). Dieser Pathomechanismus sollte in nachfolgenden Studien weiter analysiert werden.

Henn et al. und Labin et al. konnten als weiteren unabhängigen Risikofaktor für Vorhofflimmerrezidive nicht vorhandenen Box-Läsionen, an der Hinterwand des linken Vorhofs, aufweisen (Henn, Lancaster, et al., 2015; Labin et al., 2017). In unserer Studie haben alle Patienten intraoperativ die Box-Läsion erhalten, sonst würde die Prozedur keiner klassischen Cox-Maze Prozedur entsprechen (Cox, Churyla, et al., 2018).

Frühe Vorhofflimmerrezidive sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von späten Vorhofflimmerrezidiven und für Behandlungsversagen (Ad, Henry, Holmes, Stone, & Hunt, 2013; Henn, Lancaster, et al., 2015; Labin et al., 2017; McGilvray et al., 2021). In den Guidelines von 2012 ist ebenfalls beschrieben, dass frühzeitige Vorhofflimmerrezidive einen unabhängigen Risikofaktor für Behandlungsversagen bei Pulmonalvenenisolation darstellen. Mögliche Begründungen sind unter anderem ein vorübergehendes Missverhältnis des autonomen Nervensystems. Dieses Missverhältnis könnte ein Trigger für Arrhythmien darstellen. Ebenfalls könnten postinterventionelle inflammatorische Reaktionen, die auf Grund von thermischen Verletzungen entstehen, eine weitere Erklärung sein (Calkins et al., 2012). Gerade im Hinblick auf das Kryo-Maze Verfahren könnten thermische Verletzung, die im Verlauf zur narbigen oder nicht vollständigen Abheilung führen, eine mögliche Begründung für das Auftreten von frühen Vorhofflimmerrezidiven und dadurch assoziiertem Behandlungsversagen sein.

In unserer Studie wurde dieser Zusammenhang nicht überprüft. Dieser Ansatz könnte in weiteren Studien evaluiert werden.

7.8 Zusammenfassung und Ausblick

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen weltweit und erhöht das Risiko für Schlaganfall und Tod. Die aktuelle Therapie richtet sich nach dem ABC-Schema. Wobei „A“ für Antikoagulation steht und somit zur Schlaganfallprävention dient, „B“ steht für die Verbesserung der Symptome und „C“ für eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils und Verringerung der Komorbiditäten. Eine Verbesserung der Symptomatik kann mittels Kardioversion, antiarrhythmischer Medikation, Katheterablation und der chirurgischen Maze-Operation erzielt werden. Die elektrische Kardioversion und antiarrhythmische Medikation zeigen nur kurzfristige Erfolge. Die Behandlung mit Antiarrhythmika ist zudem Nebenwirkungsreich und weist proarrhythmische Nebenwirkungen auf. Die Cox-Maze Prozedur zeigt vielversprechendere Ergebnisse, sowohl im kurzfristigen als auch langfristigen Zeitraum. Eines der häufigsten Komplikationen ist die postoperative Schrittmacherimplantation. Weitere Komplikationen sind eine postoperative Dialyse, Tod und Vorhofflimmerrezidive.

Das Ziel unserer Studie war es die Erfolgsquote nach chirurgischer Kryo-Maze Prozedur festzustellen. Als Endpunkte der Studie wurden Sinusrhythmus nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ, Vorhofflimmern nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ, andere Herzrhythmusstörungen nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ, die postoperative Schrittmacherimplantation und die Notwendigkeit einer Ablation oder Elektrokardioversion im Follow-Up Zeitraum definiert. Weiterhin wurden potenzielle Risikofaktoren analysiert, die den Endpunkt Sinusrhythmus beeinträchtigt haben könnten.

In unsere Studie wurden 92 Patienten eingeschlossen. Zu Beginn wurden die Patienten anhand der Vorhofflimmerarten differenziert. 36 Patienten (39.1%) hatten paroxysmales Vorhofflimmern. Persistierendes Vorhofflimmern wiesen 40 Patienten (43.5%) auf und 16 Patienten (17.4%) hatten permanentes

Vorhofflimmern. Das Durchschnittsalter lag bei 70.69 ± 7.88 Jahren. Die präoperative echokardiographische Untersuchung zeigte, mit einer durchschnittlichen Größe von 5.14 cm, einen vergrößerten linken Vorhof. Mit einer Ejektionsfraktion von 52% zeigten die Patienten eine normale Auswurfleistung des Herzens.

Postoperativ wurden 16.3% der Patienten mit Amiodaron und 84% mit Betablockern therapiert. Im stationären Aufenthalt verstarben 4.3% der Patienten. 9.8% der Patienten mussten Re thorakotomiert werden. Eine postoperative Dialyse war bei 10.9% der Patienten nach Kryo-Maze indiziert. Weiterhin wurde 13% der Patienten im stationären Aufenthalt ein Schrittmacher implantiert. Nach Entlassung lag die Spätletalität bei 5.4%. 6.5% der Patienten wurde nach der stationären Entlassung ein Schrittmacher implantiert. Faktoren, die statistisch signifikant zu einer Erhöhung der Mortalität führten, waren permanentes Vorhofflimmern, Dialyse und ein verlängerter Intensivaufenthalt. Die postoperative Schrittmacherimplantation führte in unserer Studie nicht zu einer Erhöhung der postoperativen Mortalität.

Nach 3, 6 und 12 Monaten zeigte die Kryo-Maze Prozedur eine Erfolgsrate von 63.5%, 62.3% und 59.6%. Vorhofflimmern wurde bei 28.9%, 24.5% und 30.8% nachgewiesen. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Patienten mit paroxysmale m Vorhofflimmern signifikant häufiger einen Sinusrhythmus hatten als Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Permanentes Vorhofflimmern ($p = 0.003$) ist ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf den Sinusrhythmus. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern haben postoperativ eine geringere Wahrscheinlichkeit einen Sinusrhythmus aufzuweisen. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte den Durchmesser des linken Vorhofs ($p = 0.045$) als statistisch unabhängigen Risikofaktoren. Patienten mit größerem linkem Vorhof hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit postoperativ einen Sinusrhythmus aufzuzeigen.

Zusammenfassend sollte die Kryo-Maze Prozedur weiterhin simultan bei herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt werden. Es sei denn das intraoperative Risiko wird durch die chirurgische Ablation stark erhöht. Es lässt

sich zeigen, dass die Kryo-Maze Prozedur wieder einen Sinusrhythmus herstellen kann und gute Erfolgsquoten zeigt. Vergleichsstudien zeigen unterschiedliche intraoperative Ansätze und postoperatives Vorgehen. Zukünftige Studien könnten daher nochmals den Effekt einer standardmäßigen Therapie mit Antiarrhythmika evaluieren. Auf Grund des hohen Nebenwirkungsprofils und der proarrhythmischen Nebenwirkungen sollte hier jedoch das Risiko-Nutzen-Verhältnis beachtet werden. Bestimmte Risikofaktoren können den Erfolg der Kryo-Maze Prozedur einschränken. Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren sollten präoperativ, anhand der Komplikationsrate und Einschränkung der Lebensqualität, evaluiert werden. So kann abgeschätzt werden, ob diese Patienten für eine zusätzliche chirurgische Ablation geeignet sind oder nicht.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Pathomechanismus - Entstehung Vorhofflimmern (Iwasaki et al., 2011)</i>	- 11 -
<i>Abbildung 2: Maze I Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)</i>	- 19 -
<i>Abbildung 3: Maze II Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)</i>	- 20 -
<i>Abbildung 4: Maze III Prozedur (Cox, Boineau, et al., 1995)</i>	- 21 -
<i>Abbildung 5: Läsionslinien innerhalb der Vorhöfe während Cox-Maze IV Prozedur (Ruaengsri et al., 2018)</i>	- 23 -
<i>Abbildung 6: Maze IV Prozedur (Ruaengsri et al., 2018)</i>	- 24 -
<i>Abbildung 7: Intraoperative Bilder (Cox et al., 2021)</i>	- 25 -
<i>Abbildung 8: Cardioblate CryoFlex, Firma Medtronic (Medtronic)</i>	- 26 -
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Kryo-Maze Prozedur</i>	- 45 -
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Kryo-Maze Prozedur</i>	- 45 -
<i>Abbildung 11: Flow-Chart zur Verdeutlichung der Follow-Up Untersuchungen</i>	- 48 -
<i>Abbildung 12: Rhythmus im letzten Follow-Up in Abhängigkeit der unterschiedlichen Vorhofflimmerarten</i>	- 50 -
<i>Abbildung 13: Forrest-Plot zur Visualisierung der multivariaten logistischen Regressionsanalyse</i>	- 54 -

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Erläuterung des CHA₂DS₂-VASc Scores</i>	- 13 -
<i>Tabelle 2: Patientencharakteristika</i>	- 35 -
<i>Tabelle 3: Intraoperative Daten</i>	- 36 -
<i>Tabelle 4: Präoperative Medikation und Intervention</i>	- 37 -
<i>Tabelle 5: Präoperative Komorbiditäten und Klappenpathologien</i>	- 38 -
<i>Tabelle 6: Präoperative echokardiographische Untersuchungsergebnisse</i>	- 39 -
<i>Tabelle 7: Postoperativer Verlauf</i>	- 39 -
<i>Tabelle 8: postoperative Komplikationen im stationären Aufenthalt</i>	- 40 -
<i>Tabelle 9: späte postoperative Komplikationen</i>	- 41 -
<i>Tabelle 10: Verteilung der postoperativen Schrittmacherimplantationen</i>	- 42 -
<i>Tabelle 11: Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit anhand der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse</i>	- 43 -
<i>Tabelle 12: Risikofaktoren für postoperative Sterblichkeit anhand der univariaten Cox-Regressionsanalyse</i>	- 44 -
<i>Tabelle 13: Univariate und multivariate logistische Regression</i>	- 51 -
<i>Tabelle 14: Univariate logistische Regressionsanalyse</i>	- 53 -

10. Literaturverzeichnis

- Ad, N., Cheng, D. C., Martin, J., Berglin, E. E., Chang, B. C., Doukas, G., . . . Puskas, J. D. (2010). Surgical Ablation for Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2009. *Innovations (Phila)*, 5(2), 74-83. doi:10.1097/IMI.ob013e3181d72939
- Ad, N., & Cox, J. L. (2004). The Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: a minimally invasive approach. *J Card Surg*, 19(3), 196-200. doi:10.1111/j.0886-0440.2004.4036_1.x
- Ad, N., Henry, L., Holmes, S. D., Stone, L. E., & Hunt, S. (2013). The association between early atrial arrhythmia and long-term return to sinus rhythm for patients following the Cox maze procedure for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44(2), 295-300; discussion 300-291. doi:10.1093/ejcts/ezs708
- Ad, N., Henry, L., Hunt, S., Barnett, S., & Stone, L. (2009). The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. *Ann Thorac Surg*, 88(1), 101-105. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.014
- Ad, N., Henry, L., Hunt, S., & Holmes, S. D. (2014). Should surgical ablation for atrial fibrillation be performed in patients with a significantly enlarged left atrium? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(1), 236-241. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.09.037
- Ad, N., Henry, L., Hunt, S., & Stone, L. (2010). The implementation of a comprehensive clinical protocol improves long-term success after surgical treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(5), 1146-1152. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.034
- Ad, N., Holmes, S. D., Ali, R., Pritchard, G., & Lamont, D. (2017). A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154(1), 139-146 e131. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.12.047
- Ad, N., Holmes, S. D., Pritchard, G., & Shuman, D. J. (2014). Association of operative risk with the outcome of concomitant Cox Maze procedure: a comparison of results across risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(6), 3027-3033. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.039
- Ad, N., Holmes, S. D., Rongione, A. J., Badhwar, V., Wei, L., Fornaresio, L. M., & Massimiano, P. S. (2019). The long-term safety and efficacy of concomitant Cox maze procedures for atrial fibrillation in patients without mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 157(4), 1505-1514. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.09.131
- Ad, N., Holmes, S. D., Rongione, A. J., Massimiano, P. S., & Fornaresio, L. M. (2017). Does Surgical Ablation Energy Source Affect Long-Term Success of the Concomitant Cox Maze Procedure? *Ann Thorac Surg*, 104(1), 29-35. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.04.004
- Ad, N., Holmes, S. D., Shuman, D. J., & Pritchard, G. (2015). Impact of Atrial Fibrillation Duration on the Success of First-Time Concomitant Cox Maze Procedures. *Ann Thorac Surg*, 100(5), 1613-1618; discussion 1618-1619. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.105

- Ad, N., Holmes, S. D., Stone, L. E., Pritchard, G., & Henry, L. (2015). Rhythm course over 5 years following surgical ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 47(1), 52-58; discussion 58. doi:10.1093/ejcts/ezu059
- Ad, N., Suri, R. M., Gammie, J. S., Sheng, S., O'Brien, S. M., & Henry, L. (2012). Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(5), 1051-1060. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.065
- An, Y., Ogawa, H., Yamashita, Y., Ishii, M., Iguchi, M., Masunaga, N., . . . Akao, M. (2019). Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 5(1), 35-42. doi:10.1093/ehjqcco/qcy033
- Anter, E., Jessup, M., & Callans, D. J. (2009). Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 119(18), 2516-2525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306
- Badhwar, V., Rankin, J. S., Damiano, R. J., Jr., Gillinov, A. M., Bakaeen, F. G., Edgerton, J. R., . . . Ad, N. (2017). The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 103(1), 329-341. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
- Bakir, N. H., Khiabani, A. J., MacGregor, R. M., Kelly, M. O., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., . . . Damiano, R. J. (2021). Concomitant Surgical Ablation for Atrial Fibrillation is Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury but Improved Late Survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271(11), 840-844. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114238>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., . . . Stroke Statistics, S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98(10), 946-952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
- Braunschweig, F., Cowie, M. R., & Auricchio, A. (2011). What are the costs of heart failure? *Europace*, 13 Suppl 2, ii13-17. doi:10.1093/europace/euro81
- Bum Kim, J., Suk Moon, J., Yun, S. C., Kee Kim, W., Jung, S. H., Jung Choo, S., . . . Won Lee, J. (2012). Long-term outcomes of mechanical valve replacement in patients with atrial fibrillation: impact of the maze procedure. *Circulation*, 125(17), 2071-2080. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082347
- Bundesamt, S. (2020, 04.11.2021). Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2020. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html
- Byrd, G. D., Prasad, S. M., Ripplinger, C. M., Cassilly, T. R., Schuessler, R. B., Boineau, J. P., & Damiano, R. J., Jr. (2005). Importance of geometry and refractory period in

- sustaining atrial fibrillation: testing the critical mass hypothesis. *Circulation*, 112(9 Suppl), 17-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526210
- Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., . . . Wilber, D. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 14(4), 528-606. doi:10.1093/europace/eus027
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., . . . Guidelines, E. S. C. C. f. P. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 12(10), 1360-1420. doi:10.1093/europace/euq350
- Canavan, T. E., Schuessler, R. B., Boineau, J. P., Corr, P. B., Cain, M. E., & Cox, J. L. (1988). Computerized global electrophysiological mapping of the atrium in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Thorac Surg*, 46(2), 223-231. doi:10.1016/s0003-4975(10)65903-6
- Capucci, A., Lenzi, T., Boriani, G., Trisolino, G., Binetti, N., Cavazza, M., . . . Magnani, B. (1992). Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 70(1), 69-72. doi:10.1016/0002-9149(92)91392-h
- Choudhury, M., Boyett, M. R., & Morris, G. M. (2015). Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 4(1), 28-34. doi:10.15420/aer.2015.4.1.28
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., . . . Murray, C. J. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129(8), 837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Clark, D. M., Plumb, V. J., Epstein, A. E., & Kay, G. N. (1997). Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 30(4), 1039-1045. doi:10.1016/s0735-1097(97)00254-4
- Cobb, F. R., Blumenschein, S. D., Sealy, W. C., Boineau, J. P., Wagner, G. S., & Wallace, A. G. (1968). Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 38(6), 1018-1029. doi:10.1161/01.cir.38.6.1018
- Cohen-Lehman, J., Dahl, P., Danzi, S., & Klein, I. (2010). Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*, 6(1), 34-41. doi:10.1038/nrendo.2009.225
- Cox, J. L. (2003). Atrial fibrillation II: Rationale for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(6), 1693-1699.
- Cox, J. L., Ad, N., Churyla, A., Malaisrie, S. C., Pham, D. T., Kruse, J., . . . McCarthy, P. M. (2018). The Maze Procedure and Postoperative Pacemakers. *Ann Thorac Surg*, 106(5), 1561-1569. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.05.013
- Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Ferguson, T. B., Jr., Cain, M. E., Lindsay, B. D., . . . Lappas, D. G. (1991). Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, 266(14), 1976-1980. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895476>

- Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Jaquiss, R. D., & Lappas, D. G. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *110*(2), 473-484. doi:10.1016/S0022-5223(95)70244-X
- Cox, J. L., Canavan, T. E., Schuessler, R. B., Cain, M. E., Lindsay, B. D., Stone, C., . . . Boineau, J. P. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *101*(3), 406-426. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999934>
- Cox, J. L., Churyla, A., Malaisrie, S. C., Kruse, J., Pham, D. T., Kislitsina, O. N., & McCarthy, P. M. (2018). When Is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can J Cardiol*, *34*(11), 1482-1491. doi:10.1016/j.cjca.2018.05.008
- Cox, J. L., Jaquiss, R. D., Schuessler, R. B., & Boineau, J. P. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *110*(2), 485-495. doi:10.1016/S0022-5223(95)70245-8
- Cox, J. L., Malaisrie, S. C., Churyla, A., Mehta, C., Kruse, J., Kislitsina, O. N., & McCarthy, P. M. (2021). Cryosurgery for Atrial Fibrillation: Physiologic Basis for Creating Optimal Cryolesions. *Ann Thorac Surg*, *112*(2), 354-362. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.114
- Dalen, M., Persson, M., Glaser, N., & Sartipy, U. (2021). Permanent pacemaker implantation after On-X surgical aortic valve replacement: SWEDEHEART observational study. *BMJ Open*, *11*(11), e047962. doi:10.1136/bmjopen-2020-047962
- Damiano, R. J., Jr., Schwartz, F. H., Bailey, M. S., Maniar, H. S., Munfakh, N. A., Moon, M. R., & Schuessler, R. B. (2011). The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *141*(1), 113-121. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.067
- de Vos, C. B., Pisters, R., Nieuwlaat, R., Prins, M. H., Tieleman, R. G., Coelen, R. J., . . . Crijns, H. J. (2010). Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, *55*(8), 725-731. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040
- Deutsche-Herzstiftung. (2020). Deutscher_Herzbericht_2019. 32.
- Di Carlo, A., Bellino, L., Consoli, D., Mori, F., Zaninelli, A., Baldereschi, M., . . . National Research Program: Progetto, F. A. I. L. F. A. i. I. (2019). Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*, *21*(10), 1468-1475. doi:10.1093/europace/euz141
- Donovan, K. D., Dobb, G. J., Coombs, L. J., Lee, K. Y., Weekes, J. N., Murdock, C. J., & Clarke, G. M. (1992). Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *70*(5), 50A-54A; discussion 54A-55A. doi:10.1016/0002-9149(92)91078-i
- Dunning, J., Nagendran, M., Alfieri, O. R., Elia, S., Kappetein, A. P., Lockowandt, U., . . . Committee, E. C. G. (2013). Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, *44*(5), 777-791. doi:10.1093/ejcts/ezt413

- Dusman, R. E., Stanton, M. S., Miles, W. M., Klein, L. S., Zipes, D. P., Fineberg, N. S., & Heger, J. J. (1990). Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, 82(1), 51-59. doi:10.1161/01.cir.82.1.51
- Edner, M., Caidahl, K., Bergfeldt, L., Darpo, B., Edvardsson, N., & Rosenqvist, M. (1995). Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J*, 74(3), 261-267. doi:10.1136/hrt.74.3.261
- Freeman, J. V., Simon, D. N., Go, A. S., Spertus, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., . . . Patients. (2015). Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8(4), 393-402. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303
- Frick, M., Frykman, V., Jensen-Urstad, M., Ostergren, J., & Rosenqvist, M. (2001). Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 24(3), 238-244. doi:10.1002/clc.4960240313
- Fujita, B., Schmidt, T., Bleiziffer, S., Bauer, T., Beckmann, A., Bekerredjian, R., . . . Board, G. E. (2020). Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1-year outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 57(1), 151-159. doi:10.1093/ejcts/ezz168
- Furberg, C. D., Psaty, B. M., Manolio, T. A., Gardin, J. M., Smith, V. E., & Rautaharju, P. M. (1994). Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 74(3), 236-241. doi:10.1016/0002-9149(94)90363-8
- Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. L., . . . Torbicki, A. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(4), 1231-1265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01587-x
- Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., . . . Heart Rhythm, S. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114(7), e257-354. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292
- Gage, A. A., & Baust, J. (1998). Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, 37(3), 171-186. doi:10.1006/cryo.1998.2115
- Gage, A. A., Baust, J. M., & Baust, J. G. (2009). Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*, 59(3), 229-243. doi:10.1016/j.cryobiol.2009.10.001
- Gaynor, S. L., Diodato, M. D., Prasad, S. M., Ishii, Y., Schuessler, R. B., Bailey, M. S., . . . Damiano, R. J. (2004). A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 128(4), 535-542. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.02.044

- Gerdisch, M., Lehr, E., Dunnington, G., Johnkoski, J., Barksdale, A., Parikshak, M., . . . Barnhart, G. (2022). Mid-term outcomes of concomitant Cox-Maze IV: Results from a multicenter prospective registry. *J Card Surg*, 37(10), 3006-3013. doi:10.1111/jocs.16777
- Gilbert, K. A., Hogarth, A. J., MacDonald, W., Lewis, N. T., Tan, L. B., & Tayebjee, M. H. (2015). Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol*, 199, 121-125. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.020
- Gillinov, A. M., Gelijns, A. C., Parides, M. K., DeRose, J. J., Jr., Moskowitz, A. J., Voisine, P., . . . Investigators, C. (2015). Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*, 372(15), 1399-1409. doi:10.1056/NEJMoa1500528
- Glaser, N., Persson, M., Dalen, M., & Sartipy, U. (2021). Long-term Outcomes Associated With Permanent Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. *JAMA Netw Open*, 4(7), e2116564. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16564
- Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Van den Berg, M. P., Van Sonderen, E., Alings, A. M., Tijssen, J. G., . . . Investigators, R. I. (2011). The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*, 58(17), 1795-1803. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.055
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., . . . Clementy, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339(10), 659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
- Heidt, S. T., Kratz, A., Najarian, K., Hassett, A. L., Oral, H., Gonzalez, R., . . . Ghanbari, H. (2016). Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *J Atr Fibrillation*, 9(1), 1422. doi:10.4022/jafib.1422
- Henn, M. C., Lancaster, T. S., Miller, J. R., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., Moon, M. R., . . . Damiano, R. J., Jr. (2015). Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 150(5), 1168-1176, 1178 e1161-1162. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.07.102
- Henn, M. C., Lawrance, C. P., Sinn, L. A., Miller, J. R., Schuessler, R. B., Moon, M. R., . . . Damiano, R. J., Jr. (2015). Effectiveness of Surgical Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Aortic Valve Disease. *Ann Thorac Surg*, 100(4), 1253-1259; discussion 1259-1260. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.016
- Herold, G. (2018). *Innere Medizin* Köln: Dr. med. Gerd Herold
- Herold, G. (2018). *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., . . . Group, E. S. C. S. D. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart

- Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42(5), 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*, 124(20), 2264-2274. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893
- Jason O. Robertson, M., Christopher P. Lawrance, MD, Hersh S. Maniar, MD, and Ralph J. Damiano Jr, MD. (2013). Surgical Techniques Used for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Clinical research in Cardiology Journal*, 77(8), 1941-1951.
- Kakuta, T., Fukushima, S., Minami, K., Saito, T., Kawamoto, N., Tadokoro, N., . . . Fujita, T. (2021). Novel risk score for predicting recurrence of atrial fibrillation after the Cryo-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*, 59(6), 1218-1225. doi:10.1093/ejcts/ezaa468
- Kamel, H., & Healey, J. S. (2017). Cardioembolic Stroke. *Circ Res*, 120(3), 514-526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
- Kataoka, T., Hamasaki, S., Inoue, K., Yuasa, T., Tomita, K., Ishida, S., . . . Tei, C. (2010). Left atrium volume index and pathological features of left atrial appendage as a predictor of failure in postoperative sinus conversion. *J Cardiol*, 55(2), 274-282. doi:10.1016/j.jjcc.2009.11.007
- Kawabata, M., Hirao, K., Higuchi, K., Sasaki, T., Furukawa, T., Okada, H., . . . Isobe, M. (2008). Clinical and electrophysiological characteristics of patients having atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction. *Europace*, 10(3), 284-288. doi:10.1093/europace/eun012
- Kim, J. B., Lee, S. H., Jung, S. H., Yun, S. C., Choo, S. J., Chung, C. H., . . . Lee, J. W. (2010). The influence of postoperative mitral valve function on the late recurrence of atrial fibrillation after the maze procedure combined with mitral valvuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(5), 1170-1176. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.07.042
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., . . . Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- Kochiadakis, G. E., Igoumenidis, N. E., Hamilos, M. E., Marketou, M. E., Chlouverakis, G. I., & Vardas, P. E. (2007). A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 99(12), 1721-1725. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.059
- Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y., Franco, O. H., Hofman, A., . . . Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 34(35), 2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eht280
- Krittayaphong, R., Raungrattanaamporn, O., Bhuripanyo, K., Sriratanasathavorn, C., Pooranawattanakul, S., Punlee, K., & Kangkagate, C. (2003). A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*, 86 Suppl 1, S8-16. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12866763>

- Kuck, K. H., Brugada, J., Furnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. R., . . . Investigators, I. C. E. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, *374*(23), 2235-2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014
- Labin, J. E., Haque, N., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., Moon, M. R., Maniar, H. S., . . . Damiano, R. J., Jr. (2017). The Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation is equally efficacious in patients with rheumatic and degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *154*(3), 835-844. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.03.152
- Lawrance, C. P., Henn, M. C., & Damiano, R. J., Jr. (2015). Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Curr Opin Cardiol*, *30*(1), 58-64. doi:10.1097/HCO.000000000000125
- Lawrance, C. P., Henn, M. C., Miller, J. R., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., Maniar, H. S., & Damiano, R. J., Jr. (2014). A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *148*(3), 955-961; discussion 962-952. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.064
- Lee, J. M., & Kalman, J. M. (2013). Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: two sides of the same coin? *Europace*, *15*(2), 161-162. doi:10.1093/europace/eus223
- Leopoldt, D. (2018, 22.11.2022). Amiodaron Retrieved from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Amiodaron_21902
- Levack, M. M., Kapadia, S. R., Soltesz, E. G., Gillinov, A. M., Houghtaling, P. L., Navia, J. L., . . . Mick, S. L. (2019). Prevalence of and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*, *108*(3), 700-707. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.056
- Levy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J. L., & Sebaoun, A. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, *99*(23), 3028-3035. doi:10.1161/01.cir.99.23.3028
- Lin, H. J., Wolf, P. A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A. S., Kase, C. S., Benjamin, E. J., & D'Agostino, R. B. (1996). Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, *27*(10), 1760-1764. doi:10.1161/01.str.27.10.1760
- Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., . . . Benjamin, E. J. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *110*(9), 1042-1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- MacGregor, R. M., Khiabani, A. J., Bakir, N. H., Kelly, M. O., Perez, S. C., Maniar, H. S., . . . Damiano, R. J. (2021). Impact of Obesity on Atrial Fibrillation Recurrence Following Stand-Alone Cox Maze IV Procedure. *Innovations (Phila)*, *16*(5), 434-440. doi:10.1177/15569845211017176
- MacGregor, R. M., Khiabani, A. J., Bakir, N. H., Manghelli, J. L., Sinn, L. A., Carter, D. I., . . . Damiano, R. J., Jr. (2021). Impact of age on atrial fibrillation recurrence following surgical ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *162*(5), 1516-1528 e1511. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.02.137

- MacGregor, R. M., Melby, S. J., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J. (2019). Energy Sources for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Innovations (Phila)*, 14(6), 503-508. doi:10.1177/1556984519878166
- Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O., & Jalife, J. (2000). Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 101(2), 194-199. doi:10.1161/01.cir.101.2.194
- Maucher, I. V. (2022, 20.11.2022). Sotalol. Retrieved from https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Sotalol_737
- McGilvray, M. M. O., Bakir, N. H., Kelly, M. O., Perez, S. C., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., . . . Damiano, R. J., Jr. (2021). Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 32(10), 2884-2894. doi:10.1111/jce.15113
- Medtronic. (July 2020). Cardioblate CryoFlex
- Chirurgische Ablationssonden. Retrieved from <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/herzchirurgie-gefaessintervention/chirurgische-ablation/cardioblate-cryoflex-surgical-ablation-probes.html>
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 67, 200-220. doi:10.1016/0002-8703(64)90371-0
- Mont, L., Bisbal, F., Hernandez-Madrid, A., Perez-Castellano, N., Vinolas, X., Arenal, A., . . . investigators, S. (2014). Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*, 35(8), 501-507. doi:10.1093/eurheartj/eh457
- Moskowitz, G., Hong, K. N., Giustino, G., Gillinov, A. M., Ailawadi, G., DeRose, J. J., Jr., . . . Egorova, N. N. (2019). Incidence and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation Following Mitral or Aortic Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 74(21), 2607-2620. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1064
- Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., . . . Steinbeck, G. (2009). The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 11(4), 423-434. doi:10.1093/europace/eun369
- Nattel, S., Burstein, B., & Dobrev, D. (2008). Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1(1), 62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
- Packer, D. L., Kowal, R. C., Wheelan, K. R., Irwin, J. M., Champagne, J., Guerra, P. G., . . . Investigators, S. A. C. (2013). Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 61(16), 1713-1723. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064
- Pasic, M., Musci, M., Siniawski, H., Grauhan, O., Edelmann, B., Tedoriya, T., . . . Hetzer, R. (1999). The Cox maze iii procedure: parallel normalization of sinus node dysfunction, improvement of atrial function, and recovery of the cardiac autonomic nervous system. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118(2), 287-295. doi:10.1016/S0022-5223(99)70219-9

- Pastori, D., Pignatelli, P., Menichelli, D., Violi, F., & Lip, G. Y. H. (2019). Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*, 94(7), 1261-1267. doi:10.1016/j.mayocp.2018.10.022
- Pecha, S., Ahmadzade, T., Schafer, T., Subbotina, I., Steven, D., Willems, S., . . . Wagner, F. M. (2014). Safety and feasibility of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(1), 67-71. doi:10.1093/ejcts/ezt602
- Pistoia, F., Sacco, S., Tiseo, C., Degan, D., Ornello, R., & Carolei, A. (2016). The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*, 34(2), 255-268. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.002
- Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., Pinna, G. D., Cobelli, F., & Tavazzi, L. (1998). Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 32(1), 197-204. doi:10.1016/s0735-1097(98)00221-6
- Redfield, M. M., Kay, G. N., Jenkins, L. S., Mianulli, M., Jensen, D. N., & Ellenbogen, K. A. (2000). Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*, 75(8), 790-795. doi:10.4065/75.8.790
- Reisinger, J., Gatterer, E., Lang, W., Vanicek, T., Eisserer, G., Bachleitner, T., . . . Siostrzonek, P. (2004). Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*, 25(15), 1318-1324. doi:10.1016/j.ehj.2004.04.030
- Ruaengsri, C., Schill, M. R., Khiabani, A. J., Schuessler, R. B., Melby, S. J., & Damiano, R. J., Jr. (2018). The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? *Eur J Cardiothorac Surg*, 53(suppl_1), i19-i25. doi:10.1093/ejcts/ezx326
- Saint, L. L., Bailey, M. S., Prasad, S., Guthrie, T. J., Bell, J., Moon, M. R., . . . Maniar, H. S. (2012). Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg*, 93(3), 789-794; discussion 794-785. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.12.028
- Saint, L. L., Damiano, R. J., Jr., Cuculich, P. S., Guthrie, T. J., Moon, M. R., Munfakh, N. A., & Maniar, H. S. (2013). Incremental risk of the Cox-maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(5), 1072-1077. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.06.048
- Schill, M. R., Musharbash, F. N., Hansalia, V., Greenberg, J. W., Melby, S. J., Maniar, H. S., . . . Damiano, R. J., Jr. (2017). Late results of the Cox-maze IV procedure in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 153(5), 1087-1094. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.12.034
- Schnabel, R. B., Michal, M., Wilde, S., Wiltink, J., Wild, P. S., Sinning, C. R., . . . Beutel, M. E. (2013). Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*, 8(12), e79109. doi:10.1371/journal.pone.0079109
- Serpytis, R., Navickaite, A., Serpytiene, E., Barysiene, J., Marinskis, G., Jatuzis, D., . . . Serpytis, P. (2018). Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function,

- Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med*, 131(6), 703-705. doi:10.1016/j.amjmed.2017.12.044
- Shiga, T., Yoshioka, K., Watanabe, E., Omori, H., Yagi, M., Okumura, Y., . . . investigators, A.-Q. s. (2017). Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm*, 33(4), 310-317. doi:10.1016/j.joa.2017.03.005
- Singh, B. N., Singh, S. N., Reda, D. J., Tang, X. C., Lopez, B., Harris, C. L., . . . Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial, I. (2005). Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 352(18), 1861-1872. doi:10.1056/NEJMoa041705
- Siontis, K. C., Ioannidis, J. P. A., Katritsis, G. D., Noseworthy, P. A., Packer, D. L., Hummel, J. D., . . . Katritsis, D. G. (2016). Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Quality of Life, Morbidity, and Mortality. *JACC Clin Electrophysiol*, 2(2), 170-180. doi:10.1016/j.jacep.2015.10.003
- Soni, L. K., Cedola, S. R., Cogan, J., Jiang, J., Yang, J., Takayama, H., & Argenziano, M. (2013). Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145(2), 356-361; discussion 361-353. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.091
- Sonya M. Vaziri, M., MPH; Martin G. Larson, ScD; EmeliaJ.Benjamin,MD, ScM;Daniel Levy,MD. (1944). Echocardiographic Predictors of Nonrheumatic Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. *Circulation*, 89, 724-730.
- Stabile, G., Bertaglia, E., Senatore, G., De Simone, A., Zoppo, F., Donnici, G., . . . Vitale, D. F. (2006). Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 27(2), 216-221. doi:10.1093/eurheartj/ehi583
- Steinberg, J. S., O'Connell, H., Li, S., & Ziegler, P. D. (2018). Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 11(7), e006274. doi:10.1161/CIRCEP.118.006274
- Streur, M., Ratcliffe, S. J., Ball, J., Stewart, S., & Riegel, B. (2017). Symptom Clusters in Adults With Chronic Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Nurs*, 32(3), 296-303. doi:10.1097/JCN.0000000000000344
- Tieleman, R. G., Van Gelder, I. C., Crijns, H. J., De Kam, P. J., Van Den Berg, M. P., Haaksma, J., . . . Allessie, M. A. (1998). Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*, 31(1), 167-173. doi:10.1016/s0735-1097(97)00455-5
- Toso, E., Blandino, A., Sardi, D., Battaglia, A., Garberoglio, L., Miceli, S., . . . Gaita, F. (2012). Electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: acute and long-term results stratified according to arrhythmia duration. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(9), 1126-1134. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03453.x

- Toufan, M., Kazemi, B., & Molazadeh, N. (2017). The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res*, 9(1), 54-59. doi:10.15171/jcvtr.2017.08
- van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G. P., Alings, M., . . . van den Berg, M. P. (2010). Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 362;15.
- Van Gelder, I. C., Wyse, D. G., Chandler, M. L., Cooper, H. A., Olshansky, B., Hagens, V. E., . . . Investigators, A. (2006). Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*, 8(11), 935-942. doi:10.1093/europace/euh06
- Vias Markides, R. J. S. (2003). Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 89(8), 939-943.
- Wappler, F. (2015). *Präoperative Evaluation des kardiopulmonalen Risikopatienten*. Retrieved from Düsseldorf:
- Weimar, T., Bailey, M. S., Watanabe, Y., Marin, D., Maniar, H. S., Schuessler, R. B., & Damiano, R. J., Jr. (2011). The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol*, 31(1), 47-54. doi:10.1007/s10840-011-9547-3
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983-988. doi:10.1161/01.str.22.8.983
- Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16(7), 965-972. doi:10.1093/europace/eut395
- Yoon, M., Yang, P. S., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., . . . Lip, G. Y. H. (2019). Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*, 119(10), 1695-1703. doi:10.1055/s-0039-1693516
- Zimetbaum, P. (2012). Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*, 125(2), 381-389. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927