

**Chirurgische Kryoablation bei Vorhofflimmern:
Eine vergleichende Studie von argon- versus
lachgasbasierten Ablationskathetern im Rahmen von
videoassistierten Mitralklappenrekonstruktionen**

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

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

vorgelegt von

Raab, Michael

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Doll

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schrieck

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1. Vorhofflimmern.....	1
1.1.1. Demographie des Vorhofflimmerns.....	1
1.1.2. Pathomechanismen des Vorhofflimmerns.....	1
1.1.3. Risiken durch Vorhofflimmern.....	4
1.1.4. Diagnostik des Vorhofflimmerns.....	5
1.1.5. Nicht chirurgische Therapieansätze bei Vorhofflimmern.....	6
1.1.6. Geschichte der Rhythmuschirurgie.....	8
1.1.7. Kryoablationsverfahren.....	13
1.1.7.1 Distickstoffmonoxid in der Kryoablation.....	16
1.1.7.2 Argon in der Kryoablation.....	17
1.2. Die Mitralklappe.....	18
1.2.1. Anatomie der Mitralklappe.....	18
1.2.2. Mitralstenose.....	19
1.2.3. Mitralinsuffizienz.....	21
1.3. Minimalinvasive Chirurgie der Mitralklappe.....	24
1.4. Rekonstruktionstechniken an der Mitralklappe.....	26
1.4.1. Offene Kommissurotomie	27
1.4.2. Quadranguläre Resektion mit Anuloplastierung.....	27
1.4.3. Sliding leaflet Technik mit Anuloplastierung	28
1.4.4. Anuloplastie/ Dynamische Anuloplastie.....	29
1.4.5. Kalzifizierter Annulus.....	29
1.4.6. Alfieri “edge-to-edge” Plastik.....	30
1.4.7. Rekonstruktion des anterioren Mitralsegels.....	30
1.4.8. Loop-Technik.....	31
1.5. Fragestellung.....	33
2. Material und Methoden	33
2.1. Patientenkollektiv.....	33
2.1.1. Demographische Eigenschaften	34

2.1.2. Grunderkrankungen und Risikofaktoren	34
2.1.3. Medikamentöse Therapie.....	35
2.1.4. Peri- und unmittelbar postoperative Erhebungen.....	36
2.2. Das Elektrokardiogramm.....	37
2.3. Statistik.....	38
3. Ergebnisse.....	38
3.1. Distickstoffmonoxid (N ₂ O)-Ablationsgruppe.....	40
3.2. Argongas (Ar)-Ablationsgruppe.....	41
4. Diskussion.....	42
4.1. Limitation der Studie.....	46
4.2. Schlussfolgerung.....	48
5. Zusammenfassung.....	50
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Anhang.....	63
7.1. Abbildungsverzeichnis.....	63
7.2. Tabellenverzeichnis.....	64
8. Erklärung zum Eigenanteil.....	65

Abkürzungsverzeichnis:

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
HLP	Hyperlipoproteinämie
KHK	koronare Herzkrankheit
KPB	kardiopulmonaler Bypass
LA	linkes Atrium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVVd	linksventrikuläres Volumen in der Diastole
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MR	Mitralklappenregurgitation
MS	Mitralklappenstenose
NYHA	New York Heart Association
PFO	persistierendes Foramen ovale
P mean	mittlerer Druckgradient
PTFE	Polytetrafluoroethylene

s.	siehe
SAM	systolic anterior motion
sog.	sogenannt(e/n)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TK	Trikuspidalklappe
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1. Demographie des Vorhofflimmerns

60 Prozent aller Herzrhythmusstörungen sind direkt oder indirekt mit Vorhofflimmern assoziiert. Somit handelt es sich mit 650 000 Erkrankten um die häufigste Arrhythmie unter Erwachsenen in Deutschland [1].

Symptomatisches Vorhofflimmern wird von Patienten anhand von Schwindel, Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe und Palpitationen bemerkt.

Die Wahrscheinlichkeit unter Vorhofflimmern zu leiden nimmt mit dem Lebensalter zu [2]. So beträgt die Inzidenz ab dem 40. Lebensjahr 2 Prozent, ab 65 Jahren 6 Prozent, ab 70 Jahren 9 Prozent und ab 85 Jahren 17 Prozent [3, 4, 5, 6].

Sowohl strukturelle Herzerkrankungen im Sinne von Klappenvitien, ischämischer und rheumatischer Kardiomyopathie als auch Diabetes Mellitus Typ 2 und ein Lebensalter jenseits von 75 Jahren sind unabhängige Risikofaktoren an Vorhofflimmern zu erkranken [7].

Lediglich in Einzelfällen liegt eine familiäre Häufung bei einem autosomal dominanten Vererbungsmuster zu Grunde [8].

Vorhofflimmern stellt einen nicht zu vernachlässigenden Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar, welcher häufige Krankenhausaufenthalte, regelmäßige ambulante Betreuung, schwerwiegende kardioembolische Ereignisse und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Medikation zur Folge hat [9, 10, 11].

1.1.2. Pathomechanismen des Vorhofflimmerns

Es handelt sich um eine Arrhythmie des Vorhofmyokardes, welche mit einer Frequenz von 300 bis 600 Kontraktionen pro Minute zum atrialen Fibrillieren führt. Dieses wird über das Erregungsleitungssystem unregelmäßig auf das Kammermyokard übergeleitet [12]. Die klinische Symptomatik ist hierbei von der resultierenden Kammerfrequenz abhängig [13]. Die Nomenklatur der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften hinsichtlich Länge und Frequenz der Vorhofflimmerepisoden reicht vom episodischen, über

paroxysmales, persistierendes, lang anhaltend persistierendes, bis hin zum permanenten Vorhofflimmern. Episodisch auftretendes Vorhofflimmern wird diagnostiziert, wenn eine EKG-Dokumentation im Vorhofflimmern von mindestens dreißigsekündiger Dauer vorliegt. Paroxysmales Vorhofflimmern liegt vor, wenn sich die Arrhythmie innerhalb von weniger als sieben Tagen selbst terminiert oder sich binnen 48 Stunden erfolgreich elektrisch oder medikamentös kardiovertieren lässt. Von persistierendem Vorhofflimmern wird gesprochen, wenn die Arrhythmie länger als sieben Tage andauert oder diese erst nach einem Zeitraum von 48 Stunden erfolgreich kardiovertiert werden kann. Hierbei treten die Vorhofflimmerepisoden wesentlich seltener auf als bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern ist durch eine Dauer von mehr als zwölf Monaten definiert. Unter permanentem Vorhofflimmern subsumiert man Vorhofflimmern bei Individuen, bei welchen die Entscheidung gefällt wurde, das Vorhofflimmern weder kathetertechnisch noch ablativ zu beseitigen bzw. die Erhaltung oder Wiederherstellung eines Sinusrhythmus nicht anzustreben. [14, 15].

Es konnte gezeigt werden, dass kreisende Erregungen zu einem sich selbst aufrecht erhaltenden Vorhofflimmern beitragen. Die Arrhythmie kann zudem über eine gezielte Erregung an einzelnen Foci induziert werden [16].

So wurden in elektrophysiologischen Analysen am menschlichen Herzen, bei bestehendem paroxysmalem Vorhofflimmern, einer bis mehrere ektope Foci mit gehäufeter Lage in den Pulmonalvenen und deren Mündungen in das linke Atrium identifiziert. Für diese Foci konnte ein möglicher Auslösemechanismus für Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Auf Grund schneller Erregungsentladungen und nachfolgender Flimmerepisoden geht man im Bereich der Foci von einer strukturellen Veränderung des Vorhofmyokards aus, welche eine erhöhte Suszeptibilität für Vorhofflimmern und darüber hinaus eine sich selbst aufrechterhaltende Arrhythmie bedingt [17, 18]. Insbesondere für persistierendes Vorhofflimmern wird dem beständigen Trigger als Induktor eine entscheidende Bedeutung beigemessen [19, 20]. Wird eine bestimmte Zeitspanne im Sinne einer Induktion des Vorhofflimmerns überschritten, entfällt die Notwendigkeit eines Triggermechanismus und das Flimmern erhält sich

selbst aufrecht [21]. Ergebnisse über die Länge dieser Induktionsphase stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Als wesentlich wird die strukturelle Veränderung der Vorhöfe auf Basis der Dehnung des Myokards diskutiert [22]. Diese geht konsekutiv mit veränderter elektrischer Leitfähigkeit und verlängerten Überleitungszeiten einher. Insbesondere eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit begünstigt Reentrymechanismen [23, 24]. Auf zellulärer Ebene konnte für gap junctions, als wesentliche Zell-Zellverbindungen über elektrische Impulse, bei durch persistierendes Vorhofflimmern umstrukturiertem Vorhofmyokard, eine Fragmentierung und Fehlorganisation nachgewiesen werden [25, 26].

An bestimmten Eiweißbestandteilen der Kanäle dieser gap junctions, sogenannten Connexinen, konnten ebenso Veränderungen nachgewiesen werden, deren letztliche Einordnung in den Pathomechanismus des Vorhofflimmerns bisher weitgehend unverstanden bleibt [27, 28, 29, 30].

Im Hundemodell zeigte sich in Proportion zur Länge des bestehenden Vorhofflimmerns eine zunehmende Fibrose des Vorhofmyokards, welche über die nachweisbare Zunahme der Dilatation und eine höhere Wandspannung des Atriums erklärt wurde [31, 32, 33, 34]. Dies konnte in Einklang damit gebracht werden, dass die Wandspannung, als Ausdruck der atrialen Vorlast, bei Vorhofflimmern begünstigenden Vorerkrankungen nahezu regelhaft erhöht ist. So findet man diesen Umstand sowohl bei Klappenvitien, ischämisch oder anderweitig bedingter Limitation der linksventrikulären Auswurfleistung und auch bei arteriellem Hypertonus, allesamt Erkrankungen, für welche jeweils eine erhöhte Inzidenz an Vorhofflimmern bekannt ist [35].

In diversen, experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass unter einer Erhöhung der atrialen Wandspannung bereits nach kurzer Zeit Regelkreise initiiert werden, welche sowohl auf hormonellem als auch auf genetischem Wege eine Proliferation der Myozyten mit resultierender Myokardhypertrophie auslösen [36]. Es wird vermutet, dass es konsekutiv hierdurch und auf weiteren Wegen über Kalium- und Kalziumkanäle zu Verschiebungen der korrespondierenden Ionen zwischen Intra- und

Extrazellulärraum kommt, was wiederum ein erhöhtes Arrhythmogenitätspotential birgt [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

1.1.3. Risiken durch Vorhofflimmern

Ein Fibrillieren der Vorhöfe führt zu einer ineffektiven Kontraktion ohne resultierenden aktiven Fluss des Blutes über die Mitralklappe in den Ventrikel.

Dies reduziert die ventrikuläre Füllung am ansonsten gesunden Herzen um bis zu circa 20 Prozent, wodurch das Herzzeitvolumen konsekutiv um etwa denselben Prozentsatz reduziert werden kann.

Zusätzlich verringert sich der atriale Fluss durch eine herabgesetzte Dauer der Diastole in Phasen der Tachyarrhythmia absoluta [45]. Als Folge dieser relativen Stase des atrialen Blutflusses besteht ein signifikant erhöhtes Risiko der Thrombenbildung, insbesondere im ohnehin schlechter perfundierten linken Vorhofohr. Diese Thromben können in Folge von Verschleppung als Embulus in arteriellen Endstromgebieten zu Infarkten, wie dem am meisten gefürchteten ischämischen Schlaganfall, führen [46, 47, 48, 49].

Deskriptive Studien zeigten eine signifikant erhöhte Rate an apoplektischen Insulten bei Vorhofflimmerpatienten, insbesondere in Abhängigkeit des Alters [50]. Die Auswertung demographischer Daten zeigte auf, dass 15 Prozent aller Insulte auf Vorhofflimmern zurückzuführen sind [51].

Neuere Daten bestätigen dies und legen dem hieraus abzuleitenden, notwendig oralen Antikoagulationsregime, mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score zur Prävention von kardioembolischen Insulten, ein einfaches Risikostratifizierungswerkzeug zu Grunde. In diesen fließen das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung, einer peripheren, arteriellen Verschlusskrankung, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, ein eventuell vorangegangener Apoplex und Myokardinfarkt zur Empfehlung, ob eine orale Antikoagulation durchgeführt werden sollte, mit ein [52]. Die Kehrseite der oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten, welche im Mittel zu einer Reduktion der Embolierate um 64 Prozent führt, findet sich in einer erhöhten Inzidenz spontan auftretender, lebensbedrohlicher, insbesondere zerebraler Blutungen [53, 54].

So ergab die Auswertung groß angelegter, internationaler Studien, auf deren Daten obig genanntes Scoresystem fußt, dass z.B. Patienten vor dem 60. Lebensjahr mit paroxysmale Vorhofflimmern, ohne einen der weiteren Risikofaktoren, kein signifikant erhöhtes thrombembolisches Risiko aufweisen und somit keiner oralen Antikoagulation bedürfen. Hingegen Patienten mit demselben Profil und einem Risikofaktor jenseits des 75. Lebensjahres, wiesen ein Schlaganfallrisiko von mehr als 8 Prozent auf [55, 56, 57]. So zeigte z.B. auch die viel zitierte Framinghamstudie eine erhöhte Morbidität und Mortalität für das gesamte Vorhofflimmerkollektiv auf [58].

1.1.4. Diagnostik des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern lässt sich anhand eines Elektrokardiogramms identifizieren. Dies kann sowohl in einem 12-Kanal-EKG als Momentaufnahme weniger Sekunden als auch mittels eines auf Extremitätenableitungen basierenden Langzeitelektrokardiogramms erfolgen. Anhand der Unregelmäßigkeit der Überleitung, der Vorhoffrequenz und des konkordanten Ausschlages der P-Welle lässt sich Vorhofflimmern einfach von Vorhofflattern differenzieren.

Die Echokardiographie ist das Mittel der ersten Wahl zur Bestimmung der einhergehenden und zu Grunde liegenden möglichen Pathologien.

So können zuverlässige, wiederholbare Aussagen bezüglich Vorhofdilatation, Klappenvitien, Herzvitien, Kontraktilität, Wanddicken und strukturellen Herzerkrankungen gemacht werden [59].

Um Aussagen über mögliche Thromben im linken Atrium und insbesondere im linken Vorhofohr treffen zu können, bedient man sich der Methode der transösophagealen Echokardiographie, bei welcher die dem Schallkopf nächstgelegene, kardiale Struktur der linke Vorhof darstellt.

Über Flussgeschwindigkeiten in Vorhofohren und Pulmonalvenen stehen weitere Surrogatparameter für die Kontraktilität des Atriums zur Verfügung.

Die transösophageale Echokardiographie stellt ein wenig invasives, kaum belastendes und komplikationsarmes Untersuchungsverfahren dar, dessen schwerwiegendste Komplikation in einer Ösophagusruptur bestehen kann, welche jedoch mit 1:10000 Fällen sehr selten ist [60].

1.1.5. Nicht chirurgische Therapieansätze bei Vorhofflimmern

Der häufig hohe Leidensdruck des symptomatischen, hämodynamisch kompromittierten Patienten, das erhöhte thrombembolische Risiko und die ungünstigeren Erfolgschancen einer Rhythmisierung bei lange bestehendem Vorhofflimmern jedweder Art lenken das Bestreben darauf, eine frühzeitige, rhythmisierende Therapie zu veranlassen. Mittels elektrischer Kardioversion nach transösophagealem, echokardiographischem Ausschluss von Thromben im linken Atrium und Vorhofohr oder aber vorbestehender, oraler Langzeitantikoagulation kann häufig effektiv und sicher primär ein Sinusrhythmus erzielt werden. Je kürzer das Vorhofflimmern vor der Kardioversion bestanden hat und je geringer das Ausmaß der Dilatation des linken Vorhofes ist, desto größer sind die Erfolgsaussichten einer Kardioversion [61, 62, 63].

Die medikamentöse Therapie als alleiniges Konzept der Rhythmuskontrolle besteht lediglich für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als "pill in the pocket" Konzept. Häufig wird eine Therapie mit Antiarrhythmika periprozedural um eine elektrische Kardioversion durchgeführt, um die Erfolgsaussichten zu verbessern, sowie postprozedural fortgeführt, weil der Sinusrhythmus langfristig anderweitig nicht zu erhalten wäre. Jedoch bergen jegliche Antiarrhythmika ein nicht zu vernachlässigendes Spektrum an Nebenwirkungen, zu denen paradoxerweise insbesondere deren Arrhythmogenität im Hinblick auf gefährliche ventrikuläre Rhythmusstörungen zählt [64].

In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Behandlung des Vorhofflimmerns zwischen Frequenz- versus Rhythmuskontrolle im Hinblick auf Mortalität und Thrombembolierisiko besteht [65].

Mit der AV-Knotenablation steht ein weiteres Therapieverfahren zur Verfügung. Hierbei wird präprozedural ein Schrittmacher implantiert, um bei insuffizientem Ventrikeleigenrhythmus nach der Ablation eine adäquate Pulsfrequenz zu gewährleisten. Da hierdurch lediglich die Überleitung der Vorhoffrequenz auf den Ventrikel effektiv unterbunden wird, ist zwar eine erfolgreiche Beseitigung brady- und insbesondere tachyarrhythmischer Phasen gewährleistet, jedoch

persistiert weiterhin ein Thrombembolierisiko. Die hämodynamisch verschlechterte Situation auf Grund der mangelhaften Ventrikelfüllung ohne eine adäquate atriale Kontraktion bleibt ebenso bestehen.

Zudem wird häufig unter hohem, rechtsventrikulärem Stimulationsanteil mit konsekutiver linksschenkelblockartiger Erregungsbildungsstörung eine schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie beobachtet [66, 67].

Die perkutane, interventionelle Pulmonalvenenablation mit gegebenenfalls erweiterten Ablationslinien hat in den letzten Jahren einen Aufschwung erfahren. Insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern, bei welchem die Pulmonalvenenmündungen am häufigsten die ektopen Foci zur Unterhaltung des Vorhofflimmerns beherbergen, konnten nach anfänglich mäßigen Erfolgsraten um maximal 50 Prozent in den letzten Jahren erfolgreiche Ablationsraten um circa 70 Prozent beschrieben werden [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76].

Bei den transkutan mittels Kathetertechniken gesetzten Ablationslinien handelt es sich, wie bei den im Weiteren genauer erläuterten Schnittführungen im Rahmen einer Cox-Maze-Prozedur, um linear geführte Substratmodifikationen, welche einer elektrischen Ausbreitung der Vorhofflimmerimpulse Grenzen setzen [77]. Nachdem anfänglich relativ tief in den Pulmonalvenen ablatiert wurde und damit lediglich in häufig deutlich weniger als 50 Prozent der Fälle kurativ therapiert werden konnte, sowie schwere Komplikationen wie Pulmonalvenenstenosen und Ösophagusschäden verursacht wurden, hat man die Läsionslinien stattdessen weiter in den Vorhof hineinverlagert und außerdem zusätzliche Ablationslinien zwischen den Pulmonalvenen und zum Mitralklappenannulus angewandt. Dies führte zu verbesserten Ergebnissen hinsichtlich der Rhythmustherapie.

Letztendlich ist diese Methode durch die bislang bestehende Problematik eingeschränkt, über einen transkutanen Zugangsweg eine verlässliche tranmurale Substratmodifikation zu gewährleisten. Dies trifft insbesondere auf Vorhofflimmern zu, welches seinen Ursprung außerhalb der lehrbuchhaft beschriebenen Pulmonalvenenmündungsregion nimmt [78].

1.1.6. Geschichte der Rhythmuschirurgie

Mit einer interatrialen Inzision entlang des Septums wurde im Jahr 1980 durch J. M. Williams der erste chirurgische Therapieversuch zur Beseitigung von atrialen Arrhythmien und im Verlauf auch von Vorhofflimmern unternommen.

Die Vorstellung war, über eine elektrische Isolation der Vorhöfe voneinander, die Rhythmusstörungen zu eliminieren. Tatsächlich konnte so meist lediglich auf Ebene des rechten Vorhofes ein Sinusrhythmus hergestellt werden, während das linke Atrium weiterhin fibrillierte [79].

Ein weiterer Versuch bestand darin, eine elektrisch leitende Bahn zwischen dem Sinus- und Atrioventrikularknoten zu isolieren, über welche der Sinusrhythmus direkt auf das Kammermyokard übergeleitet wird.

Diese sogenannte Korridoroperation nach Guiraudon hatte, neben unbefriedigenden, rhythmologischen Langzeitergebnissen im Korridor (wie auch die oben genannte Technik nach Williams), den Nachteil weiterhin flimmernder Vorhöfe und des damit einhergehenden Thrombembolierisikos [80, 81].

Der nächste vielversprechende Ansatz, die Cox-Maze Prozedur, basiert auf der pathophysiologischen Vorstellung der multiplen Wellentheorie durch Moe und Abildskov sowie auf eigenen, elektrophysiologischen Vorhofkartographieverfahren durch Cox.

Hierbei wurde unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine am kardioplegen Herzen versucht, mittels einer Schnitt-Naht-Technik, in beiden Vorhöfen entlang bestimmter Linien eine dauerhafte Isolation mehrerer Vorhoffragmente voneinander zu erreichen, um Makro- und Microreentry-Kreisläufe zu unterbinden [82, 83] (siehe Abbildung 1).

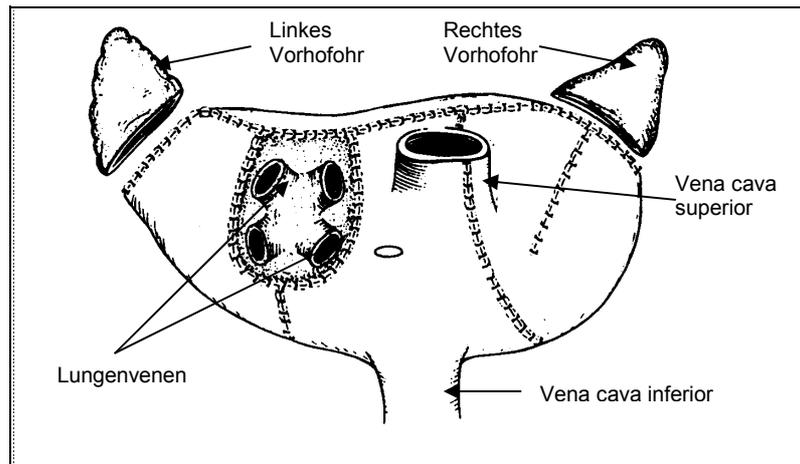


Abb. 1: Schematische Darstellung der Maze-Operation [82]
Ansicht des Herzens von dorsal.

Langzeitnachbeobachtungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren bestätigten bei Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern und stabilem paratrialem Sinusrhythmus in bis zu 100 Prozent der Fälle die sehr guten Frühergebnisse dieses Verfahrens [84].

Den Anlass zur Weiterentwicklung der Maze-Operation gaben hohe Raten an Sinusknotenfehlfunktionen und postprozedural bestehende Einschränkungen der atrialen Auswurfleistung [85]. Über mehrere Modifikationen der Schnittführung entwickelte sich aus der Maze II die Maze III Prozedur.

Veränderungen der rechtsatrialen Läsionen führten zur Senkung der postoperativen Schrittmacherpflichtigkeit von 56 Prozent auf 25 Prozent [86].

Auch eine Verlagerung des ursprünglichen Schnittes durch das im Vorhofdach liegende Bachmannsche Bündel wirkte erfolgreich höhergradigen, atrioventrikulären Blockierungen entgegen [87]. Für Maze III wurde in 75 Prozent der Fälle das Resultat eines stabilen Sinusrhythmus, in 25 Prozent der Fälle Schrittmacherpflichtigkeit unter atrialer Stimulation, bei in 94 Prozent der Fälle erhaltener Auswurffraktion der Vorhöfe, beschrieben [88, 89].

Obwohl die hervorragenden Ergebnisse durch Studien an anderen Zentren nicht regelhaft reproduzierbar waren, was im Wesentlichen der Komplexität des

Verfahrens geschuldet ist, stellt die Maze-Prozedur den Goldstandard der Therapie des Vorhofflimmerns unter gleichzeitiger Reduktion des thrombembolischen Risikos dar [90, 91, 92, 93].

Allerdings wurde, ob der umfangreichen, technischen und zeitaufwändigen Prozeduren, ein Wandel zu anderen Verfahren besprochen, welche sich verschiedener, alternativer Energieformen bedienen, um ohne Schneiden und Nähen transmurale Läsionen setzen zu können.

Durch Radiofrequenzenergie gesetzte Läsionen konnte mit einer Erfolgsrate von 80 Prozent Sinusrhythmus in der Nachbeobachtungsphase in deutlich kürzerer Operationszeit der ursprüngliche Ansatz von Cox komplett nachempfunden werden [94, 95].

Weitere Arbeitsgruppen fokussierten ihre Bemühungen auf isolierte, linksatriale Ablationsverfahren in Anlehnung an elektrophysiologische Vorhofkartographieergebnisse und anatomische Studien, welche den Ursprung der Arrhythmie als vornehmlich im Bereich der Pulmonalvenenmündungen befindlich suggerierten [96, 97].

So konnte in 60-80 Prozent der Fälle über chirurgische Pulmonalvenenisolationen mittels Radiofrequenzenergie ein Sinusrhythmus etabliert werden [98].

Gemäß des in Abbildung 2 ersichtlichen Schemas konnte im Jahr 1999 mittels unipolarer Hochfrequenzenergie endokardial durch Hindricks und Kottkamp ein neues Läsionskonzept etabliert werden, welches Atriotomierand, Lungenvenen und Mitralklappenannulus konnectierte [99, 100].

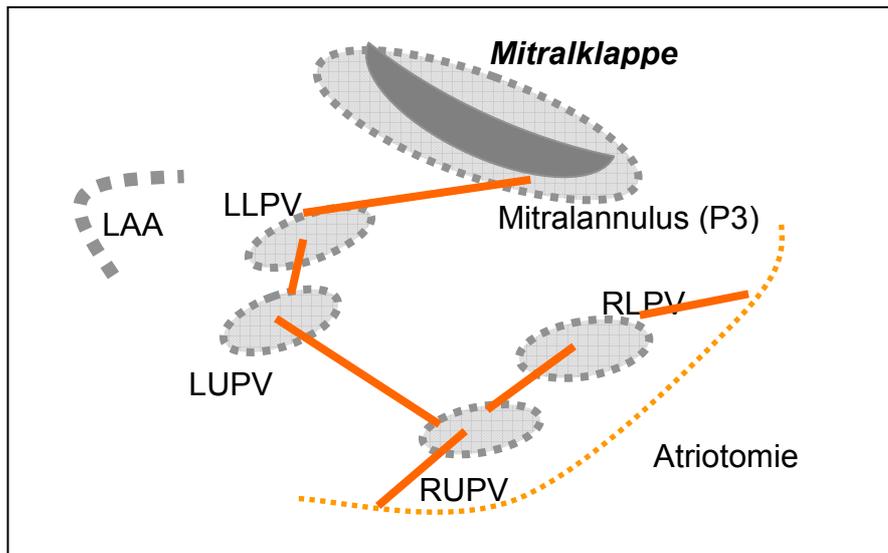


Abb. 2: Ablationslinienkonzept zur Vermeidung von Reentry-Kreisläufen unter Einbeziehung der Pulmonalvenen [101]
 LAA: linkes Vorhofohr, LLPV: linke untere Lungenvene, LUPV: linke obere Lungenvene, RLPV: rechte untere Lungenvene, RUPV: rechte obere Lungenvene

Auf diese Weise konnte in einem heterogenen Patientenkollektiv im 1-Jahres Follow-up ein stabiler Sinusrhythmus in 81 Prozent der Fälle dokumentiert werden. Die Subgruppenanalyse von Patienten, welche ohne strukturelle Herzerkrankung selektiv auf Grund von Vorhofflimmern behandelt wurden, erbrachte sogar Ergebnisse mit 95 Prozent Freiheit von Arrhythmien. Dieses Operationsverfahren fand in der Zweitlinientherapie bei isoliertem Vorhofflimmern und in der Erstlinientherapie bei Patienten mit konkordanten, herzchirurgisch anzugehenden, strukturellen, kardialen Pathologien eine breite Indikationsstellung und internationale Akzeptanz [102, 103].

Unter vielfacher Anwendung kristallisierten sich die Schattenseiten der unipolaren Hochfrequenzablation heraus, welche sich in Form von unerwünschten Ereignissen manifestierten. Zum Einen zeigten sich schwerwiegende Ösophagusperforationen bei histologisch nachweisbaren, thermischen Nekrosen [104]. Zum Anderen wurden Stenosen der linken Koronararterie im Ramus circumflexus ursächlich mit der Ablation in Verbindung gebracht. Auch Stenosierungen der Pulmonalvenen bei tiefer in den

Ostien durchgeführten Ablationen traten auf, jedoch seltener als bei perkutanen, kathetergestützten Pulmonalvenenisolationen. Weitere Komplikationen sind thrombembolischer Genese durch eine akute endokardiale Degeneration, sowie epitheliale Dysfunktion mit subsequenter Thrombenbildung und embolischer Verschleppung, Läsionen des Nervus phrenicus und Transformation in andere Arrhythmien, wie atypisches linksatriales Vorhofflattern bei inkompletter Transmuralität der gesetzten Läsionen.

Erneut wurde die lineare Läsionsführung an die gegebenen Komplikationen angepasst. Unter Beibehalten der linearen Konnektion von Pulmonalvenen, Atriotomierand und Mitralklappenannulus wurden die Ablationen weiter entfernt von den Pulmonalvenenostien in Richtung Atrium gesetzt sowie ein Sicherheitsabstand zu verletzlichen Strukturen wie Ösophagus und Ramus circumflexus gewahrt. Dies stellt das aktuell auch cryochirurgisch durchgeführte Ablationskonzept dar, welches standardisiert bei den Patienten dieser Studie im Vorfeld zur Anwendung gekommen war. (siehe Abbildung 3).

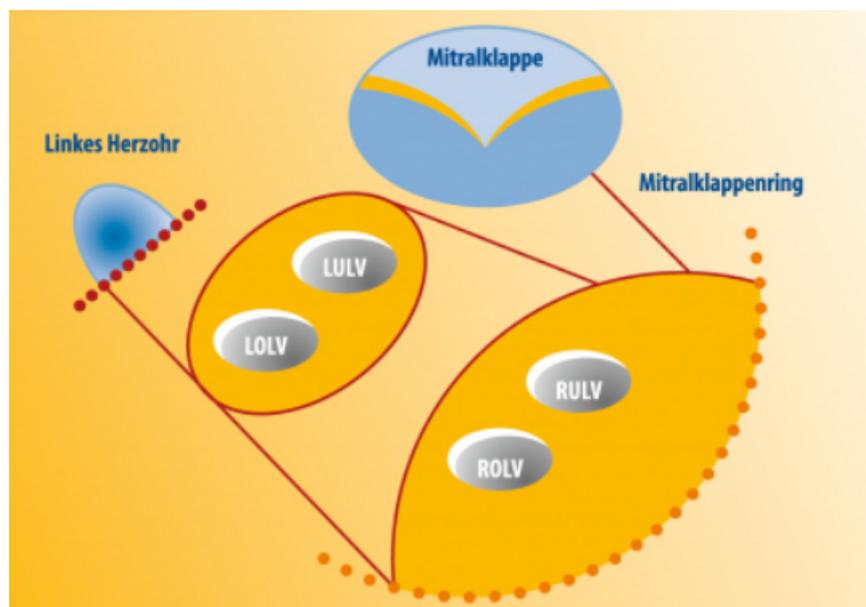


Abb. 3: Neues Linienkonzept zur chirurgischen linksatrialen Vorhoffablation (eingesetzt seit Januar 2002) [105]
LOLV: linke obere Lungenvene, LULV: linke untere Lungenvene,
ROLV: rechte obere Lungenvene, RULV: rechte untere Lungenvene

Heute existieren mit Mikrowellenenergie, uni- und bipolarer Hochfrequenzablation, Kryoablationsverfahren und Schnitt-Nahttechniken diverse Möglichkeiten der Induktion von Ablationslinien, welche jeweils über verschiedenste, auf dem Markt erhältliche Systeme, mit unterschiedlichem Erfolg, welcher nicht zuletzt untersucherabhängig ist, appliziert werden können. Über deren Indikation zu den verschiedenen Entitäten des Vorhofflimmerns und dessen Komorbiditäten herrscht weitgehend Uneinigkeit.

Für Mikrowellenenergie konnte gezeigt werden, dass sie bei epikardialer Anwendung am schlagenden Herzen nicht effektiv ist, da bei hoher Gewebeschädigung keine Transmuralität erreicht wird. Lediglich am blutleeren Herzen von epikardial oder unter dem Einsatz der Herz-Lungenmaschine von endokardial konnten im Tiermodell effektive Läsionen erzielt werden [106].

Heutzutage ist die bipolare Radiofrequenzablation die am häufigsten angewandte Methode und für ein ausgewähltes Patientengut, bei welchem überwiegend paroxysmales Vorhofflimmern von weniger als 5 Jahren Dauer, bei vergleichsweise kleinem linksatrialen Volumen vorliegt, effektiv. Obwohl mit keinem anderen der alternativen Verfahren vergleichbar gute Ergebnisse für dieses selektierte Patientengut erreichbar waren, konnten bisher mittels bipolarer Radiofrequenzablation nicht so gute rhythmologische Ergebnisse erzielt werden wie mit der komplexen Cox-Maze Prozedur [107, 108].

1.1.7. Kryoablationsverfahren

Bei Kryoablationsverfahren werden Läsionen mittels Entzug von Wärme aus dem Gewebe erzielt. Ab Temperaturen von kleiner -20 Grad Celsius gefriert die Extrazellulärflüssigkeit und erzeugt ein osmotisches Gefälle. Hierdurch wird den Zellen Flüssigkeit entzogen, was über einen Schrumpfvorgang der Zelle zu deren Nekrose führt. Wird das Gewebe schnell auf kleiner -40 Grad Celsius abgekühlt, werden Zellmembranen und Zellorganellen über intrazelluläre Vereisung abgetötet ohne osmotische Nebeneffekte auszulösen. Schnelles Abkühlen und langsames Auftauen sind notwendig, um einen effektiven und lang anhaltenden Zelluntergang zu gewährleisten [109]. Es konnte gezeigt werden, dass das langsame Auftauen der Zielstrukturen, weit ausgeprägter als

ein schneller Abkühlprozess, den primären intrazellulären Destruktionsprozess darstellt [110]. In der Therapie von Erfrierungen wird das gegenteilige Prinzip angewandt, um durch schnelles Auftauen möglichst viel Gewebe zu erhalten.

Kryoablative Verfahren werden in der Rhythmuschirurgie seit über 3 Jahrzehnten angewandt und weisen sich durch ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Im Hinblick auf endokardiale Kryoablationsverfahren konnte gezeigt werden, dass diese im Vergleich mit unipolarer Hochfrequenzenergie weniger thrombembolische Komplikationen über eine Endothelschädigung verursachen [111].

Eine weitere Studie bestätigte diese Ergebnisse und zeigte zudem, dass, auf Grund des Erhaltes der Gewebetextur nach Kryoablation, seltener Perforationen zu beobachten sind, als nach hyperthermen Ablationsverfahren, wie Mikrowellenenergie und Radiofrequenzenergie [112].

In einer weiteren Vergleichsstudie zwischen Kryoablation und Hochfrequenzenergie konnte die Komplikation von Pulmonalvenenstenosen lediglich unter Hochfrequenzablation dokumentiert werden. Unter Kryoablation erfolgt demzufolge keine relevante Gewebeschrumpfung [113].

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Kryoablationen am kardioplegen Herzen zu guten Ergebnissen hinsichtlich Transmuralität der Läsion führen, nicht aber von epikardial am schlagenden Herzen. Dies gründet sich im "Heat-Sink-Effekt", welcher bei erhaltenem Blutfluss durch den wärmenden Effekt des fließenden Blutes keine transmurale Läsion von epikardial zulässt. Zudem besteht bei diesem epikardialen Verfahren das Risiko von endoluminal gefrierendem Blut mit einem resultierenden, erhöhten Thrombembolierisiko. Wie für die bipolare Hochfrequenzablation konnte für die Kryoablation am Tiermodell gezeigt werden, dass transmurale Gewebeläsionen von epikardial unter Kreislaufstillstand-Bedingungen möglich sind [114].

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass mit Kryoablationstechniken von endokardial unter Nachempfinden oder geringen Modifikationen der ursprünglichen Ablationslinien der Cox-Maze III Prozedur im Vergleich zur Schnitt-Naht-Technik vergleichbare Ergebnisse zu erzielen sind, teilweise mit besserer, atrialer Transportfunktion und höheren Konversionsraten in den

Sinusrhythmus [115]. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Kryoablation weniger negative Auswirkungen auf die atriale Auswurfleistung hat [116]. Dieser Vorteil konnte in einem ähnlichen Ansatz für die unipolare Hochfrequenzablation nicht gezeigt werden [117].

In Bezug auf Koronarstenosen, als Komplikation von rhythmuschirurgischen Eingriffen, wurde auch für die Kryoablation ein erhöhtes Risiko nachgewiesen. Hingegen wurden am kollagenen Klappenapparat keine negativen Auswirkungen von Kryoenergie festgestellt [118]. Es ist somit davon auszugehen, dass Kryoablationsverfahren die kollagene Gewebetextur im Bereich der Klappenanuli erhalten.

Ein exaktes Nachempfinden der ursprünglichen biatrialen, linearen Läsionen der Cox-Maze III Prozedur ist sowohl mittels Radiofrequenzablationsverfahren als auch mittels Kryoverfahren über einen minimalinvasiven Zugang einer rechtslateralen Minithorakotomie biatrial möglich. Man spricht hierbei von der Cox-Maze IV Prozedur. Der Einsatz der Herzlungenmaschine bleibt dafür jedoch nach wie vor unabdingbar. Die Erfolgsraten sind vergleichbar mit der Schnitt-Naht-Technik. Zentren mit gegebener Expertise weisen Mortalitäts- und Apoplexraten von nahezu null Prozent auf, wobei die Morbidität mit transkutanen Katheterablationsverfahren vergleichbar ist [119, 120]. Eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Kryoablation ist der direkte Kontakt zum Gewebe, denn jedwede Flüssigkeit zwischen Sonde und Zielgewebe formiert sich zu Eiskristallen, welche eine deutliche Verschlechterung der Kälteleitfähigkeit mit sich bringt und somit die Transmuralität der angestrebten Läsion beeinträchtigt. Ein potentieller Nachteil ist die lange Zeitspanne der Applikation, wobei hierfür, je nach zu Grunde liegender Gewebeschaffenheit und -dicke, eine zwischen ein- bis dreiminütige Kühlphase erforderlich ist, um eine transmurale Läsion zu gewährleisten.

Es existieren derzeit zwei verschiedene Energiequellen für Kryoablationskatheter: Distickstoffmonoxid und Argon.

1.1.7.1 Distickstoffmonoxid in der Kryoablation

Distickstoffmonoxid (N_2O) findet seine Anwendung in der cryoICE® Sonde der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio) (siehe Abbildung 4, 5). Es ist in der Lage, Gewebe, unter einfachem atmosphärischem Druck, auf bis zu $-89,5$ Grad Celsius abzukühlen. N_2O besitzt eine sehr hohe Hitzeabsorptionsfähigkeit und ist in diesem Aspekt Argongas überlegen [121].

Hierzu wird eine verformbare Einwegsonde aus Aluminium verwendet.

Aluminium besitzt eine zwölfmal gesteigerte Leitfähigkeit für thermische Energie gegenüber Stahl [122].

Transmurale Läsionen am kardioplegen Herzen sind binnen einer Applikationszeit von zwei Minuten erreichbar.



Abb. 4 : Die verformbare N_2O -CryoICE®-Aluminiumsonde der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio), mit freundlicher Genehmigung



Abb. 5: Der Cryolce Box V6 Generator der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio), mit freundlicher Genehmigung

1.1.7.2 Argon in der Kryoablation

Argongas findet seine Anwendung in der Cardioblate® CryoFlex™ 10-S Sonde der Firma Medtronic (Minneapolis, MN) (siehe Abbildung 6, 7). Es erzielt eine Minimaltemperatur von -185,7 Grad Celsius. Kryoenergie ist hierbei über eine verformbare Stahlsonde oder über eine Stahlklemme applizierbar. Transmurale Läsionen am kardioplegen Herzen sind bereits nach einer Applikationszeit von 90 Sekunden erreichbar.



Abb. 6: Die Ar-Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Stahlsonde der Firma Medtronic (Minneapolis, MN), mit freundlicher Genehmigung



Abb. 7: Der Ar-Cardioblate® CryoFlex 68000 TM-Generator der Firma Medtronic (Minneapolis, MN), mit freundlicher Genehmigung

1.2. Die Mitralklappe

1.2.1 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe liegt zwischen Atrium und Ventrikel des linken Herzens. Synonym werden die Begriffe Bikuspidalklappe und linke Atrioventrikularklappe verwendet. Sie geht peripher in den Anulus fibrosus des Herzskelettes über und verfügt über zwei Segel, welche jeweils in 3 Segmente unterteilt werden. Die Segel werden gemäß ihrer Lage mit anterior und posterior bezeichnet (siehe Abbildung 8). Über die Chordae tendineae, welche in den Papillarmuskeln der linken Kammer verankert sind, werden die Segel gehalten. Somit wird

gewährleistet, dass während der Diastole Blut über die geöffnete Klappe in den Ventrikel fließen kann, dieses aber während der Systole, bei nunmehr geschlossener Klappe, nicht in Richtung Atrium zurückfließen kann [123]. Klappenöffnung und –schluss erfolgen passiv über die unterschiedlichen Druck- und Strömungsverhältnisse über den Herzzyklus [124].

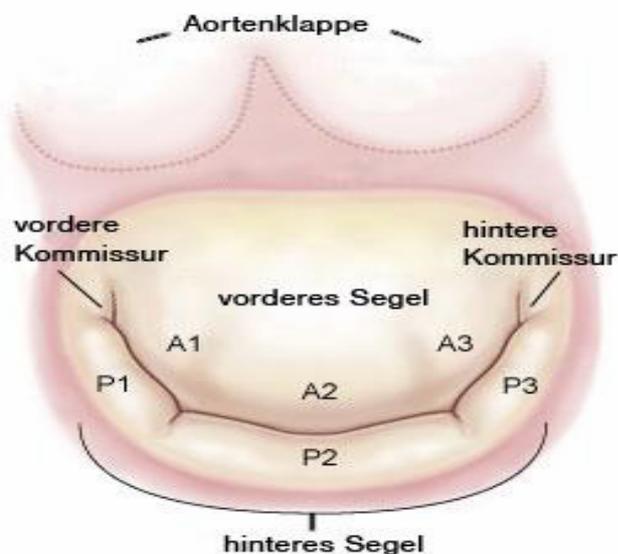


Abb. 8: Aufbau der Mitralklappe mit den einzelnen Segmenten des vorderen Segels (A1-A3) und des hinteren Segels (P1-P3) nach Navia und Cosgrove

1.2.2. Mitralklappenstenose

Die Mitralklappenstenose stellt einen der am häufigsten auftretenden, erworbenen Herzklappenfehler dar. Es besteht ein deutlicher Geschlechterunterschied mit einer Verteilung zwischen Männern und Frauen im Verhältnis 1:3. Da nur 20 Prozent der Mitralklappenstenosen auf eine degenerative Ätiologie zurückzuführen sind und 80 Prozent in Folge einer Streptokokkeninfektion auftreten, findet sich dieses Krankheitsbild in Ländern mit regelhaft verfügbarer Antibiotikabehandlung zunehmend seltener. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt nach echokardiographischen Kriterien

unter Berücksichtigung von Druckgradienten und Fluss über der Klappe von leicht- über mittel- bis hochgradig [125].

Daten bezüglich der Zehnjahresüberlebensraten von Patienten mit Mitralklappenstenosen zeigen auf, dass das Überleben wesentlich von der zu Grunde liegenden Symptomatik abhängt. Insgesamt besteht bei unbehandeltem Vitium eine Zehnjahresüberlebensrate von circa 55 Prozent, bei asymptomatischen Patienten von mehr als 80 Prozent. Die Mortalität wird über die Folgen der Links- und später Rechtsherzinsuffizienz (circa 60 Prozent), einer systemischen Embolie (circa 25 Prozent), Lungenembolie (circa 10 Prozent) oder Infektion (circa 1 Prozent) bedingt [126, 127].

Die Öffnungsfläche der gesunden Mitralklappe beträgt im Regelfall vier bis sechs cm². Die Mitralklappenstenose ist über eine verbliebene Öffnungsfläche < zwei cm² definiert. Hieraus resultieren erhöhte Druckverhältnisse im linken Atrium. Über eine konsekutive Dehnung der muskulären Wände des linken Vorhofes wird Vorhofflimmern begünstigt.

Neben der Symptomatik und Morphologie des Patienten, welche sich in Zeichen der Links- und später Rechtsherzinsuffizienz mit konsekutiver, peripherer Zyanose und Stauungszeichen äußert, erfolgt die Diagnostik des Vitiums über Auskultation, Elektro- und Echokardiographie.

Während auskultatorisch ein betonter 1. Herzton gefolgt von einem diastolischen Decrescendo- und prä systolischen Crescendogeräusch auffällt, zeigt sich elektrokardiographisch häufig ein verbreitertes, doppelgipfliges P mitrale in den Ableitungen I, II und V1. Spätzeichen sind Vorhofflimmern und Rechtsherzhypertrophiezeichen [128].

Das führende Werkzeug zur Diagnosestellung stellt die Echokardiographie dar, welche über Visualisierung der Morphologie, Messungen von Druckverhältnissen, Flussbeschleunigungsphänomenen, Klappenöffnungsfläche, links- und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion sowie Vermessung der Herzhöhlen, Aussagen über Schweregrad und Pathomechanismus zulässt.

Medikamentös steht mit der Herzinsuffizienztherapie, bestehend aus Betablockade, weitgefächerter Diuretikatherapie sowie frequenz- und rhythmuskontrollierender Therapie, nebst oraler Antikoagulation im Falle von

Vorhofflimmern, ein begrenztes, therapeutisches Spektrum zur Verfügung. Nachdem die medikamentös-konservative Therapie bei diesem Krankheitsbild deutliche Limitationen aufweist, da derzeit keine ursächliche Behandlung möglich ist, sollte eine frühzeitige, elektive Operation ins Auge gefasst werden. Der Zeitpunkt für die Notwendigkeit einer Mitralrekonstruktion richtet sich im Wesentlichen nach der den Patienten limitierenden Symptomatik, welche am Besten durch die Einteilung der New York Heart Association in NYHA I-IV erfolgen kann. Demzufolge ist eine Indikation ab NYHA-Stadium III, sich progredient verschlechternder, kardialer Auswurfleistung und stattgehabten, thrombembolischen Ereignissen trotz Antikoagulation, gegeben [129].

1.2.3. Mitralinsuffizienz

Dieses Vitium resultiert aus einer Schlussunfähigkeit der beiden Mitralsegel, welche pathologischen Veränderungen des Mitralklappenannulus, der Sehnenfäden, der Segel selbst, der Papillarmuskeln oder des linken Ventrikels geschuldet sein kann [130].

Neben der häufigsten Ursache, dem Mitralklappenprolaps, besteht mit Kardiomyopathien jeglicher Genese, postrheumatischer Klappendegeneration, degenerativ-kalzifizierenden Prozessen, Endokarditiden und idiopathischen Chordaerupturen ein mannigfaltiges Spektrum möglicher Kausalitäten [131, 132, 133, 134].

Der Mitralklappenprolaps unterliegt einem autosomal-dominanten Erbgang und betrifft häufiger Frauen als Männer mit einer Inzidenz von zwei bis sechs Prozent und ist mit myxomatösen Erkrankungen wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom vergesellschaftet, ohne dass ein Defekt an für Kollagene kodierenden Genen nachgewiesen werden konnte [135].

Als Folge meist ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathien tritt häufig eine sekundäre Dilatation des Anulus über eine Dilatation des linken Ventrikels auf, welche bei erhaltener Klappenanatomie- und beweglichkeit zu einem oft zentralen Insuffizienzjet bei mangelhafter Koaptation führt.

Der Prolaps eines Segels kann aus dilatierten Chordae tendineae, deren idiopathischem Abriss oder als Folge einer Myokardischämie auf dem Boden einer koronaren Herzkrankung resultieren.

Rheumatische Klappendegenerationen, wie ischämische und dilatative Kardiomyopathien, gehen mit einer Einschränkung der Klappenmobilität einher [136, 137, 138].

Diese pathophysiologische Betrachtung fußt auf der Einteilung der Klappenbeweglichkeit nach Carpentier (siehe Abbildung 9).

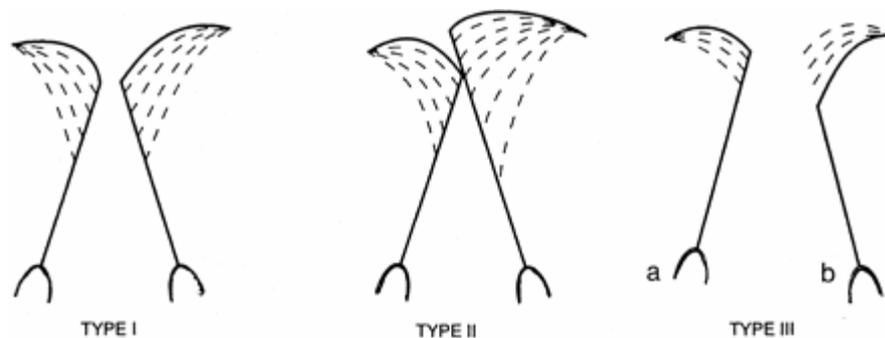


Abb. 9: Carpentier's funktionelle Klassifikation der Klappenbeweglichkeit
Typ I = normale Klappenbeweglichkeit, Typ II = Mitralklappenregurgitation durch einen Segelprolaps, Typ III = begrenzte Klappenbeweglichkeit: a) während der Diastole; b) während der Systole [139]

Ungeachtet des Pathomechanismus resultiert aus einer Mitralinsuffizienz ein systolischer Blutfluß, welcher nicht nur aus dem linken Ventrikel in Richtung Aorta sondern auch retrograd in das linke Atrium gerichtet ist. Dies führt über Veränderungen der Druckverhältnisse zu einer erhöhten Wandspannung des Vorhofes, zu dessen Dialtation mit bereits beschriebenem Arrhythmiepotential und dessen Folgen, zur Lungenvenenabflussbehinderung und pulmonalen Stauung bis hin zur sekundären Rechtsherzinsuffizienz über eine pulmonale Hypertonie [140].

Auskultatorisch imponiert im Wesentlichen ein leiser, erster Herzton gefolgt von einem bandförmigen, hochfrequenten Systolikum, gegebenenfalls mit Crescendoverlauf, welches in Linksseitenlage über der Herzspitze am besten zu hören ist und sich in die Axilla fortleitet [141]. Weitere Differenzierungen sind für die klinische Praxis nicht praktikabel.

Die elektrokardiographischen Zeichen sind weitgehend unspezifisch. So findet sich nebst einem P sinistrotatriale gehäuft eine ventrikuläre Extrasystolie und eine Arrhythmia absoluta.

Das wichtigste, diagnostische Werkzeug ist analog zur Diagnostik der Mitralstenose auch hier die Echokardiographie, insbesondere von transösophageal, so dass diese bereits regelhaft Einzug in den gängigen intraoperativen Prozess dieser Vitien gefunden hat [142].

Wie auch bei der Mitralstenose besteht für die Insuffizienz keine ursächliche, medikamentöse Therapie. Diese wird lediglich zur Symptomkontrolle und Herzentlastung mittels der bei der Herzinsuffizienztherapie gängigen Medikamenten durchgeführt.

Der einzig kausale Therapieansatz ist der chirurgische mittels Mitralklappenersatz oder besser –rekonstruktion. Hierbei steht die Symptomatik des Patienten im Vordergrund, um den optimalen Operationszeitpunkt zu eruieren. So besteht eine Indikation ab NYHA Stadium III.

Beim asymptomatischen Patienten ist – gemäß europäischen Leitlinien – eine Operation bei Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Dilatation des linken Ventrikels $>45\text{mm}$ indiziert [143]. Erweiterte Indikationen bestehen für Patienten mit pulmonalem Hypertonus und Arrhythmia absoluta.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und ohne Dilatation des linken Ventrikels die besten postoperativen Ergebnisse hinsichtlich Morbidität und Mortalität aufweisen [144]. Im Jahr 2007 konnte erstmals in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie gezeigt werden, dass bei bestehendem, permanentem valvulärem Vorhofflimmern die Kombination aus Mitralklappenchirurgie und epikardialer Kryoablation deutlich bessere rhythmologische Ergebnisse im Hinblick auf die Wiederherstellung und den

Erhalt eines Sinusrhythmus erzielte, als die alleinige Mitralklappenchirurgie [145].

1.3. Minimalinvasive Chirurgie der Mitralklappe

Im Jahre 1923 wurde der erste mitralchirurgische Eingriff an einer Mitralstenose mittels transvalvulärer Ventrikulotomie nach Sternotomie in tiefer Hypothermie durchgeführt [146]. Erst durch die Erfindung der Herzlungenmaschine durch John Gibbon im Jahre 1953 eröffnete sich die Möglichkeit unter direkter Sicht auf die Mitralklappe zu operieren [147]. Die mediane Sternotomie als Zugangsweg jeglicher Mitralklappenfehlfunktionen stellte bis zum Beginn der 90er Jahre den Standard dar. Nicht zuletzt unter ökonomischen Gesichtspunkten entwickelte sich aus der Intention, ein kleineres Zugangstrauma zu verursachen, Morbidität und Mortalität hierdurch zu senken, die Genesung zu beschleunigen und den postoperativen Krankenhausaufenthalt zu verkürzen, der Ansatz der minimalinvasiven Chirurgie im Jahre 1996 [148].

Heutzutage stellt sie in Referenzzentren den Standardzugang dar.

Unter rechtsseitiger Oberkörperhochlagerung und Anschluß an die Herzlungenmaschine über die Leistengefäße erfolgt ein circa fünf Zentimeter langer Schnitt in der rechten, medioaxillären Linie in der submammären Falte auf Höhe des vierten Intercostalraumes (siehe Abbildung 10). Zusätzlich sind zwei kleine Inzisionen zum Anbringen der Videoptik und zum Einführen der Aortenklemme (Chitwoodklemme) erforderlich. Unter CO₂-Insufflation erfolgt die weitere Präparation bei entlüftetem, rechtem Lungenflügel entlang der Pleura. Das Perikard wird unter Schonung des Nervus phrenicus drei Zentimeter vor und parallel zu diesem auf einer Länge von drei Zentimetern inzidiert. Nach Aortenklemmung und Eintritt des Herzstillstandes wird der Vorhof oberhalb der rechten Lungenvenen eröffnet. Aus diesem Zugang resultiert eine direkte Sicht auf die Strukturen der Mitralklappe von linksatrial unter Kardioplegie [149].

Auf eine Rekonstruktion folgt die Prüfung der Dichtigkeit der Klappe mittels Wasserprobe und die Entlüftung der kardialen Strukturen unter echokardiographischer Kontrolle. Auf Grund der anspruchsvolleren Technik ist

zumindest beim Einführen der Methode eine vergleichsweise, längere Operationszeit zu erwarten.

Da sich das Operationsfeld im Vergleich deutlich kleiner darstellt, müssen zusätzliche Möglichkeiten der Visualisierung und des Monitorings genutzt werden. Nebst der Begutachtung des Operationsergebnisses kommt der transösophagealen Echokardiographie bei der Detektion von Thromben und Luftemboliequellen intraoperativ ein hoher Stellenwert zu [150].

Aus Metaanalysen über einen Zeitraum von zehn Jahren konnte retrospektiv für die rechtslaterale Minithorakotomie gezeigt werden, dass trotz verlängerter Aortenklemmzeiten mit verlängertem, kardiopulmonalem Umgehungskreislauf die perioperative Mortalität, Morbidität und die Nachblutungsrate geringer sowie die Krankenhausliegezeit kürzer sind [151].

Für Reoperationen nach vorangegangener Sternotomie ergaben sich im Vergleich zu einer erneuten Sternotomie für die minimalinvasive Chirurgie ein besseres Ergebnis hinsichtlich Übersichtlichkeit des Operationsfeldes, perioperativer Mortalität, Blutungen und benötigter Transfusionsmenge. Dies ist vornehmlich der bestehenden Bridenbildung nach Ersteingriff geschuldet [152].

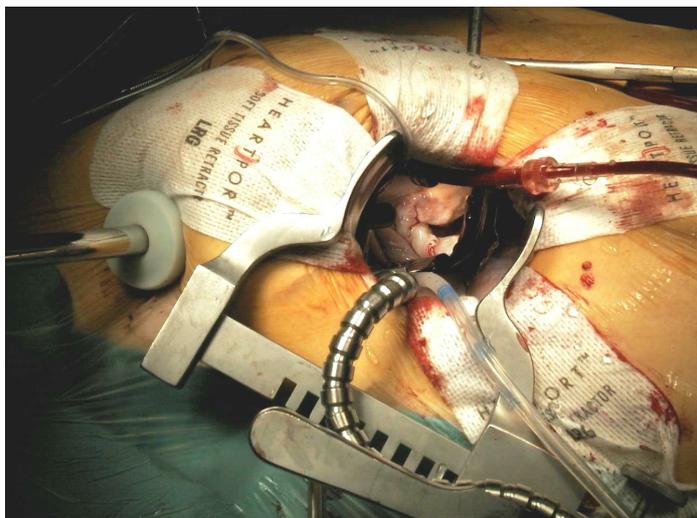


Abb. 10: rechtslaterale Minithorakotomie von ca. 4-5cm Länge
Sana Herzchirurgie 2013

1.4. Rekonstruktionstechniken an der Mitralklappe

Neben dem mechanischen und biologischen Mitralklappenersatz als kausale Therapie von Mitralklappenpathologien haben sich zunehmend diverse Rekonstruktionstechniken bewährt.

Im Vergleich zu rekonstruktiven Methoden weisen Ersatzverfahren deutlich schlechtere, hämodynamische Eigenschaften auf, welche aus einer relativen Mitralstenose durch eine kleinere Klappenöffnungsfläche der Prothesen resultieren. Durch erhöhte thrombembolische Komplikationen, erhöhte Blutungsraten auf Grund notwendiger Antikoagulation bei mechanischen Klappen, eine erhöhte Rate an komplizierten Endokarditiden und degeneratives Versagen, zieht man die rekonstruktiven Ansätze, wann immer möglich, vor [153].

Zudem kann über einen Erhalt des subvalvulären Apparates und der ursprünglichen Geometrie der linken Kammer eine bessere postoperative, linksventrikuläre Pumpfunktion gewährleistet werden.

Ziel der Rekostruktion ist in jedem Falle eine Restitution der anatomisch korrekten Klappenbeweglichkeit mit ausreichender Koaptationsfläche beider Segel in einer Ebene mit dem Mitralklappenannulus. Zusätzlich muss eine Wiederherstellung und Stabilisierung des Anulus erfolgen, was über offene, geschlossene oder nachträglich verformbare Anuloplastieringe erfolgt [154].

Mittels einer im Jahre 2007 veröffentlichten Studie an einem pathomechanisch heterogenen Patientenkollektiv von 1339 Patienten konnte, bei einer Auswertung von 200 Patientendaten mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 82,6 Prozent und einer Reoperationsfreiheit von 96,3 Prozent für minimalinvasive Rekonstruktionstechniken der Mitralklappe im Allgemeinen, eine geringe Morbidität und Mortalität bestätigt werden [155].

Im Folgenden werden die gängigen Techniken zur Rekonstruktion bei diversen Pathomechanismen beschrieben.

1.4.1 Offene Kommissurotomie

Hierbei besteht eine Mitralstenose auf Grund kommissuraler Verschmelzung der Segel. Von zentral wird diese unter Zuhilfenahme eines Skalpell in Richtung Mitralklappenannulus aufwärts entlang der Kommissur gespalten [156].

1.4.2 Quadranguläre Resektion mit Anuloplastierung

Bei Vorliegen eines vorwiegend im P 2 Segment zu findenden Prolapses des posterioren Mitralsegels bedient man sich am häufigsten dieser Technik. Es wird ein künstlicher Defekt geschaffen, indem der Prolaps beidseitig gekennzeichnet und entfernt wird. Die beiden Schnittkanten werden ansatzlos miteinander vernäht, wobei Spannungen im Gewebe zu vermeiden sind. Additiv wird ein Anuloplastierung zur Stabilisierung des Anulus positioniert (siehe Abbildung 11).

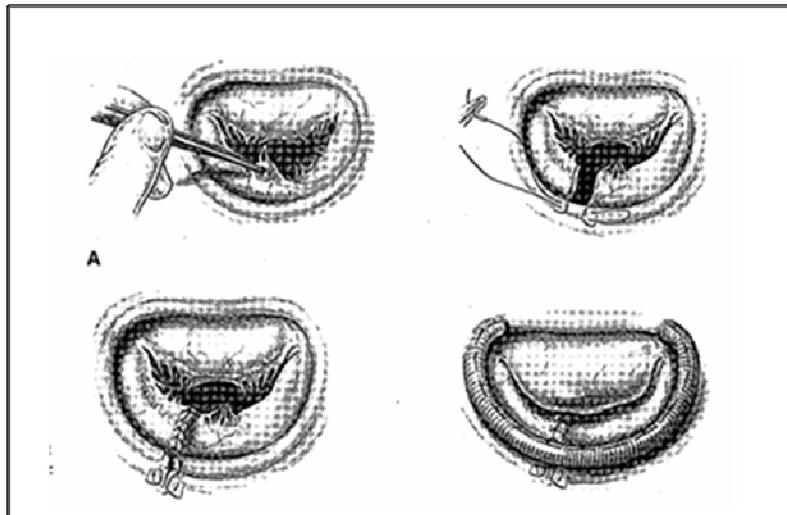


Abb. 11: Quadranguläre Resektion des posterioren Segels mit Annuloplastie-Ring nach Lawrence und Edmunds

1.4.3 Sliding leaflet Technik mit Anuloplastierung

Hierbei handelt es sich um eine Rekonstruktionstechnik, welche ein Prolabieren des anterioren Mitralsegels in den linksventrikulären Ausflusstrakt während der Systole, die sogenannte systolic anterior motion, vermeiden soll [157].

Ist das posteriore Segel zu groß, verschiebt sich die ursprüngliche Koaptationslinie von posterior nach anterior und das anteriore Segel kann sich während der Systole vor den Ausflusstrakt legen [158].

Übertrifft die Höhe des posterioren Segels eine Höhe von 1,5 cm kommt diese Technik in Kombination mit der quadrangulären Resektion zum Tragen.

Hierzu inzidiert man das hintere Segel ausgehend vom Resektionsrand, reseziert hier beidseitig ein keilförmiges Segment, verschiebt es und refixiert es am Anulus. Zuverlässig wird hierdurch eine Höhenreduktion des posterioren Segels erreicht, was in der Folge zu einer Verschiebung der Koaptationslinie in Richtung posterior resultiert.

Mittels Ringanuloplastie wird wiederum der Anulus stabilisiert. Letztendlich wird das anteriore Segel nicht mehr an dessen Entfaltung gehindert und prolapiert konsekutiv nicht mehr in den linksventrikulären Ausflusstrakt [159] (siehe Abbildung 12).

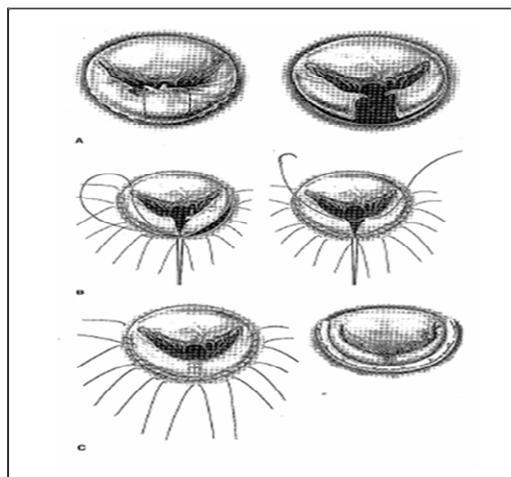


Abb. 12: Sliding leaflet-Technik nach Lawrence und Edmunds

1.4.4 Anuloplastie/ Dynamische Anuloplastie

Nahezu jede relevante Mitralklappenregurgitation führt über den systolischen Rückstrom von Blut in das linke Atrium zu dessen Dilatation. Konsekutiv erweitert sich ebenso der Mitralklappenannulus. Da dieser im Bereich des anterioren Segels in das kollagene Herzskelett übergeht, findet die Dehnung überwiegend im Bereich des Ansatzes des posterioren Segels statt. In der Folge nimmt die Koaptationszone der Segelklappen ab und die Regurgitation nimmt weiter zu. Mittels zirkulärer Vernähung des Anuloplastierendes wird der erweiterte Anulus in seinem ursprünglichen, antero-posterioren sowie transversalen Durchmesser, zugleich hierdurch auch die Koaptationsfläche der Segel, wiederhergestellt, stabilisiert und das posteriore Segel funktionell gerafft [160]. Hierbei stehen diverse Modelle von Anuloplastierungen zur Verfügung. Die Größe des anterioren Mitralsegels dient dabei als Richtwert für die Ausmessung des Anuloplastierendes. Diese sind flexibel, verwindungssteif, ringförmig geschlossen oder partiell offen verfügbar. Neuerdings besteht die Möglichkeit einen mittels Hochfrequenzenergie nachträglich im septal-lateralen Durchmesser verformbaren Anuloplastierung zu verwenden. Dieser kann direkt intraoperativ, z.B. nach nicht zufriedenstellender Wasserprobe, oder postoperativ über eine Mini-OP, unter echokardiographischer Kontrolle über ein subkutan gelegtes Kabel zur Verkleinerung der Mitralregurgitation, aktiviert werden.

1.4.5 Kalzifizierter Anulus

Eine Verkalkung des posterioren Mitralklappenringes kann häufig an degenerativ veränderten Mitralklappen gesehen werden. Zur stabilen Nahtfixierung eines Anuloplastierendes ist es unabdingbar diese Kalzifikationen zu entfernen. In Abhängigkeit des Operationssitus kann entweder eine Entkalkung des Anulus ausreichen oder eine Entfernung von Teilstrukturen oder des gesamten Verkalkungsagglomerates notwendig werden [161].

Kommt es durch die Resektion zu einer Ausdünnung der Gewebestrukturen und in deren Folge zu einer atrioventrikulären Dissektion als mögliche

Komplikation dieses Verfahrens, wird eine Defektdeckung mittels Perikardplastik erforderlich.

1.4.6 Alfieri “edge-to-edge” Plastik

Besteht am anterioren Segel ein Prolaps, welcher auf Grund eines stark verkalkten, posterioren Segels nicht mittels Sehnenfadentransfer rekonstruierbar erscheint, so kommt diese Technik zum Tragen. Man fixiert hierbei das freie Ende eines Segmentes des posterioren Segels, meist P 2, am freien Ende des prolabierten Segmentes des anterioren Segels, meist A 2 [162].

Dabei besteht jedoch die Gefahr durch die Einschränkung der Klappenbeweglichkeit in beide Flußrichtungen eine Mitralstenose zu verursachen.

1.4.7 Rekonstruktion des anterioren Mitralsegels

Um einen Prolaps des anterioren Segels zu rekonstruieren, kann man sich der Technik des Sehnenfadentransfers, des Sehnenfadenersatzes oder der Sehnenfadenverkürzung bedienen.

Beim Transfer eines Sehnenfadens rezensiert man aus dem posterioren Segel ein entbehrliches Teilstück, an welchem sich ein geeigneter Sehnenfaden befindet. Dieses Teilstück wird mit dem prolabierten, anterioren Segment vernäht, womit der neu eingebrachte Sehnenfaden den Prolaps verhindert.

Den Chordatransfer vom posterioren zum anterioren Mitralsegel verdeutlicht Abbildung 13.

Mittels quadrangulärer Resektion wird der Defekt im posterioren Segel gedeckt. Alternativ kann auch ein sekundärer Sehnenfaden des anterioren Segels genutzt werden. Ein Zurechtschneiden des Sehnenfadens auf die richtige Länge ist durch Verwendung der physiologisch vorhandenen Fäden mit bereits präexistent korrekter Länge nicht notwendig.

Beim Sehnenfadenersatz verwendet man als Material expandiertes Polytetrafluorethylen, besser bekannt unter dem Handelsnamen GoreTex. Diese Kunstfäden ähneln, auf Grund ihrer niedrigen Thrombogenität und ihrer elastischen Eigenschaften, am ehesten dem physiologischen Vorbild.

Man verbindet mit dem expandierten Polytetrafluorethylenfaden kurativ den Papillarmuskel mit dem freien Ende des prolabierte anterieuren Segmentes [163].

Bei Vorliegen eines verlängerten Sehnenfadens kommt das Verfahren der Sehnenfadenverkürzung zur Anwendung. Heutzutage wird eine Technik genutzt, bei welcher der zu lange Faden, mittels seitlicher Fixierung am Papillarmuskel, auf die richtige Länge justiert wird [164].

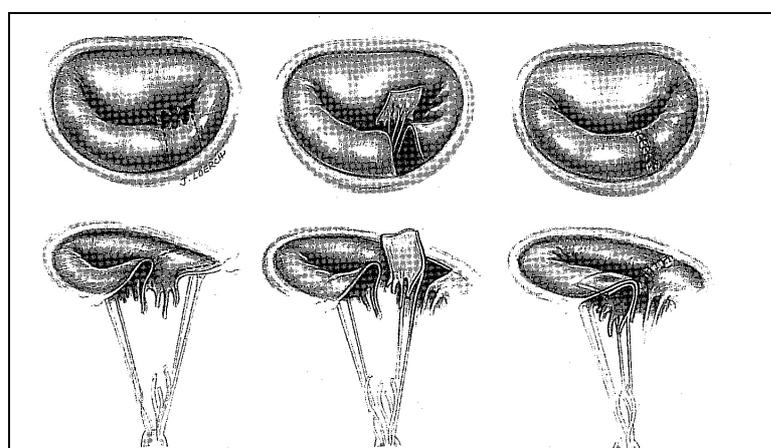


Abb. 13: Chordatransfer vom posterioren zum anterioren Mitralsegel nach Lawrence und Edmunds

1.4.8 Loop-Technik

Dieses Verfahren wurde entwickelt, um beim Einsatz expandierter Polytetrafluorethylenfäden der Problematik derer Fixierung, mittels Knoten in der richtigen Fadenlänge, gerecht zu werden.

Über die Länge des Fadens entscheidet sich die korrekte Rekonstruktion der Segelklappenkoaptation. Mittels einer speziellen Schieblehre oder echokardiographisch wird die Distanz zwischen dem freien Ende eines dem Prolaps benachbarten, nicht prolabierte Segelsegmentes und dem Papillarmuskel vermessen. Eine Schlaufe aus Kunstfaden mit der doppelten

Länge der vorher gemessenen Distanz wird auf einem Filzplättchen fixiert (siehe Abbildung 14).

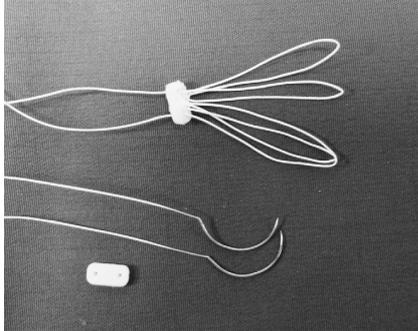


Abb. 14: Vorgefertigter Gore-Tex Loop

Diese Schlaufe wird unter Zuhilfenahme eines weiteren Filzplättchens in einer anterior-posterior Nahttechnik am Papillarmuskel fixiert. Mit einem separaten Faden wird die Schlaufe aufgenommen und am prolabierten Mitralsegel fixiert (siehe Abbildung 15).

Für diese Technik konnten Ergebnisse einer niedrigen Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden, welche bisherigen Standardverfahren, wie der Resektion des posterioren Segels, ebenbürtig sind [165, 166].

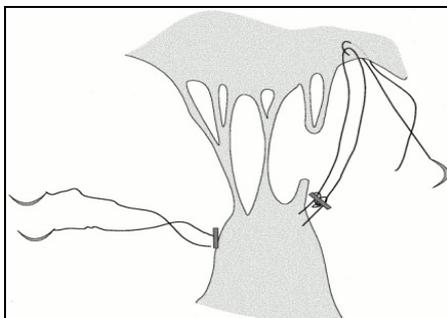


Abb. 15: Fixierung des "Loops" am Papillarmuskel/prolabierten Mitralsegel

1.5. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Analyse zu ermitteln, welches kryoablative Verfahren, anhand der Auswertung von Langzeitelektrokardiogrammen, ein besseres, rhythmologisches Langzeitergebnis liefert. Einander gegenübergestellt werden zwei Patientenkollektive, welche auf Grund von valvulärem Vorhofflimmern, bei bestehender Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion, durch einen minimalinvasiven, videoassistierten, chirurgischen Eingriff behandelt werden. Ergänzend zur Klappenrekonstruktion wurden entweder mittels argongas- oder distickstoffmonoxidbasierter Kryoablationssonde lineare Läsionen im Sinne einer Cox-Maze IV Prozedur gesetzt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 120 Patienten, welche präoperativ unter paroxysmale, persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern litten, in einem Zeitraum von Februar 2009 bis Juli 2013 erhoben. Diese Patienten wurden in der Sana Herzchirurgie Stuttgart einer minimalinvasiven Mitralklappenrekonstruktion mit endokardialer Kryoablation im Sinne einer Cox-Maze-IV-Prozedur unterzogen (s. Abb 3). Die Operationen fanden zwischen Februar 2009 und Juli 2012 statt. Sie wurden von drei verschiedenen Operateuren durchgeführt. 50 Prozent des Kollektives wurden mittels Distickstoffmonoxid über die cryoICE® Sonde der Firma AtriCure, 50 Prozent mittels Argongas über die Cardioblate® CryoFlex™ 10-S Sonde der Firma Medtronic am kardioplegen Herzen ablatiert.

Insgesamt wurde die MKR inklusive Kryoablation bei allen Patienten (100 Prozent, n=120) vollendet.

Die Operationen fanden elektiv statt. Lediglich ein Patient musste notfallmäßig operiert werden.

Bei 20 Prozent (n=24) des Kollektives wurde intraoperativ ein persistierendes foramen ovale bzw. ein atrialer Septumdefekt verschlossen.

Bei 93 Prozent (n=111) der Patienten wurde eine Vorhofexklusion, bei 2,5 Prozent (n=3) eine Vorhofreduktionsplastik durchgeführt.

Bei einem Patienten wurde zusätzlich ein Vorhofmyxom entfernt.

2.1.1. Demographische Eigenschaften

Von den analysierten 120 Patienten sind 65 Prozent (n=78) männlich und 35 Prozent (n=42) weiblich. Das Alter der Patienten lag am Tag der Rekonstruktion im Median bei 68 ± 10 Jahren. Die Patienten wogen im Mittel 79 ± 14 kg.

Die prä- und unmittelbar postoperative, linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde nicht erhoben.

2.1.2. Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Bei allen Patienten (n=120) lag ein valvuläres Vorhofflimmern unterschiedlicher Klassifikation vor. So litten 40 Prozent (n=48) der Patienten präoperativ an paroxysmalem, 33 Prozent (n=40) des Kollektives an persistierendem, 27 Prozent (n=32) an langanhaltend persistierendem valvulärem Vorhofflimmern. Hierbei existierte bezüglich der Verteilung der zugrunde liegenden Art des Vorhofflimmerns in den beiden, untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,712$).

Die präoperative Vorhofgröße lag im Median bei 52 ± 8 mm ohne signifikanten Unterschied in der Verteilung in beiden Gruppen ($p=0,691$).

Präoperativ klagten 49 Prozent (n=59) der Patienten über eine Belastungsdyspnoe NYHA III, 34 Prozent (n=42) über NYHA II, 17 Prozent (n=20) der Patienten gaben NYHA I an. Im Mittel lag der präoperative NYHA-Status bei $2,342 \pm 0,7$ Punkten.

2,5 Prozent (n=3) des Kollektives war bereits einmalig, kardial voroperiert worden.

12 Prozent (n=14) des Patientengutes leidet unter Diabetes mellitus Typ II.

Bei 48 Prozent (n=57) der Patienten liegt ein pulmonaler Hypertonus vor.

Von einer arteriellen Hypertonie sind 73 Prozent (n=88) der Individuen betroffen.

In 32 Prozent (n=38) der Fälle liegt eine Hyperlipoproteinämie vor.

10 Prozent (n=12) des Kollektives war bereits präoperativ schrittmacherpflichtig.

Insgesamt war keine unmittelbar intra- oder postoperative Neuversorgung (bis zur Entlassung) mittels Schrittmacher erforderlich.

Wesentliche, demographische Eigenschaften, Grunderkrankungen und Risikofaktoren werden in Tabelle 1 dargestellt.

<u>Eigenschaften:</u>	<u>n=120</u>	<u>Gruppe I (n=60)</u>	<u>Gruppe II (n=60)</u>	<u>p-Wert</u>
Alter (a)	68 ±10	68	67	0,695
Männliches Geschlecht	n=78 (40%)	n=38	n=40	0,705
VHF-Klassifikation				0,712
- paroxysmal	n=48 (40%)	n=25	n=23	
- persistierend	n=40 (33%)	n=22	n=18	
- langanhaltend-persistierend	n=32 (27%)	n=13	n=19	
Arterieller Hypertonus	n=88 (73%)	n=41	n=47	0,219
Diabetes mellitus	n=14 (12%)	n=6	n=8	0,573
Verschuß PFO/ASD	n=24 (20%)	n=12	n=12	1
LAA Verschuß	n=111 (93%)	n=58	n=53	0,084

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Die Daten sind als Anzahl oder im Median dargestellt (± Standardabweichung).

a = Jahre, PFO = Persistierendes Foramen Ovale, ASD = Atrialer Septumdefekt, LAA = Linkes Vorhofohr.

Gruppe I = cryoICE[®] Ablationskatheter (Atricure), Group II = Cardioblate[®] CryoFlexTM Ablationskatheter (Medtronic)

Sana Herzchirurgie 2014

2.1.3. Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der Studie wurden im Hinblick auf die individuelle Medikation lediglich Antikoagulanzen und Antiarrhythmika erfasst.

Gemäß ihrer nicht rhythmisierenden Wirkung bei atrialen Tachykardien wurde eine Medikation mittels Betablockade nicht berücksichtigt.

97 Prozent (n=116) des Kollektives wurde postoperativ antikoaguliert.

16 Prozent (n=19) der Patienten entwickelten postoperativ ein Vorhofflimmerrezidiv und erhielten konsekutiv zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle Amiodarone.

2.1.4. Peri- und unmittelbar postoperative Erhebungen

Die intraoperative Ischämiezeit betrug in der Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe im Mittel 97 Minuten, in der AtriCure-Gruppe 111 Minuten und war im Mittel in der AtriCure-Gruppe um 14 Minuten länger. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-value von 0,02 als signifikant.

Unmittelbar postoperativ wurde bei 98 Prozent (n=117) der Patienten ein Sinusrhythmus abgeleitet.

Während des postoperativen, stationären Verlaufes wurde bei 48 Prozent (n=58) der Patienten ein Rezidiv eines Vorhofflimmerns oder -flatterns detektiert. 16 Prozent (n=19) der Patienten wurden konsekutiv mindestens einmalig einer elektrischen, mittels Amiodarone medikamentös flankierten, Kardioversion unterzogen.

Bei Entlassung herrschte in 80 Prozent (n=96) der Fälle ein Sinusrhythmus, in 0,8 Prozent (n=1) Vorhofflattern, sowie in 19,2 Prozent (n=23) Vorhofflimmern vor.

Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung des Rhythmusverlustes im Sinusrhythmus bei Entlassung in den beiden untersuchten Gruppen (p=1).

Zum Entlasszeitpunkt wurden 97% der Patienten (n=116) oral antikoaguliert.

Bei 6% der Patienten (n=7) wurde ein passageres, peripheres neurologisches Defizit dokumentiert, welches sich bei jeweils blander kranialer Computertomographie, als lagerungs- oder intubationsbedingt hinreichend erklärt fand. Bei Entlassung bestand bei keinem der Patienten ein persistierendes neurologisches Defizit.

Im Mittel wurden die Patienten am 10. ± 5. postoperativen Tag entlassen.

Wesentliche, unmittelbar peri- und postoperative Erhebungen werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Variablen	n=120	Gruppe I (n=60)	Gruppe II (n=60)	p-Wert
Ischämiezeit (min)	104 min	111 min	97 min	0,02
SR post operationem	n=117 (98%)	n=58	n=59	1
Vorhofflimmerrezidiv	n=58 (48%)	n=29	n=29	1
SR bei Entlassung	n=96 (80%)	n=50	n=46	0,366
Amiodarone	n=19 (16%)	n=9	n=10	0,805
Antikoagulation	n=116 (97%)	n=59	n=57	0,313
Hospitalisationsdauer (d)	10 ± 5	10	10	0,403
Vorhofgröße (mm)	47 ± 8	46	48	0,589
Sterblichkeit	n=0	n=0	n=0	
Apoplex	n=0	n=0	n=0	

Tabelle 2: Peri- und unmittelbar postoperative Ergebnisse
 Die Daten sind als Anzahl oder Mittelwert dargestellt (\pm Standardabweichung).
 SR = Sinusrhythmus
 Gruppe I = cryoICE[®] N₂O-Ablationskatheter (Atricure),
 Group II = Cardioblate[®] CryoFlexTM Ar-Ablationskatheter (Medtronic)
 Sana Herzchirurgie 2014

2.2. Das Elektrokardiogramm

Zur Auswertung kamen alle im Rahmen des Follow-ups eingereichten und erhobenen EKGs. Hierunter wurden Langzeit-EKGs, 12-Kanal-EKGs, Belastungs-EKGs, Auswertungen während Stress-MRTs, Schrittmacher-auslesungen und stationäre Monitorüberwachungen subsummiert. Insgesamt wurden 89 LZ-EKGs, 192 12-Kanal-EKGs, 53 Belastungs-EKGs, 3 Stress MRTs, 13 Schrittmacherauslesungen und 2 stationäre Monitorüberwachungen ausgewertet. Das erklärte Ziel der Auswertung von mindestens einem Langzeit-EKG im Verlauf wurde bei 55 Prozent (n=58) der ausgewerteten Patienten erreicht. Der kürzeste erfasste Zeitraum bei den Langzeit-EKGs beträgt 12 Stunden, der längste 168 Stunden.

Von 88,3 Prozent (n=106) des ursprünglichen Kollektives von 120 Patienten wurde im Verlauf mindestens ein 12-Kanal-EKG ausgewertet.

Im Mittel wurden $19,5 \pm 18$ Stunden EKG-Aufzeichnungen pro nachverfolgtem Patienten ausgewertet. Eine Momentaufnahme mittels 12-Kanal-EKG wurde mit 0,01 Stunden gleichgesetzt.

Subjektive, anamnestische Kriterien wie z.B. Palpitationen flossen nicht in die Entscheidungsfindung des zugrunde liegenden Rhythmus ein. Anamnestische Kriterien wurden aus Arztbriefen entnommen.

2.3. Statistik

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, Kategorische Daten als Zahlen oder Prozente. Subgruppenanalysen wurden mit dem unpaired T-Test für kontinuierliche Daten und mit dem χ^2 - oder Fischer Exakt-Test für kategorische Variablen durchgeführt. Alle Berechnungen wurden mit SPSS für Windows (Version 11.0, SPSS. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Das Follow-up besteht aus 120 Patienten. Hiervon wurden jeweils 60 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern im Rahmen einer minimalinvasiven Mitralklappenrekonstruktion am kardioplegen Herzen mittels entweder Distickstoffmonoxid-Kryoablationskatheter der Firma AtriCure oder mittels Argon-Kryoablationskatheter der Firma Medtronic einer Cox-Maze IV-Prozedur unterzogen.

Es gelang von 106 Patienten postoperative, elektrokardiographische Rhythmusanalysen auszuwerten. Hiervon waren zum jeweils letzten Nachuntersuchungszeitpunkt 5 von 106 bereits verstorben.

Von diesen verstarben zwei von 5 an einem direkt kardial assoziierten Leiden.

Es fand allerdings in keinem der Fälle eine Obduktion statt, um letztlich die exakte Todesursache zu bestimmen.

Es bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Anzahl der Patienten, welche mittels 12-K-EKG nachverfolgt wurden (Gruppe I: $n=53$, Gruppe II: $n=53$; $p=1$).

Mittels Holter-EKG konnte lediglich ein Follow-up in 55 Prozent der Fälle ($n=58$) erzielt werden. Hierbei bestand mit einer Follow-up-Rate von 60 Prozent ($n=32$)

in Gruppe I (cryoICE® N₂O-Ablationskatheter der Firma Atricure) im Vergleich zu einer Follow-up-Rate von 49 Prozent (n=26) in Gruppe II (Cardioblate® CryoFlex™ Ar-Ablationskatheter der Firma Medtronic) ein signifikanter Unterschied (p=0,214).

In drei Prozent der Fälle (n=3) wurde im Follow-up-Zeitraum ein gesicherter Apoplex diagnostiziert. In sechs Prozent der Fälle (n=6) wurde der Verdacht auf eine transitorische ischämische Attacke geäußert. Weder im Falle der Apoplexes (p=0,764), noch bei dem Verdacht auf transitorische ischämische Attacken (p=0,598) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die zugrunde liegende Art des Vorhofflimmerns. So wiesen beide Gruppen ein Profil an Patienten auf, welche zu 40 Prozent an paroxysmalem und zu 60 Prozent an persistierendem bzw. langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern litten (p=0,712).

Auch im Hinblick auf die präoperativ bestehenden Dimensionen des linken Atriums bestanden bei einer Median LA Größe von 52 ± 8mm keine signifikanten Unterschiede in den beiden Populationen zueinander (p=0,691).

Postoperativ zeigten sich mit im Mittel 47 ± 8mm signifikant verkleinerte Vorhofdimensionen ohne einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Populationen (p= 0,589).

Die Patienten wurden in beiden Gruppen zu je 80 Prozent mit einem dokumentierten Sinusrhythmus postoperativ aus der Klinik entlassen.

Das Median Follow-up wies 20 ± 13 Monate auf (p=0,002).

Im Mittel konnte der NYHA-Status der Patienten von prä-auf postoperativ von 2,432 ± 0,7 Punkte auf 1,73 ± 0,6 Punkte um 0,61 Punkte gesenkt werden (p=0,029).

Hinsichtlich des präoperativen NYHA Status bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p= 0,89).

Während postoperativ 97 Prozent der Patienten oral antikoaguliert wurden, wurde im Follow-up nach 20 ± 13 Monaten lediglich eine Verordnung von oralen Antikoagulanzen bei 44 Prozent der Patienten getätigt. Hierbei kamen Marcumar und das neue orale Antikoagulanzen Rivaroxaban zum Einsatz.

Im Follow-up bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,447$).

Ursprünglich erhielten 16 Prozent ($n=19$) der Patienten zur postoperativen Rhythmusstabilisierung Amiodarone. Es wurde lediglich bei 5 Prozent ($n=5$) der Patienten Amiodarone als einziges Antiarrhythmikum im Verlauf eingesetzt.

Im postoperativen Einsatz von Antiarrhythmika bestand hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,682$). Lediglich in der Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe wurden 2 Patienten zur Bradykardisierung mittels Ivabradin behandelt.

Eine rhythmusbeeinflussende Wirkung ist im Hinblick auf Vorhofflimmern für dieses Medikament nicht bekannt.

3.1. Distickstoffmonoxid (N₂O)-Ablationsgruppe

In dieser Gruppe wurde Distickstoffmonoxid (N₂O) in Form der verformbaren cryoICE® Aluminiumeinwegsonde der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio) verwendet. Das Gewebe wurde auf bis zu - 89,5 Grad Celsius unter einfachem, atmosphärischem Druck abgekühlt.

Zum Einsatz kam entweder eine verformbare Einwegsonde oder eine unflexible, wiederaufbereitbare Sonde. Es wurde versucht transmurale Läsionen am kardioplegen Herzen binnen einer Applikationszeit von zwei Minuten zu erreichen. Dies bedeutet eine im Verhältnis zum Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Ablationskatheter längere Kühlungsphase, da die minimal mögliche Temperatur weniger tief liegt.

Die intraoperative Ischämiezeit betrug in dieser Gruppe im Mittel 111 Minuten und war somit im Mittel 14 Minuten länger als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-value von 0,02 als signifikant.

Im Follow-up konnte nach Lachgaskryoablation der NYHA Status von ursprünglich, präoperativ im Mittel $2,35 \pm 0,7$ Punkte um 0,77 Punkte auf $1,58 \pm 0,6$ Punkte signifikant gesenkt werden ($p=0,029$). Somit wurde der NYHA Status im Vergleich zur Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe im Mittel um 0,34 Punkte zusätzlich verbessert.

Nach einem Mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten bestand bei 87 Prozent der Patienten dieser Gruppe ein dokumentierter Sinusrhythmus. Der Unterschied zur Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe erwies sich mit $p=0,044$ als signifikant.

3.2. Argongas (Ar)-Ablationsgruppe

In dieser Gruppe wurde Argongas in Form der verformbaren Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Stahlsonde der Firma Medtronic (Minneapolis, MN) verwendet. Das Gewebe wurde auf bis zu $-185,7$ Grad Celsius abgekühlt. Die Kryoennergie wurde hierbei über eine verformbare Sonde oder über eine Klemme appliziert. Es wurde versucht transmurale Läsionen am kardioplegen Herzen binnen einer Applikationszeit von einer Minute zu erreichen. Dies bedeutet eine im Verhältnis zum AtriCure Ablationskatheter kürzere Kühlungsphase, da die minimal mögliche Temperatur deutlich tiefer liegt.

Die intraoperative Ischämiezeit betrug in dieser Gruppe im Mittel 97 Minuten und war somit im Mittel 14 Minuten kürzer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-value von 0,02 als signifikant.

Im Follow-up konnte nach der Argongaskryoablation der NYHA Status von ursprünglich präoperativ im Mittel $2 \frac{1}{3} \pm 0,6$ Punkte im Mittel um 0,43 Punkte auf $1,9 \pm 0,8$ Punkte signifikant gesenkt werden ($p=0,029$). Somit wurde der NYHA Status im Vergleich zur Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe verhältnismäßig geringer verbessert, um im Mittel 0,34 Punkte weniger.

Nach einem Mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten bestand bei 71 Prozent der Patienten dieser Gruppe ein dokumentierter Sinusrhythmus. Der Unterschied zur AtriCure Gruppe erwies sich mit $p=0,044$ als signifikant.

Eine Zusammenschau der Follow-up-Erhebungen beider Ablationsgruppen nach 20 ± 13 Monaten wird in Tabelle 3 dargelegt.

Variablen	n=106/120	Gruppe I (n=53/60)	Gruppe II (n=53/60)	p-Wert
Patienten im Follow-up	n=106 (88%)	n=53 (88%)	n=53 (88%)	1
Sinusrhythmus	n=83 (78%)	n=46 (87%)	n=37 (71%)	0,044
Antiarrhythmika	n=5 (5%)	n=3 (6%)	n=2 (4%)	0,682
Antikoagulation	n=47 (44%)	n=22 (42%)	n=25 (47%)	0,447
Follow-up EKG	n=106 (88%)	n=53 (100%)	n=50 (94%)	0,595
Follow-up Holter-EKG	n=58 (55%)	n=32 (60%)	n=26 (49%)	0,214
Sterblichkeit	n=5 (5%)	n=0 (0%)	n=5 (9%)	0,836
Apoplex	n=3 (3%)	n=1 (2%)	n=2 (4%)	0,764
Verdacht auf TIA	n=6 (6%)	n=4 (8%)	n=2 (4%)	0,598
NYHA-Status	1,73 ± 0,6	1,58 ± 0,6	1,9 ± 0,8	0,029

Tabelle 3: Erhebungen nach einem Follow-up von 20 ± 13 Monaten
Die Daten sind als Anzahl oder Mittelwert dargestellt (± Standardabweichung).
TIA= Transitorische ischämische Attacke, EKG= Elektrokardiogramm, NYHA= New York Heart Association
Gruppe I = cryoICE[®] N₂O-Ablationskatheter (Atricure),
Group II = Cardioblate[®] CryoFlexTM Ar-Ablationskatheter (Medtronic)
Sana Herzchirurgie 2014

4. Diskussion

Bei einem Mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten deutet der dokumentierte Rhythmuserhalt eines stabilen Sinusrhythmus von 87 Prozent in der Atricure Gruppe versus 71 Prozent in der Cardioblate[®] CryoFlexTM-Gruppe in Zusammenschau mit dem ebenfalls in der Atricure Gruppe signifikant besser gesehten NYHA Status auf ein effektiveres Kryoablationsverfahren mit Distickstoffmonoxid hin (s. Tabelle 4 und 5).

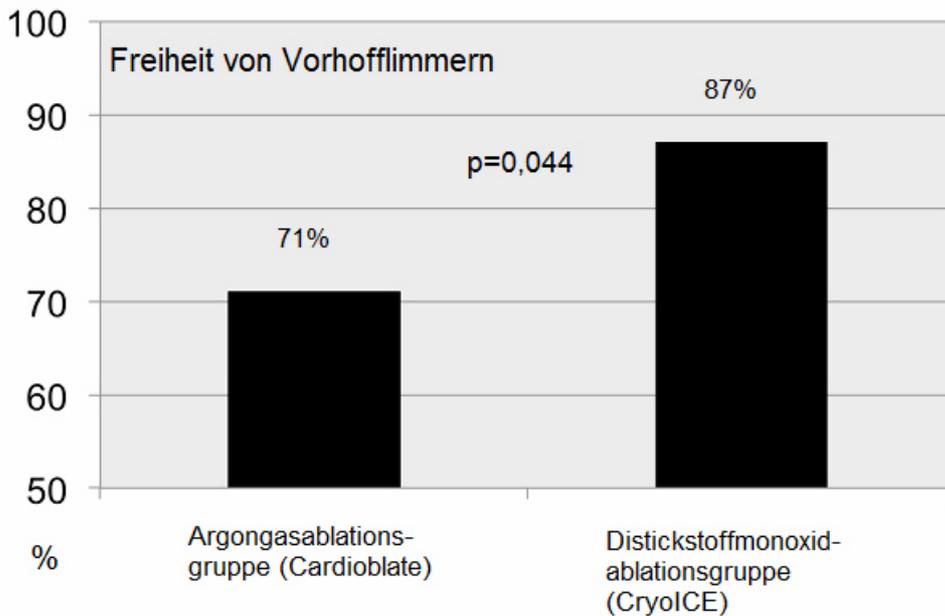


Tabelle 4: Patienten (%) frei von Vorhofflimmern nach einem mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach minimalinvasiver Mitralklappenrekonstruktion und einhergehender linksatrialer endokardialer Ablation unter Einsatz des Cardioblate®-Ablationssystems (Gruppe II) vs. CryoICE®-Ablationssystems (Gruppe I).

(p-Wert = 0,044)

Sana Herzchirurgie 2014

Ursprünglich bestand bei postoperativer Entlassung in beiden Gruppen gleichermaßen in 80 Prozent der Fälle ein dokumentierter Sinusrhythmus ($p=1$). Demzufolge verschlechterte sich im Follow-up der Rhythmus erhalt ab diesem Zeitpunkt in der Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe um 9 Prozent, während sich in der AtriCure Gruppe hingegen eine zusätzliche Konversion in den Sinusrhythmus um 7 Prozent abzeichnete. (s. Tabelle 5)

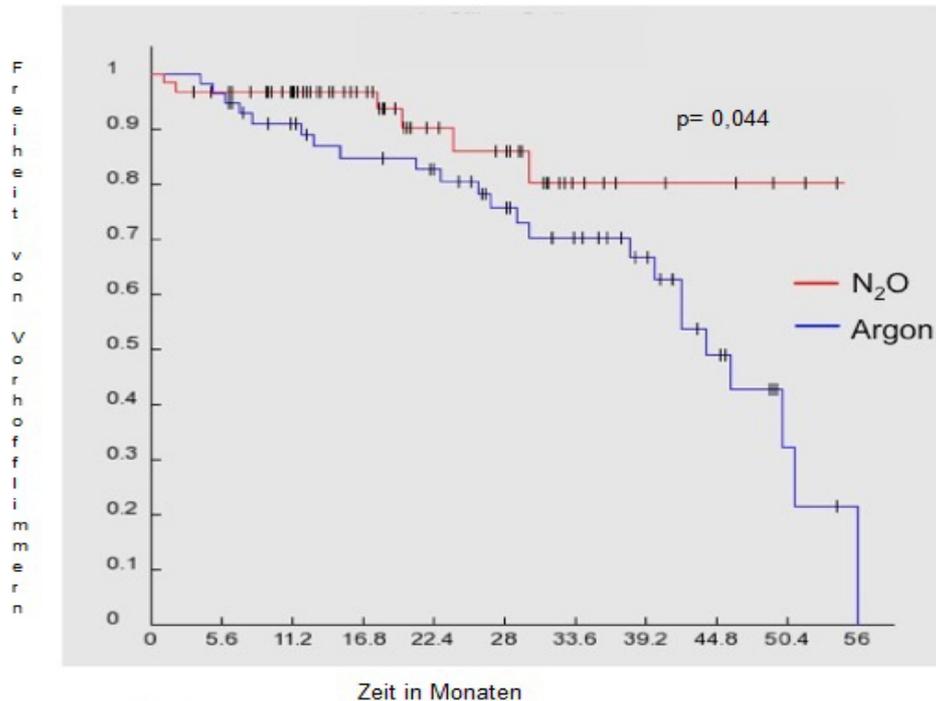


Tabelle 5: Kaplan-Meier Kurve bezüglich der Freiheit von Vorhofflimmern nach einem mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach minimalinvasiver Mitralklappenrekonstruktion und einhergehender linksatrialer endokardialer Ablation unter Einsatz des Cardioblate®-Ablationssystems (Gruppe II / Argon) vs. CryoICE®-Ablationssystems (Gruppe I / N₂O). (p-Wert = 0,044)
Sana Herzchirurgie 2014

Dieser später aufgetretene Unterschied könnte durch die sogenannte Blankingperiode erklärt sein, nach welcher frühestens drei Monate nach elektrophysiologischer Vorhofmyokard- und Pulmonalvenenostienmanipulation bzw. Cox-Maze Ablation eine sichere Aussage über die Nachhaltigkeit der Prozedur getroffen werden kann [167].

Im Vergleich zu chirurgischen Verfahren erbringen perkutane, radiofrequenzbasierte Ablationskatheter bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern nach dem Ersteingriff Erfolgsraten von lediglich 40 - 70 Prozent

nach einer Blankingperiode von zwei Monaten [168]. Valvulär bedingtes Vorhofflimmern, wie in dieser Studie zugrunde liegend, kann durch eine einmalige, herkömmliche, rein perkutane Radiofrequenzablation faktisch nicht zielführend durchgeführt werden. Natürlich begründet sich dies auch in dem weiter bestehenden Triggermechanismus der permanenten, systolischen, linksatrialen Überdehnung über den Regurgitationsfluß über die Mitralklappe [169].

Obwohl die Ischämiezeit in der AtriCure Gruppe signifikant länger war als in der Cardioblate® CryoFlex™-Gruppe war dies nicht mit einem für den Patienten schlechteren Outcome verbunden, sowohl die Morbidität als auch die Mortalität betreffend.

Die Vorhofdimensionen zeigten sich in beiden Gruppen gleichermaßen – im Sinne einer Volumenreduktion, von im Mittel 52 ± 8 mm präoperativ auf 47 ± 8 mm postoperativ – verbessert. Weder prä- noch postoperativ bestand ein signifikanter Unterschied der Vorhofdimensionen zwischen beiden Gruppen. Hieraus lässt sich folgern, dass das verbesserte, rhythmologische Outcome der Atricure Gruppe nicht etwa auf eine eventuell rhythmologisch vorteilhafte Vorhofgrößenreduktion, sondern tatsächlich auf die kryoablativ gesetzten Isolationslinien zurückzuführen ist.

Wobei das Vorherrschen eines Vorhofflimmerns im Gegensatz zu einem bestehenden Sinusrhythmus auf lange Sicht zu einer weiteren Dilatation des LA führen müsste [170, 171], sodass, in der hinsichtlich Rhythmuserhalt unterlegen Gruppe, im Mittel größere, linksatriale Volumina zu erwarten wären. Möglicherweise ist dieser Effekt nach chirurgischer Intervention vernachlässigbar oder die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz um bereits derartige Effekte zu beobachten.

Nach bisherigen Studien hätte man erwarten können, dass ein schnelleres Erreichen tieferer Temperaturen in der Kryoablation zu besseren Langzeitresultaten über den zu erwartenden, besseren Erhalt der Integrität des Gewebes führt. Diesem theoretischen Konzept kommt der Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Ablationskatheter mit einer Minimaltemperatur von $-185,7$ Grad Celsius deutlich näher als der AtriCure Ablationskatheter, welcher nur auf

bis zu - 89,5 Grad Celsius abzukühlen vermag. Dennoch schneidet der AtriCure Ablationskatheter besser ab. Mögliche Gründe hierfür liegen eventuell in der Materialbeschaffenheit und somit der Kälteleitfähigkeit der Sonden. So besteht die Lachgasablationssonde aus Aluminium, wohingegen die Argongasablationssonde aus Stahl gefertigt ist. Aluminium besitzt eine zwölfmal bessere Leitfähigkeit als Stahl und gewährleistet somit einen effektiveren Energieentzug aus dem Gewebe. Hierdurch werden trotz einer weniger tiefen, möglichen Minimaltemperatur des Lachgaskatheters dennoch schneller tiefe Temperaturen erzielt, was eine bessere Grundlage zur Erlangung von Transmuralität der Läsionen darstellt. Zusätzlich benötigt der Argongasablationskatheter eine längere Auftauphase, wodurch ebenso ein weniger ausgeprägter thermischer Effekt auf das Gewebe resultieren kann. Ein weiterer Nachteil kann durch die Beeinträchtigung der tatsächlichen Aufnahme der Kryoenergie im Gewebe, z.B. durch Anlagerung gefrorener Extrazellulärflüssigkeit an die Kryosonde entstehen. Hierdurch wird die Erreichbarkeit von Transmuralität beim Setzen der Läsionen gefährdet [172].

4.1. Limitation der Studie

Das Konzept dieser Studie basiert auf der retrospektiven Ausarbeitung von Daten. Um validere Daten zu erhalten wäre ein prospektiver Studienansatz erforderlich.

Die Studie beschränkt sich auf ein Patientenkollektiv, welches lediglich an einem Zentrum, der Sana Herzchirurgie in Stuttgart, operiert wurde.

Hierbei waren nur drei Operateure involviert. Eine multizentrische Studie würde die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie verbessern.

Durch den retrospektiven Ansatz war unter anderem eine konsequente Nachverfolgung des rhythmologischen Werdeganges der Patienten nur bedingt möglich. So variiert das zeitliche Follow-up von 20 ± 13 Monaten zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p=0,002$).

Auch eine adäquate Nachverfolgungsrate mittels Holter-EKG konnte lediglich in 55 Prozent der Fälle erzielt werden, was die Aussagekraft dieser Studie deutlich einschränkt. Hierbei bestand mit einer Follow-up-Rate von 60 Prozent

der N₂O-Ablationskathetergruppe im Vergleich zu einer Follow-up-Rate von 49 Prozent in der Ar-Ablationskathetergruppe ein signifikanter Unterschied (p=0,214).

Weiterhin ergibt sich aus dem retrospektiven Ansatz, dass unterschiedliche Ärzte diverser Fachrichtungen anamnestische und apparative Daten erhoben und ausgewertet haben, welche in dieser Studie zum Tragen kommen.

Eine Erhebung der Daten zu definierten Follow-up Zeitpunkten durch ein Studienzentrum mit normiertem Vorgehen und normierten Untersuchungen sowie Untersuchungsabläufen würde die Validität unserer Ergebnisse verbessern.

So fanden in dieser Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten rhythmologische Analysen unterschiedlicher Güte, Länge und apparativer Technik statt.

Die Rhythmusanalysen setzen sich aus Langzeitelektrokardiogrammen zwischen 12 und 168 Stunden Aufzeichnungsdauer, Belastungselektrokardiogrammen unterschiedlicher Belastungsschemata- und dauer, Schrittmacher- und Eventrekorderauswertungen, Stressechokardiographien, Echokardiographien, Monitorüberwachungen und Momentaufnahmen durch 12-Kanalelektrokardiogrammen zusammen.

Hieraus ergibt sich ein relativ inkonsistentes Bild aus nicht normierten, und was z. B. die Echokardiographie angeht, stark untersucherabhängigen Daten.

Insgesamt sind engmaschigere, definierte Follow-up Zeitpunkte mit vorab informierten Patienten notwendig. Hierdurch wäre ein direkter Kontakt zum Patienten unter Umgehung der Erlangung der Daten über Dritte möglich, was zu einer Steigerung von Informationsfluß und -güte führen würde.

Auch erweist sich der Nacherfassungszeitraum als relativ kurz, sodass die Patienten im Verlauf weiter nachverfolgt werden sollten.

Zudem ist zur Untermauerung der Überlegenheit eines Ablationssystems ein noch größerer, homogener Patientenpool wünschenswert.

Eine Schwierigkeit dieser Studie besteht in der Tatsache, dass Vorhofflimmern nicht von jedem Patienten als störend empfunden bzw. oft gar nicht bemerkt wird, insbesondere dann nicht, wenn eine ausschöpfende, körperliche Belastung nicht erfolgt. Somit finden von Patientenseite zu initiiierende

Arztbesuche auf Grund mangelnder Krankheitssymptomatik nicht statt, welche bei konsequenter, zeitlich definierter Nachverfolgung eventuell zur Detektion von Vorhofflimmern hätten führen können.

Bei der Beurteilung des NYHA Status in der Praxis gestaltet sich die exakte Zuordnung des Patienten zu den möglichen, vier vorgegebenen Klassen als schwierig. So wird häufig ein nicht existentes Zwischenstadium, z.B. im Sinne von NYHA II-III, angegeben, was die zuverlässige Auswertung erschwert.

Ein differenzierteres, anamnestisches Instrument zur Klassifikation der Alltagsbelastbarkeit sollte eingesetzt werden.

Mit einem subkutan implantierten Eventrecorder könnte ein neuer Studienansatz zuverlässige, weitgehend untersucherunabhängige, valide Daten liefern. Dies ist auch vor dem Hintergrund aktueller Daten wünschenswert, welche nahe legen, dass Langzeitelektrokardiogramme im Verhältnis zu kontinuierlichen Eventrecorderaufzeichnungen lediglich eine Sensitivität von 0,6 in der Detektion von Vorhofflimmern aufweisen [173].

4.2. Schlussfolgerung

Bei dieser retrospektiven Singlecenteranalyse von 120 Patienten, welche im Rahmen von minimalinvasiven Mitralklappenrekonstruktionen am kardioplegen Herzen bei Vorhofflimmern unterschiedlicher Art, mittels zweier, verschiedener Kryokatheter, im Sinne einer Cox-Maze IV-Prozedur ablatiert wurden, zeigt sich eine signifikante Überlegenheit eines Ablationssystemes.

Während nach einem Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach Ablation mittels Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Kryokatheter lediglich 71 Prozent der nachverfolgten Patienten einen stabilen Sinusrhythmus aufwiesen, zeigte sich nach Kryoablation mit dem AtriCure System in 87 Prozent ein stabiler Sinusrhythmus.

Auch der NYHA Status der mittels AtriCure Ablationskatheter behandelten Patienten verbesserte sich signifikant im Vergleich zu den mittels Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Ablationskatheter behandelten Patienten, was letztlich am ehesten als Surrogatparameter für die höheren Rhythmisierungsraten gewertet werden kann.

Es konnte in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der ursprünglichen Art des Vorhofflimmerns, in den prä- und postoperativ bestehenden, linksatrialen Diametern sowie dem unmittelbar postoperativen, zum Entlasszeitpunkt aus dem Krankenhaus dokumentierten, Rhythmusstatus festgestellt werden.

Hierbei zeichnet sich trotz der Limitationen der Studie als retrospektive Analyse, der relativ kleinen Patientenzahl, der Vielzahl der nachbehandelnden Ärzte, der Heterogenität der rhythmusdarstellenden Verfahren sowie dem relativ kurzen und heterogenen Nachbeobachtungszeitraum dennoch eine Überlegenheit des Lachgasablationssystemes ab.

Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür besteht in einer effektiveren Applikation von transmuralen Läsionen bei effizienteren Kühlphasen trotz einer weniger tiefen, minimal möglichen Ablationstemperatur der Lachgassonde.

Mögliche Gründe hierfür liegen in der Materialbeschaffenheit und der hieraus resultierenden Kälteleitfähigkeit der Sonden. So besteht die AtriCure-Lachgasablationssonde aus Aluminium, wohingegen der Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Argonablationskatheter aus Stahl gefertigt ist. Durch die zwölfmal bessere Leitfähigkeit von Aluminium im Vergleich zu Stahl wird mutmaßlich ein effektiverer Energieentzug aus dem Gewebe gewährleistet. Hierdurch werden trotz einer weniger tiefen, möglichen Minimaltemperatur des Lachgaskatheters dennoch schneller tiefe Temperaturen erzielt, was eine bessere Grundlage zur Erlangung von Transmuralität der Läsionen darstellt. Zusätzlich besteht bei dem Argongasablationskatheter eine kürzere Auftauphase, wodurch ebenso ein weniger ausgeprägter thermischer Effekt auf das Gewebe resultieren könnte. Weitere Gründe für die Überlegenheit eines Systems könnten in Anwenderfreundlichkeit oder ergonomischer Beschaffenheit und konsekutiv einfacherer Handhabung begründet liegen.

5. Zusammenfassung

Deutschlandweit sind 60 Prozent aller Herzrhythmusstörungen direkt oder indirekt mit Vorhofflimmern assoziiert. Somit handelt es sich hierbei mit landesweit 650 000 Erkrankten um die häufigste Arrhythmie unter Erwachsenen [1]. Sowohl strukturelle Herzerkrankungen im Sinne von Klappenvitien, ischämischer und rheumatischer Kardiomyopathie als auch Diabetes Mellitus Typ 2 sowie ein Lebensalter jenseits von 75 Jahren sind unabhängige Risikofaktoren an Vorhofflimmern zu erkranken [7]. Als ursächlich für dessen Auslösung und Aufrechterhaltung wird hauptsächlich die strukturelle Veränderung der Vorhöfe auf Basis der Dehnung des Myokards diskutiert [23]. Insbesondere bei bestehender Mitralinsuffizienz, gleich welcher Genese, besteht eine beständige, systolische, linksatriale, myokardiale Überdehnung. In direkter Folge des Vorhofflimmerns leiden Patienten an Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe, Palpitationen und haben ohne orale Antikoagulation ein deutlich erhöhtes Risiko einen ischämischen Schlaganfall, direkt proportional steigend mit dem Vorhandensein weiterer, kardiovaskulärer Risikofaktoren, zu erleiden [45, 46, 47, 48]. Insbesondere beim Vorliegen der Notwendigkeit eines chirurgischen Zuganges, wie dies bei der Mitralklappenrekonstruktion der Fall ist, haben sich, bei gleichzeitigem Bestehen von Vorhofflimmern, kryoablative Verfahren im Vergleich zu Mikrowellenenergie, Radiofrequenzablation und Schnitt-Naht-Verfahren in entweder Praktikabilität und/oder Effektivität überlegen gezeigt [102, 103, 106, 107, 108, 168]. Das Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Singlecenteranalyse zu ermitteln, welches kryoablative Verfahren anhand der Auswertung von Langzeitelektrokardiogrammen und weiteren Rhythmusdokumentationen ein besseres, rhythmologisches Langzeitergebnis liefert. Gegenübergestellt werden zwei Patientenkollektive, welche vor minimalinvasiver, videoassistierter Mitralklappenrekonstruktion, bei unterschiedlichem, zugrunde liegendem Pathomechanismus, unter valvulärem Vorhofflimmern unterschiedlicher Art gelitten hatten. Im Rahmen der Klappenrekonstruktion wurden, entweder mittels argongas- oder distickstoffmonoxidbasierter Kryoablationssonde, lineare Läsionen, im Sinne einer Cox-Maze IV Prozedur, gesetzt.

Die Operationen fanden zwischen Februar 2009 und Juli 2012 statt. Sie wurden von drei verschiedenen Operateuren durchgeführt. 50 Prozent des Kollektives wurden mittels Distickstoffmonoxid über die cryoICE® Sonde der Firma AtriCure und 50 Prozent mittels Argongas über die Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Sonde der Firma Medtronic am kardioplegen Herzen ablatiert.

Insgesamt wurde die MKR inklusive Kryoablation bei allen Patienten (n=120, 100 Prozent) vollendet. Von 106 Patienten gelang es rhythmologische Verlaufsdaten zu aquirieren. Im Mittel wurden $19,5 \pm 18$ Stunden EKG-Aufzeichnungen pro nachverfolgtem Patienten ausgewertet.

Während nach einem Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach Ablation mittels Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Kryokatheter lediglich 71 Prozent der nachverfolgten Patienten Freiheit von Vorhofflimmern aufwiesen, zeigte sich nach Kryoablation mit dem AtriCure System in 87 Prozent ein stabiler Sinusrhythmus.

Auch der NYHA Status der mittels AtriCure Ablationskatheter behandelten Patienten verbesserte sich signifikant deutlicher im Vergleich zu den mittels Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Ablationskatheter behandelten Patienten, was letztlich am ehesten als Surrogatparameter für die höheren Rhythmisierungsraten gewertet werden kann, aber auch in der Ungenauigkeit der generell relativ ungenau differenzierbaren NYHA-Statusabfrage begründet sein könnte.

Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der ursprünglichen Art des Vorhofflimmerns, in den prä- und postoperativ bestehenden, linksatrialen Diametern sowie dem unmittelbar postoperativen, zum Entlasszeitpunkt aus dem Krankenhaus dokumentierten, Rhythmusstatus festgestellt werden.

Limitationen der Studie stellen ihr Konzept als retrospektive Analyse, das relativ kleine Patientenkollektiv, die Vielzahl der nachbehandelnden Ärzte, die Heterogenität der rhythmusdarstellenden Verfahren, der mit 55 Prozent relativ geringe Satz der anhand des Studienkonzeptes erreichten Endpunktanalyse sowie der relativ kurze und heterogene Nachbeobachtungszeitraum dar.

Dennoch zeichnete sich eine Überlegenheit des AtriCure N₂O-Ablationssystemes ab.

Nachdem das oberste Ziel katheterablativer Maßnahmen und der Rhythmuschirurgie im Allgemeinen das Erlangen von Transmuralität der gesetzten Läsionen, zur nachhaltigen Isolation arrhythmogener Foci, darstellt, scheint dies auch in diesem Vergleich der ausschlaggebende Punkt zu sein.

Bei kryoablativen Verfahren wird dies durch ein schnelles Abkühlen auf möglichst tiefe Temperaturen und ein folgendes, langsames Wiederauftauen der Zielstrukturen gewährleistet. Hierbei könnte die unterschiedliche Materialbeschaffenheit der Ablationskatheter von entscheidender Bedeutung sein.

So erreicht der Argongaskatheter zwar eine tiefere, minimal mögliche Temperatur, jedoch ist hierüber nicht gleichzeitig ein effektiverer Energieentzug aus dem Gewebe gewährleistet. Die in diesem System als Applikationsmedium eingesetzte Stahlsonde besitzt eine zwölfmal geringere Energieleitfähigkeit als die Aluminiumsonde des N₂O-Systems. Hierdurch werden weniger schnell tiefe Temperaturen am Gewebe erzielt und die Wiederauftauphasen sind kürzer.

Letztlich scheint die Überlegenheit der Distickstoffmonoxid-cryoICE® Sonde der Firma AtriCure im effektiveren Energieentzug über die verhältnismäßig ausgeprägtere Leitfähigkeit des Sondenmaterials Aluminium ausschlaggebend zu sein. Die physikalische Überlegenheit des Kühlmediums Argon im Erzielen tieferer, minimal möglicher Temperaturen, scheint in Verbindung mit dem Sondenmaterial Stahl, im Vergleich zur Kombination aus dem Kühlmedium N₂O mit einer Aluminiumsonde, im Applizieren transmuraler Gewebläsionen nachteilig zu sein. Dies schlägt sich konsequent in einer signifikant erhöhten Freiheit von Vorhofflimmern nach N₂O-Kryoablation nieder.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Domanski MJ. The epidemiology of atrial fibrillation. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 95.
- [2] Fuhrberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
- [3] Aronow WS. Management of the older person with atrial fibrillation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002; 57 (6): M352–63.
- [4] Readon M, Camm AJ: Atrial fibrillation in the elderly. *Clin Cardiol* 1996; 19: 765-75.
- [5] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population – based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–9N.
- [6] Ezekowitz MD, Netrebko PI: Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.
- [7] Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS: Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol* 1988; 61: 714-17.
- [8] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018–22.
- [9] Feinbeg WM, Blackshear JL, Laupacias A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
- [10] Wolf PA, Mitchel JB, Baker CS et al.: Mortality and hospital costs associated with atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 1-40.
- [11] Maglio C, Ayers GM, Tidball EW et al.: Health care utilization and cost of care in patints with symptomatic atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1-169.
- [12] Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26.
- [13] Gallagher MG, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20: 1603–5.
- [14] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-77.
- [15] Chatap G, Giraud K, Vincent JP: Atrial fibrillation in the elderly: facts and management, *Drugs Aging* 2002; 19: 819-46.
- [16] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- [17] Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al.: Experimental evaluation of Moe’s multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Grune & Stratton, Orlando, FL, 1985: 265-76.
- [18] Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A: Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
- [19] Cranefield P, Aronson R. *Cardiac arrhythmias: The role of triggered activity and other mechanisms*. New York, NY; Futura; 1988.

- [20] Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP et al.: The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopia to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10: 866-70.
- [21] Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al.: Chronic rapid atrial pacing - Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91: 1588-95.
- [22] Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A: Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
- [23] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-77.
- [24] Lee AM, Aziz A, Didesch J, Clark KL, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr.: Importance of atrial surface area and refractory period in sustaining atrial fibrillation: Testing the critical mass hypothesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012.
- [25] Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al.: The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983; 52: 188-99.
- [26] Vozi C, Dupont E, Coppens SR, et al.: Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 991-1003.
- [27] Elvan A, Pride HP, Eble JN, et al.: Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995; 91: 2235-44.
- [28] van der Velden HM, Ausma J, Rook MB et al.: Gap junction remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 478-86.
- [29] van der Velden HM, van Kempen MJ, Wijffels MC: Altered pattern of connexin 40 and 43 correlates with human atrial conduction properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 596-607.
- [30] Patel P, Jones DG, Hadjnikolaou L, et al.: Changes in human atrial connexin expression in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96 (Suppl I):I-17. Abstract.
- [31] Li D, Fareh S, Leung TK, et al.: Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
- [32] Damiano RJ, Jr., Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB: The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 113–121.
- [33] Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ, Jr.: The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 8–14.
- [34] Weimar T, Vosseler M, Czesla M, Boscheinen M, Hemmer WB, Doll KN: Approaching a Paradigm Shift: Endoscopic Ablation of Lone Atrial Fibrillation on the Beating Heart. *Ann Thorac Surg* 2012.
- [35] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-77.
- [36] Meghij P, Nazir SA, Dick, et al.: Regional workload induced changes in electrophysiology and immediate early gene expression in intact in situ porcine heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3147-55.

- [37] Sadoshima J, Izumo S: The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551-71.
- [38] Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigelt J, Doll N, Dhein S: Unterschiedliche Expressionen der Angiotensin-II-Rezeptoren im linken Vorhof von Patienten mit Vorhofflimmern verschiedener Genese. 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 24.-26.April 2003 Mannheim. Abstract: 50502.
- [39] Dhein S, Hammerrath S-B: Aspects of the intercellular communication in aged hearts. Effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364: 397-408.
- [40] Dhein S: Gap junction channels in the cardiovascular system: pharmacological and physiological modulation. *Trends in Pharmacol Sci* 1998; 19: 229-41.
- [41] Kim D: Novel cation-selective mechanosensitive ion channel in the atrial cell membrane. *Circ Res* 1993; 72: 225-31.
- [42] Sackin H: Mechanosensitive channels. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 333-53.
- [43] Matsuda N, Hagiwara N, Shoda, et al.: Enhancement of the L-Type Ca²⁺ current by mechanical stimulation in single rabbit cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 78: 650-9.
- [44] Hu H, Sachs F: Stretch-activated ion channels in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1511-23.
- [45] Shinagawa K, Shi Y-F, Tardif J-C, Leung T-K, Nattel S: Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002; 105: 2672.
- [46] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1999; 22: 983-8.
- [47] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. *Neurology*.1979; 28: 973-7.
- [48] Bruchfield GM, Hammermeister KE, Steinrauf HK, Sheti GK, Henderson WG, Crawford MH, Wong M: Left atrial dimension and risk of embolism in patients with a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 32-41.
- [49] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
- [50] Laupacis A, Cuddy TE: Prognosis of individuals with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 1996; 12: 14A-16A.
- [51] Ezekowitz MD, Netrebko PI: Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.
- [52] Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY: The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 2012 ;16: 7-14.
- [53] Albers GW, Dalen JE, Lapacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119 (Suppl) : 194S-206S.
- [54] Ezekowitz MD, Netrebko PI: Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.

- [55] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1999; 22: 983-8.
- [56] Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL. ACC / AHA / ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2118-50.
- [57] Falk FH: Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-78.
- [58] Benjamin WJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silberschatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- [59] Chatap G, Giraud K, Vincent JP: Atrial fibrillation in the elderly: facts and management, *Drugs Aging* 2002; 19: 819-46.
- [60] Massey SR, Pitsis A, Mehta D, Callaway M: Oesophageal perforation following perioperative transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 2000; 84: 643-6.
- [61] Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL: Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1065-8.
- [62] Chen MC, Chang JP, Guo GB, Chang HW: Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency Maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 867-74.
- [63] Horowitz LN, Spielmann SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brady PM, Kay HR: Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402-7.
- [64] Millar MR, McNamara RL, Segal JB, Kim N, Robinson KA, Goodman SN et al.: Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *J Fam Pract* 2000; 49: 1033-46.
- [65] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al. for the AFFIRM writing group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigation. *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1825-33.
- [66] Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Gammage MD: Atrioventricular node ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998; 79: 543-7.
- [67] Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF et al.: Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-51.
- [68] Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM, et al.: Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias – Results and mechanisms. *Circulation* 1994; 89: 1074-89.
- [69] Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, et al.: Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 1045-52.

- [70] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.
- [71] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.: Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-44.
- [72] Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K: Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1189-93.
- [73] Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K: Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: Impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 464-74.
- [74] Feld GK, Yao B, Reu G, Kudravalli R: Acute and chronic effects of cryoablation of the pulmonary veins in a dog as a potential treatment for focal atrial fibrillation. *Interv Cardiac Electrophysiol* 2003; 8: 135-140.
- [75] Hindricks G, Kottkamp H, Hammel D, et al.: Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Early clinical experience with a catheter-guided intraoperative approach. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl.): (abstr.).
- [76] Kottkamp H, Hindricks G: Curative treatment of atrial fibrillation 2000: Percutaneous catheter ablation techniques and intraoperative ablation with minimally invasive techniques. *Herzschr Elektrophys* 2000; 11(Suppl II): II63-8.
- [77] Packer DL: Linear ablation for atrial fibrillation: The pendulum swings back. In: Ziper DP, Haissaguerre M, editors. *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 2002, pp 107-29.
- [78] Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, et al.: Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1769-75.
- [79] Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL: Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 80(3): 373-80.
- [80] Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al.: Combined sino-atrial node atrioventricular isolation: A surgical alternative to HIS bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985; 72: 220.
- [81] Velimirovic DB, Petrovic P, Djukic P, Vranes M, Pavlovic SU, Zivkovic M: Corridor procedure--surgical option for treatment of chronic atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve replacement. *Cardiovasc Surg*. 1997; 5(3): 320-7.
- [82] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al.: The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83.
- [83] Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al.: Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 814-24.
- [84] Nitta T, Lee R, Schuessler RB, Boineau JP, Cox JL: Radial approach: a new concept in surgical treatment for atrial fibrillation I. Concept, anatomic and physiologic bases and development of a procedure. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67(1): 27-35.
- [85] Ad N, Pirovic EA, Kim YD, Suyderhoud JP, DeGroot KW, Lou HC, Duvall WZ, Cox JL: Observations on the perioperative management of patients

undergoing the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Jan; 12(1): 63-7.

[86] Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RDB, Lappas DG: Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. Rational and surgical results. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1995; 110(2): 473-85.

[87] Cox JL, Ad N, Palazzo T: Impact of the Maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 833-40.

[88] Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP: An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996; 224(3): 267-73; discussion 273-75.

[89] Cox JL: The minimal invasive Maze-III procedure. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 5: 79-92.

[90] Ad N, Cox JL: Stroke prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 12: 56-62.

[91] Arcidi JM, Millar RC: Evolution of the Maze III procedure: are modifications necessary? *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 362-64.

[92] Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K, Sasako Y, Eishi K, Yamamoto F: Improved success rate of the Maze procedure in mitral valve disease by new criteria for patients' selection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 Mar; 13(3): 247-52.

[93] Melo JQ, Neves J, Adragao P, Ribeiras R, Ferreira MM, Bruges L, et al.: When and how to report results of surgery on atrial fibrillation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1997; 12: 739-45.

[94] Caccitolo JA, Stulak JM, Schaff HV, Francischelli D, Jensen DN, Mehra R: Open - heart endocardial radiofrequency ablation: An alternative to incisions in Maze surgery. *J Surg Research* 2001; 97: 27-32.

[95] Patwardhan AM, Dave HH, Tamhane AA, Pandit SP, Dalvi BV, Golam K, et al.: Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of Maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 12: 627-33.

[96] Nathan H, Elakim M: The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of the human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-22.

[97] Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al.: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-65.

[98] Sueda T, Nagata H, Orihashi K, Morita S, Okada K, Sueshiro M, et al.: Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1070-5.

[99] Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D, Autschbach R, Mergenthaler J, Borggrefe M, et al.: Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: A left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 772-80.

[100] Hindricks G, Mohr FW, Autschbach R, Kottkamp H: Antiarrhythmic surgery for treatment of atrial fibrillation-new concepts. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 47 Suppl 3: 365-69.

- [101] Hindricks G, Kottkamp H, Hammel D, et al.: Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Early clinical experience with a catheter-guided intraoperative approach. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl.): (abstr.).
- [102] Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP: An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996; 224(3): 267-73; discussion 273-75.
- [103] Sie HT, Beukema WP, Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Hallebos MM, Wellens HJ: Radiofrequency modified Maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 212-5.
- [104] Doll N, Borger M, Mohr FW, Fabricius A, Stephan S, Gummert J, Hauss J, Kottkamp H, Hindricks G: Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 836-42.
- [105] Doll N, Fabricius AM, Gummert JF, Krakor R, Hindricks G, Kottkamp H, Mohr FW: Surgical treatment of therapy resistant atrial fibrillation. *Z Kardiol* 2003; 92: 712-20.
- [106] Manasse E, Colombo PG, Barbone A, Braidotti P, Bulfamante G, Roncalli M, Gallotti R: Clinical histopathology and ultrastructural analysis of myocardium following microwave energy ablation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002; 23: 573-7.
- [107] McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove DM 3rd: The Cox-Maze procedure: The Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 12: 25-9.
- [108] Millar RC, Arcidi JM Jr, Alison PJ: The Maze III procedure for atrial fibrillation: should the indications be expanded? *Ann Thorac Surg* 2000 Nov; 70 (5): 1580-6.
- [109] Mazur P. Cryobiology: The freezing of biological systems. *Science.* 1970;168:939-949
- [110] Baust, J.G. and Gage, A.A. (2005), The molecular basis of cryosurgery. *BJU International*, 95:1187-1191. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05502.x
- [111] Khairy P, Chauvet P, Lehmann J et al.: Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003; 107: 2045-50.
- [112] Lustgarten D et al.: Cryothermal ablation: Mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1999; 41: 481.
- [113] Skane AC, Yee R, Krahn AD, Klein GJ: Cryoablation of atrial arrhythmias. *CEPR* 2002; 6: 383-8.
- [114] Lee AM, Aziz A, Clark KL, Schuessler RB, Damiano RJ Jr. Chronic performance of a novel radiofrequency ablation device on the beating heart: limitations of conduction delay to assess transmural ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:859-865
- [115] Doll N, Kiaii B, Bucarius J, Kornherr P, Krakor R, Walther T, Gummert JF, Fabricius AM, Mohr FW: Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new Argon cryo catheter. Early clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1711-5.

- [116] Lee JW, Choo SK, Kim KI et al.: Atrial fibrillation surgery simplified with cryoablation to improve left atrial function. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1479-83.
- [117] Chiappini B, Martin-Suarez S, LoForte A, Arpesella G, Di Bartolomeo R, Marinelli G: Cox/Maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: a comparative study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 87-92.
- [118] Mikat E., Hackel DB, Harrison L, et al. Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Labor Invest* 1977; 37 (6): 632–41.
- [119] Weimar T, Bailey MS, Watanabe Y, Marin D, Maniar HS, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr. The Cox-Maze IV procedure for lone atrial fibrillation: A single center experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31:47-54
- [120] Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ, Jr.: The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 8–14.
- [121] Lemmon, E.W. "REFPROP, Reference Thermodynamic and Transport Properties." NIST Standard Reference Database 23, Version 8.0. NIST, 2007.
- [122] Lide, D. R., CRC Handbook of Chemistry and Physics, Ed. 79th Edition, CRC Press, Boca Raton, FL, 1998.
- [123] Schiebler TH und Schmidt W. (2002): Anatomie. Cor, Herz. 8.Auflage. Springer-Verlag, 517-518.
- [124] Moll KJ und Moll M. (2002): Kurzlehrbuch Anatomie. 17.Auflage. Urban und Fischer, 448-449.
- [125] Horstkotte D. (2004): Erworbene Herzklappenfehler. Mitralstenose. In: Classen M, Diehl V und Kochsiek K. Innere Medizin. 5.Auflage. Urban und Fischer, 285-290.
- [126] American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). (2006): Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 114(5), e84-231.
- [127] Lange R. (2006): Herzchirurgie. In: Siewert JR. Chirurgie. 8.Auflage. Springer-Verlag, 377.
- [128] Horstkotte D. (2004): Erworbene Herzklappenfehler. Mitralstenose. In: Classen M, Diehl V und Kochsiek K. Innere Medizin. 5.Auflage. Urban und Fischer, 285-290.
- [129] Schmid C. (2002): Leitfaden Erwachsenen Chirurgie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 49.
- [130] Herold G. (2007): Innere Medizin. Köln. 143-145.
- [131] Marzo KP und Herling IM. (1993): Valvular disease in the elderly. *Cardiovasc Clin*. 23, 175-207.
- [132] Waller BF, Howard J und Fess S. (1994): Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation, part I. *Clin Cardiol*. 17, 330.
- [133] Galloway AC, Colvin SB, Baumann FG, Harty S und Spencer FC. (1988): Current concepts of mitral valve reconstruction for mitral insufficiency. *Circulation*. 78, 1087-1098.
- [134] Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA und Edwards WD. (1987): Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*. 62(1), 22-34.

- [135] Freed LA, Acierno Jr., James S, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, Levine RA und Slaughaupt SA. (2003): A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 72(6), 1551-1559.
- [136] Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau C, Piwnica A und Dubost C. (1980): Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 79, 338-348.
- [137] Wells FC. (1996): Conservation and surgical repair of the mitral valve. In: Wells FC und Shapiro LM. *Mitral Valve Disease.* Oxford, England, Butterworth-Heinemann, 114.
- [138] Stewart WJ, Sun JP, Mayer E, et al: Mitral regurgitation with normal leaflets results from apical displacement of coaptation, not annular dilation [abstract]. *Circulation* 1994; 90 (suppl I): I-311.
- [139] Fann JL, Ingels NB Jr und Miller DC. (2003): Pathophysiology of Mitral Valve Disease. In: Cohn LH und Edmunds LH Jr. *Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill, 901-931.
- [140] Herold G. (2007): *Innere Medizin.* Köln. 143-145.
- [141] Eichstädt H. (1982): Klinische Symptomatologie und Befunde. Mitralinsuffizienz. In: Roskamm H und Reindell H. *Herzkrankheiten.* 2.Auflage. Springer-Verlag, 1236-1237
- [142] Schroder JN, Williams ML, Hata JA, Muhlbaier LH, Swaminathan M, Mathew JP, Glower DD, O'Connor CM, Smith PK und Milano CA. (2005): Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 112(9 Suppl), 293-298.
- [143] Carabello BA. (2004): Indications for mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 45(5), 407-418.
- [144] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L und Wenink A. (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 28, 230-268.
- [145] Blomström-Lundqvist C1, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Källner G, Blomström P. (2007 Dec / Epub 2007 Nov 5): A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J.*;28(23):2902-8.
- [146] Cohn LH (1993) The first successful surgical treatment of mitral stenosis: the 70th anniversary of Elliot Cutler's mitral commissurotomy. *Ann Thorac Surg* 56:1187-1190
- [147] Gibbon JH Jr: The application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37:171
- [148] Cohn LH, Adams DH, Couper GS, Bichell DP, Rosborough DM, Sears SP, Aranki SF. Minimally invasive mitral valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg.* 1997. October;226(4):421-428

- [149] Walther T., Falk V., Mohr F.W. Minimally invasive mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*.2004 Oct;45(5):487-95.Review.
- [150] Diegeler A., Mohr F.W. Minimalinvasive Herzchirurgie. In „Minimalinvasive Techniken in der Gefäß- und Herzchirurgie“ Kolvenbach R., Steinkopff-Verlag. Darmstadt. 1999;140,141
- [151] Paul Modi, Ansar Hassan, Walter Randolph Chitwood,Jr. Minimally invasive mitral valve surgery: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc Surg* 2008;34:943-952
- [152] Joerg Seeburger, Michael A. Borger, Volkmar Falk, Jurgen Passage, Thomas Walther, Nicolas Doll and Friedrich W. Mohr. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery After Previous Sternotomy: Experience in 181 Patients. *Ann Thorac Surg* 2009;87:709-714
- [153] Lepper W., Hanrath P. Prothetischer Herzklappenersatz. In „Klinische Kardiologie“. Erdmann E. Springer-Verlag. 2006. 6. Auflage;736-737
- [154] Leyh RG., Jakob H. Aspekte der Mitralklappenrekonstruktion bei der chirurgischen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. In „Her“. Urban- und Vogel-Verlag.2006;31:47-52
- [155] Joerg Seeburger, Michael Andrew Borger, Volkmar Falk, Thomas Kuntze, Markus Czesla, Thomas Walther, Nicolas Doll and Friedrich Wilhelm Mohr. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiovasc Surg* 2008;34:760-765.
- [156] Siavosh Khonsari, Colleen Flint Sintek. *Cardiac Surgery. Safeguards and Pitfalls in Operative Technique*, Third Edition. Lippincott Williams& Wilkins 2003.
- [157] Carpentier A: The sliding leaflet Technique, *Le Club Mitrale Newsletter*,August 1988:1-5. In Lawrence H.Cohn, L. Henry Edmunds,Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*.Seite 937
- [158] Lee KS, Stewart WJ, Lever HM,etal: Mechanism of outflow obstruction following failed valve repair:anterior displacement of leaflet coaptation. *Circulation* 1993;88(suppl II):1124.
- [159] Gillinow AM, Cosgrove DM III: Modified sliding leaflet technique for repair of mitral valve. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2356.
- [160] Gillinow AM, Cosgrove DM, Blackstone EH,et al: Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:734.
- [161] Bichell DP, Adams DH, Aranaki SF, et al: Repair of mitral regurgitation for myxomatous degeneration in the patient with a severely calcified posterior annulus. *J Card Surg* 1995;10:281.
- [162] Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, et al: Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:621.
- [163] David TE, Omran A, Armstrong S, et al: Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:177): In Lawrence H.Cohn, L.Henry Edmunds,Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. Second Edition. S.938.
- [164] Deloche A, Jebara VA, Relland JYM, et al: Valve repair with Carpentier techniques: the second decade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:990. In Lawrence H.Cohn, L.Henry Edmunds,Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. Second Edition. S.938.

- [165] Seeburger J, Kuntze T, Mohr FW. Gore-tex chordoplasty in degenerative mitral valve repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Summer;19(2):111-5.
- [166] Thomas Kuntze, Michael A. Borger, Volkmar Falk, Joerg Seeburger, Evaldas Girdauskas, Nicolas Doll, Thomas Walther, Friedrich Wilhelm Mohr. Early and mid-term results of mitral valve repair using premeasured Gore-Tex loops ("loop technique"). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Apr;33(4):566-72.
- [167] Joshi S, Bangalore S, Chiadika S, Steinberg JS, et al.: Defining the "Blanking Period" after ablation of Atrial Fibrillation: Systematic Study Using a Continuous Autotrigger Recorder for 3 Months. *Circulation* 2006;114: 606-607.
- [168] Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Pratola C, Verlato R, Lowe M, Raatikainen P, Lamberti F, Turco P; CACAF 2 Study Investigators. Documentation of pulmonary vein isolation improves long term efficacy of persistent atrial fibrillation catheter ablation. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 1;171(2):174-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.055. Epub 2013 Dec 4.
- [169] Derejko P, Walczak F, Chmielak Z, Romanowska I, Wójcik A, Bilińska M, Hryniewiecki T, Rużyłło W, Szumowski Ł. Catheter ablation of complex left atrial arrhythmias in patients after percutaneous or surgical mitral valve procedures. *Kardiologia Pol.* 2013;71(8):818-26. doi: 10.5603/KP.2013.0193.
- [170] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-77.
- [171] Li D, Fareh S, Leung TK, et al.: Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95
- [172]] Mazur P. Cryobiology: The freezing of biological systems. *Science.* 1970;168:939-949
- [173] Hanke T, Charitos EI, Stierle U, et al. Twenty-Four-Hour Holter Monitor Follow-Up Does Not Provide Accurate Heart Rhythm Status After Surgical Atrial Fibrillation Ablation Therapy. *Circulation* 2009; 120(suppl 1):S177-S184.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

[Abbildung 1] Schematische Darstellung der Maze-Operation-Ansicht des Herzens von dorsal. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al.: The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83.

[Abbildung 2] Ablationslinienkonzept zur Vermeidung von Reentry-Kreisläufen unter Einbeziehung der Pulmonalvenen. Hindricks G, Kottkamp H, Hammel D, et al.: Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Early clinical experience with a catheter-guided intraoperative approach. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl.): (abstr.).

[Abbildung 3] Neues Linienkonzept zur chirurgischen linksatrialen Vorhofablation (eingesetzt seit Januar 2002). Doll N, Fabricius AM, Gummert JF, Krakor R, Hindricks G, Kottkamp H, Mohr FW: Surgical treatment of therapy resistant atrial fibrillation. *Z Kardiologie* 2003; 92: 712-20.

[Abbildung 4] Die verformbare N2O-CryoICE®-Aluminiumsonde der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio), mit freundlicher Genehmigung

[Abbildung 5] Der Cryolce Box V6 Generator der Firma AtriCure (Cincinnati, Ohio), mit freundlicher Genehmigung

[Abbildung 6] Die Ar-Cardioblate® CryoFlex™ 10-S-Stahlsonde der Firma Medtronic (Minneapolis, MN), mit freundlicher Genehmigung

[Abbildung 7] Der Ar-Cardioblate® CryoFlex 68000 TM-Generator der Firma Medtronic (Minneapolis, MN), mit freundlicher Genehmigung

[Abbildung 8] Aufbau der Mitralklappe mit den einzelnen Segmenten des vorderen Segels (A1-A3) und des hinteren Segels (P1-P3) nach Navia und Cosgrove. Navia et Cosgrove: *CsitA* 1996;73: 698f.

[Abbildung 9] Carpentier's funktionelle Klassifikation der Klappenbeweglichkeit. Fann JL, Ingels NB Jr und Miller DC. (2003): *Pathophysiology of Mitral Valve Disease*. In: Cohn LH und Edmunds LH Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 901-931.

[Abbildung 10] rechtslaterale Minithorakotomie von ca. 4-5cm Länge. Sana Herzchirurgie 2013

[Abbildung 11] Quadranguläre Resektion des posterioren Segels mit Annuloplastie-Ring nach Lawrence und Edmunds. Lawrence H. Cohn, L. Henry Edmunds, Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. S.937.

[Abbildung 12] Sliding leaflet-Technik nach Lawrence und Edmunds. Lawrence H. Cohn, L. Henry Edmunds, Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. S.939.

[Abbildung 13] Chordatransfer vom posterioren zum anterioren Mitralsegel nach Lawrence und Edmunds. Lawrence H. Cohn, L. Henry Edmunds, Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. S.940.

[Abbildung 14] Vorgefertigter Gore-Tex Loop. Kuntze, Thomas et al., Early and mid-term results of mitral valve repair using premeasured Gore-Tex Loops (Loop technique'), Fig. 1, S.567 in: *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2008;33: 566-572

[Abbildung 15] Fixierung des "Loops" am Papillarmuskel/prolabierten Mitralsegel. Von Opper et al.; *Ann Thorac Surg* 2000;70:2166-2168

7.2. Tabellenverzeichnis

[Tabelle 1] Patientencharakteristika. Sana Herzchirurgie 2014.

[Tabelle 2] Peri- und unmittelbar postoperative Ergebnisse. Sana Herzchirurgie 2014.

[Tabelle 3] Erhebungen nach einem Follow-up von 20 ± 13 Monaten. Sana Herzchirurgie 2014.

[Tabelle 4] Patienten (%) frei von Vorhofflimmern nach einem mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach minimalinvasiver Mitralklappenrekonstruktion und einhergehender linksatrialer endokardialer Ablation unter Einsatz des Cardioblate®-Ablationssystems (Gruppe II) vs. CryoICE®-Ablationssystems (Gruppe I). Sana Herzchirurgie 2014.

Tabelle 5: Kaplan-Meier Kurve bezüglich der Freiheit von Vorhofflimmern nach einem mean Follow-up von 20 ± 13 Monaten nach minimalinvasiver Mitralklappenrekonstruktion und einhergehender links-atrialer endokardialer Ablation unter Einsatz des Cardioblate®-Ablationssystems (Gruppe II) vs. CryoICE®-Ablationssystems (Gruppe I). Sana Herzchirurgie 2014

8. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, welche im Zusammenhang mit dem Erhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, welches in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, welche direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Michael Raab

2014

