

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
(Prof. Dr. med. W.-H. Zimmermann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Postoperatives Vorhofflimmern – eine klinische und experimentelle Risikoanalyse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Judith Gronwald

aus

Kassel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. N. Voigt
Ko-Betreuerin: Prof. Dr. med. H. Baraki

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. N. Voigt
Ko-Referent*in:
Drittreferent*in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Postoperatives Vorhofflimmern – eine klinische und experimentelle Risikoanalyse" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Fakuade FE, Steckmeister V, Seibertz F, **Gronwald J**, Kestel S, Menzel J, Pronto JRD, Taha K, Haghighi F, Kensah G, Pearman PM, Wiedmann F, Teske AJ, Schmidt C, Dibb KM, El-Essawi A, Danner BC, Baraki H, Schwappach B, Kutschka I, Mason FE, Voigt N (2021): Altered atrial cytosolic calcium handling contributes to the development of postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 117, 1790–1801

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abbildungsverzeichnis..... | IV |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Ätiologie des Vorhofflimmerns | 2 |
| 1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns..... | 3 |
| 1.2.1 <i>Re-entry</i> | 3 |
| 1.2.2 Ektopie Aktivität | 4 |
| 1.2.3 Vulnerables Substrat und <i>Remodelling</i> | 5 |
| 1.3 Zelluläre Elektrophysiologie und die Rolle der zellulären Kalziumhomöostase | 6 |
| 1.3.1 Myokardiales Aktionspotential | 6 |
| 1.3.2 Kalziumhomöostase | 7 |
| 1.4 Veränderungen der zellulären Elektrophysiologie und der zellulären Kalziumhomöostase bei chronischem Vorhofflimmern..... | 8 |
| 1.5 Postoperatives Vorhofflimmern | 8 |
| 1.5.1 Entzündung..... | 9 |
| 1.5.2 Sympathikusaktivierung | 11 |
| 1.5.3 Oxidativer Stress | 12 |
| 1.6 Veränderungen der zellulären Elektrophysiologie und der zellulären Kalziumhomöostase bei postoperativem Vorhofflimmern..... | 12 |
| 1.7 Fragestellung und Zielsetzungen..... | 14 |
| 2 Material und Methoden..... | 15 |
| 2.1 Echokardiographie | 15 |
| 2.2 Zweidimensionale <i>speckle tracking</i> Echokardiographie..... | 17 |
| 2.2.1 Definition und Anwendungsbereiche | 17 |
| 2.2.2 Beschreibung der technischen Grundlagen | 18 |
| 2.2.3 Durchführung | 18 |
| 2.2.4 Berechnung..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3 Atriale Gewebeprobe | 21 |
| 2.4 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode | 21 |
| 2.4.1 Vorbereitung des Gewebes und des Setups | 22 |
| 2.4.2 Elektrophysiologische Charakterisierung humanen atrialen Gewebes | 24 |
| 2.4.3 Adaptationsvermögen atrialen Gewebes bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen | 25 |
| 2.4.4 Messung der effektiven Refraktärperiode | 25 |
| 2.5 Intrazelluläre Kalzium-Messungen | 26 |
| 2.6 <i>Voltage Clamp</i> -Messungen in <i>whole-cell ruptured-patch</i> Konfiguration | 27 |
| 2.7 Klinische Datenerhebung | 28 |
| 2.8 Statistische Auswertung der Daten | 29 |
| 3 Ergebnisse | 30 |
| 3.1 Beurteilung der linksatrialen Funktion mittels <i>Strain</i> -Analyse | 30 |
| 3.1.1 Patientenkollektiv für <i>Strain</i> -Messungen | 30 |
| 3.1.2 Vergleichene <i>Software</i> -Varianten | 31 |
| 3.1.3 Vergleich zwischen 3-Segment- und AutoStrain-Methode | 33 |
| 3.1.4 Vergleich der 3S-, 6S- und AutoStrain-Methode | 39 |
| 3.1.5 Unterschiede in der <i>Strain</i> -Analyse subklassifiziert nach Rhythmus | 41 |
| 3.1.6 Korrelation der <i>Strain</i> -Ergebnisse mit anderen klinischen Daten | 42 |
| 3.2 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode | 44 |
| 3.2.1 Patientenkollektiv für Aktionspotential-Messungen | 44 |
| 3.2.2 Elektrophysiologische Charakterisierung humanen atrialen Gewebes | 46 |
| 3.2.3 Adaptationsvermögen atrialen Gewebes bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen | 48 |
| 3.2.4 Messung der effektiven Refraktärperiode | 49 |
| 3.3 Entwicklung eines Scores zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns nach kardiochirurgischen Operationen | 53 |
| 3.3.1 Analyse der klinischen Daten | 53 |
| 3.3.2 Auswahl prädiktiver klinischer Parameter zur Klassifikation | 56 |
| 3.3.3 Einbezug zellulärer Messungen und Anpassung des Scores | 57 |
| 3.3.4 Untersuchung auf zusätzlichen prädiktiven Wert des Scores durch Berücksichtigung von Kalziummessergebnissen | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4 Tag des Einsetzens des postoperativen Vorhofflimmerns | 59 |
| 4 Diskussion | 61 |
| 4.1 Beurteilung der linksatrialen Funktion mittels <i>Strain</i> -Analyse..... | 62 |
| 4.1.1 Vergleich der 3S- mit der AutoStrain-Methode | 63 |
| 4.1.2 Vergleich der 3S-, 6S- und der AutoStrain-Methode | 67 |
| 4.1.3 Verminderte <i>Strain</i> -Parameter geben Hinweis auf spätere Entwicklung postoperativen Vorhofflimmerns..... | 68 |
| 4.1.4 <i>Strain</i> -Parameter zeigen keine lineare Beziehung zum Patientenalter oder zum linksatrialen Durchmesser..... | 70 |
| 4.2 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode | 70 |
| 4.2.1 Aktionspotentialmessungen an humanem atrialen Gewebe | 70 |
| 4.2.2 Atriales <i>Remodelling</i> äußert sich je nach Rhythmusstatus des Gewebes auf unterschiedliche Weise | 71 |
| 4.2.3 Das Adaptationsvermögen atrialen Gewebes ist möglicherweise abhängig vom Rhythmusstatus des Gewebes | 74 |
| 4.2.4 Die effektive Refraktärperiode zeigt sich in Gewebe mit postoperativem und chronischem Vorhofflimmern tendenziell vermindert..... | 75 |
| 4.3 Entwicklung eines Scores zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns nach kardiochirurgischen Operationen..... | 75 |
| 4.3.1 Beurteilung des klinischen Score-Modells..... | 75 |
| 4.3.2 Die Berücksichtigung von Kalziummessungen erhöht den prädiktiven Wert des Scores ⁸⁰ | |
| 4.3.3 Vergleich des klinisch-experimentellen Score-Modells mit anderen Vorhersagemodellen | 81 |
| 4.4 Tag des Einsetzens des postoperativen Vorhofflimmerns | 83 |
| 4.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit..... | 83 |
| 4.6 Schlussfolgerung..... | 84 |
| 4.7 Ausblick | 85 |
| 5 Zusammenfassung | 87 |
| 6 Literaturverzeichnis | 89 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Pathophysiologie des Vorhofflimmerns. | 3 |
| Abbildung 2: <i>Re-entry</i> -Modell..... | 4 |
| Abbildung 3: Ektope Aktivität..... | 5 |
| Abbildung 4: Myokardiales Aktionspotential..... | 7 |
| Abbildung 5: Korrelation des Auftretens von postoperativem Vorhofflimmern mit der Höhe des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein). | 11 |
| Abbildung 6: Veränderungen der Kalziumhomöostase bei postoperativem Vorhofflimmern. | 13 |
| Abbildung 7: Darstellung des Wand- <i>trackings</i> zur <i>Strain</i> -Analyse. | 19 |
| Abbildung 8: Schematische Darstellung des Setups..... | 23 |
| Abbildung 9: Darstellung eines humanen atrialen Trabekels unter experimentellen Bedingungen..... | 24 |
| Abbildung 10: Protokoll zur Messung der effektiven Refraktärperiode. | 26 |
| Abbildung 11: Darstellung einer typischen <i>Strain</i> -Kurve unter Verwendung der 3-Segment-Methode..... | 32 |
| Abbildung 12: Das Prinzip der <i>Strain</i> -Analyse. | 33 |
| Abbildung 13: Vergleich der 3-Segment- mit der AutoStrain-Methode. | 35 |
| Abbildung 14: <i>Intraobserver</i> -Variabilität der 3-Segment- und der AutoStrain-Methode...36 | |
| Abbildung 15: <i>Interobserver</i> -Variabilität der 3-Segment- und der AutoStrain-Methode...38 | |
| Abbildung 16: Vergleich der Anwenderfreundlichkeit zwischen 3-Segment- und AutoStrain-Methode..... | 39 |
| Abbildung 17: Vergleich der 3-Segment- mit der 6-Segment-Methode. | 40 |
| Abbildung 18: Vergleich der 6-Segment- mit der AutoStrain-Methode. | 41 |
| Abbildung 19: Unterschiede in der <i>Strain</i> -Analyse subklassifiziert nach Rhythmus. | 42 |
| Abbildung 20: Korrelation der <i>Strain</i> -Ergebnisse mit dem Patientenalter..... | 43 |
| Abbildung 21: Korrelation der <i>Strain</i> -Ergebnisse mit dem Durchmesser des linken Vorhofs. | 44 |
| Abbildung 22: Unterschiede in der Elektrophysiologie differenziert nach Rhythmusstatus..... | 47 |
| Abbildung 23: APD90-Restitutionskurven differenziert nach Rhythmusstatus des Gewebes..... | 49 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 24: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei Sinusrhythmus. | 50 |
| Abbildung 25: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei postoperativem Vorhofflimmern. | 51 |
| Abbildung 26: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei chronischem Vorhofflimmern..... | 52 |
| Abbildung 27: Vergleich der effektiven Refraktärperiode bei unterschiedlichem Rhythmusstatus. | 53 |
| Abbildung 28: Modellkoeffizienten der prädiktiven klinischen Parameter..... | 57 |
| Abbildung 29: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC)-Kurven. | 59 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Normwerte der transthorakalen Echokardiographie nach Lang et al. (2015)..... | 17 |
| Tabelle 2: Auflistung aller genutzten Substanzen und der zugehörigen Hersteller..... | 27 |
| Tabelle 3: Patientenkollektiv für <i>Strain</i> -Messungen | 30 |
| Tabelle 4: <i>Strain</i> -Parameter und Rhythmusstatus differenziert nach 3-Segment-, 6-Segment- und AutoStrain-Methode | 41 |
| Tabelle 5: Patientenkollektiv für Aktionspotential-Messungen | 45 |
| Tabelle 6: Frequenzabhängigkeit der Aktionspotentialdauer bei 90 % Repolarisation (APD90)..... | 49 |
| Tabelle 7: Darstellung aller klinischen Parameter differenziert nach Rhythmus | 54 |
| Tabelle 8: Koeffizienten zur Score-Berechnung | 57 |
| Tabelle 9: Vergleich verschiedener Score-Modelle zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns | 81 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------|---|
| [Ca ²⁺] _i | Intrazelluläre Kalziumkonzentration |
| 3S | 3-Segment-Methode, <i>Strain</i> |
| 6S | 6-Segment-Methode, <i>Strain</i> |
| ACE | <i>angiotensin converting enzyme</i> |
| ACh | Acetylcholin |
| AP | Aktionspotential |
| APA | Aktionspotentialamplitude |
| APD | Aktionspotentialdauer |
| APD ₂₀ | Aktionspotentialdauer bei 20 % Repolarisation |
| APD ₅₀ | Aktionspotentialdauer bei 50 % Repolarisation |
| APD ₉₀ | Aktionspotentialdauer bei 90 % Repolarisation |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AUC | <i>area under the curve</i> |
| Auto | AutoStrain, automatisierte <i>Strain-Software</i> |
| BDM | Butandionmonoxim |
| Ca ²⁺ | Kalzium |
| CaT | Kalziumtransient |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CRP | C-reaktives Protein |
| cVHF | Chronisches (über ein Jahr persistierendes) Vorhofflimmern |
| DAD | Späte Nachdepolarisationen, <i>delayed afterdepolarizations</i> |
| DICOM | <i>digital imaging and communications in medicine</i> |
| dV/dt _{max} | Maximale Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials |
| EAD | Frühe Nachdepolarisationen, <i>early afterdepolarizations</i> |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EGTA | Ethylenbis(oxyethylnitrilo)tetraessigsäure |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ERP | Effektive Refraktärperiode |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| Fluo-3-AM | Fluo-3-Acetoxymethyl Ester |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| HEPES | 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |

| | |
|--------------------|--|
| I _{Ca,L} | L-Typ-Kalziumstrom |
| I _{K,ACh} | Acetylcholin-abhängiger Kaliumstrom |
| I _{K1} | Einwärtsgleichrichtender Kaliumstrom |
| I _{Kr} | Schnelle Komponente des verzögert auswärtsgleichrichtenden Kaliumstroms |
| I _{Ks} | Langsame Komponente des verzögert auswärtsgleichrichtenden Kaliumstroms |
| IL | Interleukin |
| I _{Na} | Schneller Natriumstrom |
| I _{to} | Transienter auswärtsgleichrichtender Kaliumstrom |
| IVSd | Diastolische Septumdicke |
| K ⁺ | Kalium |
| LA | Linkes Atrium |
| LAScd | <i>conduction Strain</i> des linken Atriums |
| LASct | <i>contraction Strain</i> des linken Atriums |
| LASr | <i>reservoir Strain</i> des linken Atriums |
| LAVI | Linksatrialer-Volumen-Index |
| LV | Linker Ventrikel |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| LVH | Linksventrikuläre Hypertrophie |
| LVPWd | Diastolische Hinterwanddicke |
| M-Mode | <i>motion</i> Modus |
| NADPH | Nicotinamiadenindinukleotidphosphat |
| NCX | Na ⁺ -Ca ²⁺ -Austauscher |
| NLRP3 | <i>nucleotide-binding oligomerization domain and leucine-rich repeat-containing receptors with protein 3</i> |
| NOAKs | Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen |
| NSAID | Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikation |
| NYHA | <i>New York Heart Association Functional Classification</i> |
| poVHF | Postoperatives Vorhofflimmern |
| pVHF | Paroxysmales Vorhofflimmern |
| RA | Rechtes Atrium |
| RAP | Rechtsatrialer Druck |
| RMP | Ruhemembranpotential |
| ROC | <i>receiver operating characteristic</i> |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RyR2 | Ryanodin-Rezeptor Kanal Typ 2 |

| | |
|---------------|--|
| S(t) | <i>Strain</i> zu einem bestimmten Zeitpunkt |
| SERCA | Kalzium-ATPase des sarkoplasmatischen und endoplasmatischen Retikulums |
| sPAP | Systolischer pulmonalarterieller Druck |
| SR | Sinusrhythmus |
| TAPSE | <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TIA | Transitorisch-ischämische Attacke |
| TM-Mode | <i>time motion</i> Modus |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| UMG | Universitätsmedizin Göttingen |
| VCI | <i>vena cava inferior</i> |
| VHF | Vorhofflimmern |

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die zu einer veränderten elektrischen Erregung des Herzens führt und durch zumeist schnelle, unkoordinierte Aktivität im Vorhof gekennzeichnet ist. VHF stellt eine Abweichung des physiologischen Herzrhythmus, des sogenannten Sinusrhythmus (SR), dar. Die Diagnosestellung erfolgt anhand eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG), in dem das Fehlen von P-Wellen und ein unregelmäßiger Abstand der QRS-Komplexe auffallen (Fuster et al. 2011; Wakili et al. 2011).

Die klinische Unterteilung erfolgt in paroxysmales, persistierendes und permanentes VHF. Paroxysmales VHF (pVHF) wird definiert als Flimmerepisode, die innerhalb von sieben Tagen selbstterminierend ist oder kardiovertiert wird. Sie endet meistens spontan innerhalb von 48 Stunden. Persistierendes Vorhofflimmern hingegen dauert mehr als sieben Tage an, in diese Kategorie zählen auch Episoden, die frühestens nach sieben Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden. Dauert eine VHF-Episode über ein Jahr ununterbrochen an, ohne dass eine Kardioversion erfolgt, liegt definitionsgemäß ein langanhaltendes persistierendes VHF vor. Kommen behandelnder Arzt und Patient zur Übereinkunft, dass bei bestehendem VHF keine (weiteren) rhythmuserhaltenden Maßnahmen durchgeführt werden sollen, spricht man von permanentem Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2016). Im Folgenden werden das persistierende und das permanente VHF vereinfacht als chronisches Vorhofflimmern (cVHF) bezeichnet.

Mit einer Inzidenz von circa 30 % stellt VHF eine der häufigsten Komplikationen nach offenchirurgischen Herzoperationen (wie *Bypass*- oder Herzklappen-Operationen) dar (Jawitz et al. 2020; Thorén et al. 2020). Patienten, bei denen nach einer Operation zum ersten Mal ein VHF detektiert wird, haben *per definitionem* ein postoperatives Vorhofflimmern (poVHF). Diese Patientengruppe hat im weiteren Verlauf, sogar lange Zeit nach erfolgreichem Eingriff, ein achtfach erhöhtes Risiko, weitere VHF-Episoden zu entwickeln (Ahlsson et al. 2010). Es konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen poVHF und dem Auftreten eines Schlaganfalls sowie der Entwicklung von Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Thorén et al. 2020). Weiterhin wurde ein erhöhtes Risiko, im Krankenhaus zu versterben sowie eine verkürzte Gesamterwartung von poVHF Patienten detektiert (Ferreira et al. 2017).

Neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität wurden auch wirtschaftliche Konsequenzen von poVHF untersucht. Patienten mit poVHF haben eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf Intensivstationen und einen verlängerten gesamten Klinikaufenthalt im Vergleich zu Patienten ohne poVHF. Damit und mit den verbundenen Therapieaufwendungen gehen deutlich erhöhte Kosten einher (Aranki et al. 1996).

1.1 Ätiologie des Vorhofflimmerns

Bereits im Jahr 1994 publizierte Daten der Framingham-Herz-Studie zeigen, dass bestimmte Patientenparameter prädisponierende Bedingungen für die Entwicklung von VHF darstellen. Hierzu zählen sowohl Alter und Geschlecht des Patienten als auch vorliegende Erkrankungen wie Diabetes, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz und Herzklappenvitien (Benjamin 1994). Diese können inzwischen ergänzt werden durch Faktoren wie Übergewicht, Nikotinkonsum, Alkoholabusus oder das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (Andrade et al. 2014; Lip et al. 2016).

Zusätzlich zu den prädisponierenden Gegebenheiten können akute Risikofaktoren auftreten, die die Entwicklung eines VHF begünstigen können. Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise akute Entzündungsreaktionen und hormonelle Veränderungen (Andrade et al. 2014).

Die genannten Komponenten können zur Entwicklung eines vulnerablen elektrischen oder strukturellen Substrats führen (Abbildung 1).

1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

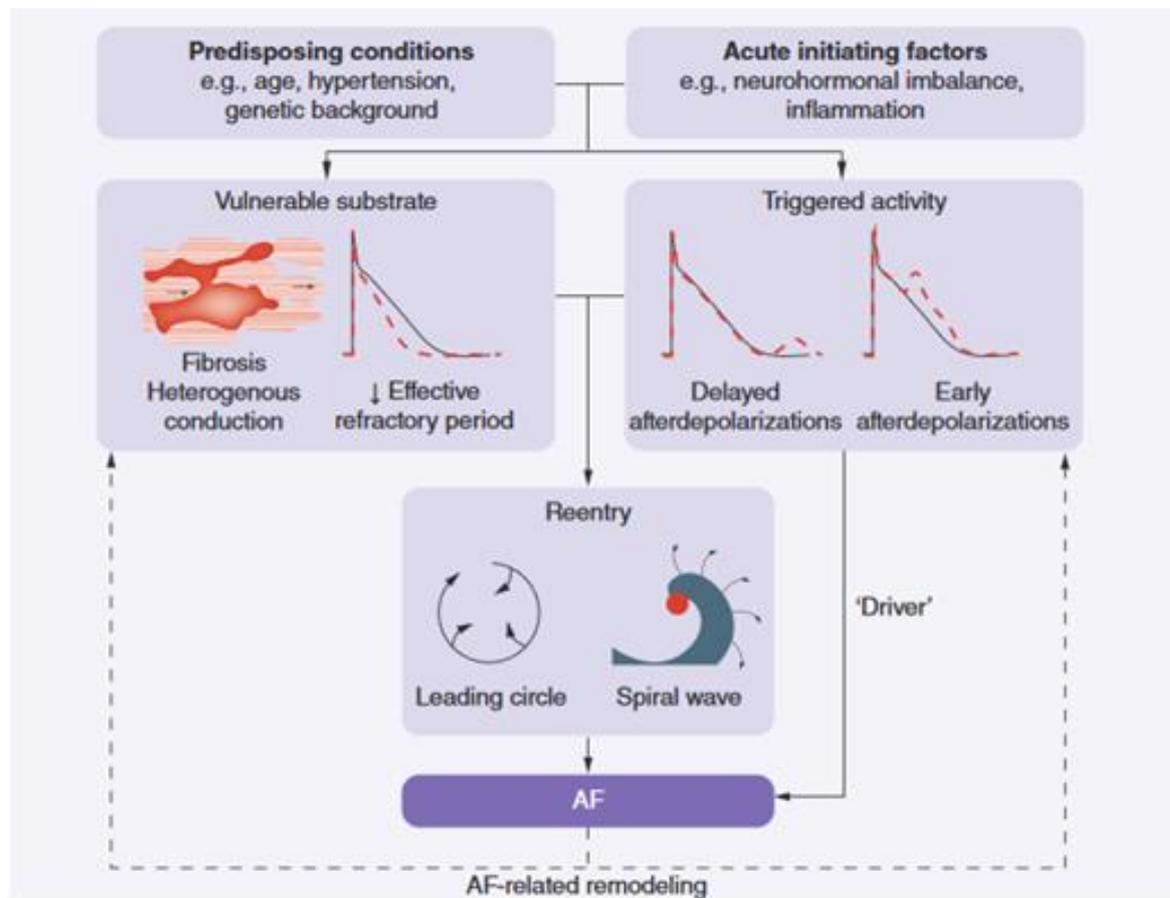


Abbildung 1: Pathophysiologie des Vorhofflimmerns. Prädisponierende Faktoren und akute Einflüsse können sowohl zur Entwicklung eines vulnerablen elektrischen oder strukturellen Substrats führen als auch zur Entstehung einer ektope Aktivität beitragen. Ektope Aktivität kann nicht nur zur Entwicklung von VHF führen, sondern auch kreisende Erregungen in einem vulnerablen Substrat auslösen, welche wiederum ihrerseits zu VHF führen. Je länger ein VHF besteht, desto stärker kommt es zu atrialer *Remodelling*, welches ebenfalls die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung begünstigt. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Future Cardiology (Heijman et al. 2013).

1.2.1 Re-entry

Kreisende Erregung, auch als *Re-entry* bezeichnet, ist als Pathomechanismus in der Genese von VHF mit breitem Konsens akzeptiert. Im Modell sieht diese folgendermaßen aus: Es bestehen zwei elektrische Leitungswege in einem Gewebe. Nun kommt es nach initial erfolgter Erregungsleitung beider Bahnen zu einer unidirektionalen Leitungsblockade in einer Bahn. Das auf den Block folgende Gewebe kann jetzt durch die andere Bahn retrograd erregt werden. In der dafür benötigten Zeit ist das Gewebe der nicht-blockierten Bahn nicht mehr refraktär und kann durch die eintreffende retrograde Erregung wieder erregt werden. Es kommt zum Auftreten einer kreisenden Erregung (Trappe und Schuster 2020). Die beschriebene Blockade kann im atrialen Gewebe durch ein anatomisches oder funktionelles

Hindernis wie beispielsweise ein ischämisches oder fibrotisches Areal entstehen. Eine schematische Darstellung zur Entstehung kreisender Erregungen bietet Abbildung 2.

Das Auftreten kreisender Erregungen wird generell durch eine langsame Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit und eine kurze Refraktärphase erleichtert (Wakili et al. 2011). Die langsame Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit hängt von verschiedenen Gegebenheiten im atrialen Gewebe ab. Hierzu gehören die Anzahl und Lokalisation von *gap junctions*, die die wichtigste elektrische Verbindung zwischen Myozyten darstellen, die Anzahl der zur Verfügung stehenden Natriumkanäle sowie die Beschaffenheit des Gewebes in Hinblick auf die Zusammensetzung der Zellen und der extrazellulären Matrix (Heijman et al. 2013). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Verkürzung der Aktionspotentialdauer (APD) auf Grund von Ionenkanalveränderungen das Aufrechterhalten der Arrhythmie bei Patienten mit langanhaltendem persistierendem VHF begünstigt (Heijman et al. 2014).

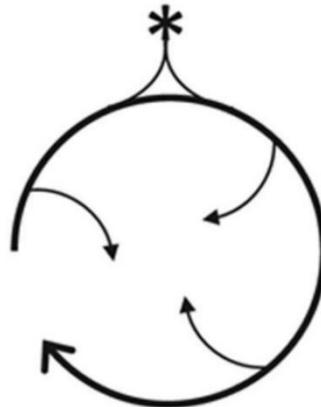


Abbildung 2: Re-entry-Modell. Die Mitte des Kreises stellt ein anatomisches (z.B. eine Myokardnarbe) oder funktionelles (z.B. refraktäres Gewebe) dar, welches nicht erregt werden kann. Das Vorhandensein der funktionellen Blockade kann durch zentripetal verlaufende Erregungen (kleine Pfeile, zur Mitte zeigend) entstehen, die das hier lokalisierte Gewebe in einen dauerhaft refraktären Zustand versetzen. Abbildung modifiziert nach Heijman et al. (2014), mit freundlicher Genehmigung von Circulation Research.

1.2.2 Ektope Aktivität

Ektope Aktivität bezeichnet vereinfacht die Erzeugung elektrischer Impulse durch Zellen, die sich außerhalb des Schrittmacherzentrums des Atriums, also des Sinusknotens, befinden (Wakili et al. 2011). Bereits 1998 publizierte Daten zeigen, dass der Ursprung dieser ektopen Aktivität in über 90 % der Fälle im Bereich der Pulmonalvenenostien lokalisiert ist (Haïssaguerre et al. 1998), weshalb die Pulmonalvenenisolation im klinischen Alltag als Therapieansatz zur Rhythmuskontrolle bei VHF etabliert ist.

Ektopie Aktivität wird häufig durch Nachdepolarisationen im atrialen Myokard hervorgerufen. Jene können auftreten, wenn die auf eine reguläre Depolarisation folgenden Membranzillationen die Depolarisationsschwelle erreichen und somit zu einer eigenen Depolari-

sation führen (Abbildung 3). Nachdepolarisationen können unterschieden werden in frühe (EAD) und späte Nachdepolarisationen (DAD). EAD ereignen sich während der Plateauphase oder der Repolarisationsphase des myokardialen Aktionspotentials (Schotten et al. 2011). Ihre Entstehung wird durch eine verzögerte Repolarisation begünstigt. Die Rolle dieser EAD in Bezug auf die Entwicklung von VHF ist allerdings nicht abschließend geklärt. Bei der Untersuchung von cVHF-Patienten (Voigt et al. 2012) und auch bei pVHF-Patienten (Voigt et al. 2014) konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen DAD und dem Auftreten von VHF-Episoden nachgewiesen werden. DAD wiederum ereignen sich nach beinahe vollständiger oder vollständiger Repolarisation. Sie werden durch eine erhöhte intrazelluläre freie Ca^{2+} -Konzentration hervorgerufen, die unter anderem nach Ischämie und Reperfusion (Coetzee und Opie 1987), aber auch durch spontane diastolische Ca^{2+} -Freisetzungen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum entstehen kann (Wakili et al. 2011). Abweichungen von der im Folgenden beschriebenen Ca^{2+} -Homöostase stellen also ein Risiko für die Entwicklung von VHF dar.

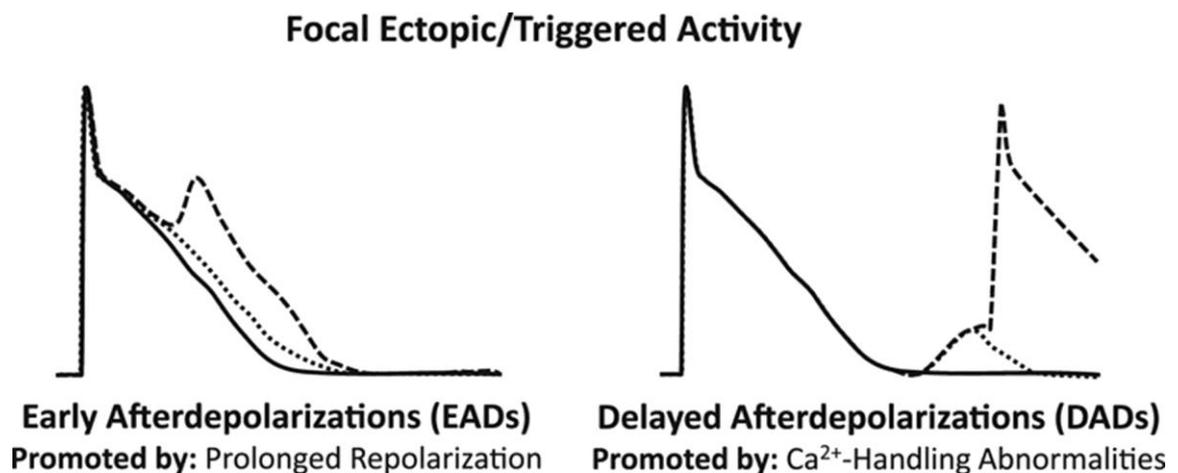


Abbildung 3: Ektope Aktivität. Darstellung früher und später Nachdepolarisationen und der jeweiligen möglichen auslösenden Faktoren. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Circulation Research (Heijman et al. 2014).

1.2.3 Vulnerables Substrat und *Remodelling*

Die Entstehung von VHF ist nach aktueller Forschungsmeinung ein Zusammenspiel aus einem bestimmten Trigger und einem arrhythmogenen Substrat, auf das der Trigger trifft. Eine Operation oder eine Entzündungsreaktion können beispielsweise als Triggerfaktoren agieren (Dobrev et al. 2001). Das arrhythmogene Substrat allerdings, welches bereits vor Auftreten dieser Trigger im Patientengewebe vorliegt, ist bis heute noch unzureichend erforscht und verstanden.

Unter dem Begriff *Remodelling* versteht man Veränderungen im Myokard, die entweder elektrischer oder struktureller Natur sein können. Das elektrische *Remodelling* beginnt bereits nach 24-stündigem Bestehen des VHF's und führt über Tage zu einer Verkürzung der APD und der Refraktärzeit, was wiederum einen Nährboden für die Entstehung kreisender Erregung bietet (Wijffels et al. 1995). Strukturelles *Remodelling* kann sich beispielsweise als ausgeprägte Fibrosierung des Myokards darstellen, welche ebenfalls zu einer Veränderung der Erregungsausbreitung in der normalen Herzaktion führen kann. Somit stellt atriales *Remodelling* einen möglichen Ursprung der Entwicklung von VHF dar und sorgt zudem auch selbst für dessen Aufrechterhaltung, indem es die beschriebenen Umbauprozesse im Gewebe initiiert (Heijman et al. 2014).

1.3 Zelluläre Elektrophysiologie und die Rolle der zellulären Kalziumhomöostase

Bevor die Pathophysiologie des poVHF's näher beschrieben wird, soll zunächst ein kurzer Überblick über die elektrophysiologischen Grundlagen der Herzaktion und eine Zusammenfassung der Bedeutung der Kalziumhomöostase in diesem Zusammenhang erfolgen.

1.3.1 Myokardiales Aktionspotential

Die physiologische Herzaktion ist unter anderem von einer strukturierten elektrischen Erregungsausbreitung im Herzmuskelgewebe abhängig. Diese erfolgt durch sogenannte Aktionspotentiale (AP). Je nach Lokalisation im Herzgewebe unterscheiden sich die AP in Länge und Form. Dies ist in der unterschiedlichen Verteilung und im Vorhandensein bestimmter Ionenkanäle, vor allem Natrium(Na^+)-, Kalium(K^+)- und Kalzium(Ca^{2+})-Kanäle, begründet. Auch atriale AP unterscheiden sich je nach betrachteter Lokalisation (Feng et al. 1998). In Abbildung 4 erfolgt daher eine vereinfachte Darstellung der beteiligten Ionenströme des ventrikulären Myokards.

Bei einem im SR schlagenden Herzen kommt es zunächst zu der Aktivierung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle, die zu einem depolarisierenden Einwärtsstrom von Na^+ -Ionen (I_{Na}) in die Herzmuskelzelle führen. Dies führt zu einem Aufstrich des AP's. Daraufhin folgt eine erste Repolarisationsphase, die durch einen transienten auswärtsgerichteten K^+ -Strom (I_{to}) zustande kommt. Durch die Aktivierung von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen erfolgt ein Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle ($I_{\text{Ca,L}}$). Über die Aktivierung des Ryanodin-Rezeptor Kanals Typ 2 (RyR2) kommt es in der Folge zu einem systolischen intrazellulären Ca^{2+} . Es schließt sich eine zweite Repolarisationsphase an, die an dieser Stelle durch einen verzö-

gerten auswärtsgerichtenden K^+ -Strom getragen wird. Dieser setzt sich zusammen aus einem schnellen (I_{Kr}) und einem langsamen (I_{Ks}) Strom und führt letztendlich zum Erreichen des Ruhemembranpotentials (RMP), welches durch einen einwärtsgerichtenden K^+ -Strom (I_{K1}) gestützt wird (Grant 2009; Heijman et al. 2014).

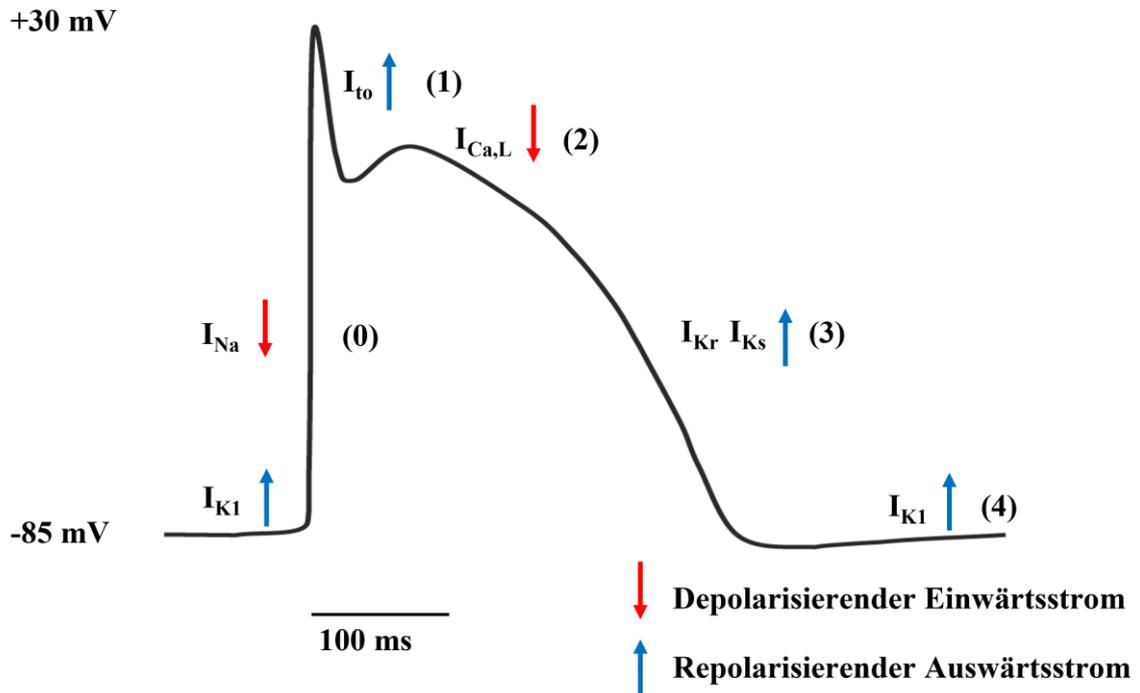


Abbildung 4: Myokardiales Aktionspotential. (0) Depolarisationsphase, (1) frühe Repolarisationsphase, (2) Plateauphase, (3) späte Repolarisationsphase, (4) Ruhemembranpotential.

1.3.2 Kalziumhomöostase

Ca^{2+} ist in der Herzmuskelzelle entscheidend an der Kontraktion über die sogenannte elektromechanische Kopplung beteiligt. Dabei kommt es durch zwei Mechanismen zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ($[Ca^{2+}]_i$), die für die Kontraktion notwendig ist. Der erste Mechanismus ist der Einstrom von extrazellulären Ca^{2+} -Ionen über den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal. Dieser Einstrom hat vor allem eine Funktion als Trigger für den weitaus größeren Einstrom von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welches als intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher fungiert. Der Ausstrom der Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welcher der zweite Mechanismus der Erhöhung des $[Ca^{2+}]_i$ ist, wird durch die Aktivierung des RyR2 vermittelt (Eisner 2014). Der beschriebene Mechanismus wird als Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung bezeichnet (Fabiato 1985).

Nach dem Anstieg des freien $[Ca^{2+}]_i$ im Zytosol erfolgt eine Wiederherstellung der vorherigen Konzentrationsverhältnisse des Kalziums. Auch hier liegen zwei unterschiedliche Wege der Verringerung der freien Ca^{2+} -Konzentration vor. Zum einen werden Ca^{2+} -Ionen über den Na^+ - Ca^{2+} -Austauscher (NCX) aus der Zelle gepumpt. Hierbei verlässt ein Ca^{2+} -

Ion die Zelle und es kommt im Austausch zu einem Einstrom von drei Na^+ -Ionen in die Zelle. Zum anderen werden die intrazellulär frei vorliegenden Ca^{2+} -Ionen über die Ca^{2+} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) wieder in dasselbe zurückgepumpt (Eisner 2014).

Um ein Gleichgewicht der Zelle in Bezug auf Ca^{2+} bei jeder Herzaktion zu gewährleisten, ist es zum einen notwendig, dass die Höhe des Ca^{2+} -Ionen-Einstroms aus dem Extrazellulärraum gleich der Höhe des Ausstroms aus der Zelle nach stattgefundener Kontraktion ist. Zum anderen muss auch der Anteil der aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzten Ca^{2+} -Ionen dem Anteil der nach der Kontraktion zurückgepumpten Ca^{2+} -Ionen entsprechen (Eisner 2014).

1.4 Veränderungen der zellulären Elektrophysiologie und der zellulären Kalziumhomöostase bei chronischem Vorhofflimmern

Es konnte gezeigt werden, dass die verkürzte APD ein wesentliches Kennzeichen elektrischer *Remodellings* in atrialen Kardiomyozyten ist. Dies konnte unter anderem auf einen verminderten $I_{\text{Ca,L}}$ zurückgeführt werden (Voigt et al. 2010b; Voigt et al. 2012). Auch ein erhöhter einwärtsgerichteter K^+ -Strom (I_{K1}) konnte als Auslöser einer verkürzten APD identifiziert werden (Dobrev et al. 2001; Dobrev et al. 2005; Voigt et al. 2012; Voigt et al. 2014).

Weiterhin konnte eine veränderte Ca^{2+} -Homöostase in cVHF-Myozyten nachgewiesen werden und auch eine erhöhte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (verursacht durch Hyperphosphorylierung von RyR2) sowie vermehrte spontane Ca^{2+} -Freisetzungen wurden beobachtet (Voigt et al. 2012). Zusätzlich zieht jede spontane Ca^{2+} -Freisetzung einen größeren einwärtsgerichteten Strom und eine damit verbundene späte Nachdepolarisation nach sich, da die Expression und Aktivität des NCX1 in cVHF-Myozyten erhöht ist (Voigt et al. 2007; Voigt et al. 2014).

1.5 Postoperatives Vorhofflimmern

Das Auftreten poVHFs wird am häufigsten nach herzchirurgischen Eingriffen beobachtet, wobei hier die Inzidenz je nach Operationstyp deutlich variiert. So entwickeln Patienten nach einer isolierten *Bypass*-Operation in ca. 30 % der Fälle postoperativ ein VHF. Bei Mitral- oder Aortenklappenersatz-Operationen handelt es sich um eine noch höhere Anzahl der poVHF-Patienten und nach kombinierter *Bypass*- und Klappen-Operation tritt sogar bei bis zu 50 % der Patienten in der Folge ein poVHF auf (Funk et al. 2003; Mathew et al.

2004; Auer et al. 2005; Maesen et al. 2012; Dobrev et al. 2019). VHF ist allerdings nicht nur als spezifisches Risiko nach herzchirurgischen Operationen zu betrachten, auch andere chirurgische Interventionen können ein poVHF nach sich ziehen. Schon 1978 wurde eine Studie zu nicht-herzchirurgischen Operationen veröffentlicht, in der bei 4 % der beobachteten Patienten poVHF als Komplikation auftrat (Goldman 1978) und auch neuere Studien fanden beispielsweise eine Inzidenz von 10 % bis 20 % bei pulmonaler Lobektomie (De Decker et al. 2003).

Es wurde beobachtet, dass die Risikofaktoren für poVHF den prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von VHF (ohne vorangegangene chirurgische Intervention) stark ähneln. Dies unterstützt die These, dass die Existenz eines arrhythmogenen Substrats bereits vor einem chirurgischen Eingriff eine tragende Rolle in der Genese von poVHF spielt (Dobrev et al. 2019). Allerdings wurde das arrhythmogene Substrat bisher nicht hinreichend erforscht, um eine genaue Definition desselben aufstellen zu können. Es bleibt also ein wichtiger, wenngleich unzureichend berechenbarer Faktor in der Entstehung von poVHF.

Weiterhin unterstreicht das gehäufte Auftreten von VHF nach einer Operation in einem bestimmten zeitlichen Rahmen (70 % der poVHF-Patienten entwickeln innerhalb der ersten vier Tage nach Operation zum ersten Mal VHF (Aranki et al. 1996; Frenzl et al. 2014)) die Wichtigkeit von operationsbedingten Faktoren in der Entwicklung von poVHF. Als Hauptrisiken für die Entwicklung dieser Komplikation wurden das mit der Operation einhergehende mechanische Trauma, die körperliche Entzündungsreaktion, eine Erhöhung des Sympathikotonus und das Vorhandensein von oxidativem Stress identifiziert (Amar et al. 2003). Diese Risikofaktoren sollen im Folgenden näher erläutert werden.

1.5.1 Entzündung

Zur Evaluierung der Rolle von Inflammation in der Entstehung von poVHF lohnt sich die differenzierte Betrachtung der Entzündungsmechanismen zu verschiedenen Zeitpunkten. Schon vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen stellt der Entzündungsstatus einen wichtigen Part in der Risikofaktorenkonstellation eines Patienten für die Entwicklung von poVHF dar. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein Großteil der Patienten, bei denen eine herzchirurgische Operation indiziert ist, schon im Vorfeld eine chronische Entzündung, beispielsweise durch atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße, aufweist (Anogeianaki et al. 2011). Auch andere Vorerkrankungen, die zu den kardialen Risikofaktoren

gezählt werden, wie zum Beispiel Diabetes oder Hyperlipidämie, können zu einer körperlichen Entzündungsreaktion beitragen (Shoelson et al. 2006; Hansson 2009; Tietge 2014).

Zusätzlich zum vorbestehenden Entzündungsstatus des Patienten werden proinflammatorische Ereignisse im Rahmen der notwendigen operativen Maßnahmen, wie etwa bei der Eröffnung des Thorax, Präparation von Gefäßen, Anschließen an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) und der mechanische Stress nach Reperfusion des Organs addiert (Kirclin et al. 1987; Cremer et al. 1996; Fransen et al. 1998; Dybdahl et al. 2002).

Der Zeitpunkt des Einsetzens von poVHF korreliert mit der Zeit, in der das körpereigene Komplementsystem aktiviert wird. Die erste Phase der Aktivierung erfolgt bei Einsatz der HLM durch die Reaktion des Blutes an der Oberfläche der Maschine und geht mit einer Erhöhung des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- α) einher. Dass die HLM einen wesentlichen Beitrag zur Auslösung von Entzündungskaskaden leistet, wurde gezeigt, indem *off-pump* und Mini-HLM-Verfahren hinsichtlich der verursachten Entzündungsantwort untersucht wurden und bei diesen eine deutlich geringere Entzündungsreaktion nachgewiesen werden konnte (Caputo et al. 2002; El-Essawi et al. 2010).

Die zweite Phase, die zeitlich am häufigsten mit dem Beginn der Herzrhythmusstörung korreliert, stellt den klassischen Komplementaktivierungsweg dar, bei dem Mediatoren wie das C-reaktive Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) im Blut nachweisbar sind (Maesen et al. 2012; Wu et al. 2013). Abbildung 5 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem Beginn des poVHF und der Höhe des Entzündungsmarkers CRP im Patientenblut.

Die Produktion des Entzündungsmediators IL-6 beginnt bereits zu dem Zeitpunkt, wenn operationsbedingt ischämische Gebiete des Myokards wieder perfundiert werden. Dieses Interleukin ist wiederum Initiator für eine Kaskade verschiedener Entzündungsmechanismen, wie etwa der Aktivierung von Lymphozyten. Bei Patienten mit poVHF wurde im Vergleich zu Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ohne Entwicklung von VHF eine erhöhte postoperative Leukozytenanzahl im Blut sowie eine vermehrte Monozytenaktivierung festgestellt (Maesen et al. 2012; Zakkar et al. 2015).

Die erhöhte Konzentration der Entzündungsmediatoren agiert als Stimulus für die Bildung des sogenannten Inflammasoms, ein Multiproteinkomplex befindlich im Zytosol der atrialen Myozyten, der seinerseits ebenfalls zur Aktivierung von Entzündungsreaktionen beiträgt. Heijman et al. (2020) konnten zeigen, dass eine vermehrte Expression und Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms (*nucleotide-binding oligomerization domain and leucine-rich repeat-containing receptors with protein 3*) zu spontanen Ca²⁺-Freisetzungen aus dem

sarkoplasmatischen Retikulum führt und dass in der Folge vermehrt DAD auftreten, die zu poVHF führen können.

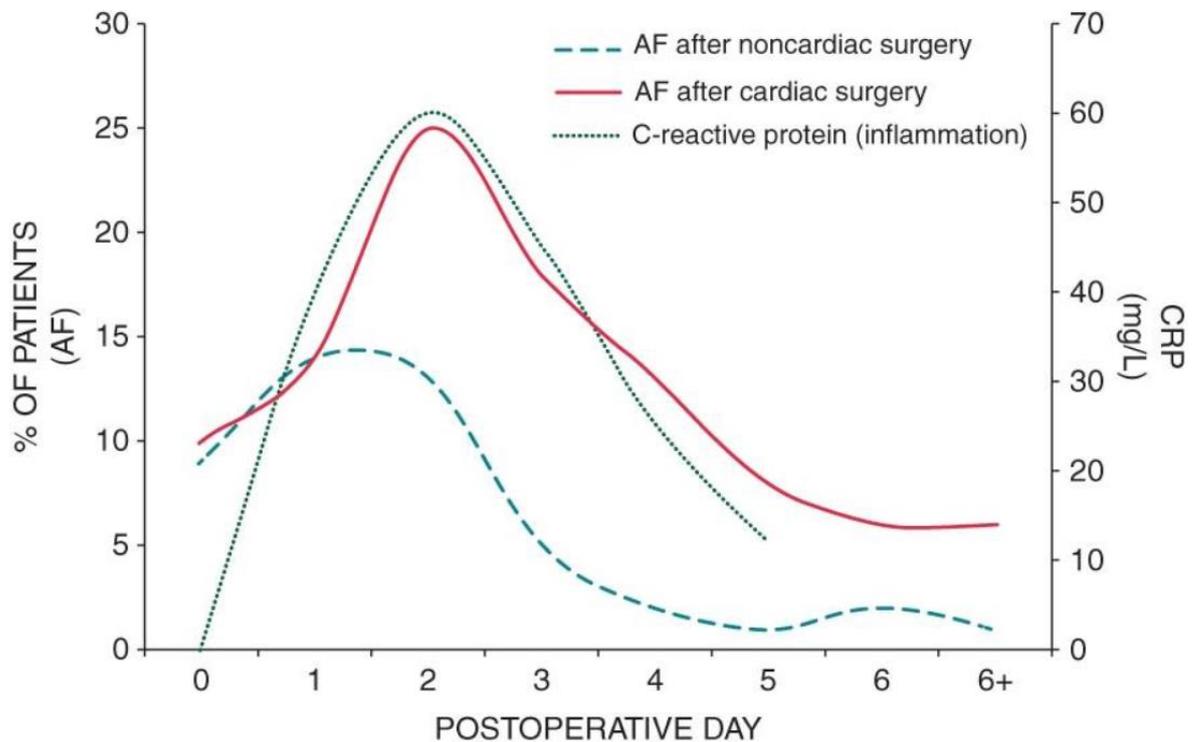


Abbildung 5: Korrelation des Auftretens von postoperativem Vorhofflimmern mit der Höhe des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Europace (Maesen et al. 2012).

1.5.2 Sympathikusaktivierung

Die Stimulation des sympathischen Nervensystems erfolgt im Herzgewebe durch β -Adrenozeptoren und wirkt positiv chronotrop, inotrop, lusitrop und dromotrop (Bers 2001; Gordan et al. 2015). Ein postoperativ erhöhter Sympathikotonus wird mit Veränderungen der Refraktärzeit des atrialen Gewebes sowie der Auslösung und Aufrechterhaltung ektooper Aktivität in Verbindung gebracht (Zimmermann und Kalusche 2001; Workman 2010). Beide Veränderungen haben arrhythmogene Wirkung. Schon im Jahr 1995 wurde durch die Messung von Noradrenalinwerten ein erhöhter Sympathikotonus bei Patienten mit poVHF im Vergleich zu Patienten ohne poVHF nach *Bypass*-Operation festgestellt (Kalman et al.). Weiterhin wurden Veränderungen in der postoperativen Herzfrequenzvariabilität festgestellt, die mit der Entwicklung poVHFs in Verbindung gebracht werden können. So konnte gezeigt werden, dass dem Einsetzen von poVHF eine etwa zweistündige Phase erhöhter Herzfrequenzvariabilität, gleichzeitig mit einer generellen Herzfrequenzerhöhung, vorausgeht. Es wird vermutet, dass die vermehrte Aktivität des Sympathikus zunächst durch parasymphatische Gegenregulation ausgeglichen werden soll und dies zu einer erhöhten Herzfrequenzvariabilität führt (Amar et al. 2003). Interessanterweise besteht eine

zeitliche Differenz zwischen höchster Sympathikusaktivierung, die etwa 24 h postoperativ vorliegt, und dem häufig späteren Einsetzen von poVHF nach etwa 48 bis 72 h (Maesen et al. 2012). Dies erlaubt erneut einen Rückschluss auf die multifaktorielle Genese des poVHFs.

1.5.3 Oxidativer Stress

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit persistierendem VHF oxidative Schäden aufgrund von kardialer Peroxynitritproduktion bestehen. Diese äußern sich in der Oxidierung zellulärer Lipide, Proteine und der Desoxyribonukleinsäure und führen via Nekrose oder Apoptose zum Tod der betroffenen Zellen (Mihm et al. 2001). Auch bei Einsatz der HLM, bei der es zunächst zu einer kontrollierten Ischämie und daraufhin zu einer Reperfusion des Gewebes kommt, werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) produziert und führen zu Gewebsdestruktion und Zelltod (Epstein und McCord 1985). Ein Zusammenhang zwischen ROS-Produktion und der Entwicklung poVHFs kann weiterhin der atriale Kontraktilitätsverlust durch Oxidation fibrillärer Proteine im myokardialen Gewebe darstellen, der als strukturelles *Remodelling* interpretiert werden kann (Maesen et al. 2012). Doch beim Einfluss von ROS handelt es sich nicht nur um eine lokale Radikalproduktion, sondern auch um ein erhöhtes systemisches Niveau dieser (Ramlawi et al. 2007). Zusätzlich konnte im rechten Herzhohlgewebe von Patienten, die sich einer *Bypass*-Operation unterzogen und in der Folge poVHF entwickelten, eine im Vergleich zu Patienten ohne poVHF gesteigerte Nicotinamiadenindinukleotidphosphat(NADPH)-Oxidase-Aktivität gemessen werden. Diese ist für die Produktion der ROS essenziell (Kim et al. 2008).

1.6 Veränderungen der zellulären Elektrophysiologie und der zellulären Kalziumhomöostase bei postoperativem Vorhofflimmern

Untersuchungen von Fakuade et al. (2021) ergaben Unterschiede in der Kalziumhomöostase von atrialen Myozyten von poVHF-Patienten verglichen mit einer Kontrollgruppe im SR (Abbildung 6). Hierzu wurde zunächst die Membrankapazität der jeweiligen Gruppen gemessen, die annähernd gleich und damit ein Indikator für die gleiche Zellgröße war. $I_{Ca,L}$ wurde mittels eines Spannungsprotokolls induziert und gleichzeitig mit dem hierdurch induzierten CaT gemessen (Abbildung 6A). Weder die Spitzenamplitude noch das Integral von $I_{Ca,L}$ unterschieden sich signifikant zwischen der poVHF($90,38 \text{ pF} \pm 5,92 \text{ pF}$, n/N (Myozytenanzahl/Patientenanzahl) = 35/22)- und der SR-Gruppe ($95,97 \text{ pF} \pm 5,79 \text{ pF}$, n/N = 78/38; $p = 0,558$; Abbildung 6B). Während die diastolische $[Ca^{2+}]_i$ in beiden untersuch-

ten Gruppen ähnlich war, ergab sich systolisch eine tendenziell niedrigere $[Ca^{2+}]_i$. Die CaT-Amplitude war in der poVHF-Gruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe ($149,30 \text{ nmol/L} \pm 14,20 \text{ nmol/L}$, $n/N = 35/22$, poVHF vs. $224,01 \text{ nmol/L} \pm 16,60 \text{ nmol/L}$, $n/N = 78/38$, SR, $p < 0,001$, Abbildung 6C), während die Zeitkonstante des CaT-Abfalls (τ) signifikant höher war ($527,38 \text{ ms} \pm 45,31 \text{ ms}$, $n/N = 35/22$, poVHF vs. $405,44 \text{ ms} \pm 18,77 \text{ ms}$, $n/N = 78/38$, SR, $p < 0,05$, Abbildung 6D). Es ergab sich also ein langsamerer Abfall des $[Ca^{2+}]_i$ in der poVHF-Gruppe.

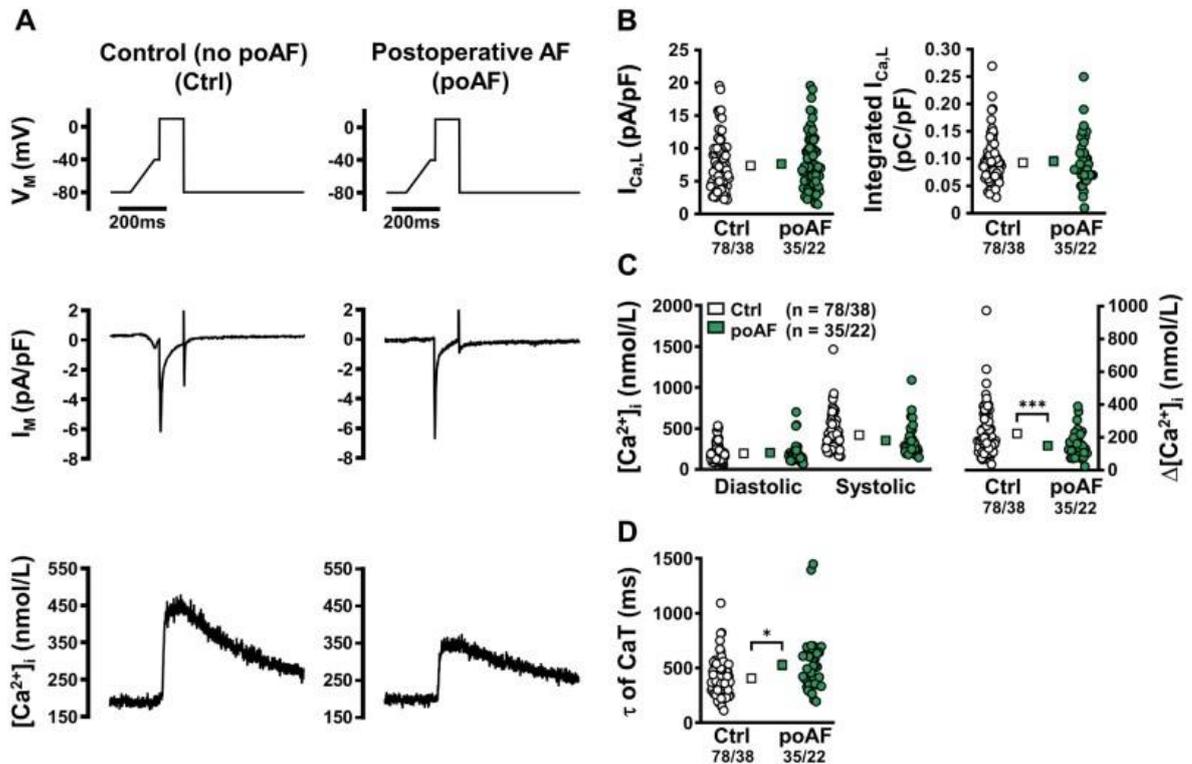


Abbildung 6: Veränderungen der Kalziumhomöostase bei postoperativem Vorhofflimmern. In atrialen Myozyten von poVHF-Patienten gemessene Kalziumhomöostase verglichen mit der Kalziumhomöostase in atrialen Myozyten von SR-Patienten. n/N = Anzahl gemessener Myozyten/Anzahl Patienten. Darstellung der gemessenen Werte und ihrer Mittelwerte, für den Vergleich wurde der ungepaarte t -Test mit Welch-Korrektur durchgeführt. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. E. Fakuade (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen) und Cardiovascular Research (Fakuade et al. 2021).

Die CaT-Amplitude ist sowohl vom $I_{Ca,L}$ als auch von dem im sarkoplasmatischen Retikulum enthaltenen Ca^{2+} abhängig. Da $I_{Ca,L}$ sich in der poVHF- und der SR-Gruppe nicht signifikant unterschied, wurde die Ca^{2+} -Beladung des sarkoplasmatischen Retikulums in beiden Gruppen untersucht. Ein mittels Koffein induzierter vollständiger Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum konnte zeigen, dass die Ca^{2+} -Beladung des sarkoplasmatischen Retikulums in den poVHF-Proben signifikant kleiner war als in den SR-Proben (gemessen an der Amplitude des Ca^{2+} -Ausstroms: $0,63 \mu\text{mol/L} \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$,

$n/N = 35/22$, poVHF vs. $0,97 \mu\text{mol/L} \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$, $n/N = 78/38$, SR, $p < 0,001$). Als auslösender Faktor konnte die langsamere Wiederaufnahme von Ca^{2+} -Ionen in das sarkoplasmatische Retikulum ausgemacht werden, welcher eine Veränderung der SERCA-Funktion zugrunde liegt. Auf zellulärer Ebene ist dieses Ergebnis der verminderten systolischen Ca^{2+} -Verfügbarkeit als Hinweis auf eine verminderte atriale Kontraktilität bei poVHF-Patienten zu werten (Fakuade et al. 2021).

1.7 Fragestellung und Zielsetzungen

Die hohe Inzidenz von poVHF als Komplikation nach herzchirurgischen Interventionen und das schlechtere *Outcome* betroffener Patienten verdeutlichen die Wichtigkeit eines klinischen Risikostratifizierungssystems. Verschiedene Möglichkeiten wurden diesbezüglich bereits publiziert (Mathew et al. 2004; Mariscalco et al. 2014) und miteinander verglichen (Cameron et al. 2018). Trotz bestehender Risikostratifizierungssysteme ist die Anwendung solcher im klinischen Alltag nicht etabliert. Eine mögliche Erklärung kann die unzureichende Validität der bestehenden Scoring-Systeme sein. Bestehende Scores beinhalten hauptsächlich Parameter aus dem Bereich der prädisponierenden Faktoren, was bei der Betrachtung des komplexen Zusammenspiels verschiedener Faktoren in der Genese des poVHFs und des VHFs im Allgemeinen unzureichend erscheint. Andere ätiologische Faktoren, wie etwa eine veränderte Elektrophysiologie, können durch experimentelle Analysen myokardialen Gewebes der Patienten parallel zur Operation durchgeführt werden. Auch auf ein arrhythmogenes Substrat kann man etwa mittels Kontraktilitätsanalyse des Atriums per *speckle-tracking*-Methode nichtinvasiv Rückschlüsse ziehen und die Ergebnisse in einen Score integrieren.

Die Zielsetzung dieser Arbeit gliedert sich demnach in folgende drei Teilabschnitte:

Zunächst sollen die Folgen der in zellulären Messungen beobachteten veränderten Kalziumhomöostase in humanen atrialen Kardiomyozyten von Patienten mit poVHF hinsichtlich verminderter Kontraktilität mittels *Strain* untersucht werden.

Weiterhin soll ergründet werden, ob sich die in Vorversuchen gemessene zellulär veränderte Ca^{2+} -Homöostase auch in einer veränderten Elektrophysiologie in Form von veränderten AP widerspiegelt.

Zuletzt sollen sowohl die experimentell ermittelten Ergebnisse als auch die klinisch gewonnenen Daten in einem Prädiktions-Score zusammengeführt werden. Durch die Kombination beider Komponenten soll so eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit des Scores im Vergleich zu bereits bestehenden Risikostratifizierungssystemen erzielt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine nicht- bzw. semiinvasive Möglichkeit, die Funktion des Herzens in Echtzeit zu betrachten. Die Messungen der verschiedenen Echokardiographieparameter wurden von erfahrenen Echokardiographen sowohl mittels transthorakaler (TTE) als auch mittels transösophagealer (TEE) Echokardiographie in einem Zeitraum von maximal drei Monaten vor operativem Eingriff durchgeführt und bei Unvollständigkeit retrospektiv anhand der dokumentierten Aufnahmen ergänzt.

Die Messung der Parameter orientierte sich hierbei an den Richtlinien der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging (Lang et al. 2015), Tabelle 1 gibt Aufschluss über die nach Geschlecht differenzierten Normwerte der gemessenen Parameter. Alle standardlinksventrikulären (LV) Diameter wurden im TTE in der parasternal langen Achse gemessen. Dazu zählen der enddiastolische Diameter im LV (LVEDD) und der endsystolische Diameter im LV (LVESD), die direkt unterhalb der Mitralklappenspitzen bestimmt wurden. Aus diesen Parametern wurde die fraktionelle systolische Verkürzung mittels der Formel $(LVEDD - LVESD) / LVEDD$ errechnet, deren Wert über 25 % betragen sollte. Im gleichen Schallfenster wurden auch die diastolische Septum(IVSd)- und Hinterwanddicke (LVPWd) gemessen, wobei ein $IVSd > 12$ mm als linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) gewertet wurde. Auch der Durchmesser der Aortenwurzel wurde im TTE in der parasternal langen Achse gemessen, wobei hier der maximale Diameter auf Höhe der *sinus valsalva* als Wert aufgenommen wurde. Dabei wurde beachtet, dass die Aortenklappentaschen einen zentralen Klappenschluss zeigten. Die Messung des linken Atriums (LA) wurde *anterior-posterior* am Ende der LV-Systole in gleichem Winkel wie bei der Aortenwurzelmessung durchgeführt. LA- und LV-Volumina wurden im apikalen Vierkammerblick bzw. Zweikammerblick mittels biplaner modifizierter Simpson-Regel gemessen. Der LA-Volumen-Index (LAVI) wurde durch *tracing* der endokardialen Grenzen im apikalen Vier- und Zweikammerblick bestimmt. Die LV Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nach der Formel $(EDV - ESV) / EDV$ berechnet, wobei EDV das enddiastolische und ESV das endsystolische Volumen darstellt. Der Diameter des rechten Ventrikels (RV) wurde im Vierkammerblick gemessen, wobei hier der RV, abweichend vom normalen Schallfenster, fokussiert wurde. Um die longitudo-

nale Funktion des RV abzuschätzen, wurde die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) im *M-Mode* bestimmt. Der *cursor* des Echokardiographiegerätes zeigte hier in Richtung des lateralen Trikuspidalanulus im apikalen Vierkammerblick. Auch die Weite und respirative Adaption der *vena cava inferior* (VCI) wurde von subcostal in der langen Achse etwa 1 bis 2 cm vor dem RA bestimmt. Eine Dilatation wurde hier bei > 20 mm und eine verminderte respiratorische Adaption bei < 50 % Kollabieren der VCI bei Inspiration festgelegt (Lang et al. 2015). Die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) wurde im Doppler vorgenommen. Hier kam die modifizierte Bernoulli-Gleichung $4 * V_{max}^2$ zur Anwendung, wobei es sich bei V_{max}^2 um die maximal gemessene Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz handelt. Anschließend wurde der abgeschätzte rechtsatriale Druck (RAP) ergänzt, der bei Patienten mit nicht dilatierter VCI standardmäßig auf eine Höhe von 5 mmHg festgelegt wurde. Weiterhin wurde der E/A-Wert im TTE gemessen, der dazu dienen sollte, den Grad einer diastolischen Funktionsstörung abzuschätzen, wobei diese Diagnose durch klinische Informationen ergänzt und von behandelnden Ärzten gestellt wurde. Der hier dokumentierte E/A-Wert ist also nur als Hinweis auf die diastolische Funktion der Probanden zu verstehen. Eine diastolische Dysfunktion ist definiert durch einen erhöhten Füllungswiderstand und einen resultierenden erhöhten Füllungsdruck (Federmann und Hess 1994). Im Mitralklappeneinflussprofil der TTE Messung wurde hier mittels *pulsed wave* Doppler (PW-Doppler) das Messvolumen auf Höhe der Mitralklappenspitzen platziert. Das typische Füllungsmuster beinhaltete eine E-Welle, die die passive, frühdiastolische Füllung des LV repräsentierte. Darauf folgte die A-Welle, die die aktive, spätdiastolische Füllung durch Kontraktion des LAs abbildete. Je nach E/A- und E/E'-Wert konnte in Schweregrade der diastolischen Funktionsstörung unterschieden werden, wobei ein $E/A < 1$ für eine Relaxationsstörung (Grad I) sprach, ein $E/A > 1$ in Kombination mit einem E/E' zwischen 8 und 15 für eine pseudonormale diastolische Dysfunktion (Grad II) und ein $E > A$ im Verhältnis von mindestens 3:1 in Kombination mit einem E/E'-Wert > 15 auf eine restriktive Funktionsstörung (Grad III) hinwies. E/E' wurde im Gewebedoppler am Mitralklappenannulus gemessen, wobei der resultierende Wert je nach Platzierung des Messvolumens am Mitralklappenannulus variierte. Die in die Patientendaten aufgenommenen Werte entsprachen dem Mittel aus lateralem und medialem E/E'-Wert (Nagueh et al. 1997; Ommen et al. 2000). Während der E/A-Wert bei einem Patienten in einer Vorhofflimmerepisode wenig Aussagekraft hat, kann der E/E'-Wert auch dann zu Diagnostikzwecken zurate gezogen werden. Zuletzt wurde mittels TTE auf das Vorhandensein eines präoperativen Perikardergusses untersucht und vor Entlassung

durch eine erneute TTE-Untersuchung auf einen postoperativen Perikarderguss ergänzt. Die Einstufung der Klappenvitien erfolgte sowohl präoperativ durch TTE als auch intraoperativ durch das von der Anästhesie durchgeführte TEE. In die zu untersuchenden Daten wurden hier Hinweise auf eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine Aortenklappenstenose oder –insuffizienz und eine Mitralklappeninsuffizienz mit den entsprechenden Graden I-III aufgenommen. Das intraoperativ durchgeführte TEE gab bei Kontrastmittelgabe ebenfalls Aufschluss über das mögliche Vorliegen eines intrakardialen *Shunts* in Form eines persistierenden *foramen ovale*.

Tabelle 1: Normwerte der transthorakalen Echokardiographie nach Lang et al. (2015)

| | Männlich (in [mm] wenn nicht anders angegeben) | Weiblich (in [mm] wenn nicht anders angegeben) |
|---------------------|--|--|
| LVEDD | 42 – 58 | 37,8 – 52,2 |
| LVESD | 25 – 39,8 | 21,6 – 34,8 |
| IVSd | 7 – 12 | 7 – 12 |
| LVPWd | 6 – 10 | 6 – 9 |
| Aortenwurzel | 28 – 40 | 24 – 36 |
| LAVI | Bis 34 ml/m ² | Bis 34 ml/m ² |
| LVEF | 52 – 72 % | 54 – 74 % |
| RV | Bis 41 | Bis 41 |
| TAPSE | > 16 | > 16 |

2.2 Zweidimensionale *speckle tracking* Echokardiographie

2.2.1 Definition und Anwendungsbereiche

Beim *speckle tracking* handelt es sich um eine echokardiographische Methode, die der Analyse und Visualisierung der Deformation des myokardialen Gewebes anhand von zweidimensionalen Echokardiographieaufnahmen dient. Dieses Ziel wird durch die optische Verfolgung (*tracking*) von sogenannten *speckles* (definiert als Punkte, die bei Aufeinandertreffen des Ultraschallstrahls und myokardialen Fasern entstehen) realisiert (Buchalter et al. 1990). Die Methode findet bereits Anwendung in verschiedenen kardiologischen Bereichen, etwa bei der Untersuchung ischämischer Myopathien, anderer Kardiomyopathien oder bei der Detektion der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion. Aber auch bei der Untersuchung von Patienten, die chemotherapiert werden, bei der Untersuchung auf eine subklinische myokardiale Dysfunktion sowie bei der Kontrolle und Diagnose ver-

schiedener Herzklappenpathologien wird die Methode bereits genutzt (Mondillo et al. 2011).

2.2.2 Beschreibung der technischen Grundlagen

Die Abschätzung der myokardialen Deformation, des *Strains*, bezieht sich auf eine Ausgangsform und -größe des betrachteten kardialen Segments. Ebenfalls berechnet werden kann die *Strain rate*, diese gibt Aufschluss über die Deformationsgeschwindigkeit (Voigt J-U et al. 2015).

Bei Analyse der Deformation eines myokardialen Areal kann unterschieden werden in longitudinale, radiale und zirkumferentielle Veränderung. Bei der longitudinalen Deformation kommt es beispielsweise während der Systole zu einer Verkürzung myokardialer Fasern zwischen Herzbasis und Apex (Mondillo et al. 2011). Zur Vereinfachung beziehen sich die Ausführungen in der vorliegenden Arbeit nur auf die longitudinale Deformation.

In der Literatur wird der Lagrange'sche *Strain* vom natürlichen *Strain* unterschieden. Die Lagrange'sche Methode geht auf die mathematische Berechnung des Deformationsgradienten mittels Green-Lagrange'schem Verzerrungstensor zurück. Hier wird zunächst eine Referenzlinie (L_0) definiert, auf die alle Deformationen bezogen werden. Die Referenzlinie befindet sich zeitlich typischerweise am Ende der Diastole (Voigt J-U et al. 2015). Die Formel zur Berechnung des *Strains* $S(t)$ lautet

$$S(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0},$$

wobei $L(t)$ die Länge des Objekts (bzw. des betrachteten kardialen Areal) zu einem gegebenen Zeitpunkt ist. Der *Strain* ist dimensionslos, wird aber typischerweise in der Literatur, und aus diesem Grund auch in der vorliegenden Arbeit, in Prozent angegeben.

Beim natürlichen *Strain* hingegen ändert sich die Referenzlinie je nach Deformation des Objekts und die Berechnung ist entsprechend unterschiedlich. Sie wird ebenfalls von Voigt J-U et al. beschrieben (2015).

2.2.3 Durchführung

Die Durchführung der *Strain*-Messungen erfolgte mittels 2D CPA Modul über die TOMTEC Image Arena version 4.6 (TOMTEC ARENA™ REF TTA2 LOT 31.00, TOMTEC, Deutschland) an zweidimensionalen Graustufen-Aufnahmen bei 50 Hz. Als Messgrundlage diente der mittels TTE eingestellte apikale Vierkammerblick.

Die anfangs zur Analyse des linken Ventrikels verwendete Methode wird inzwischen ebenfalls zur Untersuchung aller anderen Herzhöhlen verwendet und soll in dieser Arbeit der

Analyse des linken Atriums (LA) dienen. Als Grundlage dienten die oben beschriebenen Echokardiographien, die zunächst anonymisiert und dann im *digital imaging and communications in medicine* (DICOM)-Format exportiert wurden. Die Definition des zu untersuchenden Areals erfolgte über die endotheliale Grenze, die innere Kontur der LA Wand, und die epikardiale Grenze, die äußere Kontur der LA Wand, bzw. bei Betrachtung des atrialen Septums die andere Seite des Septums. In der Analyse der echokardiographischen Aufnahmen wurde der apikale Vierkammerblick als Grundlage der Berechnung genutzt, da auf eine zweite Perspektive unter anderem nach Untersuchungen von Badano et al. (2018) verzichtet werden kann. Zunächst wurde die Grenze des LAs semiautomatisch (d.h. durch eigene Vorgabe von mindestens drei Punkten, die dann durch die *Software* zur *tracking*-Linie ergänzt wurden) definiert und, wenn notwendig, eine manuelle Adjustierung vorgenommen (Abbildung 7). Hierbei wurde darauf geachtet, dass sich der Beginn der *tracking*-Linie an der endokardialen Grenze des Mitralklappenanulus befand und unter Ausschluss der Pulmonalvenen und des Herzohrs zur anderen Seite des Mitralklappenanulus führte. Die echokardiographischen Aufnahmen wurden nur dann analysiert, wenn die LA-Grenzen während des gesamten Herzzyklus sichtbar waren und eine gravierende optische Verkürzung des LAs als unwahrscheinlich einzuschätzen war.

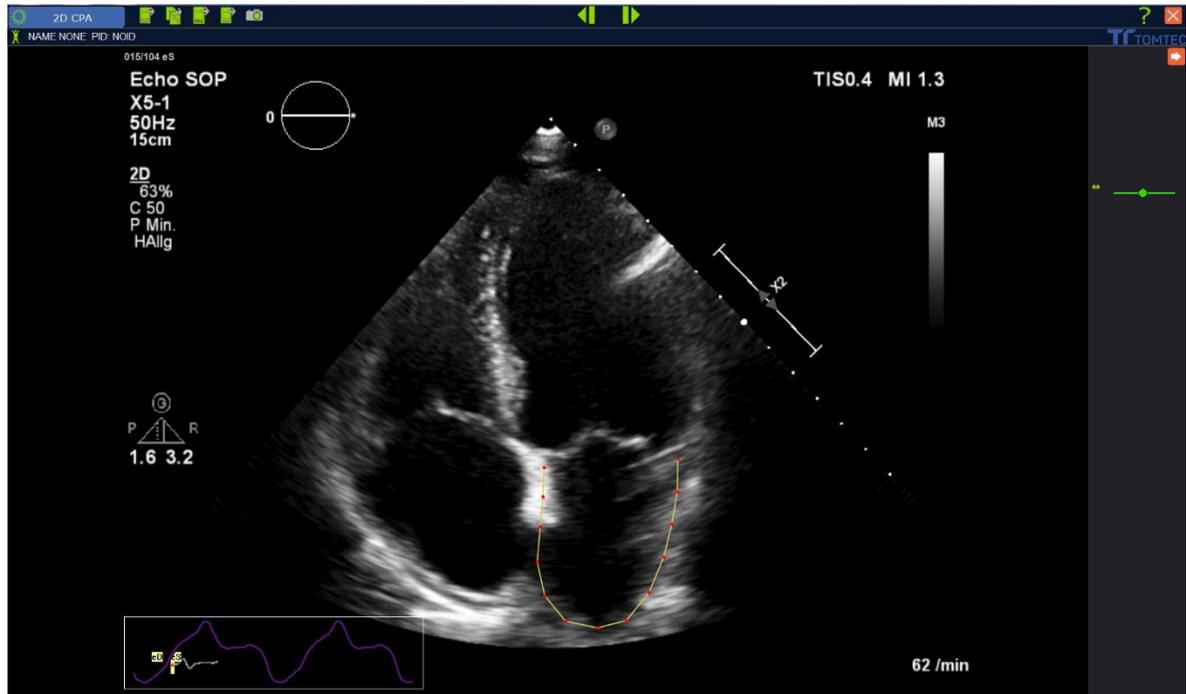


Abbildung 7: Darstellung des Wand-*trackings* zur *Strain*-Analyse. Manuelle Festlegung der tracking-Linie über der LA-Wand anhand eines apikalen Vierkammerblicks.

Das automatische *tracking* der Bewegung des LAs wurde bei jeder Probe kontrolliert und bei unphysiologischer Bewegung der Linie an die LA-Wand adjustiert. Bei unzureichender

Qualität der Aufnahmen in Bezug auf *Strain*-Auswertung wurden Aufnahmen exkludiert. Die Untersuchungen beschränkten sich auf den globalen longitudinalen *Strain* des LAs, also auf die tangentielle Bewegung zur endokardialen Grenze im apikalen Schallfenster. Auch wenn die *Software* Möglichkeiten zur Aufteilung des Atriums in unterschiedliche Segmente bereitstellt, beziehen sich die Ergebnisse auf den globalen *Strain*, da die segmentale Aufteilung unter anderem von Badano et al. (2018) als nicht sinnvoll eingestuft wurde. Sofern die Echokardiographieaufnahmen kein simultan aufgezeichnetes EKG enthielten, wurden die Enddiastole und der Beginn der atrialen Kontraktion am Mitralklappeneinflussprofil orientiert manuell definiert. Diese Definition war insofern wichtig, als dass sie Orientierung bezüglich des betrachteten Zeitpunkts innerhalb des LA-Zyklus bot.

Der LA-Zyklus besteht aus drei Phasen. Die *reservoir*-Phase beginnt am Ende der ventrikulären Diastole (kennzeichnend in der Echokardiographie ist der Mitralklappenschluss) und erstreckt sich bis zur Öffnung der Mitralklappe. Somit beinhaltet sie die linksventrikuläre isovolumetrische Kontraktion, die Ejektion und die isovolumetrische Relaxation des linken Ventrikels. Daran anschließend folgt die *conduit*-Phase, also die Phase der elektrischen Leitung der Erregung, die bei Patienten im SR von der Mitralklappenöffnung bis zum Beginn der LA Kontraktion andauert (bei Patienten im VHF dauert sie definitionsgemäß bis zum Schluss der Mitralklappe). Zuletzt kommt es zur *contraction*-Phase, die vom Beginn der atrialen Kontraktion bis zum Ende der ventrikulären Diastole anhält. Diese wird wiederum bei SR-Aufnahmen durch den Schluss der Mitralklappe definiert und entfällt bei Aufnahmen im VHF.

2.2.4 Berechnung

Die drei Phasen des LA-Zyklus können jeweils durch einen *Strain*-Parameter beschrieben werden, wobei sich der jeweilige Parameter aus der Differenz zweier Messungen errechnet. Als Referenzlinie dieser Berechnungen wurde der *Strain* bei linksventrikulärer Enddiastole definiert. Es handelte sich also um ein sogenanntes „R-R-gating“ oder „systolic gating“, welches in Abgrenzung zum „P-P-gating“ oder „diastolic gating“ (Gan et al. 2018) ausschließlich positive *Strain*-Werte aufweist. Die entsprechenden Formeln zur Berechnung der drei Parameter lassen sich basierend auf Badano et al. (2018) wie folgt darstellen:

- I. *Reservoir Strain* (LASr) = *Strain* bei Mitralklappenöffnung – *Strain* bei ventrikulärer Enddiastole

- II. *Conduit Strain* (LAScd) = *Strain* bei Beginn der atrialen Kontraktion – *Strain* bei Mitralklappenöffnung (bei SR, bei Patienten mit VHF ist *conduit* = *reservoir Strain* mit negativem Vorzeichen)
- III. *Contraction Strain* (LASct) = *Strain* bei ventrikulärer Enddiastole – *Strain* bei Beginn der atrialen Kontraktion

2.3 Atriale Gewebeproben

Alle experimentellen Messungen wurden an humanem atrialen Gewebe durchgeführt. Das Gewebe stammte von Patienten, bei denen operationsbedingt ein Anschluss an die HLM stattfand und welche in diesem Zuge atrial und aortal kanüliert wurden. Bei der atrialen Kanülierung kam es dabei zur anteiligen Entfernung des rechten Herzohres, welches direkt nach Entnahme in steriler kardiopleger Transportlösung aufbewahrt wurde, um durch Reduktion des Energie- und Sauerstoffbedarfs die Entstehung toxischer Metabolite zu verhindern. Die Transportlösung enthielt (in mmol/L): 2,3-Butandionmonoxim (BDM) 30; Glucose 20, KCl 10, KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 5; 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure 5; NaCl 100; Taurin 50; pH = 7,0. Im Anschluss wurde das Gewebe innerhalb von zehn bis 20 Minuten entweder zur Zellisolation oder zur Gewinnung atrialer Trabekel genutzt (Voigt N et al. 2015). In Tabelle 2 erfolgt eine Auflistung aller Substanzen, die in dieser und folgenden Lösungen enthalten waren.

Alle Patienten willigten präoperativ schriftlich in die Verwendung des Gewebes ein. Die Aufklärung wurde zuvor von der Ethikkommission (Ethikvotum Nr. 26/7/16 und Nr. 4/11/18) geprüft und zugelassen.

2.4 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode

Die elektrophysiologischen Untersuchungen an humanen atrialen Trabekeln entstanden unter Supervision und in Zusammenarbeit mit Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen (UMG)).

Bei der Erfassung von AP mit einer scharfen Mikroelektrode handelt es sich um eine Messmethode, bei der das Membranpotential einer einzelnen Zelle, die sich allerdings weiterhin im Gewebeverband befindet, mithilfe einer sehr dünnen (scharfen) Elektrode abgeleitet werden kann.

2.4.1 Vorbereitung des Gewebes und des Setups

Die atrialen Gewebeproben wurden in bereits beschriebener Ca^{2+} -freier Transportlösung transportiert. Aus diesen Proben wurden zunächst vorsichtig freie Trabekel oder Trabekel mit angrenzender atrialer Wand isoliert und in einer eigens dafür angefertigten Kammer mittels Nadeln stabilisiert (Abbildung 9). Die Kammer wurde mit rezirkulierender Tyrodelösung perfundiert (Perfusionssystem Ismatec Reglo Digital MS2-6, Cole-Parmer GmbH, Deutschland) und konstant auf 37 °C erwärmt, die Perfusionsrate lag bei 3 ml/min. In der Lösung enthalten waren (in mmol/L): NaCl 126,7; KCl 5,4; MgCl_2 1,1; CaCl_2 1,8; Na_2HPO_4 0,42; NaHCO_3 22; Glucose 5,5; karbonisiert (5 % CO_2 , 95 % O_2). Den Experimenten ging eine mindestens 60-minütige Auswasch- und Stabilisierungsphase voraus, in der das in der Transportlösung enthaltene BDM in Gänze ausgewaschen wurde. Für die Messung der Transmembranpotentiale wurden Glaskapillaren aus Borosilikatglas mit Filament (Hilgenberg GmbH, Deutschland) genutzt, die mittels eines horizontalen Pipetten-Zuggerätes (Zeitz-Instrumente Vertriebs GmbH, Deutschland) zu Mikropipetten gezogen wurden. Auf diese Weise wurde ein elektrischer Widerstand der Pipetten zwischen 20 und 40 M Ω erzeugt. Diese wurden zur Verbindung des Zytosols und der Elektrode mit einer 3 M KCl-Lösung gefüllt und am Setup befestigt. Innerhalb der Pipette befand sich ein chlorierter Silberdraht, der die elektrische Verbindung zum Verstärker (Sec-05-X-BF, npi electronic GmbH, Deutschland) und der Signalverarbeitungsschaltung (LabChart PowerLab, ADInstruments, Neuseeland) herstellte. Die Aufzeichnung der elektrophysiologischen Signale wurde mit der *Software* LabChart 7 (ADInstruments, Neuseeland) realisiert. Die Ausrichtung der Pipette erfolgte durch einen Mikromanipulator des Unternehmens Scientifica Ltd. (Vereinigtes Königreich).

Verglichen wurde die von der Mikroelektrode gemessene Spannung mit der Spannung, die von einer ebenfalls aus chloriertem Silberdraht (ACI-01, npi electronic GmbH, Deutschland) bestehenden Referenzelektrode gemessen wurde. Diese befand sich in der mit Tyrode befüllten Messkammer (Abbildung 8).

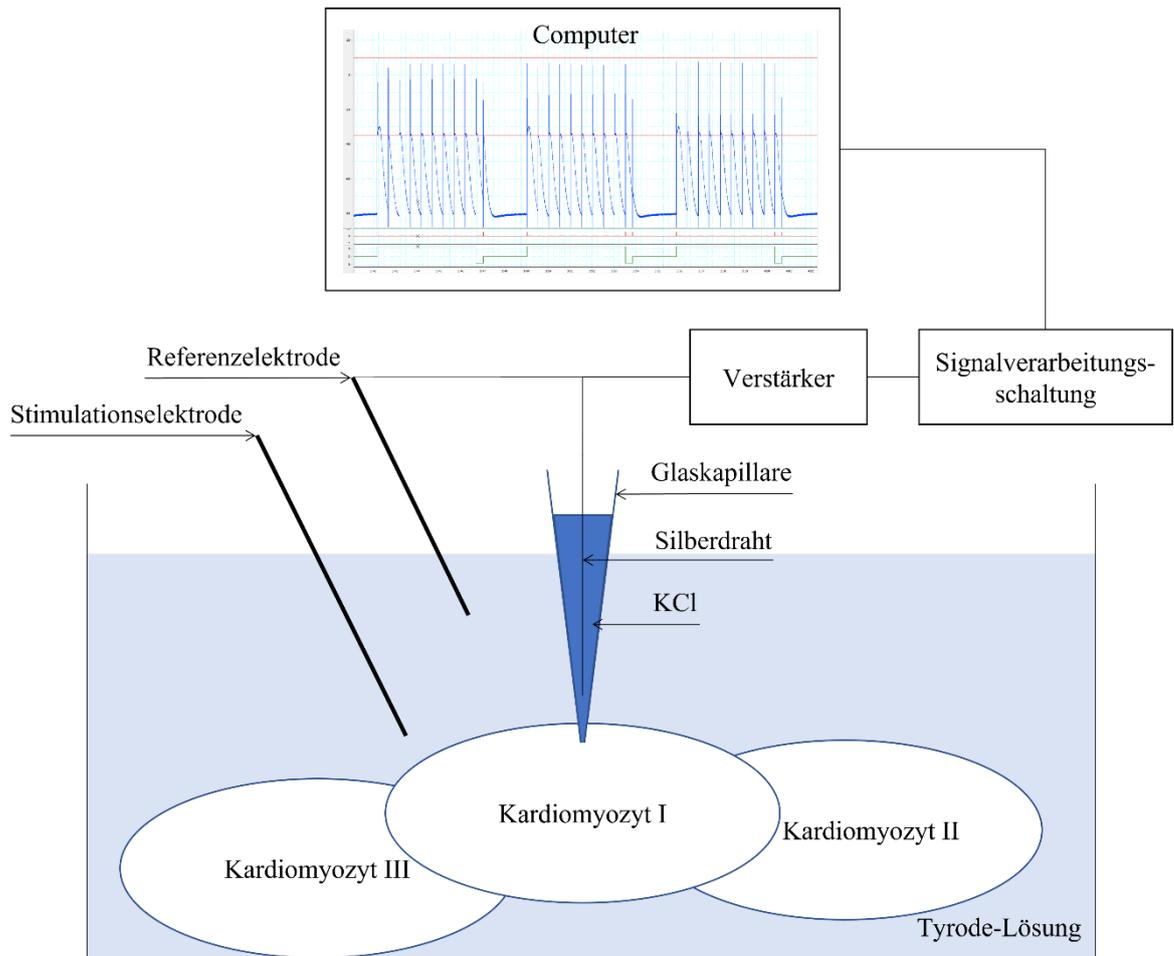


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Setups. Die Größenverhältnisse sind nicht realitätsgetreu, die Abbildung soll an dieser Stelle lediglich der Veranschaulichung des Versuchsaufbaus dienen.

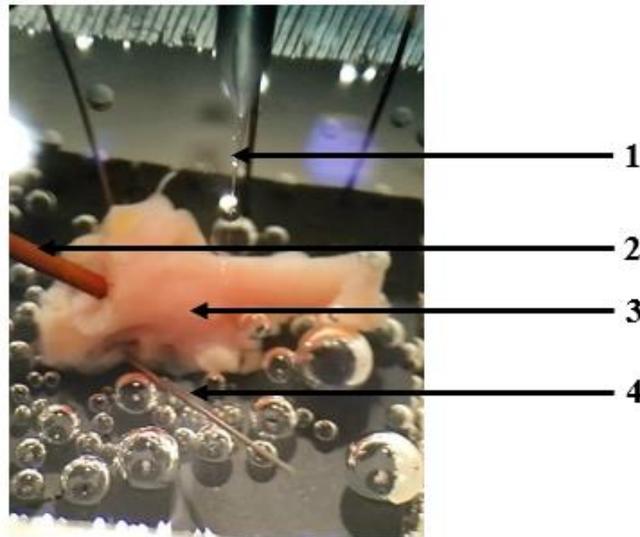


Abbildung 9: Darstellung eines humanen atrialen Trabekels unter experimentellen Bedingungen. 1: scharfe Mikroelektrode, 2: Stimulationselektrode, 3: atrialer Trabekel, 4: Stabilisierungsnadel. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

2.4.2 Elektrophysiologische Charakterisierung humanen atrialen Gewebes

Nach Beendigung der Auswasch- und Stabilisierungsphase wurden zehn aufeinanderfolgende AP gemittelt und hinsichtlich unterschiedlicher Parameter untersucht. Dabei wurden die Trabekel mit einer speziell angefertigten Punktstimulationselektrode (FHC, USA) mittels eines 1 ms monophasischen Pulses und einer Frequenz von 1 Hz stimuliert (Stimulator: ISO-Stim 01D, npi electronic GmbH, Deutschland). Die hier untersuchten Parameter enthielten das RMP, die AP-Amplitude (APA), die APD bei 90 % Repolarisation (APD₉₀) sowie die maximale Aufstrichgeschwindigkeit (dV/dt_{\max} [V/s]) (Ravens et al. 2015). Die genannten Parameter wurden automatisch anhand von zuvor definierten Kriterien durch LabChart identifiziert und manuell durch den Untersuchenden verifiziert. Als Definition des RMP diente der niedrigste stabile Punkt des APs (Abbildung 4, Phase 4). Durch Errechnung der Differenz zwischen dem höchsten Punkt des APs und des RMPs ergab sich die APA. Weiterhin wurde die dV/dt_{\max} zwischen RMP und dem Punkt der maximalen Depolarisation mittels erster Ableitung der gemessenen Kurve errechnet. Schlussendlich ergab sich die APD₉₀ durch die Messung der benötigten Zeit bis zum Erreichen der Spannung, die nach 90-prozentiger Repolarisation, also bei 10 % der maximalen Depolarisation, bestand.

2.4.3 Adaptationsvermögen atrialen Gewebes bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

Das Adaptationsvermögen der verschiedenen Gewebegruppen (SR, poVHF und cVHF) bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen wurde mittels Durchführung eines Frequenzabhängigkeitsprotokolls realisiert. Nach Ablauf der beschriebenen Vorbereitungsphase wurden die Trabekel zunächst mithilfe der Punktstimulationselektrode mit einer Frequenz von 1 Hz bis zum Erreichen eines Steady State stimuliert. Hier wurde insbesondere beachtet, dass das Niveau des RMP über aufeinanderfolgende Messungen konstant war. An gleicher Lokalisation im Gewebe wurde daraufhin aufeinanderfolgend mit Frequenzen von 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 5 Hz stimuliert. Auch hier wurde jeweils ein Steady State abgewartet, woraufhin pro Frequenz mindestens zehn stabile, konsekutive AP gemessen und gemittelt wurden. Bei Nicht-Erreichen der höheren Frequenzen aufgrund zu starker Bewegung des Gewebes oder Kollidieren der Stimulationsfrequenz mit den physiologischen Gegebenheiten des Gewebes (s. Messung der effektiven Refraktärperiode (ERP)) wurden die zuvor gemessenen AP bei niedrigeren Stimulationsfrequenzen dennoch ausgewertet.

2.4.4 Messung der effektiven Refraktärperiode

Die Stimulation humanen atrialen Gewebes mit steigenden Frequenzen ist aufgrund physiologischer Limitationen nicht bis zu beliebig hohen Frequenzen möglich. Zu jenen Limitationen zählt die ERP. Es handelt sich hierbei um das kleinstmögliche Zeitintervall zwischen einem AP und einer darauffolgenden physiologischen Antwort im Sinne eines weiteren APs auf einen Stimulus (Issa et al. 2019). Dies bedeutet, dass ein vor Ablauf dieses Zeitintervalls applizierter Stimulus keine adäquate Reaktion im Rahmen der elektromechanischen Kopplung triggern kann. Um die ERP mittels scharfer Mikroelektrode an humanen atrialen Trabekeln zu untersuchen, wurde untenstehendes Protokoll etabliert (Abbildung 10). Nach Beendigung der bereits beschriebenen Vorbereitungs- und Stabilisierungsphase wurde das Gewebe mit einer Frequenz von 2 Hz stimuliert. Die Festlegung der benötigten Stimulationsamplitude erfolgte durch Testung der minimalen Amplitude, bei der eine AP-Antwort des Gewebes getriggert werden konnte. Die Durchführung des ERP-Protokolls erfolgte mit 150 % jener gemessenen Amplitude (im Mittel etwa 7-10 V). Nach Abgabe von zehn Stimuli (S1) wurde ein definiertes Zeitintervall (I_n) abgewartet, bevor ein weiterer Stimulus (S2) abgegeben wurde. Darauf folgte eine zweisekündige Phase ohne Stimulation, bevor ein weiterer Stimulationszyklus begonnen wurde. I_n ergab sich aus der Differenz von $500 \text{ ms} - 5 \text{ ms} * n$, wobei n die Anzahl der Zyklen repräsentierte. Je mehr Zyklen

also durchgeführt wurden, desto kleiner wurde das stimulationsfreie Zeitintervall zwischen S1 und S2. Der erste Zyklus, bei dem durch S2 kein elftes AP getriggert werden konnte, zeigt die ERP an.

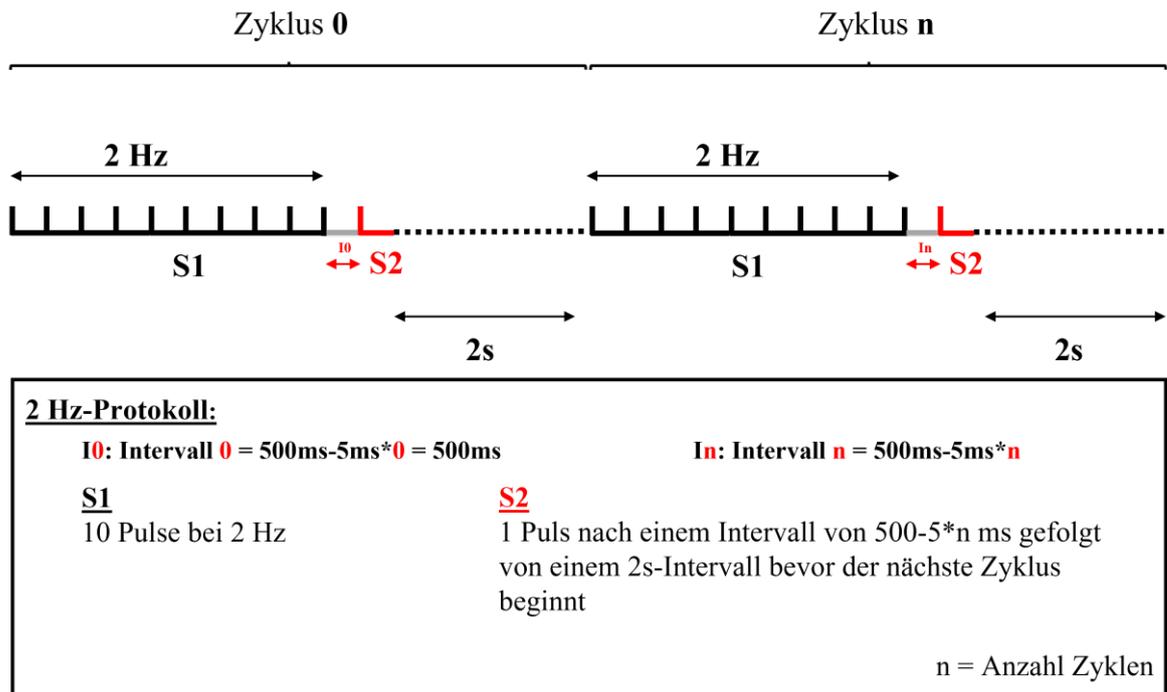


Abbildung 10: Protokoll zur Messung der effektiven Refraktärperiode. Anpassung und Abbildung des Protokolls mit freundlicher Genehmigung von Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

2.5 Intrazelluläre Kalzium-Messungen

Alle intrazellulären Kalzium-Messungen wurden von Dr. Funsho Emmanuel Fakuade (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, UMG) durchgeführt und freundlicherweise zur Vervollständigung des Scores zur Verfügung gestellt.

Die $[Ca^{2+}]_i$ wurde in den Myozyten des atrialen Gewebes mittels Fluo-3-Acetoxymethyl Ester (Fluo-3-AM) und einer Fluo-3-haltigen Elektrodenlösung gemessen. Fluoreszenz wurde durch Anregung mit 488 nm erzeugt und die gemessene Emission (> 520 nm) wurde mit folgender Gleichung in $[Ca^{2+}]_i$ umgewandelt:

$$[Ca^{2+}]_i = k_d \left(\frac{F}{F_{max} - F} \right)$$

k_d entspricht hier der Dissoziationskonstanten von Fluo-3 bei 37 °C (864 nmol/L), F bezeichnet die Fluo-3 Fluoreszenz und F_{max} steht für die Fluoreszenz, die bei Ca^{2+} -Sättigung am Ende des Experiments besteht (Trafford et al. 1999).

Die Membranströme wurden zeitgleich mit $[Ca^{2+}]_i$ bei 37 °C mittels *Voltage-Clamp*-Methode gemessen. Die gemessenen Ströme wurden auf die Membrankapazität [pF] bezogen und als Stromdichte [pA/pF] dargestellt. L-Typ- Ca^{2+} -Ströme wurden simultan zu den entsprechend hervorgerufenen CaT gemessen (Voigt et al. 2012).

2.6 *Voltage Clamp*-Messungen in *whole-cell ruptured-patch* Konfiguration

Die Analyse der Membranströme mittels *Voltage Clamp* Methode wurde von Dr. F. E. Fakuade (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, UMG) durchgeführt und zur Verfügung gestellt. Sie erfolgte mit Hilfe der *pClamp-Software* (Version 10.7 Molecular Devices). Die Quantifizierung von $[Ca^{2+}]_i$ wurde realisiert durch die Beladung der Myozyten mit 10 $\mu\text{mol/L}$ Fluo-3-AM (Invitrogen; zehn Minuten Beladung und 30 Minuten Esterhydrolyse) und anschließende Zugabe von Fluo-3 0,1 mmol/L (Invitrogen) zur Pipettenlösung (darin enthalten in mmol/L: EGTA 0,02; GTP-Tris 0,1; HEPES 10; K-Aspartat 92; KCl 48; Mg-ATP 1; Na_2 -ATP 4; pH = 7,2). Während der durchgeführten Experimente wurden die atrialen Myozyten bei 37 °C perfundiert. Die Perfusionslösung enthielt (in mmol/L): 4-Aminopyridin 5; $BaCl_2$ 0,1; $CaCl_2$ 2; Glucose 10; HEPES 10; KCl 4; $MgCl_2$ 1; NaCl 140; Probenecid; pH = 7,35. Ein *Voltage Clamp* Protokoll, das eine Haltespannung von -80 mV und einen 100 ms Rampenpuls bis -40 mV zur Inaktivierung der schnellen Na^+ -Kanäle und anschließend einen 100 ms Testpuls bis -10 mV bei 0,5 Hz beinhaltete, wurde genutzt, um L-Typ-Kalziumströme und zugehörige getriggerte CaT zu erfassen. Der elektrische Abdichtwiderstand zwischen Pipette und Membran (sog. *seal*) war zwischen 3 und 6 G Ω , dabei wurden Borosilikatglas-Mikroelektroden mit einem Spitzenwiderstand von 2 bis 5 M Ω nach Füllung mit Pipettenlösung verwendet. Der Inhalt des sarkoplasmatischen Retikulums wurde mittels hochkonzentrierten Koffeins (10 mmol/L) gemessen (Fakuade et al. 2021).

Tabelle 2: Auflistung aller genutzten Substanzen und der zugehörigen Hersteller

| Substanz | Hersteller |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 2,3-Butandionmonoxim (BDM) | Sigma-Aldrich, USA |
| 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure | Sigma-Aldrich, USA |
| 4-Aminopyridin | Sigma-Aldrich, USA |
| $BaCl_2$ | Sigma-Aldrich, USA |
| $CaCl_2$ | ROTH, Deutschland |
| EGTA | PanReac AppliChem GmbH, Deutschland |
| Fluo-3 | Invitrogen, USA |

| Substanz | Hersteller |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Glucose | PanReac AppliChem GmbH, Deutschland |
| GTP-Tris | Sigma-Aldrich, USA |
| HEPES | ROTH, Deutschland |
| K-Aspartat | Sigma-Aldrich, USA |
| KCl | ROTH, Deutschland |
| KH ₂ PO ₄ | ROTH, Deutschland |
| Mg-ATP | ROTH, Deutschland |
| MgCl ₂ | PanReac AppliChem GmbH, Deutschland |
| MgSO ₄ | Sigma-Aldrich, USA |
| Na ₂ -ATP | Sigma-Aldrich, USA |
| Na ₂ HPO ₄ | ROTH, Deutschland |
| NaCl | ROTH, Deutschland |
| NaHCO ₃ | Sigma-Aldrich, USA |
| Probenecid | Sigma-Aldrich, USA |
| Taurin | ROTH, Deutschland |

2.7 Klinische Datenerhebung

Die erhobenen klinischen Daten umfassen Stammdaten des Patienten, Details zur durchgeführten Operation, den Rhythmusstatus des Patienten, die durch behandelnde Ärzte in der Anamnese ermittelten Vorerkrankungen und Diagnosen, Laborwerte des Patienten, Ergebnisse einer präoperativ durchgeführten Koronarangiographie, Ergebnisse der präoperativ durchgeführten TTE sowie der intraoperativ durchgeführten TEE inklusive der retrospektiv ermittelten *Strain*-Ergebnisse und eine detaillierte Aufführung der Dauermedikation des Patienten.

Um die Patientenstammdaten und anamnestisch erhobenen Patienteninformationen aufnehmen zu können, wurde die in der UMG genutzte *Software* „PEGASOS 7“ der NEXUS / MARABU EDV-Beratung und -Service GmbH (Deutschland) verwendet. Sämtliche der UMG vorliegende Patientendaten inklusive Arztbriefe, Operationsprotokolle und Untersuchungsergebnisse sind hier in gescannter Form archiviert und wurden ausgewertet. Die Ergänzung der Daten um die Laborparameter des Patienten erfolgte über ixserv (Version 4.25 der ix.mid *Software* Technologie GmbH, Deutschland). Inkludiert wurden sowohl präoperativ abgenommene Parameter wie Kreatinin als auch postoperativ erhobene Werte wie die Anzahl der Leukozyten im Blut oder die Höhe des CRPs. Um Informationen über die postoperative Entwicklung des Patienten zu erhalten, wurde das Informationssystem

„ICCA IntelliSpace Critical Care and Anesthesia“ Version H.02.02 der Koninklijke Philips N.V. (Niederlande) genutzt. Hier wurde sowohl der Rhythmusstatus des Patienten als auch die zugeführte Medikation genau dokumentiert. Die postoperative Rhythmusüberwachung der Patienten erfolgte über mindestens sechs Tage.

2.8 Statistische Auswertung der Daten

Die erhobenen Daten wurden zunächst in Microsoft® Excel® 2013 (Version 15.0.5293.1000, Microsoft Corporation, USA) dokumentiert und darauffolgend in GraphPad Prism (Version 8.4.2, GraphPad Software, Inc., USA) importiert, hier analysiert sowie graphisch umgesetzt.

Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung mittels Student's t-Test und andernfalls per Mann-Whitney-Test auf Signifikanz überprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ ($*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$, $****p \leq 0,0001$) wurde hier als signifikant angenommen, nicht signifikante Unterschiede wurden durch „*ns*“ gekennzeichnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) (ggf. auch mit 95 %-Konfidenzintervall (KI)) angezeigt. Die Konkordanzanalyse wurde mittels Bland-Altman-Plot und Winkelhalbierender (Kwiecien et al. 2011) realisiert und ggf. um die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten bei Nicht-Vorliegen einer Gaußschen Normalverteilung ergänzt. Die Entwicklung des Prädiktions-Scores orientierte sich an einer bereits beschriebenen Methodik, die für die Etablierung eines pVHF-Scores angewandt wurde (Kallenberger et al. 2016).

3 Ergebnisse

3.1 Beurteilung der linksatrialen Funktion mittels *Strain*-Analyse

3.1.1 Patientenkollektiv für *Strain*-Messungen

Die *Strain*-Analysen wurden anhand von 63 Echokardiographien realisiert, die zum Zweck der präoperativen Evaluation der kardiologischen Funktion der Probanden durchgeführt wurden. Diese unterzogen sich in der Zeit vom 24.11.2016 bis zum 17.12.2019 einer kardiochirurgischen Operation (*Bypass*-, Klappen- oder kombinierter Eingriff) und erklärten sich mit der Verwendung ihrer Daten und des anfallenden Restgewebes zu wissenschaftlichen Zwecken einverstanden. Detaillierte Patientendaten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Patientenkollektiv für *Strain*-Messungen

| | | SR | poVHF |
|---------------------|--|----------------|--|
| Allgemein | Patienten, <i>n</i> | 40 | 23 |
| | Tag der ersten poVHF Episode | - | 3,95 ± 2,20 |
| | Geschlecht, männlich/weiblich, <i>n</i> | 35/5 | 19/4 |
| | Alter, J | 60,51 ± 8,37 | 68,30 ± 8,49** (<i>p</i> = 0,0012) |
| | <i>Body mass index</i> , kg/m ² | 27,49 ± 4,03 | 26,89 ± 3,27 |
| Intervention | <i>Bypass</i> , <i>n</i> | 22 | 12 |
| | MK/AK/TK, <i>n</i> | 12 | 4 |
| | <i>Bypass</i> + MK/AK/TK, <i>n</i> | 6 | 7 |
| | Interventionszeit, min | 258,55 ± 78,00 | 275 ± 92,82 |
| | HLM-Zeit, min | 130,83 ± 50,46 | 133,75 ± 74,02 |

| | | SR | poVHF |
|--------------------------|---|-------------------|-------------------|
| Anamnese | Art. Hypertonus, <i>n</i> | 28 | 21 |
| | Diabetes, <i>n</i> | 9 | 3 |
| | Hyperlipidämie, <i>n</i> | 16 | 13 |
| | NYHA (I/II/III/IV), <i>n</i> | 4/13/13/1 | 1/7/6/0 |
| | Schlaganfall, <i>n</i> | 3 | 5 |
| | TIA, <i>n</i> | 1 | 0 |
| KC | Kreatinin, $\mu\text{mol/L}$ | $1,06 \pm 0,42$ | $0,97 \pm 0,22$ |
| Echokardiographie | LAD, mm | $40,69 \pm 5,84$ | $42,19 \pm 6,01$ |
| | LVEDD, mm | $52,28 \pm 7,35$ | $51,80 \pm 10,34$ |
| | IVSd, mm | $12,97 \pm 2,79$ | $13,74 \pm 2,51$ |
| | LVPWd, mm | $11,95 \pm 2,00$ | $13,17 \pm 3,20$ |
| | LVEF, % | $49,42 \pm 13,14$ | $50,65 \pm 12,22$ |
| | Diast. Dysfunktion, Grad I/II/III, <i>n</i> | 18/8/0 | 7/4/0 |
| Medikation | Digitalis, <i>n</i> | 0 | 0 |
| | ACE-Inhibitoren, <i>n</i> | 21 | 12 |
| | AT1-Blocker, <i>n</i> | 10 | 5 |
| | β -Blocker, <i>n</i> | 25 | 14 |
| | Dihydropyridin, <i>n</i> | 6 | 7 |
| | Diuretika, <i>n</i> | 14 | 6 |
| | Nitrate, <i>n</i> | 2 | 3 |
| | Statine, <i>n</i> | 26 | 19 |

ACE: *angiotensin-converting-enzyme*, AK: Aortenklappe, AT1: Angiotensin-Rezeptor-1, HLM: Herz-Lungen-Maschine, IVSd: interventrikulärer Septumdicke bei Enddiastole, KC: klinische Chemie, LAD: linksatrialer Durchmesser, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVPWd: linksventrikuläre posteriore Wanddicke bei Enddiastole, MK: Mitralklappe, NYHA: *New York Heart Association Functional Classification*, TIA: transitorisch-ischämische Attacke, TK: Trikuspidalklappe; Darstellung der kontinuierlichen Daten als Mittelwert \pm SD, Vergleich mittels Mann-Whitney-Test.

3.1.2 Vergleichene Software-Varianten

Die Berechnung des linksatrialen *Strains* erfolgte unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Methoden. Bei der zur Berechnung des atrialen *Strains* etablierten 3-Segment-Methode (3S) wurde das LA in drei Segmente (septal, basal und lateral) eingeteilt (Abbildung 11). Im Anschluss wurde die Deformation der einzelnen Segmente sowie die mittlere Deformation aufgetragen. Demgegenüber stand die Aufteilung der drei Segmente in noch einmal jeweils zwei Anteile, die 6-Segment-Methode (6S, Abbildung 12). Ursprünglich wurde

diese Methode zwar für die Berechnung des ventrikulären *Strains* entwickelt, hier sollte sie allerdings als alternative Methode zur Berechnung des LA-*Strains* dienen.

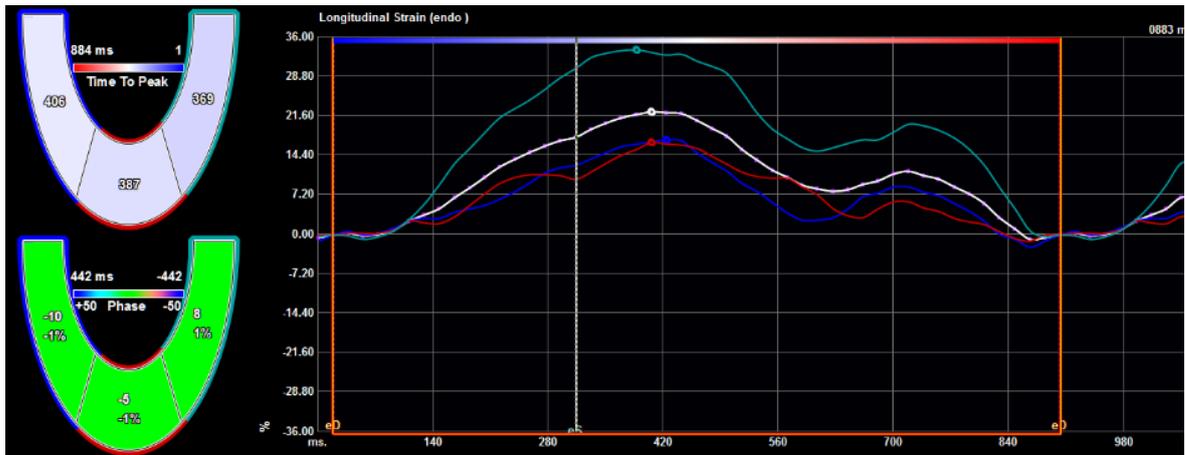


Abbildung 11: Darstellung einer typischen *Strain*-Kurve unter Verwendung der 3-Segment-Methode. Der weiße *Strain* stellt das Mittel aus den *Strain*-Kurven der drei Segmente dar und dient als Berechnungsgrundlage der drei *Strain*-Parameter (LASr, LASct, LAScd). Die Farbcodierung der drei anderen *Strain*-Kurven entspricht der farblichen Aufteilung der Anteile des schematisch dargestellten linken Atriums auf der linken Bildseite.

Weiterhin wurde eine automatisierte *Strain*-Methode durch das Unternehmen TOMTEC (TOMTEC ARENA™ REF TTA2 LOT 31.00, TOMTEC, Deutschland) entwickelt, genannt „AutoStrain“-Methode (Auto), die ebenfalls für die Berechnung des LA-*Strains* genutzt wurde. Weiterhin wurde sie hinsichtlich ihrer *Strain*-Ergebnisse mit den anderen Methoden (3S- und 6S-Methode) verglichen. Zudem erfolgte ein Vergleich der Anwenderfreundlichkeit in Abgrenzung zur 3S-Methode, da diese im Gegensatz zur 6S-Methode speziell für die Anwendung im Atrium entwickelt wurde. Dabei wurde die Anzahl manueller Korrekturen des LA-*trackings* im Vorfeld der Untersuchungen auf maximal vier Korrekturvorgänge begrenzt, um einerseits die Möglichkeit der manuellen Korrektur nach automatischem *tracking* wahrzunehmen, andererseits aber auch um dem automatischen Aspekt der *Software* zu entsprechen.

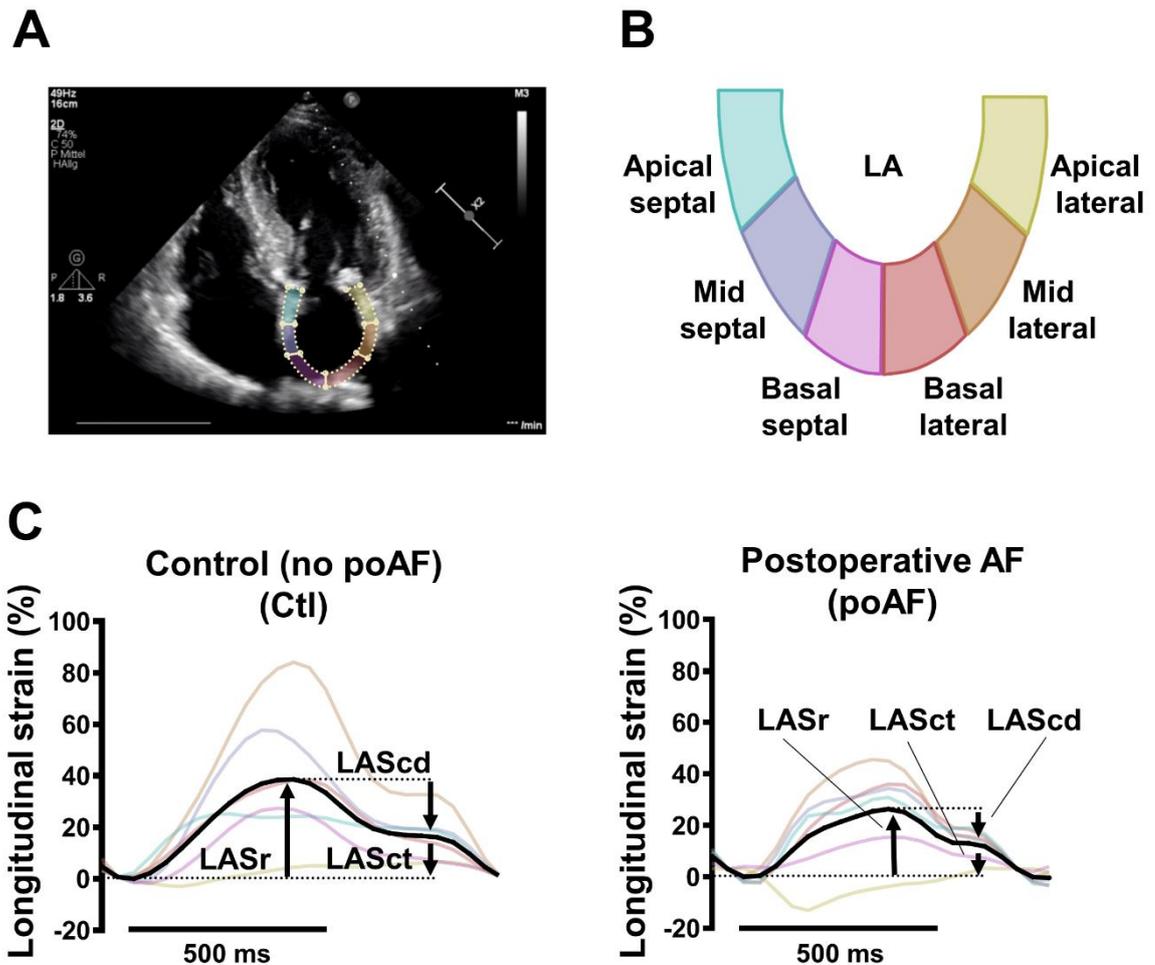


Abbildung 12: Das Prinzip der Strain-Analyse. A: Darstellung einer Echokardiographieaufnahme mit markierter LA-Wand. B: Unterteilung der LA-Wand in sechs Segmente als Variante der üblichen Unterteilung in drei Segmente (septal, basal, lateral). C: Darstellung des Strains der jeweiligen Segmente im Verlauf eines Herzzyklus, schwarz: gemittelter Strain aller Segmente, anhand dessen Kennzeichnung von LA reservoir Strain (LASr), contraction Strain (LASct) und conduction Strain (LAScd) mittels Pfeilen, links ein typischer Strain eines Patienten der SR-Kontrollgruppe, rechts der typische Strain-Verlauf eines Patienten mit poVHF. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. E. Fakuade (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen) und Cardiovascular Research (Fakuade et al. 2021).

3.1.3 Vergleich zwischen 3-Segment- und AutoStrain-Methode

3.1.3.1 Vergleich der Ergebnisse der beiden Methoden

Der Vergleich der Strain-Ergebnisse konnte zeigen, dass sich die beiden Messmethoden 3S und AutoStrain weder im LASr ($23,51 \% \pm 10,59 \%$ 3S, $n = 63$ vs. $23,83 \% \pm 10,14 \%$ Auto, $n = 63$, *ns*), noch im LASct ($11,16 \% \pm 6,90 \%$ 3S, $n = 63$ vs. $11,46 \% \pm 5,67 \%$ Auto, $n = 63$, *ns*) oder im LAScd ($12,18 \% \pm 5,76 \%$ 3S, $n = 63$ vs. $12,66 \% \pm 7,22 \%$ Auto, $n = 63$, *ns*) signifikant voneinander unterschieden (Abbildung 13). Die Beurteilungsgrundlage boten 63 Echokardiographien von Patienten, die zwischen Oktober 2016 und Dezember

2019 durchgeführt wurden, sodass gravierende Qualitätsunterschiede der Aufnahmen aufgrund technischen Fortschrittes weitestgehend ausgeschlossen werden konnten.

Bei der Konkordanzanalyse mittels Punktwolke und Winkelhalbierender wurden die Messpaare so aufgetragen, dass ein Punkt jeweils eine Echokardiographie darstellt, wobei das Ergebnis der 3S-Methode auf der x-Achse und das AutoStrain-Ergebnis auf der y-Achse aufgetragen wurde. Eine einfache lineare Regression konnte hier für den LASr durch die Geradengleichung $\text{Auto} = 0,7554 * 3S + 6,456$ beschrieben werden. Für den LASct ergab sich $\text{Auto} = 0,6087 * 3S + 4,664$ und für den LAScd $\text{Auto} = 0,7984 * 3S + 2,925$.

Um die Zusammenhänge näher zu beleuchten, schloss sich der Vergleich der beiden Messmethoden anhand aller *Strain*-Parameter mittels Bland-Altman-Plot an. Aufgetragen wurden hier die Differenzen der beiden Messmethoden ($3S - \text{AutoStrain}$) gegen den Mittelwert dieser (rot gekennzeichnet). Die systematische Abweichung (Bias) bei allen *Strain*-Messungen befanden sich zwischen $-0,49$ und $-0,30$. Die 95 %-Übereinstimmungsbereiche (*limits of agreement*, Mittelwert $+ 1,96 * \text{SD}$ der Differenz bzw. Mittelwert $-1,96 * \text{SD}$ der Differenz) bildeten einen Korridor, der den Großteil aller Differenzpunkte enthält. Differenziert nach *Strain*-Parameter ergaben sich folgende Werte:

LASr Bias $-0,316$, SD des Bias $6,070$, 95 % *limits of agreement* von $-12,21$ bis $11,58$;
LASct Bias $-0,298$, SD des Bias $4,675$, 95 % *limits of agreement* von $-9,461$ bis $8,865$;
LAScd Bias $-0,468$, SD des Bias $4,684$, 95 % *limits of agreement* von $-11,61$ bis $10,67$.

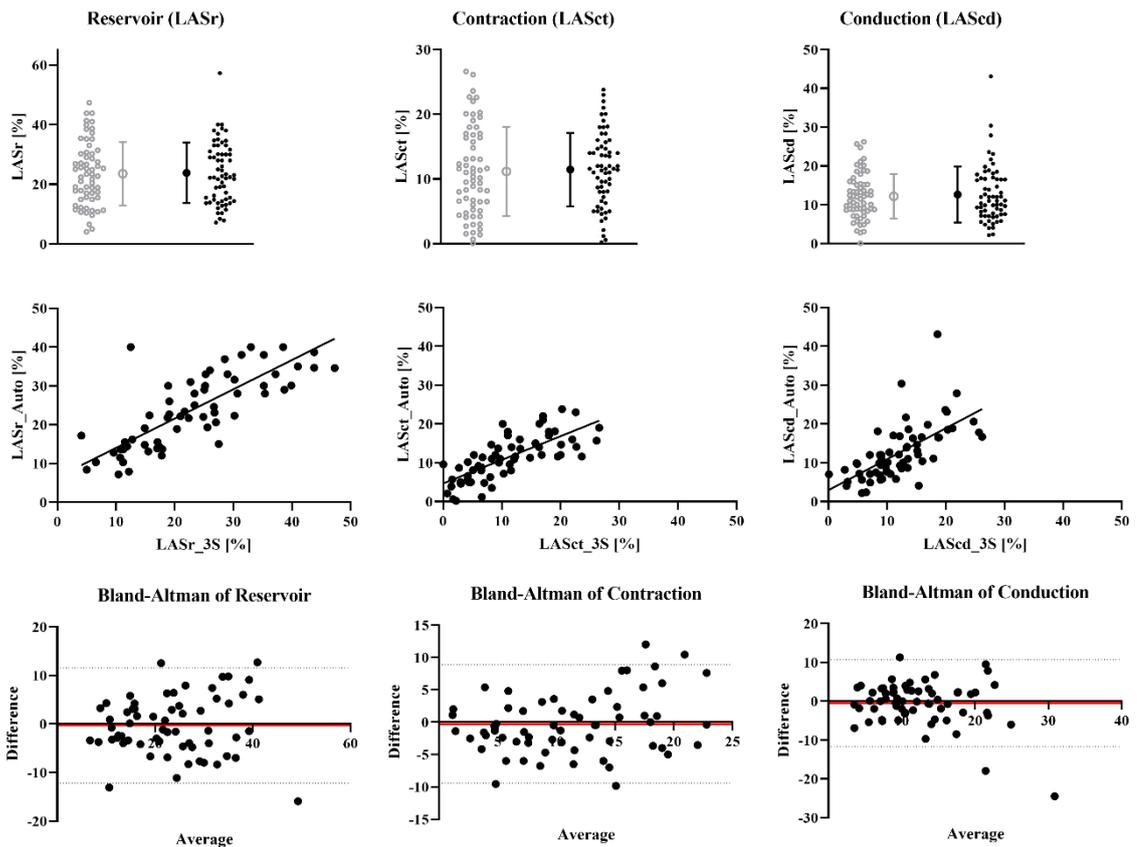


Abbildung 13: Vergleich der 3-Segment- mit der AutoStrain-Methode. Gegenüberstellung der drei *Strain*-Parameter jeweils mit 3S- (graue Kreise) und AutoStrain-Methode (schwarze Punkte) gemessen sowie Methodenvergleich mittels Bland-Altman-Plot und Winkelhalbierender. Rot gekennzeichnet ist jeweils der Bias der *Bland-Altman*-Analyse. Untereinanderstehende Abbildungen beziehen sich auf den gleichen *Strain*-Parameter. $n = 63$.

3.1.3.2 Intraobserver-Variabilität

Um eine Aussage zur *Intraobserver*-Variabilität treffen zu können, wurden die 3S- und die AutoStrain-Messungen verblindet nach Ablauf von etwa einem Jahr durch die gleiche Untersuchungsperson (Judith Gronwald, Referenzuntersuchende) noch einmal gemessen und die Differenzen der jeweiligen *Strain*-Ergebnisse in Bland-Altman-Plots dargestellt (Abbildung 14).

Differenziert nach *Strain*-Parameter ergaben sich bei Anwendung der 3S-Methode folgende Werte:

LASr Bias $-0,343$, SD des Bias $5,564$, 95 % *limits of agreement* von $-11,25$ bis $10,56$;
 LASct Bias $0,046$, SD des Bias $4,098$, 95 % *limits of agreement* von $-7,987$ bis $8,079$;
 LAScd Bias $-0,388$, SD des Bias $4,373$, 95 % *limits of agreement* von $-8,960$ bis $8,183$.

Weiterhin wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient bei Vorliegen eines nicht-normalverteilten Datensatzes berechnet. Dieser betrug für den LASr bei Nutzung der 3S-

Methode 0,872 (95 %-KI [0,794, 0,922]), für den LASct 0,843 (95 %-KI [0,749, 0,904]) und für den LAScd 0,765 (95 %-KI [0,634, 0,854]).

Bei Durchführung einer automatischen *Strain*-Analyse ohne manuelle Korrekturen, weder hinsichtlich der Definition des Herzzyklus noch der *tracking*-Linie, ergaben sich bei wiederholter Messung gleiche Messergebnisse. Da dies bei kaum einer Messung realistisch den *Strain* abbildete, stellen die Ergebnisse der Auto-Methode zu beiden Zeitpunkten die Ergebnisse samt maximal vier manueller Korrekturvorgänge dar.

Bei der Auto-Methode ergaben sich somit differenziert nach *Strain*-Parameter folgende Werte:

LASr Bias 1,490, SD des Bias 4,837, 95 % *limits of agreement* von -7,990 bis 10,97; LASct Bias 0,010, SD des Bias 3,331, 95 % *limits of agreement* von -6,519 bis 6,540; LAScd Bias 1,480, SD des Bias 3,291, 95 % *limits of agreement* von -4,971 bis 7,931.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug bei Nutzung der AutoStrain-Methode für den LASr 0,897 (95 %-KI [0,832, 0,937]), für den LASct 0,810 (95 %-KI [0,700, 0,883]) und für den LAScd 0,809 (95 %-KI [0,698, 0,882]).

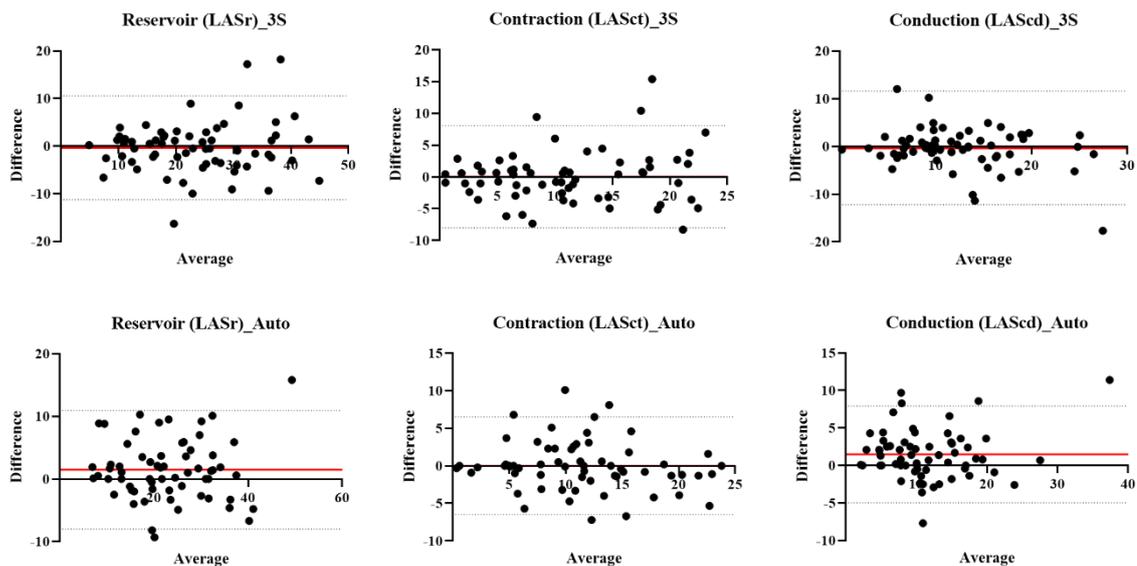


Abbildung 14: Intraobserver-Variabilität der 3-Segment- und der AutoStrain-Methode. Darstellung der *Intraobserver*-Variabilität nach erneuter Messung durch Judith Gronwald nach Ablauf eines Jahres. Aufgetragen als Zeitpunkt 1 – Zeitpunkt 2. Rot gekennzeichnet ist jeweils der Bias der *Bland-Altman*-Analyse. $n = 63$.

3.1.3.3 Interobserver-Variabilität

Zusätzlich zur durchgeführten Analyse der *Intraobserver*-Variabilität wurde auch die *Interobserver*-Variabilität untersucht. Hierfür wurden die initial gemessenen *Strain*-Ergebnisse (durch Judith Gronwald, Referenzuntersuchende) mit denen einer anderen un-

tersuchenden Person (Paulina Marie Brandes, Zweituntersuchende) verglichen. Die Differenzen sind in Abbildung 15 dargestellt.

Bei Nutzung der 3S-Methode ergaben sich differenziert nach *Strain*-Parameter folgende Werte:

LASr Bias $-1,334$, SD des Bias $8,310$, 95 % *limits of agreement* von $-17,62$ bis $14,95$;

LASct Bias $1,455$, SD des Bias $6,157$, 95 % *limits of agreement* von $-10,61$ bis $813,52$;

LAScd Bias $-2,789$, SD des Bias $5,176$, 95 % *limits of agreement* von $-12,93$ bis $7,355$.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient ergab bei der 3S-Methode für den LASr $0,757$ (95 %-KI [$0,622$, $0,848$]), für den LASct $0,630$ (95 %-KI [$0,446$, $0,762$]) und für den LAScd $0,712$ (95 %-KI [$0,558$, $0,818$]).

Bei der AutoStrain-Methode ergaben sich wiederum folgende Werte:

LASr Bias $-4,002$, SD des Bias $9,542$, 95 % *limits of agreement* von $-22,70$ bis $14,70$;

LASct Bias $-2,953$, SD des Bias $6,741$, 95 % *limits of agreement* von $-16,17$ bis $10,26$;

LAScd Bias $-1,153$, SD des Bias $4,642$, 95 % *limits of agreement* von $-10,25$ bis $7,945$.

Hier belief sich der Spearman-Korrelationskoeffizient im LASr auf $0,702$ (95 %-KI [$0,544$, $0,812$]), im LASct auf $0,654$ (95 %-KI [$0,479$, $0,779$]) und im LAScd auf $0,686$ (95 %-KI [$0,523$, $0,801$]).

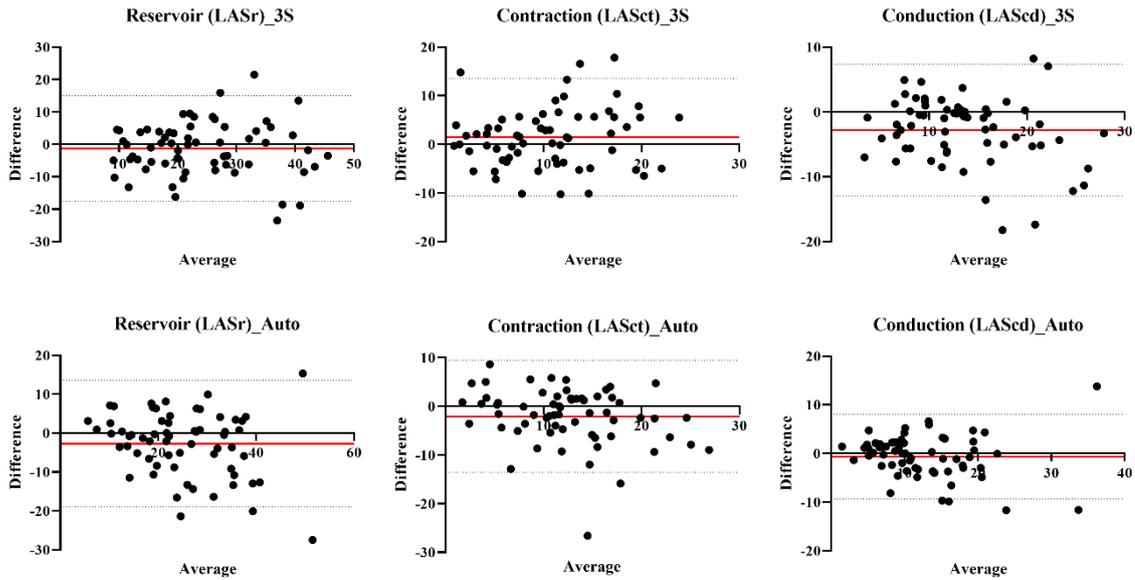


Abbildung 15: Interobserver-Variabilität der 3-Segment- und der AutoStrain-Methode. Darstellung der *Interobserver*-Variabilität durch Vergleich der Messergebnisse von Judith Gronwald und Paulina Marie Brandes. Aufgetragen als Ergebnis Gronwald – Ergebnis Brandes. Rot gekennzeichnet ist jeweils der Bias der *Bland-Altman*-Analyse. $n = 63$.

3.1.3.4 Vergleich der Anwenderfreundlichkeit der 3-Segment- und der AutoStrain-Methode

Um die beiden *Software*-Varianten 3S und AutoStrain miteinander bezüglich ihrer Anwenderfreundlichkeit zu vergleichen, wurden zwölf zufällig ausgewählte Echokardiographien (im dargestellten Patientenkollektiv enthalten) mit beiden Varianten hinsichtlich des *LA-Strains* untersucht. Dabei wurden folgende Parameter zur Unterscheidung ausgewählt: Anzahl der benötigten Klicks, Korrekturvorgänge und benötigte Zeit (Abbildung 16). Die Anzahl der Klicks wurde definiert als Anzahl notwendiger Klicks nach Auswahl der geeigneten Echokardiographie-Aufnahme und nach dem Aufrufen dieser. Bei der Anzahl der Korrekturvorgänge handelte es sich bei der 3S-Methode um die Anzahl notwendiger Adjustierungen, nachdem (semi-)manuell die *tracking*-Linie auf die LA-Wand projiziert und ihre Bewegung während des Herzzyklus kontrolliert wurde. Bei der automatischen Variante handelte es sich hier um die Anzahl der vorgenommenen Korrekturdurchgänge des automatisch durchgeführten LA-Wand-*trackings*, wobei die im Vorfeld festgelegte Anzahl von maximal vier Durchgängen nicht überschritten wurde. Die Zeit wurde ab dem Moment des Messbeginns gestoppt, es wurde also eine geeignete Echokardiographie-Aufnahme gesucht und geöffnet und zeitgleich mit dem Beginn der Klickzählung erfolgte der Beginn der Zeitmessung.

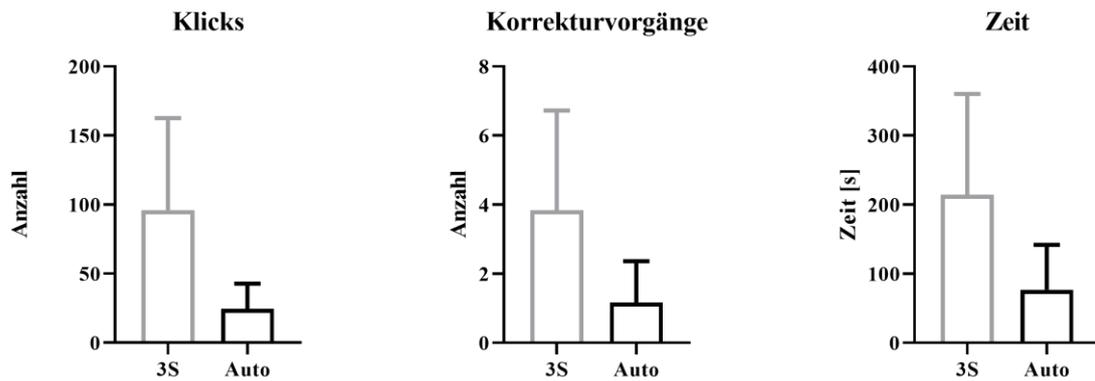


Abbildung 16: Vergleich der Anwenderfreundlichkeit zwischen 3-Segment- und AutoStrain-Methode. Vergleich der 3-Segment-Methode (3S) mit der AutoStrain-Methode (Auto) hinsichtlich benötigter Klicks, Korrekturvorgänge und Zeit bei Analyse der gleichen, randomisiert ausgewählten Echokardiographien. Aufgetragen sind Mittelwert + SD. $n = 12$.

Der Vergleich der Klicks zeigte, dass bei der 3S-Methode mit minimal 20 und maximal 208 Klicks ($95,83 \pm 66,78$, KI [53,4, 138,3], $n = 12$) ein höherer Klickaufwand bestand als bei der AutoStrain-Methode, bei der minimal 2 und maximal 69 Klicks ($24,5 \pm 18,27$, KI [12,89, 36,11], $n = 12$) notwendig waren. Auch die Anzahl der Korrekturvorgänge war bei der 3S-Methode mit maximal 8 ($3,83 \pm 2,89$, KI [2,00, 5,67], $n = 12$) erhöht gegenüber der AutoStrain-Methode mit maximal 4 Korrekturvorgängen ($1,17 \pm 1,19$, KI [0,41, 1,93], $n = 12$). Bei beiden Messmethoden waren allerdings teilweise auch keine Korrekturen erforderlich. Mit minimal 52 und maximal 426 benötigten Sekunden ($214,3 \text{ s} \pm 145,8 \text{ s}$, KI [121,7, 307,0], $n = 12$) war die Auswertungszeit bei der 3S-Methode länger als die bei der AutoStrain-Methode benötigte Zeit, die minimal 18 und maximal 222 Sekunden ($76,75 \text{ s} \pm 75,87 \text{ s}$, KI [35,34, 118,2], $n = 12$) betrug.

3.1.4 Vergleich der 3S-, 6S- und AutoStrain-Methode

Nachfolgende Ergebnisse beziehen sich auf 41 Echokardiographien, die dem beschriebenen Patientenkollektiv entnommen wurden und die sowohl mit der 3S- als auch mit der 6S- und der AutoStrain-Methode gemessen wurden. Die Anzahl der Korrekturvorgänge bei der AutoStrain-Methode wurde im Vorfeld auf maximal vier festgelegt, um den Charakter der automatischen Auswertung nicht zu verfälschen.

3.1.4.1 Vergleich zwischen 3S- und 6S-Methode

Miteinander verglichen wurden die 3S- und die 6S-Methode, zwei manuelle Varianten, die sich in der Anzahl der Segmente unterschieden, in die das LA zu Analysezwecken aufgeteilt wurde (Abbildung 17). Für alle drei *Strain*-Parameter wurde jeweils eine Punktwolke

mit Winkelhalbierender sowie ein Bland-Altman-Plot erstellt. Folgende Ergebnisse wurden differenziert nach *Strain*-Parameter erhoben:

LASr Winkelhalbierende $6S = 0,7497 * 3S + 10,27$, Bias $-4,258$, SD des Bias $8,457$, 95 % *limits of agreement* von $-20,83$ bis $12,32$;

LASct Winkelhalbierende $6S = 0,6314 * 3S + 5,916$, Bias $-1,841$, SD des Bias $5,609$, 95 % *limits of agreement* von $-12,83$ bis $9,152$;

LAScd Winkelhalbierende $6S = 0,7384 * 3S + 5,764$, Bias $-2,426$, SD des Bias $5,188$, 95 % *limits of agreement* von $-12,60$ bis $7,743$.

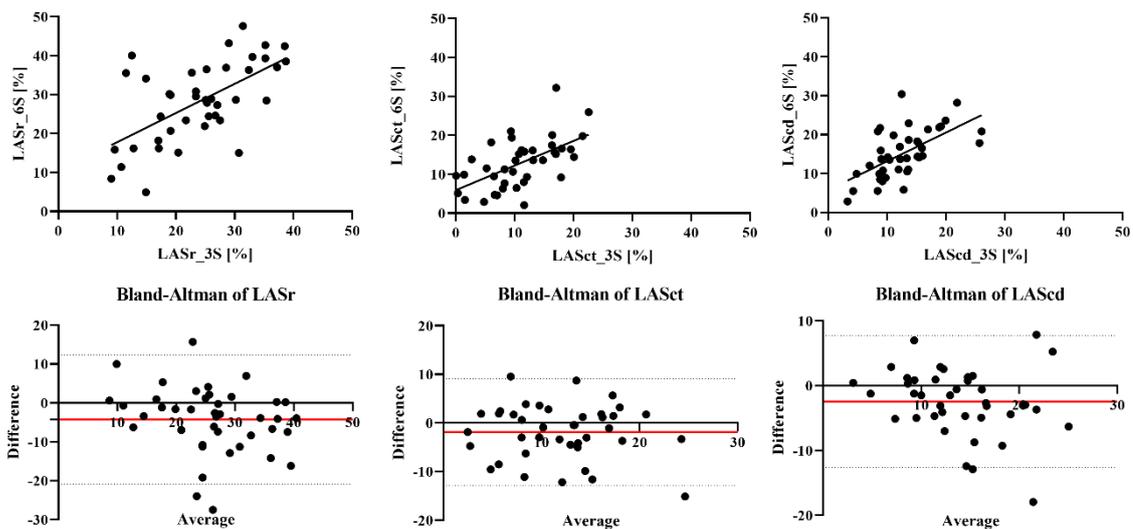


Abbildung 17: Vergleich der 3-Segment- mit der 6-Segment-Methode. Vergleich zwischen 3-Segment (3S)- und 6-Segment (6S)-Methode mittels Bland-Altman-Plot und Winkelhalbierender, aufgetragen als 3S – 6S-Methode. Untereinanderstehende Abbildungen beziehen sich auf den gleichen *Strain*-Parameter. Rot gekennzeichnet ist jeweils der Bias der *Bland-Altman*-Analyse. $n = 41$.

3.1.4.2 Vergleich zwischen 6S- und AutoStrain-Methode

Nachfolgend wurde die 6S-Methode mit der AutoStrain-Methode verglichen und mit den gleichen statistischen Methoden analysiert (Abbildung 18). Auch hier erfolgt die Beschreibung der Ergebnisse differenziert nach *Strain*-Parameter:

LASr Winkelhalbierende Auto = $0,575 * 6S + 8,577$, Bias $3,487$, SD des Bias $7,784$, 95 % *limits of agreement* von $-11,77$ bis $18,84$;

LASct Winkelhalbierende Auto = $0,6435 * 6S + 4,092$, Bias $0,6837$, SD des Bias $5,188$, 95 % *limits of agreement* von $-9,485$ bis $10,85$;

LAScd Winkelhalbierende Auto = $0,5518 * 6S + 3,885$, Bias $2,803$, SD des Bias $5,057$, 95 % *limits of agreement* von $-7,109$ bis $12,72$.

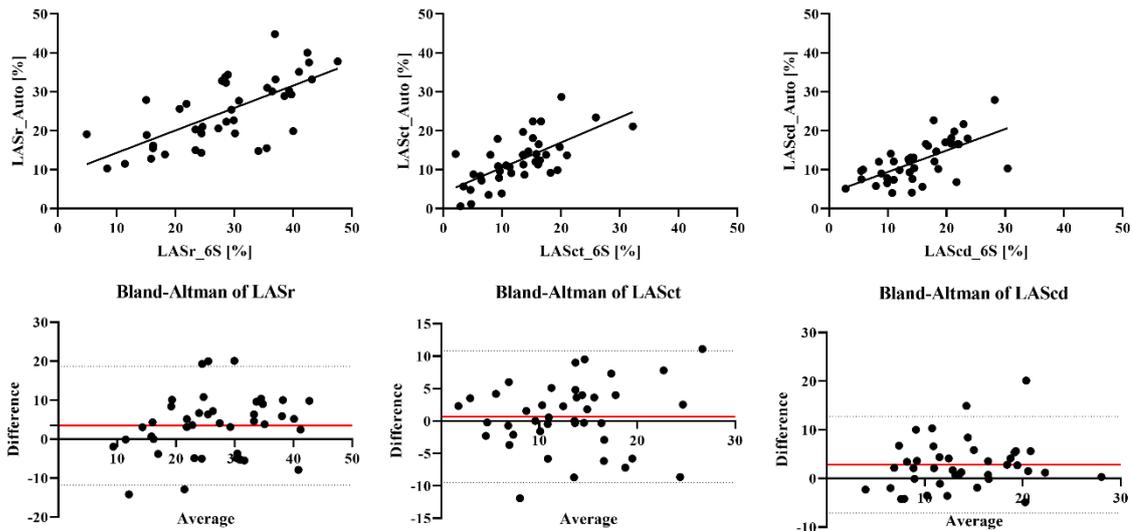


Abbildung 18: Vergleich der 6-Segment- mit der AutoStrain-Methode. Vergleich zwischen 6-Segment (6S)-Methode und AutoStrain (Auto)-Methode mittels Bland-Altman-Plot und Winkelhalbierender. Aufgetragen als 6S – Auto-Methode. Untereinanderstehende Abbildungen beziehen sich auf den gleichen *Strain*-Parameter. Rot gekennzeichnet ist jeweils der Bias der *Bland-Altman*-Analyse. $n = 41$.

3.1.5 Unterschiede in der *Strain*-Analyse subklassifiziert nach Rhythmus

Nachdem die drei *Strain*-Methoden hinsichtlich Vergleichbarkeit der Ergebnisse untersucht wurden, wurde anschließend das Hauptaugenmerk auf messbare Unterschiede im *Strain*, differenziert nach SR und poVHF, gerichtet (Abbildung 19). Hier fiel bei jeder *Strain*-Methode ein signifikant niedrigerer LASr, LASct und LAScd in der poVHF-Gruppe im Vergleich zur SR-Gruppe auf. Der Unterschied im LASr war gemittelt über alle Messmethoden am deutlichsten. Genaue Ergebnisse sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: *Strain*-Parameter und Rhythmusstatus differenziert nach 3-Segment-, 6-Segment- und AutoStrain-Methode

| | | 3S | 6S | AutoStrain |
|--------------|-------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| LASr [%] | SR | 29,4 ± 6,219 | 33,62 ± 8,416 | 31,08 ± 4,939 |
| | poVHF | 18,9 ± 6,771**** ($p < 0,0001$) | 23,54 ± 9,809*** ($p = 0,001$) | 19,03 ± 7,509** ($p < 0,0001$) |
| LASct [%] | SR | 14,06 ± 5,070 | 16,41 ± 6,063 | 15,41 ± 4,860 |
| | poVHF | 8,538 ± 5,533** ($p = 0,0019$) | 10,29 ± 5,760** ($p = 0,0018$) | 9,824 ± 6,131** ($p = 0,0025$) |
| LAScd [%] | SR | 14,61 ± 6,222 | 17,22 ± 5,742 | 14,92 ± 5,932 |
| | poVHF | 10,36 ± 3,496* ($p = 0,0104$) | 13,26 ± 6,056* ($p = 0,0355$) | 9,210 ± 3,736*** ($p = 0,0007$) |

Darstellung der drei *Strain*-Parameter gemessen in der 3-Segment(3S)-, 6-Segment(6S)- und der AutoStrain-Methode (Auto), jeweils differenziert nach Sinusrhythmus (SR) und postoperativem Vorhofflimmern (poVHF). Die ausgewiesene Signifikanz (*) bezieht sich auf den Vergleich mit Patienten der Kontrollgruppe im SR. $n = 41$. Ergebnisse teilweise publiziert in Fakuade et al. (2021).

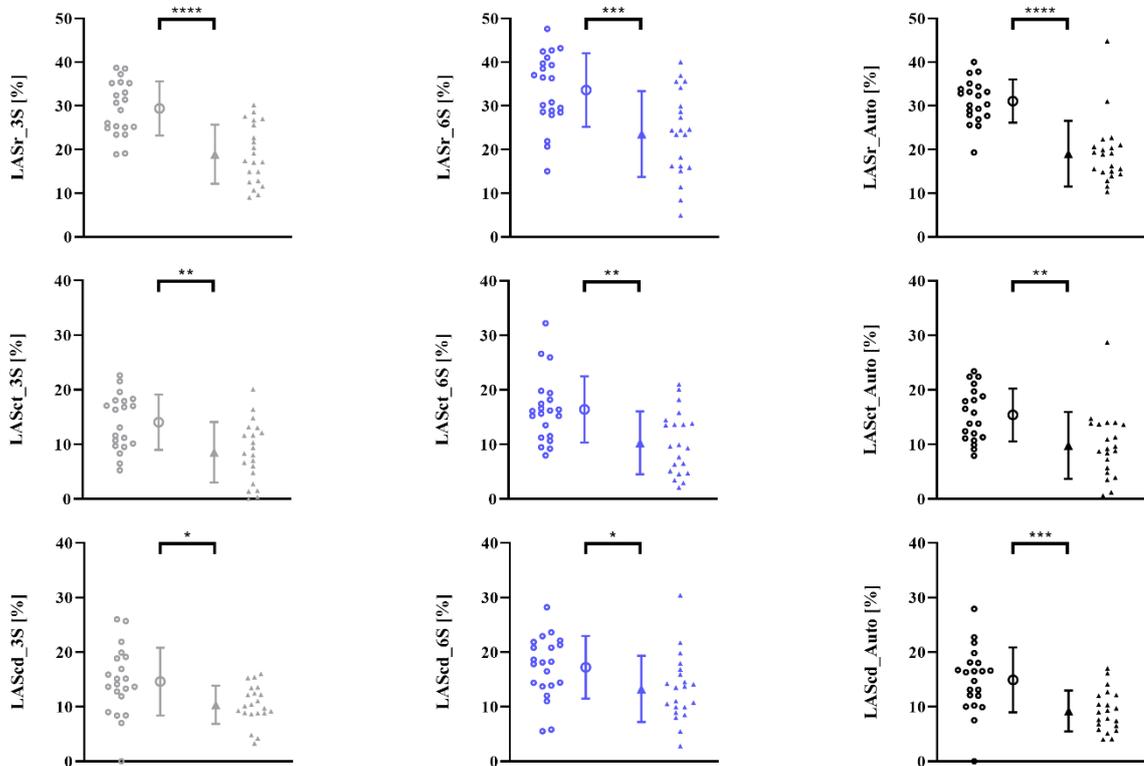


Abbildung 19: Unterschiede in der *Strain*-Analyse subklassifiziert nach Rhythmus. Vergleich der *Strain*-Ergebnisse von Sinusrhythmus (Kreise) und postoperativem Vorhofflimmern (Dreiecke). Unterscheidung nach 3-Segment(3S, grau)-, 6-Segment(6S, blau)- und AutoStrain(Auto, schwarz)-Methode. Vergleich der Ergebnisse mittels Mann-Whitney-Test. $n = 41$. Ergebnisse teilweise publiziert in Fakuade et al. (2021). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. F.E. Fakuade (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen) und Cardiovascular Research.

3.1.6 Korrelation der *Strain*-Ergebnisse mit anderen klinischen Daten

Um zu untersuchen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des linksatrialen *Strains* und dem Alter des untersuchten Patienten besteht, wurden sowohl LASr als auch LASct eines jeden Patienten mit dem jeweiligen Alter korreliert. Zu diesem Zweck wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Abbildung 20 zeigt, dass die Faktoren LASr und LASct nicht linear abhängig vom Patientenalter sind. Das Bestimmtheitsmaß R^2 zeigt hierbei an, inwieweit die Messwerte durch das betrachtete Modell beschrieben werden können. Im Falle der Beziehung zwischen LASr und dem Alter beträgt das Bestimmtheitsmaß etwa 10 %, während es bei der Korrelation von LASct und Alter lediglich bei etwa 6 % liegt.

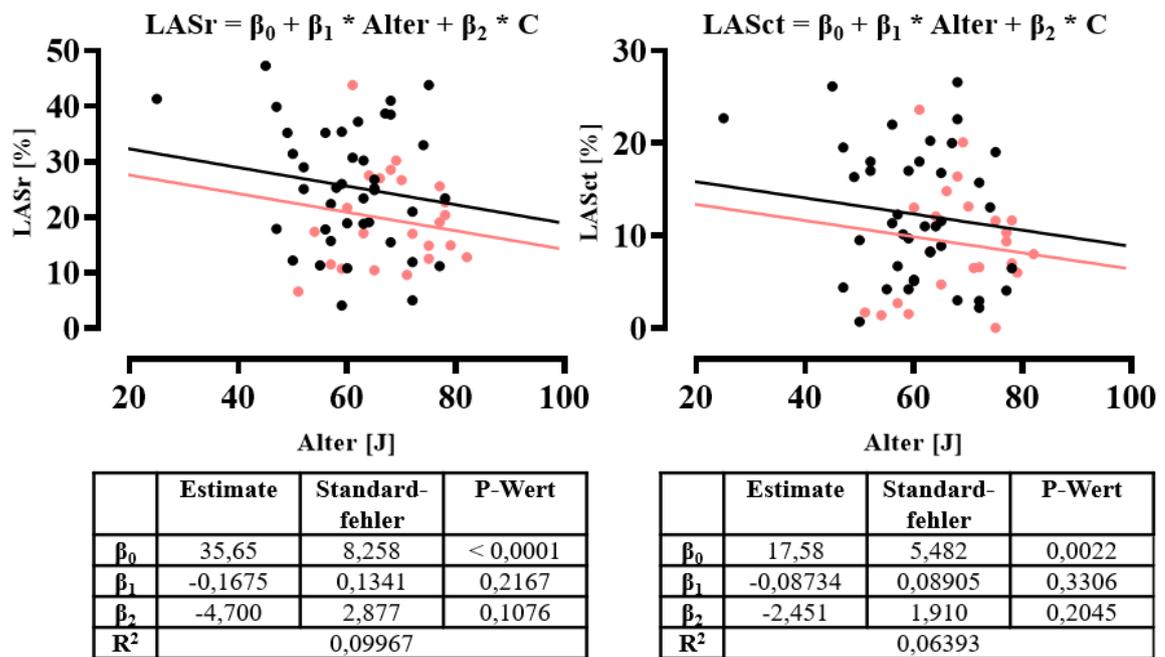


Abbildung 20: Korrelation der Strain-Ergebnisse mit dem Patientenalter. Abhängigkeit des linksatrialen *reservoir Strains* (LASr) sowie des linksatrialen *contraction Strains* (LASct) vom Patientenalter bei Patienten mit Sinusrhythmus (schwarz) und Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern (rot). Bei Erstellung der linearen Regression (Kovarianzanalyse) ergibt sich kein Anhalt auf Abhängigkeit der beiden *Strain*-Parameter vom Alter des Patienten. C stellt die unabhängige Variable dar, die den postoperativen Rhythmusstatus des Patienten definiert. $n = 63$.

Ein im Vergleich höheres Bestimmtheitsmaß zeigte sich bei der Untersuchung der Beziehung zwischen den beiden *Strain*-Parametern und dem echokardiographisch bestimmten Durchmesser des linken Atriums. Es betrug etwa 16 % im Falle des LASr und etwa 13 % bei Betrachtung des LASct. Auch hier konnte damit allerdings kein linearer Zusammenhang dieser Variablen nachgewiesen werden (Abbildung 21).

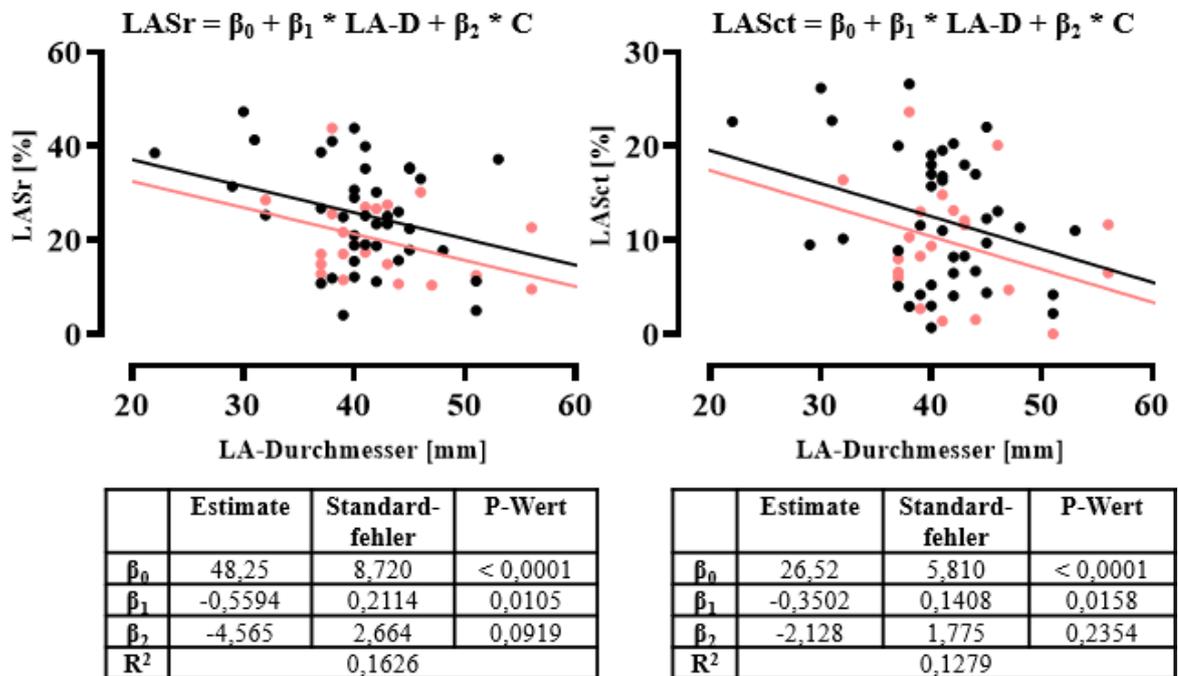


Abbildung 21: Korrelation der *Strain*-Ergebnisse mit dem Durchmesser des linken Vorhofs. Abhängigkeit des linksatrialen *reservoir Strains* (LASr) sowie des linksatrialen *contraction Strains* (LASct) vom linksatrialen Durchmesser (LA-D) bei Patienten mit Sinusrhythmus (schwarz) und Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern (rot). Bei Erstellung der linearen Regression (Kovarianzanalyse) ergibt sich kein Anhalt auf Abhängigkeit der beiden *Strain*-Parameter vom linksatrialen Durchmesser. C stellt die unabhängige Variable dar, die den postoperativen Rhythmusstatus des Patienten definiert. $n = 63$.

3.2 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode

3.2.1 Patientenkollektiv für Aktionspotential-Messungen

Um elektrophysiologische Unterschiede zwischen atrialem Gewebe unterschiedlichen Rhythmusstatus auszumachen, wurde Vorhofgewebe von 24 Patienten untersucht, von denen elf Patienten postoperativ weiterhin einen SR hatten und bei acht Patienten postoperativ ein neu aufgetretenes VHF diagnostiziert wurde. Als Vergleichsgruppe wurden fünf Patienten untersucht, bei denen bereits präoperativ ein cVHF bestand. Die klinischen Patientenparameter sind Tabelle 5 zu entnehmen. Der Vergleich der Versuchsgruppen ergab klinisch, abgesehen vom Rhythmusstatus, keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Patientenkollektiv für Aktionspotential-Messungen

| | | SR | poVHF | cVHF |
|--------------------------|--|----------------|----------------|----------------|
| Allgemein | Patienten, <i>n</i> | 11 | 8 | 5 |
| | Tag der ersten poVHF Episode | - | 2,75 ± 1,85 | - |
| | Geschlecht, männlich/weiblich, <i>n</i> | 8/3 | 6/2 | 5/0 |
| | Alter, J | 63,18 ± 10,50 | 71,13 ± 7,61 | 71,80 ± 3,06 |
| | <i>Body mass index</i> , kg/m ² | 30,04 ± 4,98 | 27,84 ± 2,08 | 29,76 ± 2,28 |
| Intervention | <i>Bypass</i> , <i>n</i> | 10 | 6 | 4 |
| | MK/AK/TK, <i>n</i> | 1 | 1 | 0 |
| | <i>Bypass</i> + MK/AK/TK, <i>n</i> | 0 | 1 | 1 |
| | Interventionszeit, min | 259,1 ± 51,92 | 289,17 ± 56,63 | 284,40 ± 69,29 |
| | HLM-Zeit, min | 111,73 ± 45,21 | 136,75 ± 41,39 | 138,20 ± 38,83 |
| Anamnese | Art. Hypertonus, <i>n</i> | 11 | 7 | 4 |
| | Diabetes, <i>n</i> | 2 | 0 | 3 |
| | Hyperlipidämie, <i>n</i> | 6 | 3 | 3 |
| | NYHA (I/II/III/IV), <i>n</i> | 1/4/4/0 | 2/2/4/0 | 0/2/2/1 |
| | Schlaganfall, <i>n</i> | 1 | 0 | 0 |
| | TIA, <i>n</i> | 1 | 1 | 0 |
| KC | Kreatinin, µmol/L | 0,92 ± 0,19 | 1,60 ± 1,43 | 1,45 ± 0,51 |
| Echokardiographie | LAD, mm | 42,40 ± 6,96 | 41,13 ± 6,09 | 46,80 ± 5,11 |
| | LVEDD, mm | 45,11 ± 4,31 | 47,43 ± 10,66 | 53,00 ± 3,67 |
| | IVSd, mm | 12,78 ± 2,44 | 12,33 ± 3,09 | 10,75 ± 1,30 |
| | LVPWd, mm | 12,5 ± 2,06 | 13,20 ± 1,33 | 11,00 ± 0,82 |
| | LVEF, % | 57,55 ± 7,02 | 56,13 ± 8,24 | 44,20 ± 9,95 |
| | Diast. Dysfunktion, <i>n</i> | 6 | 4 | 3 |

| | | SR | poVHF | cVHF |
|-------------------|---------------------------|----|-------|------|
| Medikation | Digitalis, <i>n</i> | 0 | 0 | 0 |
| | ACE-Inhibitoren, <i>n</i> | 4 | 3 | 2 |
| | AT1-Blocker, <i>n</i> | 3 | 2 | 1 |
| | β-Blocker, <i>n</i> | 5 | 6 | 5 |
| | Dihydropyridin, <i>n</i> | 0 | 6 | 2 |
| | Diuretika, <i>n</i> | 1 | 6 | 2 |
| | Nitrate, <i>n</i> | 2 | 1 | 0 |
| | Lipidsenker, <i>n</i> | 7 | 6 | 4 |

ACE: *angiotensin-converting-enzyme*, AK: Aortenklappe, AT1: Angiotensin-Rezeptor-1, HLM: Herz-Lungen-Maschine, IVSd: interventrikulärer Septumdicke bei Enddiastole, KC: klinische Chemie, LAD: linksatrialer Durchmesser, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVPWd: linksventrikuläre posteriore Wanddicke bei Enddiastole, MK: Mitralklappe, NYHA: *New York Heart Association Functional Classification*, TIA: transitorisch-ischämische Attacke, TK: Trikuspidalklappe; Darstellung der kontinuierlichen Daten als Mittelwert \pm SD, Vergleich mittels Mann-Whitney-Test.

3.2.2 Elektrophysiologische Charakterisierung humanen atrialen Gewebes

Um herauszufinden, ob der Rhythmusstatus des untersuchten Gewebes einen Einfluss auf elektrophysiologisch messbare Parameter hat, wurde Gewebe des beschriebenen Patientenkollektivs mittels scharfer Mikroelektroden untersucht. Mit n/N wird die Anzahl Messungen insgesamt/Anzahl Patienten angegeben.

Abbildung 22A zeigt je ein typisches AP für SR-, poVHF- und cVHF-Proben.

Bei genauerer Betrachtung der elektrophysiologischen Parameter fielen im Vergleich zu den SR-Proben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des RMP auf ($-73,01 \text{ mV} \pm 5,96 \text{ mV}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $-72,64 \text{ mV} \pm 5,51 \text{ mV}$, $n/N = 58/8$, poVHF; *ns* vs. $-73,71 \text{ mV} \pm 4,90 \text{ mV}$, $n/N = 43/5$, cVHF; *ns*; Abbildung 22B). Dahingegen war die APA in poVHF- und cVHF-Proben signifikant größer als die APA der SR-Proben ($89,11 \text{ mV} \pm 11,09 \text{ mV}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $96,62 \text{ mV} \pm 14,13 \text{ mV}$, $n/N = 58/8$, poVHF; $p = 0,0012$ vs. $94,66 \text{ mV} \pm 14,40 \text{ mV}$, $n/N = 43/5$, cVHF; $p = 0,0345$; Abbildung 22C). Die dV/dt_{\max} war im untersuchten poVHF-Gewebe signifikant höher als im SR-Gewebe, im cVHF-Gewebe war sie allerdings tendenziell vermindert ($178,10 \text{ V/s} \pm 55,23 \text{ V/s}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $205,90 \text{ V/s} \pm 66,18 \text{ V/s}$, $n/N = 58/8$, poVHF; $p = 0,0145$ vs. $164,00 \text{ V/s} \pm 63,04 \text{ V/s}$, $n/N = 43/5$, cVHF; *ns*; Abbildung 22D). Zuletzt zeigten sich auch in der APD90 Unterschiede beim Vergleich der Rhythmusgruppen. Während die APD90 in der poVHF-Gruppe bereits tendenziell niedrigere Werte als in der SR-Kontrollgruppe zeigte, war die APD90 bei Un-

tersuchung der cVHF-Gruppe signifikant vermindert ($407,20 \text{ ms} \pm 62,44 \text{ ms}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $385,90 \text{ ms} \pm 61,17 \text{ ms}$, $n/N = 58/8$, poVHF; *ns* vs. $317,40 \text{ ms} \pm 67,75 \text{ ms}$, $n/N = 43/5$, cVHF; $p < 0,0001$; Abbildung 22E).

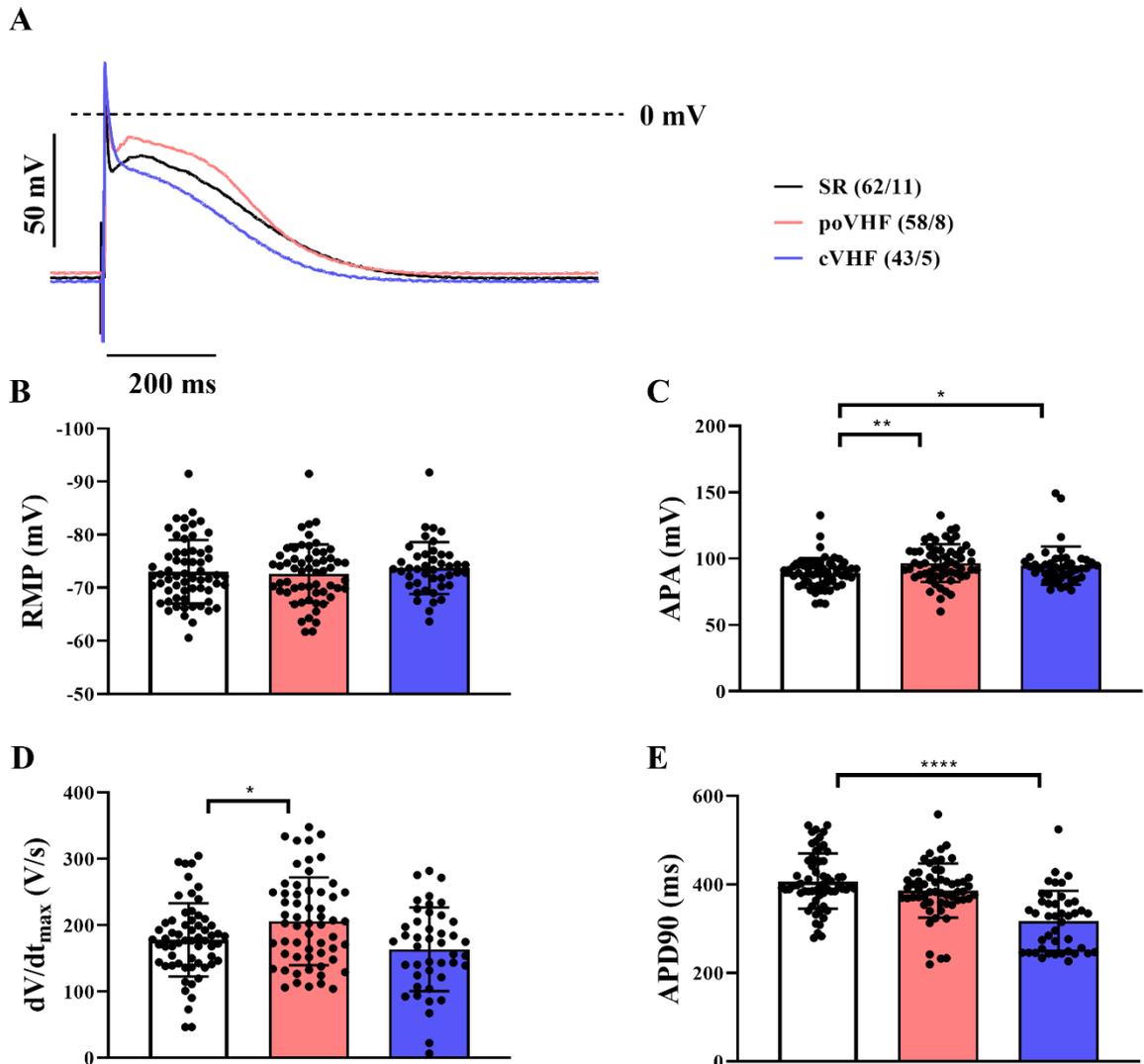


Abbildung 22: Unterschiede in der Elektrophysiologie differenziert nach Rhythmusstatus. A: Darstellung exemplarischer Aktionspotentialformen. B: Das Ruhemembranpotential (RMP) unterschied sich innerhalb der Rhythmusgruppen nicht signifikant. C: Die Aktionspotentialamplitude (APA) war sowohl bei poVHF als auch bei cVHF signifikant erhöht. D: Die maximale Aufstrichgeschwindigkeit (dV/dt_{\max}) zeigte sich bei poVHF signifikant erhöht. E: Die Aktionspotentialdauer bei 90 % Repolarisation (APD90) war bei cVHF signifikant vermindert. Frequenz: 1 Hz; $n/N = 163/24$. Darstellung der einzelnen Messwerte sowie Mittelwert \pm SD, Vergleich der poVHF- und der cVHF-Ergebnisse jeweils mit den SR-Ergebnissen mittels Mann-Whitney-Test. Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

3.2.3 Adaptationsvermögen atrialen Gewebes bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen

Um herauszufinden, ob der Rhythmusstatus einen Einfluss auf das Adaptationsvermögen des Gewebes bei steigenden Stimulationsfrequenzen hat, wurden elektrophysiologische Messungen mithilfe eines Frequenzabhängigkeitsprotokolls für die SR-, poVHF - und die cVHF-Gruppe durchgeführt.

Die aus der Durchführung des Frequenzabhängigkeitsprotokolls resultierenden Restitutionskurven zeigen die mittlere APD90 der jeweiligen Gewebegruppen bei unterschiedlichen Zykluslängen (200, 250, 333, 500, 1000, 2000 und 4000 ms), wobei sich die Zykluslänge aus dem Kehrwert der Stimulationsfrequenz ergab. Interessanterweise zeigte sich in allen Zykluslängen eine Verkürzung der APD90 bei cVHF-Gewebe im Vergleich zu SR-Gewebe, welche bei Zykluslängen von 500, 1000 und 2000 ms signifikant war (Abbildung 23). Im Gegensatz dazu verhielt sich poVHF-Gewebe (bis auf eine signifikant längere APD90 bei einer Zykluslänge von 333 ms) annähernd so wie das SR-Gewebe. Genaue Analyseergebnisse sind Tabelle 6 zu entnehmen. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal wurde die maximale Steigung der jeweiligen Restitutionskurven mithilfe der ersten Ableitung ermittelt. Für die SR-Gruppe ergab sich hierbei eine maximale Steigung von 0,936, für die poVHF-Gruppe von 0,809 und für die cVHF-Gruppe von 0,466.

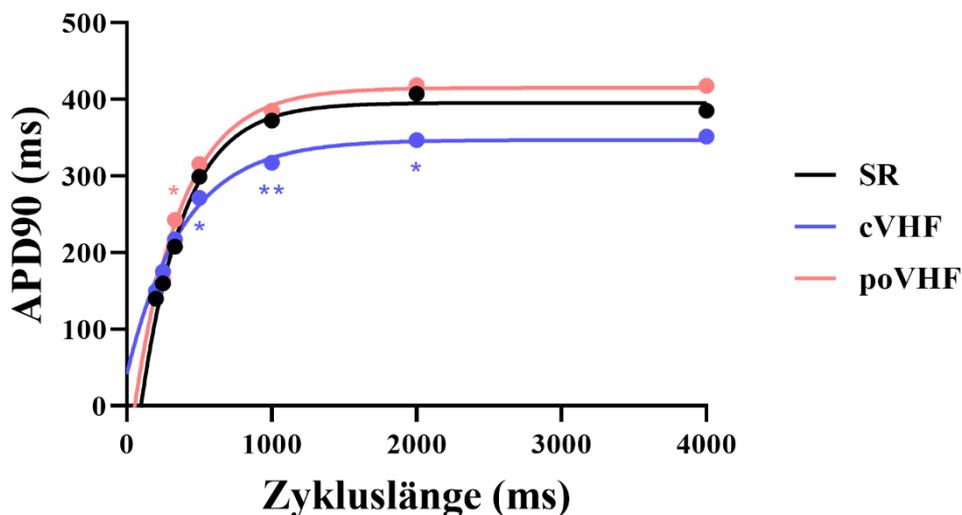


Abbildung 23: APD90-Restitutionskurven differenziert nach Rhythmusstatus des Gewebes. Es zeigte sich eine deutliche Verkürzung der APD90 bei cVHF- verglichen mit SR-Gewebe. poVHF-Gewebe unterschied sich lediglich bei einer Zykluslänge von 333 ms signifikant vom SR-Gewebe und zeigte bei allen anderen Zykluslängen ein ähnliches Adaptationsvermögen. Rote * zeigen signifikante Unterschiede im Vergleich von poVHF mit SR an, blaue * zeigen signifikante Unterschiede zwischen cVHF und SR an, auf Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney-Test geprüft. Dargestellt sind Mittelwerte, *n* ist jeweils Tabelle 6 zu entnehmen. Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

Tabelle 6: Frequenzabhängigkeit der Aktionspotentialdauer bei 90 % Repolarisation (APD90)

| Zykluslänge [ms] | Rhythmus | | | | | |
|---------------------|-----------------------|----|--------------------------------------|----|---------------------------------------|----|
| | SR | | poVHF | | cVHF | |
| | APD90 MW ± SD [ms] | n | APD90 MW ± SD [ms] | n | APD90 MW ± SD [ms] | n |
| 200 | 139,6 ± 0 | 1 | - | 0 | 149,7 ± 0 | 1 |
| 250 | 159,7 ± 14,92 | 2 | 165 ± 6,63 | 3 | 175 ± 13 | 5 |
| 333 | 208,3 ± 44,7 | 13 | 242,5 ± 19,43 * <i>p</i> = 0,0163 | 9 | 217,1 ± 16 | 13 |
| 500 | 302,7 ± 46,86 | 23 | 315,6 ± 21,47 | 16 | 271,3 ± 37,81 * <i>p</i> = 0,0165 | 23 |
| 1000 | 376,1 ± 79,95 | 33 | 385,4 ± 38,16 | 33 | 317,4 ± 67,75 ** <i>p</i> = 0,0015 | 43 |
| 2000 | 414,8 ± 100,2 | 24 | 418,6 ± 50,87 | 18 | 346,9 ± 81,53 * <i>p</i> = 0,0239 | 24 |
| 4000 | 393 ± 115 | 22 | 417,9 ± 59,29 | 16 | 351,3 ± 87,2 | 20 |

Differenzierte Auftragung nach Sinusrhythmus (SR), postoperativem Vorhofflimmern (poVHF) und chronischem Vorhofflimmern (cVHF). Vergleich der Daten mittels Mann-Whitney-Test. *n* = Anzahl der Messungen. Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

3.2.4 Messung der effektiven Refraktärperiode

Schließlich wurde der elektrophysiologische Vergleich der drei Gewebegruppen um die Bestimmung der ERP ergänzt. Zu diesem Zweck wurde für jedes untersuchte Gewebe das bereits beschriebene ERP-Messprotokoll (Abbildung 10) durchgeführt. Messungen, bei denen eine klare Differenzierung zwischen Stimulationsartefakt und Gewebeantwort nicht möglich war, wurden aus der Ergebnisanalyse ausgeschlossen. Die Abbildungen 24, 25 und 26 zeigen exemplarisch die Anwendung des Protokolls in Gewebeproben aller drei Rhythmusgruppen. Gezeigt werden jeweils das letzte durch S2 generierbare AP sowie zwei

darauffolgende Messzyklen, die nicht mehr zu einer Gewebereaktion auf den S2-Stimulus führten. Dabei markiert der mittlere Pfeil (schwarz) jeweils den für diese Probe relevanten Zyklus zur Bestimmung der ERP.

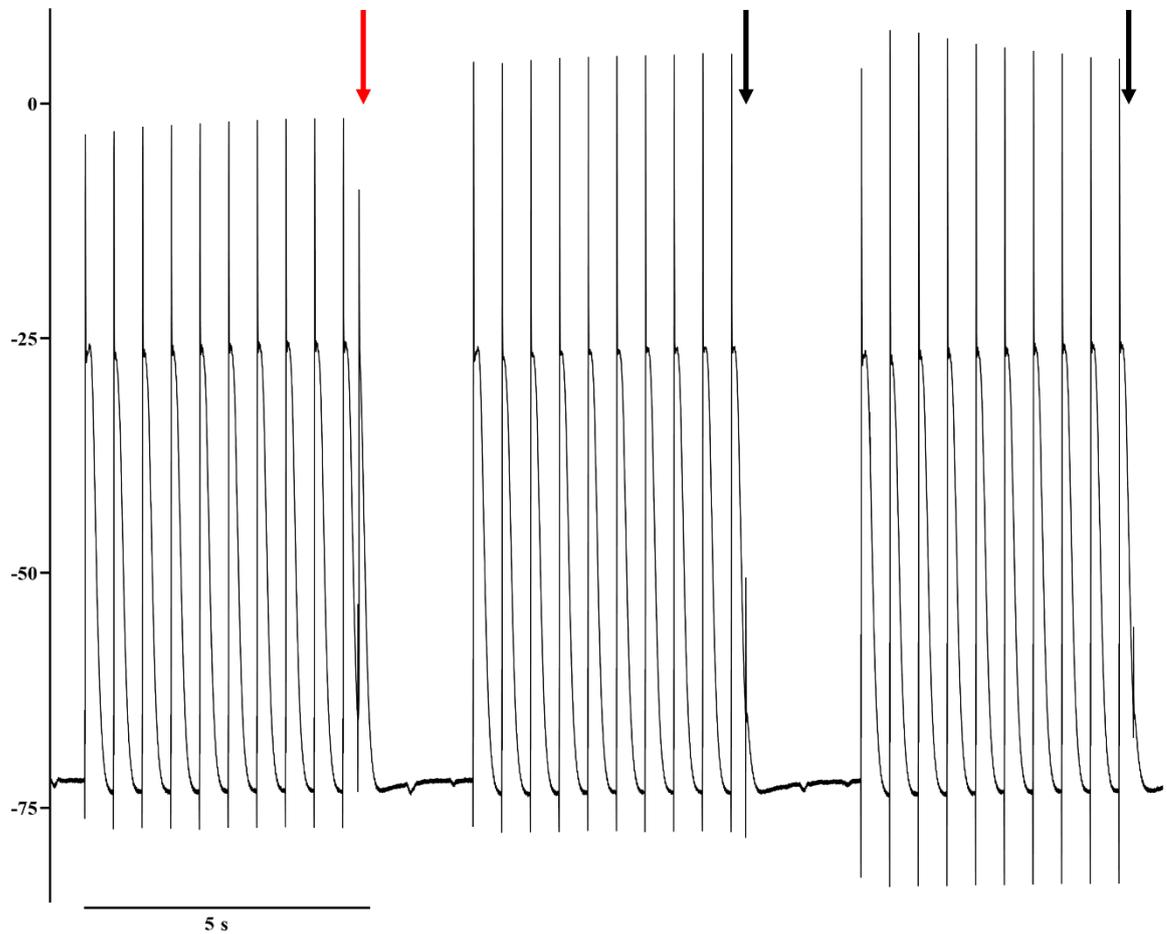


Abbildung 24: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei Sinusrhythmus. Während auf den S2-Stimulus im linken Aktionspotential-Block (roter Pfeil) noch eine adäquate Gewebereaktion folgte, kam es im zweiten Block zu einem nicht voll ausgebildeten und im dritten Block zu einem fehlenden Aktionspotential (schwarze Pfeile). Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

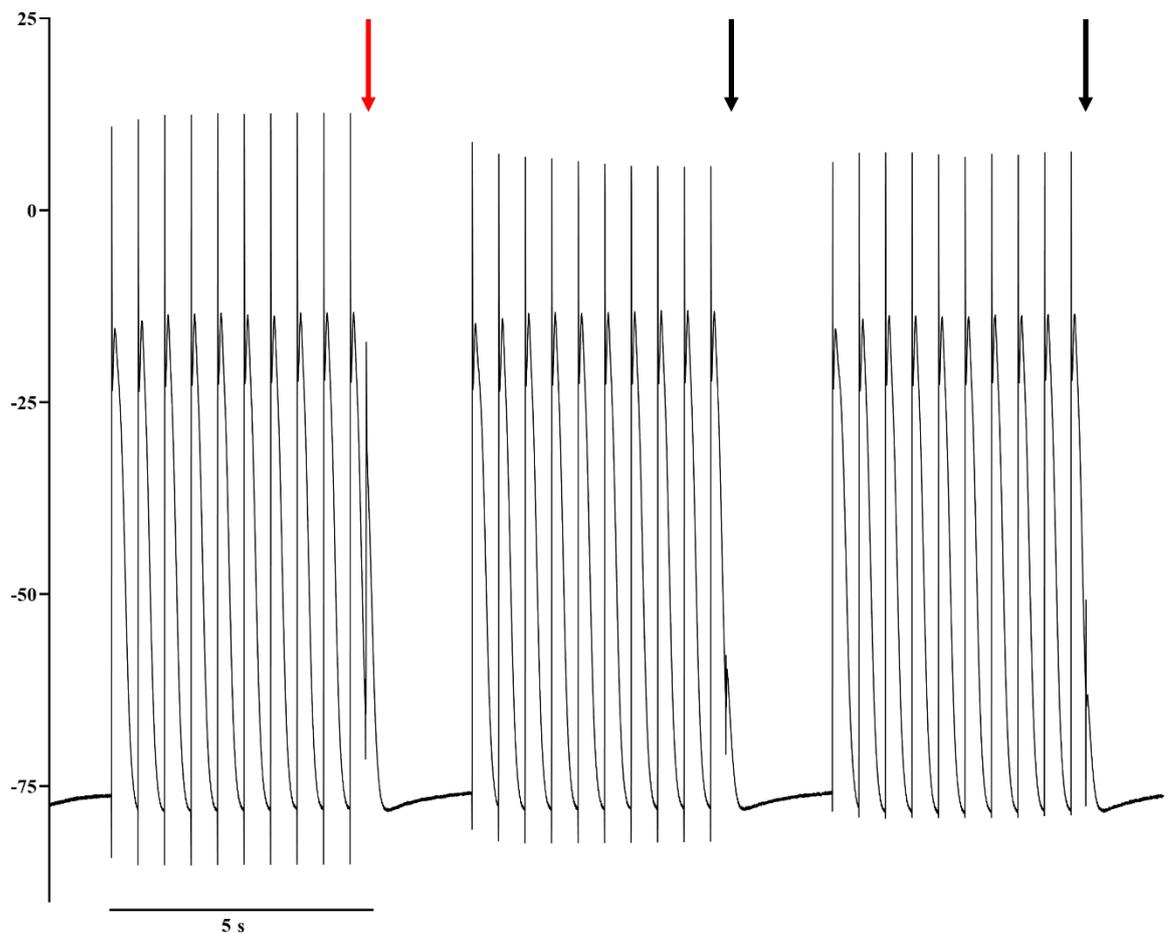


Abbildung 25: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei postoperativem Vorhofflimmern. Während auf den S2-Stimulus im linken Aktionspotential-Block (roter Pfeil) noch eine adäquate Gewebereaktion folgte, kam es im zweiten Block zu einem nicht voll ausgebildeten und im dritten Block zu einem fehlenden Aktionspotential (schwarze Pfeile). Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

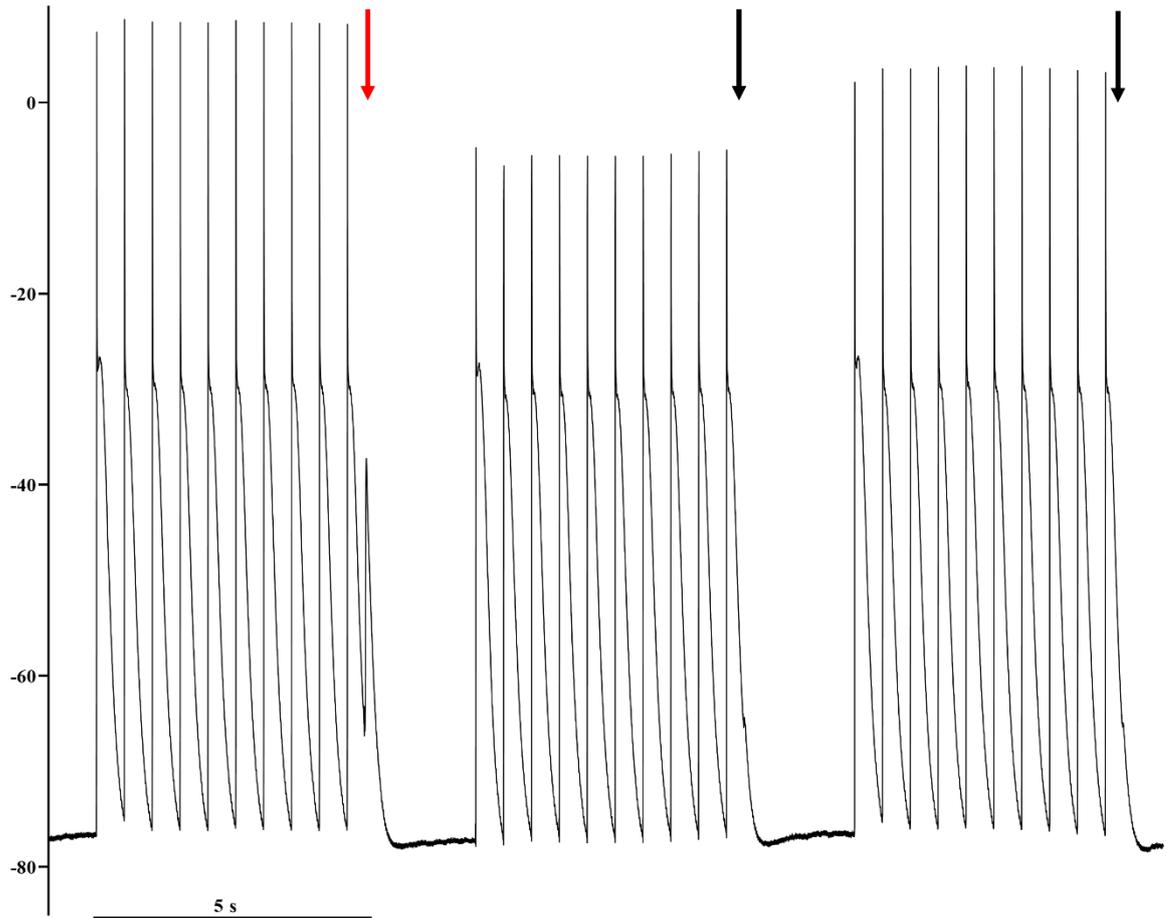


Abbildung 26: Repräsentative Messung der effektiven Refraktärperiode bei chronischem Vorhofflimmern. Während auf den S2-Stimulus im linken Aktionspotential-Block (roter Pfeil) noch eine adäquate Gewebereaktion folgte, kam es im zweiten Block zu einem nicht voll ausgebildeten und im dritten Block zu einem fehlenden Aktionspotential (schwarze Pfeile). Alle Messungen entstanden unter Supervision durch Tony Rubio (Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen).

Der quantitative Vergleich zwischen den Rhythmusgruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Länge der ERP. Allerdings konnte eine tendenziell verkürzte ERP im poVHF-Gewebe und auch im cVHF-Gewebe im Vergleich zum SR-Gewebe beobachtet werden ($301,2 \text{ ms} \pm 55,17 \text{ ms}$, $n = 9$, SR vs. $259,2 \text{ ms} \pm 61,89 \text{ ms}$, $n = 5$, poVHF; *ns* vs. $265,8 \text{ ms} \pm 27,58 \text{ ms}$, $n = 4$, cVHF; *ns*; Abbildung 27).

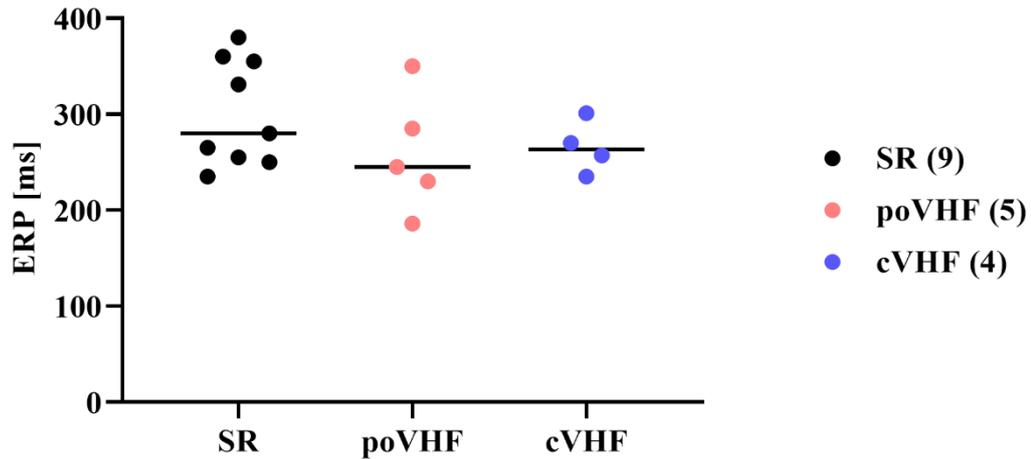


Abbildung 27: Vergleich der effektiven Refraktärperiode bei unterschiedlichem Rhythmusstatus. Im Vergleich der gemittelten ERP-Ergebnisse pro Gewebe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sinusrhythmus (SR), postoperativem Vorhofflimmern (poVHF) und chronischem Vorhofflimmern (cVHF). Vergleich der Daten mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind die Messwerte unterschiedlicher Gewebeproben (N) und deren Mittelwerte.

3.3 Entwicklung eines Scores zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns nach kardiochirurgischen Operationen

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen experimentellen und klinischen Daten erfolgte durch Dr. Dr. S. Kallenberger (Universitätsklinikum Heidelberg) und Prof. Dr. med. C. Schmidt (Universitätsklinikum Heidelberg). Alle Analysen wurden auf der Grundlage vorimplementierter Funktionen und benutzerdefinierter Skripte in MATLAB (The Mathworks, Inc., USA) durchgeführt und wurden detailliert beschrieben in Kallenberger et al. (2016).

3.3.1 Analyse der klinischen Daten

Zur Berechnung des Scores wurden Daten von insgesamt 528 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum vom 07.10.2016 bis zum 03.12.2020 an der UMG einer herzchirurgischen Operation unterzogen. Von den 528 Patienten waren 356 durchgängig im SR und hatten auch in der Vorgeschichte keine bekannten Episoden von VHF. 172 Patienten hatten ebenfalls in der Vorgeschichte keine VHF-Episoden und entwickelten nach der Operation ein poVHF.

Zunächst wurde das poVHF-Patientenkollektiv hinsichtlich der erhobenen klinischen Parameter mit der SR-Kontrollgruppe verglichen. Tabelle 7 gibt Aufschluss über die einbezogenen Parameter und die jeweilige Anzahl Patienten n , für die eine Ausprägung des betrachteten Merkmals dokumentiert wurde. Durch Vergleich der Daten mittels *Wilcoxon*

Rangsummentest für kontinuierliche Daten bzw. dem exakten *Fisher test* für kategoriale Variablen konnten signifikante Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen festgestellt werden. Auffällig waren hier das Alter, das Vorliegen eines Nikotinabusus, die Herzinsuffizienz klassifiziert nach NYHA, der postoperative K^+ - und Mg^{2+} -Spiegel, die postoperative geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, der LA-Durchmesser, der Anteil des Vorliegens einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die Einnahme eines Diuretikums sowie die Einnahme eines Glukokortikoids.

Tabelle 7: Darstellung aller klinischen Parameter differenziert nach Rhythmus

| Parameter | SR | poVHF | <i>p</i> |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Alter [J] | 64,4 ± 10,3, <i>n</i> = 356 | 69,2 ± 8,99, <i>n</i> = 172 *** | 2,8 * 10 ⁻⁷ |
| Geschlecht männlich | 305 (85,7 %), <i>n</i> = 356 | 137 (79,7 %), <i>n</i> = 172 | 0,1 |
| Körpergröße [m] | 1,74 ± 0,0788, <i>n</i> = 353 | 1,74 ± 0,0833, <i>n</i> = 172 | 0,51 |
| BMI [kg/m ²] | 28,2 ± 4,71, <i>n</i> = 352 | 28,3 ± 4,5, <i>n</i> = 172 | 0,7 |
| <i>Bypass</i> | 294 (82,8 %), <i>n</i> = 355 | 143 (83,1 %), <i>n</i> = 172 | 1 |
| AKE | 95 (26,8 %), <i>n</i> = 355 | 49 (28,5 %), <i>n</i> = 172 | 0,68 |
| Interventionszeit [min] | 270 ± 67,1, <i>n</i> = 334 | 290 ± 232, <i>n</i> = 161 | 0,93 |
| HLM-Zeit [min] | 124 ± 40,4, <i>n</i> = 311 | 128 ± 54,8, <i>n</i> = 150 | 0,8 |
| Heparin intra OP [IE] | 29,5 ± 7,56, <i>n</i> = 296 | 30,1 ± 7,21, <i>n</i> = 132 | 0,44 |
| NE mit Etomidat | 11 (3,9 %), <i>n</i> = 283 | 4 (2,9 %), <i>n</i> = 138 | 0,78 |
| NE mit Midazolam | 204 (72,1 %), <i>n</i> = 283 | 96 (69,6 %), <i>n</i> = 138 | 0,65 |
| NE mit Propofol | 5 (1,8 %), <i>n</i> = 283 | 4 (2,9 %), <i>n</i> = 138 | 0,48 |
| NE mit Sevofluran | 65 (23,0 %), <i>n</i> = 283 | 31 (22,5 %), <i>n</i> = 138 | 1 |
| NE mit Sufentanil | 64 (22,6 %), <i>n</i> = 283 | 31 (22,5 %), <i>n</i> = 138 | 1 |
| NA mit Midazolam | 50 (16,4 %), <i>n</i> = 305 | 19 (13,4 %), <i>n</i> = 142 | 0,48 |
| NA mit Propofol | 73 (23,9 %), <i>n</i> = 305 | 40 (28,2 %), <i>n</i> = 142 | 0,35 |
| NA mit Sevofluran | 301 (98,7 %), <i>n</i> = 305 | 140 (98,6 %), <i>n</i> = 142 | 1 |
| Intrakardiales <i>Device</i> | 15 (4,4 %), <i>n</i> = 339 | 13 (8,1 %), <i>n</i> = 161 | 0,14 |
| aHTN | 312 (87,9 %), <i>n</i> = 355 | 153 (89,0 %), <i>n</i> = 172 | 0,77 |
| Diabetes | 109 (30,7 %), <i>n</i> = 355 | 60 (35,3 %), <i>n</i> = 170 | 0,32 |
| HLP | 203 (57,2 %), <i>n</i> = 355 | 94 (54,7 %), <i>n</i> = 172 | 0,64 |
| Nikotinabusus | 161 (45,5 %), <i>n</i> = 354 | 54 (31,6 %), <i>n</i> = 171 ** | 0,0025 |
| NYHA | 2,21 ± 0,84, <i>n</i> = 309 | 2,43 ± 0,674, <i>n</i> = 155 * | 0,0099 |
| Schlaganfall | 28 (7,9 %), <i>n</i> = 355 | 15 (8,8 %), <i>n</i> = 170 | 0,74 |
| TIA | 11 (3,1 %), <i>n</i> = 355 | 8 (3,6 %), <i>n</i> = 170 | 0,8 |
| OSAS | 25 (7,1 %), <i>n</i> = 354 | 11 (6,6 %), <i>n</i> = 167 | 1 |
| COPD | 40 (11,3 %), <i>n</i> = 355 | 24 (14,0 %), <i>n</i> = 171 | 0,39 |
| arterielle Verschlusskrankheit | 137 (21,2 %), <i>n</i> = 354 | 40 (23,7 %), <i>n</i> = 169 | 0,57 |
| HF prä OP | 68,7 ± 12,3, <i>n</i> = 343 | 69,3 ± 11,5, <i>n</i> = 161 | 0,75 |

| Parameter | SR | poVHF | p |
|--|------------------------|---------------------------|---------|
| HF post OP | 74,4 ± 10,5, n = 347 | 74,7 ± 13,1, n = 156 | 0,81 |
| Kreatinin prä OP [µmol/l] | 1,03 ± 0,473, n = 356 | 1,07 ± 0,569, n = 172 | 0,77 |
| Hämoglobin post OP [g/dl] | 10,3 ± 1,25, n = 356 | 10,3 ± 1,16, n = 172 | 0,92 |
| Leukozyten post OP [10 ³ /µl] | 10,7 ± 3,58, n = 356 | 10,5 ± 3,11, n = 172 | 0,94 |
| K ⁺ prä OP [mmol/l] | 4,14 ± 0,399, n = 335 | 4,14 ± 0,405, n = 166 | 0,95 |
| K ⁺ post OP [mmol/l] | 4,2 ± 0,336, n = 350 | 4,29 ± 0,321, n = 167 ** | 0,004 |
| Mg ²⁺ prä OP [mmol/l] | 0,958 ± 0,202, n = 313 | 0,967 ± 0,214, n = 152 | 0,83 |
| Mg ²⁺ post OP [mmol/l] | 0,832 ± 0,141, n = 304 | 0,887 ± 0,212, n = 154 ** | 0,0048 |
| Reduzierte eGFR post OP | 54 (15,3 %), n = 352 | 49 (28,7 %), n = 170 ** | 0,00062 |
| CRP post OP [mg/l] | 81,9 ± 44,6, n = 353 | 77,3 ± 40,2, n = 172 | 0,41 |
| Anzahl Gefäßverschlüsse | 2,59 ± 0,87, n = 352 | 2,5 ± 0,916, n = 171 | 0,18 |
| RCA-Stenose ≥ 70 % | 225 (64,8 %), n = 347 | 102 (61,4 %), n = 166 | 0,49 |
| Myokardinfarkt | 0,456 ± 0,589, n = 349 | 0,42 ± 0,531, n = 162 | 0,66 |
| EF in Koronarangiographie [%] | 52,2 ± 11,6, n = 323 | 50,5 ± 11,9, n = 157 | 0,094 |
| Aortenwurzel [mm] | 33,3 ± 4,87, n = 303 | 33,5 ± 5,16, n = 148 | 0,81 |
| LA [mm] | 41 ± 5,73, n = 323 | 42,8 ± 6,5, n = 163 * | 0,012 |
| IVSd [mm] | 12,6 ± 2,45, n = 337 | 12,6 ± 2,46, n = 160 | 0,95 |
| LVPWd [mm] | 12 ± 2,37, n = 322 | 11,9 ± 2,28, n = 155 | 0,51 |
| LVEDD [mm] | 49 ± 6,91, n = 334 | 49,5 ± 8,5, n = 165 | 0,64 |
| LVESD [mm] | 33,7 ± 22,6, n = 259 | 32,6 ± 7,88, n = 139 | 0,75 |
| LVEF Echo [%] | 52,6 ± 11, n = 351 | 50,3 ± 12,3, n = 169 * | 0,034 |
| LVH | 266 (76,9 %), n = 346 | 129 (78,2 %), n = 165 | 0,82 |
| RV [mm] | 36,2 ± 5,11, n = 229 | 36,4 ± 5,46, n = 108 | 0,62 |
| Intrakardialer Shunt | 27 (8,9 %), n = 305 | 11 (7,3 %), n = 151 | 0,72 |
| Perikarderguss post OP | 124 (36,9 %), n = 336 | 70 (43,8 %), n = 160 | 0,17 |
| TKI [I-III°] | 0,658 ± 0,601, n = 354 | 0,789 ± 0,586, n = 171 * | 0,012 |
| AKS [I-III°] | 0,572 ± 1,09, n = 353 | 0,795 ± 1,25, n = 171 * | 0,048 |
| AKI [I-III°] | 0,589 ± 0,813, n = 355 | 0,614 ± 0,835, n = 171 | 0,81 |
| MKI [I-III°] | 0,918 ± 0,678, n = 355 | 1,06 ± 0,723, n = 170 * | 0,042 |
| TAPSE [mm] | 21 ± 5,94, n = 277 | 21,9 ± 6,33, n = 133 | 0,26 |
| Diastolische Dysfunktion | 0,961 ± 0,719, n = 310 | 0,939 ± 0,695, n = 147 | 0,85 |
| E/A | 1,11 ± 0,461, n = 245 | 1,15 ± 0,473, n = 113 | 0,62 |
| E/E' | 9,16 ± 3,86, n = 234 | 9,59 ± 3,61, n = 88 | 0,25 |
| ACE-Inhibitor | 176 (50,0 %), n = 352 | 82 (47,1 %), n = 171 | 0,58 |
| AT1-Blocker | 102 (29,0 %), n = 352 | 42 (24,7 %), n = 170 | 0,35 |
| Metoprolol | 59 (16,6 %), n = 356 | 32 (18,6 %), n = 172 | 0,62 |
| Bisoprolol | 137 (38,5 %), n = 356 | 68 (39,5 %), n = 172 | 0,85 |
| Nebivolol | 11 (3,1 %), n = 356 | 10 (5,8 %), n = 172 | 0,16 |
| Betablocker, andere | 11 (3,1 %), n = 356 | 7 (4,1 %), n = 172 | 0,61 |

| Parameter | SR | poVHF | p |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| Ca ²⁺ -Antagonist | 87 (24,6 %), n = 353 | 55 (32,2 %), n = 171 | 0,075 |
| Diuretikum | 112 (31,7 %), n = 353 | 74 (43,3 %), n = 171 * | 0,011 |
| Nitrat | 42 (11,9 %), n = 353 | 19 (11,1 %), n = 171 | 0,88 |
| Lipidsenker | 280 (79,3 %), n = 353 | 129 (75,4 %), n = 171 | 0,31 |
| ASS | 255 (71,6 %), n = 356 | 123 (71,5 %), n = 172 | 1 |
| Clopidogrel | 33 (9,3 %), n = 356 | 11 (6,4 %), n = 172 | 0,31 |
| Aggregationshemmer, andere | 19 (5,3 %), n = 356 | 7 (4,1 %), n = 172 | 0,67 |
| Antidiabetikum, andere | 51 (14,4 %), n = 353 | 37 (20,7 %), n = 170 | 0,078 |
| Metformin | 49 (13,9 %), n = 353 | 30 (17,6 %), n = 170 | 0,3 |
| Glukokortikoid | 10 (2,8 %), n = 353 | 14 (8,2 %), n = 170 * | 0,012 |
| Mg ²⁺ -Substitution | 295 (82,9 %), n = 356 | 146 (84,9 %), n = 172 | 0,62 |

Angabe von MW \pm SD für kontinuierliche und ordinalskalierte Parameter mit mehr als zwei Ausprägungen, binäre Parameter sind sowohl in absoluten als auch in relativen Werten [%] angegeben. Die Signifikanz bezieht sich auf den Vergleich mit der Sinusrhythmus-Gruppe, Berechnung mittels *Wilcoxon* Rangsummentest für kontinuierliche Daten bzw. dem exakten *Fisher test* für kategoriale Variablen, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. ACE: *angiotensin converting enzyme*, aHTN: arterieller Hypertonus, AKE: Aortenklappenersatz, AKI: Aortenklappeninsuffizienz, AKS: Aortenklappenstenose, Antidiabetika: inklusive Insulin, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1: Angiotensin-1, BMI: *Body Mass Index*, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRP: C-reaktives Protein, E/A: *early filling/atrial filling*, E/E': *early filling/early filling*' (1. Ableitung), EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, HF: Herzfrequenz, HLM: Herz-Lungen-Maschine, HLP: Hyperlipoproteinämie, IVSd: diastolische interventrikuläre Septumdicke, LA: linkes Atrium, LVEDD: enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, LVESD: endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, LVPWd: diastolische Hinterwanddicke, MKI: Mitralklappeninsuffizienz, NA: Narkoseaufrechterhaltung, NE: Narkoseeinleitung, NYHA: *New York Heart Association Functional Classification*, OSAS: obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, poVHF: postoperatives Vorhofflimmern, RCA: rechte Koronararterie, RV: rechter Ventrikel, SR: Sinusrhythmus, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, TIA: transitorisch ischämische Attacke, TKI: Trikuspidalklappeninsuffizienz. n = 528.

3.3.2 Auswahl prädiktiver klinischer Parameter zur Klassifikation

Klinische Parameter, bei deren Vergleich zwischen SR und poVHF ein statistisches Testergebnis von $< 0,2$ zustande kam, wurden in die Score-Entwicklung zur Klassifikation zwischen SR und poVHF ausgewählt und zur Modellkalibrierung genutzt. Zur Verbesserung der Prädiktionsgenauigkeit wurde das logistische Regressionsmodell durch das Verfahren der sequenziellen Feature-Auswahl auf eine Anzahl von sechs klinischen Merkmalen reduziert. Die auf diese Weise bestimmten Faktoren beinhalteten das Alter, die Größe des LA-Durchmessers, eine gegebenenfalls vorhandene Dauermedikation mit einem Glukokortikoid, der postoperative Mg²⁺-Spiegel, das Vorhandensein einer postoperativ eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate und die Anzahl betroffener Gefäße beim Vorliegen

einer koronaren Herzkrankheit. Tabelle 8 und Abbildung 28 geben einen Überblick über die Modellkoeffizienten der prädiktiven Parameter und deren Signifikanz.

Tabelle 8: Koeffizienten zur Score-Berechnung

| Parameter | Koeffizient | 95 %-Konfidenzintervall | | p-Wert |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|--------|------------------|
| Offset | -6,379 | -8,540 | -4,218 | $7,23 * 10^{-9}$ |
| Alter [J] | 0,047 | 0,026 | 0,069 | $1,88 * 10^{-5}$ |
| LA-Durchmesser [mm] | 0,042 | 0,010 | 0,074 | 0,0109 |
| Glukokortikoidmedikation | 1,088 | 0,224 | 1,952 | 0,0136 |
| Mg ²⁺ post OP [mmol/l] | 1,407 | 0,205 | 2,609 | 0,0218 |
| Reduzierte eGFR post OP | 0,536 | 0,063 | 1,009 | 0,0265 |
| Anzahl Gefäßstenosen | -0,246 | -0,472 | -0,020 | 0,0326 |

Modellparameter eines mittels sequenzieller Feature-Auswahl entwickelten logistischen Regressionsmodells. Der Offset-Wert stellt eine konstante Korrekturgröße dar, eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, die Anzahl der Gefäßstenosen bezieht sich auf die jeweilige Bezeichnung der koronaren Herzkrankheit, LA: linkes Atrium. $n = 528$.

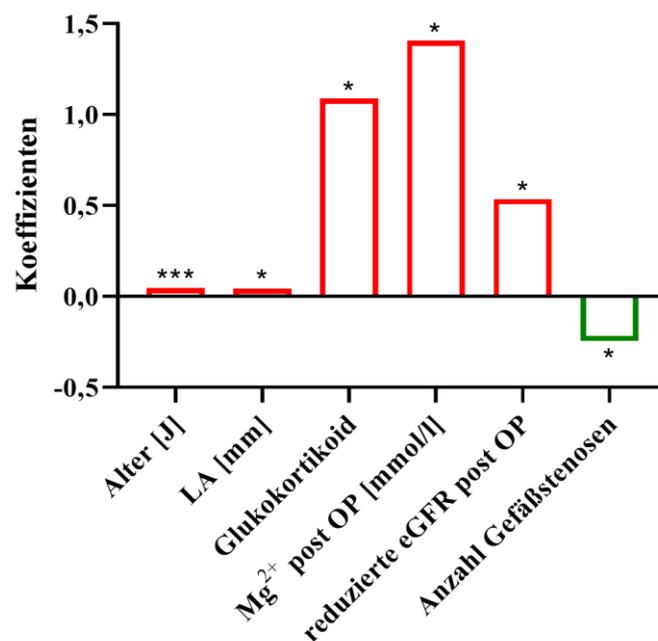


Abbildung 28: Modellkoeffizienten der prädiktiven klinischen Parameter. Aufgetragen sind die Modellkoeffizienten klinischer Parameter mit ihrer jeweiligen Signifikanz für die Prädiktion des Auftretens von postoperativem Vorhofflimmern. eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, die Anzahl der Gefäßstenosen bezieht sich auf die jeweilige Bezeichnung der koronaren Herzkrankheit, LA: linkes Atrium; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. $n = 528$.

3.3.3 Einbezug zellulärer Messungen und Anpassung des Scores

In einem nächsten Schritt wurde das gesamte Patientenkollektiv ($n = 528$) auf das Vorhandensein zellulärer Ca²⁺-Messergebnisse untersucht und entsprechend verkleinert ($n = 71$).

Aus der Menge der zuvor identifizierten klinischen Parameter musste der Parameter Glukokortikoidmedikation entfernt werden, da er für zu wenige der 71 Patienten mit Ca^{2+} -Messergebnissen verfügbar war. Für die verbliebenen fünf Modellparameter wurde erneut ein logistisches Regressionsmodell kalibriert. Aus dem Modell wurde folgender linearer Score abgeleitet:

$$S_{\text{klin}} = -8,413 + 0,103 * \frac{\text{Alter}}{\text{Jahre}} + 0,0337 * \frac{\text{LAD}}{\text{mm}} + 0,480 * \frac{\text{Mg}^{2+} \text{ post OP}}{\text{mmol/l}} \\ + 0,647 * \text{red. eGFR} - 0,0967 * \text{Anzahl Gefäßstenosen (KHK)}$$

Aufgrund der Berücksichtigung der Einheiten im Score-Modell handelt es sich um ein dimensionsloses Ergebnis. Für die Klassifikation mit einer Sensitivität von 80 % wird das Vorliegen von poVHF vorhergesagt, wenn die Bedingung $S_{\text{klin}} \geq 0$ erfüllt ist. Um *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven und die zugehörigen Konfidenzintervalle der jeweiligen Rhythmusgruppe zu ermitteln, wurden 100-fache Kreuzvalidierungen der logistischen Regressionsmodelle durchgeführt.

Durch die sequenzielle Feature-Auswahl wurde die Verbesserung der Prädiktionsqualität durch zusätzliche Berücksichtigung einzelner Ca^{2+} -Parameter getestet. Es stellte sich heraus, dass bereits die Hinzunahme eines Parameters, der CaT-Amplitude, hinreichend war, die Prädiktionsqualität zu verbessern. Eine zusätzliche Berücksichtigung weiterer Parameter führte hingegen zu keiner signifikanten Verbesserung. Dies kann mit der Korrelation der mit poVHF zusammenhängenden Ca^{2+} -Parameter begründet werden. Die Ergänzung des Parameters führte zu folgenden Veränderungen des Scores:

$$S_{\text{klin, Ca}^{2+}} = -6,5573 - 0,0083 * \frac{\text{CaT-Amplitude}}{\text{nmol/l}} + 0,0925 * \frac{\text{Alter}}{\text{Jahre}} + 0,0260 * \frac{\text{LAD}}{\text{mm}} \\ + 0,688 * \frac{\text{Mg}^{2+} \text{ post OP}}{\text{mmol/l}} + 0,866 * \text{red. eGFR} - 0,0378 * \text{Anzahl Gefäßstenosen (KHK)}$$

Mit dem Score wird ein Auftreten von poVHF vorhergesagt, wenn die Bedingung $S_{\text{klin, Ca}^{2+}} \geq 0$ erfüllt ist.

3.3.4 Untersuchung auf zusätzlichen prädiktiven Wert des Scores durch Berücksichtigung von Kalziummessergebnissen

Zur Beurteilung der Klassifizierungsleistungen wurden die *area under the curve* (AUC)-Werte, die Sensitivität und die Spezifität beider Score-Modelle analysiert. Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Daten anhand von *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven stellt Abbildung 29 dar. Während die AUC bei Verwendung des rein klinischen Score-Modells 0,70 betrug, erzielte die Verwendung des um die CaT-Amplitude erweiterten Modells eine AUC von 0,74. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass durch den Einschluss der CaT-Amplitude die Vorhersagequalität verbessert wird.

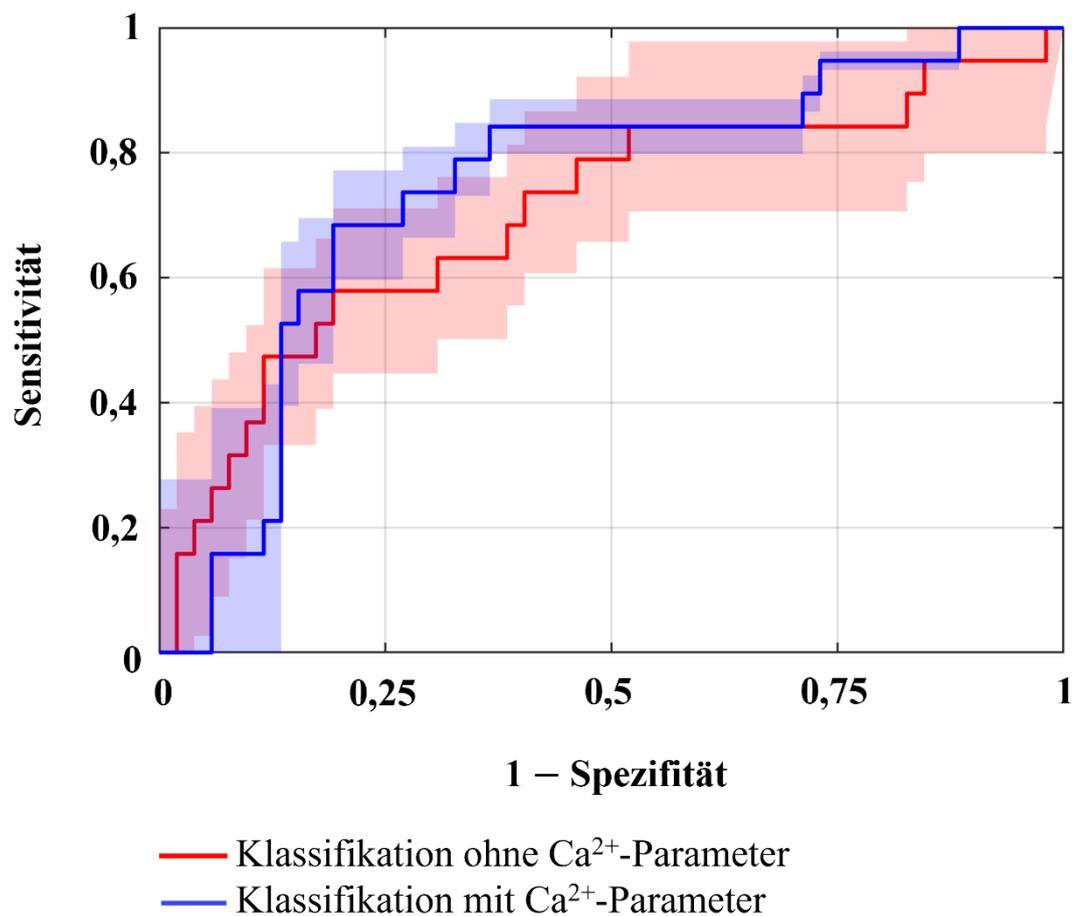


Abbildung 29: *Receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven. Modellberechnung nach sequenzieller Merkmalsauswahl und logistischer Modellanpassung für $n = 71$ Patienten, bei denen sowohl klinische als auch experimentelle Kalzium-Parameter vorlagen. Die Einbeziehung letzterer beschränkte sich auf die Kalziumtransienten-Amplitude. Bei den schraffierten Bereichen handelt es sich um die 95 %-Konfidenzintervalle, die unter Verwendung von *Bootstrapping* abgeschätzt wurden.

3.4 Tag des Einsetzens des postoperativen Vorhofflimmerns

Das in Tabelle 6 beschriebene Patientenkollektiv wies bei alleiniger Betrachtung der Patienten ohne beschriebene VHF-Episoden und mit gesichertem SR bei stationärer

Aufnahme bis zum Zeitpunkt des kardiochirurgischen Eingriffs eine poVHF-Inzidenz von 32,01 % auf. Zur differenzierteren Betrachtung der poVHF-Gruppe wurde die Anzahl um alle diagnostizierten und retrospektiv aufgearbeiteten poVHF-Fälle ergänzt, die sich zwischen dem 03.11.2016 und dem 28.09.2020 einer kardiochirurgischen Operation an der UMG unterzogen und einer Teilnahme an der Studie zustimmten. Damit betrug die Gesamtzahl der betrachteten poVHF-Patienten 219. Zur weiteren Analyse der beeinflussenden Faktoren wurde der Tag des Einsetzens des poVHFs untersucht. Bei den meisten poVHF-Patienten (24,20 %) wurde das Auftreten der ersten Flimmerepisode am zweiten postoperativen Tag registriert. Insgesamt zeigte sich eine Häufung der erstmaligen Registrierung des poVHFs innerhalb der ersten vier postoperativen Tage, hier traten 84,02 % der Episoden erstmals auf. Detaillierten Aufschluss über die Verteilung der Zeitpunkte der erstmaligen poVHF-Diagnose bietet Abbildung .

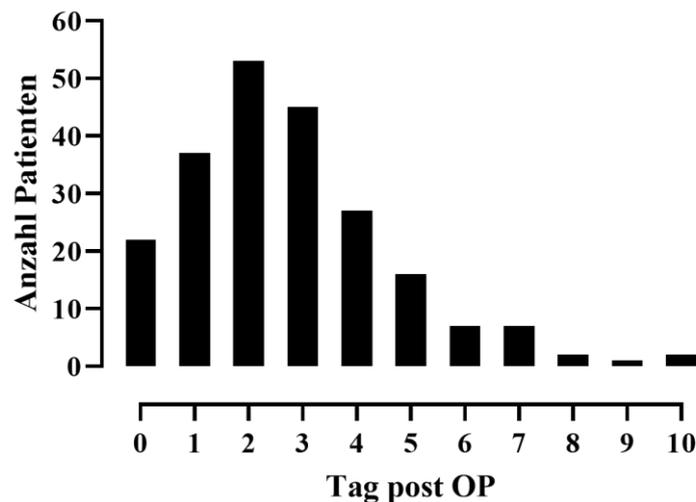


Abbildung 29: Tag des Einsetzens des postoperativen Vorhofflimmerns. Tag 0 entspricht dem Tag der Operation (OP), Tag 1 dem ersten postoperativen Tag. $n = 219$.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl klinische als auch elektrophysiologische Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativen Vorhofflimmerns untersucht und in einen eigens entworfenen Prädiktions-Score integriert.

Die Untersuchung der linksatrialen Funktion mittels *Strain*-Analyse offenbarte *Software*-abhängige Messdifferenzen, insgesamt zeigte sich jedoch eine vergleichbare Verteilung der ermittelten Ergebnisse. In der Testung der Anwenderfreundlichkeit konnten deutliche Vorteile der AutoStrain-Methode gegenüber der 3S-Methode festgestellt werden. Interessanterweise konnte ein Vergleich aller verfügbaren Methoden nachweisen, dass sowohl in der 3S-, als auch in der 6S- und der AutoStrain-Methode signifikant geminderte *Strain*-Parameter bei poVHF-Patienten im Vergleich zu SR-Patienten bestanden.

Durch die elektrophysiologische Untersuchung humanen Gewebes mittels scharfer Mikroelektroden konnten signifikante Unterschiede in der Höhe der APA und der Aufstrichgeschwindigkeit des APs im Vergleich von poVHF-Gewebe mit SR-Gewebe detektiert werden. Die Form des APs unterschied sich hingegen nur geringfügig. Die Höhe des RMPs, die APD90, die Restitutionskurven und die ERP zeigten allerdings keine signifikanten Differenzen bei Betrachtung der beiden Rhythmusgruppen. Zur besseren Einordnung der gemessenen Ergebnisse wurden sämtliche Messungen ebenfalls an cVHF-Gewebe durchgeführt.

Durch sequenzielle Feature-Auswahl konnten die für poVHF prädikativsten klinischen Parameter – Alter, LA-Durchmesser, die postoperative Mg^{2+} -Konzentration, Einnahme von Glukokortikoiden, das Vorliegen einer postoperativ erniedrigten eGFR und die Anzahl stenosierter Herzkranzgefäße (KHK) – identifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass durch Ergänzung eines Ca^{2+} -Parameters, der CaT-Amplitude, die Vorhersagequalität für poVHF verbessert werden kann. Zur Vorhersage wurden entsprechende lineare Scores abgeleitet.

Ergänzend wurde der Tag des Einsetzens des poVHFs innerhalb des poVHF-Patientenkollektivs gegeneinander aufgetragen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten am zweiten postoperativen Tag das poVHF erstmals diagnostiziert wurde und dass über 80 % der poVHF-Patienten innerhalb der ersten vier postoperativen Tage eine erste Episode der Herzrhythmusstörung erlitten.

4.1 Beurteilung der linksatrialen Funktion mittels *Strain*-Analyse

Der Beurteilung der linksatrialen Funktion wurde innerhalb der letzten Jahre zunehmend mehr Bedeutung beigemessen (Mor-Avi et al. 2011; Her et al. 2013; Pernigo et al. 2017), nicht zuletzt da sie Aufschluss über die Herzleistung im Allgemeinen und beispielsweise auch über das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion geben kann (Morris et al. 2018; Thomas et al. 2019). Zum Zweck der LA-Beurteilung können verschiedene Methoden zurate gezogen werden. Eine nicht-invasive und gut verfügbare Methode ist die Bestimmung der Deformation des atrialen Gewebes in den verschiedenen Phasen der Herzaktion mithilfe von *speckle tracking*, auch *Strain* genannt. Diese Methode beruht auf transthorakalen echokardiographischen Aufnahmen und kann mithilfe verschiedener *Software*-Varianten realisiert werden. Bei der *Strain*-Messung unterscheidet man je nach Zeitpunkt der Herzaktion folgende drei Parameter: den LASr, den LASct und den LAScd. Der LASr bildet dabei die Relaxation und die *Compliance* des LAs ab, wird allerdings durch die systolische LV-Funktion moduliert (Hoit et al. 1994; Barbier et al. 1999; Thomas et al. 2019). Der LAScd hingegen hängt von der diastolischen Funktion des LVs und somit auch von der Relaxation und Steifigkeit desselben ab. Der dritte Parameter ist der LASct, der die Kontraktilität des Atriums widerspiegelt aber gleichzeitig vom enddiastolischen Druck und der *Compliance* des LVs abhängig ist (Toma et al. 1987; Manning et al. 1993; Thomas et al. 2019). Wie bereits angedeutet gibt es verschiedene klinische Methoden zur Messung des *Strains*. In der vorliegenden Arbeit wurden *Software*-Varianten des gleichen Herstellers (TOMTEC Imaging Systems GmbH) miteinander verglichen, die unterschiedliche Messansätze hatten. Die initiale Messung erfolgte mittels Unterteilung des LAs in sechs Segmente (6-Segment-Methode), da diese Variante für die Messung des LV-*Strains* bereits früher entwickelt wurde und damit auch die Deformation des LAs gemessen werden konnte. Verglichen wurden die Messergebnisse dieses Verfahrens mit der 3-Segment-Methode, eines speziell für das Atrium hergestellten Messverfahrens. Die neueste Messvariante stellte die semi-automatische *Strain*-Messung mittels AutoStrain-Methode dar. Es wurde sowohl die Vergleichbarkeit der Messmethoden hinsichtlich der gemessenen *Strain*-Ergebnisse als auch die Anwenderfreundlichkeit der speziell für das Atrium entwickelten *Software*-Varianten (3S- und AutoStrain) miteinander verglichen.

Generell ergibt sich bei der Beurteilung der LA-Funktion mittels *Strain*-Analyse der Vorteil, dass diese Methode verglichen mit invasiven Methoden für den Patienten wesentlich schonender und klinisch praktischer umsetzbar ist (Roşca et al. 2011; Thomas et al. 2019). Allerdings unterliegen die gemessenen Werte den bereits beschriebenen Modulationsfakto-

ren und müssen somit im Zusammenspiel mit anderen LA-Funktionsparametern bewertet werden.

4.1.1 Vergleich der 3S- mit der AutoStrain-Methode

4.1.1.1 Vergleich der Ergebnisse beider Methoden

Um die 3S- mit der AutoStrain-Methode zu vergleichen, wurde der Fokus zunächst auf die durch die jeweilige Messmethode ermittelten *Strain*-Ergebnisse der 63 Patienten gelegt. Abbildung 13 zeigt, dass sich im Vergleich der ermittelten Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede ergaben. Es zeigte sich lediglich bei den betrachteten Mittelwerten eine Tendenz zu leicht erhöhten Ergebnissen bei Anwendung der AutoStrain-Methode. Die Einordnung der Messergebnisse anhand von Referenzwerten birgt die Schwierigkeit, dass die Spanne der durch unterschiedliche Studien angegebenen Referenzwerte recht groß ist. Für den LASr werden beispielsweise Werte zwischen 30 % und 58 % angegeben (Montserrat et al. 2015; Miglioranza et al. 2016; Thomas et al. 2019). Eine Metaanalyse von 40 Studien, die insgesamt 2542 gesunde Studienteilnehmer umfassten, schlug folgende Referenzwerte vor: LASr 39 % (95 %-KI [38, 41] Daten aus 40 Studien), LAScd 23 % (95 %-KI [21, 25] Daten aus 14 Studien), LASct 17 % (95 %-KI [16, 19], Daten aus 18 Studien). Im Vergleich zu den hier ermittelten Daten ist auffällig, dass alle Referenzwerte deutlich höher sind als die vorliegenden in sämtlichen Messmethoden gemessenen Mittelwerte. Die Abweichung der in dieser Arbeit erhobenen Daten von bestehenden Referenzwerten könnte dadurch erklärt werden, dass es sich bei der Festlegung der Referenzwerte um Messungen an gesunden Studienteilnehmern handelte. Studienteilnehmer wurden nur eingeschlossen, wenn sie keine kardiovaskulären Erkrankungen hatten (Pathan et al. 2017). Dieses Kriterium ist allerdings bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden als Einschlusskriterium zu betrachten, da sich alle Patienten aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung eines kardiochirurgischen Eingriffes unterzogen.

Auffällig erscheint die Differenz zwischen Referenzwert und der im Rahmen dieser Forschungsarbeit gemessenen Werte bei Betrachtung des LASr, welcher im Mittel 23,51 % in der 3S- und 23,83 % in der AutoStrain-Methode betrug und damit nur ca. 60 % des vorgeschlagenen Referenzwertes ausmachte. Hier kann die Begründung der bestehenden Multimorbidität des betrachteten Patientenkollektivs noch spezifischer ausgeführt werden. Der Blick auf die LVEF des betrachteten Patientenkollektivs zeigt, dass es sich im Mittel um eine leicht bis deutlich reduzierte systolische LV-Funktion handelte, welche bekanntermaßen direkt an die Höhe des LASr gekoppelt ist (Hoit et al. 1994; Barbier et al. 1999;

Thomas et al. 2019). Eine weitere These besagt, dass die Höhe des LASr ab der sechsten Lebensdekade deutlich abnimmt (Boyd et al. 2011). Dies ist ein wichtiger Faktor in der Bewertung der Daten, da sowohl die SR-Kontrollgruppe als auch die poVHF-Gruppe im Mittel ein Alter zwischen 60 und 68 Jahren aufwies. Eine mögliche Limitation dieser Studie besteht allerdings in der Quantifizierung des *Strains* mittels Gewebedoppler. Diese Möglichkeit der *Strain*-Messung ist inzwischen obsolet, da sich die Anwendung des *speckle trackings* als genauer und weniger fehleranfällig herausstellte (Vieira et al. 2014; Thomas et al. 2019).

Mit einer Reduktion um ungefähr 50 % fällt die Differenz zwischen den hier gemessenen *Strain*-Werten und den vorgeschlagenen Referenzwerten bei der Untersuchung des LAScd am deutlichsten aus. Wenn man in Betracht zieht, dass über die Hälfte des Patientenkollektivs eine diagnostizierte diastolische Dysfunktion aufwies, erscheint auch diese Differenz nachvollziehbar.

Die gemessenen LASct-Werte waren im Vergleich zum Referenzwert um ungefähr 40 % vermindert und damit in vergleichbarem Maße reduziert wie die LASr-Werte. Auch hier könnte eine diastolische Funktionsstörung einiger Patienten des betrachteten Patientenkollektivs für einen Teil des geminderten Wertes verantwortlich sein. Allerdings zeigt die Metaanalyse auch eine sehr große Spannweite der Referenzwerte der einzelnen *Strain*-Analysen an. Es handelt sich hier um Wertebereiche von 14 % bis 25 %, die durch unterschiedliche Studien als Normwerte angegeben werden (Pathan et al. 2017). Diese große Heterogenität wurde auch bei den anderen beiden *Strain*-Parametern beschrieben.

In der Gesamtbetrachtung der *Strain*-Werte ist ebenfalls interessant, dass sich die Höhenverteilung der in dieser Arbeit ermittelten Werte mit der Verteilung der gemittelten Referenzwerte deckt. Hierbei ist der LASr am größten, gefolgt vom LAScd und zuletzt dem LASct.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der beiden Methoden 3S- und AutoStrain kann man sagen, dass keine hohe systematische Abweichung vorlag (LASr Bias $-0,316$, LASct Bias $-0,298$ und LAScd Bias $-0,468$). Allerdings lagen bei allen drei *Strain*-Parametern sehr weite Übereinstimmungsbereiche vor (von $-12,21$ bis $11,58$ für den LASr, von $-9,461$ bis $8,865$ für den LASct und von $-11,61$ bis $10,67$ für den LAScd), die gemessen an den mittleren gemessenen Ergebnissen dieser *Strain*-Parameter, sehr hoch waren. Eine mögliche Erklärung für die hohe Streuung liegt in der im Rahmen des Messprotokolls limitierten Anzahl der Korrekturvorgänge des AutoStrains. Somit wurden auch *Strain*-Ergebnisse in die Analyse mit einbezogen, die aus Untersuchersicht nicht die optimale Bewegung des Myo-

kards abbildeten. Eine Begrenzung der Korrekturversuche schien an dieser Stelle jedoch notwendig, um den Charakter der „semi-automatischen“ *Software* zu wahren. Nun könnte diskutiert werden, ob die Anzahl von vier Korrekturen bereits zu hoch für diesen Zweck ist. Allerdings wäre der Einschluss klinisch unrealistischer Daten aufgrund ausgeschlossener manueller Korrekturmöglichkeit ebenfalls nicht sinnvoll.

4.1.1.2 Intraobserver-Variabilität

Die beschriebenen Abweichungen der Messmethoden untereinander sollten nun ins Verhältnis gesetzt werden zu Abweichungen, die bei der Messung der gleichen Patienten von der gleichen untersuchenden Person und mit der gleichen Messvariante aber zu unterschiedlichen Zeitpunkten, gemessen wurden. Es wurden alle Echokardiographieaufnahmen sowohl mit der 3S- als auch mit der AutoStrain-Methode nach Ablauf etwa eines Jahres wiederholt analysiert. Bei beiden Messmethoden kam es hierbei zu Abweichungen der Ergebnisse von den Voruntersuchungen. Allerdings ergaben sich vor allem beim AutoStrain kleinere *limits of agreement* (LASr von $-7,990$ bis $10,97$, LASct von $-6,519$ bis $6,540$ und LAScd von $-4,971$ bis $7,931$), während jene im Vergleich der 3S-Methode zu den zwei Messzeitpunkten weiterhin recht weit ausfielen (LASr von $-11,25$ bis $10,56$, LASct von $-7,987$ bis $8,079$ und LAScd von $-8,960$ bis $8,183$). Dies deutete auf eine bessere Reproduzierbarkeit der AutoStrain-Methode gegenüber der 3S-Methode hin. Der Mittelwert der für alle drei *Strain*-Parameter berechneten Spearman-Korrelationskoeffizienten betrug in der 3S-Methode $0,827$ und in der AutoStrain-Methode $0,839$ und war damit in beiden Methoden vergleichbar hoch. Im Vergleich mit einer publizierten *Intraobserver*-Variabilität von $0,973$ (Her et al. 2013) scheinen die Ergebnisse einen etwas schlechteren linearen Zusammenhang zu zeigen. Hier ist jedoch hervorzuheben, dass in der publizierten Untersuchung eine Aufteilung des Atriums in sechs Segmente vorgenommen wurde, also nicht die gleiche *Strain*-Analyse-Methode benutzt wurde und dass es sich bei dem Ergebnis um den *Pearson*-Korrelationskoeffizienten handelt. In der vorliegenden Analyse bleibt zudem zu bedenken, dass die Messungen zu beiden Zeitpunkten nicht zu der täglichen klinischen Routine der untersuchenden Person zählten und somit eine gewisse Streuung innerhalb der gemessenen Werte und beispielsweise auch in der Bewertung der *tracking*-Linie hierdurch erklärbar sein könnten. Negishi et al. (2017) untersuchten den Einfluss des Erfahrungsniveaus der untersuchenden Person und legten eine Anzahl von > 1000 Messungen als Einschlusskriterium in die Gruppe der erfahrenen Untersuchenden fest. Dieses Erfahrungsniveau lag zu beiden Messzeitpunkten nicht vor. Grundsätzlich wurde aber von einem hohen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten auch in der Gruppe der nicht-

erfahrenen Untersuchenden berichtet (0,996 bei erfahrenen vs. 0,975 bei unerfahrenen Untersuchenden) (Negishi et al. 2017).

4.1.1.3 Interobserver-Variabilität

Bei der Nutzung einer semi-automatisierten *Software* zur Quantifizierung des *Strains* wäre eine geringere *Interobserver*-Variabilität zu vermuten. Die durchgeführten Messungen zeigten allerdings höhere Abweichungen bei Messungen mit der AutoStrain-Methode als bei Messungen mit der 3S-Methode. Insgesamt wichen die Werte beider Methoden deutlicher voneinander ab als bei Messung durch die gleiche untersuchende Person zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. Diese Beobachtung war zu erwarten. Auch hier kann mit dem Erfahrungsstand der Untersuchenden argumentiert werden, um die Abweichungen ansatzweise zu erklären, denn zum Zeitpunkt der Messung hatte die Referenzuntersuchende bereits deutlich mehr *Strain*-Messungen durchgeführt als die Zweituntersuchende. Ebenfalls zu bedenken ist, dass nicht beide Untersuchenden eine gleiche standardisierte Ausbildung erfahren hatten, sondern die Referenzuntersuchende durch klinisch erfahrene Kollegen aus Utrecht und die Zweituntersuchende durch die Referenzuntersuchende ausgebildet wurde. Die deutlich höheren Abweichungen in der AutoStrain-Messung (LASr Bias $-4,002$, LASct Bias $-2,953$ und LAScd Bias $-1,153$) deuten auf einen systematisch höher gemessenen *Strain* durch die Zweituntersuchende hin, der in der 3S-Methode (bis auf Ergebnisse des LASct) ebenfalls bestand. Der mittlere Spearman-Korrelationskoeffizient betrug in der 3S-Messung $0,700$ und in der AutoStrain-Messung $0,681$. Diese Korrelation erscheint im Vergleich mit einer publizierten *Interobserver*-Variabilität von $0,967$ (Her et al. 2013) ebenfalls recht niedrig (hier erfolgte allerdings wieder die Analyse einer 6S-Methode und die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten, das Erfahrungsniveau der Untersuchenden geht aus der Publikation nicht deutlich hervor). Interessant ist auch, dass die Abweichung in der AutoStrain-Methode höher war als in der 3S-Methode, obwohl hier durch den automatisierten Charakter eigentlich ähnlichere Werte zu erwarten gewesen wären. Da die automatische *Strain*-Analyse bei automatischer Definition der *tracking*-Linie und bei fehlender manueller Korrektur zu gleichen Ergebnissen bei wiederholter Messung der gleichen Aufnahme kam, scheint die Variabilität durch einen unterschiedlichen Ansatz in der manuellen Korrektur durch die untersuchende Person und der Bewertung des *trackings* als realistisch begründet zu sein. Wissenschaftlich interessant wäre in diesem Zusammenhang die Untersuchung durch zwei Personen, die zuvor das gleiche (standardisierte) Training erhalten haben.

4.1.1.4 Testung der Anwenderfreundlichkeit

Im klinischen Alltag und auch in der wissenschaftlichen Auswertung großer Datenmengen ist eine valide, aber zeitgleich möglichst effiziente Möglichkeit der *Strain*-Analyse wünschenswert. Um die beiden Messmethoden 3S und AutoStrain auch dahingehend zu vergleichen, wurden zwölf zufällig ausgewählte Echokardiographien mit beiden Methoden analysiert, während zeitgleich sowohl die benötigte Anzahl der Klicks als auch die benötigte Zeit und die Anzahl der Korrekturvorgänge analysiert wurde. Die Ergebnisse fallen überraschend deutlich zugunsten der AutoStrain-Methode aus: Die Anzahl der benötigten Klicks betrug hier im Mittel lediglich etwa 26 %, die Anzahl der Korrekturvorgänge betrug 30 % und die benötigte Zeit insgesamt war im Mittel auf 36 % reduziert verglichen mit den Messungen per 3S-Methode. An dieser Stelle sei noch hinzugefügt, dass die maximale Anzahl der benötigten Korrekturvorgänge mit der AutoStrain-Methode lediglich vier betrug und bei keiner der zwölf Messungen eine Erhöhung dieser Anzahl als notwendig erachtet wurde, um ein realistisches *tracking* zu erzielen. In der Zusammenschau erscheint die Nutzung der AutoStrain-Methode also wesentlich effizienter als die Nutzung der manuellen 3S-Alternative. Jedoch ist die finale Entscheidung für oder gegen die Anwendung einer Methode nicht nur von der Effizienz dieser, sondern auch von Parametern der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit abhängig.

4.1.2 Vergleich der 3S-, 6S- und der AutoStrain-Methode

4.1.2.1 Vergleich zwischen 3S- und 6S-Methode

Der Vergleich der 3S- mit der 6S-Methode gibt Aufschluss darüber, ob eine eigens für die Analyse des Atriums entwickelte *Software* zu anderen Messergebnissen führt als eine für ventrikuläre Messungen hergestellte *Software*. Bei beiden Messvarianten handelte es sich um manuelle Analysemethoden, lediglich die Anzahl der Segmente, in die das Atrium unterteilt wurde, unterschied sich. Die systematische Abweichung beider Methoden lag in der Messung des LASr bei $-4,258$ und hatte damit den höchsten Betrag aller durchgeführten Vergleiche. Auch wenn die systematischen Abweichungen im LASct und LAScd kleiner waren (LASct $-1,841$, LAScd $-2,426$), zeigte sich hier insgesamt die größte Differenz zwischen den Ergebnissen zweier Methoden. Dabei ergaben sich bei der *Strain*-Analyse mittels 6S-Methode im Mittel höhere Werte als bei der Messung mittels 3S-Methode. Ebenfalls auffällig waren die recht großen Streuungen der Messpunkte um die Winkelhalbierenden, die Hinweis auf eine weniger stark ausgeprägte lineare Korrelation gaben. Die gefundene Abweichung bestätigt die Empfehlung von Voigt et al. (2020), wann immer mög-

lich eine für den Zweck der LA-Analyse geeignete *Software* zu benutzen, um vom automatischen LA-Wand-Detektionsalgorithmus zu profitieren und somit notwendige Interventionsmaßnahmen minimieren zu können. Eine potentielle Erklärung für die Messunterschiede besteht in den unterschiedlichen Messbedingungen zwischen Atrium und Ventrikel: Während die meisten Standardanschnitte vor allem darauf abzielen, den Ventrikel in Gänze abzubilden, kann es zu eher verkippten oder unvollständigen Aufnahmen des Atriums und damit erschwerten bis unmöglichen *Strain*-Messbedingungen kommen (Voigt et al. 2020). Weitere Unterschiede zwischen der *Strain*-Messung des Ventrikels und des Atriums sind die Differenz in der Wandstärke, die für das *tracking* relevant ist und ebenso der Grad der Beweglichkeit dieser. Das interatriale Septum bewegt sich beispielsweise häufig deutlich stärker als das interventrikuläre Septum. Weiterhin besteht eine Schwierigkeit der atrialen *Strain*-Messung im Vergleich zu der im Ventrikel darin, dass bestimmte Kompartimente des linken Atriums (wie das Herzohr oder die Pulmonalvenen) von der Messung ausgeschlossen werden müssen (Badano et al. 2018; Voigt et al. 2020). Es ist anzunehmen, dass diese unterschiedlichen Gegebenheiten in der Konfigurierung der beiden *Software*-Varianten eine Rolle gespielt haben und somit aufgrund eines unterschiedlichen Algorithmus zu Unterschieden in der Analyse geführt haben könnten.

4.1.2.2 Vergleich zwischen 6S- und AutoStrain-Methode

Der Vergleich zwischen der 6S- und der AutoStrain-Methode geht noch einen Schritt weiter: Hier werden nicht nur zwei Varianten verglichen, die ursprünglich für die *Strain*-Messung unterschiedlicher Herzhöhlen entwickelt wurden, es kommt zusätzlich auch zu dem Unterschied des manuellen bzw. automatischen Charakters der Messmethoden. Aus diesem Grund wurden hier die größten Differenzen in den gemessenen Werten erwartet. Es stellte sich allerdings heraus, dass sich die Messwerte näher an der Winkelhalbierenden befanden als im Vergleich der 3S- mit der 6S-Methode. Außerdem fiel auf, dass die 6S-Ergebnisse im Mittel höher ausfielen als in der Messung mit der AutoStrain-Methode, eine Beobachtung, die schon im Vergleich der 6S- mit der 3S-Methode gemacht werden konnte. Da die Übereinstimmungsbereiche der Bland-Altman-Plots erneut sehr weit waren, ist die gleichwertige Anwendung dieser beiden Methoden kritisch zu hinterfragen.

4.1.3 Verminderte *Strain*-Parameter geben Hinweis auf spätere Entwicklung postoperativen Vorhofflimmerns

Ein besonderes Interesse bei der Untersuchung der präoperativ durchgeführten Echokardiographien mittels *Strain*-Analyse lag in der Frage, ob sich die gemessenen Parameter bei

Patienten mit später diagnostiziertem poVHF signifikant von denen im SR unterschieden. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der präoperativen Durchführung der Echokardiographie im SR. Die Analyse der *Strain*-Parameter erfolgte verblindet und erst nach Fertigstellung der Ergebnisse wurden die beiden Gruppen SR und poVHF graphisch gegeneinander aufgetragen. Das bemerkenswerte Ergebnis war, dass sich sämtliche *Strain*-Parameter der poVHF-Gruppe in allen Messmethoden signifikant von den Ergebnissen der SR-Kontrollgruppe unterschieden. In sämtlichen Messungen wurden hier niedrigere Werte detektiert. Somit konnten die bereits publizierten *Strain*-Ergebnisse, die eine Reduktion in der poVHF-Gruppe verglichen mit der SR-Kontrollgruppe zeigten (Fakuade et al. 2021), durch Erhöhung der Anzahl ausgewerteter Echokardiographien noch einmal bestätigt werden. Das Ergebnis stimmt ebenfalls mit bereits publizierten Daten zu Patienten nach Aortenklappenersatz aus dem Jahr 2018 überein, die von einer Reduktion des LASr und des LASct bei Patienten berichten, bei denen postoperativ erstmals ein VHF detektiert wurde (Pessoa-Amorim et al.). Auch bei isolierten *Bypass*-Operationen konnte eine Reduktion des LASr beobachtet werden (Her et al. 2013). Die Höhe des LASr in der SR-Kontrollgruppe wurde hier mit $36,8 \% \pm 7,6 \%$ und die der poVHF-Gruppe mit $25,4 \% \pm 10,4 \%$ angegeben (zum Vergleich die im Mittel im Rahmen dieser Forschungsarbeit gemessenen Daten: 29,4 %, SR vs. 18,9 %, poVHF, 3S; 33,6 %, SR vs. 23,5 %, poVHF, 6S; 31,1 %, SR vs. 19,0 %, poVHF, Auto). Allerdings wurde hier der LASct nicht bestimmt, weshalb eine Aussage zur Kontraktilität des Atriums anhand dieser Daten nicht getroffen werden kann. Einen anderen Ansatz der *Strain*-Messung verfolgten Alenzi et al. (2017), die vor Operationsbeginn mittels TEE den *Strain* des linken Vorhofohres untersuchten. Auch sie konnten signifikant niedrigere *Strain*-Ergebnisse in der poVHF-Gruppe dokumentieren. Weiterhin konnte ebenfalls bei Patienten mit pVHF ein reduzierter LASr nachgewiesen werden (Henein et al. 2012). Eine andere spannende Untersuchung zeigte, dass bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer kardiochirurgischen Intervention unterzogen, ein reduzierter LASr mit einem mikroskopisch untersuchten erhöhten Grad der Gewebefibrosierung des Atriums korrelierte (Cameli et al. 2013). Dies ist relevant, da die Fibrosierung ein anerkannter Mechanismus des *Remodellings* ist und ebenfalls mit dem Auftreten von VHF assoziiert ist.

Die Frage, ob sich die mittels *patch clamp*-Methode beobachtete veränderte Ca^{2+} -Homöostase von poVHF-Patienten ebenfalls klinisch mittels *Strain*-Messung detektieren lässt, ist also deutlich zu bejahen.

Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung ist zudem, dass die präoperative Durchführung einer *Strain*-Analyse ein geeignetes Instrument darstellt, um das Risiko des Entwickelns von poVHF zumindest teilweise vorherzusagen.

4.1.4 *Strain*-Parameter zeigen keine lineare Beziehung zum Patientenalter oder zum linksatrialen Durchmesser

In der klinischen Beurteilung der atrialen Kontraktilität hat sich der Blick auf den LASct bewährt, da die Höhe des LASr maßgeblich von der Füllung des LV und von dessen Ejektionsfraktion abhängig ist (Huynh et al. 2015; Donal et al. 2017). Um jedoch eine mögliche bestehende Korrelation nicht ungeachtet zu lassen, wurden sowohl der LASct als auch der LASr auf das Vorhandensein einer linearen Beziehung zum jeweiligen Alter des Patienten untersucht. Die Variable „Patientenalter“ erschien insofern relevant, als sie im Vergleich der untersuchten SR- und poVHF-Gruppe signifikant voneinander abwich. Allerdings konnte das mittels multipler linearer Regression ermittelte Bestimmtheitsmaß von 6 % (LASct) bzw. 10 % (LASr) die Vermutung einer linearen Beziehung zwischen Kontraktilität des Atriums und Patientenalter nicht bestätigen.

In der Literatur wurde bereits eine Abhängigkeit des LASct von der LA-Vorlast sowie LA-Nachlast beschrieben (Hoit 2014). Eine weitere interessante Frage ist nun, ob der echokardiographisch gemessene Durchmesser des linken Atriums (mit einer ggf. vorhandenen Dilatation) in einer linearen Beziehung zur Kontraktilität, im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus (Patterson und Starling 1914), steht. Zu diesem Zweck wurde die bereits beschriebene multiple lineare Regression auch hier durchgeführt. Entgegen der Erwartung, konnte aber auch hier nur ein Bestimmtheitsmaß von 13 % (LASct) bzw. 16 % (LASr) berechnet werden. Der Vergleich der beiden Korrelationsansätze zeigt allerdings eine wahrscheinlichere Eignung dieses Modells im Vergleich zur Korrelation von *Strain* und Alter des Patienten.

4.2 Aktionspotentialmessungen mittels scharfer Mikroelektrode

4.2.1 Aktionspotentialmessungen an humanem atrialen Gewebe

Die beschriebenen Untersuchungen wurden an humanem atrialen Gewebe durchgeführt, welches von kardiochirurgischen Patienten stammte, bei denen intraoperativ die Zuhilfenahme der HLM notwendig war. Bei der zu diesem Zweck durchgeführten Kanülierung fiel prozessbedingt Herzgewebe an, welches als Probenmaterial diente.

Die Durchführung elektrophysiologischer Messungen an humanem atrialen Gewebe bietet den Vorteil, dass Übertragungsfehler, zu denen es zum Beispiel bei Verwendung von Tiermodellen kommen kann, nicht auftreten. Weiterhin bietet diese Methode gegenüber Experimenten an Organoiden den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit sowie eine Ersparnis der zeitintensiven und risikobehafteten Phase der Herstellung. Einen weiteren Vorteil der durchgeführten Messungen an ganzen atrialen Trabekeln stellt die fehlende Notwendigkeit der Zellisolation dar. Dies bedeutet nicht nur eine Zeitersparnis, sondern ist für das Gewebe auch ein schonenderer Prozess und führt zu weniger Veränderungen auf Zellebene. Gleichzeitig stellen Untersuchungen an ganzen atrialen Trabekeln eine dreidimensionale Messmethode dar, die die Zell-Zell-Interaktion und andere physiologische Prozesse genauer abbildet als Messungen an isolierten Zellen. Schließlich bietet sich aus ethischer Sicht der Vorteil, dass es sich bei den Versuchsproben um Gewebe handelt, welches in jedem Fall aufgrund des Operationsprozesses anfällt. Somit zeigt sich an dieser Stelle eine ethisch unbedenklichere Vorgehensweise als bei Versuchen mit ausschließlich zu Versuchszwecken gewonnenem Probenmaterial oder bei der Durchführung von Tierversuchen.

Allerdings stellt die Verwendung humanen atrialen Gewebes insofern eine Schwierigkeit dar, als dass die Verfügbarkeit von Faktoren wie der Planung des Operationstages, Planänderungen durch die Behandlung von Notfallpatienten sowie der Einwilligung des Patienten abhängt.

4.2.2 Atriales *Remodelling* äußert sich je nach Rhythmusstatus des Gewebes auf unterschiedliche Weise

Elektrisches *Remodelling* wurde als einer der grundlegenden Mechanismen in der Entstehung von VHF identifiziert (Nattel und Harada 2014). Um Hinweise auf elektrisches *Remodelling* in humanem atrialen Gewebe von Patienten mit poVHF und cVHF zu detektieren, führten wir eine elektrophysiologische Charakterisierung des Gewebes durch Nutzung scharfer Mikroelektroden an jenen Geweben und an Gewebe einer SR-Kontrollgruppe durch. Die Orientierung erfolgte hierbei anhand von fünf Parametern: der Form des APs, am RMP, an der APA, an der dV/dt_{\max} und an der APD90.

4.2.2.1 Die äußere Form des Aktionspotentials

Zunächst wurde das AP in seiner äußeren Form untersucht. Dabei zeigte sich in SR-Gewebe die klassische *spike-and-dome*-Form, die bereits intensiv untersucht und beschrieben wurde (Gelband et al. 1972; Escande et al. 1985; Jakob et al. 1989; Dawodu et al. 1996; Ravens et al. 2015). Das AP im Gewebe aus der cVHF-Gruppe zeigte sich, wie

ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben, verkürzt und triangulär (Dobrev und Ravens 2003; Wettwer et al. 2004; Ravens et al. 2015). Die Veränderung der Form im Sinne eines Fehlens der klassischen Plateauphase sowie die Verkürzung des APs können durch *Remodelling* verschiedener Ionenkanäle erklärt werden. Hierzu zählen zum Beispiel ein verminderter $I_{Ca,L}$ und ein erhöhter I_{K1} , welche ebenso wie ein *Remodelling* am $I_{K,ACH}$ mit dem Vorhandensein von cVHF assoziiert sind (Dobrev et al. 2005; Voigt et al. 2012). Die Verkürzung der APD stellt nachgewiesenermaßen einen Risikofaktor für das Auftreten von *Re-entry* dar, welches zur Aufrechterhaltung von VHF führt (Voigt et al. 2012). Die AP-Form der poVHF-Gruppe hingegen zeigte in den durchgeführten Untersuchungen ebenfalls eine *spike-and-dome*-Konfiguration sowie eine mit der SR-Gruppe vergleichbare APD. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits durch Fakuade et al. (2021) beschrieben. Allerdings war das Plateau im Vergleich zur SR-Gruppe eleviert. Eine potenzielle Erklärung für diese Beobachtung könnte ein erhöhter $I_{Ca,L}$ sein, der als möglicher Bestandteil des *Remodellings* bei poVHF diskutiert wird (Van Wagoner et al. 1999). Indes war eine erhöhte Aktivität des $I_{Ca,L}$ in poVHF-Gewebe in einigen neueren Studien nicht reproduzierbar (Brandt et al. 2000; Dobrev et al. 2002; Workman et al. 2006; Fakuade et al. 2021) und wird aus diesem Grund als Ausdruck elektrischen *Remodellings* in poVHF-Gewebe kontrovers diskutiert. Zudem konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Form des APs nicht nur vom Rhythmusstatus des Gewebes, sondern auch von einigen anderen Faktoren, wie zum Beispiel dem Alter des Patienten (Escande et al. 1985) oder dem genauen Entnahmeort des Gewebes (Schotten et al. 2011) abhängig ist.

4.2.2.2 Das Ruhemembranpotential

Die elektrophysiologischen Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des RMPs von Gewebe unterschiedlichen Rhythmusstatus ($-73,01 \text{ mV} \pm 5,96 \text{ mV}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $-72,64 \text{ mV} \pm 5,51 \text{ mV}$, $n/N = 58/8$, poVHF; *ns* vs. $-73,71 \text{ mV} \pm 4,90 \text{ mV}$, $n/N = 43/5$, cVHF; *ns*; Abbildung 22B). Die Beobachtung, dass elektrisches *Remodelling* von poVHF sich nicht an der Höhe des RMPs zeigt, steht in Einklang mit bereits publizierten Daten (Fakuade et al. 2021). Auch das tendenziell negativere RMP in cVHF-Gewebe verglichen mit SR-Gewebe wurde in der Literatur bereits beschrieben (Dobrev et al. 2001; Wettwer et al. 2004). Ein Erklärungsmodell auf molekularer Ebene bietet die in Vorversuchen gemessene erhöhte Dichte des Kaliumkanals I_{K1} in cVHF-Gewebe (Koumi et al. 1994). Diese kann wiederum eine entscheidende Rolle in der Hyperpolarisation des Gewebes spielen (Dobrev et al. 2001).

4.2.2.3 Die Aktionspotentialamplitude

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gewebegruppen zeigten sich hingegen in der Höhe der APA ($89,11 \text{ mV} \pm 11,09 \text{ mV}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $96,62 \text{ mV} \pm 14,13 \text{ mV}$, $n/N = 58/8$, poVHF; $p = 0,0012$ vs. $94,66 \text{ mV} \pm 14,40 \text{ mV}$, $n/N = 43/5$, cVHF; $p = 0,0345$; Abbildung 22C). Sowohl im Gewebe von poVHF-Patienten als auch im cVHF-Gewebe zeigte sich eine erhöhte APA im Vergleich zur SR-Kontrollgruppe. Bei Betrachtung der Ionenströme, die in den unterschiedlichen Phasen des APs eine relevante Rolle spielen, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hier ursächlich um eine Erhöhung des I_{Na} handeln könnte. In vorangegangenen Untersuchungen konnte allerdings das Gegenteil gezeigt werden: In Untersuchungen an cVHF-Gewebe war der I_{Na} entweder unverändert (Bosch et al. 1999) oder sogar leicht vermindert (Sossalla et al. 2010). Untersuchungen an poVHF-Gewebe deuten in eine ähnliche Richtung, hier konnte weder in der Aktivität noch in der Expression der Natriumkanäle ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu SR-Gewebe gezeigt werden (Brandt et al. 2000; Dobrev et al. 2002; Workman et al. 2006). Eine Erklärung für die vorliegende gemessene APA-Erhöhung in poVHF- und cVHF-Gewebe ist somit ausstehend, eine Annäherung an diese Problemstellung könnte durch *voltage clamp*-Messungen erzielt werden.

4.2.2.4 Die maximale Aufstrichgeschwindigkeit

Die dV/dt_{max} zeigte sich im poVHF-Gewebe signifikant erhöht, während cVHF-Gewebe eine mit SR-Gewebe vergleichbare dV/dt_{max} aufwies ($178,10 \text{ V/s} \pm 55,23 \text{ V/s}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $205,90 \text{ V/s} \pm 66,18 \text{ V/s}$, $n/N = 58/8$, poVHF; $p = 0,0145$ vs. $164,00 \text{ V/s} \pm 63,04 \text{ V/s}$, $n/N = 43/5$, cVHF; *ns*; Abbildung 22D). Untersuchungen von Ravens et al. (2015) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von SR- und cVHF-Gewebe. Die dV/dt_{max} in poVHF-Gewebe ist bisher nicht hinreichend untersucht worden.

4.2.2.5 Die Aktionspotentialdauer

Als Grundlage zur Bewertung der APD diene in den beschriebenen Messungen die APD₉₀. Diese zeigte sich in der poVHF-Gruppe im Vergleich zur SR-Kontrollgruppe bereits tendenziell vermindert und in der cVHF-Gruppe signifikant vermindert ($407,20 \text{ ms} \pm 62,44 \text{ ms}$, $n/N = 62/11$, SR vs. $385,90 \text{ ms} \pm 61,17 \text{ ms}$, $n/N = 58/8$, poVHF; *ns* vs. $317,40 \text{ ms} \pm 67,75 \text{ ms}$, $n/N = 43/5$, cVHF; $p < 0,0001$; Abbildung 22E). In der Literatur wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der APD₉₀ in SR- und in poVHF-Gewebe beschrieben (Workman et al. 2006; Fakuade et al. 2021). Dies kann auf

experimentell erhobene Daten zurückgeführt werden, nach denen sich I_{Na} , $I_{Ca,L}$ und repolarisierende Kaliumströme in beiden Versuchsgruppen unverändert zeigten (Brandt et al. 2000; Dobrev et al. 2002; Workman et al. 2006). Die signifikante Verkürzung der APD90 stellt ein ausführlich in der Literatur beschriebenes Attribut des atrialen *Remodellings* in cVHF-Gewebe dar (Dobrev et al. 2001; Dobrev und Ravens 2003; Wettwer et al. 2004; Voigt et al. 2010b; Ravens et al. 2015) und konnte in den durchgeführten Messungen eindeutig reproduziert werden. Auf Ionenstromebene kann diese Beobachtung durch einen verminderten depolarisierenden Einwärtsstrom ($I_{Ca,L}$) und einen erhöhten hyperpolarisierenden Auswärtsstrom (v.a. I_{K1}) begründet werden (Dobrev et al. 2001; Dobrev et al. 2005; Voigt et al. 2010a; Voigt et al. 2010b; Voigt et al. 2012). Die verkürzte ADP ist klinisch relevant, da sie als Trigger für das Zustandekommen kreisender Erregung bekannt ist (Dobrev et al. 2001; Voigt et al. 2007; Voigt et al. 2013).

4.2.3 Das Adaptationsvermögen atrialen Gewebes ist möglicherweise abhängig vom Rhythmusstatus des Gewebes

Die Stimulation des atrialen Gewebes mit unterschiedlichen Frequenzen nach einem festgelegten Stimulationsprotokoll diente zur Beantwortung der Frage, inwieweit atriales Gewebe in unterschiedlichem Rhythmusstatus an Frequenzänderungen adaptieren kann. Als Beurteilungsparameter wurde die APD90 herangezogen. Tatsächlich zeigten sich die mittleren APD90-Messungen in cVHF-Gewebe im Vergleich zu SR-Gewebe bei allen Stimulationsfrequenzen signifikant vermindert. Diese Beobachtung wurde bereits durch Workman et al. (2001) beschrieben. Interessant ist nun die Frage, inwieweit die unterschiedlichen Gewebegruppen an steigende Stimulationsfrequenzen adaptieren können, vor allem vor dem Hintergrund des in der Literatur beschriebenen verminderten Adaptationsvermögens cVHF-Gewebes (Attuel et al. 1982; Workman et al. 2001; Dobrev und Ravens 2003; Ford et al. 2016). Eine Annäherung an diese Fragestellung erfolgte durch Messung der maximalen Steigung der APD90-Restitutionskurven. Diese betrug in der SR-Gruppe im Mittel 0,936 und war damit höher als die mittlere maximale Steigung in poVHF-Gewebe (0,809) und deutlich erhöht im Vergleich zum Mittel der maximalen Steigung in der cVHF-Gruppe (0,466). Dies wiederum könnte bedeuten, dass das SR-Gewebe auf eine kleine Veränderung der Stimulationsfrequenz mit einer deutlichen Veränderung der APD reagieren kann, während sich poVHF- und cVHF-Gewebe in diesem Fall starrer verhalten.

4.2.4 Die effektive Refraktärperiode zeigt sich in Gewebe mit postoperativem und chronischem Vorhofflimmern tendenziell vermindert

In Anbetracht der bereits beschriebenen verkürzten ERP in cVHF-Gewebe (Dobrev et al. 2001; Dobrev und Ravens 2003) war es überraschend zu sehen, dass in den durchgeführten Versuchen weder in poVHF- noch in cVHF-Gewebe eine signifikante Minderung der ERP detektierbar war ($301,2 \text{ ms} \pm 55,17 \text{ ms}$, $n = 9$, SR vs. $259,2 \text{ ms} \pm 61,89 \text{ ms}$, $n = 5$, poVHF; *ns* vs. $265,8 \text{ ms} \pm 27,58 \text{ ms}$, $n = 4$, cVHF; *ns*; Abbildung 23). Auch Skibsbye et al. (2016) konnten keine signifikanten Veränderungen der ERP im Vergleich von SR- und cVHF-Gewebe nachweisen und führten dies auf eine hohe Variabilität der ERP-Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Rhythmusgruppen zurück. Dieser Erklärungsansatz scheint auch in der Bewertung der hier gemessenen Ergebnisse anwendbar. Nichtsdestotrotz zeigen die vorliegenden Daten in der Tendenz eine verminderte ERP sowohl in poVHF- als auch in cVHF-Gewebe und stehen somit in Einklang mit der Theorie, dass es sich bei der Verkürzung der ERP um einen wichtigen Teil des mit VHF assoziierten atrialen *Remodellings* handelt (Wijffels et al. 1995).

4.3 Entwicklung eines Scores zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns nach kardiochirurgischen Operationen

Obwohl einige Risikofaktoren für die Entwicklung poVHFs bereits bekannt und erforscht sind, gestaltet sich die Risikostratifizierung bisher schwierig. Seit einigen Jahren wurden aus diesem Grund verschiedene Modelle entwickelt, die der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen dienen sollen (Amar et al. 2004; Mariscalco et al. 2014; Lin et al. 2018; Burgos et al. 2019; Burgos et al. 2021). Eine vereinfachte Gegenüberstellung einiger bestehender Score-Modelle erfolgt in Tabelle 9. Trotz des Bestehens der beschriebenen Modelle gehört die Risikostratifizierung nicht zum Standardprozedere im klinischen Alltag. Ursächlich für diese Situation könnte die begrenzte Vorhersagekraft der bestehenden Scores sein. Der Anspruch an einen neu entwickelten Score sollte aus diesem Grund eine verbesserte Prädiktionsleistung sein.

4.3.1 Beurteilung des klinischen Score-Modells

Für die Entwicklung des rein klinischen Prädiktions-Scores wurden die klinischen Daten von 528 Patienten, die sich eines herzchirurgischen Eingriffes unterzogen, analysiert. Aus einer Auswahl von 79 klinischen Parametern wurden sechs Parameter mit den höchsten

prädiktiven Werten extrahiert und mittels Koeffizienten gewichtet. Eine Erhöhung des Risikos, poVHF zu entwickeln, stellten demnach ein erhöhtes Alter, ein vergrößerter Durchmesser des LAs, eine Dauermedikation mit Glukokortikoiden und ein erhöhter postoperativer Mg^{2+} -Spiegel dar. Präventiv wirkten sich laut des Modells eine hohe postoperative eGFR und eine erhöhte Anzahl Gefäßverschlüsse in der Klassifikation der koronaren Herzkrankheit aus.

4.3.1.1 Höheres Lebensalter als Risikofaktor

Bei genauerer Untersuchung dieser prädiktiven Parameter fallen bereits bekannte Risikofaktoren für die Entstehung poVHFs auf. Zu diesen gehört das erhöhte Alter, welches sich in unterschiedlichen Untersuchungen als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von poVHF herausstellte (Leitch et al. 1990; Aranki et al. 1996; Mathew et al. 1996; Amar 2002; Steinberg et al. 2014). Ein höheres Lebensalter kann ebenso als wichtiger Faktor atrialen *Remodellings* betrachtet werden (Spach und Dolber 1986; Dobrev et al. 2019), da es nachweislich mit Fibrose einhergeht (Goette et al. 2002; Mariscalco et al. 2006) und mit einer verminderten Erregungsleitung im Myokard assoziiert ist (Kojodjojo et al. 2006; Masesen et al. 2012). Infolgedessen ist die Tatsache, dass das Alter in allen betrachteten Score-Modellen (Tabelle 9) und auch im Score-Modell der vorliegenden Arbeit als prädiktiver Faktor Einzug gefunden hat, nicht verwunderlich.

4.3.1.2 Vergrößerung des linken Vorhofs als Risikofaktor

Auch die Assoziation zwischen einem vergrößerten LA und dem Auftreten von poVHF ist bereits in der Literatur beschrieben, wobei sich nicht nur die Messung des (ebenfalls in der vorliegenden Arbeit als prädiktiv klassifizierten) LA-Diameters als Risikofaktor herausstellte (Ducceschi et al. 1999; Hakala et al. 2002), sondern auch ein erhöhter LAVI mit dem Auftreten von poVHF in Verbindung gebracht werden konnte (Osranek et al. 2006). Die Vergrößerung des LAs geht mit unterschiedlichen Folgen für das Gewebe einher. Einerseits kommt es durch die chronische Dehnung der Myozyten zu einem erhöhten Anteil interzellulärer Matrix, zu einer erhöhten Kollagenproduktion und auch zu einem erhöhten Grad der Fibrosierung, eine Reihe von Effekten, welche durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems initiiert werden (Boixel et al. 2003). Andererseits konnten Effekte auf das Reizweiterleitungssystem des Myokards ausgemacht werden. Hierunter zählt eine uneinheitliche Verteilung der atrialen Refraktärität bei LA-Dilatation (Hakala et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass eine abnormale Streuung der Refraktärität im atrialen Gewebe zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entstehung von poVHF führt (Sa-

to et al. 1992). Darüber hinaus wurde eine vertikal verlaufende Linie des Erregungsleitungsblocks auf Höhe der Pulmonalvenen in der posterioren Wand des LAs vorbeschrieben (Roberts-Thomson et al. 2008), welche sich bei Patienten mit vergrößertem LA im Vergleich zu Patienten ohne Vorliegen atrialen *Remodellings* noch ausgeprägter darstellte (Maesen et al. 2012).

4.3.1.3 Dauermedikation mit Glukokortikoiden als Risikofaktor

Die Klassifizierung einer Dauermedikation mit Glukokortikoiden als Risikofaktor für die Entstehung poVHFs erscheint auf den ersten Blick paradox. Nicht zuletzt, weil die präventive Gabe von Glukokortikoiden vor Durchführung eines elektiven kardiochirurgischen Eingriffs zur Prävention von poVHF intensiv diskutiert wurde (Bourbon et al. 2004; Ho und Tan 2009). Ho und Tan (2009) konnten eine signifikante Risikoreduktion für poVHF nach *Bypass*-Operationen nachweisen, wenn perioperativ eine Glukokortikoidprophylaxe durchgeführt wurde. Die präventive Wirkung der Glukokortikoide wird auf die Inhibierung der Freisetzung von Zytokinen (z.B. TNF- α und IL-6) und die darauf folgende reduzierte Aktivierung des Komplementsystems zurückgeführt (Bourbon et al. 2004; Ho und Tan 2009). Bei genauerer Betrachtung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs fiel auf, dass es sich lediglich um 24 Patienten mit einer Glukokortikoid-Dauermedikation handelte. Darunter zusammengefasst waren sowohl inhalative (bei 9 Patienten, diagnostiziert waren hier Asthma bronchiale, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie nicht näher definierte pulmonale Erkrankungen) als auch systemische Glukokortikoide (bei 15 Patienten, diagnostiziert waren hier vor allem Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Arteriitis temporalis, rheumatoide Arthritis, Polymyalgia Rheumatica und ein systemischer Lupus erythematoses). Die Einnahme der Glukokortikoide erfolgte in diesen Fällen also nicht prophylaktisch im Zuge der Operation, sondern zur Therapie einer entzündlichen Grunderkrankung. Daher ist die Klassifizierung als Risikofaktor sehr wahrscheinlich als Hinweis auf das präoperative Vorliegen einer Entzündungsreaktion zu verstehen. Das Vorliegen einer COPD wurde beispielsweise in einigen Studien bereits als eigenständiger Risikofaktor definiert (Mathew et al. 2004; Mariscalco et al. 2014). Generell sind erhöhte CRP-Spiegel bei Patienten ohne vorangegangene Operation mit dem Risiko, VHF zu entwickeln, vergesellschaftet (Aviles et al. 2003). Die chronische Inflammation könnte ebenfalls die Vulnerabilität bezüglich des Entwickelns von poVHF erhöhen, da eine chronische Entzündungsreaktion als Risikofaktor für strukturelles *Remodelling* bekannt ist (Chung et al. 2001; Maesen et al. 2012).

4.3.1.4 Erhöhte postoperative Magnesiumspiegel im Serum als Risikofaktor

Bei dem letzten im vorliegenden Score-Modell als Risikofaktor identifizierten Parameter handelt es sich um einen erhöhten postoperativen Mg^{2+} -Spiegel im Patientenserum. Studien, die den perioperativen Verlauf von Patienten mit *Bypass*-Operationen untersucht haben, konnten zeigen, dass es während der extrakorporalen Perfusion und innerhalb der ersten zwei Tage nach Operation zu einem Abfall des Mg^{2+} -Spiegels im Serum kam (Andrews et al. 1991). Da Mg^{2+} membranpotentialstabilisierende Effekte, die Unterdrückung exzessiver Ca^{2+} -Einströme nach intrazellulär und eine Erhaltung der myokardialen Stoffwechselprozesse nachgesagt werden (Watanabe und Dreifus 1972; Chakraborti et al. 2002), könnte man schlussfolgern, dass die Verhinderung einer postoperativen Hypomagnesiämie zu einer Verringerung des Risikos für das Auftreten von poVHF führen könnte. Einige Studien postulierten, dass eine prophylaktische Mg^{2+} -Gabe postoperativ die Inzidenz von poVHF senken kann (Henyan et al. 2005; Rostron et al. 2005; Kotecha 2016). Auch dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv wurde postoperativ und bei Auffälligkeiten in der Herzfrequenz Mg^{2+} zugeführt. Eine Untersuchung von Parikka et al. (1993), in der *Bypass*-Patienten innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage 70 mmol Magnesiumsulfat infundiert wurde, dokumentierte allerdings einen gegenteiligen Effekt: Weder das Auftreten poVHFs wurde durch die zusätzliche Mg^{2+} -Gabe verhindert, noch konnte der Zeitpunkt des poVHFs verändert werden. Es zeigte sich sogar, dass Patienten mit höheren Mg^{2+} -Spiegeln häufiger von poVHF betroffen waren als die Placebo-Kontrollgruppe (Parikka et al. 1993). Einige Studien betonen, dass nur eine geringere Dosierung des zugeführten Mg^{2+} zu präventiven Effekten führe (Henyan et al. 2005; Rostron et al. 2005). Die in der vorliegenden Arbeit als Risikofaktor für das Entstehen von poVHF identifizierten hohen Mg^{2+} -Spiegel könnten also einerseits auf eine zu hohe Dosierung der Substitution zurückzuführen sein, andererseits könnten sie auch als Hinweis auf Auffälligkeiten im EKG (wie eine erhöhte Herzfrequenz oder eine erhöhte Herzfrequenzvariabilität) zurückzuführen sein, denen durch die Gabe von Mg^{2+} durch die behandelnden Personen entgegengewirkt werden sollte.

Es stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit die gemessene extrazelluläre Mg^{2+} -Konzentration Effekte auf die Elektrophysiologie hat. Sofern keine begleitenden K^+ -oder Ca^{2+} -Veränderungen auftraten, sei der Effekt auf das AP der Kardiomyozyten laut Watanabe und Dreifus (1972) sehr gering. Intrazelluläre Veränderungen der Mg^{2+} -Konzentration hingegen, wie etwa eine Erhöhung des freien Mg^{2+} nach Reperfusion im Rahmen einer herzchirurgischen Operation, können zu einer Beeinträchtigung der intrazel-

lulären Ca^{2+} -Regulierung führen (Krause und Rozanski 1991) und damit entscheidend an der Genese von poVHF beteiligt sein.

4.3.1.5 Gute postoperative Nierenfunktion als präventiver Faktor

Einer der beiden präventiven klinischen Parameter, die in der vorliegenden Untersuchung ausgemacht werden konnten, ist eine uneingeschränkte postoperative Nierenfunktionsleistung. Gemessen wurde diese anhand der eGFR, die bei Werten < 60 ml/min als pathologisch gemindert gewertet wurde. Im Allgemeinen ist eine verminderte Nierenfunktion mit einem erhöhten Auftreten von VHF assoziiert (Bansal et al. 2017). Für diesen Zusammenhang existieren unterschiedliche Erklärungsansätze. Eine Fibrosierung des myokardialen Gewebes ist als Merkmal von VHF bekannt und kann auch mit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Verbindung gebracht werden (Fukunaga et al. 2012; Martin et al. 2012). Weiterhin ist eine Entzündungsreaktion innerhalb des kardialen Gewebes ein auslösender Faktor von VHF. Studien an Tier- und humanen Modellen haben einen engen Zusammenhang zwischen Entzündung (beispielsweise in Form von erhöhten TNF- α -Spiegeln) und LA Fibrose bei chronischer Nierenfunktionsstörung aufzeigen können (Chung et al. 2001; Upadhyay et al. 2011; Bansal et al. 2017). Nicht außer Acht zu lassen ist auch die Tatsache, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion zu abnormen Elektrolytspiegeln im Serum von betroffenen Patienten und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität bezüglich der Entwicklung von VHF führen kann (Fisher et al. 2013).

4.3.1.6 Erhöhte Anzahl Gefäßverschlüsse einer koronaren Herzkrankheit als präventiver Faktor

Den zweiten präventiven Faktor des klinischen Score-Modells stellt die erhöhte Anzahl verschlossener Gefäße in der Klassifikation einer gegebenenfalls vorhandenen koronaren Herzkrankheit dar. Eine hohe Anzahl verschlossener Gefäße zeigte sich in diesem Modell präventiv, was zunächst kontraintuitiv anmutet. Betrachtet man allerdings das Patientenkollektiv, das keinen oder nur einen Gefäßverschluss in der Bewertung dieses Parameters aufwies (und somit laut Score-Modell als Risikogruppe angesehen werden sollte), fällt auf, dass es sich bei diesen 64 (von $n = 528$) Patienten hauptsächlich um Patienten handelte, die sich einer Herzklappenoperation unterzogen. 43 dieser Patienten erhielten einen operativen Aortenklappenersatz oder eine -rekonstruktion, zwölf Patienten erhielten eine kombinierte Aortenklappen-und-Bypass-Operation, bei fünf Patienten wurde eine alleinige Bypass-Operation durchgeführt, zwei Patienten wurden an der Mitralklappe operiert und ein Patient erhielt sowohl einen Mitralklappen- als auch einen Aortenklappenersatz. Wenn der

Parameter „Anzahl verschlossener Gefäße“ also hauptsächlich als Indikator für das nicht-Vorliegen einer Klappen- oder kombinierte Klappen-und-*Bypass*-Operation zu deuten ist, erscheint eine Klassifikation als präventiv (vor dem Hintergrund des bekannten, im Vergleich zu Klappenoperationen, geringeren Risikos einer alleinigen *Bypass*-Operation) sinnvoll zu sein. Somit kann das in vielen Studien untersuchte erhöhte poVHF-Risiko nach Klappen- oder kombinierter Klappen-und-*Bypass*-Operation (Creswell et al. 1993; Almassi et al. 1997; Siebert et al. 2001; Mariscalco und Engström 2009; Ahlsson et al. 2010; Maesen et al. 2012) an dieser Stelle durch das Score-Modell bestätigt werden.

4.3.2 Die Berücksichtigung von Kalziummessungen erhöht den prädiktiven Wert des Scores

Die Berücksichtigung klinischer Parameter, die als Risikofaktoren für die Entstehung von poVHF bekannt sind, ist bei der Erstellung eines Risikostratifizierungssystems essenziell. Da die Pathogenese poVHFs allerdings nicht nur ein Zusammenspiel klinischer, sondern auch zellulärer und molekularer Faktoren ist, erscheint die Berücksichtigung dieser anderen Faktoren bei der Entwicklung eines Score-Modells ebenso sinnvoll. Aus diesem Grund wurden die klinisch ermittelten prädiktiven Parameter des Score-Modells um die CaT-Amplitude, die sich in den statistischen Analysen ebenfalls prädiktiv zeigte, ergänzt. Die Berücksichtigung der Ca²⁺-Messung birgt die Einschränkung, dass es sich um ein recht zeitintensives Verfahren handelt, dessen Durchführung an den Operationszeitpunkt gekoppelt ist und außerdem die notwendigen technischen und wissenschaftlichen Gegebenheiten voraussetzt. Weiterhin handelt es sich auch hier um einen Parameter, der nicht im Vorfeld der Operation und damit nicht als Entscheidungshilfe für oder gegen die Durchführung einer operativen Maßnahme zurate gezogen werden kann. Allerdings liegt das Ergebnis der Messung schon wenige Stunden nach erfolgtem Eingriff vor und könnte so den postoperativen Verlauf eines Patienten durch seinen hohen prädiktiven Wert positiv beeinflussen.

Das Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen ist der präventive Charakter einer hohen CaT-Amplitude. Diese Untersuchung steht im Einklang mit zuvor publizierten Daten von Fakuade et al. (2021), die zeigten, dass Patienten mit poVHF eine geminderte CaT-Amplitude im Vergleich zu SR-Patienten vorwiesen. Die Aussage wurde durch eine Erhöhung der untersuchten Patienten von $N = 60$ auf $N = 71$ weiterhin bekräftigt. Das Erklärungsmodell stützt sich auf das Vorliegen einer beeinträchtigten Ca²⁺-Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum, was sowohl zu einer geminderten kontraktilen LA Funktion als Risikofaktor für poVHF als auch zur Entstehung eines arrhythmogenen Substrates

beiträgt, welches betroffene Patienten für die Entwicklung von poVHF prädisponiert (Fakuade et al. 2021).

Die Berücksichtigung der CaT-Amplitude erhöht die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Score-Modells, gemessen an der ROC-AUC, deutlich. Es handelt sich hier um eine ROC-AUC von 0,74 (während das rein klinische Modell eine ROC-AUC von 0,70 aufwies).

4.3.3 Vergleich des klinisch-experimentellen Score-Modells mit anderen Vorhersagemodellen

Tabelle 9: Vergleich verschiedener Score-Modelle zur Prädiktion postoperativen Vorhofflimmerns

Bei den mit ¹ markierten Patientenkollektiven handelt es sich um eine Metaanalyse von Burgos et al. (2019), die Entwicklung des Scores erfolgte durch die in der linken Spalte angegebenen Arbeitsgruppen. Bei Nichtvorliegen einer eigenen Score-Bezeichnung diente der Titel der Publikation zu Unterscheidungszwecken.

| Score | AUC-ROC | <i>n</i> | Anzahl Parameter |
|--|---------|-------------------|------------------|
| A multicenter risk index for AF after CS (Mathew et al. 2004) | 0,77 | 4657 | 10 |
| CHA₂DS₂-VASc-Score (Lip et al. 2010) | 0,77 | 3113 ¹ | 7 |
| Clinical prediction rule for AF after CABG (Amar et al. 2004) | 0,69 | 1851 | 4 |
| COM-AF-Score (Burgos et al. 2021) | 0,78 | 3113 ¹ | 6 |
| HATCH-Score (de Vos et al. 2010) | 0,70 | 3113 ¹ | 5 |
| PAFAC-Score (Lin et al. 2018) | 0,6 | 1307 | 4 |
| POAF-Score (Mariscalco et al. 2014) | 0,71 | 3113 ¹ | 7 |
| Predicting new-onset postoperative AF in CS patients (Tran et al. 2015) | 0,68 | 999 | 3 |
| S_{klin} der vorliegenden Arbeit | 0,70 | 528 | 5 |
| S_{klin, Ca²⁺} der vorliegenden Arbeit | 0,74 | 71 | 6 |

AF: atrial fibrillation, CS: cardiac surgery, CABG: coronary artery bypass grafting.

Interessanterweise zeigte eine Studie von Burgos et al. (2019), in der der CHA₂DS₂-VASc-Score (Lip et al. 2010) mit dem HATCH-Score (de Vos et al. 2010) und dem POAF-Score (Mariscalco et al. 2014) verglichen wurde, dass die Bewertung bezüglich des Risikos, poVHF zu entwickeln, anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores am genauesten war. Mit einer ROC-AUC von 0,77 konnte dieses Modell, das eigentlich zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF entwickelt wurde, eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit erzielen als der POAF-Score mit 0,71 und der (ebenfalls initial zur Bewertung eines anderen Risikos entwickelte) HATCH-Score mit 0,70. Andere, in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigte Score-Modelle, erzielten ebenfalls eine vergleichbare oder eher moderate Vorhersagewahrscheinlichkeit (Amar et al. 2004; Mathew et al. 2004; Lin et al. 2018). Erst die Kombination der drei in der Metaanalyse verglichenen Scores im sogenannten COM-AF-Score (Burgos et al. 2021) führte, gemessen an einer ROC-AUC von 0,78, zu einer geringfügigen Verbesserung der Prädiktionsleistung. Auffällig ist, dass sich alle betrachteten Scores auf die Kombination unterschiedlicher klinischer Parameter und deren unterschiedliche Gewichtung innerhalb des Scores beschränken. Dies führt zwar einerseits zu einer recht unkomplizierten Durchführbarkeit der Risikobewertung, lässt andererseits allerdings bereits bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung poVHFs unberücksichtigt. Zu diesen gehören intrinsische Veränderungen der atrialen Kardiomyozyten, beispielsweise eine veränderte Ca²⁺-Homöostase, wie sie von Fakuade et al. (2021) beschrieben wurde.

Vor diesem Hintergrund ist es bei der Betrachtung der im Zuge dieser Arbeit entwickelten Score-Modelle nicht überraschend, dass die Vorhersagekraft des rein klinischen Score-Modells, gemessen an einer ROC-AUC von 0,70, im Mittelfeld der verglichenen Score-Modelle rangierte.

Die spannende Frage ist nun, ob die Kombination experimentell gemessener Ca²⁺-Parameter mit den prädiktiven klinischen Parametern zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit des Score-Modells führt. Tatsächlich konnte das Einbeziehen der CaT-Amplitude die ROC-AUC auf 0,74 vergrößern. Damit konnte gezeigt werden, dass zellulär elektrophysiologische Messgrößen einen prädiktiven Wert für das Auftreten von poVHF besitzen.

4.4 Tag des Einsetzens des postoperativen Vorhofflimmerns

In der Literatur schwankt die Angabe der Inzidenz von poVHF nach kardiochirurgischen Eingriffen mitunter erheblich. Bei isolierten *Bypass*-Operationen wurde eine Inzidenz zwischen 9,8 % (Siebert et al. 2001) und 32,3 % (Mathew et al. 2004), bei isolierten Aortenklappenersatzverfahren eine Inzidenz von 42,4 % (Swinkels et al. 2017) und bei der Betrachtung eines gemischten Patientenkollektivs und unter Einbeziehung kombinierter *Bypass*- und Klappeneingriffe ebenfalls eine Inzidenz von 42 % (Funk et al. 2003) beschrieben. Mit einer Gesamtinzidenz der in der vorliegenden Arbeit registrierten poVHF-Fälle von 32,01 % liegt das Ergebnis also innerhalb eines realistischen Bereichs. Die Spitze der registrierten Fälle am zweiten postoperativen Tag stimmt mit bereits publizierten Untersuchungen überein (Aranki et al. 1996; Funk et al. 2003; Mathew et al. 2004; Maesen et al. 2012). Und auch die übrige Verteilung des Beginns des poVHFs, welcher laut publizierten Daten bei 70 % der poVHF-Patienten innerhalb der ersten vier postoperativen Tage zu beobachten war (Aranki et al. 1996; Frenzl et al. 2014), konnte in der vorliegenden Arbeit mit 84,02 % bestätigt werden.

Maesen et al. (2012) wiesen eine Korrelation zwischen postoperativem CRP-Anstieg und dem Einsetzen des poVHFs nach. Auch sie beschrieben ein Maximum der Erstdiagnosen des poVHFs am zweiten postoperativen Tag, der auch in der vorliegenden Untersuchung mit 24,20 % der häufigste beobachtete Tag des Einsetzens des poVHFs war. Eine Entzündungsreaktion durch den operativen Eingriff scheint also auch in dem hier betrachteten Patientenkollektiv eine entscheidende Rolle in der Entwicklung poVHFs gespielt zu haben. Infolge der Aktivierung des Inflammasoms kann es auf zellulärer Ebene zu einer Erhöhung spontaner Ca^{2+} -Freisetzungen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum gekommen sein, die wiederum mit einer Vermehrung des Auftretens von DAD assoziiert sind und damit zur Initiierung des poVHFs geführt haben könnten (Heijman et al. 2020).

4.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die noch ausstehende Validierung des entwickelten Scores stellt eine Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit dar. Um zu untersuchen, ob die Kombination experimenteller und klinisch erhobener Daten einen Vorteil gegenüber anderen Risikostratifizierungssystemen bietet, wäre eine prospektive multizentrische Studie zu diesem Zweck angezeigt. Weiterhin fußt die Berechnung des Scores auf Patientendaten, die lediglich an einem Standort (UMG) erfasst wurden, eine Verzerrung durch klinikinterne Abläufe kann auf diese Weise nicht ausgeschlossen werden. Ebenso birgt der klinisch-experimentelle Prädiktions-Score die

Limitation, dass eine Risikostratifizierung aufgrund der Berücksichtigung experimenteller Daten und postoperativer Laborparameter nicht präoperativ durchgeführt werden kann und präventive Maßnahmen auf diese Weise nicht präoperativ begonnen werden können.

Aus operationstechnischen Gründen konnten elektrophysiologische Messungen lediglich an Gewebe des RA durchgeführt werden, während die standardisierten echokardiographischen Anschnitte häufig nur eine *Strain*-Analyse des LAs erlaubten. Elektrophysiologische und klinische Untersuchungen des gleichen Vorhofareals wären konsistenter. An dieser Stelle sei allerdings angemerkt, dass eine kürzlich durchgeführte Studie ebenfalls Veränderungen des RA-*Strains* bei Patienten mit poVHF detektieren konnte (Aksu et al. 2019), folglich scheint eine gewisse Übertragbarkeit der vorliegenden Daten gegeben zu sein.

Ferner erfolgte die echokardiographische Auswertung der Daten retrospektiv anhand von Aufnahmen, die von erfahrenen Untersuchenden zu klinischen Zwecken durchgeführt wurden. Da der Fokus der in dieser Arbeit durchgeführten Analysen teilweise von klinisch praktizierten Untersuchungen abwich, gestaltete sich vor allem die *Strain*-Analyse an mancher Stelle schwierig. Dies führte zu einer limitierten Anzahl vorhandener Ergebnisse und aus diesem Grund zu einem Nicht-Einschließen der *Strain*-Parameter in den entwickelten Score.

4.6 Schlussfolgerung

Da das Auftreten von poVHF für betroffene Patienten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität vergesellschaftet ist (Ahlsson et al. 2010; Ferreira et al. 2017; Thorén et al. 2020), ist es umso wichtiger, jegliche Parameter zu identifizieren, die schon präoperativ ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung poVHFs anzeigen können. Die übergeordnete Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand daher in der Verbesserung des Verständnisses dieser Risikofaktoren unter der Berücksichtigung sowohl klinisch ermittelter als auch experimentell gewonnener elektrophysiologischer Daten.

Die in Voruntersuchungen beschriebene veränderte Kalziumhomöostase in poVHF-Gewebe im Vergleich zu SR-Gewebe ist als tragender Mechanismus des atrialen *Remodellings* bekannt (Fakuade et al. 2021). Um herauszufinden, ob die veränderte Kalziumhomöostase auch klinisch messbare Auswirkungen auf die Kontraktilität des Atriums hat, wurde die atriale Funktion mittels *Strain*-Analyse untersucht. Die *Strain*-Parameter der poVHF-Patienten zeigten sich signifikant gegenüber denen der SR-Patienten gemindert. Somit konnten die Auswirkungen des zellulären *Remodellings* auch anhand der mittels *Strain* klassifizierten atrialen Funktion demonstriert werden.

Zwar konnte die Auswirkung der in Vorversuchen gemessenen veränderten Kalziumhomöostase nicht direkt aus den Ergebnissen der AP-Messungen mittels scharfer Mikroelektroden abgeleitet werden, es zeigten sich hier jedoch deutliche Veränderungen der Elektrophysiologie in poVHF-Gewebe verglichen mit SR-Gewebe. Folglich liegt auch an dieser Stelle ein quantifizierbares atriales *Remodelling* vor, welches sich allerdings in mancher Hinsicht vom beschriebenen klassischen *Remodelling* bei cVHF unterscheidet.

Da die Validierung des Prädiktions-Scores zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend ist, kann zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit durch Berücksichtigung klinischer und experimentell gewonnener Daten keine definitive Aussage getroffen werden. Die Berücksichtigung der experimentellen Daten führte allerdings im Vergleich der beiden Prädiktions-Modelle zu einer deutlichen Verbesserung der Prädiktionsleistung. Aufgrund der Tatsache, dass die Pathogenese des poVHFs ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren darstellt (Maesen et al. 2012), zu denen auch Veränderungen der Ca^{2+} -Homöostase gehören (Fakuade et al. 2021), stellt die Einbeziehung der Daten eine realitätsgetreuere Abbildung der Risikofaktoren dar.

4.7 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Verfahren der *Strain*-Analyse in der Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der UMG unter der Leitung von Prof. Dr. med. N. Voigt etabliert. Dieses kann zukünftig von den Mitarbeitenden der Arbeitsgruppe dafür genutzt werden, elektrophysiologische Messergebnisse mit echokardiographisch gewonnenen Daten bezüglich der atrialen Funktion zu korrelieren. Ebenso stehen die im Zuge der Score-Entwicklung erhobenen klinischen Patientenparameter der Arbeitsgruppe für weitere Analysen und die Ergänzung experimentell gewonnener Daten um eine klinische Ebene zur Verfügung.

Zum Zweck der Validierung des Prädiktions-Scores ist in naher Zukunft die Durchführung einer prospektiven Studie geplant. Diese wird Aufschluss darüber geben, ob die Kombination experimentell gewonnener und klinisch erhobener Daten im Vergleich zu einer ausschließlichen Berücksichtigung klinischer Parameter eine Verbesserung in der Vorhersagewahrscheinlichkeit erzielen kann.

Ein weiteres mögliches Folgeprojekt besteht in der Erhöhung der Anzahl der *Strain*-Analysen und deren Einschluss in den bestehenden Score. Dafür könnten präoperativ durchgeführte TTE um fokussierte Aufnahmen des linken und rechten Atriums zur nachfolgenden *Strain*-Analyse ergänzt werden.

Bei Feststellung einer ausreichend hohen Vorhersagewahrscheinlichkeit des Scores könnte die Durchführung der Risikostratifizierung in das Standardprozedere im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes aufgenommen werden. Zwar stellt die elektrophysiologische Untersuchung des humanen Gewebes eine technische Herausforderung dar, allerdings könnte die Messung im Sinne eines Pilotprojektes am Standort Göttingen mit dem bestehenden *Know-how* und in Zukunft auch mit automatisierten elektrophysiologischen Messverfahren (Rosholm et al. 2021) etabliert werden. Somit könnte das Patientenoutcome durch personalisierte, anhand des Scores angepasste, Maßnahmen (wie etwa eine intensivierte Überwachung oder die präventive Gabe von Antiarrhythmika) deutlich verbessert werden.

5 Zusammenfassung

Postoperatives Vorhofflimmern (poVHF) ist mit einer Inzidenz von etwa 30 % eine der häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen und geht mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität für die betroffenen Patienten einher. Da das Zusammenspiel klinischer und elektrophysiologischer Risikofaktoren noch nicht in Gänze verstanden ist, wurden beide in der vorliegenden Arbeit eingehend untersucht und anhand eines Prädiktions-Scores zusammengeführt.

Zunächst erfolgte eine Untersuchung der atrialen Funktion mittels *Strain*-Analyse, ein Verfahren, welches auf Grundlage echokardiographischer Aufnahmen die Deformierung der atrialen Wand messen und über den Verlauf eines Herzzyklus darstellen kann. Die Messungen wurden mithilfe von drei verfügbaren Messvarianten durchgeführt und obwohl sich Unterschiede in den Ergebnissen sowie im benötigten Zeit-, Klick- und Korrekturaufwand zeigten, führten alle Messmethoden zum gleichen Gesamtergebnis. Dieses bestand in signifikant niedrigeren *Strain*-Parametern in der poVHF-Gruppe im Vergleich zu Patienten aus der Sinusrhythmus(SR)-Gruppe und kann somit unter anderem mit einer verminderten Kontraktilität des Gewebes assoziiert werden. Ein wesentlicher Vorteil der *Strain*-Analyse besteht in der einfachen und nichtinvasiven Umsetzbarkeit. Allerdings muss bedacht werden, dass die gemessenen Parameter von Modulationsfaktoren wie der linksventrikulären Funktion abhängig sind. Im Vergleich der gemessenen Ergebnisse mit publizierten Referenzwerten fallen insgesamt niedrigere Werte auf, die allerdings durch die Multimorbidität des hier betrachteten Patientenkollektivs erklärbar sind. Insgesamt gibt die *Strain*-Analyse also bereits präoperativ einen Hinweis darauf, ob ein Patient ein erhöhtes Risiko hat, poVHF zu entwickeln.

Weiterhin wurde humanes Vorhofgewebe von Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen, auf poVHF-spezifische Unterschiede auf zellulärer Ebene untersucht. Mithilfe von scharfen Mikroelektroden konnten an zuvor aus dem Gewebe isolierten Trabekeln Aktionspotentiale (AP) von einzelnen Zellen abgeleitet werden. Die gemessenen Ergebnisse wurden retrospektiv den Rhythmusgruppen SR, poVHF und chronisches Vorhofflimmern (cVHF) zugeordnet. Bei der Analyse der AP zeigten sich unter anderem Veränderungen in der AP-Amplitude und der AP-Dauer, die mit vorbeschriebenen Ionenkanalveränderungen im Sinne eines *Remodellings* vereinbar sind. Diese können als Teil eines präoperativ bereits existierenden arrhythmogenen Substrates verstanden werden. Im Ver-

gleich zu anderen elektrophysiologischen Messmethoden bietet die Messung mit scharfen Mikroelektroden den Vorteil, dass es sich hier um ein dreidimensionales Messmodell an humanem Gewebe handelt, welches die physiologischen Verhältnisse im Zellverband wesentlich genauer wiedergibt als eine Messung an isolierten Zellen. Zudem entfällt eine aufwendige und milieuverändernde Zellisolation. Nachteilig ist allerdings die Abhängigkeit von der Verfügbarkeit humanen Gewebes.

In einem nächsten Schritt wurden aus den erhobenen klinischen und experimentellen Daten mittels verschiedener statistischer Verfahren zwei Score-Modelle zur Risikostratifizierung poVHFs erstellt. Das aus sechs rein klinischen Parametern bestehende Score-Modell zeigte hier eine ähnliche Vorhersageleistung wie bereits publizierte ebenfalls rein klinische Scores. In der Folge wurde das Score-Modell um einen Parameter aus zellulären Messungen (die Kalziumtransient-Amplitude) ergänzt. Der zeitliche Aufwand der Durchführung einer Risikostratifizierung wurde zwar auf diese Weise erhöht, allerdings führte die Berücksichtigung dieses, für die Genese von poVHF bekannten Faktors, zu einer deutlichen Verbesserung der Vorhersageleistung des Score-Modells. Insgesamt zeigten sich die Ergebnisse der Risikofaktor-Analyse konsistent mit dem aktuellen Verständnis der Pathogenese poVHFs.

Bei der vorliegenden Arbeit ist zu beachten, dass die elektrophysiologischen Messungen an rechtsatrialem Gewebe durchgeführt wurden, während die *Strain*-Analyse sich auf das linke Atrium beschränkte. Allerdings geben kürzlich publizierte Daten einen Hinweis darauf, dass es sich bei der im *Strain* gemessenen verminderten Kontraktilität um eine globale Veränderung handelt und die Daten aus diesem Grund zu einem gewissen Grad übertragbar sind. Zudem ist die Validierung des entwickelten Prädiktions-Scores aktuell noch ausstehend. Sofern diese allerdings die erwartete verbesserte Vorhersagewahrscheinlichkeit dokumentieren kann, bietet sich hier ein vielversprechender Ansatzpunkt in der Risikostratifizierung von herzchirurgischen Patienten hinsichtlich der Entwicklung von poVHF.

In Gänze trägt die vorliegende Arbeit also dazu bei, sowohl klinische als auch elektrophysiologische Risikofaktoren für die Entwicklung von poVHF besser zu verstehen und mithilfe des Scores eine Verbesserung des Patientenoutcomes durch individualisierte medizinische Versorgung zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

- Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A (2010): Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 37, 1353–1359
- Aksu U, Kalkan K, Gulcu O, Aksakal E, Öztürk M, Topcu S (2019): The role of the right atrium in development of postoperative atrial fibrillation: A speckle tracking echocardiography study. *J Clin Ultrasound* 47, 470–476
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE (1997): Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 226, 501–511
- Amar D (2002): Older Age Is the Strongest Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation. *Anesthesiology* 96, 5
- Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH (2003): Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 42, 1262–1268
- Amar D, Shi W, Hogue CW, Zhang H, Passman RS, Thomas B, Bach PB, Damiano R, Thaler HT (2004): Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 44, 1248–1253
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S (2014): The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circ Res* 114, 1453–1468
- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM (1991): Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 84, III236–44
- Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, D’Alessandro M, Maccauro G, Saggini A, Salini V, Caraffa A, Teté S, Conti F, et al. (2011): Atherosclerosis: A Classic Inflammatory Disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24, 817–825
- Aranki SF, Shaw David P., Adams David H., Rizzo Robert J., Couper Gregory S., VanderVliet Martha, Collins John J., Cohn Lawrence H., Burstin Helen R. (1996): Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery. *Circulation* 94, 390–397
- Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P (1982): Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 2, 179–197
- Auer J, Weber T, Berent R, Ng C-K, Lamm G, Eber B (2005): Risk Factors of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Card Surg* 20, 425–431

- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK (2003): Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 108, 3006–3010
- Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D’Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, et al. (2018): Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19, 591–600
- Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, et al. (2017): eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 12, 1386–1398
- Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA (1999): Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function. *Circulation* 100, 427–436
- Benjamin EJ (1994): Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840
- Bers DM: Cardiac Inotropy and Ca Mismanagement. In: Bers DM (Hrsg.): *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force (Developments in Cardiovascular Medicine)*. Springer Netherlands, Dordrecht 2001, 273–331
- Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel J-B, Jacob M-P, Hatem SN (2003): Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 42, 336–344
- Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Köhlkamp V (1999): Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 44, 121–131
- Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, Debré P, Gandjbakhch I (2004): The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 26, 932–938
- Boyd AC, Richards DAB, Marwick T, Thomas L (2011): Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart* 97, 1513–1519
- Brandt MC, Priebe L, Böhle T, Südkamp M, Beuckelmann DJ (2000): The ultrarapid and the transient outward K⁺ current in human atrial fibrillation. Their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 32, 1885–1896
- Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Beyar R, Shapiro EP (1990): Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in

- normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 81, 1236–1244
- Burgos LM, Seoane L, Parodi JB, Espinoza J, Galizia Brito V, Benzádon M, Navia D (2019): Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157, 2279–2286
- Burgos LM, Ramírez AG, Seoane L, Furmento JF, Costabel JP, Diez M, Navia D (2021): New combined risk score to predict atrial fibrillation after cardiac surgery: COM-AF. *Ann Card Anaesth* 24, 458–463
- Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, et al. (2013): Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol* 111, 595–601
- Cameron MJ, Tran DTT, Abboud J, Newton EK, Rashidian H, Dupuis J-Y (2018): Prospective External Validation of Three Preoperative Risk Scores for Prediction of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 126, 33–38
- Caputo M, Yeatman M, Narayan P, Marchetto G, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD (2002): Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 74, 2088–2095
- Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S (2002): Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 238, 163–179
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR (2001): C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. *Circulation* 104, 2886–2891
- Coetzee WA, Opie LH (1987): Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circ Res* 61, 157–165
- Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst H-G (1996): Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61, 1714–1720
- Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL (1993): Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 56, 539–549
- Dawodu AA, Monti F, Iwashiro K, Schiariti M, Chiavarelli R, Puddu PE (1996): The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro. *Int J Cardiol* 54, 237–249
- De Decker K, Jorens PG, Van Schil P (2003): Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. *Ann Thorac Surg* 75, 1340–1348

- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJGM (2010): Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 55, 725–731
- Dobrev, Graf, Wettwer E., Himmel H.M., Hála O., Doerfel C., Christ T., Schüler S., Ravens U. (2001): Molecular Basis of Downregulation of G-Protein–Coupled Inward Rectifying K⁺ Current (I_{K,ACh}) in Chronic Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 104, 2551–2557
- Dobrev D, Ravens U (2003): Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 98, 137–148
- Dobrev D, Wettwer E, Kortner A, Knaut M, Schüler S, Ravens U (2002): Human inward rectifier potassium channels in chronic and postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54, 397–404
- Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U (2005): The G Protein–Gated Potassium Current I_{K,ACh} Is Constitutively Active in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* 112, 3697–3706
- Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard J-B, Nattel S (2019): Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 16, 417–436
- Donal E, Galli E, Schnell F (2017): Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e007023
- Duceschi V, D’Andrea A, Liccardo B, Alfieri A, Sarubbi B, De Feo M, Santangelo L, Cotrufo M (1999): Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 16, 435–439
- Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, Sellevold OFM, Espevik T, Sundan A (2002): Inflammatory Response After Open Heart Surgery. *Circulation* 105, 685–690
- Eisner D (2014): Calcium in the heart: from physiology to disease. *Exp Physiol* 99, 1273–1282
- El-Essawi A, Hajek T, Skorpil J, Böning A, Sabol F, Hausmann H, Ostrovsky Y, Harringer W (2010): A prospective randomised multicentre clinical comparison of a minimised perfusion circuit versus conventional cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 38, 91–97
- Epstein FH, McCord JM (1985): Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *N Engl J Med* 312, 159–163
- Escande D, Loisançe D, Planche C, Coraboeuf E (1985): Age-related changes of action potential plateau shape in isolated human atrial fibers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 249, H843–H850

- Fabiato A (1985): Time and calcium dependence of activation and inactivation of calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of a skinned canine cardiac Purkinje cell. *J Gen Physiol* 85, 247–289
- Fakuade FE, Steckmeister V, Seibertz F, Gronwald J, Kestel S, Menzel J, Pronto JRD, Taha K, Haghighi F, Kensah G, et al. (2021): Altered atrial cytosolic calcium handling contributes to the development of postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 117, 1790–1801, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8208741/pdf/cvaa162.pdf>; abgerufen am 25.09.2021
- Federmann M, Hess OM (1994): Differentiation between Systolic and Diastolic Dysfunction. *Eur Heart J* 15, 2–6
- Feng J, Yue Lixia, Wang Zhiguo, Nattel Stanley (1998): Ionic Mechanisms of Regional Action Potential Heterogeneity in the Canine Right Atrium. *Circ Res* 83, 541–551
- Ferreira AF, A Saraiva F, Moreira R, J Cerqueira R, J Amorim M, Pinho P, P Lourenço A, F Leite-Moreira A (2017): Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 24, 129
- Fisher H, Hsu C-Y, Vittinghoff E, Lin F, Bansal N (2013): Comparison of associations of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio with complications of CKD: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 62, 1102–1108
- Ford J, Milnes J, El Haou S, Wettwer E, Loose S, Matschke K, Tyl B, Round P, Ravens U (2016): The positive frequency-dependent electrophysiological effects of the I_{Kur} inhibitor XEN-D0103 are desirable for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 13, 555–564
- Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W (1998): Systemic Inflammation Present in Patients Undergoing CABG Without Extracorporeal Circulation. *Chest* 113, 1290–1295
- Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, Calkins H, Aranki S, Kaneko T, Cassivi S, et al. (2014): 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148, e153–e193
- Fukunaga N, Takahashi N, Hagiwara S, Kume O, Fukui A, Teshima Y, Shinohara T, Nawata T, Hara M, Noguchi T, Saikawa T (2012): Establishment of a model of atrial fibrillation associated with chronic kidney disease in rats and the role of oxidative stress. *Heart Rhythm* 9, 2023–2031
- Funk M, Richards SB, Desjardins J, Bebon C, Wilcox H (2003): Incidence, Timing, Symptoms, and Risk Factors for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Am J Crit Care* 12, 424–433
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey J-Y, Lowe JE, et al. (2011): 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 123

- Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L (2018): Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 8, 29–46
- Gelband H, Bush HL, Rosen MR, Myerburg RJ, Hoffman BF (1972): Electrophysiologic Properties of Isolated Preparations of Human Atrial Myocardium. *Circ Res* 30, 293–300
- Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Röcken C (2002): Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 54, 390–396
- Goldman L (1978): Supraventricular Tachyarrhythmias in Hospitalized Adults after Surgery. *Chest* 73, 450–454
- Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H (2015): Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol* 7, 204–214
- Grant AO (2009): Cardiac Ion Channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 185–194
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J (1998): Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med* 339, 659–666
- Hakala T, Hedman A, Turpeinen A, Kettunen R, Vuolteenaho O, Hippeläinen M (2002): Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions. *Eur J Cardiothorac Surg* 22, 939–943
- Hansson GK (2009): Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 7, 328–331
- Heijman J, Voigt N, Dobrev D (2013): New directions in antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Future Cardiol* 9, 71–88, <https://doi.org/10.2217/fca.12.78>; abgerufen am 07.09.2021
- Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D (2014): Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res* 114, 1483–1499, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226>; abgerufen am 07.09.2021
- Heijman J, Muna AP, Veleva T, Molina CE, Sutanto H, Tekook M, Wang Q, Abu-Taha IH, Gorka M, Künzel S, et al. (2020): Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circ Res* 127, 1036–1055
- Henein M, Zhao Y, Henein MY, Lindqvist P (2012): Disturbed left atrial mechanical function in paroxysmal atrial fibrillation: A speckle tracking study. *Int J Cardiol* 155, 437–441
- Henyan NN, Gillespie EL, White CM, Kluger J, Coleman CI (2005): Impact of intravenous magnesium on post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of hospital stay: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 80, 2402–2406

- Her A-Y, Kim J-Y, Kim YH, Choi E-Y, Min P-K, Yoon YW, Lee B-K, Hong B-K, Rim S-J, Kwon HM (2013): Left Atrial Strain Assessed by Speckle Tracking Imaging Is Related to New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting. *Can J Cardiol* 29, 377–383
- Ho KM, Tan JA (2009): Benefits and Risks of Corticosteroid Prophylaxis in Adult Cardiac Surgery. *Circulation* 119, 1853–1866
- Hoit BD (2014): Left Atrial Size and Function. *J Am Coll Cardiol* 63, 493–505
- Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA (1994): In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 89, 1829–1838
- Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, Negishi K, Thomas L, Marwick TH (2015): Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1428-1433.e1
- Issa ZF, Miller JM, Zipes DP: 4 - Electrophysiological Testing: Tools and Techniques. In: Issa ZF, Miller JM, Zipes DP (Hrsg.): *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology (Third Edition)*. Elsevier, Philadelphia 2019, 81–124
- Jakob H, Oelert H, Rupp J, Nawrath H (1989): Functional role of cholinceptors and purinoceptors in human isolated atrial and ventricular heart muscle. *Br J Pharmacol* 97, 1199–1208
- Jawitz OK, Gulack BC, Brennan JM, Thibault DP, Wang A, O'Brien SM, Schroder JN, Gaca JG, Smith PK (2020): Association of postoperative complications and outcomes following coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 222, 220–228
- Kallenberger SM, Schmid C, Wiedmann F, Mereles D, Katus HA, Thomas D, Schmidt C (2016): A Simple, Non-Invasive Score to Predict Paroxysmal Atrial Fibrillation. *PLOS ONE* 11, e0163621
- Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM (1995): Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 60, 1709–1715
- Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B (2008): Association of Atrial Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Activity With the Development of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 51, 68–74
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37, 2893–2962
- Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW (1987): Cardiopulmonary Bypass: Studies on Its Damaging Effects. *Blood Purif* 5, 168–178

- Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Markides V, Davies DW, Peters N (2006): Age-related changes in human left and right atrial conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17, 120–127
- Kotecha D (2016): Magnesium for Atrial Fibrillation, Myth or Magic? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 9, e004521
- Koumi S, Arentzen CE, Backer CL, Wasserstrom JA (1994): Alterations in muscarinic K⁺ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts. *Circulation* 90, 2213–2224
- Krause SM, Rozanski D (1991): Effects of an increase in intracellular free [Mg²⁺] after myocardial stunning on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport. *Circulation* 84, 1378–1383
- Kwiecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M (2011): Concordance analysis: part 16 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arzteblatt Int* 108, 515–521
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1-39.e14
- Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ (1990): The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100, 338–342
- Lin SZ, Crawford TC, Suarez-Pierre A, Magruder JT, Carter MV, Cameron DE, Whitman GJ, Lawton J, Baumgartner WA, Mandal K (2018): A Novel Risk Score to Predict New Onset Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Surg Forum* 21, E489–E496
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010): Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *CHEST* 137, 263–272
- Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, Nattel S, Potpara T, Rienstra M, Tse H-F, Lane DA (2016): Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primer* 2, 1–26
- Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U (2012): Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 14, 159–174, <https://doi.org/10.1093/europace/eur208>; abgerufen am 07.09.2021
- Manning WJ, Katz SE, Douglas PS, Silverman DI (1993): Atrial ejection force: A noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 22, 221–225
- Mariscalco G, Engström KG (2009): Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 88, 1871–1876

- Mariscalco G, Engström KG, Ferrarese S, Cozzi G, Bruno VD, Sessa F, Sala A (2006): Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 1364–1372
- Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, Banach M, Beghi C, Angelini GD (2014): Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc* 3, e000752
- Martin FL, McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Korinek J, Huntley BK, Oehler EA, Harders GE, Ichiki T, Mangiafico S, et al. (2012): Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 302, R292–R299
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS (1996): Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 276, 300–306
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT (2004): A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA* 291, 1720–1729
- Miglioranza MH, Badano LP, Mihăilă S, Peluso D, Cucchini U, Soriani N, Iliceto S, Muraru D (2016): Physiologic Determinants of Left Atrial Longitudinal Strain: A Two-Dimensional Speckle-Tracking and Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 29, 1023-1034.e3
- Mihm MJ, Yu Fushun, Carnes Cynthia A., Reiser Peter J., McCarthy Patrick M., Van Wagoner David R., Bauer John Anthony (2001): Impaired Myofibrillar Energetics and Oxidative Injury During Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 104, 174–180
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, et al. (2011): Speckle-Tracking Echocardiography. *J Ultrasound Med* 30, 71–83
- Montserrat S, Gabrielli L, Bijmens B, Borràs R, Berruezo A, Poyatos S, Brugada J, Mont L, Sitges M (2015): Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 12, 11–18
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, et al. (2011): Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 277–313
- Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, et al. (2018): Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1405–1415

- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA (1997): Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 30, 1527–1533
- Nattel S, Harada M (2014): Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 63, 2335–2345
- Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho G-Y, Popescu BA, Vinereanu D, Kurosawa K, Penicka M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators (2017): Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* 10, 518–522
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ (2000): Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation* 102, 1788–1794
- Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, Gersh BJ, Tsang TSM, Zehr KJ, Seward JB (2006): Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Prospective Study. *J Am Coll Cardiol* 48, 779–786
- Parikka H, Toivonen L, Pellinen T, Verkkala K, Järvinen A, Nieminen MS (1993): The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J* 14, 251–258
- Pathan F, D’Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K (2017): Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 30, 59–70.e8
- Patterson SW, Starling EH (1914): On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 48, 357–379
- Pernigo M, Benfari G, Geremia G, Noni M, Borio G, Mazzali G, Zamboni M, Onorati F, Faggian G, Vassanelli C, Rossi A (2017): Atrial Function as an Independent Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery for Severe Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 30, 956–965.e1
- Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, Ribeiro J, Gama V, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R (2018): Impaired Left Atrial Strain as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement Independently of Left Atrial Size. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed* 71, 466–476
- Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, Bianchi C, Sellke FW (2007): Oxidative Stress and Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Case-Control Study. *Ann Thorac Surg* 84, 1166–1173
- Ravens U, Katircioglu-Öztürk D, Wettwer E, Christ T, Dobrev D, Voigt N, Poulet C, Loose S, Simon J, Stein A, et al. (2015): Application of the RIMARC algorithm to a large data set of action potentials and clinical parameters for risk prediction of atrial fibrillation. *Med Biol Eng Comput* 53, 263–273

- Roberts-Thomson KC, Stevenson IH, Kistler PM, Haqqani HM, Goldblatt JC, Sanders P, Kalman JM (2008): Anatomically determined functional conduction delay in the posterior left atrium relationship to structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 51, 856–862
- Roşca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA (2011): Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 97, 1982–1989
- Rosholm KR, Boddum K, Lindquist A (2021): Perforated Whole-Cell Recordings in Automated Patch Clamp Electrophysiology. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2188, 93–108
- Rostron A, Sanni A, Dunning J (2005): Does magnesium prophylaxis reduce the incidence of atrial fibrillation following coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 4, 52–58
- Sato S, Yamauchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL (1992): The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104, 297–306
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011): Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev* 91, 265–325
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006): Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116, 1793–1801
- Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J, Pawlaczyk R, Brzezinski M, Beta S, Narkiewicz M (2001): Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 19, 455–459
- Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, Mazur M, Maurer U, Toischer K, Schmitto JD, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G, et al. (2010): Altered Na⁺ Currents in Atrial Fibrillation: Effects of Ranolazine on Arrhythmias and Contractility in Human Atrial Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 55, 2330–2342
- Spach MS, Dolber PC (1986): Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 58, 356–371
- Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP (2014): Management of Postoperative Atrial Fibrillation and Subsequent Outcomes in Contemporary Patients Undergoing Cardiac Surgery: Insights From the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol* 37, 7–13
- Swinkels BM, Mol BA de, Kelder JC, Vermeulen FE, Berg JM ten (2017): New-onset postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement: Effect on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 154, 492–498

- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP (2019): Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 73, 1961–1977
- Thorén E, Wernroth M-L, Christersson C, Grinnemo K-H, Jidéus L, Ståhle E (2020): Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin Res Cardiol* 109, 1232–1242
- Tietge UJF (2014): Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 25, 94–95
- Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuzaki M, Kusukawa R (1987): Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cardiovasc Res* 21, 255–259
- Trafford AW, Díaz ME, Eisner DA (1999): A novel, rapid and reversible method to measure Ca buffering and time-course of total sarcoplasmic reticulum Ca content in cardiac ventricular myocytes. *Pflug Arch* 437, 501
- Tran DTT, Perry JJ, Dupuis J-Y, Elmestekawy E, Wells GA (2015): Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29, 1117–1126
- Trappe H-J, Schuster H-P: EKG-Kurs für Isabel. 8. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2020
- Upadhyay A, Larson MG, Guo C-Y, Vasan RS, Lipinska I, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Meigs JB, Keaney JF Jr, Rong J, et al. (2011): Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Nephrol Dial Transplant* 26, 920–926
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM (1999): Atrial L-Type Ca^{2+} Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circ Res* 85, 428–436
- Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ (2014): Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 27, 463–478
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, et al. (2015): Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 16, 1–11
- Voigt J-U, Mălăescu G-G, Haugaa K, Badano L (2020): How to do LA strain. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 21, 715–717
- Voigt N, Friedrich A, Bock M, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Strasser RH, Ravens U, Dobrev D (2007): Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated $I_{K,ACH}$ channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 74, 426–437

- Voigt N, Rozmaritsa N, Trausch A, Zimniak T, Christ T, Wettwer E, Matschke K, Dobrev D, Ravens U (2010a): Inhibition of $I_{K,ACH}$ current may contribute to clinical efficacy of class I and class III antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381, 251–259
- Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varró A, Van Wagoner DR, Nattel S, Ravens U, Dobrev D (2010b): Left-to-Right Atrial Inward Rectifier Potassium Current Gradients in Patients With Paroxysmal Versus Chronic Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3, 472–480
- Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, et al. (2012): Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+ - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 125, 2059–2070
- Voigt N, Heijman J, Trausch A, Mintert-Jancke E, Pott L, Ravens U, Dobrev D (2013): Impaired Na^+ -dependent regulation of acetylcholine-activated inward-rectifier K^+ current modulates action potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 61, 142–152
- Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D (2014): Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* 129, 145–156
- Voigt N, Pearman CM, Dobrev D, Dibb KM (2015): Methods for isolating atrial cells from large mammals and humans. *J Mol Cell Cardiol* 86, 187–198
- Wakili R, Voigt N, Käeb S, Dobrev D, Nattel S (2011): Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121, 2955–2968
- Watanabe Y, Dreifus LS (1972): Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. *Cardiovasc Res* 6, 79–88
- Wettwer E, Hála O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, Varró A, Ravens U (2004): Role of I_{Kur} in Controlling Action Potential Shape and Contractility in the Human Atrium. *Circulation* 110, 2299–2306
- Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 92, 1954–1968
- Workman AJ (2010): Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381, 235–249
- Workman AJ, Kane KA, Rankin AC (2001): The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 52, 226–235
- Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, Marshall GE, Russell JA, Kane KA, Norrie J, Rankin AC (2006): Post-operative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by pre-operative atrial cellular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17, 1230–1238

- Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong S, Shu M, Song Z, Li Y, Zhong L (2013): Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 169, 62–72
- Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS (2015): Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther* 154, 13–20
- Zimmermann M, Kalusche D (2001): Fluctuation in Autonomic Tone is a Major Determinant of Sustained Atrial Arrhythmias in Patients with Focal Ectopy Originating from the Pulmonary Veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 285–291

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. med. N. Voigt, der mir ermöglichte, in seiner Arbeitsgruppe meinen medizinischen und wissenschaftlichen Horizont zu erweitern und diese Arbeit anzufertigen. Er stellte eine exzellente Betreuung sicher und vermittelte durch die eigene passionierte Arbeitsweise die Freude am wissenschaftlichen Tätigkeitsfeld und bekräftigte mein Interesse an kardiologischen Fragestellungen.

Weiterhin möchte ich Frau Prof. Dr. med. C. Schmidt und Herrn Dr. Dr. S. Kallenberger aus Heidelberg für die aufwendige statistische Aufarbeitung meiner Daten für den Score danken.

Auch Frau Prof. Dr. med. H. Baraki bin ich sehr dankbar für die Zweitbetreuung und danke ihr und dem gesamten herzchirurgischen Team für die freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W.-H. Zimmermann danke ich für die Gelegenheit, meine Dissertation am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der UMG anfertigen zu dürfen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an die Deutsche Herzstiftung e.V. richten, die mich während meiner Zeit im Labor großzügig unterstützte.

Stefanie Kestel, die den Laboralltag für mich durch ihre freundliche und hilfsbereite Art jederzeit erleichtert hat, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank aussprechen.

Herzlich danken möchte ich auch Paulina Brandes und Dr. Funsho Fakuade für die angenehme Zusammenarbeit und die freundliche Bereitstellung ihrer Forschungsergebnisse.

Vanessa Steckmeister gilt mein großer Dank für ihre ungemein konstruktiven Vorschläge und die vielen gemeinsam im Labor verbrachten Stunden.

Insgesamt machte die gemeinschaftliche und unterstützende Atmosphäre in der Arbeitsgruppe Molekulare Pharmakologie die Zeit für mich zu einer sehr besonderen.

Ein herausragender Dank gilt Tony Rubio, unter dessen Supervision ich den experimentellen Teil dieser Arbeit durchführte. Seine unermüdliche Geduld, sein technisches Geschick, seine Motivation und die Fähigkeit, für jedes Problem eine Lösung zu finden, beeindruckten mich zutiefst und machten die Fertigstellung meiner Arbeit in dieser Form möglich.

Mein unermesslicher Dank gilt Carolin, Alexandra und Dirk für ihre grenzenlose Unterstützung.