

Diplomarbeit

Klinische Bedeutung der Variabilität der P-Welle bei PatientInnen mit kardialem Myxom

eingereicht von

Rüdiger Hochstätter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingeborg Keeling

Zweitbetreuer: Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker

Graz, am 17. Oktober 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17. Oktober 2015

Rüdiger Hochstätter eh

Danksagungen

Nach Abschluss meiner Diplomarbeit möchte ich all jenen danken, die mich bei diesem Projekt unterstützt haben. Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Zweiker möchte ich mich für den Erhalt des Diplomarbeitsthemas und seine fachliche Expertise im Bezug auf die EKG-Auswertung bedanken.

Großer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Univ.-Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Keeling, für ihre Unterstützung und ihre Bereitschaft, jederzeit ein offenes Ohr für allfällige Fragen in Bezug auf meine Diplomarbeit zu haben. Durch ihr fachliches Wissen und ihre Bereitschaft, sich auch nach anstrengenden Arbeitstagen mit ihren Diplomanden zu Besprechungen zu treffen, sowie durch ihren wertschätzenden Umgang mit ihren Studenten wird sie mir stets ein Vorbild sein.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Dr.techn. Puchinger für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung bzw. der grafischen Darstellung meiner Daten bedanken.

Meiner Studienkollegin Kathrin möchte ich vielmals für ihre Verbesserungsvorschläge, das Korrekturlesen bzw. die Auswertung der Inter-Observer EKGs danken. Auch möchte ich ihr für ihre aufbauenden Worte in den schwierigen Phasen der Arbeit danken.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und Stiefeltern vielmals für ihre emotionelle und auch finanzielle Unterstützung während des Studiums bzw. beim Entstehen meiner Diplomarbeit bedanken. Insbesondere meine Mutter hat mich in schwierigen Phasen des Studiums stets unterstützt und mich motiviert, in meinem Studium möglichst viel für mein späteres Berufsleben mitzunehmen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Zusammenfassung	v
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Forschungsfrage.....	1
1.2 Grundlagen zum kardialen Myxom	2
1.2.1 Definition & Epidemiologie	2
1.2.2 Ätiologie & Pathogenese	6
1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild	8
1.2.4 Diagnostik.....	10
1.2.5 Behandlung.....	13
1.2.6 Postoperative Komplikationen	15
1.2.7 Prognose	15
1.2.8 Differentialdiagnose	16
1.3 P-Wellen-Variabilität im Elektrokardiogramm	18
1.3.1 Änderungen der P-Wellen-Variabilität.....	19
2 Material und Methoden	21
2.1.1 Studiendesign	21
2.1.2 PatientInnenkollektiv	21

2.1.3	TICS-M und NYHA	24
2.1.4	EKG-Auswertung	26
2.1.5	Reproduzierbarkeit	28
2.1.6	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Deskriptive Statistik	29
3.2	Auswertung der EKGs	37
3.2.1	Inter-/Intra-Observer Error	40
3.3	Telefonbefragung	41
4	Diskussion	44
4.1	Einleitung	44
4.2	Interpretation der Ergebnisse	45
4.3	Limitationen	49
4.4	Conclusio	51
5	Literaturverzeichnis	52
6	Anhang - Fragebogen (TICS-M)	57

Zusammenfassung

Hintergrund: In den letzten Jahren wurde ein neuer EKG-Marker, die P-Wellen-Variabilität (Pd), bei gesunden und kranken PatientInnenkollektiven hinsichtlich ihres Auftretens untersucht. PatientInnen mit kardialem Myxom wurden noch nicht bezüglich der P-Wellen-Variabilität untersucht. Da eine verlängerte Pd mit Vorhofflimmern assoziiert ist, könnte es durch die Erhebung zu einem Erkenntnisgewinn für MyxompatientInnen kommen.

Methoden: Bei 91 PatientInnen wurden im Zeitraum vom 6.02.1978 bis zum 7.11.2014 93 Operationen durchgeführt, eine Patientin und ein Patient erlitten ein Rezidiv, 102 Myxome wurden entfernt. Von diesen 91 PatientInnen wurden retrospektiv Myxom-Daten erhoben. Von 113 archivierten EKGs konnten 88 (12 präoperative EKGs, 12 postoperative EKGs, 32 prä- und postoperative EKGs) ausgewertet werden. Von diesen EKGs wurden wahllos 20 ausgewählt und für die Erhebung des „interobserver error“ und des „intraobserver error“ herangezogen. Bei 40 PatientInnen konnte in einer Telefonbefragung der TICS-M und ein aktueller NYHA-Wert erhoben werden.

Ergebnisse: Unsere PatientInnen zeigten nach ihrer Myxom-Resektion sehr gute Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier. Die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate betrug 85,2%, die geschätzte 20-Jahres-Überlebensrate 82,7%. Sowohl bei den präoperativen als auch den postoperativen EKGs wurde der Cut-Off von 40ms in der Pd überschritten. Die Resektion des Myxoms rief keinen signifikanten Unterschied in der Pd hervor. Bei der Reproduzierbarkeit der EKG-Auswertung konnte keine signifikante Änderung der Pd zwischen Eigenauswertung und Inter-Observer-Auswertung, jedoch zwischen Eigenauswertung und Intra-Observer-Auswertung, festgestellt werden. Die Ergebnisse des TICS-M lagen in allen Altersgruppen unter dem gesunden Kollektiv aus der Literatur.

Diskussion: Die von uns prä- und postoperativ festgestellte, über dem Cut-off von 40ms liegende, P-Wellen-Variabilität bei PatientInnen mit kardialem Myxom müsste durch eine prospektive Multicenter-Studie anhand von einheitlich geschriebenen EKGs überprüft werden. Besonderes Augenmerk sollte auf Komorbiditäten bzw. den Gesundheitsstatus, u.a. BMI, gelegt werden, welche die Pd ebenfalls verändern können. Ob sich durch den zukünftigen Einbezug der Pd-Auswertung bei der Behandlung von PatientInnen mit kardialem Myxom eine Änderung der Morbidität und Mortalität ergeben wird, bleibt fraglich.

Abstract

Background: In recent years the presence of a new ECG index, the p-wave dispersion (Pd), has been examined in healthy and sick patient cohorts. Patients with a cardiac myxoma have not yet been explored for the occurrence of the p-wave dispersion. Due to the association of an increased Pd with atrial fibrillation, further knowledge acquisition could be achieved through this survey to the benefit of myxoma patients.

Methods: 91 patients underwent 93 operations for a cardiac myxoma between 06/02/1978 and 07/11/2014, 2 patients had a recurrence, 102 myxomas were resected. Of these 91 patients we gathered retrospective data about their myxoma. 88 of the 113 archived ECGs (12 preoperative ECGs, 12 postoperative ECGs, 32 pre- and postoperative ECGs) were evaluable. 20 ECGs of these ECGs were randomly picked for the elicitation of the interobserver and intraobserver error. 40 patients were included in a telephone follow-up surveying TICS-M and a current NYHA status.

Results: After the resection of the myxoma our patient population showed very good survival characteristics in the Kaplan-Meier curve. The estimated 10-year-survival was 85.2%, the estimated 20-year-survival was 82.7%. Both in the preoperative as well as in the postoperative ECGs, the cut-off of 40ms was exceeded in the Pd. The resection of the myxoma caused no significant change in the Pd. As to the reproducibility of the ECG evaluation there was no significant difference between the investigator and the student (interobserver error), but between the investigator and himself (intraobserver error). In all age groups the results of the TICS-M were below the healthy database.

Conclusion: The pre- and postoperative Pd above the cut-off of 40ms in patients with cardiac myxoma should be verified in a prospective multicenter clinical study with standardized taken ECGs. Focus should be put on comorbidities and the health status like the BMI, which can also influence the Pd. However, it is questionable if the inclusion of the assessment of the Pd in the treatment of patients with cardiac myxoma will bring a change in the morbidity and mortality rate.

Glossar und Abkürzungen

AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
ANA	Antinukleäre Antikörper
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CNC	Carney-Complex
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EKG(s)	Elektrokardiogramm(e)
ESC	European Society of Cardiology
GH	growth hormone (Wachstumshormon)
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein-Cholesterin
HSV	Herpes-simplex-Virus
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
kg	Kilogramm
LAMB-Syndrom	lentiginosis, atrial myxomas, mucocutaneous myxomas, blue nevi – syndrome
m	Meter
MIC	Minimal-invasive Chirurgie
mm	Millimeter
MMSE	Mini-Mental-State-Examination

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
NAME-Syndrom	nevi, atrial myxomas, myxoid (neuro)-fibromas, ephelides - syndrome
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
Pd	p-wave dispersion (P-Wellen-Variabilität)
Pmax	maximal dauernde P-Welle im 12-Kanal-EKG
Pmin	minimal dauernde P-Welle im 12-Kanal-EKG
PRKAR1A	regulatorische Untereinheit Typ 1 Alpha der Proteinkinase A
s	Sekunden
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SE	standard error (Standardfehler)
S. mutans	Streptococcus mutans
S. oralis	Streptococcus oralis
S. viridans	Streptococcus viridans
TEE	transesophageal echocardiography (Transösophageale Echokardiographie)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICS-M	telephone interview for cognitive status-modified
TTE	Transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Exzidiertes Myxom	3
Abbildung 2 – Atriales Myxom (übernommen von Borkar et al. ⁽¹²⁾).....	5
Abbildung 3 – PatientInnenkollektiv Telefonbefragung	23
Abbildung 4 – PatientInnenkollektiv EKG-Auswertung	24
Abbildung 5 – EKG-Ausmessung (übernommen von Dilaveris et al. ⁽²⁷⁾)	27
Abbildung 6 – Geschlechtsverteilung der Myxom-PatientInnen	29
Abbildung 7 – Alter bei Myxom-Operation	30
Abbildung 8 – BMI-Verteilung bei Operation	31
Abbildung 9 – Lokalisation der Myxome	32
Abbildung 10 – Myxomgröße	33
Abbildung 11 – In-Hospital Mortality.....	34
Abbildung 12 – Kardiovaskuläre Events (Präoperativ/Postoperativ)	35
Abbildung 13 – Myxomoperationen an der Herzchirurgie Graz (1978-2014).....	36
Abbildung 14 – Kaplan-Meier Kurve für das Überleben nach Myxom-Operation	37
Abbildung 15 – Präoperative EKG-Auswertung.....	38
Abbildung 16 – Postoperative EKG-Auswertung	38
Abbildung 17 – Präoperative EKG-Auswertung.....	39
Abbildung 18 – Postoperative EKG-Auswertung	40
Abbildung 19 – Reproduzierbarkeit der EKG-Befundung.....	41
Abbildung 20 – NYHA-Werte bei der Telefonbefragung.....	42
Abbildung 21 – TICS-M Auswertung.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Herztumore (modifiziert nach ^(5,6))	2
Tabelle 2 – Einteilung Erwachsener anhand ihres BMI ⁽³⁴⁾	22
Tabelle 3 – NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz ⁽³⁶⁾	26

1 Einleitung

1.1 Forschungsfrage

In den vergangenen Jahren wurde ein neuer Elektrokardiogramm-Marker, die P-Wellen-Variabilität (p-wave dispersion) in gesunden wie auch in erkrankten PatientInnenkollektiven untersucht.^(1,2)

PatientInnen mit kardialem Myxom wurden noch nicht hinsichtlich des Auftretens einer veränderten P-Wellen-Variabilität (Pd) untersucht. Wir nehmen an, dass die Pd eine klinische Bedeutung für MyxompatientInnen haben könnte, da es scheint, dass diese mit Vorhofflimmern assoziiert ist⁽²⁾. Vorhofflimmern ist mit erhöhter Mortalität und Morbidität, aufgrund des Risikos für thrombembolische Ereignisse, assoziiert.⁽³⁾

Da thrombembolische Ereignisse bei 30-50% der PatientInnen mit kardialem Myxom auftreten⁽⁴⁾, könnte die Erhebung der P-Wellen-Variabilität von klinischer Relevanz sein.

Als Cut-off wurde eine P-Wellen-Variabilität von 40ms angenommen.⁽¹⁾

Weiters sind wir daran interessiert herauszufinden, ob es mit der Resektion des Myxoms zu einer Änderung der Pd im EKG kommt.

Über eine kognitive Testung der PatientInnen bzw. die Erhebung der Myxom-spezifischen Daten wollen wir einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bezüglich des kardialen Myxoms und dessen Prognose erzielen.

Möglicherweise könnte durch die Pd als Indikator für Vorhofflimmern ein früherer Therapiebeginn und damit eine Verbesserung der Prognose für PatientInnen mit kardialem Myxom erreicht werden.

1.2 Grundlagen zum kardialen Myxom

1.2.1 Definition & Epidemiologie

Bei der Einteilung der Herztumore muss zwischen primären Tumoren des Herzens und sekundären, durch Metastasierung entstandene, Tumoren des Herzens unterschieden werden.⁽⁵⁾

Metastasenabsiedelungen im Herzen wurden in Autopsiestudien mit einer Inzidenz von über 10% bei TumorpatientInnen beschrieben. Jedoch ist die klinische Präsentation oftmals selten, da der primäre Tumor die Symptomatik dominiert.⁽⁵⁾ So werden sekundäre maligne Tumore 30- bis 1000-mal häufiger als primäre maligne kardiale Tumore gefunden. Zu einer Absiedelung ins Herz neigen Karzinome der Lunge, der Brust, des Ösophagus, des Magens, der Nieren, sowie Melanome, Leukämien und Lymphome. Die Metastasierung erfolgt über direktes Tumorwachstum, lymphogen oder hämatogen.⁽⁶⁾

Primäre Tumore des Herzens sind deutlich seltener als sekundäre metastatische Tumore des Herzens und stellen mit einem Auftreten von 0,02% in Autopsiestudien eine Rarität dar. Sie werden in gutartige primäre Herztumore (ca. 75%) und bösartige primäre Herztumore (ca. 25 %) eingeteilt.⁽⁷⁾ Der häufigste gutartige primäre Herztumor im Erwachsenenalter ist das kardiale Myxom⁽⁵⁾, welches ungefähr 50% der benignen Tumore ausmacht⁽⁸⁾. Im Gegensatz dazu ist das Angiosarkom der häufigste maligne primäre Herztumor.⁽⁹⁾ In **Tabelle 1** sind häufige Herztumore aufgelistet.^(5,6)

Primäre benigne Herztumore	Primäre maligne Herztumore	Sekundäre Herztumore
<ul style="list-style-type: none">•Myxom•Papilläres Fibroelastom•Lipomatöse Hypertrophie; Lipom•Rhabdomyom•Kardiales Fibrom	<ul style="list-style-type: none">•Angiosarkom•Rhabdomyosarkom•Fibrosarkom•Leiomyosarkom•Histiosarkom•Osteosarkom•Lymphom•Mesotheliom	<ul style="list-style-type: none">•Metastasen

Tabelle 1 – Herztumore (modifiziert nach^(5,6))

Das kardiale Myxom betrifft häufig Frauen mittleren Alters (30-60 Jahre), kann aber auch im Kindesalter auftreten.^(5,10) Im Kindesalter macht es nur 10% der benignen Herztumore aus.⁽⁵⁾

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter sind im Kindesalter Rhabdomyome und Fibrome die häufigsten benignen Herztumore.⁽⁶⁾

1.2.1.1 Makroskopie

Kardiale Myxome treten vor allem im Bereich der Atrien, seltener in den Ventrikeln auf. Ventrikuläre Myxome finden sich hierbei vor allem bei Frauen und Kindern.⁽⁴⁾ Viel häufiger als im rechten Vorhof (ca. 18%) sind Myxome im linken Vorhof (ca. 75% aller Myxome) anzutreffen. Zum Großteil entstehen sie im Bereich der Fossa ovalis, jedoch können sie auch auf dem subendokardialen Gewebe der Klappen bzw. der Vorhofscheidewand auftreten.⁽⁵⁾ Ein kleiner Anteil der Myxome tritt biatrial auf und ungefähr 1,6% der Myxome haben einen multifokalen Ursprung.⁽⁴⁾

Makroskopisch erscheint das Myxom als eine im Durchschnitt 5-6cm große, weiche, gelatinöse Masse, mit glatter Oberfläche und häufiger Thrombenanlagerung. Myxomgrößen bis 15cm, welche die gesamte Herzkammer ausfüllen, wurden beschrieben.⁽⁵⁾ Siehe **Abbildung 1**.



Abbildung 1 – Exzidiertes Myxom

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Andreas Hoffmeier; Universitätsklinik für Herzchirurgie Münster/Deutschland)

Neben den häufiger auftretenden polypoiden, oftmals gestielten, kompakten Myxomen kommen auch villöse bzw. papilläre Myxome vor. Diese stellen im Vergleich zu den kompakten Myxomen mit ihren vielfachen fragilen Fortsätzen ein hohes Risiko zur Embolie dar. Im Myxomgewebe können Zysten, Einblutungen, Nekrosen und selten auch Kalzifizierungen vorhanden sein.⁽⁶⁾

1.2.1.2 Histologie

Das kardiale Myxom zeichnet sich durch sternförmige, spindelförmige, langgezogene polygonale Zellen in einer ungeordneten myxoiden Matrix aus. Die Zellen treten gewöhnlich einzeln auf, können sich aber auch in mehrkernigen Strängen, in parallelen Gruppierungen bzw. röhrenförmigen Strukturen zusammenlagern. Weiters können sie auch als perivaskuläre Manschette um dünnwandige Blutgefäße auftreten. Mitosen werden kaum beobachtet. Darüber hinaus können glatte Muskelzellen, Histiozyten, Fibroblasten, Lymphozyten, Erythrozyten, Makrophagen, Mastzellen, dendritische Zellen und Plasmazellen angefundener werden.⁽⁴⁾

Die Matrix des Myxoms setzt sich aus Elastin, Fibrinogen, Fibrin und Kollagenfasern zusammen. Außerdem kommen verstreut im Stroma Ablagerungen von Hämosiderin, welche Reste von alten Blutungsepisoden darstellen, vor. Des Weiteren kann es auch zur Ausbildung von Gamna-Gandy-Körpern kommen.⁽⁴⁾

Es kann makroskopisch sowie histologisch nicht zwischen isolierten und mit dem Carney-Komplex assoziierten kardialen Myxomen unterschieden werden.⁽¹¹⁾

In **Abbildung 2** ist ein atriales Myxom im Zusammenhang mit einem Carney-Komplex dargestellt. Bei diesem hypozellulären myxoiden Tumor konnten polygonale, spindelförmige bzw. eiförmige Tumorzellen angetroffen werden. Diese waren in Strängen bzw. in Gruppen organisiert. Weiters konnte eine umfassende myxoide Veränderung des Stromas festgestellt werden.⁽¹²⁾

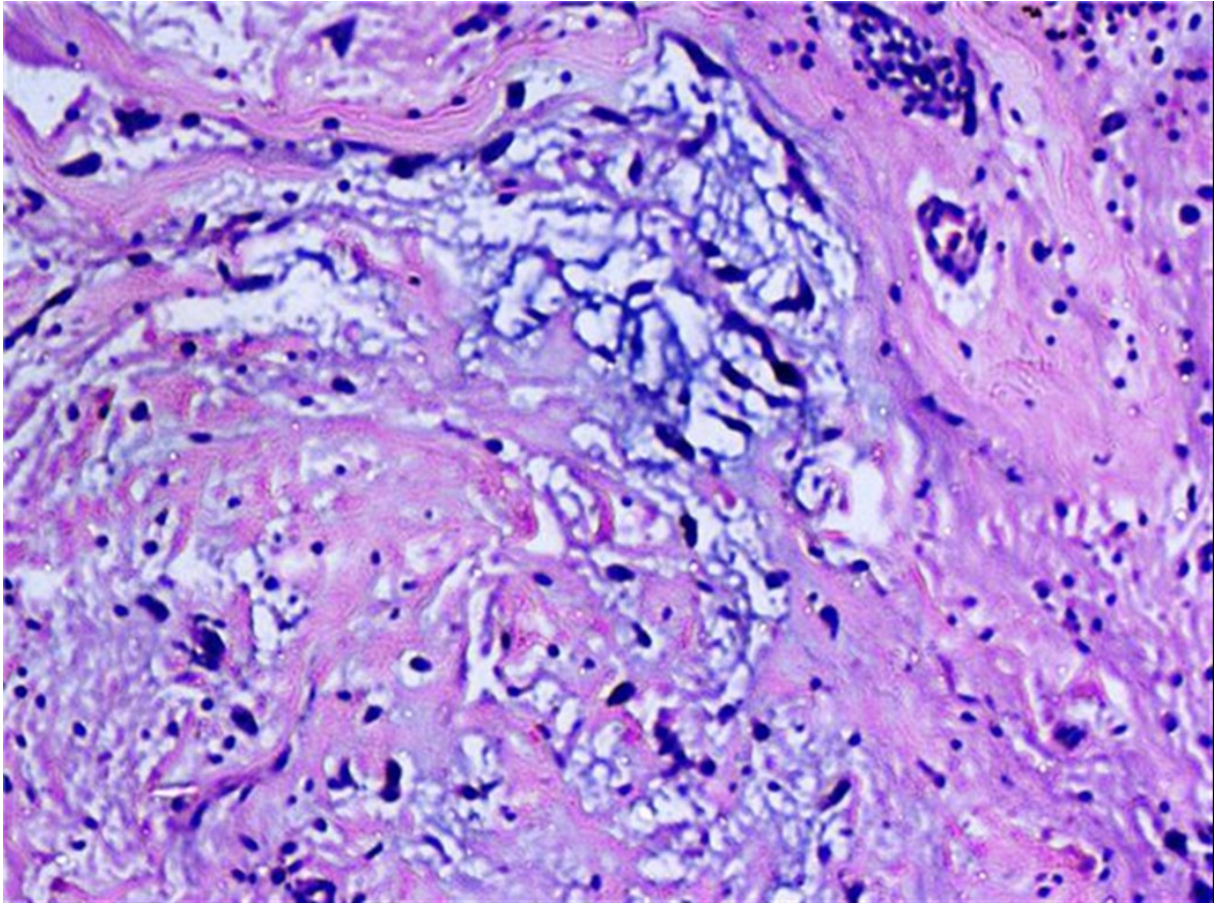


Abbildung 2 – Atriales Myxom (übernommen von Borkar et al.⁽¹²⁾)

[<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/legalcode>]

1.2.1.2.1 Besiedelung

Myxome sind nur selten infiziert, obwohl sie oftmals die konstitutionellen Symptome einer infektiösen Endokarditis hervorrufen können. Falls sie doch besiedelt sind, so handelt es sich in den meisten Fällen um eine Besiedelung mit Bakterien der Gattung *Streptococcus* (*S. viridans*, *S. oralis*, *S. mutans*). Es wurde auch von kardialen Myxomen berichtet, welche durch andere Bakterien bzw. Pilze (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Gemella morbillorum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*) befallen waren.⁽⁴⁾

1.2.2 Ätiologie & Pathogenese

Kardiale Myxome sind zum größten Teil sporadischen Ursprungs (>90%). Jedoch gibt es Familien in denen eine Häufung von Myxomen auftritt (<10%). Dieses Syndrom wird als Carney-Syndrom (CNC) bezeichnet und umfasst neben kardialen und kutanen Myxomen eine endokrine Hyperfunktion (adrenal, hypophysial, thyroidal bzw. der Sertoli-Zellen) und eine Lentiginose (kutane Hyperpigmentierung).⁽⁵⁾

Darüber hinaus kommen kardiale Myxome sowohl im Rahmen des LAMB-Syndroms als auch des NAME-Syndroms vor.^(5,13) Diese Syndrome werden als Unterformen des Carney-Komplexes betrachtet.⁽⁵⁾

Bei diesen Syndromen treten die kardialen Myxome an untypischen Stellen auf, sind oftmals multizentrisch, treten früher im Leben auf und PatientInnen erleiden öfter, auch nach vollständiger Resektion, ein Rezidiv.⁽⁵⁾

Bei sporadischen Myxomen konnte von Pateras et al.⁽¹⁴⁾ im Vergleich zu normalem Herzgewebe signifikant häufiger HSV-DNA gefunden werden. So können kardiale Myxome HSV-1 bzw. HSV-2 in sich tragen. Bei 2 weiteren Mitgliedern der Familie der Herpesviren, dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem Humanen Herpes Virus Typ 8 ist ihre onkogene Wirkung bekannt. EBV ist mit der Entstehung von Burkitt-Lymphomen, B-Zell Hodgkin Lymphomen und nasopharyngealen Karzinomen assoziiert. Das Humane Herpes Virus Typ 8 ist mit dem Kaposi Sarkom assoziiert. Das Endokard des Vorhofseptums, wo das Myxom meistens seinen Ursprung hat, ist von sensorischen Nerven durchsetzt. Diese könnten den Herpes-Simplex-Viren zur Infiltration dienen. Jedoch ist es nicht erwiesen, ob HSV für die Entstehung der Läsion verantwortlich ist, oder es sich um einen opportunistischen Erreger mit einem Tropismus für myxomatöses Endokard handelt.⁽¹⁴⁾

1.2.2.1 Carney-Komplex

Beim Carney-Komplex handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung.^(6,12)

Kardiale Myxome in Zusammenhang mit dem Carney-Komplex zeigen, im Gegensatz zu sporadischen Myxomen, keine Geschlechtspräferenz und ein mögliches Auftreten in jeder

Herzkammer. Des Weiteren erscheinen sie im Vergleich zum sporadischen Myxom früher im Leben der PatientInnen.⁽⁴⁾

Eine definitive Diagnose des CNC ist möglich, wenn der Patient/die Patientin mindestens 2 Hauptsymptome des CNC zeigt. Dazu zählen unter anderem ein kardiales Myxom, ein psammomatöses melanotisches Schwannom, eine Akromegalie aufgrund eines GH-produzierenden Adenoms oder die primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasie.⁽¹⁵⁾

Da über 80% der CNC-PatientInnen Hautveränderungen zeigen, haben diese einen hohen diagnostischen Wert. Durch ihr frühes Erscheinen im Leben und ihre leichte Erkennbarkeit sind sie für einen Dermatologen/eine Dermatologin ein unmittelbarer Hinweis darauf, der zugrundeliegenden Pathologie nachzugehen. Betrachtet man die mit dem CNC einhergehenden Hauterscheinungen, so sind kutane bzw. mukosale Myxome, eine fleckige Hautpigmentierung an typischer Stelle (Lippen, Konjunktiven, innerer und äußerer Augenwinkel, Genitalschleimhaut) und (multiple) blaue Nävi bzw. ein epitheloide blauer Nävus als Hauptsymptome des CNC anzusehen. Der epitheloide blaue Nävus ist nicht pathognomonisch für den CNC, sondern lediglich als mit diesem Syndrom assoziiert einzuschätzen.⁽¹⁵⁾

Eine erhebliche Anzahl von CNC-PatientInnen zeigt nicht die für das Syndrom charakteristischen Hauterscheinungen, sondern nur auf den Carney-Komplex hinweisende Hautveränderungen.⁽¹⁵⁾

Darunter fallen unter anderem stark ausgeprägte Sommersprossen, Café-au-lait-Flecken und multiple blaue Nävi vom gewöhnlichen Typ. Weiters können multiple Hautanhängsel oder auch Hautläsionen, wie etwa Lipome und Angiofibrome, begleitend zu einem CNC auftreten. Weitere auf den CNC hinweisende Zusatzkriterien können eine Kardiomyopathie, ein Pilonidalsinus, Kolonpolypen (gewöhnlich in Verbindung mit Akromegalie), eine Hyperprolaktinämie oder eine familiäre Belastung mit Karzinomen (vor allem der Schilddrüse, des Kolons, der Ovarien oder des Pankreas) sein.⁽¹⁵⁾

Mit dem Carney-Komplex sind Mutationen auf dem Chromosom 2 in der Bande p16 bzw. auf dem Chromosom 17 in den Banden q22-24 assoziiert.⁽¹²⁾ In ungefähr 50-70% der PatientInnen mit Carney-Komplex lässt sich eine Mutation des Tumorsuppressorgens PRKAR1A finden.^(12,15) Hierbei handelt es sich um eine Untereinheit der Proteinkinase A,

die als regulatorische Untereinheit Typ 1 Alpha (PRKAR1A) bezeichnet wird. Lokalisiert ist sie auf 17q22-24.⁽¹⁵⁾ Maleszewski et al.⁽¹¹⁾ zeigten, dass es nicht nur bei CNC-PatientInnen, sondern auch bei sporadischen Myxomen zu einem Verlust der PRKAR1A-Proteinexpression kommen kann. Somit kann der Verlust der PRKAR1A-Proteinexpression nicht die Diagnose eines CNC stellen.⁽¹¹⁾

Der CNC teilt sich mit anderen Syndromen, wie etwa dem McCune-Albright-Syndrom, dem Peutz-Jeghers-Syndrom, dem Noonan-Syndrom, dem Cowden-Syndrom und dem Bannayan-Ruvalcaba-Riley-Syndrom klinische Merkmale bzw. molekulare Signalwege.⁽¹⁵⁾

1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das kardiale Myxom verdient aufgrund seiner vielseitigen klinischen Symptomatik den Titel „great imitator“. Die von Myxomen ausgelösten Symptome hängen vor allem von ihrer Größe, ihrer Beweglichkeit und von ihrer Lokalisation ab. 10-15% der kardialen Myxome werden erst durch eine Autopsie bzw. durch eine Routineuntersuchung, infolge anderer klinischer Beschwerden, diagnostiziert, da keine klinisch fassbare Symptomatik auftritt. Hauptsächlich verhalten sich kleine Neubildungen unter 40mm asymptomatisch. Das kardiale Myxom kann sich in besonders ausgeprägten Fällen auch durch akutes Herzversagen manifestieren. Im Allgemeinen können PatientInnen mit kardialem Myxom Symptome einer klassischen Trias zeigen: unspezifische Allgemeinsymptomatik, gestörte kardiale Hämodynamik aufgrund der Raumforderung bzw. Zeichen der systemischen (zerebral bzw. peripher) oder pulmonal-arteriellen Embolie.⁽⁴⁾

Obwohl diese Trias auftreten kann, überwiegt in der Mehrzahl der Fälle eines dieser Symptome.⁽¹⁶⁾

1.2.3.1 Allgemeinsymptomatik

Bei 90% aller Erkrankten tritt eine unspezifische Allgemeinsymptomatik unabhängig von Tumorlokalisierung und -größe auf. Dazu zählen körperliche Schwäche, Lethargie, Fatigue, Appetits- bzw. Gewichtsverlust, Anorexie und persistierendes, unerklärliches Fieber. Des Weiteren können Myxome auch das Entstehen einer Arthralgie, einer Myalgie, eines Gesichtsoedems, eine Hyperhidrose, nächtliche Hämoptyse, Trommelschlegelfinger und

unspezifische Hautveränderungen (Petechien, Raynaud-Phänomen, erythematösen Ausschlag) bewirken. Die Ätiologie der Allgemeinsymptomatik ist nicht hinreichend geklärt. Man nimmt an, dass es als unspezifische Konsequenz einer Embolie zu Gesichtssödem, Myalgie, Arthralgie und nächtlicher Hämoptyse kommen kann. Außerdem können Erythropoetin-produzierende Vorhofmyxome eine Erythrozytose bewirken. Eine mechanische Zerstörung der Blutzellen durch den gestörten Blutfluss im Herzen kann zu einer Thrombozytopenie oder einer hämolytischen Anämie führen. Durch die autokrine Produktion von Zytokinen kann eine entzündliche und autoimmunologische Antwort, hauptsächlich durch Interleukin 6 und Interleukin 8 mediiert, hervorgerufen werden. Nach vollständiger Resektion der Tumormasse sollte es zu einer Besserung der Allgemeinsymptomatik kommen.⁽⁴⁾

1.2.3.2 Kardiale Hämodynamik

Je nach Lokalisation des Myxoms zeigen die PatientInnen die Symptome der linksseitigen bzw. der rechtsseitigen Herzinsuffizienz. Die Linksherzinsuffizienz kann durch Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Lungenhochdruck, ein Lungenödem oder durch periphere Ödeme auffallen. Die Rechtsherzinsuffizienz kann periphere Ödeme, eine Hepatomegalie, Aszites und weitere Symptome des venösen Hochdrucks verursachen. Große gestielte Tumore neigen dazu, die Symptomatik einer Trikuspidal- bzw. Mitralklappenstenose zu imitieren. Gelegentlich kann es zu einem temporären, vollständigen Verschluss der Klappenöffnungen kommen. Dies kann zu Schwindel, intermittierenden lagebedingten Synkopen oder auch zu plötzlichem Herztod führen. Wenn Tumormassen durch den Blutstrom in die angrenzende Herzkammer geschwemmt werden, führt dies durch die Behinderung des Klappenschlusses bzw. durch Zerstörung der Klappe (z.B. durch Abriss der Chordae tendineae) zu einer Mitralklappen- oder einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die in den Ventrikeln vorkommenden Myxome sind oftmals stiellos und führen aus diesem Grund seltener zu Störungen der Hämodynamik. Sind sie jedoch sehr groß bzw. klappennah lokalisiert, so können sie die Symptomatik einer Aorten- bzw. einer Pulmonalstenose hervorrufen.⁽⁴⁾

1.2.3.3 Embolien

Embolien treten bei 30-50% der kardialen MyxompatientInnen auf. Da Myxome vor allem im linken Herzen auftreten, kommt es hauptsächlich zu systemischen Embolien (zerebral und peripher). Mit absteigender Häufigkeit treten Embolien im Gehirn und den Arteria ophthalmicae, in den unteren Extremitäten, den Viszeralarterien, den Nierenarterien, den Koronarien und der abdominalen Aorta auf. Im rechten Herz gelegene Myxome führen seltener zu einem embolischen Ereignis. Sollte es zu einer Embolie im kleinen Kreislauf kommen, so äußert sich diese durch einen pulmonalen Hypertonus bzw. einen fulminanten Verschluss einer Pulmonalarterie.⁽⁴⁾

Primäre Herztumore, die an der Aortenklappe bzw. im linken Atrium lokalisiert sind, haben das höchste Risiko aller primären Herztumore für das Setzen einer Embolie. Darüber hinaus steht das Embolierisiko des Herztumors invers zu seiner Größe. So scheint es, dass PatientInnen mit NYHA-Stadium III und IV, einer Mitralinsuffizienz, großen Tumormassen und hämodynamischen Veränderungen im Vergleich zu PatientInnen mit gering ausgeprägter kardialer Symptomatik und kleineren Tumoren ein geringeres Risiko für ein embolisches Geschehen haben.⁽¹⁷⁾

Embolien in den unteren Extremitäten können als periphere Vaskulitis mit unbekannter Ursache fehldiagnostiziert werden.⁽⁴⁾

Myxome der Mitralklappe könnten im Vergleich zu Vorhofmyxomen aufgrund der Bewegung der Segelklappen ein höheres Risiko für Embolien bergen. Ein höherer Druck im linken als im rechten Ventrikel zum Zeitpunkt der Systole scheint dazu zu führen, dass Embolien öfter vom linken Herz ausgehen.⁽¹⁸⁾ Auch die Beschaffenheit des Myxoms an sich beeinflusst das Embolie-Risiko, da polypoide Myxome im Gegensatz zu villösen oder papillären Myxomen kaum zu spontanem Zerfall neigen.⁽⁶⁾

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Grundlagen

Auch wenn sich kardiale Tumore durch kardiovaskuläre oder konstitutionelle Symptome präsentieren können, wird die Mehrzahl der kardialen Raumforderungen durch ein bildgebendes Verfahren, welches ursprünglich einer anderen Indikation diente, erkannt.⁽⁶⁾

Dias et al.⁽⁹⁾ konnten einen Abfall der Mortalität kardialer Tumore über die Zeit feststellen, da heutzutage die Verdachtsdiagnose mittels Echokardiographie ergänzt durch eine MRT-Untersuchung früh gestellt und somit Komplikationen vermieden werden können.⁽⁹⁾

1.2.4.2 Labor

Die Laborwerte können eine chronische Anämie (normochrom, hyperchrom oder hämolytisch) und erhöhte Entzündungsparameter, wie etwa eine Leukozytose und elevierte Immunoglobulinwerte, im Serum zeigen. Weiters kann es zu einer Polyzythämie bzw. Erythrozytose kommen.⁽⁴⁾ Auch eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit bzw. ein Anstieg des C-reaktiven Proteins sind möglich.^(4,18)

Weniger häufig kommt es zu einer Leukozytose, einer Zyanose oder zum Auftreten von ANAs bzw. Antiphospholipid-Autoantikörpern. In diesem Zusammenhang kann sich eine Thrombozytopenie bis hin zu einer disseminierten intravasalen Koagulation entwickeln.⁽⁴⁾

Aufgrund dieser Laborveränderungen kann es zu einer Fehldiagnose des Myxoms kommen: Die erhöhten Entzündungsparameter können einer Infektion (infektiöse Endokarditis, rheumatische Herzkrankheit), die immunologischen Veränderungen einer immunologischen Erkrankung (Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, Kollagenosen) oder einer okkulten malignen Erkrankung zugeschrieben werden.⁽⁴⁾

1.2.4.3 Thorax-Röntgen

Maligne Herztumore können eine Vergrößerung des Herzens hervorrufen. Eine pulmonale und zentralvenöse Stauung, ein interstitielles bzw. alveoläres Lungenödem oder Pleuraergüsse können ebenfalls im Thorax-Röntgen sichtbar werden.⁽¹⁹⁾

Weiters kann es bei malignen kardialen Tumoren zu einem begleitenden Perikarderguss kommen.^(19,20)

1.2.4.4 Echokardiographie

Es handelt sich bei der Echokardiographie aufgrund der geringen Kosten, der weit verbreiteten Verfügbarkeit und der Nicht-Invasivität um eine ideale initiale Bildgebung bei kardialen Neoplasien.⁽⁶⁾

Es wird zwischen der transthorakalen Echokardiografie (TTE) und der transösophagealen Echokardiografie (TEE) unterschieden. Bei der TTE handelt es sich um eine stark von der Untersucherin/dem Untersucher bzw. dem Habitus der Patientin/des Patienten abhängigen Untersuchungsmethode. Auch ist es aufgrund des etwas eingeschränkten Sichtfeldes nicht möglich, eine vollständige Beurteilung der Tumormasse durchzuführen.⁽²⁰⁾

Initial durch die TTE gestellte Verdachtsdiagnosen können durch die TEE ergänzt werden. Durch die TEE kann eine detailreichere Beurteilung von Neubildungen der Atrien, den Klappen nahestehenden Tumoren bzw. kleiner Tumore (<1cm) erfolgen.⁽²⁰⁾

TTE und TEE liefern die Information über die Lage, die Größe und das Erscheinungsbild der Neoplasie.⁽¹⁰⁾

Maligne Tumore sind in der Echokardiografie durch ihr invasives Wachstum und ihre zusätzlich ausgeprägte konstitutionelle Symptomatik geprägt.⁽¹⁷⁾

Wenn eine linksseitige atriale Raumforderung mit dem für kardiale Myxome typischen echokardiografischen Erscheinungsbild besteht, kann auf eine MRT- bzw. CT-Untersuchung verzichtet werden.⁽⁶⁾

1.2.4.5 Computertomographie

Der Einsatz der Computertomographie beruht auf einer besseren örtlichen Auflösung des Herztumors als in der Magnetresonanztomographie, sowie einer Aussage über die Vaskularität und die Kalzifizierung der Tumormasse. Aufgrund ihrer gelatinösen Konsistenz kommt es zu einer heterogenen geringen Dämpfung im CT.⁽⁶⁾

1.2.4.6 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie zur Diagnosestellung von Herztumoren zeichnet sich durch ein Fehlen von radioaktiver Strahlung, einer besseren übergreifenden Gewebscharakterisierung und der Bereitstellung von Information über die Vaskularität aus. Kardiale Myxome zeigen in T2-gewichteten Bildern eine deutliche Zunahme in der Signalintensität. Hämosiderinablagerungen in den Myxomen können jedoch zu einer verringerten Signalintensität führen. Aufgrund von Nekrosen kann es zu heterogenen Kontrastverstärkungen kommen.⁽⁶⁾

1.2.4.7 Koronarangiographie

Vor der Möglichkeit der Untersuchung auf ein kardiales Myxom mittels TTE, TEE bzw. der MRT hatte die Koronarangiographie eine Bedeutung in der Diagnostik des kardialen Myxoms.^(17,18)

Heutzutage hat die Koronarangiographie nach wie vor eine Bedeutung in der Operationsplanung - denn sollten Faktoren vorliegen, die eine koronare Herzkrankheit begünstigen, ist es ratsam, vor der anstehenden Herzoperation mittels Koronarangiographie bzw. CT-Koronarangiographie die eventuellen Stenosen der Herzkranzgefäße darzustellen. Folglich sind diese Stenosen zeitgleich mit der Resektion des Herztumors chirurgisch zu sanieren.⁽⁵⁾

Weiters kann die Koronarangiographie bei PatientInnen über dem 40. Lebensjahr angeraten werden.⁽¹²⁾

1.2.5 Behandlung

Es sollte zur Vermeidung möglicher Komplikationen sowohl bei malignen als auch benignen kardialen Tumoren eine rasche operative Behandlung durchgeführt werden.⁽⁵⁾

Es gibt bei der Therapie von malignen kardialen Tumoren kein festgelegtes Therapiekonzept, da wegen der geringen Prävalenz eine Implementierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens noch nicht stattgefunden hat. Weiters wird die Therapie maligner Herztumore dadurch erschwert, dass sie oftmals nicht zur Gänze entfernt werden können.⁽¹⁹⁾ Das Ziel ist die komplette Resektion der malignen Tumormasse mit danach folgender Chemo- bzw. Radiotherapie. Lediglich das im Herz lokalisierte Lymphom ist hiervon ausgenommen.⁽⁵⁾

1.2.5.1 Standard- Operationstechnik

Bei benignen Tumoren des Herzens, insbesondere bei Myxomen, ist die simple Resektion der Tumormasse indiziert.⁽⁵⁾ Über eine extrakorporale Zirkulation und in moderater Hypothermie kann die Operation des Myxoms durchgeführt werden. Der

Operationszugang findet meistens über eine mediane Sternotomie statt, kann aber auch über eine links- bzw. rechtsseitige Thorakotomie erfolgen.⁽¹⁸⁾ Bei dem Anschluss der Patientin/des Patienten an die Herzlungenmaschine muss man größte Vorsicht walten lassen, um ein Auseinanderbrechen der Tumormassen zu vermeiden.⁽⁵⁾ Die Resektion des Myxoms kann in den meisten Fällen über eine Atriotomie erfolgen. Der chirurgische Zugang variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation des Myxoms.⁽¹⁸⁾ Die Tumormasse und ihre Ansatzstelle sollten in toto exzidiert und alle Herzkammern auf weitere Tumore überprüft werden.⁽⁵⁾ Es muss auf eine vollständige Entfernung des Tumors inklusive einer ihn umgebenden Endokard-Manschette geachtet werden. Der durch die Entfernung des Myxoms entstandene Defekt kann über eine direkte Naht oder über einen „Patch“ geschlossen werden. Wenn das Myxom seinen Ursprung auf einer Segelklappe hat, ist es gelegentlich nötig im Zuge der Myxom-Operation eine Valvuloplastie oder einen Herzklappenersatz vorzunehmen. So kann die Resektion des Myxoms auch als kombinierter Eingriff, z.B. bei koronarer Gefäßkrankheit oder einem Mitralklappenvitium, durchgeführt werden.⁽¹⁸⁾

Bei der Myxom-Exstirpation handelt es sich um einen, bis auf das Risiko des Herz-Lungen-Bypasses, komplikationsarmen Eingriff.⁽⁵⁾

1.2.5.2 Minimal-invasive Chirurgie (MIC)

Das kardiale Myxom kann wie andere gutartige Herztumore minimalinvasiv über eine rechtsseitige Minithorakotomie operiert werden. Die minimalinvasive Resektion von gutartigen Herztumoren führt zu einem guten funktionellen und einem vorteilhaften kosmetischen Ergebnis.⁽²¹⁾ Bossert et al.⁽²¹⁾ beschreiben hingegen eine verkürzte Operationsdauer, eine verkürzte kardiopulmonale Bypass-Zeit als auch eine verkürzte Aortic-Crossclamp-Zeit bei konventionellen Myxomresektionen im Vergleich zu MIC-Resektionen von Herztumoren. Allerdings war bei den MIC-Resektionen die primäre mittlere Intubationszeit geringer.⁽²¹⁾

1.2.6 Postoperative Komplikationen

Bei der Behandlung von Herztumoren können als postoperative Komplikationen Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA), Pneumonie, Lungenembolie, Wundinfektion, eine Nieren- bzw. eine respiratorische Insuffizienz auftreten.⁽¹⁷⁾

Des Weiteren können die PatientInnen ein Postperikardiotomiesyndrom, eine Schrittmacher-pflichtige Bradykardie, einen Perikarderguss, einen Pneumothorax, Vorhofflattern und -flimmern erleiden.⁽¹⁸⁾ Bei Perek et al.⁽¹⁶⁾ war die häufigste postoperative Komplikation nach Myxomresektion eine Arrhythmie des Herzens, wobei es hauptsächlich zu Vorhofflimmern bzw. supraventrikulären Extrasystolen kam.⁽¹⁶⁾

1.2.6.1 Postoperatives Management

Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern wird laut aktuellem Update (2012) der 2010 herausgegebenen ESC Guidelines zum Management von Vorhofflimmern⁽²²⁾ eine antithrombotische Therapie für alle PatientInnen mit Vorhofflimmern vorgeschlagen, um ein thrombembolisches Ereignis zu verhindern. Lediglich PatientInnen mit Kontraindikationen oder geringem Risiko, also unter 65 Jahren und mit „lone AF“, sind davon ausgenommen (Klasse I-Empfehlung, Evidenzlevel A).⁽²²⁾

Nach mechanischem Klappenersatz ist eine lebenslange orale Antikoagulation dieser PatientInnen indiziert (Klasse I-Empfehlung, Evidenzlevel B).⁽²³⁾

Falls anstatt eines mechanischen Herzklappenersatzes ein biologischer Ersatz gewählt wird, so sollte bei biologischen Herzklappen in Mitral- oder Trikuspidalposition eine dreimonatige orale Antikoagulation durchgeführt werden (Klasse IIa-Empfehlung, Evidenzlevel C). Bei biologischen Aortenklappen kann für die ersten 3 Monate eine orale Antikoagulation angedacht werden (Klasse IIb-Empfehlung, Evidenzlevel C).⁽²³⁾

1.2.7 Prognose

Das Risiko eines Rezidivs sollte von der behandelnden Herzchirurgin/vom behandelnden Herzchirurgen durch die Entfernung des an das Myxom angrenzenden Endokards bzw. durch einen ausreichend gewählten Sicherheitsabstand minimiert werden. Weiters sollte

während der Operation darauf geachtet werden, das kardiale Myxom ohne Ablösung von Tumorbestandteilen vollständig zu entfernen. Ein Rezidiv birgt nicht nur die Risiken der klinischen Manifestation des Myxomrezidivs, sondern geht auch mit dem Risiko eines erhöhten Leidensdruckes für PatientInnen infolge einer erschwerten Reoperation einher.⁽¹⁰⁾ Die kumulative Inzidenz eines Myxomrezidivs liegt bei 13%. Bei sporadischen Myxomen liegt das Risiko des Rezidivs bei annähernd 3%, bei familiären Myxomen bei 22%. Es kann vor allem in den ersten 4 Jahren nach der Operation zu einem Rezidiv kommen, danach ist das Risiko für ein Tumorrezidiv gering. Aus diesem Grund sollten PatientInnen, insbesondere jüngeren Alters, halbjährlich für 4 Jahre durch Echokardiographie überwacht werden. Da Rezidive häufig an der Resektionsstelle des resezierten Myxoms lokalisiert sind, ist besonders dieser Bereich genau zu kontrollieren.⁽⁸⁾

Benigne kardiale Tumore haben bei operativer Entfernung in allen Altersgruppen eine exzellente Prognose, da es sehr selten zu einem Rezidiv kommt. Im Gegensatz dazu haben maligne kardiale Tumore eine schlechte Prognose.⁽⁵⁾

ElBardissi et al.⁽¹⁷⁾ sind der Auffassung, dass es zu einem vergleichbaren Kurz- und Langzeitüberleben zwischen PatientInnen, welche eine präoperativen Embolie erlitten hatten und prompt chirurgisch versorgt worden sind, und PatientInnen, welche aufgrund einer anderen Indikation operiert werden mussten, kommen kann.⁽¹⁷⁾

PatientInnen mit kardialem Myxom weisen kein signifikant anderes Überleben im Vergleich mit der Standardbevölkerung auf.⁽⁸⁾

1.2.8 Differentialdiagnose

Bei Raumforderungen im Vorhof handelt es sich in erster Linie entweder um Tumore, Vegetationen oder Thromben.⁽²⁴⁾

1.2.8.1 Tumore (Papilläres Fibroelastom)

Ähnlich dem kardialen Myxom zeigt auch das papilläre Fibroelastom ein hohes Risiko für Embolien.⁽¹⁷⁾ Bei Tumoren der Vorhöfe handelt es sich hauptsächlich um Myxome,

wohingegen sich Neubildungen im Bereich der Herzklappen überwiegend als papilläre Fibroelastome herausstellen. Bei diesen handelt es sich um den am häufigsten unterdiagnostizierten Herztumor.⁽⁸⁾

1.2.8.2 Vegetationen

Als Differentialdiagnose für eine atriale Raumforderung kommen auch Vegetationen in Betracht, welche jedoch typischerweise an einem Klappensegel befestigt sind.⁽²⁴⁾

Obwohl das Klappenendokard normalerweise resistent gegenüber einer Kolonisierung oder einer Infektion durch zirkulierende Bakterien ist, können Schädigungen im Bereich der Klappensegel bestimmten Pathogenen als Ansatzstelle dienen, was in Folge dessen eine infektiöse Endokarditis verursachen kann. Dadurch können im Bereich der Herzklappen infektiöse Vegetationen, in welchen die Erreger überleben, entstehen. Am häufigsten sind Streptokokken, Enterokokken und Staphylokokken für die infektiöse Endokarditis verantwortlich. Darüber hinaus können auch seltenere Erreger, wie etwa Bartonella, Chlamydien oder Pilze, für die infektiöse Endokarditis verantwortlich sein.⁽²⁵⁾

Die Diagnostik von Vegetationen in der Echokardiographie kann bei vorbestehenden beträchtlichen Veränderungen, wie etwa künstlichen Herzklappen, einem Mitralklappenprolaps bzw. bei erworbenen Verkalkungen Schwierigkeiten bereiten. Darüber hinaus kann es auch bei sehr kleinen Vegetationen (<2mm) und bereits embolisierten Vegetationen zu einer erschwerten Diagnosestellung kommen.⁽²⁵⁾

Eine Libman-Sacks-Endokarditis im Zuge eines systemischen Lupus erythematodes oder eine Endokarditis marantica können ein den Vegetationen ähnliches Erscheinungsbild in der Echokardiographie zeigen.⁽²⁵⁾

1.2.8.3 Thromben

Thromben der Vorhöfe sind häufiger im rechten als im linken Atrium anzutreffen. Linksseitige Thromben finden sich vor allem im Herzohr, können jedoch auch im Hauptlumen des linken Atriums gefunden werden. Thromben können manchmal gestielt bzw. seltener in einem persistierenden Foramen ovale eingeschlossen sein, wodurch sie mit einem Myxom verwechselt werden können. Thromben erfordern keine chirurgische

Resektion, sondern eine Gabe von Antikoagulantien und eine Untersuchung auf Hyperkoagulabilität.⁽²⁴⁾

PatientInnen mit systemischem Lupus erythematoses und Antiphospholipid-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung von intrakardialen Thromben.⁽²⁶⁾ Khalid et al.⁽²⁴⁾ berichten allerdings von einer Patientin mit systemischen Lupus erythematoses, bei der es auch ohne ein Antiphospholipid-Syndrom zur Bildung eines linksatrialen Thrombus kam.⁽²⁴⁾

1.3 P-Wellen-Variabilität im Elektrokardiogramm

Bei der p-wave dispersion (P-Wellen-Variabilität) handelt es sich um einen Parameter der nichtinvasiven Elektrokardiografie. Sie wird durch den Abzug der minimalen P-Wellen-Dauer von der maximal andauernden P-Welle aus einem Mehrkanal-Oberflächen EKG bei einem einzelnen Schlag während bestehendem Sinusrhythmus berechnet.^(1,27) Siehe **Abbildung 5**.

Die minimale Anzahl der für die Berechnung der P-Wellen-Variabilität notwendigen, vollständig darstellbaren P-Wellen (P-Wellen-Beginn und -Ende), schwankt zwischen 8-9 Ableitungen (von 12).⁽²⁾ Jedoch gibt es Studien, welche auch mit weniger Ableitungen die P-Wellen-Dauer bestimmten⁽²⁾ bzw. Studien, die als ein Einschlusskriterium darstellbare P-Wellen in mindestens 10 Ableitungen definierten⁽²⁸⁾.

Es wird zwischen der manuellen Berechnung und der digitalen Auswertung der Elektrokardiogramme unterschieden. Eine manuelle Auswertung der EKGs erfordert eine Schreibgeschwindigkeit von 50ms, eine Erhöhung der Spannung von 1 auf 2 mV/cm und eine vergrößerte Darstellung derselben. Jedoch erreicht die manuelle Messung nicht dieselbe Präzision wie die digitale Auswertung bei der Beurteilung der EKGs. Entscheidend für die Zuverlässigkeit der Messmethode ist die genaue Festlegung des Beginns bzw. des Endes der P-Wellen.⁽²⁾

Erhöhte arterielle Blutdruckwerte, metabolischer Stress und Ischämie führen im Myokard zu einer Entzündung, Fibrosierung und in Folge zu einer verlangsamten Erregungsausbreitung und inhomogener Erregungsrückbildung. Diese Umbaumechanismen können zu Vorhofflimmern führen und sollen sowohl eine verlängerte P-Wellen-Dauer als auch eine verlängerte P-Wellen-Variabilität (Pd) hervorrufen. Dadurch wäre es möglich, rezidivierendes Vorhofflimmern vorherzusagen. Aber längere P-Wellen-Werte

treten nicht nur bei PatientInnen mit wiederkehrendem Vorhofflimmern auf, sondern sind auch mit einem erhöhten Risiko für das Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert.⁽²⁾ Dilaveris et al.⁽²⁸⁾ konnten in einer univariaten linearen Regressionsanalyse zeigen, dass die P-Wellen-Variabilität ein signifikanter Marker für ein rezidivierendes Vorhofflimmern war. In der multivariaten linearen Regressionsanalyse konnten das Alter bzw. die maximale P-Wellen-Dauer, jedoch nicht die P-Wellen-Variabilität, als ein signifikanter unabhängiger Marker von rezidivierenden Vorhofflimmerepisoden festgestellt werden.⁽²⁸⁾

1.3.1 Änderungen der P-Wellen-Variabilität

Studien an PatientInnen im höheren Alter beschrieben eine verlängerte P-Wellen-Dauer. Allerdings wurde in diesen Studien nicht gezeigt, ob die verlängerten P-Wellen-Werte durch die im Alter zunehmenden Komorbiditäten hervorgerufen wurden, oder eine mit dem Alter einhergehende Veränderung an sich bestand.⁽²⁾ Es scheint, dass höheres Alter auch ein Risikofaktor für das Neuauftreten von Vorhofflimmern ist. Die Prävalenz für Vorhofflimmern ist in älteren PatientInnengruppen erhöht.⁽²⁹⁾

Weiters wurde in Studien gezeigt, dass nicht eingestellter Bluthochdruck, Diabetes und Fettleibigkeit zu einer Erhöhung sowohl der maximalen P-Wellen-Dauer als auch der Pd führen. Gleichzeitig wurde auch eine Abnahme der P-Wellen-Variabilität nach Gewichtsabnahme bzw. nach Durchführung einer bariatrischen Operation festgestellt.⁽²⁾ Duru et al.⁽³⁰⁾ stellten fest, dass es eine klare Korrelation zwischen der Abnahme der P-Wellen-Variabilität und dem Prozentsatz der Gewichtsabnahme gibt.⁽³⁰⁾ Im Gegensatz dazu ergab eine Metaanalyse von Nussinovitch⁽¹⁾, dass eine signifikant negative Assoziation zwischen dem BMI und der Pd besteht. Allerdings hatte kein PatientInnenkollektiv von den in der Metaanalyse ausgewerteten Studien einen durchschnittlichen BMI von über 28 kg/m².⁽¹⁾

Weiters konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den P-Wellen-Werten gefunden werden.⁽¹⁾

PatientInnen mit diastolischer Dysfunktion, einem Ostium secundum-Vorhofseptumdefekt oder einer Aortenstenose zeigten im Vergleich mit Kontrollgruppen verlängerte P-Wellen-Werte. Bei PatientInnen nach Koronarintervention, nach Ballon-Valvuloplastie der

Mitralklappe (bei Mitralstenose) oder nach Verschluss des Vorhofseptumdefekts wurde postoperativ eine Abnahme der P-Wellen-Werte festgestellt.⁽²⁾

Bei Kindern (6-18 Jahre) mit einem primären Mitralklappenprolaps wurde von Babaoglu et al.⁽³¹⁾ eine signifikant verlängerte Pd im Vergleich zu einem gleichaltrigen, gesunden Kollektiv gefunden. Bei den Mitralklappenprolaps-Kindern bestand keine signifikante Änderung der P-Wellen-Variabilität zwischen symptomatischen bzw. asymptomatischen Kindern. Auch zwischen Mitralklappenprolaps-Kindern mit bzw. ohne Mitralinsuffizienz war kein signifikanter Unterschied in der Pd erkennbar.⁽³¹⁾

Weiters wurden auch zahlreiche nicht-kardiale Erkrankungen auf Änderungen der P-Wellen-Werte geprüft. So zeigte sich bei PatientInnen nach Hämodialyse, bei PatientInnen mit einer Hyperthyreose, bei Sklerodermie und bei rheumatoider Arthritis eine Erhöhung der P-Wellen-Variabilität. Bei schwangeren gesunden Frauen zeigte sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine verringerte minimale P-Wellen-Dauer.⁽²⁾

Dogan et al.⁽³²⁾ konnten keine signifikante Änderung der P-Wellen-Werte (Pmin, Pmax, Pd) zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen im untersuchten Kollektiv feststellen.⁽³²⁾

Des Weiteren trat eine zu einem Vergleichskollektiv verlängerte P-Wellen-Variabilität und maximale P-Wellen-Dauer auch bei PatientInnen mit zusätzlichem Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, die entweder eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie oder akzessorische Leitungsbahnen hatten, auf.⁽²⁾

Akbal et al.⁽³³⁾ zeigten, dass es keine signifikante Änderung der P-Wellen-Variabilität zwischen Rückenmarksverletzten und Gesunden gibt. Über eine multivariable lineare Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin, Nüchtern-Glukosewert und Dauer seit Rückenmarksverletzung mit der P-Wellen-Variabilität bei Rückenmarksverletzten assoziiert ist.⁽³³⁾

Auch in einem Kollektiv, in dem PatientInnen Vorhofflimmern als Folge eines Myokardinfarktes zeigten, war die P-Wellen-Variabilität erhöht.⁽²⁾

2 Material und Methoden

2.1.1 Studiendesign

Hierbei handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie anhand von Krankenakten und einem telefonischen Follow-Up mittels Fragebogen.

Für die Durchführung dieser Diplomarbeit bestand ein aufrechtes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz. Für die übernommenen Abbildungen war die Berechtigung zur Verwendung in dieser Arbeit gegeben.

2.1.2 PatientInnenkollektiv

Eingeschlossen wurden in diese Studie 101 PatientInnen, welche im Zeitraum vom 6.02.1978 bis zum 7.11.2014 an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Medizinischen Universität Graz wegen des Verdachtes auf ein kardiales Myxom operiert wurden.

Als Einschlusskriterien wurden PatientInnen mit histologisch verifiziertem kardialen Myxom, der Resektion desselben und vollendetem 18. Lebensjahr definiert. Es wurde kein Höchstalter, keine Geschlechtspräferenz und keine Begleiterkrankungen als Ausschlusskriterien festgelegt.

Von 101 PatientInnen hatten eine Patientin und ein Patient ein Rezidiv ihres Myxoms, weshalb insgesamt 103 Operationsfälle eingeschlossen wurden. Keine Patientin/kein Patient zeigte klinische Hinweise auf den Carney-Komplex.

Von 101 PatientInnen wiesen 91 in der postoperativen histologischen Aufarbeitung tatsächlich ein kardiales Myxom auf. Bei diesem Gesamtkollektiv (91 PatientInnen) wurden aus archivierten Krankenakten, sowie aus dem Krankenhausinformationssystem Medocs (KAGes / Studentenzugang) folgende PatientInnenparameter, soweit vorhanden, erhoben: Geburtsdatum, Operationsdatum, Alter bei Operation, Body-Mass-Index bei der Operation, Geschlecht, Lokalisation des Myxoms, maximale Längsausdehnung des Myxoms, In-Hospital Mortality, präoperative Events (TIA, Insult, Periphere Embolie,

NSTEMI, Herzinfarkt) und postoperative Events (TIA, Insult, Periphere Embolie, NSTEMI, Herzinfarkt).

Der BMI wurde durch die Formel $[\text{Körpergewicht (kg)}/\text{Körpergröße (m)}^2]$ ⁽³⁴⁾ berechnet.

Die Einteilung unserer PatientInnen erfolgte, wie von der WHO⁽³⁴⁾ empfohlen. Siehe **Tabelle 2**.

Kategorie	BMI
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50-24,99
Präadipositas	25,00-29,99
Adipositas Grad I	30,00-34,99
Adipositas Grad II	35,00-39,99
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 2 – Einteilung Erwachsener anhand ihres BMI⁽³⁴⁾

Für die maximale Längsausdehnung des Myxoms wurden die Daten nach Möglichkeit entweder aus dem Operationsbericht, der Echokardiografie, dem Cardiac MRT bzw. dem Cardiac CT gewonnen.

Weiters wurde bei den PatientInnen mit Telefonbefragung der zeitliche Abstand (Tage) zwischen ihrer Operation und dem Telefongespräch, bei allen lebenden PatientInnen der zeitliche Abstand (Tage) ihrer Operation zu dem letzten Eintrag in Medocs bzw. bei allen verstorbenen Patienten das zeitliche Intervall (Tage) ihrer Operation zu ihrem Tode berechnet. Diese Daten dienen zur Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier.

Das *PatientInnenkollektiv für die Telefonbefragung* setzte sich, wie in **Abbildung 3** ersichtlich, zusammen. Es wurden 10 PatientInnen ausgeschlossen, da postoperativ in der histologischen Aufarbeitung kein kardiales Myxom festgestellt werden konnte. Bei weiteren 20 PatientInnen konnten in Medocs keine aktuellen Adressdaten erhoben werden.

An die verbleibenden PatientInnen wurde eine PatientInneninformation bezüglich der telefonischen Befragung verschickt. Von jenen 71 PatientInnen waren 31 PatientInnen bereits verstorben, ihre Rufnummer nicht vergeben, niemand bereit, das Gespräch entgegenzunehmen bzw. sie nicht gewillt, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Somit konnte für 40 PatientInnen der TICS-M und ihr aktueller NYHA-Wert erhoben werden. Die Patientin und der Patient mit Myxomrezidiv waren aufgrund fehlender Zustimmung nicht im PatientInnenkollektiv der Telefonbefragung enthalten.

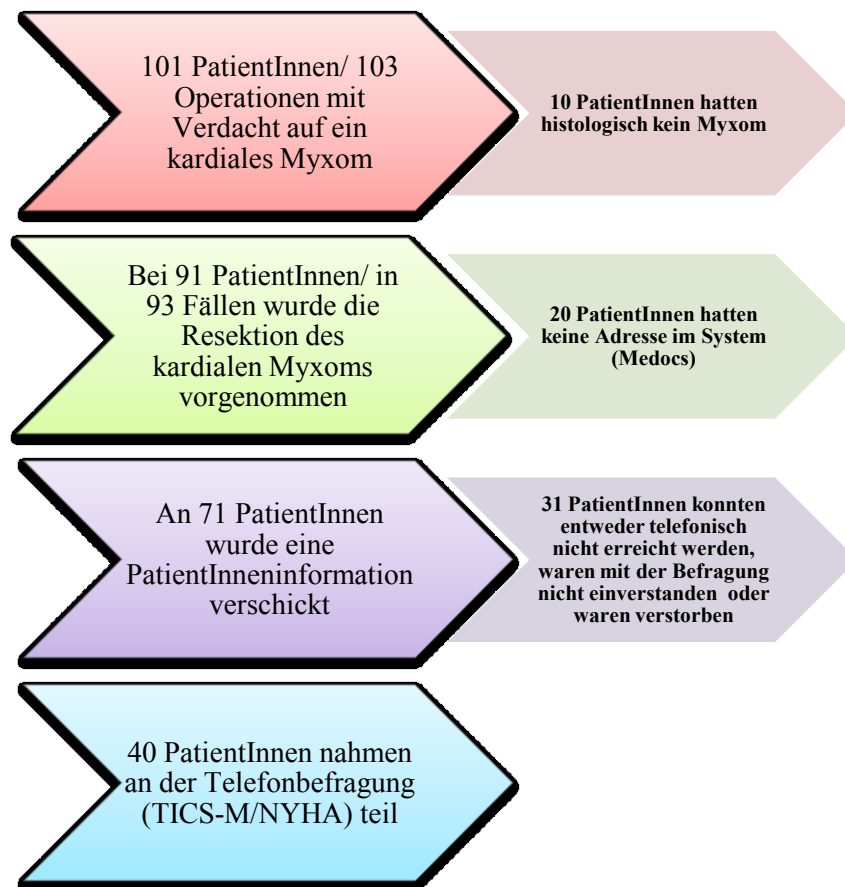


Abbildung 3 – PatientInnenkollektiv Telefonbefragung

Das PatientInnenkollektiv für die Auswertung der EKGs setzte sich, wie in **Abbildung 4** ersichtlich, folgendermaßen zusammen: Es wurden wiederum die 10 PatientInnen, bei denen in der postoperativen histologischen Aufarbeitung kein Myxomgewebe gefunden werden konnte, von der Studie ausgeschlossen.

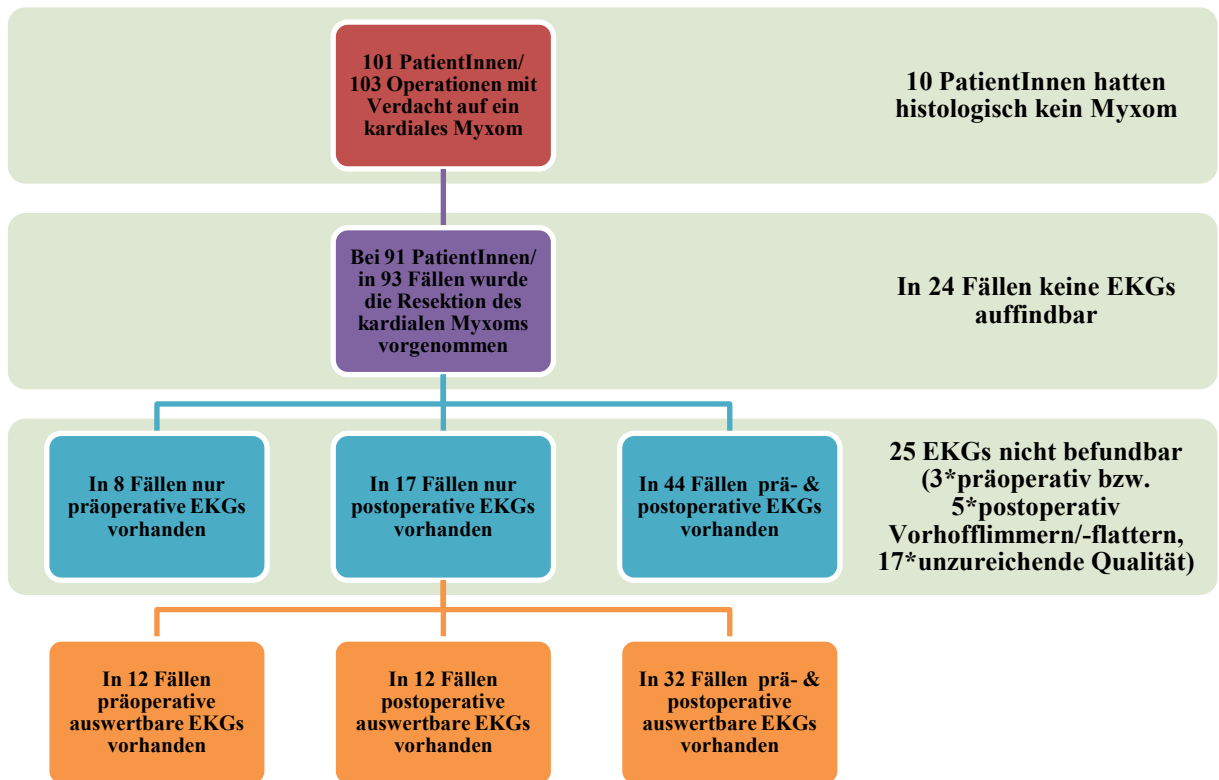


Abbildung 4 – PatientInnenkollektiv EKG-Auswertung

Von den verbliebenen 91 PatientInnen, die 93 Operationen zur Myxomexstirpation erhielten (inklusive 2 Rezidivoperationen), waren in 24 Fällen keine EKGs archiviert und deshalb für die Auswertung nicht zugänglich. Von den verbliebenen 69 Fällen bzw. 113 EKGs (8 präoperative EKGs, 17 postoperative EKGs, 44 prä- und postoperative EKGs) konnten 25 EKGs nicht befundet werden. Entweder zeigten diese EKGs Vorhofflimmern oder -flattern (präoperativ 3 EKGs bzw. postoperativ 5 EKGs), eine unzureichende Signalqualität, nicht dieselben Herzaktionen in allen 12 Ableitungen oder wurden durch Schrittmacheraktivität überlagert. Deshalb konnten lediglich in 56 Fällen (12 präoperative EKGs, 12 postoperative EKGs, 32 prä- und postoperative EKGs) die Werte erhoben werden.

2.1.3 TICS-M und NYHA

Zu Erhebung des kognitiven Zustandes der PatientInnen im Follow-Up wurde der TICS-M (telephone interview of cognitive status – 13 item modified version) in den

Telefonbefragungen angewandt. Bei diesem Test handelt es sich um einen kognitiven Funktionstest, der von Angesicht zu Angesicht oder über das Telefon erhoben werden kann. Ursprünglich wurde er für die Demenz-Überprüfung entwickelt.⁽³⁵⁾

Dazu wurde der von de Jager et al.⁽³⁵⁾ verwendete TICS-M ins Deutsche (siehe **Seite 57**) übersetzt.

2.1.3.1 Durchführung der Telefonbefragung

Mit den PatientInnen wurde im Rahmen der Telefonbefragung der TICS-M in langsamer und deutlicher Sprache durchgegangen – für jede richtige Antwort erhielt die Patientin/der Patient einen Punkt. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt bei diesem Test 39 Punkte. Wenn die Patientin/der Patient im Unterpunkt „Aufmerksamkeit/Rechenfähigkeit“ beim Subtrahieren in 7er Schritten von 100 einen Fehler beging, wurde die folgende Subtraktion als richtig beurteilt, wenn sie vom vorherigen „falschen“ Zahlenwert den Abstand 7 erreichte.

Im Laufe des Gespräches wurde auf den NYHA-Wert⁽³⁶⁾ der Patientin/des Patienten geschlossen. Siehe **Tabelle 3**.

NYHA I	„Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris“ ⁽³⁶⁾
NYHA II	„Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris“ ⁽³⁶⁾
NYHA III	„Herzerkrankung mit höhergradiger

	Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris ^{„(36)}
NYHA IV	„Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit“ ^{„(36)}

Tabelle 3 – NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz⁽³⁶⁾

2.1.4 EKG-Auswertung

Die EKGs wurden, wie in **Abbildung 4** dargestellt, erhoben, kopiert und in einem Aktenordner in alphabetischer Reihenfolge der Nachnamen abgelegt.

Für die Auswertung der EKGs wurden die P-Wellen-Dauern, wie von Nussinovitch⁽¹⁾ beschrieben, an einem Herzschlag in allen 12 Ableitungen des Oberflächen-EKGs vermessen. Die P-Wellen-Variabilität (Pd) wurde mittels Subtraktion der kürzesten P-Welle (Pmin) von der längsten P-Welle (Pmax) in Millisekunden erhoben.⁽¹⁾

Es wurde bei der Sammlung der EKGs darauf geachtet, die zur Operation nächsten prä- und postoperativen EKGs zu verwenden. Jedoch wurden aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer EKGs auch EKGs eingeschlossen, welche zum Teil Jahre vor bzw. nach der Operation angefertigt wurden.

Die manuelle Ausmessung der EKGs ohne Vergrößerung derselben erfolgte in dieser Arbeit mit Hilfe eines Standard-EKG Lineals. Aufgrund dieser Tatsache musste die Erhebung der 25mm/s EKGs in 10 [ms] Schritten und die der 50mm/s EKGs in 5 [ms] Schritten erfolgen. In **Abbildung 5** ist das Ausmessen von Pmin bzw. Pmax schematisch dargestellt.

Weiters wurden die zu dem EKG gehörende Herzfrequenz und der Blutdruck, sofern vorhanden, erhoben.

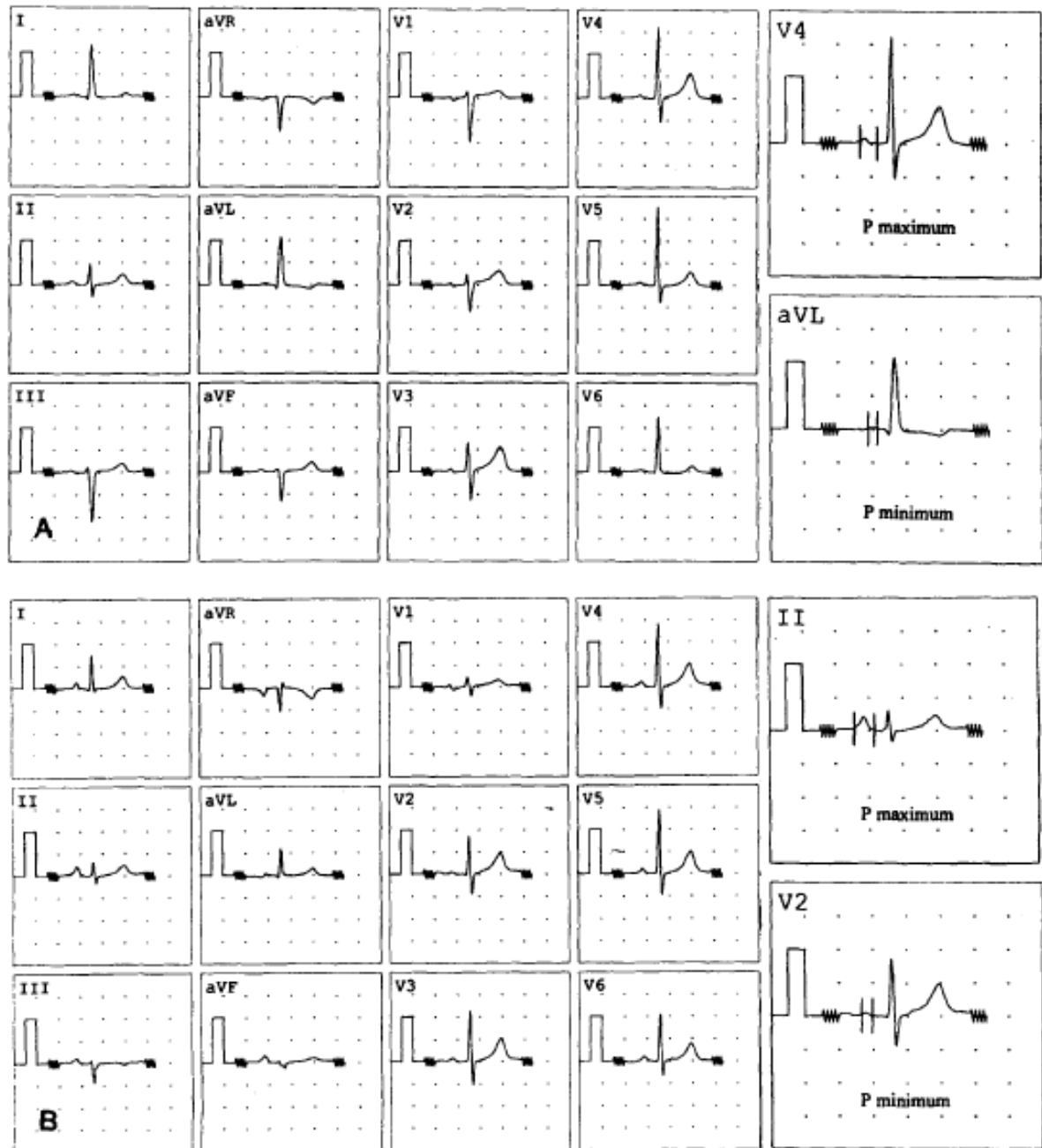


Abbildung 5 – EKG-Ausmessung (übernommen von Dilaveris et al.⁽²⁷⁾)

A. 12-Kanal-EKG einer 62-jährigen Frau mit paroxysmalen Vorhofflimmern in der Vorgeschichte. Für die maximale P-Wellen-Dauer (Pmax) und die minimale P-Wellen-Dauer (Pmin) wurden 123ms in Ableitung V4 bzw. 68ms in Ableitung aVL festgestellt. Die P-Wellen-Variabilität betrug 55ms. **B.** 12-Kanal-EKG eines 65-jährigen gesunden Mannes. Pmax und Pmin waren 128ms in Ableitung II bzw. 92ms in Ableitung V2. Die P-Wellen-Variabilität betrug 36ms.⁽²⁷⁾

2.1.5 Reproduzierbarkeit

Darüber hinaus wurden von den 88 befundbaren EKGs (siehe **Abbildung 4**) wahllos 20 Elektrokardiogramme ausgewählt und von dem Untersucher bzw. einer Studentin der Humanmedizin (9.Semester) nochmals befundet, um den „interobserver error“ und den „intraobserver error“ der Untersuchungstechnik zu erheben.

2.1.6 Statistische Analyse

Zur Speicherung der erhobenen PatientInnen Daten diente eine MS Excel 2007 Arbeitsmappe. Die statistische Auswertung erfolgte über die Software IBM SPSS Statistics 22 bzw. über MS Excel 2007.

Es wurde bei dem Geschlechtsverhältnis, dem Alter bei Operation, dem BMI bei Operation, der Myxomlokalisierung, der Myxomgröße, der In-Hospital Mortality, den kardiovaskulären Events und der Operationsverteilung über die Jahre eine deskriptive Statistik angewandt. Weiters wurde eine deskriptive Statistik bei den prä- als auch postoperativen EKG-Auswertungen, den NYHA-Stadien und den TICS-M-Ergebnissen durchgeführt.

Um eine Änderung zwischen prä- und postoperativen P-Wellen-Variabilitäten festzustellen bzw. den Inter-/Intraobserver-Error zu beurteilen, wurde jeweils ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben (nicht-parametrischer Test) durchgeführt. Zuvor wurden die Datensätze mittels Kolmogorow-Smirnow bzw. Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet.

Darüber hinaus wurde eine Kaplan-Meier Überlebenskurve erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Unser Patientenkollektiv (n=91) setzte sich aus 25 Patienten (27,47 %) und 66 Patientinnen (72,53%) zusammen. Siehe **Abbildung 6**.

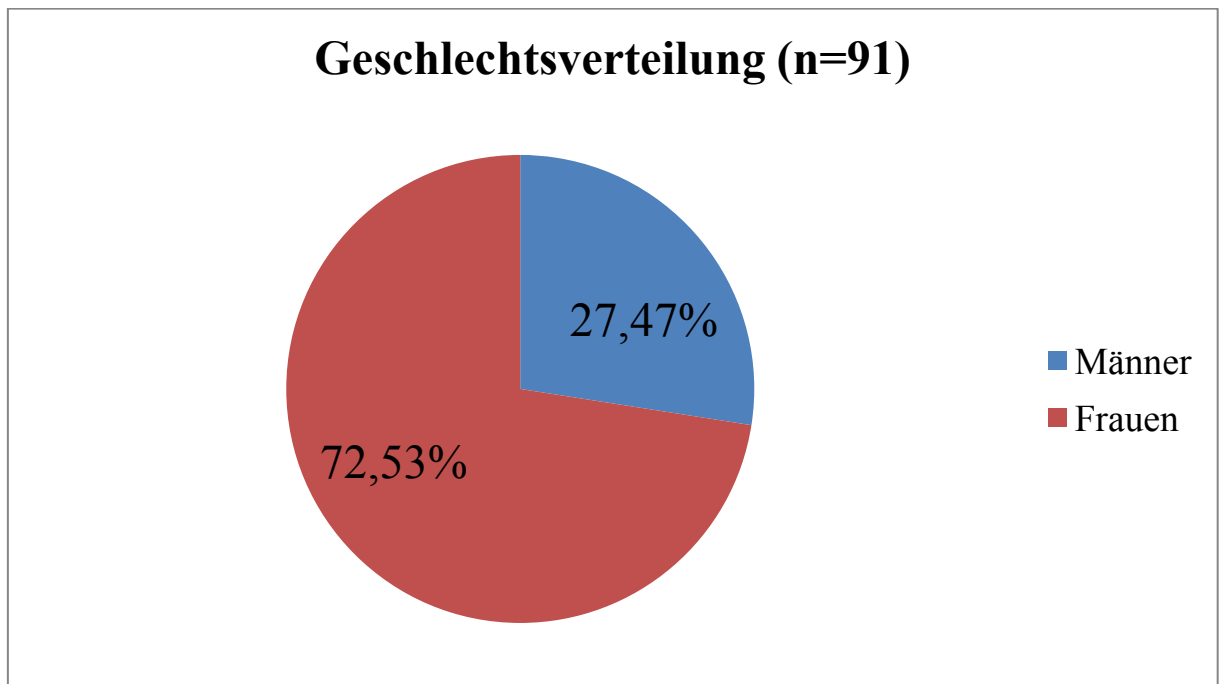


Abbildung 6 – Geschlechtsverteilung der Myxom-PatientInnen

Von 91 PatientInnen hatten ein Patient und eine Patientin (2,20%) ein Tumorrezidiv, weshalb 93 Myxomoperationen durchgeführt wurden. Die Altersverteilung unseres PatientInnenkollektivs ist in **Abbildung 7** dargestellt. Die Altersspanne erstreckte sich von 21 bis 82 Jahre. Der arithmetische Mittelwert (mean) und Standardabweichung (sd) unseres Kollektivs betragen $57,04 \pm 13,75$ Jahre. Der Median lag bei 57 Lebensjahren. Mit 27,96% waren die Gruppe der 40-49-Jährigen am häufigsten vertreten, die Gruppen der 20-29-jährigen und 80-89-jährigen PatientInnen am seltensten.

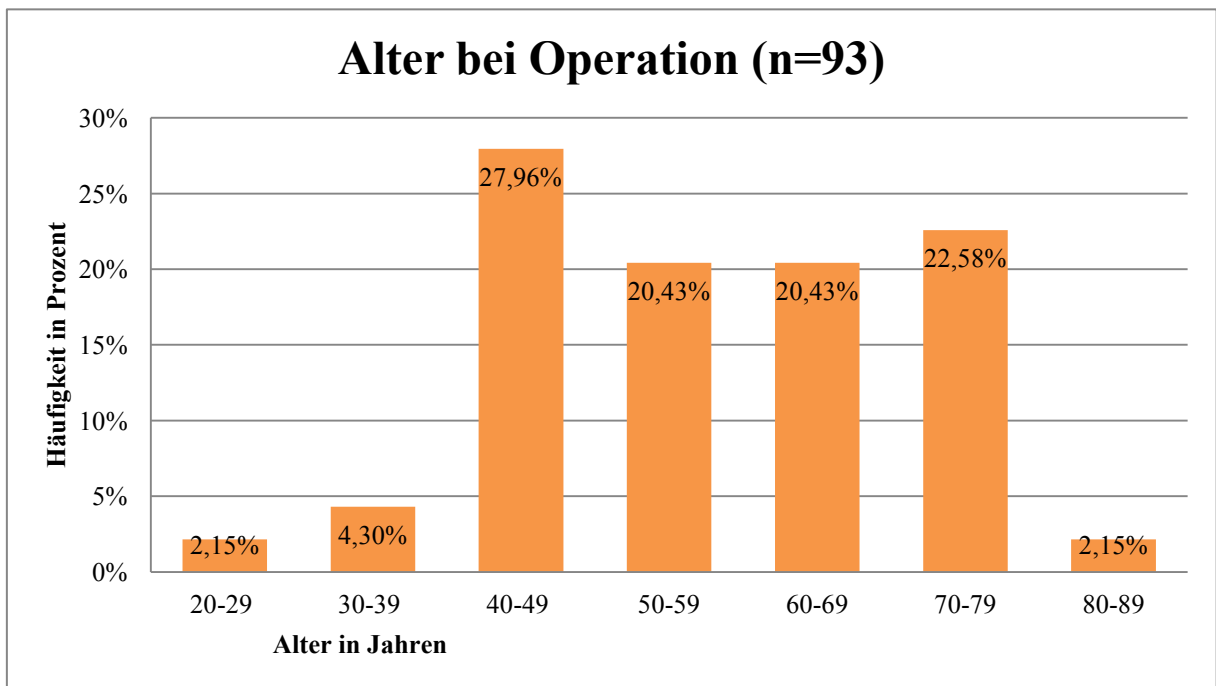


Abbildung 7 – Alter bei Myxom-Operation

Bei 74 Operationen wurde das Körpergewicht bzw. die Körpergröße der PatientInnen dokumentiert und daraus der BMI berechnet. Unter unseren PatientInnen kamen weder Untergewicht ($<18,5$) noch Adipositas Grad III (≥ 40) vor. Mit 47,3% war unter unseren PatientInnen Normalgewicht am öftesten vertreten. Der Median lag bei 25,22 [kg/m²], Mittelwert und Standardabweichung bei 26,15 ± 3,95 [kg/m²]. Siehe **Abbildung 8**.

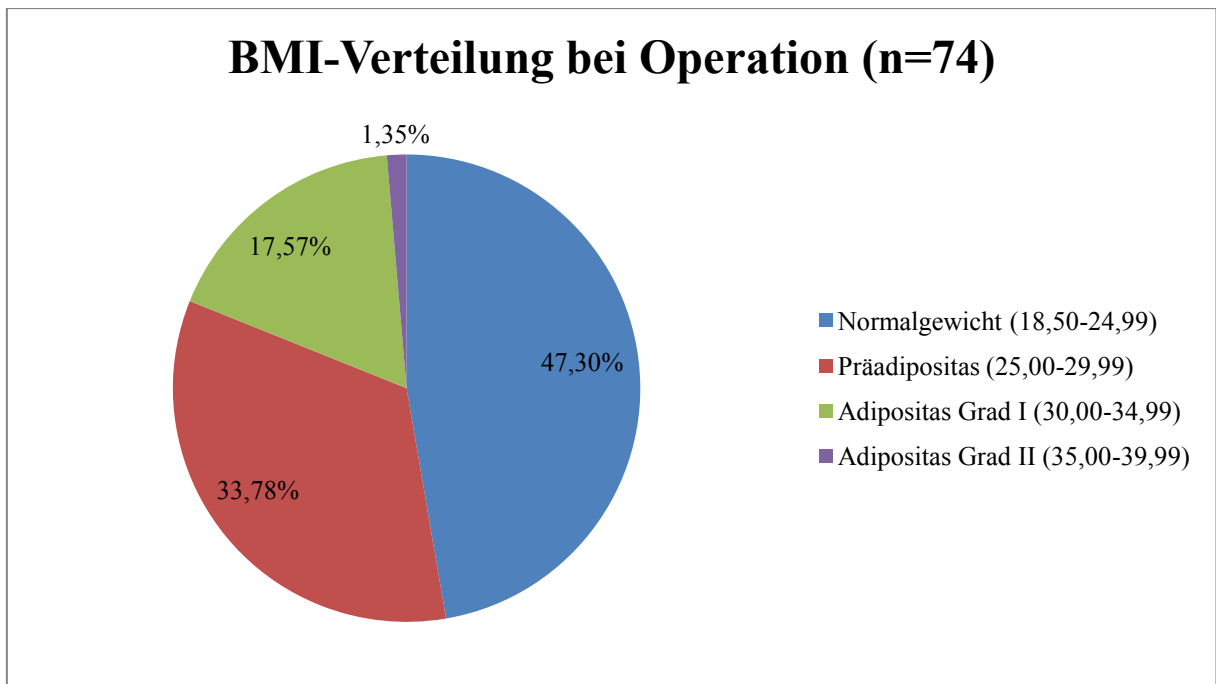


Abbildung 8 – BMI-Verteilung bei Operation

Bei 91 PatientInnen wurden in 93 Operationen insgesamt 102 Myxome entfernt. Die Myxome traten in über 95% in den Herzvorhöfen auf. Die Hauptlokalisierung von kardialen Myxomen war mit 87,25% der linke Vorhof. Es wurden keine Myxome im rechten Ventrikel, in der Pulmonalarterie bzw. an der Aortenklappe aufgefunden. Siehe **Abbildung 9**.

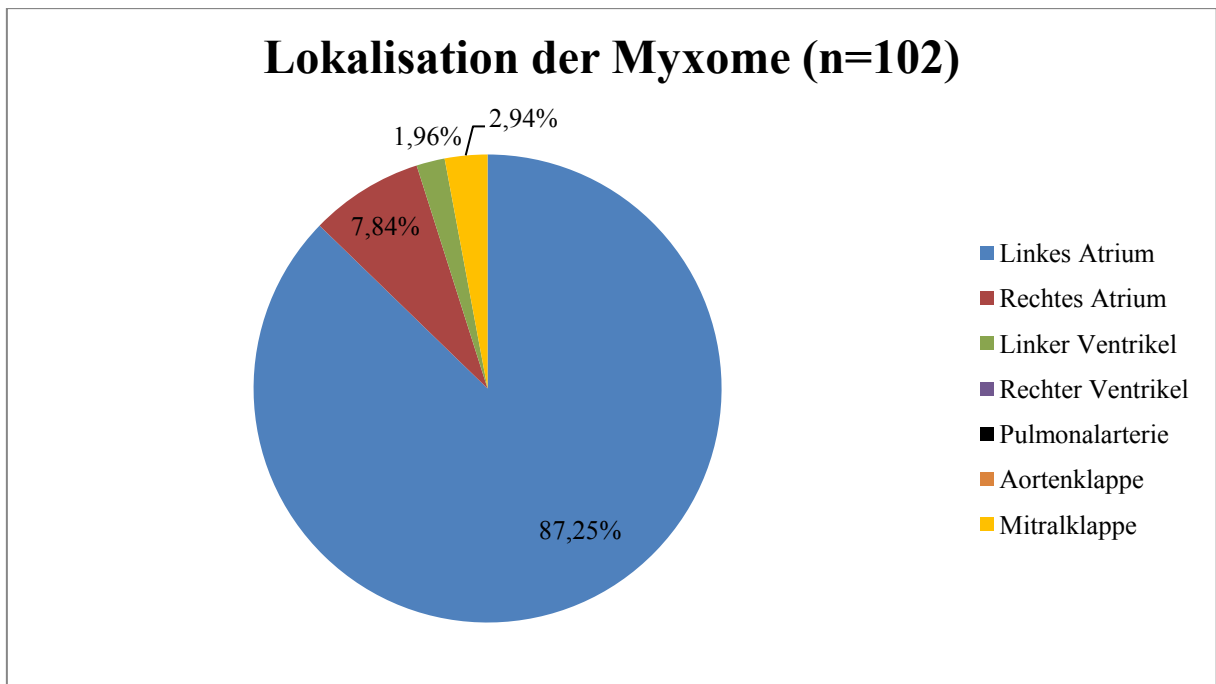


Abbildung 9 – Lokalisation der Myxome

Die Myxome wurden anhand ihrer Größe in Gruppen, siehe **Abbildung 10**, eingeteilt. Dabei wurde bei 93 Operationen jeweils das größte Myxom in seiner maximalen Längsausdehnung zur Berechnung herangezogen. In 4 Fällen waren keine Myxomgrößen dokumentiert. Die minimale Längsausdehnung betrug 1cm, die maximale Ausdehnung 15cm und der Median 4cm. Mittelwert und Standardabweichung lagen bei $4,48 \pm 2,34$ cm.

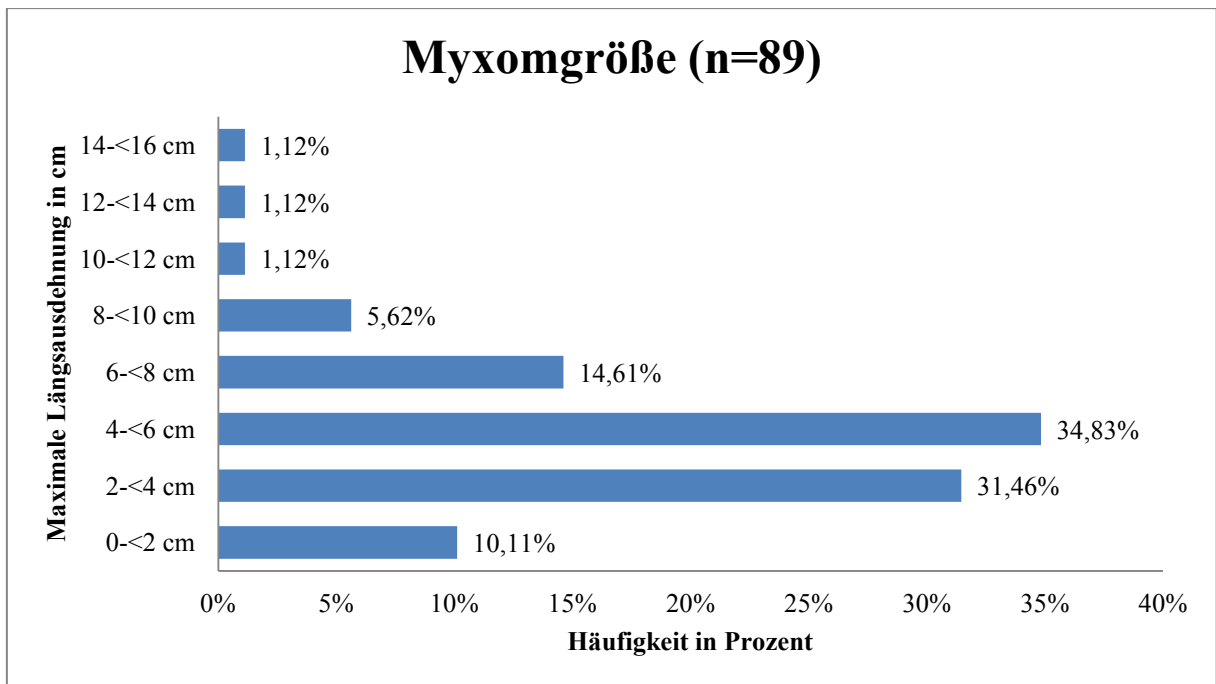


Abbildung 10 – Myxomgröße

Von unserem PatientInnenkollektiv (n=91) war bei 3 PatientInnen der Medocs-Datenzugriff gesperrt und einer Datenauswertung nicht zugänglich. 86 PatientInnen (97,73%) konnten nach Myxomexstirpation aus dem Universitätsklinikum entlassen werden, zwei Patientinnen (2,27%) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Da in diesem Kollektiv ein Patient und eine Patientin ein Rezidiv mit erneuter Operation hatten, ergibt sich bei 90 Operationen eine In-Hospital Mortality von 2,22% (2/90). Siehe **Abbildung 11**.

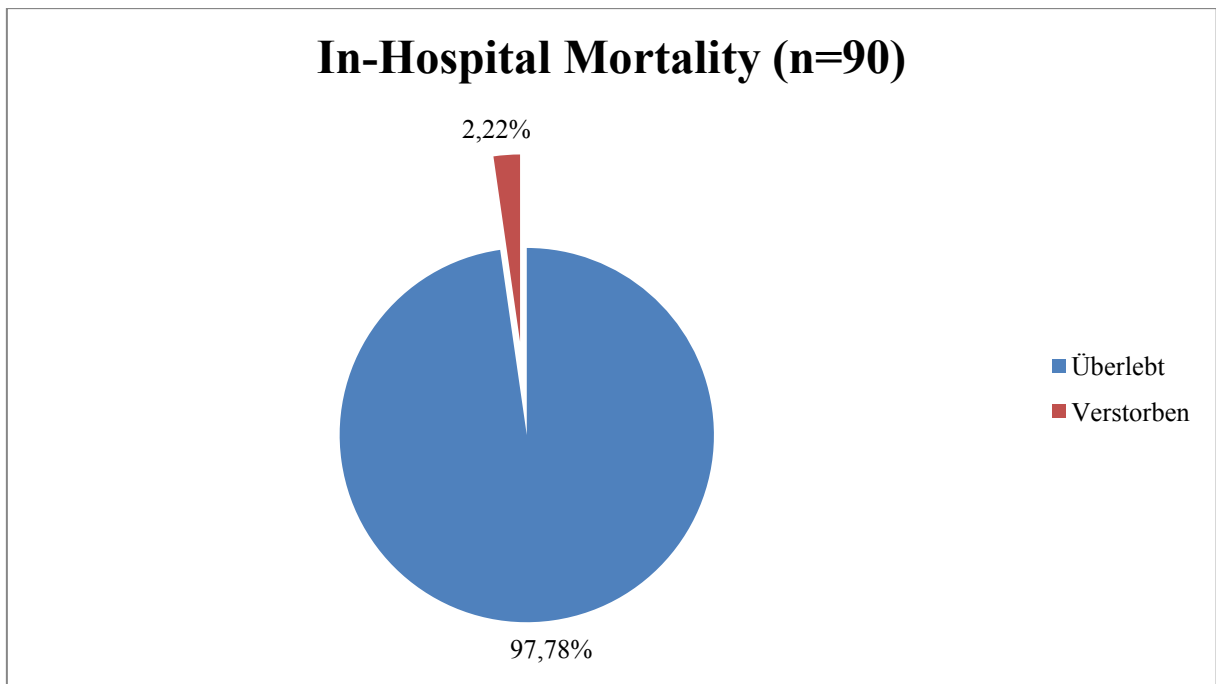


Abbildung 11 – In-Hospital Mortality

Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Ereignisse waren präoperativ die Daten von 92 PatientInnen vorhanden bzw. postoperativ die Daten von 85 PatientInnen.

Präoperativ hatten 8 PatientInnen (8,7%) eine TIA, 13 PatientInnen (14,13%) einen Insult, 8 PatientInnen (8,7%) eine periphere Embolie, 3 PatientInnen (3,26%) einen Myokardinfarkt und eine Patientin (1,09%) einen NSTEMI.

Postoperativ erlitten 3 PatientInnen (3,53%) eine TIA, 5 PatientInnen (5,88%) einen Insult, ein Patient und eine Patientin (2,35%) eine periphere Embolie, eine Patientin (1,18%) einen NSTEMI, aber kein Patient/keine Patientin einen Myokardinfarkt. Siehe **Abbildung 12**.

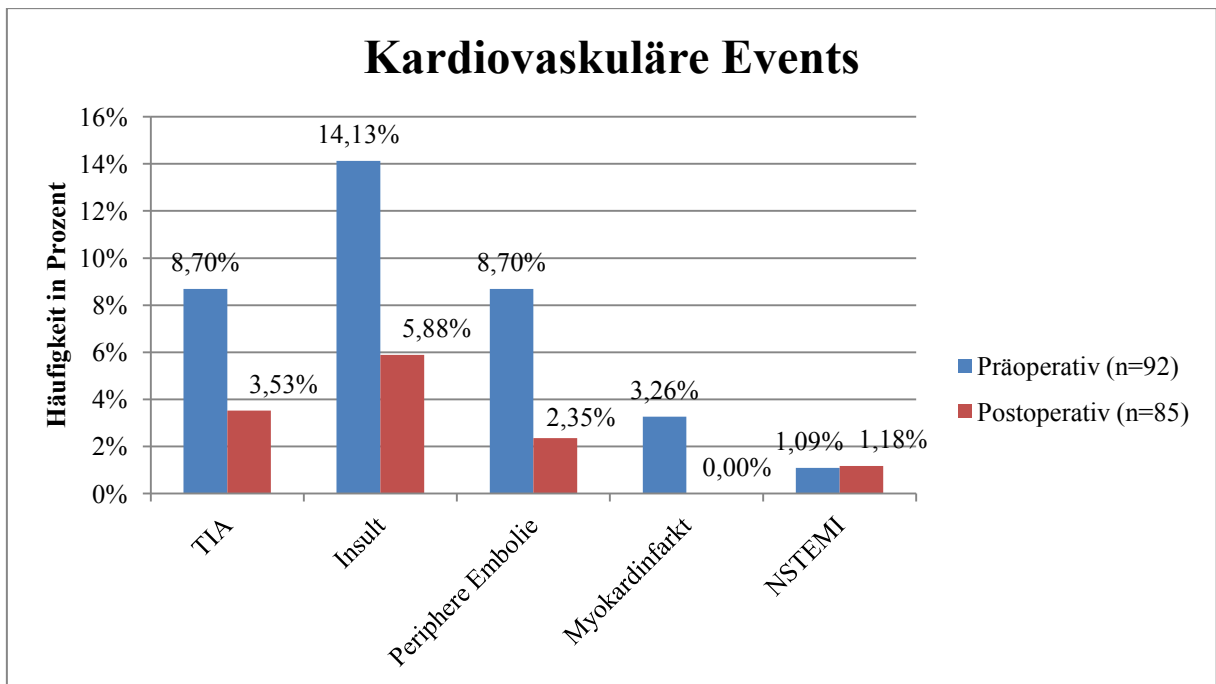


Abbildung 12 – Kardiovaskuläre Events (Präoperativ/Postoperativ)

In **Abbildung 13** sind die Operationen von kardialen Myxomen pro Jahr an der Abteilung für Herzchirurgie in Graz in den Jahren 1978-2014 aufgelistet. Im Zeitraum 1978-1996 fanden 30 Operationen (32,26%) statt, von 1996-2014 wurden 63 Operationen (67,74%) durchgeführt. Die Operationen des Jahres 1996 wurden bei dieser Berechnung zu gleichen Teilen auf die zuvor genannten Gruppen aufgeteilt, um gleiche Zeiträume zu betrachten.

Eine Patientin und ein Patient von 91 PatientInnen erlitten ein Rezidiv nach ihrer Operation, das entspricht einem Anteil von 2,20%.

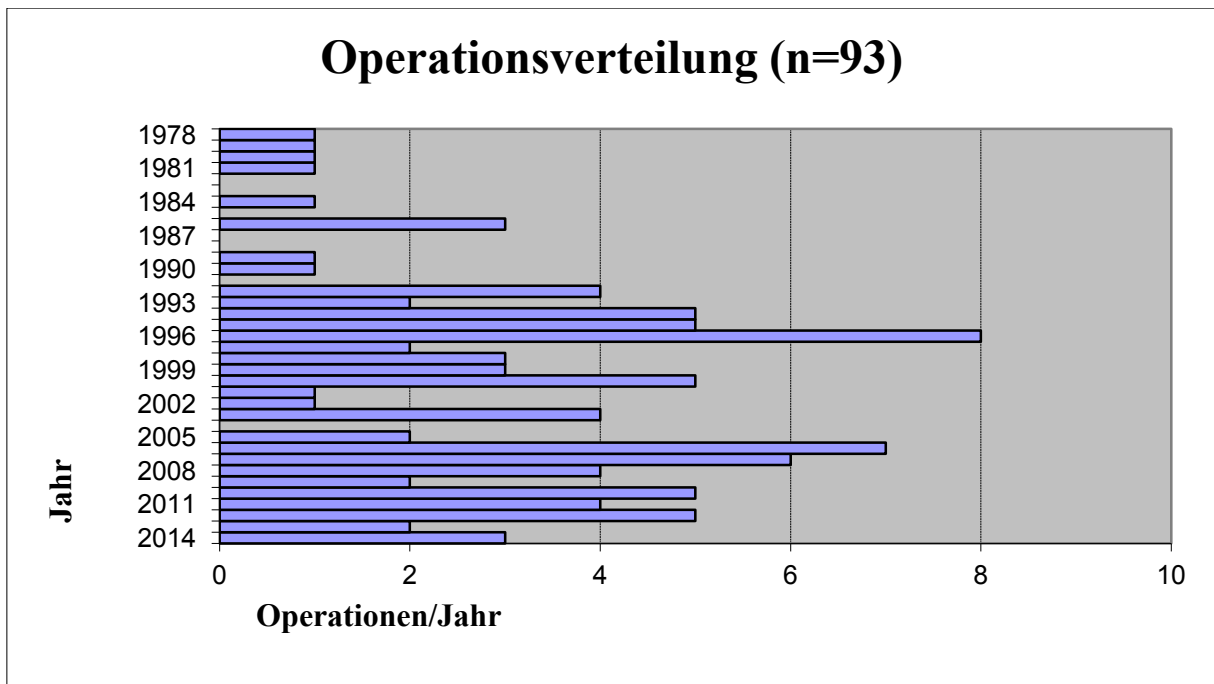


Abbildung 13 – Myxomoperationen an der Herzchirurgie Graz (1978-2014)

Um das geschätzte Überleben der PatientInnen nach der Myxom-Operation abzuschätzen und graphisch darzustellen wurde eine **Überlebenskurve nach Kaplan-Meier** erstellt. Siehe **Abbildung 14**.

Von 88 PatientInnen konnten die Zeitabstände in Tagen erhoben werden, bei 3 PatientInnen konnte nicht über Medocs auf deren Daten zugegriffen werden. Von diesen 88 PatientInnen waren 12 verstorben und bei den restlichen 76 PatientInnen handelte es sich um zensierte Daten. Bei dem Patient und der Patientin mit Myxomrezidiv wurde das Datum der Rezidiv-Operation als Startpunkt für die Berechnung des Zeitabstandes verwendet.

Bei den verstorbenen PatientInnen wurde der Zeitabstand von der Operation bis zu ihrem Tod (Tage) eingetragen. Bei den zensierten Daten wurden die Zeitabstände von der Operation bis zum Telefongespräch herangezogen (Tage) bzw. die Zeitabstände von der Operation bis zum letzten Eintrag in Medocs (Tage).

Das geschätzte mittlere Überleben betrug 23.399 ± 1.413 Jahre (SE), wobei diese Schätzung aufgrund eines Maximalüberlebens von 28.616 Jahren (zensierte Daten) limitiert ist. Das 95%-ige Konfidenzintervall hatte als untere Grenze 20.630 Jahre und als obere Grenze 26.167 Jahre. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate betrug $0,929 \pm 0,028$ (SE), die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate $0,912 \pm 0,032$ (SE), die geschätzte 10-Jahres-

Überlebensrate $0,852 \pm 0,045$ (SE), die geschätzte 20-Jahres-Überlebensrate $0,827 \pm 0,05$ (SE) und die geschätzte 25-Jahres-Überlebensrate $0,551 \pm 0,228$ (SE).

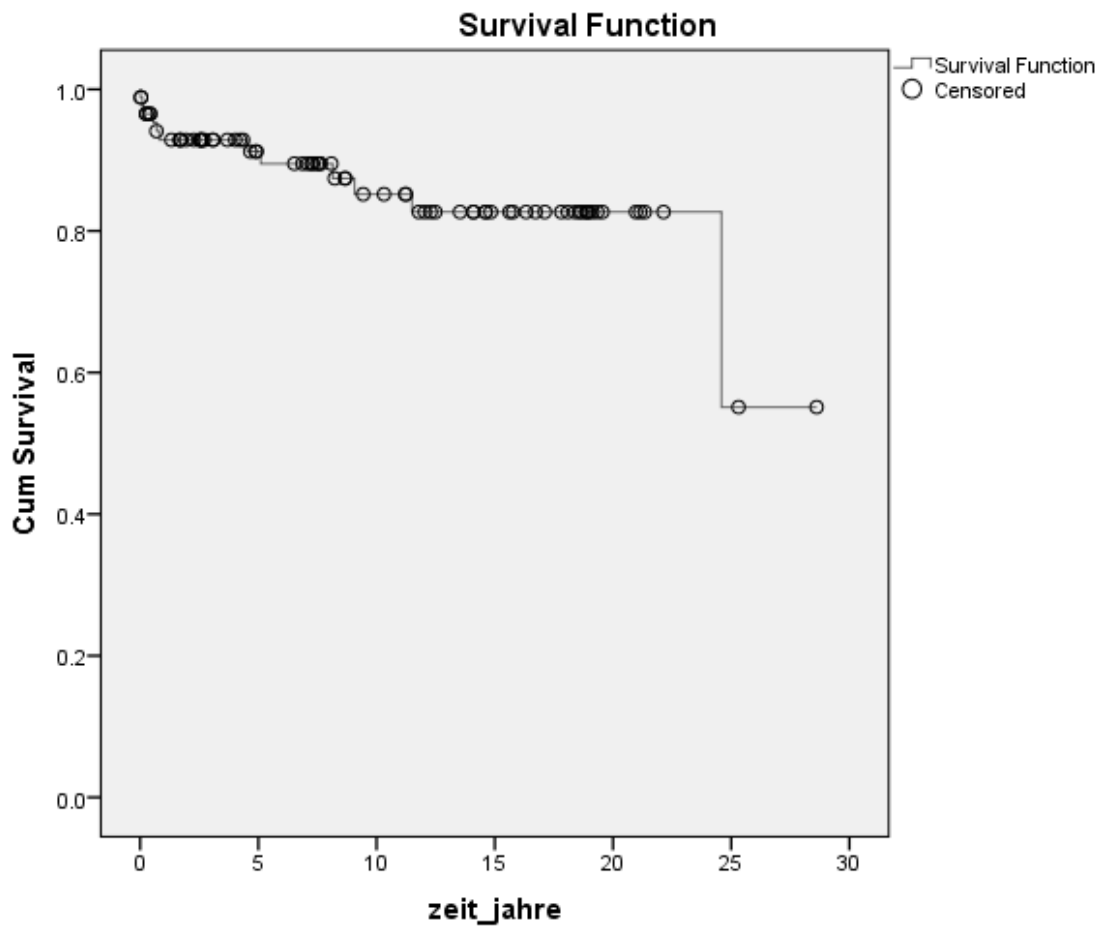


Abbildung 14 – Kaplan-Meier Kurve für das Überleben nach Myxom-Operation

3.2 Auswertung der EKGs

Es konnten 44 präoperative EKGs beurteilt werden. Für Pmax ergab sich im Mittelwert \pm Standardabweichung $110 \pm 17,55$ [ms]. Pmin ergab $63,98 \pm 19,22$ [ms] und für Pd $46,02 \pm 13,71$ [ms]. 12 EKGs (27,27%) stammten von Männern und 32 EKGs (72,73%) stammten von Frauen. Siehe **Abbildung 15**.

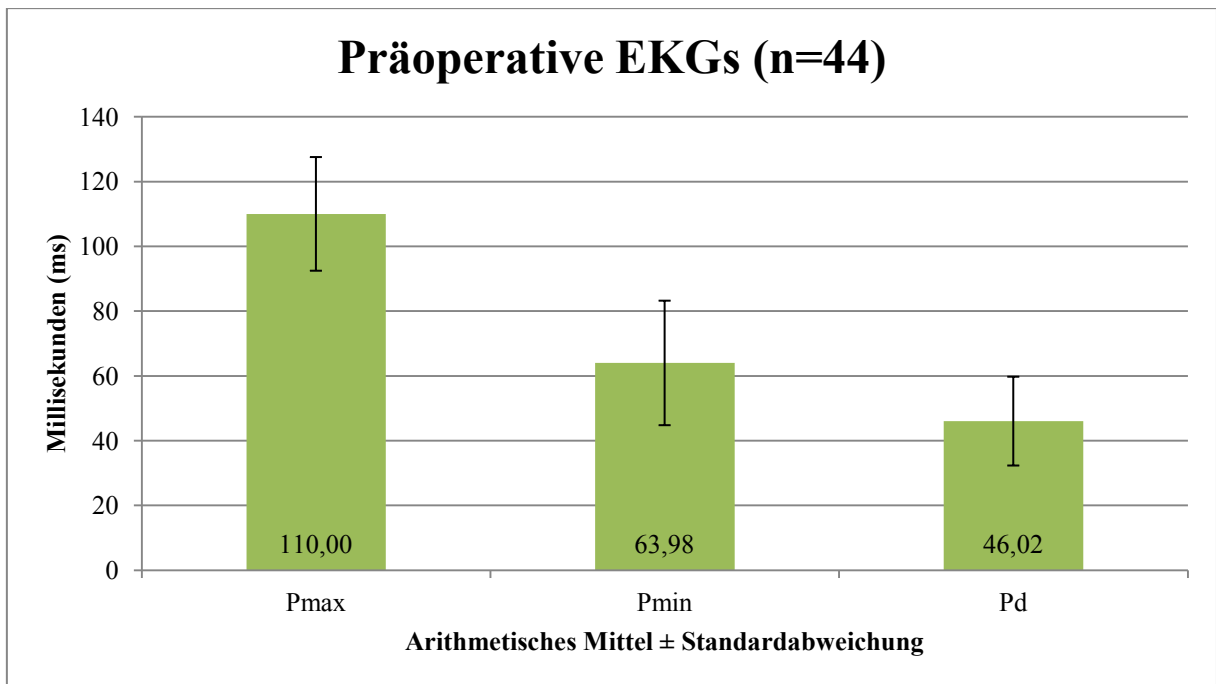


Abbildung 15 – Präoperative EKG-Auswertung

Bei den 44 postoperativen EKGs kam man auf eine Pmax von $95,68 \pm 20,39$ [ms], eine Pmin von $52,05 \pm 11,27$ [ms] und eine Pd von $43,64 \pm 17,23$ [ms]. Auch hier wurden 12 EKGs (27,27%) bei Männern bzw. 32 EKGs (72,73%) bei Frauen erhoben. Siehe **Abbildung 16**.

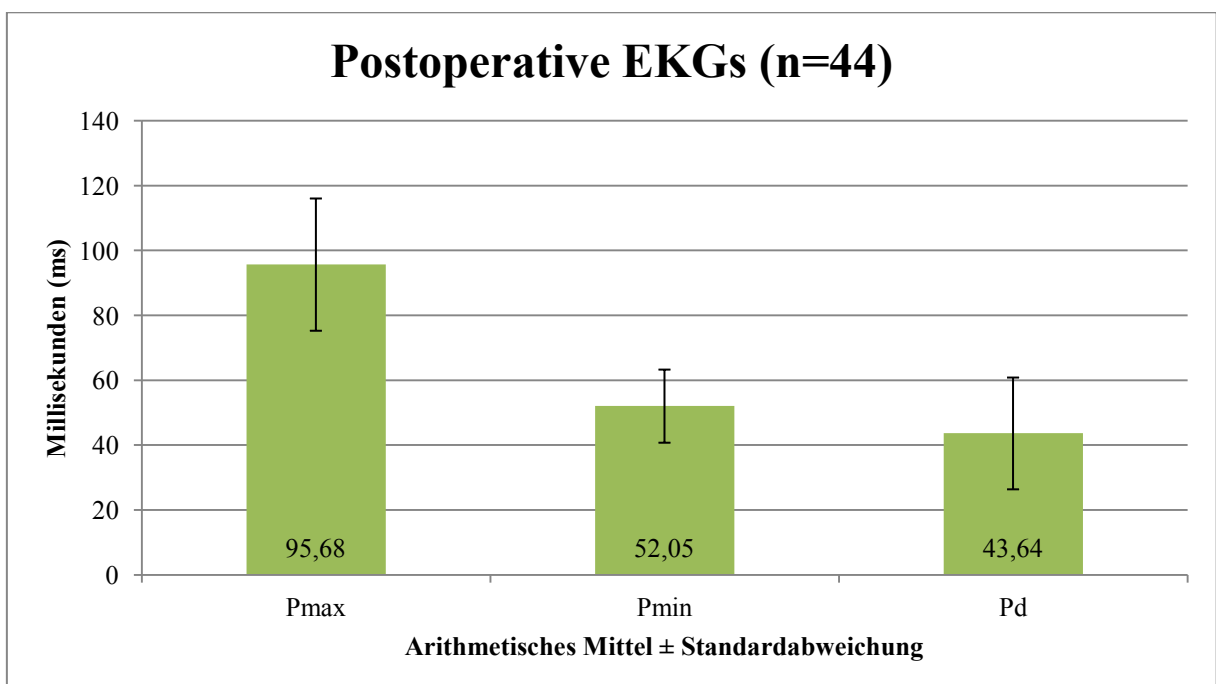


Abbildung 16 – Postoperative EKG-Auswertung

Bei 32 PatientInnen war sowohl ein präoperatives als auch ein postoperatives EKG vorhanden. Dieses PatientInnenkollektiv setzte sich aus 8 Männern (25%) und 24 Frauen (75%) zusammen.

Präoperativ konnte eine Pmax von $112,81 \pm 13,97$ [ms], eine Pmin von $66,25 \pm 18,67$ [ms] und eine Pd von $46,56 \pm 13,59$ [ms] festgestellt werden. Siehe **Abbildung 17**.

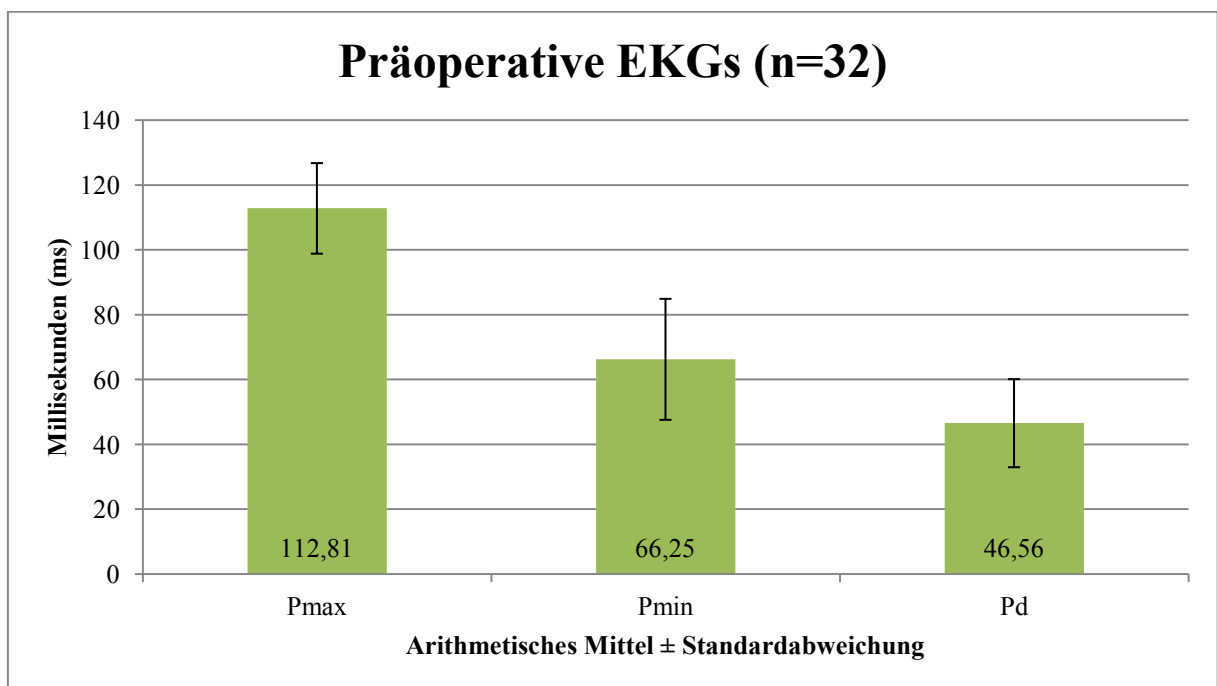


Abbildung 17 – Präoperative EKG-Auswertung

Postoperativ konnte eine Pmax von $97,97 \pm 22,54$ [ms], eine Pmin von $52,34 \pm 11,14$ [ms] und eine Pd von $45,63 \pm 19,08$ [ms] festgestellt werden. Siehe **Abbildung 18**.

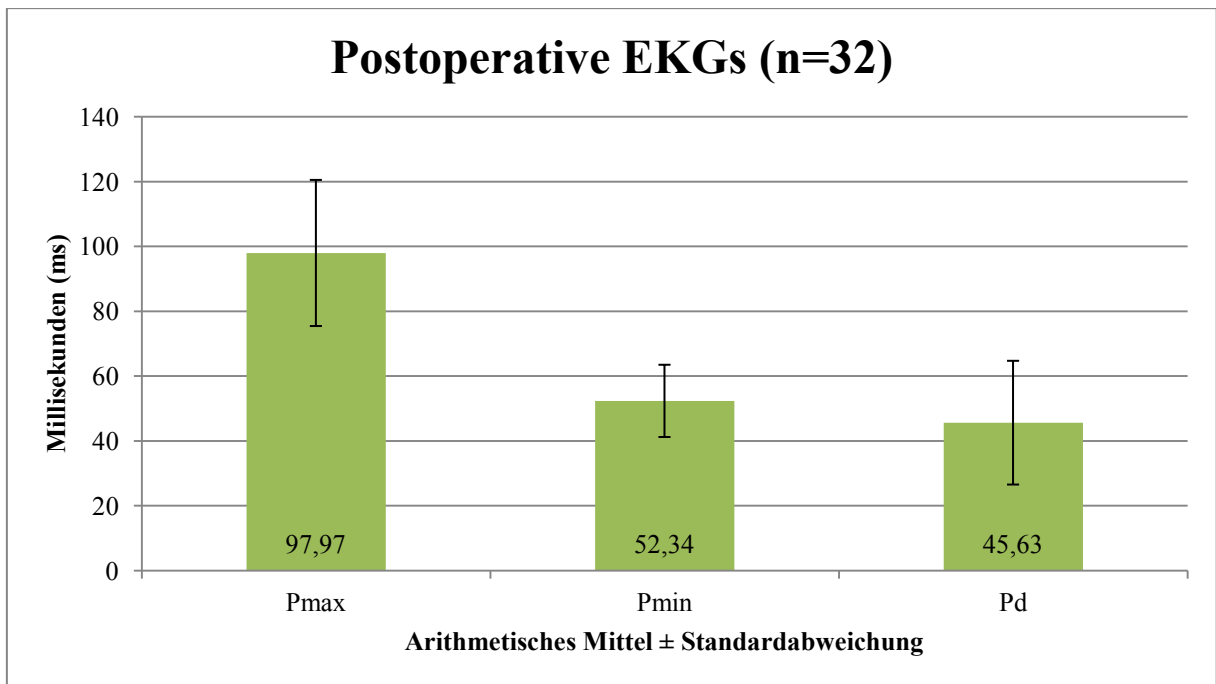


Abbildung 18 – Postoperative EKG-Auswertung

Sowohl die präoperativen als auch die postoperativen Daten wurden durch die Normalverteilungstests Kolmogorow-Smirnow bzw. Shapiro-Wilk in IBM SPSS Statistics 22 auf Normalverteilung untersucht. Präoperativ waren Pmax signifikant ($<0,05$) bzw. Pmin und Pd hochsignifikant ($<0,01$) normalverteilt. Postoperativ war Pmin auch hochsignifikant ($<0,01$) normalverteilt, jedoch war dies bei Pmax und Pd nicht der Fall.

Um die Änderung zwischen präoperativer und postoperativer Pd zu untersuchen, wurde ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben (nicht-parametrischer Test) durchgeführt. Es bestand sowohl bei Pmax als auch bei Pmin ein hochsignifikanter Unterschied ($<0,01$) zwischen prä- und postoperativen Werten. Jedoch konnte bei der Pd von präoperativ auf postoperativ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.1 Inter-/Intra-Observer Error

Um die Reproduzierbarkeit unserer Untersuchungsmethode zu untersuchen, wurden von allen auswertbaren EKGs 20 erneut von dem Untersucher bzw. von einer Kollegin aus dem 9. Semester Humanmedizin auf die Dauer der Pd untersucht. Die Pd war in der Eigenauswertung $52,75 \pm 14,64$ [ms], in der Inter-Observer-Untersuchung $52,75 \pm 14,55$ [ms] bzw. in der Intra-Observer-Untersuchung $45,75 \pm 17,57$ [ms]. Siehe **Abbildung 19**.

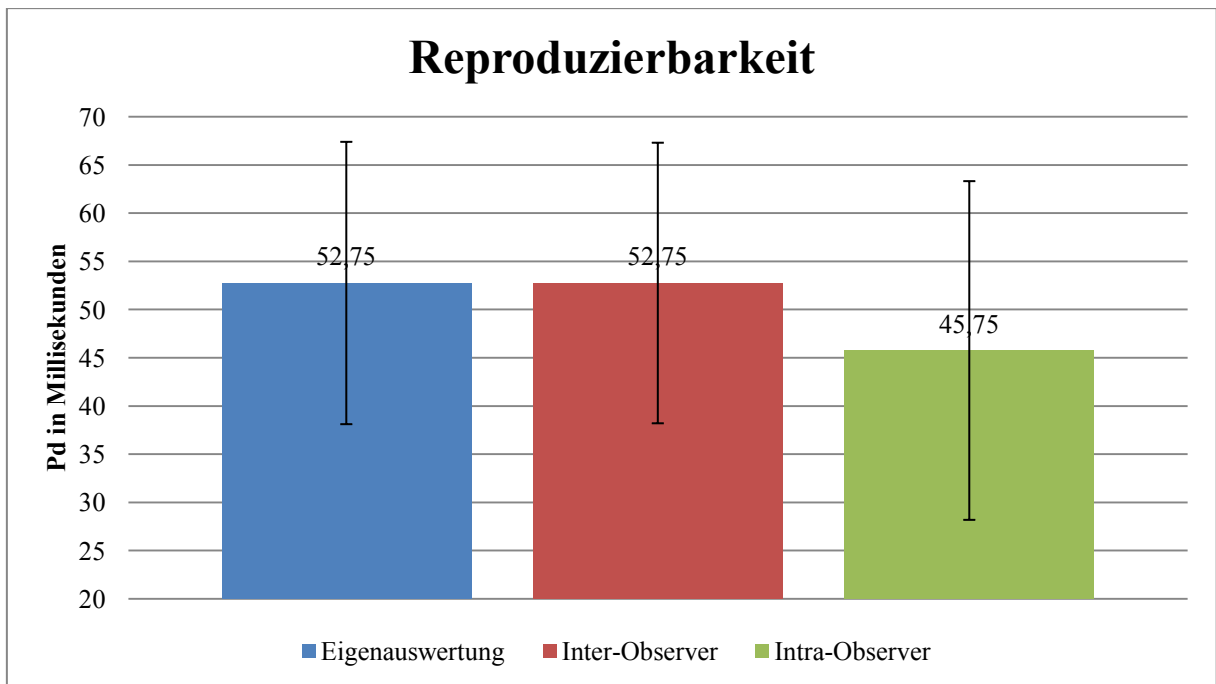


Abbildung 19 – Reproduzierbarkeit der EKG-Befundung

Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung von der Eigenauswertung, dem Inter-Observer Error bzw. dem Intra-Observer Error der EKGs

Die Auswertung der Pd ergab beim Test auf Normalverteilung für die Eigenauswertung eine signifikante Normalverteilung, jedoch keine Normalverteilung im Interobserver- bzw. Intraobserver-Error.

Im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben (nicht parametrischer Test) konnte keine signifikante Änderung der Pd von der Eigenauswertung auf die Interobserver-Auswertung festgestellt werden. Zwischen Eigenauswertung und Intraobserver-Auswertung bzw. zwischen Intraobserver-Auswertung und Interobserver-Auswertung kam es zu einer signifikanten Änderung der Pd.

3.3 Telefonbefragung

Durch die Telefonbefragung konnte bei 40 PatientInnen entsprechend des Berichtes der PatientInnen über den gegenwärtigen Gesundheitszustand ein aktuelles NYHA-Stadium, siehe **Tabelle 3**, erhoben werden. 50% (n=20) hatten NYHA I, 25% (n=10) hatten NYHA II, 20% (n=8) hatten NYHA III, 5% (n=2) hatten NYHA IV. Die Spanne des Langzeit Follow-Up ging von 5-343 Monate (Median: 90; kumulative Follow-Up-Periode von 4528

Personenmonaten). Das mittlere Alter mit Standardabweichung unseres Kollektivs betrug zur Befragung $68,48 \pm 9,43$ Jahre. Siehe **Abbildung 20**.

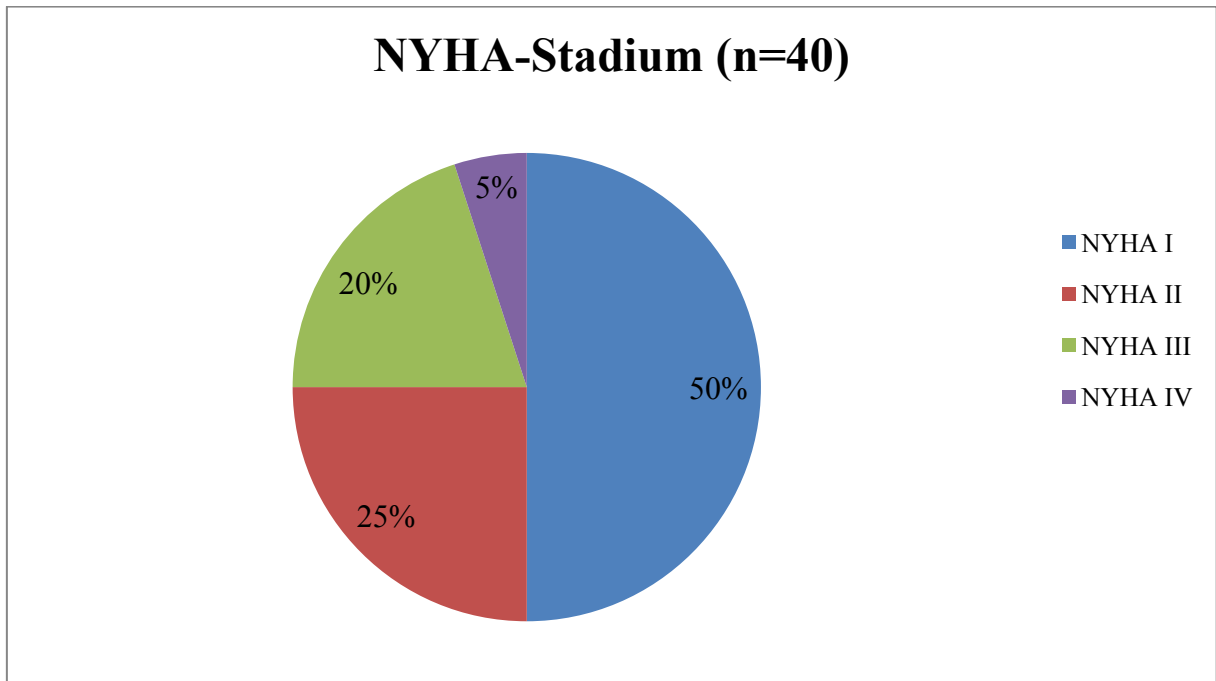


Abbildung 20 – NYHA-Werte bei der Telefonbefragung

Die TICS-M-Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte nach Einteilung entsprechend der jeweiligen Lebensdekade der Befragten, siehe **Abbildung 21**. Die Gruppe 40-49 Lebensjahre (n=3) erreichte $25,33 \pm 1,53$ Punkte, die Gruppe 50-59 Lebensjahre (n=6) erreichte $26,33 \pm 6,50$ Punkte, die Gruppe 60-69 Lebensjahre (n=9) erreichte $22,67 \pm 6,14$ Punkte, die Gruppe 70-79 Lebensjahre (n=15) erreichte $21,60 \pm 4,58$ Punkte und die Gruppe 80-89 Lebensjahre (n=7) erreichte $18,71 \pm 2,81$ Punkte. Die Ergebnisse sind das arithmetische Mittel \pm Standardabweichung.

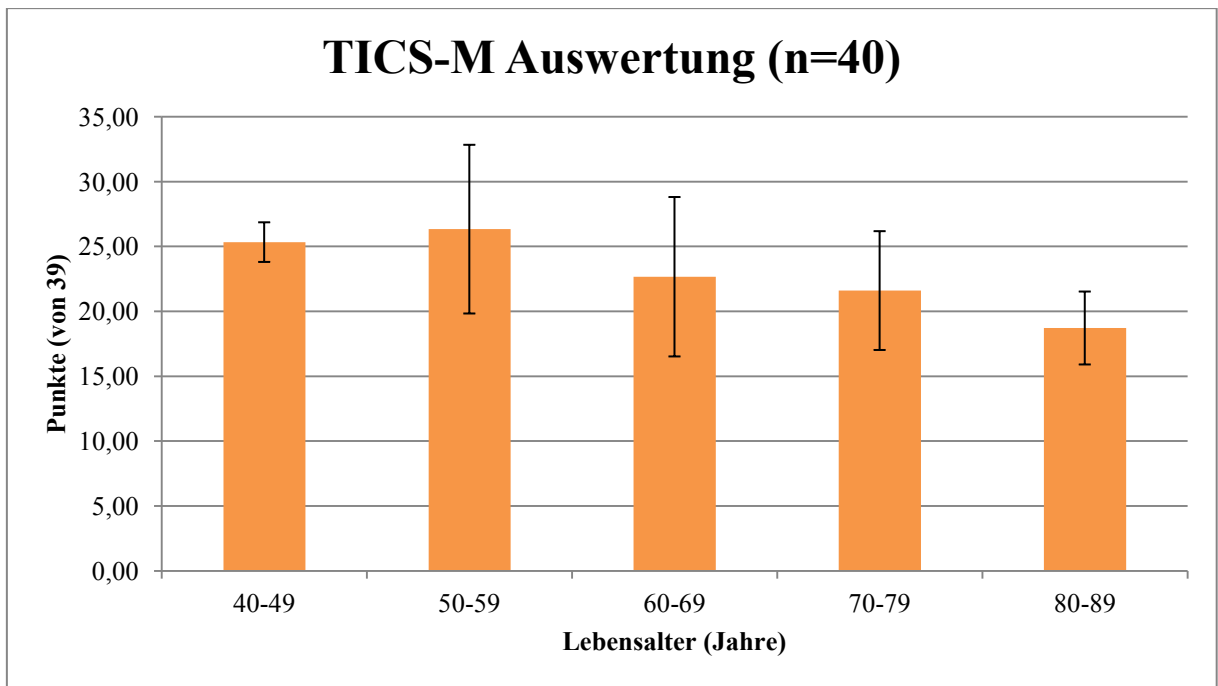


Abbildung 21 – TICS-M Auswertung

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Die Überprüfung von MyxompatientInnen auf das Vorhandensein einer verlängerten P-Wellen-Variabilität (Pd) erscheint uns, aufgrund des damit einhergehenden Vorhofflimmer-Risikos⁽²⁾, als sinnvoll. Vorhofflimmern birgt das Risiko für thrombembolische Ereignisse.⁽³⁾

Da Vorhofflimmern bzw. -flattern bei PatientInnen mit kardialen Myxom sowohl präoperativ als auch postoperativ gehäuft auftritt⁽³⁷⁾, könnte die Pd klinisch von Relevanz sein. Vroomen et al.⁽³⁷⁾ beschreiben in ihrem Kollektiv Vorhofflimmern als die häufigste postoperative Komplikation nach Myxomresektion.⁽³⁷⁾

Das Auftreten der P-Wellen-Variabilität wurde bisher weder im Zusammenhang mit Herztumoren noch bei kardialen Myxomen untersucht und stellt somit einen Neuheitswert dieser Arbeit dar. Komiya et al.⁽³⁸⁾ konnten bei linksseitigen atrialen Myxomen über 16 Gramm zeigen, dass es zu Abnormalitäten der P-Welle, welche postoperativ jedoch zurückgehen, kommt. Auf die Pd gingen Komiya et al.⁽³⁸⁾ nicht ein.⁽³⁸⁾

Weiters wurde bisher noch keine kognitive Testung bei PatientInnen nach der Resektion eines kardialen Myxoms durchgeführt. So sollen unsere zusätzlich erhobenen Daten zu einem Erkenntnisgewinn über das kardiale Myxom dienen.

Die klinische Erhebung der Pd könnte in Zukunft vielleicht zu einer Senkung der Morbidität bzw. der Mortalität bei PatientInnen mit kardialen Myxom durch ein früheres Einleiten einer erforderlichen Therapie führen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

In unserem PatientInnengut (n=91) waren 27,47 % (n=25) männlich und 72,53% (n=66) weiblich. Diese Geschlechtsverteilung entspricht annähernd der bereits in der Literatur^(4,8,21) beschriebenen Aufteilung (siehe **Abbildung 6**).

Auch die in unserem Kollektiv festgestellte Rezidivrate von 2,2% ist mit einem Wiederholungsrisiko für sporadische Myxome von 3 % aus der Literatur⁽⁸⁾ vereinbar.

Das Alter unseres PatientInnenkollektivs reichte von 21 bis 82 Jahren ($57,04 \pm 13,75$ Jahre). Obwohl Myxome in jedem Alter auftreten können⁽³⁷⁾, waren 93,55% unserer PatientInnen über 40 Jahre alt. Unsere Daten werden durch Vroomen et al.⁽³⁷⁾ gestützt, in deren Kollektiv circa 93% der MyxompatientInnen über 40 Jahre alt waren. Das Alter ihres PatientInnengutes erstreckte sich von 19 bis 81 Jahren ($61,3 \pm 13,8$ Jahre).⁽³⁷⁾ Somit ist das kardiale Myxom in unseren Augen eher als Herztumor des mittleren und höheren Alters zu betrachten.

In zahlreichen Studien^(30,39) wird der BMI mit einer Verlängerung der P-Wellen-Variabilität im PatientInnenkollektiv in Verbindung gebracht. Die von uns erhobene BMI-Verteilung bei der Operation hat im Grunde keinen Einfluss auf die Pd, da zwischen der Erhebung der EKGs und der Operationen teilweise Monate bis Jahre lagen. Wären BMI-Werte zur Zeit der Elektrokardiogrammaufzeichnung vorhanden gewesen, hätten wir sie in der Auswertung der Pd berücksichtigt.

In der Literatur^(16,21) wird die Häufigkeit für ein Myxom des linken Vorhofs mit etwa 80%, des linken Ventrikels mit ca. 5%, des rechten Vorhofs mit ca. 7% und der Mitralklappe mit ungefähr 3% angegeben.^(16,21) Myxome der Aorten- und der Trikuspidalklappe bzw. des rechten Ventrikels kommen selten vor.⁽¹⁶⁾ Wir haben ähnliche Beobachtungen gemacht. Denn in dem von uns ausgewerteten Kollektiv waren Myxome mit 87,25% im linken Vorhof, mit 7,84% im rechten Vorhof, mit 2,94% an der Mitralklappe und mit 1,96% im linken Ventrikel anzutreffen.

Da die maximale Längsausdehnung des Myxoms entweder aus dem Operationsbericht, der Echokardiografie, dem Cardiac MRT oder dem Cardiac CT gewonnen wurde, sind die Ergebnisse mit anderen Studien nur schwer vergleichbar. Es soll durch unsere Erhebung nur ein Überblick über die Myxomgrößen an unserer Abteilung gegeben werden. Die Myxome an unserer Abteilung erreichten eine Längsausdehnung von 1cm bis 15cm. Der Mittelwert und die Standardabweichung lagen bei $4,48 \pm 2,34$ cm. Dias et al.⁽⁹⁾ kamen bei den Myxomgrößen auf annähernd die gleichen Ergebnisse (1-12,5 cm [$4,7 \pm 2,1$ cm]).⁽⁹⁾

Die In-Hospital Mortality betrug in unserem Kollektiv 2,22% und war damit gering niedriger als bei Perek et al. mit 3,1%⁽¹⁶⁾.

Die Erhebung der kardiovaskulären Events zeigte uns, dass es durch die Resektion des Myxoms zu einem Rückgang der von uns erhobenen Symptome kam. Einzige Ausnahme war der NSTEMI, welcher in absoluten Zahlen gleichbleibend war. Jedoch ist es bei unserer Erhebung nicht sicher, ob die postoperativen kardiovaskulären Events mit dem Myxom bzw. seiner Resektion kausal in Verbindung stehen, oder ob diese auf Begleiterkrankungen zurückzuführen sind. Denn zwischen der Resektion des Tumors und dem Auftreten der postoperativen Events lagen teilweise größere Zeitspannen.

Bei der Auswertung der Operationshäufigkeiten fiel auf, dass 67,74% aller Myxomoperationen an unserer Abteilung in den Jahren 1996-2014 durchgeführt wurden. Mit 8 Operationen pro Jahr wurden 1996 die meisten Myxome reseziert.

In der Literatur wird eine Zunahme der Inzidenz der präoperativ nachweisbaren Myxome durch die Einführung der Echokardiographie begründet.⁽⁴⁰⁾ Yuda et al.⁽⁴⁰⁾ sind nicht dieser Auffassung. Sie beschreiben, dass es in ihrem PatientInnenkollektiv zwischen der Gruppe 1978-87 und der Gruppe 1988-97 zu keiner Steigerung in der Häufigkeit von Myxomen durch den Einsatz der Echokardiographie kam. Vielmehr war die maximale Ausdehnung der Myxome in der früheren Gruppe signifikant höher als in der späteren Gruppe, was ein Hinweis auf eine spätere Diagnosestellung in der früheren Gruppe sein könnte.⁽⁴⁰⁾ Es ist anzumerken, dass Yuda et al.⁽⁴⁰⁾ nicht dieselbe Zeitspanne wie wir beleuchtet haben.

Mit den uns zur Verfügung stehenden Daten konnte der genaue Grund für die Zunahme der Operationsanzahl pro Jahr nicht sicher ermittelt werden.

Wie bisherige Studien^(16,37) zeigten, haben PatientInnen nach der Resektion ihres Myxoms eine ausgezeichnete Prognose. So haben sie einen signifikant besseren Überlebensverlauf nach Resektion als PatientInnen nach der Resektion eines Lipoms, eines papillären Fibroelastoms oder eines malignen Tumors, nach Anpassung auf u.a. Bluthochdruck, DM und Alter bei der Operation.⁽⁸⁾ Bei unseren PatientInnen kamen in der Kaplan-Meier Kurve annähernd gleiche Überlebenswahrscheinlichkeiten wie in den zuvor genannten Studien^(16,37) heraus.

Die Pd lag bei allen prä- (n=44; siehe **Abbildung 15**) bzw. postoperativen EKGs (n=44; siehe **Abbildung 16**) über dem in der Literatur gängigen Cut-off von 40ms⁽¹⁾. Auch lag die Pd bei den PatientInnen (n=32), welche sowohl ein prä- (siehe **Abbildung 17**) als auch ein postoperativ (siehe **Abbildung 18**) geschriebenes EKG aufwiesen, über dem Cut-off von 40ms⁽¹⁾. Es kam durch die Resektion des Myxoms zu keiner signifikanten Änderung der Pd in unserem Kollektiv. Jedoch ist bei diesen Ergebnissen zu bedenken, dass wir aufgrund des Studiendesigns keinen Einfluss auf die EKG-Aufzeichnung bzw. deren Qualität hatten.

Da die P-Wellen-Variabilität mit einer inhomogenen und diskontinuierlichen Weiterleitung des Sinusimpulses assoziiert ist⁽⁴¹⁾, liegt die Vermutung nahe, dass das kardiale Myxom die Pd präoperativ in ähnlicher Weise verlängert, wie es die durch die Resektion des Myxoms verursachte Änderung der Vorhof-Architektur postoperativ bewirkt.

Es könnte auch möglich sein, dass die Pd in unserem Kollektiv kausal nicht mit dem kardialen Myxom, sondern mit nicht erhobenen Begleitmorbiditäten⁽²⁾ in Verbindung steht. Dies wäre auch eine Erklärung, warum es nach der Resektion des Myxoms zu keinem signifikanten Rückgang in der Pd kam.

Nussinovitch⁽¹⁾ stellte in einer Metaanalyse fest, dass der in der Literatur beschriebene Cut-off von 40ms auch oftmals von gesunden Kohorten überschritten wird. 15,1% der von Nussinovitch⁽¹⁾ betrachteten Kollektive hatten Pd-Werte über 40ms.⁽¹⁾

Bei der Erhebung des Inter- bzw. Intraobserver-Errors waren wir sehr von den Ergebnissen überrascht. Die Eigenauswertung sowie die Auswertung der Kollegin der 20 EKGs ergab, obgleich die Einzelauswertungen sehr unterschiedliche Ergebnisse hervorbrachten, für die Pd im Mittelwert 52,75ms. Über den nicht parametrischen Wilcoxon-Vorzeichenrangtest konnte keine signifikante Änderung der Pd festgestellt werden.

Zwischen der Dauer der Pd in der Eigenauswertung (arithmetisches Mittel: 52,75ms) und der Intraobserver-Error-Auswertung (arithmetisches Mittel: 45,75ms) kam es im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest zu einer signifikanten Änderung. Dass es zwischen dem Untersucher bzw. der Untersucherin zu einem geringeren Fehler kommt als bei ein und demselben Untersucher spricht in unseren Augen gegen die manuelle Auswertung der Pd.

Denn durch die digitale Beurteilung der EKGs ist im Vergleich zu einer Beurteilung auf Papier eine genauere Bestimmung der P-Wellen-Werte und somit eine Verringerung des Inter- und Intraobserver-Errors bei der P-Wellen-Variabilität möglich.⁽²⁾

Unser Kollektiv für die Telefonbefragung (n=40) hatte eine Spanne des Langzeit Follow-Up von 5-343 Monaten. Der Median betrug 90 Monate und die kumulierte Follow-Up-Periode ergab 4528 Personenmonate. Perek et al.⁽¹⁶⁾ beschrieben ein PatientInnenkollektiv (n=60), bei welchem ein Follow-Up in einer Spanne von 5-320 Monaten (Median: 81; kumulierte Follow-Up-Periode: 5376 Personenmonate) durchgeführt wurde. Bei der letzten Wiedervorstellung gaben 90,7% ihres PatientInnenkollektivs (n=54) im Follow-Up an, entweder NYHA I oder II zu haben.⁽¹⁶⁾ Bei unserem telefonischen Follow-Up hatten lediglich 75% NYHA I oder II. Dass 25% unserer PatientInnen NYHA III oder NYHA IV angegeben haben, war unerwartet. Unser Erklärungsmodell dazu ist, dass es sich bei unserem Kollektiv um eine längere Follow-Up-Spanne (Median: 90 Monate) als bei Perek et al.⁽¹⁶⁾ (Median: 81 Monate) handelt.

Für die Erhebung der kognitiven Funktion unserer PatientInnen entschieden wir uns für den TICS-M, die modifizierte Variante des TICS. Der TICS-M unterscheidet sich vom TICS durch eine zusätzliche Erhebung des verzögerten verbalen Erinnerungsvermögens. Ursprünglich wurde der TICS für die Erhebung der kognitiven Funktion bei PatientInnen mit Alzheimererkrankung entwickelt, stellt jedoch heutzutage den meist durchgeführten telefonbasierten kognitiven Screening-Test in mittel- bis großangelegten Studien und

epidemiologischen Befragungen dar. Beide Tests wurden bereits bei SchlaganfallpatientInnen zur Überprüfung der kognitiven Funktion eingesetzt. Die großen Vorteile dieser Tests bestehen in den geringen Kosten, sowie in der Bereitschaft der PatientInnen eher eine Testung am Telefon durchführen zu lassen, anstatt persönlich an einer Klinik befragt zu werden.⁽⁴²⁾

Die TICS-M-Testergebnisse unserer PatientInnen waren im Vergleich zu einem gesunden PatientInnenkollektiv ab 60 Jahren nach de Jager et al.⁽³⁵⁾ in allen vergleichbaren Altersgruppen erniedrigt. In der Studie von de Jager et al.⁽³⁵⁾ wurde bei den PatientInnen der TICS-M telefonisch durchgeführt, wobei ein Punktwert < 21 einem Punktwert < 25 im MMSE (Mini-Mental-State-Examination; maximale Punktezahl: 30) äquivalent ist.⁽³⁵⁾ In der Lebensdekade von 60-69 Jahren erreichten die gesunden PatientInnen $28,5 \pm 2,7$ ⁽³⁵⁾ Punkte, während unsere PatientInnen $22,67 \pm 6,14$ Punkte erreichten. Im Alter von 70-79 Jahren erreichten die gesunden PatientInnen $28,7 \pm 4,3$ ⁽³⁵⁾ Punkte und unsere PatientInnen $21,60 \pm 4,58$ Punkte. In der Altersgruppe von 80-89 Jahren erreichte das gesunde Kollektiv $26,1 \pm 4,2$ ⁽³⁵⁾ Punkte wohingegen unsere PatientInnen $18,71 \pm 2,81$ Punkte erzielten. Mögliche Ursachen für diese schlechteren Ergebnisse unseres Kollektivs könnten unserer Meinung nach Mikroembolien, supraventrikuläre und eventuelle ventrikuläre Arrhythmien, die Zeit am kardiopulmonalen Bypass und bestehende Multimorbiditäten sein.

4.3 Limitationen

Der retrospektive Aufbau der Studie ist als maßgebliche Limitation dieser Arbeit anzusehen. Bei zahlreichen PatientInnen fehlten die prä- bzw. postoperativen EKGs in deren Krankenakten. Teilweise fehlten auch klinische Daten (BMI, Blutdruck) zur Zeit der EKG-Aufzeichnung, welche von Relevanz für die Deutung der P-Wellen-Variabilität sind⁽²⁾, und somit nicht in die Auswertung der EKGs mit einbezogen werden konnten. Weiters wurde uns der Zugriff auf einige PatientInnendaten gänzlich verweigert, wodurch es zu einer Verfälschung der Ergebnisse kam.

In über 35 Jahren wurden 93 Myxomoperationen an 91 PatientInnen durchgeführt, was aufgrund der geringen Fallzahl eine weitere Limitation dieser Studie darstellt. Da nur 32 PatientInnen ein prä- als auch postoperatives EKG aufwiesen bzw. bloß 40 PatientInnen

telefonisch befragt werden konnten, wurde das Ausmaß der geringen Fallzahl nochmals verstärkt. Da in unserem PatientInnenkollektiv verschiedenste Vorerkrankungen, unter anderem Hypertonie bzw. KHK, mit variabler Ausprägung vorlagen, entstand ein inhomogenes PatientInnenkollektiv, welches nur schwer mit anderen ebenfalls inhomogenen PatientInnenkollektiven vergleichbar war. Darüber hinaus wurde die P-Wellen-Variabilität sowie die Auswertung des TICS-M mit Werten von de Jager et al.⁽³⁵⁾ verglichen und auf die Auswertung einer vergleichbaren gesunden Kontrollgruppe verzichtet.

Durch den Verzicht auf ein Kontrollkollektiv stellt sich die Frage der Kausalität für das Auftreten der P-Wellen-Variabilität in unserem PatientInnenkollektiv. Wir konnten feststellen, dass es zu keiner signifikanten Änderung der P-Wellen-Variabilität durch die Resektion des Myxoms in unserem Kollektiv kam. Es könnten auch andere Begleiterkrankungen, welche wir durch unsere Studie nicht erfasst haben, für das Auftreten der Pd unter unseren PatientInnen mitverantwortlich sein.

Die EKG-Auswertung war dadurch limitiert, dass die EKGs teilweise bereits jahrzehntelang eingelagert worden waren und somit die Qualität der EKGs eingeschränkt war bzw. infolgedessen deren genaue Auswertung deutlich erschwert wurde. Einige EKGs waren bereits so ausgebleicht, dass sie von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Des Weiteren wurde die Auswertung der EKGs durch unterschiedliche Aufzeichnungsgeschwindigkeiten der EKGs – entweder 25mm/s oder 50mm/s – beeinträchtigt. Die mit einer Geschwindigkeit von 50mm/s aufgezeichneten Elektrokardiogramme waren subjektiv einfacher und genauer als die langsamer aufgezeichneten EKGs auszuwerten.

Darüber hinaus ist die Befundung der EKGs durch die manuelle Auswertung nur eingeschränkt aussagekräftig, da es im Gegensatz zu einer maschinellen Auswertung zu einer subjektiven Beurteilung der EKGs durch den Untersucher/die Untersucherin kommt.⁽²⁾

Eine weitere Limitation unserer Studie war, dass wir keine Information dazu hatten, zu welchem Tageszeitpunkt unsere EKGs geschrieben wurden. Andere Studien^(30,39) legten

Wert darauf, die EKGs zur selben Tageszeit zu schreiben, um so den möglichen circadianen Einfluss auf die Pd auszuschalten⁽³⁰⁾.

Die Telefonbefragung unseres Kollektivs, insbesondere der TICS-M, könnte durch das höhere Alter der Befragten mit der dadurch oftmals einhergehenden Hörminderung⁽³⁵⁾ eine weitere Limitation unserer Studie darstellen. Auch ist dieser Teilaspekt der Studie als limitiert anzusehen, da wir unsere TICS-M-Ergebnisse mit Werten von de Jager et al.⁽³⁵⁾ abglichen und auf eine Kontrollgruppe verzichteten.

4.4 Conclusio

Wir konnten durch unsere Studie zeigen, dass es zu keiner signifikanten Änderung der Pd durch die Resektion des Myxoms kommt. Allerdings lag die Pd bei unseren PatientInnen prä- als auch postoperativ über dem Cut-off aus der Literatur⁽¹⁾.

Wir würden eine prospektive Überprüfung von PatientInnen mit kardialem Myxom durch maschinell ausgewertete, mit gleicher Ableitgeschwindigkeit geschriebene EKGs empfehlen. Hierbei sollten möglichst auch der körperliche Status (u.a. BMI) bzw. Komorbiditäten zur Zeit der EKG-Aufzeichnung bei den PatientInnen dokumentiert werden, um in Folge in der statistischen Auswertung mitberücksichtigt werden zu können. Durch die geringen Fallzahlen des kardialen Myxoms empfehlen wir die Durchführung einer Multicenter-Studie, um auf statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu kommen.

Für den klinischen Alltag müssten die von uns gewonnen Erkenntnisse prospektiv verifiziert werden bzw. müsste durch ein prospektives Langzeit-Follow-Up von MyxompatientInnen festgestellt werden, ob sich durch den Einsatz der Pd-Auswertung in der Diagnostik des Vorhofflimmerns eine Reduktion der Morbidität und Mortalität im PatientInnenkollektiv ergibt.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Nussinovitch U. Meta-analysis of p-wave dispersion values in healthy individuals: the influence of clinical characteristics. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012 Jan;17(1):28-35.
- (2) Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 Feb;2(1):72-79.
- (3) Rosiak M, Dziuba M, Chudzik M, Cygankiewicz I, Bartczak K, Drozd J, et al. Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so 'lonely'. *Cardiol J* 2010;17(5):437-442.
- (4) Gošev I, Paić F, Đurić Ž, Gošev M, Ivčević S, Jakuš FB, et al. Cardiac myxoma the great imitators: Comprehensive histopathological and molecular approach. *Int J Cardiol* 2013;164(1):7-20.
- (5) Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumors--diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Mar 21;111(12):205-211.
- (6) Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart* 2011;97(2):151-160.
- (7) Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996;77(1):107.
- (8) ElBardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: A 48-year experience. *Circulation* 2008 September 30;118(14 suppl 1):7-15.
- (9) Dias RR, Fernandes F, Ramires FJA, Mady C, Albuquerque CP, Jatene FB. Mortality and embolic potential of cardiac tumors. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(1):13-18.
- (10) Siminelakis S, Kakourou A, Batistatou A, Sismanidis S, Ntoulia A, Tsakiridis K, et al. Thirteen years follow-up of heart myxoma operated patients: what is the appropriate surgical technique? *J Thorac Dis* 2014;6(1):32-38.

- (11) Maleszewski JJ, Larsen BT, Kip NS, Castonguay MC, Edwards WD, Carney JA, et al. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. *Am J Surg Pathol* 2014 Aug;38(8):1079-1087.
- (12) Borkar SS, Kamath SG, Kashyap N, Sagar SC, Rao L, Warriar R, et al. Carney complex: case report and review. *J Cardiothorac Surg* 2011;6(25).
- (13) Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE, et al. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 1998 Dec 8;98(23):2560-2566.
- (14) Pateras IS, Evangelou K, Tsimaratou K, Lontos M, Sakellariou S, Barlogiannis T, et al. Detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cardiac myxomas. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:823949.
- (15) Horvath A, Stratakis CA. Carney complex and lentiginosis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22(5):580-587.
- (16) Perek B, Misterski M, Stefaniak S, Ligowski M, Puslecki M, Jemielity M. Early and long-term outcome of surgery for cardiac myxoma: experience of a single cardiac surgical centre. *Kardiol Pol* 2011;69(6):558-564.
- (17) Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke* 2009;40(1):156-162.
- (18) Keeling I, Oberwalder P, Anelli-Monti M, Schuchlenz H, Demel U, Tilz G, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(6):971-977.
- (19) Keeling I, Bergmann P, Maier R, Mächler H, Pilhatsch A, Ploner F, et al. Primäre Malignome des Herzens. *J Kardiol* 2005;12(11):287-291.
- (20) Hoey ETD, Mankad K, Puppala S, Gopalan D, Sivananthan MU. MRI and CT appearances of cardiac tumours in adults. *Clin Radiol* 2009;64(12):1214-1230.

- (21) Bossert T, Gummert JF, Battellini R, Richter M, Barten M, Walther T, et al. Surgical experience with 77 primary cardiac tumors. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005 Aug;4(4):311-315.
- (22) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 Nov;33(21):2719-2747.
- (23) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-2496.
- (24) Khalid U, Hirudayaraj P, Lakkis N, Tabbaa R. Left atrial thrombus mimicking a myxoma in a patient with systemic lupus erythematosus. *Hell J Cardiol* 2014 Mar-Apr;55(2):167-170.
- (25) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009 Oct;30(19):2369-2413.
- (26) Cianciulli TF, Saccheri MC, Redruello HJ, Cosarinsky LA, Celano L, Trila CS, et al. Right atrial thrombus mimicking myxoma with pulmonary embolism in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *Tex Heart Inst J* 2008;35(4):454-457.
- (27) Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6(2):159-165.

- (28) Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 Mar;23(3):352-358.
- (29) Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014 Jun 7;35(22):1448-1456.
- (30) Duru M, Seyfeli E, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of weight loss on p wave dispersion in obese subjects. *Obesity* 2006;14(8):1378-1382.
- (31) Babaoglu K, Altun G, Binnetoglu K. P-wave dispersion and heart rate variability in children with mitral valve prolapse. *Pediatr Cardiol* 2011 Apr;32(4):449-454.
- (32) Dogan U, Dogan NU, Basarir AO, Yildirim S, Celik C, Incesu F, et al. P-wave parameters and cardiac repolarization indices: Does menopausal status matter? *J Cardiol* 2012;60(4):333-337.
- (33) Akbal A, Kurtaran A, Gurcan A, Selcuk B, Batgi H, Akyuz M, et al. P-wave and QT dispersion in spinal cord injury. *Intern Med* 2014;53(15):1607-1611.
- (34) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva; 2000.
- (35) de Jager CA, Budge MM, Clarke R. Utility of TICS-M for the assessment of cognitive function in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(4):318-324.
- (36) Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94(8):488-509.
- (37) Vroomen M, Houthuizen P, Khamooshian A, Soliman Hamad MA, van Straten AHM. Long-term follow-up of 82 patients after surgical excision of atrial myxomas. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2015;21(2):183-188.
- (38) Komiya N, Isomoto S, Hayano M, Kugimiya T, Yano K. The influence of tumor size on the electrocardiographic changes in patients with left atrial myxoma. *J Electrocardiol* 2002 Jan;35(1):53-57.

- (39) Kosar F, Aksoy Y, Ari F, Keskin L, Sahin I. P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13(1):3-7.
- (40) Yuda S, Nakatani S, Yutani C, Yamagishi M, Kitamura S, Miyatake K. Trends in the clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma: 20-year experience of a single tertiary referral center in Japan. *Circ J* 2002 Nov;66(11):1008-1013.
- (41) Yildiz M, Pazarli P, Semiz O, Kahyaoglu O, Sakar I, Altinkaynak S. Assessment of p-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in students who exercise regularly. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(5):580-583.
- (42) Castanho TC, Amorim L, Zihl J, Palha JA, Sousa N, Santos NC. Telephone-based screening tools for mild cognitive impairment and dementia in aging studies: a review of validated instruments. *Front Aging Neurosci* 2014 Feb 25;6:16.

6 Anhang - Fragebogen (TICS-M)

Telefon Befragung für den Kognitiven Status (TICS-M)

Punkte Gesamt Ergebnis
39

Orientierung

Welchen Wochentag haben wir heute?
Welches Datum haben wir heute?

Datum
Monat
Jahr

Welche Jahreszeit haben wir?
Wie alt sind Sie?
Wie lautet Ihre Telefonnummer?

Erinnerungsvermögen

Ich werde Ihnen eine
Liste von 10 Wörtern
vorlesen. Bitte hören Sie
aufmerksam zu und
versuchen Sie sich diese
einzuprägen. Wenn ich
fertig bin, wiederholen
Sie so viele wie Sie nur
können. Bereit?
Jetzt, sagen Sie mir an
welche Worte Sie sich
erinnern können.

Hütte
Pfeife
Elefant
Kasten
Seide
Theater
Uhr
Peitsche
Kissen
Riese

Aufmerksamkeit/ Rechenfähigkeit

Bitte ziehen Sie 7 von
100 ab. Jetzt ziehen Sie
bitte weiterhin 7 von
dem was übrig bleibt ab
bis ich "Stop" sage.

93
86
79
72
65

Bitte zählen Sie von 20 abwärts bis 1. Kein Fehler

**Begriffsvermögen,
semantisches und
Kurzzeitgedächtnis**

Was verwendet man gewöhnlich um Papier zu schneiden?	Schere
Welche stachelige Grünpflanze findet man in der Wüste?	Kaktus
Wer ist zur Zeit Bundespräsident?	Nachname
Wer ist zur Zeit Bundeskanzler?	Nachname
Was ist das Gegenteil von "Osten"?	Westen

Sprache, Repetition	Bitte sagen Sie "episkopaler Methodist"	Korrekte Wiedergabe
------------------------	--	------------------------

Verzögerte Erinnerung

Bitte wiederholen Sie die 10 Wörter, welche ich Ihnen zuvor genannt habe.	Hütte Pfeife Elefant Kasten Seide Theater Uhr Peitsche Kissen Riese
--	--