

Elektromechanische Modellierung des Vorhofs: Validierung, Planung und Simulation atrialer rhythmuschirurgischer Eingriffe

S. Kewitz¹ Ingo deBoer³ W Schoelz² und Christian Werner³ O. Dössel³ CF Vahl¹

¹Herzchirurgie und ²Kardiologie, Universität Heidelberg
³Institut für Biomedizinische Technik, Universität Karlsruhe (TH)

Abstract: Anatomische, elektrophysiologische und elastomechanische Modelle des Atriums zur Planung rhythmuschirurgischer Eingriffe werden vorgestellt. Die Modelle beruhen einerseits auf publizierten mathematischen Beschreibungen der Elektrophysiologie und Mechanik, andererseits auf Messdaten, welche mittels Tierexperimente gewonnenen wurden. Die Messdaten wurden für die Erstellung anatomischer und elektrophysiologischer Modelle herangezogen, sowie mit Simulationsergebnissen verglichen.

1 Einführung

Das Herz ist ein bewegtes Organ. Die Bewegungen werden initiiert durch geregelte elektrische Abläufe im Herzmuskel, denen eine mechanische Aktivität des Herzmuskels folgt. Die häufigste Rhythmusstörung des Herzens ist das Vorhofflimmern.

Patientenspezifische, auf individuellen Meßwerten und mathematischen Modellierungen der elektrischen Erregungsausbreitungen und der Morphologie basierende Therapieverfahren für das Vorhofflimmern liegen nicht vor. Im Projekt H4 wurde erstmals der Versuch unternommen, durch bessere pathophysiologische Kenntnisse und auf der Grundlage einer patientenspezifischen Modellierung und Simulation konkrete, wirksame Therapiekonzepte für diese Erkrankung anzubieten. Hierbei stand die "individualisierte, kontrollierte, zielgerichtete und pathophysiologisch begründete Intervention" am Patienten im Vordergrund, und nicht, wer sie durchführte (Chirurg oder Kardiologe). Im Projekt H4 wurde erstmals der Versuch unternommen, durch bessere pathophysiologische Kenntnisse und auf der Grundlage einer patientenspezifischen Modellierung und Simulation konkrete, wirksame Therapiekonzepte für diese Erkrankung anzubieten. Hierbei stand die "individualisierte, kontrollierte, zielgerichtete und pathophysiologisch begründete Intervention" am Patienten im Vordergrund, und nicht, wer sie durchführte (Chirurg oder Kardiologe). Durch Nutzung von Synergieeffekten gelang es tatsächlich, sowohl im komplexen Modell des isoliert schlagenden Langedorffherzens, im Großtiermodell und am Patienten die Erregungsausbreitung z.T. gemeinsam mit der mechanischen Aktivität der Vorhöfe zu messen, zu visualisieren und Simulationen durchzuführen.

2 Mathematische Modellierung

Die Erregungsvorgänge der Zellen im Herzen wurden mittels mathematischer Modelle nachgebildet. Den Modellen liegen Regeln [We00] oder Systeme gekoppelter partieller Differentialgleichungen [Sa00] zugrunde. Bei der regelbasierten Modellierung durch einen sogenannten zellulären Automaten wird ausgehend von Messungen der Transmembran-Spannung und der Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit parametrisiert. Die Parameter der auf Systemen gekoppelter partieller Differentialgleichungen basierenden Modelle basieren auf Messung von intra- und extrazellulären Ionenströmen und -konzentrationen.

Mit der Transmembranspannung wird unter Anwendung des Bidomain-Modells, die Verteilung der Quellströme im Herzen bestimmt werden. Die Berechnung der Verteilung des intra- und extrazellulären elektrischen Potentials erfolgt mittels Verfahren der numerischen Feldrechnung (Finite-Elemente- und Finite-Differenzen-Verfahren) ausgehend von Leitfähigkeitsmodellen und Quellstromverteilungen. Die Kenntnis über die Verteilung des elektrischen Potentials im Herzen ermöglicht die Simulation der Erregungsausbreitung. Die Kenntnis über die Verteilung des Potentials im und auf dem Körper liefert intra- und extrakorporale Elektrokardiogramme sowie sogenannte body surface potential maps (BSPM), bei welchen die Potentiale an der Körperoberfläche visualisiert werden.

Die im Herzmuskel erzeugten Kräfte wurden unter Verwendung der elektrophysiologischen Modelle modelliert. Hierbei ist die intrazelluläre Calciumkonzentration die Determinante. Mehrere Kraftmodelle basierend auf partiellen Differentialgleichungen wurden implementiert [Ri00, Ri99, Sa00]. Zur Berechnung der Deformation wurden Verfahren der Kontinuumsmechanik herangezogen. Die Materialeigenschaften des Gewebes, der Zusammenhang zwischen Dehnung und Spannung, wurde mittels nichtlinearer Gleichungen beschrieben [Hu97, Sa01]. Eine Lagrangesche Formulierung unter Verwendung des 2. Piola-Kirchhoffschen Spannungstensors und des Green-Lagrangeschen Verzerrungstensors wurde gewählt, um große Verschiebungen und Rotationen adäquat zu berücksichtigen. Eine Diskretisierung mit isoparametrischen finiten Elementen wurde durchgeführt. Die mechanische Simulation führt zu Gleichungssystemen mit einer großen Anzahl von Freiheitsgraden, welche mit dem Newton-Raphson-Verfahren gelöst werden.

Es wurden basierend auf partiellen Differentialgleichungen eine Vielzahl von elektrophysiologischen Modellen für Zellen aus dem atrialen und ventrikulären Myokard sowie aus dem Sinusknoten implementiert [De96, Ny98] und bzgl. Ihrer Eigenschaften untersucht, u. a. mechano-elektrische Rückkopplung und Beschreibung der intrazellulären Calciumkonzentration.

Die Zellen wurden mittels des Bidomain-Modells in dreidimensionalen Arealen elektrisch gekoppelt. In diesen Arealen wurden Simulationen durchgeführt, mit welchen die physiologische und pathophysiologische Erregungsausbreitung untersucht und illustriert werden konnte [Sa00]. Die auch im Myokard gemessenen Phänomene Initiierung einer Erregung durch Deformation, unidirektionaler Block und kreisende Erregungen unterschiedlicher Art wurden reproduziert. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse über Erregungsmuster spielen eine wichtige Rolle für die Simulation rhythmuschirurgischer Eingriffe insbesondere im Vergleich zu Erregungsmustern resultierend aus zellulären Automaten.

Die Nachbildung der Kraftentwicklung erfolgte mit auf partiellen Differentialgleichungen basierenden Modelle, welche parametrisiert werden über das intrazelluläre Calcium und die Sarkomerlänge. Das intrazelluläre Calcium wird von den elektrophysiologischen Modellen geliefert; die Sarkomerlänge wird über die Verzerrung bestimmt. Es wurden Simulationen der Kraftentwicklung in dreidimensionalen Arealen durchgeführt, welche die Abhängigkeiten der Kraft von den elektrophysiologischen Parametern aufzeigen.

3 Elektrische und morphologische Messungen

Die Tierexperimente erfolgten am modifizierten Langendorff-Präparat [Dö85][La95]. Dabei befindet sich ein isoliertes Säugetierherz (Abb. 2) in einer auf 37 °C vorgewärmten, physiologischen Kochsalzlösung. Das Herz wurde über die Koronargefäße perfundiert und konnte seine Pumpfunktion erfüllen. Die Kavitäten waren mit der Kochsalzlösung gefüllt.



Bild 1: Langendorff-Präparat im CT

Dies war entscheidend für die Messung des Multikanal-EKGs, da hierfür der in den Kavitäten schwimmende Ballonkatheter eingesetzt wird (Abb. 1). Hiermit wurden elektrische Potentiale nacheinander in allen vier Kavitäten während einiger Herzzyklen aufgenommen (Abb. 3). Gleichzeitig mit jeder elektrischen Messung wurde die dynamische Morphologie des Herzens mittels des Röntgencomputertomographen erfasst

(Abb. 2). Durch retrospektive Rekonstruktion war eine zeitliche Auflösung der Bilddaten von bis zu 50 ms/Bild möglich [Ke00/Ke00a/Ke00b]. Mit den so verarbeiteten Daten wurde eine zeitliche und räumliche Registrierung durchgeführt, d. h. die gemessenen Potentiale wurden einer Position und einem Zeitpunkt in den tomographischen Aufnahmen zugeordnet. Dabei wurde das vom Röntgencomputertomographen zusätzlich aufgenommene extrakardiale EKG und das Multikanal-EKG herangezogen.

Aus den registrierten Daten wurden quantitative Parameter zur Beschreibung der elektrischen Vorgänge im Herzen, d. h. die lokale Aktivierungszeit und Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit mit dem Schwerpunkt rechter Vorhof extrahiert (siehe Abb. 4). Die Parameter wurden ebenfalls in Simulationen mit elektrophysiologischen Modellen bestimmt. Die elektrophysiologischen Modelle basieren auf der anatomischen Modellierung des Herzen durch Segmentation der CTs, dem zellulären Automaten [We00], der Quellenbestimmung mit dem Bidomain-Modell und der Vorwärtsrechnung mit der Finite-Differenzen-Methode.

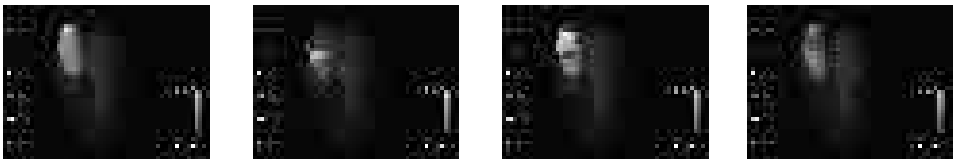


Bild 2: Darstellung der Erregungsausbreitung auf dem rekonstruierten Katheter im 3D-Datensatz

Die Modelle wurden zusätzlich parametrisiert, um den Einfluss anatomischer Strukturen und der Anisotropie der Erregungsausbreitung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse von Simulationen mit diesen Modellen wurden mit Messwerten verglichen. Es wurde festgestellt, dass die Berücksichtigung von Anisotropie und Inhomogenitäten (u. a. Crista Terminalis) zur realistischen Rekonstruktion der Elektrophysiologie im Vorhof notwendig ist [Sc01].

Zu Simulation rhythmuschirurgischer Interventionen wurde ein schnelles Verfahren zur Modellierung und Visualisierung der elektrophysiologischen Vorgänge im Vorhof implementiert, sowie ein force feedback System (Phantom Premium, Fa. Sensable Technologies - Cambridge) in Verbindung mit einer leistungsfähigen Workstation eingesetzt. Das Phantom besitzt jeweils drei Freiheitsgrade für Position und Orientierung. Eine Kraftrückkopplung erfolgt nur in den drei Positionierungsrichtungen. Die Grundlage für die Simulation bilden drei- und vierdimensionale anatomische Modelle. Die Interaktion beruht auf der dynamischen Kollisionserkennung von Katheter und Modell. Durch voxelbasierte Manipulation einzelner Regionen werden Änderungen am Gewebe, wie z. B. die Ablation mit hochfrequenten Strömen, simuliert.

4 Entwicklung eines minimalinvasiven Verfahren

Zur Vorbereitung des klinisch-chirurgischen Einsatzes wurde ein minimalinvasives Verfahren entwickelt. Hierbei fand das aus Q2 entwickelte Trackingverfahren Anwendung. Zur Erstellung und Validierung eines minimalinvasiven Operationszugangs und des Elektroanatomischen Mappings wurden Tierexperimente an Hausschweinen (30-40kg) durchgeführt. Nach Computertomografie (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens, Berlin) wurden morphologische Daten erfasst und

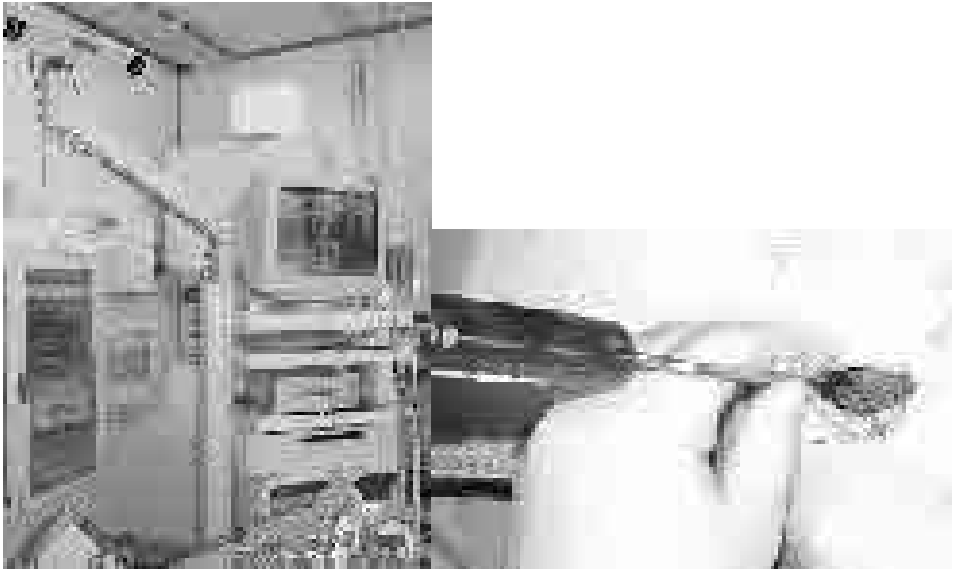


Bild 3 & 4: Einsatz des Trackingsystem bei der Minithorakotomie am Schwein

auf das Trackingsystem übertragen. Mittels einer Multikanalmesseinrichtung (Ensite 3000, ESI, Pittsburgh) wurden die elektrische Daten dynamisch erfasst, registriert und analysiert. Die Position und Lage des EnSite-Katheters wurde mittels eines 3D-TEE kontrolliert. Zunächst wurde von einem Schwein nach Implantation von Markerschrauben ein 3D-Datensatz erstellt und in das Trackingsystem implementiert. Im OP wurde der operative Zugang mittels dem Trackingsystem markiert. Dazu erfolgte eine beidseitige minimale Thorakotomie.

Der Einsatz des Trackingsystem (siehe Q2) erleichterte das Auffinden des Zugangswegs und die zielgenaue Umsetzung der Ablation erheblich. Der initiale Mehraufwand durch CT Aufnahmen wird durch die exakte Lokalisation des Zugangs, den kleineren Schnitt und vor allem die sichere Ortung der angestrebten und berechneten externen Ablationslinien ausgeglichen. Das System konnte ohne Vorversuche direkt angewendet werden.

Eine Reihe weiterer Einflußgrößen wurde im Tiermodell systematisch im Sinne einer Evaluierung untersucht (Schrittmacherstimulation, Einbringen von Gore-Tex-Flicken

als elektrisch wirksame Barriere, Untersuchung von Ablationslinien (RF-Ablationsgerät der Fa. Osypka), histologische Untersuchungen, epicardiale Ablation (ohne EKZ), endocardiale Ablation (mit EKZ))

5 Ablationen am Patienten

Am Menschen wurde eine endocardiale Ablation bei 15 Patienten durchgeführt. Gemäß dem Anspruch einer spezifischen, individualisierten Therapie wurde das Verfahren nur bei Vorhofflattern und ektope Vorhofftachycardien eingesetzt. Die aus der Literatur bekannten Daten beim Einsatz von chronischem Vorhofflimmern sowie der Kenntnisstand innerhalb des SFB schienen eine Ausweitung der Indikation auf chronisches Vorhofflimmern zum gegebenen Zeitpunkt noch nicht zu gestatten.

Die konkreten Erfolge bei dem Einsatz des Verfahrens am Patienten (und die gute Akzeptanz beim Patienten) werden kontrastiert von den ernüchternden Befunden bei der muskelphysiologischen Analyse des Vorhofmyocards von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern. Die erhobenen muskemechanischen und metabolischen Daten legen den Verdacht auf eine schwerwiegende Störung nahe, über deren Reversibilität noch keine Aussagen getroffen werden können.

6 Pathophysiologische Aspekte

So ist bei chronischem Vorhofflimmern der Frank Starling Mechanismus zwar vorhanden ist, die Kurve im Vergleich zum "Sinus-Rhythmus-Myocard" wesentlich abgeflacht ist. Ferner war die insgesamt pro Querschnitt bei allen untersuchten Vordehnungen und Calcium-Konzentrationen erniedrigt. Die Empfindlichkeit des kontraktile Apparates für Calcium war bei chronischem Vorhofflimmern deutlich erhöht [Ka01]. Unter Ruhebedingungen (passive Ruhespannung bei optimaler Länge) ist ferner der enddiastolische intracelluläre Calciumspiegel bei chronischem Vorhofflimmern signifikant erhöht war. Eine Veränderung der Vorlast führte zwar zu einem Anstieg der isometrisch entwickelten Kraft. Der vorlastabhängige Anstieg des intracellulären Calciumspiegels (systolisch und enddiastolisch) war bei chronischem Vorhofflimmern erheblich alteriert [Va01].

Auch die Frequenzinotropie (Bowditch-Effekt) am Myocard von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nur noch rudimentär vorhanden. Bei hohen Frequenzen (>150 Stimuli/min) fanden sich exorbitant hohe enddiastolische intracelluläre Calciumkonzentrationen bestimmt, die per se arrhythmogen wirken [Zw01, Va01/b]. Die Störung der Frequenzinotropie war unter isotonen Bedingungen sogar noch ausgeprägter als unter isometrischen [Ya01,Ka01/b].

Am ausgeprägtesten waren allerdings die Veränderungen, die bei Verkürzung des Muskels gegen eine definierte Nachlast auftraten. Nachbelastete Kontraktionen am gehäuteten und intakten Präparat zeigten, daß bei chronischem Vorhofflimmern die Fähigkeit des Muskels, mechanische Arbeit zu leisten dramatisch reduziert ist [Ba01,Va01/c, En01].

Eine unmittelbare Übertragung dieser am isolierten Präparat gewonnenen Ergebnisse auf die intravitale Situation ist nur bedingt möglich. Die Datensprechen dafür, daß bei chronischem Vorhofflimmern tiefgreifende Störungen des Calciummetabolismus vorliegen, die ihrerseits Ursache für eine elektrische Instabilität sein können und die andererseits nur eine limitierte mechanische Funktion gestatten. Die Transportfunktion des Vorhofes erfordert Myocard, das auf Vorlast und Nachlast adäquat reagiert und sich verkürzen kann. Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, daß diese Bedingungen bei chronischem Vorhofflimmern nicht mehr gegeben sind.

Es ist ungeklärt, ob das chronische Vorhofflimmern selbst Ausdruck einer veränderten Expression Calcium-transportierender Proteine bzw einer veränderten Komposition des kontraktilen Apparates ist oder ob es die sekundären hämodynamischen Belastungen (Druck- und Volumenbelastung) sind, die diese Veränderungen induzieren. Es könnte sein, daß der klinisch für den Patienten spürbare Erfolg auf lange Sicht geringer ausfällt, als es eine erfolgreiche Konversion in Sinusrhythmus erwarten lassen sollte.

7 Resümee

Im Projekt H4 werden in besonderer Weise die wissenschaftlichen Grundprinzipien des SFB deutlich: im Vordergrund steht die Zielvorstellung einer streng individualisierten, patientenspezifischen Therapie, die auf qualitativ neuen pathophysiologischen Daten beruht. Patientenspezifische, auf individuellen Meßwerten und mathematischen Modellierungen der elektrischen Erregungsausbreitungen und der Morphologie basierende Therapieverfahren für das Vorhofflimmern liegen bisher in der Literatur nicht vor. Im Projekt H4 gelang es, die pathophysiologischen Kenntnisse über Vorhofflimmern deutlich zu erweitern, mittels der Informatik entscheidende konzeptionelle und Visualisierungslücken zu schließen und eine patientenspezifische Therapie zu ermöglichen. Hervorstechend war, daß es darum ging, eine pathophysiologisch begründete Therapie anzubieten, unabhängig davon ob sie der chirurgische oder der kardiologische Partner durchführt. Die Daten sind unter zum Teil äußerst komplexen Versuchsbedingungen gewonnen worden (e.g.: isoliert schlagendes Langendorff-Herz im CT). Es zeigte sich, wie bedeutsam additive muskelphysiologische Untersuchungen sind, da dadurch die klinischen Erwartungen, die an eine Konversion zum Sinusrhythmus gerichtet sind, entscheidend relativiert werden mussten.

8 Danksagung

Die Arbeiten fanden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 414 'Rechner- und sensorgestützte Chirurgie', Projekt H4 statt. Wir danken einer Vielzahl von Mitarbeitern des IBT, Universität Karlsruhe, der Herzchirurgie, Universität Heidelberg, und dem DKFZ, Heidelberg, für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Literaturverzeichnis

- [Ba01] Bachmann B, Bender F, Kayhan N, Schölz W, Hagl S Vahl CF: Diastolische Calciumakkumulation bei Muskelverkürzung im Vorhofmyocard von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern Z Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie, submitted
- [Be01] Bender F, Kayhan N, Vahl CF, Hagl S: Muscle shortening and force development in demembranized human myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation *Annals of Cardiothoracic Surgery*, submitted
- [De94] S. S. Demir, J. W. Clark, C. R. Murphey, W. R. Giles: A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell, *Am. J. Physiol.*, vol. 35, pp. 832-852, 1994
- [Dö85] H. J. Döring, H. Dehnert: Das isolierte perfundierte Warmblüter-Herz nach Langendorff Biomesstechnik-Verlag March GmbH, 1985
- [Hu97] P. J. Hunter, M. P. Nash, G. B. Sands *Computational Electromechanics of the Heart Computational Biology of the Heart*, ISBN 0471960209, 1997
- [Ka01] Kayhan N, Kloss T, Kewitz S, Schölz W, Dössel O, Hagl S, Vahl CF: The length dependency of force development and the responsiveness of the contractile apparatus for Calcium are altered in isolated skinned myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation *Thoracic Cardiovascular Surgeon*, submitted
- [Ka01/b] Kayhan N, Yang X, Mehrkens A, Schölz W, Dössel O, Hagl S, Vahl CF Isometric and isotonic Force frequency relationship in human chronic atrial fibrillation *Thoracic Cardiovascular Surgeon*, submitted
- [Ke00] S. Kewitz, J. Albers, M.L. Bahner, S. Weretka, F. Sachse, O. Dössel, C. Vahl, S. Hagl, NON-contact electrical mapping during four dimensional computed tomography imaging in a Langendorff model. *Eur Heart J*, Vol. 21, Abstract Supplement S. 12, 2000
- [Ke00/b] S. Kewitz, S. Weretka, J. Albers, M.L. Bahner, CF. Vahl, S. Hagl, A new method of cardiac activation mapping: an experimental study. *CINC 2000 Vol 27 S509-512*
- [Ke00/c] S. Kewitz, J. Albers, M.L. Bahner, CF. Vahl, S. Hagl 4D Visualisierung von SR und VHF mit dem Ballonkatheter im CT am Langendorffmodell. *DIVI 2000 KP 170*
- [La95] O. Langendorff Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen *Plügers Arch. ges. Physiologie*, vol. 61, pp. 291/332, 1895.
- [Ny98] Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. W. Clark, D. S. Lindblad, R. B. Clark, W. R. Giles Mathematical model of an adult human atrial cell *Circ Res.*, vol. 82, pp. 63-81, 1998.
- [Ri99] J. J. Rice, R. L. Winslow, W. C. Hunter Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses *Am. J. Physiol. Circ. Heart.*, vol. 276, pp. H1734-H1754, 1999
- [Ri00] J. J. Rice, M. S. Jafri, R. L. Winslow Modeling short-term interval-force relations in cardiac muscle *Am. J. Physiol. Circ. Heart.*, vol. 278, pp. H913-H931, 2000
- [Sa98] F. B. Sachse Modelle des menschlichen Körpers zur Berechnung von physikalischen Feldern. Aachen: Shaker, 1998
- [Sa00] C. D. Werner, F. B. Sachse, O. Dössel Modeling of the cardiac mechano-electrical feedback, *CardioModel 2000 - Computer Models of the Heart: Theory and Clinical Application*, *International Journal of Bioelectromagnetism*, September 2000, vol 2-2. ISSN 1456-7865.
- [Sa01] F. B. Sachse, C. D. Werner, O. Dössel Modellierung des menschlichen Herzens In press, *Proc. 35. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft f. Biomed. Technik*, 2001.
- [Sc01] S. Schubert, F. B. Sachse, I. de Boer, C. D. Werner, O. Dössel Validierung und Parametrisierung Zellulärer Automaten der Erregungsausbreitung anhand elektrischer

und morphologischer Messungen am Langendorff-Präparat In press, Proc. 35. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft f. Biomed. Technik, 2001.

- [Va01] Vahl CF, Mehrkens A, Kloss T, Kayhan N, Schölz W, Dössel O, Hagl S, Vahl CF: The length dependency of intracellular Calcium transients is altered in myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation Basic Res Cardiol, submitted
- [Va01/b] Vahl CF, Kayhan N, Kewitz S, Yang X, Schölz W, Hagl S, Vahl CF: Alteration of the force frequency-relationship in left and right atrial myocardium obtained from patients with chronic atrial fibrillation Eur J cardiothoracic Surgery, submitted Basic Res Cardiol, submitted
- [Va01/c] Vahl VF, Kayhan N, Bachmann B, Schölz W, Hagl S: Intracellular Calcium handling during afterloaded contractions in isolated human myocardium from patients with chronic atrial fibrillation Circ Res, submitted
- [We00] C. D. Werner, F. B. Sachse, O. Dössel Electrical excitation propagation in the human heart: CardioModel 2000 - Computer Models of the Heart: Theory and Clinical Application, International Journal of Bioelectromagnetism, September 2000, vol 2-2. ISSN 1456-7865.
- [Ya01] Yang X, Kloss T, Bachmann B, Mehrkens A, Schölz W, Hagl S, Vahl CF: The influence of isometric and isotonic measurement conditions on intracellular Calcium transients and the force frequency relationship in isolated atrial human myocardium Eur J Cardiol, submitted
- [Zw01] Zwick N, Ell N, Schmidt T, Kayhan N, Kewitz S, Schölz W, Hagl S, Vahl CF Kraft Frequenz Beziehung und intracelluläres Calcium bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern. Z Herz Thorax und Gefäßchirurgie, submitted