

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik

Tübingen

Abteilung für Innere Medizin III

(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Gawaz

**Anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalablation  
kombiniert mit potentialorientierter ostialer  
Komplettierung der Pulmonalvenenisolation – eine neue  
Strategie zur Katheterablation von persistierendem  
Vorhofflimmern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Klaus Martin Schneider

aus

Tübingen

2010

Dekan: Prof. Dr.med. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schrieck

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Stock





# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Epidemiologie und Größe des Problems .....	7
1.2	Pathophysiologie.....	7
1.3	Pathogenese .....	9
1.4	Klassifikation.....	9
1.5	Therapiestrategien.....	10
1.5.1	<i>Frequenzkontrolle</i> .....	10
1.5.2	<i>Rhythmuskontrolle</i> .....	10
1.5.3	<i>Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle</i> .....	11
1.5.4	<i>Antikoagulation</i> .....	11
1.5.5	<i>Weitere Therapiemöglichkeiten</i> .....	12
1.6	Die katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern.....	12
1.6.1	<i>Energiequellen der Katheterablation</i> .....	13
1.6.2	<i>Segmentale ostiale Ablation</i> .....	13
1.6.3	<i>Zirkumferentielle Ablation</i> .....	13
1.6.4	<i>Lineare Ablation des linken Vorhofs</i> .....	14
1.6.5	<i>Ablation komplex fraktionierter Potentiale</i> .....	14
1.6.6	<i>Ablation autonomer Nerven-Plexus</i> .....	15
1.7	Eine neue Strategie – Zirkumferentielle Pulmonalablation kombiniert mit potentialorientierter ostialer Komplettierung .....	15
1.8	Fragestellung.....	15
2	Material und Methoden.....	17
2.1	Teilnahmeangebot und Aufklärung .....	17
2.2	Vorbereitende Maßnahmen.....	18
2.3	Kathetertechnische Ablation des Vorhofflimmern.....	19
2.3.1	<i>Dreidimensionale Mapping-Systeme</i> .....	19
2.3.2	<i>Ablationsprozedur</i> .....	21
2.3.3	<i>Ergänzende Ablation bei Vorhofflattern</i> .....	27
2.3.4	<i>Stationäre Nachsorge</i> .....	27
2.4	Follow-Up und ambulante Nachsorge .....	28

2.5	Angaben zur Statistik.....	28
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Charakteristik des Patientenkollektivs.....	30
3.2	Ergebnisse der Ablationsprozedur.....	31
3.2.1	<i>Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit</i> .....	31
3.2.2	<i>Verwendete Systeme, Einsatz einer Magensonde und Häufigkeit einer Reablation</i> .....	32
3.2.3	<i>Ablation am Mitralklappenring und am rechtsatrialem Isthmus</i> .....	32
3.2.4	<i>Häufigkeit von Komplikationen</i> .....	33
3.3	Follow-up.....	34
3.4	Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv.....	36
3.4.1	<i>Endpunkt eins: Rezidiv von kardioversionpflichtigen Tachyarrhythmien in den ersten drei Monaten</i> .....	37
3.4.2	<i>Endpunkt zwei: Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern</i> .....	42
3.4.3	<i>Endpunkt drei: Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern</i> .....	46
3.4.4	<i>Endpunkt vier: Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern</i> .....	49
3.4.5	<i>Endpunkt fünf: Subjektive Beschwerdefreiheit</i> .....	53
3.5	Auswertung des Fragebogens .....	57
4	Diskussion.....	59
4.1	Vergleich mit anderen Studien .....	60
4.1.1	<i>Vergleich mit Studien zur zirkumferentiellen Ablation</i> .....	60
4.1.2	<i>Vergleich mit Studien zur ostialen segmentalen Ablation</i> .....	64
4.1.3	<i>Vergleich mit Studien zur Ablation komplex fraktionierter Potentiale</i> ..	66
4.1.4	<i>Vergleich mit Studien zu chirurgischen Therapien</i> .....	68
4.1.5	<i>Prognostische Faktoren in anderen Studien</i> .....	71
4.2	Limitationen der Studie .....	72
4.3	Schlussfolgerung.....	73
5	Zusammenfassung.....	75
6	Anhang: Fragebogen.....	76
7	Quellenverzeichnis.....	79

# 1 Einleitung

## **1.1 Epidemiologie und Größe des Problems**

Vorhofflimmern hat in den letzten Jahrzehnten stark an Bedeutung zugenommen. Als die häufigste anhaltende Rhythmusstörung betrifft die Krankheit ungefähr 1% der Bevölkerung in der Europäischen Union [1, 2]. Dabei ist die Prävalenz stark vom Alter abhängig. So sind unter 65 Jahren weniger als 1% betroffen, bei Personen über 65 Jahren tritt bei fast 5% Vorhofflimmern auf [3]. Männer sind bei gleichem Alter häufiger betroffen als Frauen [4]. Mit der steigenden Lebenserwartung wird das Vorhofflimmern somit in der Zukunft noch an Bedeutung zunehmen. Dies spiegelt sich auch in der Hospitalisierungsrate von Vorhofflimmerpatienten wieder, die in den letzten Jahren um das zwei- bis dreifache zugenommen hat [5]. Mit jährlichen Kosten von ca. 3000 Euro pro Jahr und Patient stellt das Vorhofflimmern außerdem ein gesundheitsökonomisches Problem dar [6].

Jedoch sollte der Stellenwert von Vorhofflimmern nicht nur an den epidemiologischen Daten gemessen werden. Es spielt auch als Risikofaktor eine bedeutende Rolle und hat entscheidenden Einfluss auf die Lebenserwartung. Vorhofflimmern geht einher mit einer erhöhten Morbidität, einer erhöhten Mortalität und einer verminderten Lebensqualität [7]. Es erhöht das Risiko einer thromboembolischen Komplikation um den Faktor fünf und ist für ca. 15% aller Schlaganfälle ursächlich [8].

## **1.2 Pathophysiologie**

Nach der gängigsten pathophysiologischen Vorstellung beruht Vorhofflimmern auf multiplen kreisenden Erregungen (Micro-Reentry-Circuits, Moe-Hypothese), die aus einem Zusammenspiel zwischen aufrechterhaltendem Substrat und initiierenden Auslösern (Triggern) resultieren [9]. Diese kreisenden Erregungen führen zu einer charakteristischen, chaotischen, hochfrequenten (300-500/min),

elektrischen Aktivität des Vorhofs. Als Substrat ist eine bestimmte „kritische Masse“ an Vorhofgewebe erforderlich, um eine minimale Anzahl an kreisenden Erregungen zu erhalten [9-11]. Mögliche Trigger können sympathische oder parasympathische Stimulation, Bradykardien, supraventrikuläre Extrasystolen oder supraventrikuläre Tachykardien sein [12]. Es wurden des Weiteren zahlreiche ektope Foci identifiziert, die durch spontane Aktivität atriale Tachykardien auslösen können. 80 – 90 % dieser Foci befinden sich in myokardialen Ausläufern in den Pulmonalvenen [13-19]. Selten können Trigger jedoch auch aus der Vena cava superior, dem Koronarsinus oder aus dem atrialen Myokard kommen [15, 17, 20-24]. Jais et al. haben gezeigt, dass die myokardialen Fasern in den Pulmonalvenen eine kürzere Refraktärzeit als die im linken Vorhof und dekrementale Leitungseigenschaften aufweisen [25]. Dadurch können sich Mikrokreiserregungen leichter ausbilden, was wiederum das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt. Dieses Erkenntnis ist besonders wichtig für das Verständnis der Funktionsweise der verschiedenen Ablationsstrategien.

Schnell und anhaltend feuernde Herde können ursächlich sein für ein rein fokales Vorhofflimmern. Sehr viel häufiger findet sich ein fokal initiiertes Vorhofflimmern.

Diese schnell feuernden Foci können sowohl im Oberflächen-EKG ein Vorhofflimmern imitieren als auch in ein solches degenerieren [14].

Bei länger anhaltendem Vorhofflimmern verändert sich das Vorhofmyokard, was als „elektrisches Remodeling“ bezeichnet wird. Entscheidend sind hierbei unter anderem Umbauprozesse auf Ebene der Ionenkanäle, die zu einer Verkürzung des Aktionspotentials, folglich auch zu einer Verkürzung der Refraktärzeit und zu einer Abnahme der Abhängigkeit der Aktionspotentialdauer von der Herzfrequenz führen können [26-31]. Dies begünstigt, wie oben in diesem Kapitel beschrieben, das Auftreten von Vorhofflimmern. Dieses Phänomen wird als „Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“ (Vorhofflimmern begünstigt Vorhofflimmern) bezeichnet [26]. Darüber hinaus kommt es nach länger bestehendem chronischen Vorhofflimmern auch zu einem strukturellen Umbau der Vorhöfe, der letztendlich auch irreversibel ist [29].



### **1.3 Pathogenese**

Vorhofflimmern entwickelt sich häufig auf dem Boden einer kardiovaskulären Erkrankung. Bei der Auswertung der Framingham-Daten konnten zahlreiche prädisponierende Faktoren herausgearbeitet werden. Am stärksten erhöht gegenüber der Normalbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Faktor 4,5 für Männer, 5,9 für Frauen) und Herzklappendefekt (1,8 und 3,4). Die Hypertonie (1,5- und 1,4-faches Risiko) und Diabetes mellitus (1,4 und 1,5) nehmen aufgrund der hohen Prävalenz ohne Zweifel einen großen Stellenwert ein [32-34].

Vorhofflimmern tritt auch bei bzw. unmittelbar nach akutem Myokardinfarkt auf (5 - 10%) und ist nach herzchirurgischen Eingriffen die häufigste perioperative Rhythmusstörung [35, 36].

Neben diesen Begleiterkrankungen wurden in zahlreichen Studien weitere nichtkardiale Faktoren herausgearbeitet. Dazu zählen der Alkoholkonsum, insbesondere bei jüngeren Patienten (Holiday-Heart-Syndrom), eine hyperthyreote Stoffwechsellage, psychosoziale Umstände sowie die genetische Disposition [37-40].

### **1.4 Klassifikation**

Die American Heart Association unterscheidet in ihren Richtlinien von 2006 paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Paroxysmales Vorhofflimmern ist selbstlimitierend, dauert es länger als 7 Tage bezeichnet man es als persistierendes Vorhofflimmern. Von permanentem Vorhofflimmern spricht man definitionsgemäß, wenn die Rhythmusstörung auch durch eine Kardioversion nicht terminiert werden kann. Paroxysmales kann in persistierendes Vorhofflimmern übergehen, was wiederum in permanentem Vorhofflimmern enden kann.

Als primäres Vorhofflimmern („lone atrial fibrillation“) bezeichnet man ein paroxysmales, persistierendes oder permanentes Flimmern bei Patienten jünger als 60 Jahre ohne den Nachweis erkennbarer Grund- oder Begleiterkrankungen [6].

## **1.5 Therapiestrategien**

Die nicht-invasive Therapie von Vorhofflimmern basiert auf 3 Säulen: Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle und Antikoagulationsmaßnahmen [6].

### **1.5.1 Frequenzkontrolle**

Ursächlich für viele Symptome des Vorhofflimmerns ist die dabei auftretende Tachyarrythmie. Durch die ineffiziente Pumpleistung sinkt das Herzminutenvolumen, wodurch es zu Dyspnoe, körperlicher Leistungseinschränkung und Synkopen kommen kann. Auch sind Palpitationen für Patienten teilweise sehr belastend. Durch die Frequenzkontrolle können die Symptome gelindert werden.

Als Mittel der ersten Wahl für die pharmakologische Frequenzkontrolle werden nach den neuesten Richtlinien der ACC/AHA/ESC Betablocker und die Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem angesehen. Dadurch kann bei der Mehrheit der Patienten eine ausreichende Frequenzkontrolle von <90 Schlägen pro Minute in Ruhe erreicht werden. Bleiben Patienten unter dieser Medikation tachykard, kann zusätzlich Digitalis verabreicht werden. Die Klasse 3 Antiarrhythmika Sotalol und Amiodaron spielen bei der Frequenzkontrolle eher eine untergeordnete Rolle und sollten den Fällen vorbehalten bleiben, bei denen unter der oben genannten Medikation keine guten Effekte erzielt werden können oder Kontraindikation bzw. Unverträglichkeiten bestehen [6, 41, 42].

Als Ultima ratio kann bei Vorhofflimmern noch auf eine nicht pharmakologische Weise eine Frequenzkontrolle erreicht werden: durch AV-Knoten-Ablation wird die atrioventrikuläre Überleitung komplett unterbrochen, wobei als Rhythmusgeber ein Schrittmacher implantiert werden muss.

### **1.5.2 Rhythmuskontrolle**

Ziel der Rhythmuskontrolle ist die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern wird dies initial in der Regel pharmakologisch erreicht, bei persistierendem Vorhofflimmern ist oft eine (zusätzliche) elektrische Kardioversion von Nöten.

Die elektrische Kardioversion wird mit einem initial sehr hohem Erfolg durchgeführt, jedoch ist dieser oft nur von kurzer Dauer. Insbesondere bei

Patienten mit schon lange bestehendem Vorhofflimmern (> 1 Jahr), vergrößertem linkem Atrium und begleitender struktureller Herzerkrankung sind frühe Rezidive häufig [43, 44].

Für die pharmakologische Kardioversion kommen vor allem Klasse 1C (Flecainid, Propafenon) und Klasse 3 Antiarrhythmika (Sotalol, Amiodaron) in Frage. Diese Substanzen werden auch eingesetzt, um den langfristigen Erhalt von Sinusrhythmus zu verbessern [6].

Auch die in Kapitel 1.6 beschriebene katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern hat die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus zum Ziel und gehört damit zu der Gruppe der rhythmuskontrollierenden Therapieansätze.

### ***1.5.3 Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle***

Bezüglich dieser Fragestellung wurden in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen durchgeführt. An großen Studien sind an dieser Stelle die AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), die RACE-Studie (Rate control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation), die PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial) und die STAF-Studie (Strategies of Treatment in Atrial Fibrillation) zu nennen. Bei teilweise sehr unterschiedlichem Studiendesign zeigten jedoch alle Untersuchungen keine signifikante Verbesserung von Mortalität oder Morbidität in den rhythmuskontrollierten Gruppen [45-48]. Als Konsequenz wird klar, dass die Therapiestrategie auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden sollte.

### ***1.5.4 Antikoagulation***

Wie schon in Kapitel 1.1 angesprochen, ist Vorhofflimmern mit einer signifikant erhöhten Thrombembolie-Inzidenz assoziiert. Einige große Primärpräventionsstudien haben den klinischen Effekt einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern untersucht. Metaanalysen dieser Studien belegen sowohl für Cumarine (Phenprocoumon, Warfarin) als auch für ASS eine signifikante Reduktion des Risikos für Schlaganfälle und andere embolische Komplikationen, wobei Insulte unter ASS-Therapie im Vergleich zur Cumarin-Therapie häufiger auftreten, oft schwerwiegender verlaufen und mit einer

höheren Mortalität einhergehen. Des Weiteren konnte die Überlegenheit von Cumarinen über ASS in der Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gezeigt werden. Deshalb sollte der Behandlung mit Cumarinen den Vorzug gegeben werden [49-51]. Eine gerinnungshemmende Therapie ist immer ein Kompromiss von noch zu rechtfertigendem Blutungsrisiko und ausreichender Antikoagulation. Untersuchungen haben gezeigt, dass die meisten Patienten mit einem INR von 2,0 – 2,5 gut eingestellt sind [52]. Jedoch sollte der Ziel-INR unter Berücksichtigung der Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes, thrombembolische Ereignisse in der Vergangenheit) individuell festgelegt werden [51].

### ***1.5.5 Weitere Therapiemöglichkeiten***

Neben den schon erwähnten pharmakologischen Behandlungsstrategien stehen noch weitere invasive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Hier sind insbesondere chirurgische Interventionen wie z.B. die MAZE-Prozedur oder katheterbasierte Ablationstechniken zu nennen. Letztere werden im nächsten Kapitel genauer beschrieben und sind Schwerpunkt dieser Arbeit.

## ***1.6 Die katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern***

Während die Katheterablation bei verschiedenen supraventrikulären Arrhythmien wie zum Beispiel dem WPW-Syndrom und der AVNRT bei Erfolgsraten von über 90% ein etabliertes Verfahren darstellt, befindet sich die Ablation von Vorhofflimmern noch in einem experimentellen Stadium [53, 54]. Seit im Jahr 1994 das erste Mal eine katheterbasierte Ablation von Vorhofflimmern beschrieben wurde [55] und Haissaguerre et al. 1997 die Pulmonalvenen als mögliche Quelle für die Initiierung und Erhaltung von Vorhofflimmern ausmachten [13], hat sich die katheterbasierte Vorhofflimmerablation schnell weiterentwickelt. Die seither entwickelten verschiedenen Ablationsstrategien sollen im Folgenden zusammengefasst werden.

### **1.6.1 Energiequellen der Katheterablation**

Verschiedene Ablationskatheter mit sehr unterschiedlichen Techniken werden heute von diversen Firmen angeboten. Grundlage aller Verfahren ist die gezielte lokale Zerstörung von Myokardgewebe und damit die Unterbrechung der Reizleitung an dieser Stelle. Am weitesten verbreitet und am besten untersucht sind Katheter, die mit hochfrequentem Wechselstrom (300-500 kHz) arbeiten. Über die distale Katheterspitze wird der Strom auf das Myokard übertragen und erzeugt durch den hohen Widerstand im Bereich der Kontaktfläche Wärme mit einer Zieltemperatur von 50-80°C. Ab einer Gewebetemperatur von 50°C tritt aufgrund der Denaturierung der Proteinstrukturen eine irreversible Schädigung ein [56, 57].

Bei alternativen Verfahren macht man sich Mikrowellen, LASER, Ultraschall und Kryoenergie zur Läsionsgenerierung zu Nutzen.

### **1.6.2 Segmentale ostiale Ablation**

Die segmentale ostiale Ablation der Pulmonalvenen war die erste katheterbasierte Methode, die auf Abtrennung auslösender Trigger abzielte [13]. Hierbei wird ein zirkulärer Mapping-Katheter im Ostium einer Pulmonalvene platziert, mit dem Potenziale in der gesamten Zirkumferenz der jeweiligen Pulmonalvene abgeleitet werden können. Die Radiofrequenzablation findet, angefangen mit dem Ort der frühesten Erregung, proximal dieses Mapping-Katheters statt, bis keine Potentiale mehr in der Vene nachweisbar sind. Auch wenn ein Trigger in einer bestimmten Vene identifiziert wurde, werden alle Pulmonalvenen isoliert, da die komplette elektrische Isolation aller Pulmonalvenen den Langzeiterfolg steigert [19, 58]. Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Technik mittlerweile erprobt und Erfolgsraten von ca. 50–70% erreicht [59-61]. Ein großer Nachteil ist, dass dieses Verfahren für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nicht ausreichend ist [62].

### **1.6.3 Zirkumferentielle Ablation**

Pappone et al. berichteten 1999 über eine Ablationsprozedur, die durch ein elektroanatomisches Mapping-System unterstützt wird [63]. Hieraus entwickelte sich die zirkumferentielle Ablation, bei der zirkumferentielle Läsionen anatomisch geführt um die ipsilateralen Pulmonalvenen gesetzt werden. Für

diese Prozedur hat sich ein Nutzen sowohl für Patienten mit paroxysmalem als auch mit persistierendem Vorhofflimmern gezeigt, auch wenn keine komplette Isolation der Pulmonalvenen erfolgte [64].

Kuck et al. verfolgen einen elektrophysiologischen Ansatz der zirkumferentiellen Ablation, bei dem der Endpunkt die en Bloc Isolation der ipsilateralen Pulmonalvenen ist. Die Elimination aller Pulmonalvenenpotentiale wird mit einer Doppelspiralkathetertechnik in beiden ipsilateralen Lungenvenen kontrolliert. [65].

#### **1.6.4 Lineare Ablation des linken Vorhofs**

Da die reine Isolation der Pulmonalvenen in ca. einem Drittel der Fälle mit paroxysmalem Vorhofflimmern erfolglos war, wurden Ablationsprozeduren entwickelt, bei denen zusätzliche lineare Läsionen im Substrat des linken Vorhofs gesetzt wurden.

Oral et al. fügten eine die zirkumferentiellen Läsionen verbindende Ablationslinie an der Hinterwand des Atriums hinzu und abladierten zusätzlich am Mitralisthmus. Hier konnte eine Überlegenheit gegenüber der segmentalen ostialen Ablation nachgewiesen werden [66]. Eine weitere Studie zeigte jedoch, dass beide Strategien gleichwertig sind [67].

Jais et al. zeigten, dass die zusätzliche Ablation des Mitralisthmus in Kombination mit der segmentalen ostialen Ablation ein verbessertes Outcome erzeugt [68].

#### **1.6.5 Ablation komplex fraktionierter Potentiale**

Über die Ablation komplex fraktionierter Potentiale veröffentlichten Nademanee et al. 2004 eine Studie [69]. Dabei wurde das rechte und das linke Atrium während Vorhofflimmern auf komplex fraktionierte Potentiale gemappt, um diese Bereiche anschließend gezielt zu abladieren. Eine Wirksamkeit wurde sowohl für Patienten mit paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern nachgewiesen.

### **1.6.6 Ablation autonomer Nerven-Plexus**

Durch vagale Innervation wird die effektive atriale Refraktärzeit verkürzt und somit die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt. Autonome Nervenplexus finden sich vorwiegend in den epikardialen Fettpolstern in der Nähe der Pulmonalvenen, des Vorhofseptums, im Mündungsbereich der Vena cava und in der Nähe des Sinusknotens [70]. Durch die gezielte Ablation dieser Nervenplexus kann Vorhofflimmern beeinflusst werden [71].

### **1.7 Eine neue Strategie – Zirkumferentielle Pulmonalablation kombiniert mit potentialorientierter ostialer Komplettierung**

Gegenstand dieser Arbeit ist ein neuer Ansatz zur kathetertechnischen Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern, bei dem eine anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalvenenablation mit einer potentialorientierten ostialen Komplettierung der Pulmonalvenenisolation kombiniert wird. Ziel dabei ist, durch die Kombination der beiden Strategien ein weniger aggressives Vorgehen zu ermöglichen und dadurch - bei Erhalt der Effektivität - die Sicherheit zu erhöhen.

### **1.8 Fragestellung**

Wie im vorhergehenden Kapitel 1.6 beschrieben, konnte sich aufgrund nur bedingt zufriedenstellender Ergebnisse keine der verschiedenen Ablationsstrategien zu einem Standard etablieren. Während bei paroxysmalem Vorhofflimmern mittlerweile Einigkeit herrscht, dass eine elektrische Pulmonalvenenisolation notwendig ist, bestehen bei der Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern große Kontroversen. Die Therapie von persistierendem Vorhofflimmern bleibt damit eine Herausforderung der interventionellen Elektrophysiologie.

Diese Studie hat das Ziel, die in Kapitel 1.7 beschriebene und am Universitätsklinikum Tübingen entwickelte Ablationstrategie („Tübinger Ablations-Prozedur“) zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen sollen schwerpunktmäßig untersucht werden:

- Einfluss von präinterventionellen Faktoren auf das Outcome

Hierbei soll untersucht werden, welche präinterventionellen Faktoren einen Einfluss auf das Outcome haben. Es wurde ein Schwerpunkt auf die Größe des linken Vorhofs und die Dauer von anhaltendem Vorhofflimmern vor Ablation gesetzt.

- Bedeutung der Induzierbarkeit

Anhand der direkt im Anschluss an die Ablation durchgeführten Tests zur Induzierbarkeit soll geprüft werden, ob eine Prognoseabschätzung möglich ist. Hierfür wurde unter anderem die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern nach Abschluss der Prozedur getestet sowie die primäre Stabilität und die Kardiovertierbarkeit dokumentiert.

- Beurteilung des Outcomes der durchgeführten Ablationstechnik

Die Wirksamkeit und die Rezidivrate der Ablationstherapie sollen sowohl elektrokardiographisch als auch anhand der Lebensqualität vor und nach Behandlung beurteilt werden. Als Endpunkt wurden 12 Monate gewählt. Nach diesem Zeitraum wurden alle Patienten mittels 7-Tage-Langzeit-EKG auf Vorhofflimmerepisoden untersucht und mittels eines eigens hierfür entwickelten Fragebogens zu ihrer Lebensqualität befragt. Untersucht werden soll auch die Komplikationsrate, speziell die Häufigkeit von Pulmonalvenenstenosen.

- Vergleich der durchgeführten Prozedur mit anderen Ablationsstrategien

Die in Tübingen durchgeführte Ablations-Prozedur soll mit anderen publizierten Strategien verglichen werden. Gegenübergestellt werden sollen insbesondere das Outcome und die Rate an Komplikationen.



## 2 Material und Methoden

In einer retrospektiven Studie untersuchten wir 43 Patienten, die sich wegen persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit einer Vorhofflimmer-Ablation behandeln ließen. Diese Ablationen wurden im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2006 am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

### 2.1 Teilnahmeangebot und Aufklärung

Das Teilnahmeangebot richtete sich sowohl an Patienten mit symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern, bei denen pharmakologische Therapieansätze oder Kardioversionen nur ungenügende Erfolge brachten oder aufgrund von Unverträglichkeiten eine pharmakologische Behandlung nicht durchführbar war, als auch an Patienten mit permanentem Vorhofflimmern.

Folgende **Einschlusskriterien** mussten Patienten erfüllen:

- Symptomatisches Vorhofflimmern von mindestens 7 Tagen
- Alter von weniger als 70 Jahren
- Hoher Leidensdruck bzw. starke Einschränkung der Lebensqualität

Als **Ausschlusskriterien** galten:

- Vorhofgröße von über 60mm (parasternal gemessen)
- Höhergradige Mitralklappenventilen (Grad 2 oder höher)
- Schwere Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 30%
- Vorliegen einer Hyperthyreose
- Nachweis eines Vorhofthrombus

Die Patienten erhielten eine verständliche und umfassende mündliche und schriftliche Aufklärung über die Ziele und Risiken der Ablation in einem ambulanten prästationären Gespräch. Sie wurden darüber informiert, dass es

sich bei der Behandlung um ein Verfahren in klinischer Erprobung mit entsprechender Nachverfolgung handelt. Die Patienten bekamen ausreichend Gelegenheit, Einzelheiten der Therapie zu erfragen und genügend Zeit, um über die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Sie haben ihre Einwilligung zur Teilnahme nach Aufklärung (Informed Consent) in schriftlicher Form mit Datum und Unterschrift geleistet. Das Studienprotokoll wurde der Ethik-Kommission vorgelegt und von dieser konsentiert.

## **2.2 Vorbereitende Maßnahmen**

Vor der Ablation wurden bei allen Patienten vorbereitende Maßnahmen durchgeführt.

Um eventuell vorhandene, jedoch nicht bekannte strukturelle Herzerkrankungen zu erkennen beziehungsweise um schon beschriebene Befunde näher zu quantifizieren, bekam jeder Patient eine transthorakale Echokardiographie (TTE). Untersucht wurden insbesondere die Vorhofgröße, die Mitralklappe und die Funktion des linken Ventrikels.

Grundsätzlich wurde bei jedem Patient ein Belastungs-EKG durchgeführt. Bei ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren oder bei Angina pectoris Symptomatik wurde eine potentielle Koronarischämie durch eine Koronarangiographie weiter abgeklärt.

Weiterhin wurde bei jedem Patienten eine Bildgebung der Pulmonalvenen veranlasst. Bei Patienten jünger als 45 Jahren wurde, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten, eine Kardio-MRT, bei allen anderen eine CT des Herzens durchgeführt. Diese Bilder wurden benötigt, um das elektrophysiologische 3D-Mapping durch Bildfusion zu optimieren (siehe Kapitel 2.3.1).

Kontrolliert wurden außerdem die Schilddrüsenparameter, um eine Hyperthyreose auszuschließen und einer kontrastmittelinduzierter Hyperthyreose gegebenenfalls durch Blockierung der Jodaufnahme mittels Perchlorat (Irenat<sup>®</sup>) vorzubeugen.

Zum Ausschluss von Thromben im linken Atrium erhielt jeder Patient eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Thromben können sowohl direkt durch die Katheterintervention losgelöst werden als auch nach Konvertierung in einen Sinusrhythmus durch die Kontraktion des linken Vorhofs freigesetzt werden. Um thrombembolische Komplikationen während und nach der Ablation zu verhindern, müssen daher intrakavitäre Thromben vor Intervention unbedingt ausgeschlossen werden.

Vor Ablation wurde die orale Antikoagulation durch Heparin ersetzt, welches vier Stunden vor der Ablationsprozedur gestoppt wurde.

## **2.3 Kathetertechnische Ablation des Vorhofflimmern**

### **2.3.1 Dreidimensionale Mapping-Systeme**

Zur erfolgreichen Ablation von komplexen Herzrhythmusstörungen muss dem Untersucher nicht nur die kardiale Aktivierung während der Arrhythmie bekannt sein, sondern auch die individuelle Herzanatomie des Patienten. Dreidimensionale Mapping-Systeme ermöglichen in Kombination mit 3D-CT (oder MRT) Bildern die Integration von elektrischer Aktivierung und Anatomie, indem die kardiale Erregungsausbreitung farblich kodiert dargestellt wird. Für die Vorhofflimmerablation wurden die beiden Systeme Carto<sup>®</sup> und NavX<sup>®</sup> eingesetzt, die im Folgenden skizziert werden.

#### **2.3.1.1 Carto<sup>®</sup>-System**

Carto<sup>®</sup> benutzt ein magnetisches Feld, um die Lokalisation und Orientierung eines speziellen Katheters (Navistar<sup>®</sup>) zu bestimmen. Hierzu sind unter dem Untersuchungstisch 3 Spulen angebracht. Der Navistar<sup>®</sup>-Katheter hat in der Spitze einen Sensor, mit der er aus der mit zunehmender Distanz abnehmenden Magnetfeldstärke die Entfernung zur jeweiligen Spule und damit die räumliche Position bestimmen kann. Mit induktiven Verfahren kann außerdem die Orientierung des Katheters erfasst werden. Als anatomische Referenz dient ein zweiter Sensor, der auf den Rücken des Patienten direkt unterhalb des Herzens geklebt wird. Zusätzlich ist der Navistar<sup>®</sup>-Katheter in der Lage, Potentiale am Endokard aufzuzeichnen. Die Katheterlokalisierung sowie

die intrakardialen Elektrogramme werden anhand des Oberflächen-EKGs getriggert, in Echtzeit rekonstruiert und in einer 3D-Map als Mapping-Punkt aufgezeichnet, wobei der Zeitpunkt der Erregung farbkodiert dargestellt wird. Indem der Untersucher den Katheter über das Endokard bewegt, können sequenziell Mappingpunkte aufgezeichnet werden, bis ein vollständiges, räumliches Abbild des Vorhofs entstanden ist. In besonders interessanten Regionen (z.B. im Bereich der Pulmonalvenenostien) kann eine höhere Auflösung und Genauigkeit des Abbildes erreicht werden, indem besonders viele Kontaktpunkte erfasst werden. Die angefertigte Map kann als statisches Aktivierungsmap, als laufende Aktivierungsmap oder als Spannungsamplitudenmap dargestellt werden.

#### **2.3.1.2 NavX<sup>®</sup>-System**

Bei NavX<sup>®</sup> wird über 3 Hautelektrodenpaare ein 5,64-MHz-Lokalisationssignal in 3 orthogonal zueinander stehenden Richtungen appliziert. Dabei wird das Signal nicht gleichzeitig, sondern nacheinander mit einer Frequenz von 93Hz von Elektrodenpaar zu Elektrodenpaar weitergeschaltet. Mit Standardelektrodenkathetern kann das elektrische Feld detektiert werden und die Position des Katheters im dreidimensionalen Raum ermittelt werden. Die Form einer Herzhöhle und deren Erregung kann nun ebenso wie beim Carto<sup>®</sup>-System (siehe Kapitel 2.3.1.1) bestimmt werden, indem der Untersucher die Herzwand abtastet und eine ausreichende Anzahl von Mapping-Punkten akquiriert. Durch einen speziellen Algorithmus interpoliert der Computer die einzelnen Punkte zu einem geglätteten Abbild der entsprechenden Herzhöhle. Die kardiale Aktivierung kann wiederum sequenziell erfasst werden und entweder als Amplituden – oder Aktivierungsmap farbkodiert dargestellt werden.

#### **2.3.1.3 Integration der individuellen Anatomie des Patienten**

Mithilfe von Computer- und Magnetresonanztomographen können hochauflösende 3D-Rekonstruktionen des Herzens angefertigt werden. Diese Daten können direkt im Carto<sup>®</sup>- oder NavX<sup>®</sup>-System integriert werden. Dabei werden extrakardiale Strukturen und nicht gemappte Herzhöhlen entfernt.

Insbesondere bei der Pulmonalvenenisolation ist die genaue Kenntnis der individuellen Anatomie wichtig, da die Pulmonalvenen eine sehr variable Anatomie aufweisen. Das MRT-/CT-Bild kann in einem zweiten Fenster angezeigt werden und synchron zur Map bewegt werden. So kann sich der Untersucher schon zu Beginn eine Vorstellung der individuellen Anatomie machen und überprüfen, ob alle Bereiche auch tatsächlich mit dem Mapping-Katheter erreicht und aufgezeichnet wurden. Nach Fertigstellung der Carto<sup>®</sup>-/NavX<sup>®</sup>-Map kann diese auch mit dem MRT-/CT-Bild fusioniert werden. Dadurch kann der Mappingkatheter in diese Darstellung hineinprojiziert und in ihr bewegt werden.

### **2.3.2 Ablationsprozedur**

Zu Beginn der Untersuchung wurden zunächst vier Schleusen in die Leistengefäße gelegt, über die die benötigten Katheter eingeführt werden konnten. In die rechte Vena femoralis wurden zwei, in die linke eine Schleuse gelegt. Eine arterielle Schleuse wurde in die linke Arteria femoralis eingeführt, über die ein Pigtail-Katheter im Aortenbulbus positioniert werden konnte. Über die linke venöse Schleuse wurde ein CS-Katheter eingeführt, der im Koronarsinus zu liegen kam und später zum linksatrialen Pacing verwendet werden konnte. Über die rechte venöse Schleuse wurden ein Ablationskatheter und ein Spiral-Katheter vorgeschoben. Als Ablationskatheter wurde ausschließlich ein „open irrigation tip cooled RF“-Ablationskatheter der Firma Biosense Webster, Inc verwendet. Bei dem Spiral-Katheter handelte es sich um einen dekapolaren, kreisförmigen, steuerbaren Lasso-Katheter der Firma Biosense Webster, Inc.

Anschließend wurde die transseptale Punktion durchgeführt und der Lasso-Katheter und der Ablationskatheter in den linken Vorhof eingebracht. Bei der Punktion des Vorhofseptums diente der Pigtail-Katheter im Aortenbulbus als Orientierungshilfe. Bei bestehendem Foramen ovale konnte auf die transseptale Punktion verzichtet werden. Als nächstes wurde eine Angiographie aller vier Pulmonalvenen erstellt und wahlweise mithilfe des NavX-Systems<sup>®</sup> oder des Carto-Systems<sup>®</sup> und unter Einbeziehung eines 3D-CT/MRT-Modells eine Geometrie des linken Atriums erstellt (siehe Kapitel 2.3.1).

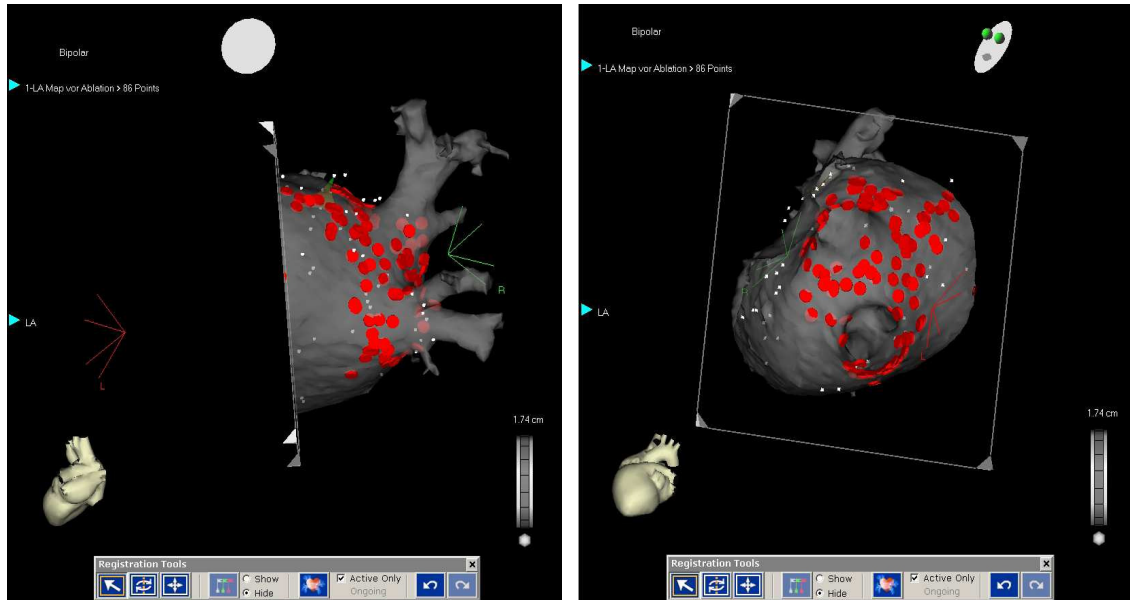
Weiter wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten (n=24) eine Magensonde eingeführt, welche zur Markierung des Ösophagus dient. Da die Speiseröhre in ihrem Verlauf direkt der posterioren Wand des linken Atriums anliegt, kann hier durch Koagulation eine transmurale Nekrose bis in das Ösophaguslumen hinein entstehen. Entsteht eine Verbindung zwischen Speiseröhre und linkem Vorhof, kann Luft in den Blutkreislauf eindringen und zu Luftembolien führen. Diese ösophagoatriale Fistel ist zwar eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation mit hoher Letalität. Mithilfe der Magensonde lässt sich der Verlauf des Ösophagus im Durchleuchtungsbild darstellen. Ist dem Untersucher die Lage des Ösophagus bekannt, kann er auf Koagulation in diesem Bereich verzichten oder zumindest die applizierte Energie verringern und so das Risiko einer Fistelbildung auf ein Minimum reduzieren.

Nach Platzierung der Katheter im linken Vorhof wurde eine Antikoagulation mit einer Bolusgabe von 7500IE Heparin gestartet. Eine ACT (Activated clotting time) von über 250 Sekunden wurde durch anschließende kontinuierliche intravenöse Heparin-Infusion aufrechterhalten und halbstündlich kontrolliert.

Die durchgeführte linksatriale Ablationsstrategie vereinigt die segmentale ostiale Pulmonalvenenablation und die zirkumferentielle Ablation (siehe Kapitel 1.6 und Kapitel 1.7). Zusätzlich wurde eine die zirkumferentiellen Läsionen verbindende lineare Ablationslinie am Dach des linken Vorhofs angelegt. Begonnen wurde auf beiden Seiten jeweils mit der zirkumferentiellen Ablation. Anschließend wurde die elektrische Pulmonalvenenisolation potentialorientiert segmental ostial komplettiert und durch die lineare Linie am Dach ergänzt.

Für die zirkumferentielle Ablation wurden zunächst die Pulmonalvenenostien einer Seite dargestellt. Dazu wurde der Ablationskatheter, der an dieser Stelle als Navigationskatheter dient, in jede Pulmonalvene einer Seite eingeführt und anschließend unter Durchleuchtung zurückgezogen, bis die Katheterspitze in die Herzsilhouette eintrat. Gleichzeitig wurde auf eine Abnahme der Impedanz und das Auftreten von atrialen Potentialen geachtet. Zusätzlich wurde während

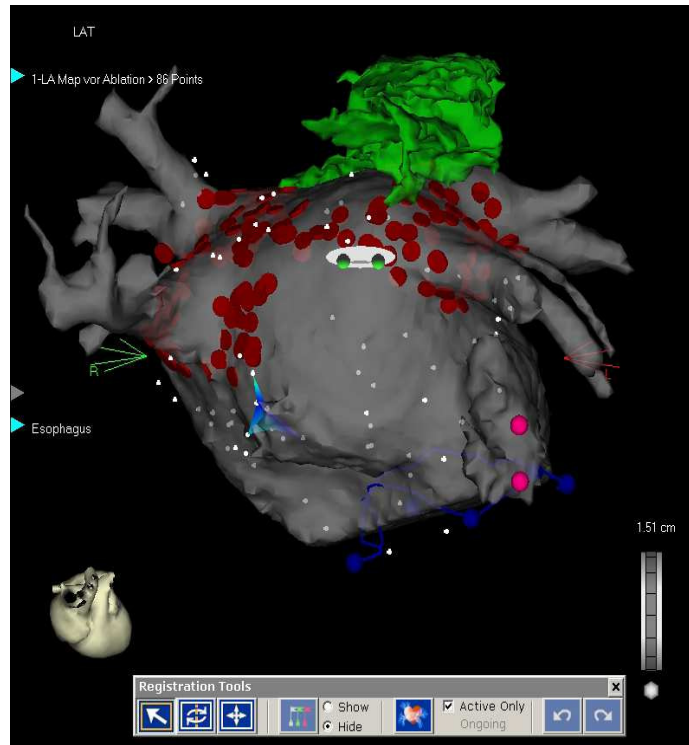
des Zurückziehens mehrfach Punkte markiert, um die genaue Lokalisation der Pulmonalvenen im 3D-Mapping System darzustellen.



**Abbildung 1: Zirkumferentielle und kombiniert potentialorientierte ostiale Ablation des rechten Pulmonalvenenantrums. Gezeigt ist die Bildfusion (CARTO Merge™) eines aufgeschnittenen 3-D-Datensatzes des linken Vorhofs mit den elektroanatomischen 3-D-Mappingpunkten (kleine weiße Punkte). Die roten Punkte entsprechen den Ablationsstellen.**

**Links:** Blick von posterior auf den rekonstruierten linken Vorhof

**Rechts:** Blick von innen auf die Ostien der rechtsseitigen Pulmonalvenen



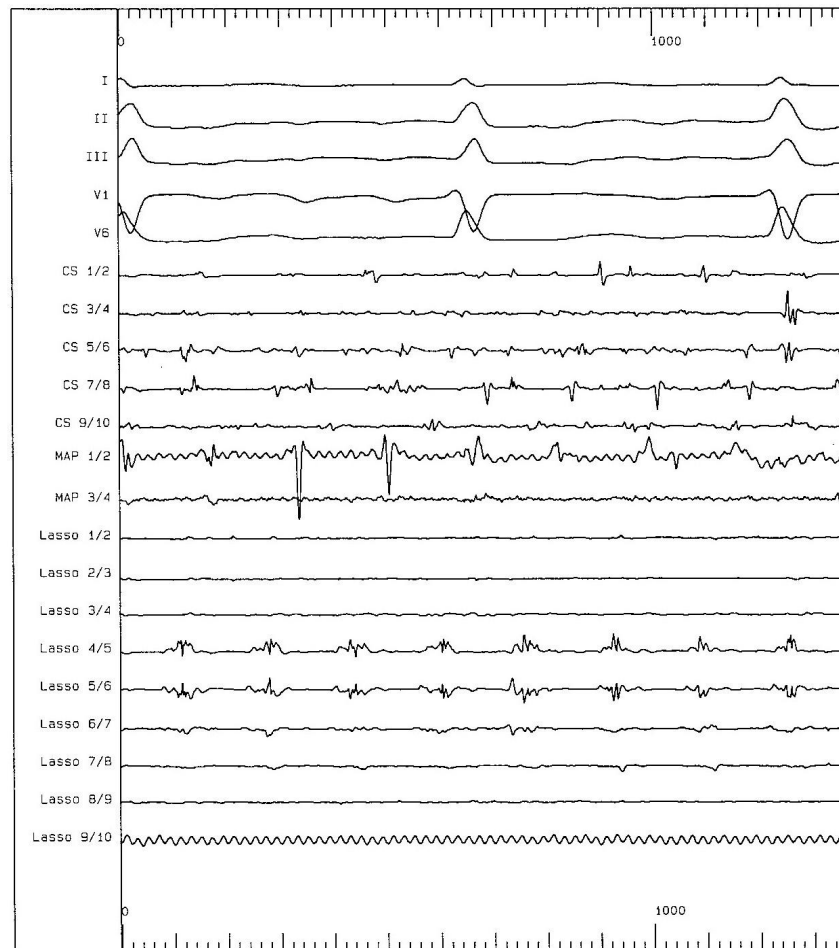
**Abbildung 2: Blick von oben auf den rekonstruierten und mit der 3-D-Map fusionierten linken Vorhof. Die Dachlinie verbindet die beiden oberen zirkumferentiellen Ablationslinien im Bereich der Pulmonalvenen**

Die nachfolgend angelegte zirkumferentielle Ablationslinie bestand aus zusammenhängenden fokalen Läsionen, die in einem Abstand von  $>5$  mm vom Pulmonalvenenostium gesetzt wurden. Die komplette Isolation stellte nicht das primäre Ziel der zirkumferentiellen Ablation dar, vielmehr wurde auf zusammenhängende Läsionen geachtet, die so lange gesetzt wurden bis das Potential deutlich reduziert wurde ( $>80\%$  Amplitudenreduktion).

Für die segmentale ostiale Ablation wurde der Spiral-Katheter in die Pulmonalvene vorgeschoben und so nahe wie möglich am Pulmonalvenenostium positioniert. Über die ringförmig angeordneten Elektroden des Spiral-Katheters wurden 10 bipolare Potentiale (Abbildung 3) aufgezeichnet (zwischen 1 und 2, zwischen 2 und 3 ... zwischen 10 und 1). Bei den rechten Pulmonalvenen geschah dies im Sinusrhythmus, bei den linken Pulmonalvenen wurden die Potentiale während eines Pacings über den Koronarsinus-Katheter aufgezeichnet. In der Regel wurde das Vorhofflimmern für diese Prozedur vorher elektrisch kardiovertiert. War die Kardioversion nicht



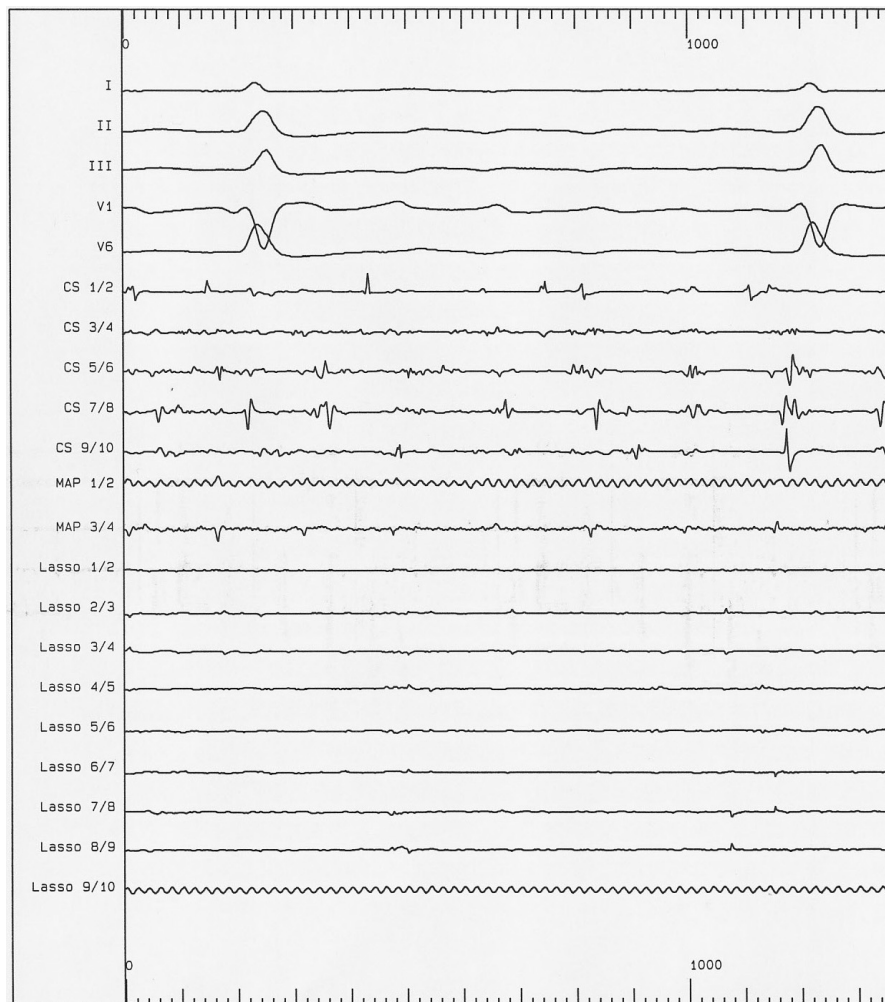
möglich oder kam es zu einem Frührezidiv wurden die Pulmonalvenen während Vorhofflimmern isoliert (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Intrakardial abgeleitete Potentiale nach zirkumferentieller Pulmonalvenenablation. Deutlich zu erkennende Potentiale bei Lasso 4/5 und bei Lasso 5/6, was für eine residuelle Leitungslücke in die Pulmonalvenen hinein spricht.**

Die ersten Koagulationen mit Hochfrequenzstrom wurden am Ort der frühesten Erregung begonnen, also dort, wo die frühesten bipolaren Potentiale in der Pulmonalvene nachweisbar waren. Hochfrequenzstrom wurde mit einer maximalen Temperatur von 45°C und einer Leistung von maximal 30 Watt appliziert. Das Verschwinden oder die Dissoziation von distalen lokalen Potentialen in den Pulmonalvenen wurde als Kriterium für eine erfolgreiche elektrische Isolation von Pulmonalvenen und linkem Vorhof betrachtet

(Abbildung 4). In den abgebildeten Fällen (Abbildung 3 und Abbildung 4) geschah die Isolation während Vorhofflimmern.



**Abbildung 4: Die in Abbildung 3 dargestellten Lasso-Potentiale sind durch ostial applizierte Radiofrequenzablation verschwunden**

In Fällen, in denen das Vorhofflimmern nicht spontan sistierte, wurde mittels einmaliger Schockabgabe (150J, biphasisch) in Kurznarkose elektrisch kardiovertiert. Danach erfolgte die Kontrolle der elektrischen Isolation im Sinusrhythmus oder bei atrialem Pacing.

Anschließend wurde mittels Stimulation getestet, ob eine atriale Tachyarrhythmie induzierbar ist. Hierbei wurde zunächst mit einem vorzeitigen Extrastimulus mit doppelter Reizschwelle erregt, bei negativem Stimulationserfolg wurde eine Burst-Stimulation mit einer Dauer von fünf

Sekunden über den distalen CS-Katheter durchgeführt. Diese Burststimulation wurde schrittweise um 10 Millisekunden bis zur atrialen Refraktärzeit verkürzt. Trat ein Vorhofflattern auf, wurde neben der Zykluslänge auch dokumentiert, ob sekundär eine Degeneration in Vorhofflimmern zu beobachten ist. Festgehalten wurde außerdem die Länge der ausgelösten Arrhythmie. Wenn nach 20 Minuten noch keine Selbstterminierung stattgefunden hatte, wurde in Kurznarkose in Sinusrhythmus kardiovertiert.

Abschließend wurden alle Pulmonalvenen erneut angiographisch dargestellt, um eventuell aufgetretene Stenosen zu erkennen. Zum Ausschluss eines Perikardergusses wurde eine Echokardiographie durchgeführt.

### ***2.3.3 Ergänzende Ablation bei Vorhofflattern***

Zusätzlich zu der in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Ablationsprozedur wurden bei einigen Patienten ergänzende Ablationen durchgeführt. So wurde bei Patienten mit linksatrialem perimitralem Vorhofflattern eine Mitralklappen-Isthmuslinie angelegt. Des Weiteren wurde bei entsprechender Indikation auch der cavotrikuspidale Isthmus ablatiert. Dies wurde sowohl beim Auftreten von typischem rechtsatrialem Vorhofflattern als auch bei Patienten mit vorbestehendem oder in der EPU induzierbarem typischem linksatrialem Vorhofflattern bewerkstelligt. Die Ablation des Mitralanulus und die Isthmusablation wurden zum Teil bei der ersten Ablation als auch zum Teil bei der Reablation durchgeführt.

### ***2.3.4 Stationäre Nachsorge***

Die Patienten wurden in der Regel für zwei Tage stationär nachbeobachtet. Um eine Blutung aus den Punktionsstellen in den Leisten zu verhindern, wurde für 12 Stunden ein Druckverband angelegt, eine engmaschige Nachblutungskontrolle durchgeführt und Bettruhe verordnet. Ferner wurden regelmäßig die Vitalzeichen überprüft. Für mindestens 48 Stunden wurde eine i.v.-Heparinisierung mit einer Ziel-PTT von 55-70 Sekunden aufrechterhalten, um Thrombenbildung an den während der Ablation gesetzten Läsionen zu unterbinden. Überlappend wurde mit einer Marcumarisierung begonnen (Ziel-

INR 2-3). Regelmäßig während des stationären Aufenthalts und einmalig vor Entlassung wurden EKG-Aufzeichnungen durchgeführt.

## ***2.4 Follow-Up und ambulante Nachsorge***

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Im Unterschied zu vielen anderen Studien bekamen sie (abgesehen von Beta-Blockern) postinterventionell keine antiarrhythmische Medikation. Eine Marcumarisierung mit einem Ziel-INR von 2-3 wurde für mindestens sechs Monate aufrechterhalten. Sie wurden ferner angewiesen, bei Wiederauftretenden subjektiven Beschwerden in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen vorstellig zu werden. Bei Frührezidiven innerhalb der ersten drei Monate wurde eine zeitnahe Kardioversion, bei Wiederauftreten von Vorhofflimmern im späteren Verlauf in einigen Fällen (neun Patienten) nach ausführlichem Dialog mit dem Patienten eine Reablation durchgeführt. Außerdem wurde bei allen Patienten nach drei Monaten eine CT zur Darstellung der Pulmonalvenen durchgeführt, um Pulmonalvenenstenosen auszuschließen. Durch Läsionen der Ablationskatheter können hämodynamisch relevante Engstellen der Pulmonalvenen erzeugt werden, die in der CT erkannt werden können.

Weiterhin wurde bei jedem Studienteilnehmer 12 Monate nach Ablation ein 7-Tage-Langzeit-EKG durchgeführt. Traten bei einem Patienten Symptome auf, wurde auch schon früher ein Langzeit-EKG angelegt. Daten zur Lebensqualität wurden ebenfalls 12 Monate nach Intervention mithilfe eines eigens dafür entwickelten Fragebogens erhoben.

## ***2.5 Angaben zur Statistik***

Die Auswertung wurde im Sinne einer explorativen Datenanalyse durchgeführt. Der Einfluss kategorischer Variablen auf das Auftreten der unterschiedlich definierten Endpunkte wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Bei kontinuierlichen Variablen erfolgte die Auswertung mit verteilungsfreien Testverfahren (Mann-Whitney-Test, Boxplot-Darstellung mit Median/Quartilen). Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von  $<0,05$  festgelegt. Zur

Auswertung und graphischen Darstellung wurde die Software Excel (Version 2002, Fa. Microsoft) und SPSS (Version 16.0, Fa. SPSS Inc.) genutzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2006 43 Patienten behandelt. Die Charakteristik des Patientenkollektivs ist in Tabelle 1 dargestellt:

**Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektivs**

		Bereich
Patientenzahl insgesamt	43	
Männliche/Weibliche Patienten	30/13	
Alter [Jahre]	55* ± 9**	34-70
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,6* ± 3,1**	21-47
Dauer von persistierendem Vorhofflimmern [Monate]	7,2* ± 6,3**	1-24
Vorhofgröße (parasternale Echokardiographie) [mm]	44,0* ± 4,9**	31-54
Patienten mit Kardiomyopathie (FS <25 / LVEF <50%)	10 (23,3%)	
Patienten mit koronarer Herzerkrankung	8 (18,6%)	
Patienten mit Mitralklappen-Vitium	14 (32,6%)	
Patienten mit antiarrhythmischer Therapie vor Ablation	22 (51,2%)	
Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen	14 (32,6%)	
Patienten mit arterieller Hypertonie	23 (53,5%)	

**BMI= Body-Mass-Index, FS=Fractional Shortening, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion**

**\* Mittelwerte**

**\*\* Standardabweichung**

## **3.2 Ergebnisse der Ablationsprozedur**

### **3.2.1 Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit**

Für jede Ablationsprozedur wurden die Untersuchungszeit, die Durchleuchtungszeit sowie die Röntgendosis dokumentiert (Tabelle 2 und Tabelle 3). Die Reablationen werden gesondert aufgeführt, da bei den Reablationen nicht die komplette Ablationsprozedur wiederholt wurde und somit die Untersuchungsdauer und Durchleuchtungszeit stark von den primären Ablationen abweichen können. Da es aufgrund von technischen und labororganisatorischen Problemen der Klinik häufig zu Unterbrechung der Untersuchungen kam, spiegeln die aufgeführten Untersuchungszeiten nur bedingt den tatsächlichen Zeitaufwand für die Ablationsprozedur wieder.

**Tabelle 2: Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit und Röntgendosis der Primärablationen**

	<b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	<b>Bereich</b>
<b>Untersuchungsdauer in Minuten</b>	387,7 ± 64,7	270 - 555
<b>Durchleuchtungszeit in Minuten</b>	74,3 ± 30,9	12,5 - 126
<b>Röntgendosis in cGycm<sup>2</sup></b>	4399 ± 2527	900 - 10600

**Tabelle 3: Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit und Röntgendosis der Reablationen**

	<b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	<b>Bereich</b>
<b>Untersuchungsdauer in Minuten</b>	316,1 ± 58,7	185 - 430
<b>Durchleuchtungszeit in Minuten</b>	51,7 ± 11,0	27 - 82
<b>Röntgendosis in cGycm<sup>2</sup></b>	4636 ± 1798	1800 - 7900

### **3.2.2 Verwendete Systeme, Einsatz einer Magensonde und Häufigkeit einer Reablation**

Zur 3D-Darstellung des linken Vorhofs wurden zwei verschiedene Mapping-Systeme verwendet. Es kam sowohl das Carto<sup>®</sup>-System als auch das NavX<sup>®</sup>-System zum Einsatz (Kapitel 2.3.1). Eine Magensonde wurde, wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, zur Markierung des Ösophagus eingeführt. Dies wurde jedoch nicht von der ersten Ablation an standardmäßig durchgeführt.

Zu den 43 Primärablationen kamen neun Reablationen hinzu. Bei den insgesamt 52 Ablationen wurde in 40 Fällen das Carto<sup>®</sup>-System verwendet, bei 12 Ablationen kam das NavX<sup>®</sup>-System zum Einsatz. Eine Magensonde wurde bei 29 Ablationen angewendet (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Häufigkeit der Reablationen, Einsatz der Mapping-Systeme und Einsatz einer Magensonde**

	<b>Anzahl der Ablationen</b>
<b>Ablationen insgesamt</b>	52
<b>Anzahl der Reablationen</b>	9
<b>Einsatz von CartoMerge<sup>®</sup></b>	40 (77%)
<b>Einsatz von NavX<sup>®</sup></b>	12 (23%)
<b>Einsatz einer Magensonde</b>	29 (56%)

### **3.2.3 Ablation am Mitralklappenring und am rechtsatrialem Isthmus**

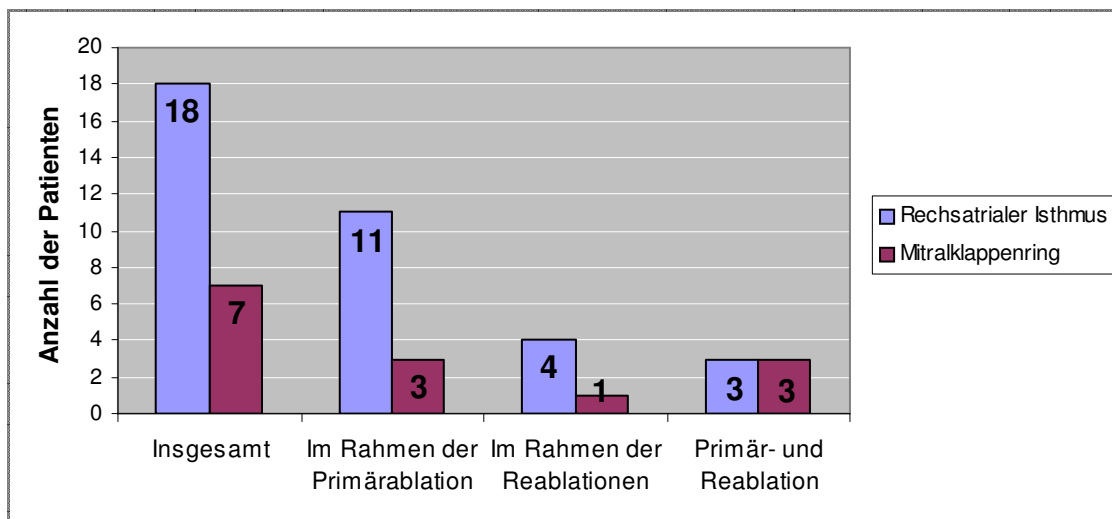
Wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, wurde bei einigen Patienten mit Vorhofflattern eine Mitralklappen-Isthmuslinie angelegt bzw. eine rechtsatriale Isthmusablation durchgeführt. Insgesamt wurde bei 18 (41,9%) Patienten eine rechtsatriale Isthmusablation vorgenommen. Dies geschah in 11 Fällen (25,6%) im Rahmen der Primärablation, in vier Fällen (36,4%) bei der Reablation. Drei Patienten (7,0%) bekamen sowohl bei der Primär- als auch bei der Reablation eine Isthmusablation. Ergänzende Ablationen am Mitralklappenring wurden bei insgesamt sieben Patienten (16,3%) durchgeführt, davon bei drei Patienten (7,0%) während der Primärablation, bei einem Patienten (2,3%) während der Reablation. Drei Patienten (7,0%) erhielten sowohl bei der Primär- als auch bei



der Reablation eine verlängerte Dachlinie bis zum Mitralanulus (Tabelle 5 und Abbildung 5).

**Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der Ablationen am Mitralklappenring und am rechtsatrialen Isthmus**

	<b>Primärablation</b>	<b>Insgesamt inkl. Reablationen</b>
<b>Isthmusablation</b>	11 Patienten (25,6%)	18 Patienten (41,9%)
<b>Mitralklappenring</b>	3 Patienten (7,0%)	7 Patienten (16,3%)



**Abbildung 5: Detaillierte Darstellung der Anzahl der Ablationen des Mitralklappenrings und des rechtsatrialen Isthmus'**

### **3.2.4 Häufigkeit von Komplikationen**

Gefürchtete Komplikationen, die bei der kathetertechnischen Ablation von Vorhofflimmern auftreten können, sind

- Fistelbildung zwischen linkem Vorhof und Ösophagus
- Auftreten einer Pulmonalvenenstenose
- Entstehung eines Perikardergusses bzw. einer Perikardtamponade
- arterielle Thrombembolie, Schlaganfall
- Nachblutungen in der Leiste im Bereich der Punktionsstelle
- Unverträglichkeitsreaktion auf verabreichte Medikamente

Bei den insgesamt 52 durchgeführten Ablationen (43 primäre Ablationen, 9 Reablationen) kam es zu keinen lebensbedrohlichen Zwischenfällen (Tabelle 6). Alle 43 Patienten überlebten das Ein-Jahres-Follow-up. Eine atrio-ösophagiale Fistelbildung wurde bei keinem der Patienten beobachtet, eine minimale Lumenreduktion der Pulmonalvenen wurde bei vier Patienten (9,3%) diagnostiziert, wobei keine hämodynamisch relevanten Stenosen auftraten. Perikardergüsse wurden bei keinem der Patienten festgestellt. Ebenso kam es zu keiner thrombembolischen, insbesondere zu keiner zerebrovaskulären Komplikation. Es traten keine transfusionspflichtigen Nachblutungen im Bereich der Punktionsstellen auf. Bei einer Patientin (2,3%) kam es zu einer Unverträglichkeitsreaktion auf Etomidat (Blutdruckabfall auf 80/40 mmHg) im Zuge der Kurznarkose zur Kardioversion.

**Tabelle 6: Übersicht über die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen**

	<b>Anzahl betroffener Patienten</b>
<b>Mortalität nach 1-Jahres-Follow-up</b>	0
<b>Atrio-ösophagiale Fistel</b>	0
<b>Hämodynamisch nicht relevante Pulmonalvenenstenose</b>	4 (9,3%)
<b>Perikarderguss</b>	0
<b>Thrombembolisches Ereignis, Schlaganfall</b>	0
<b>Transfusionspflichtige Nachblutung der Punktionsstelle</b>	0
<b>Medikamentenunverträglichkeit</b>	1 (2,3%)

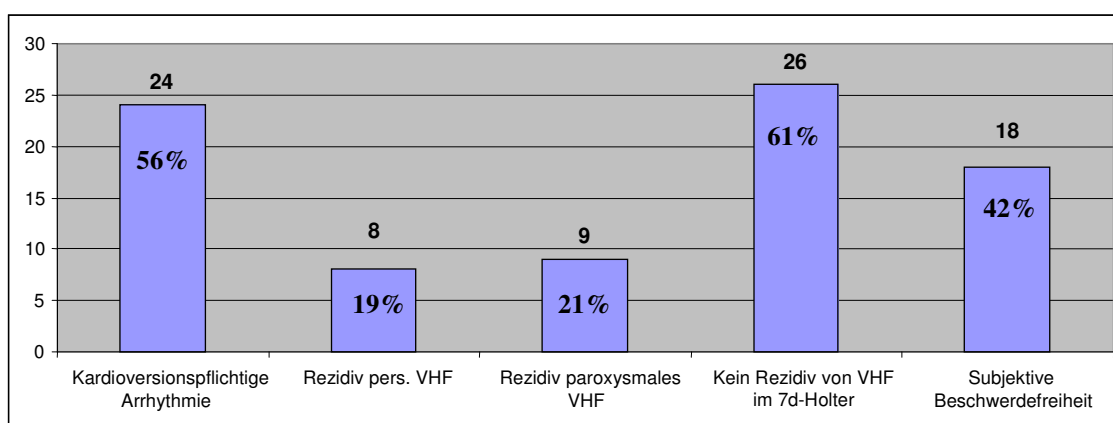
### **3.3 Follow-up**

Alle Patienten wurden über ein Jahr nach der letzten Ablation nachbeobachtet. Im Bezug auf das klinische Outcome wurden fünf Endpunkte definiert:

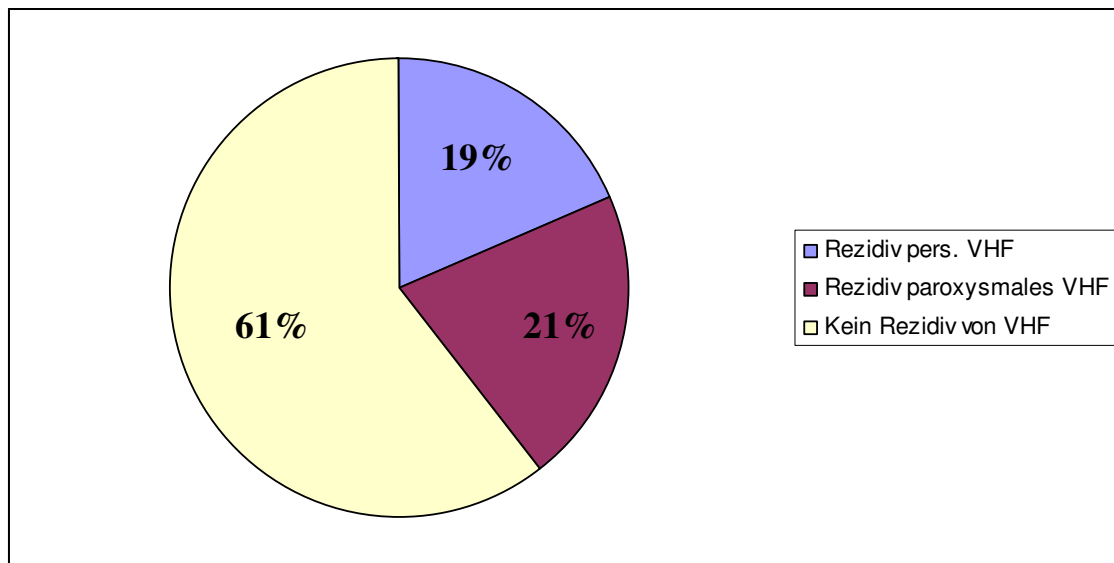
1. Rezidiv von kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmien in den ersten drei Monaten. Hierzu zählen sowohl Vorhofflimmern als auch Vorhofflattern
2. Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern (Dauer > 48h), nachgewiesen im 7-Tage-Langzeit-EKG
3. Auftreten von selbstlimitierendem, paroxysmalem Vorhofflimmern, nachgewiesen im 7-Tage-Langzeit-EKG
4. Keine Vorhofflimmerepisoden >30s im 7-Tage-Langzeit-EKG
5. Subjektive Beschwerdefreiheit

Die 7-Tage-EKG wurden 12 Monate nach der Ablation geschrieben, im Falle einer Reablation 12 Monate nach der Reablation. Die subjektive Beschwerdefreiheit wurde mithilfe eines Fragebogens erfasst (siehe Anhang).

Von den 43 Patienten wurden 24 Patienten (55,8%) innerhalb der ersten drei Monate nach Ablation wegen einer Tachyarrhythmie kardiovertiert (Endpunkt eins). Bei acht Patienten (18,6%) wurde im Langzeit-EKG ein Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern nachgewiesen (Endpunkt zwei). Paroxysmales Vorhofflimmern fand sich bei neun Patienten (20,9%) im Langzeit-EKG (Endpunkt drei). Nach einem Jahr konnten 26 Patienten (60,5%) eine Rezidivfreiheit im Langzeit-EKG bescheinigt werden (Endpunkt vier). Im Fragebogen ein Jahr nach Ablation gaben 18 Patienten (41,9%) an, dass sie keine subjektiven Beschwerden mehr hätten und das Gefühl hätten, die Krankheit überstanden zu haben (Endpunkt fünf). Diese Ergebnisse sind noch einmal übersichtlich in Abbildung 6 und 7 dargestellt.



**Abbildung 6: Darstellung der Endpunkte (VHF=Vorhofflimmern)**



**Abbildung 7: Übersicht über die Reizivquote von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern (VHF=Vorhofflimmern)**

### **3.4 Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv**

In den folgenden Kapiteln werden die Endpunkte jeweils mit der Größe des Vorhofs, der Dauer von persistierendem Vorhofflimmern vor Ablation und der Induzierbarkeit in Korrelation gesetzt.

Da bei jedem einzelnen Patienten die genaue Vorhofgröße und die Vorhofflimmerdauer bekannt sind, wurden diese Werte für die Auswertung genutzt und auf signifikante Korrelation überprüft. Weiter wurden jeweils drei Gruppen gebildet und das Signifikanzniveau bestimmt.

Für die Größe des Vorhofs (alle Werte wurden echokardiographisch in der parasternalen Achse gemessen) wurden folgende drei Gruppen gebildet:

- Normal bis gering vergrößert: < 45mm
- Mäßig vergrößert: 45 – 60mm
- Erheblich vergrößert: > 60mm

Da jedoch nur ein Patient einen erheblich vergrößerten Vorhof aufwies, wurden zusätzliche Auswertungen mit nur zwei Gruppen (normal: < 45 mm und vergrößert: ≥45mm) durchgeführt.

Für die Dauer von persistierendem Vorhofflimmern wurden Gruppen gebildet mit

- Vorhofflimmerdauer  $\leq$  3 Monate
- Vorhofflimmerdauer 3 Monate – 12 Monate
- Vorhofflimmerdauer  $>$  12 Monate

Auch hier wurden zusätzlich Auswertungen mit nur zwei Gruppen gemacht:

- Vorhofflimmerdauer  $\leq$  3 Monate
- Vorhofflimmerdauer  $>$  3 Monate

Bei der Induzierbarkeit wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

- Anhaltendes Vorhofflimmern induzierbar
- Nicht anhaltendes Vorhofflimmern/Vorhofflattern induzierbar
- Keine Induzierbarkeit

Hier wurden ebenso weitere Auswertungen mit nur zwei Gruppen durchgeführt:

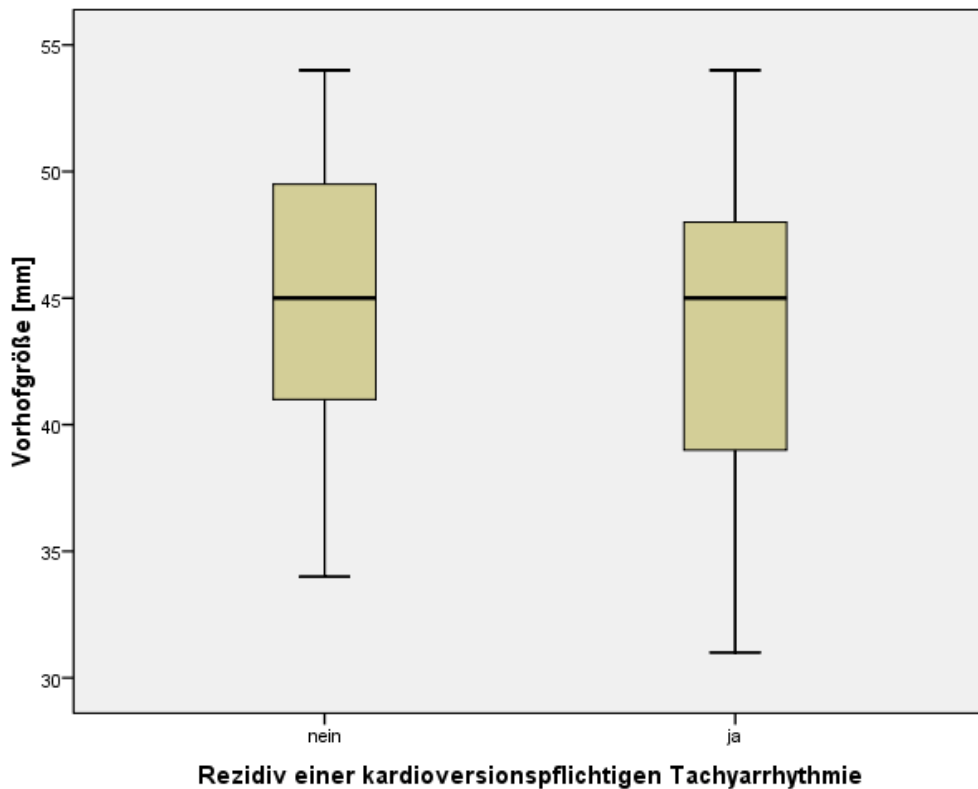
- Induzierbarkeit von anhaltendem, nicht anhaltendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- Keine Induzierbarkeit

### **3.4.1 Endpunkt eins: Rezidiv von kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmien in den ersten drei Monaten**

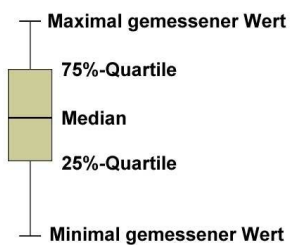
#### **3.4.1.1 Endpunkt eins in Korrelation zur Vorhofgröße**

Der Vergleich der Vorhofgröße mit der Rate an kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmien ergibt keinen signifikante Zusammenhang ( $p=0,649$ ). Im Boxplot (Abbildung 8) erkennt man, dass der Median zwischen den beiden Gruppen kaum differiert.

Auch die Auswertung nach Einteilung in die drei Gruppen zeigt keinen Unterschied ( $p=0,637$ ). Nach der Zusammenfassung von zwei Gruppen findet sich erwartungsgemäß ebenfalls keine Signifikanz ( $p=0,610$ ).



**Abbildung 8: Vorhofgröße der Gruppen mit und ohne Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie**



### **3.4.1.2 Endpunkt eins in Korrelation zur Dauer von persistierendem Vorhofflimmern**

Der Vergleich der Dauer von anhaltendem Vorhofflimmern mit den beiden Gruppen mit und ohne Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,569$ ). Wie Abbildung 9 zeigt, ist der Median in beiden Gruppen nahezu identisch. Es fällt lediglich auf, dass die 75% Quartile bei den Patienten mit Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Arrhythmie im Vergleich nach oben verschoben ist.

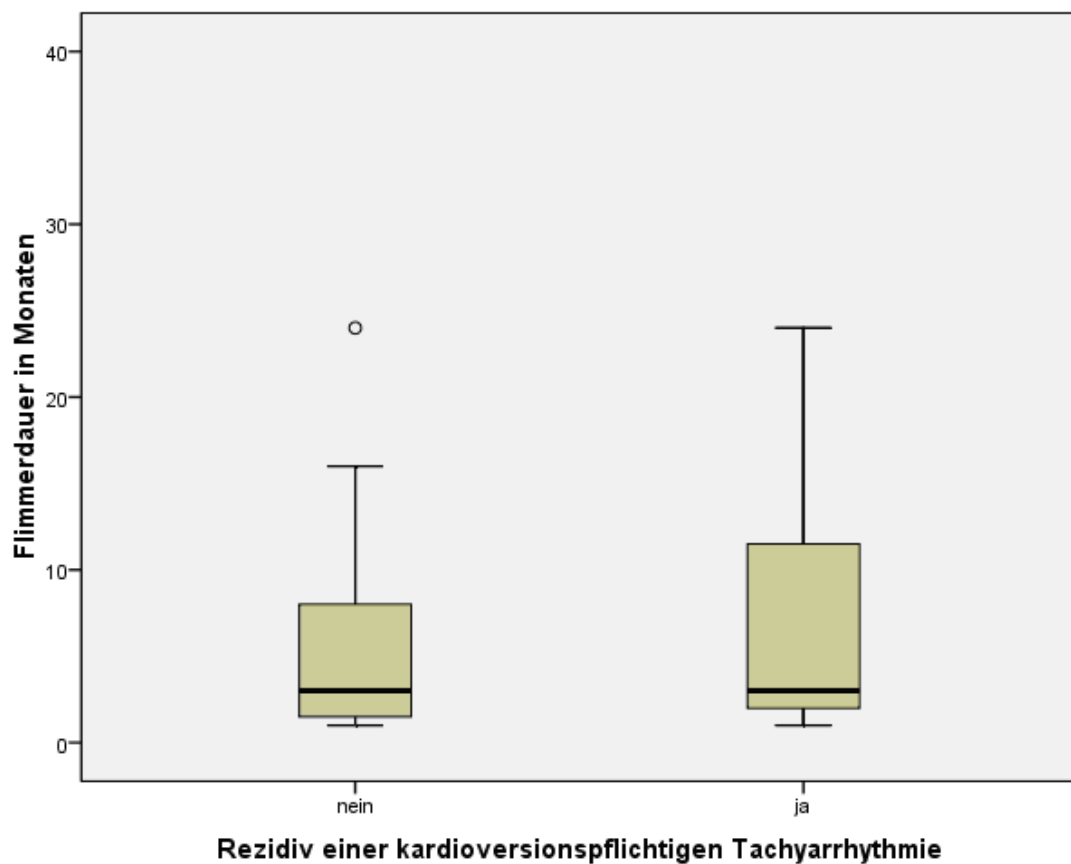
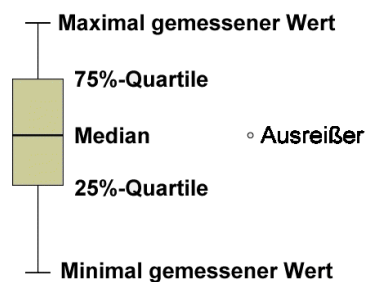
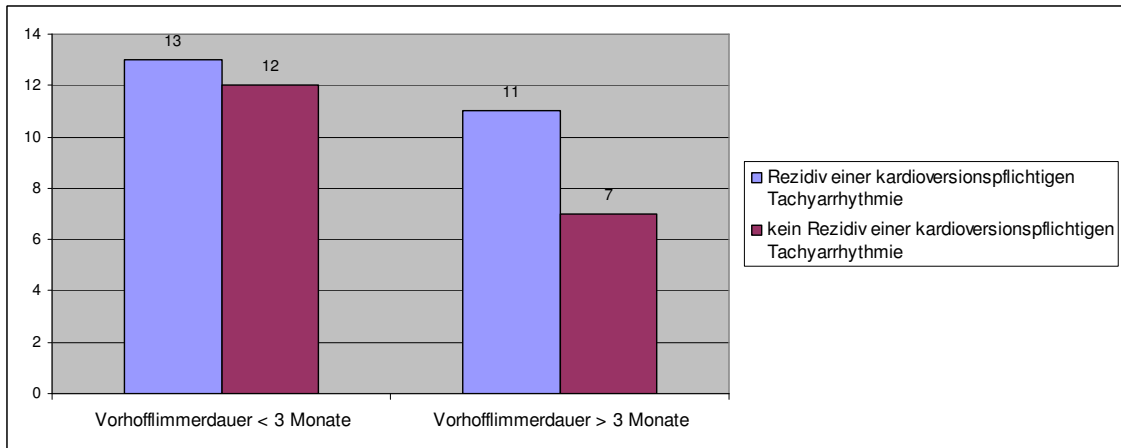


Abbildung 9: Vorhofflimmerdauer der Gruppen mit und ohne Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie



Sowohl die Einteilung in drei Gruppen ( $p=0,603$ ) als auch die Einteilung in zwei Gruppen ( $p=0,553$ ) resultiert in keinem signifikanten Unterschied (Abbildung 10).

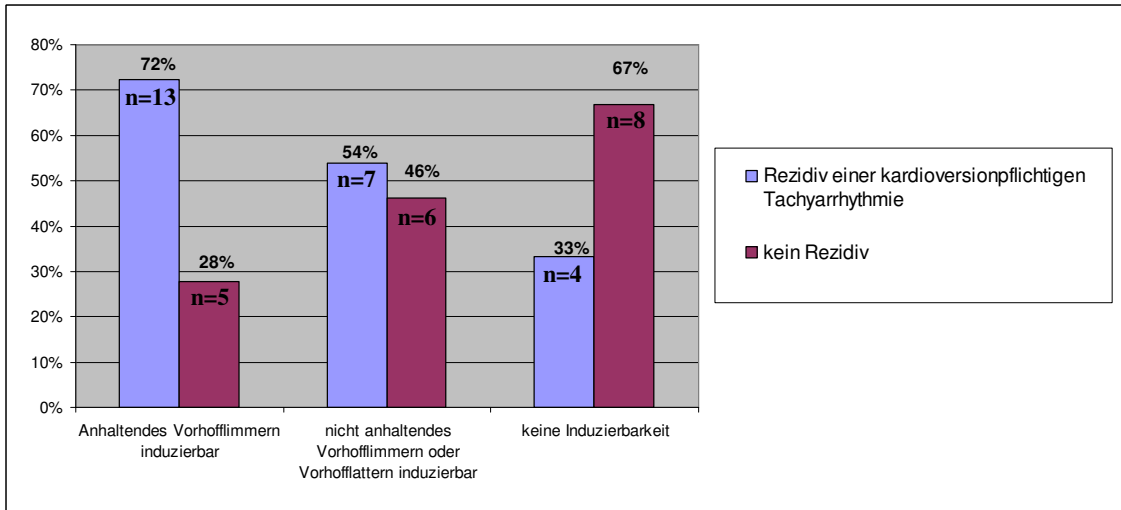


**Abbildung 10: Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Arrhythmie in den Gruppen mit einer Vorhofflimmerdauer von < 3 Monaten und > 3 Monaten**

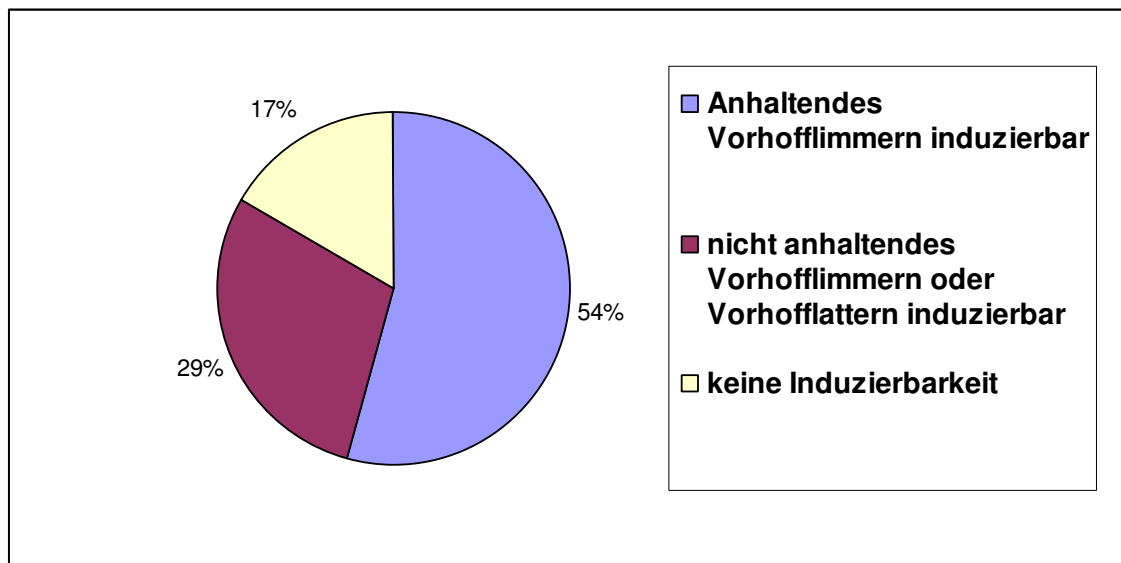
### **3.4.1.3 Endpunkt eins in Korrelation zur Induzierbarkeit**

Der Zusammenhang der Induzierbarkeit mit der Rezidivrate einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie ist in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt. In der Gruppe, in der anhaltendes Vorhofflimmern induzierbar war, finden sich deutlich mehr Patienten mit Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie (72% versus 28%). In der Gruppe, in der nicht anhaltendes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern induzierbar war, ist der Unterschied weniger deutlich (54% versus 46%). Bei Patienten ohne Induzierbarkeit hingegen ist die Rate ohne Rezidiv (67%) deutlich höher als die Rate mit Rezidiv einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie. Der Zusammenhang ist mit  $p=0,12$  jedoch nicht signifikant. Fasst man die ersten beiden Gruppen zusammen, ergibt sich für den zweiseitigen Test ein  $p$  von 0,06. Der einseitige Test ist mit  $p=0,03$  aber signifikant.





**Abbildung 11: Korrelation der Induzierbarkeit mit der Rezidivrate einer cardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie**



**Abbildung 12: Induzierbarkeit in der Gruppe mit Rezidiv einer cardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie**

### **3.4.2 Endpunkt zwei: Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern**

#### **3.4.2.1 Endpunkt zwei in Korrelation mit der Vorhofgröße**

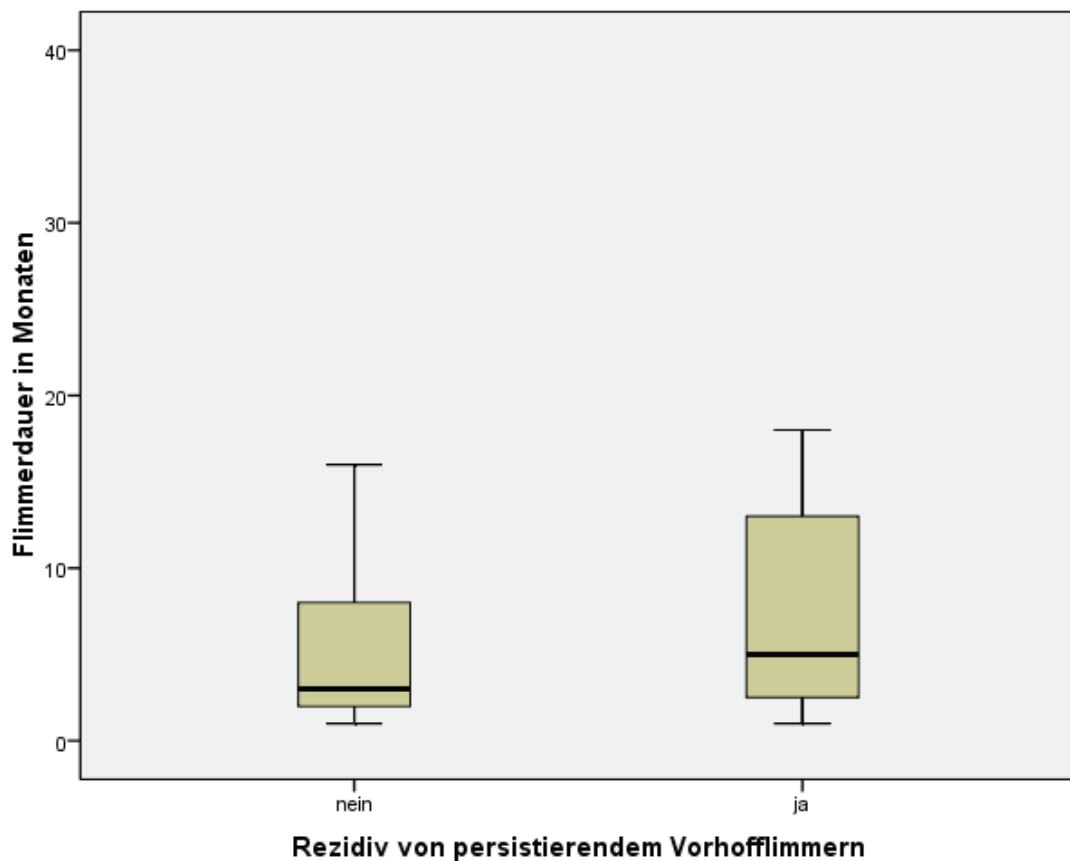
Die Auswertung der Größe des linken Vorhofs ergibt für den Vergleich der Gruppen mit und ohne Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,380$ ).

Auch die Einteilung in die drei Gruppen ergibt keine signifikante Korrelation ( $p=0,537$ )

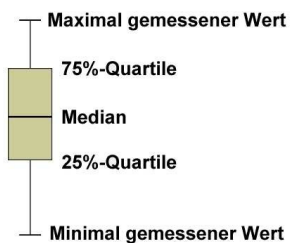
Reduziert man die drei Gruppen auf zwei Gruppen (normal:  $< 45$  mm und vergrößert:  $\geq 45$ mm) lässt sich ebenso wenig ein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p=0,434$ ).

#### **3.4.2.2 Endpunkt zwei in Korrelation zur Dauer von persistierendem Vorhofflimmern**

Abbildung 13 vergleicht die Gruppen mit und ohne Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern mit der Dauer von persistierendem Vorhofflimmern vor Ablation. Im Box-Plot erkennt man am Median und an den Quartilen, dass Patienten, die ein Rezidiv hatten, auch eine längere Dauer von Vorhofflimmern aufweisen. Der Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,439$ ).

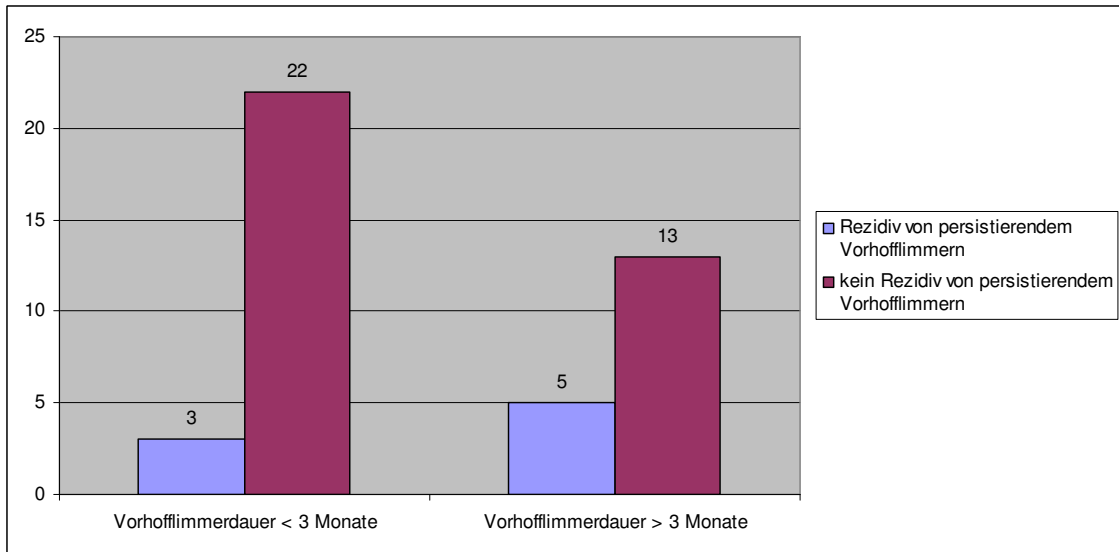


**Abbildung 13: Vorhofflimmerdauer von Patienten mit und ohne Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern**



Auch wenn man die Dauer von Vorhofflimmern in die in Kapitel 3.4 beschriebenen Gruppen ( $\leq 3$  Monate, 3-12 Monate,  $>12$  Monate) einteilt, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,582$ ).

Reduziert man die Einteilung der Dauer von Vorhofflimmern auf zwei Gruppen ( $\leq 3$  Monate,  $> 3$  Monate), ergibt sich ein p-Wert von 0,360, was ebenfalls nicht signifikant ist (Abbildung 14).

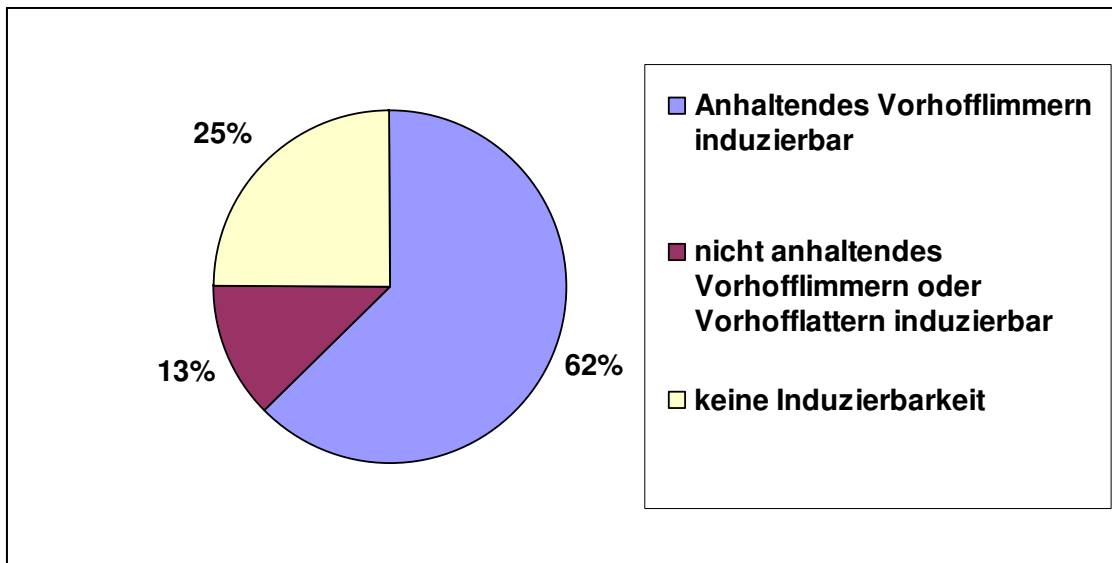


**Abbildung 14: Darstellung der Häufigkeit von Rezidiven von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit einer Dauer von persistierendem Vorhofflimmern von < 3 Monaten und > 3 Monaten**

### **3.4.2.3 Endpunkt zwei in Korrelation zur Induzierbarkeit**

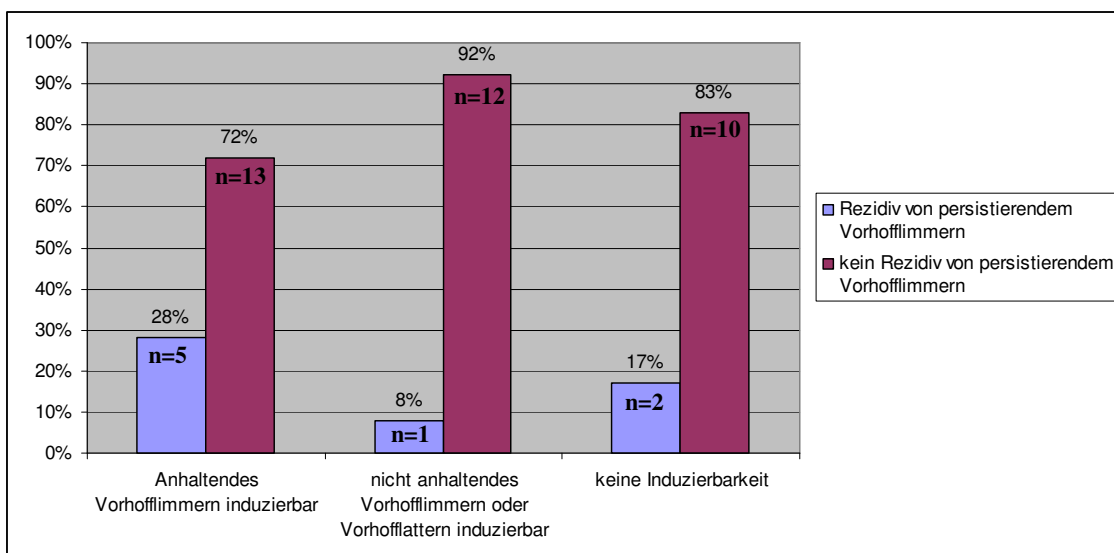
Der Zusammenhang der Induzierbarkeit mit der Rezidivrate von persistierendem Vorhofflimmern ist in Abbildung 15 und Abbildung 16 veranschaulicht.

Bei 62,5% der Patienten mit einem Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern war im Rahmen der Untersuchung anhaltendes Vorhofflimmern induzierbar. Nicht anhaltendes Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern war bei 12,5% dieser Patienten auslösbar. Bei 25% der Patienten in dieser Gruppe konnte keine Induzierbarkeit nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten, die ein Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern aufwiesen, konnte folglich während der Untersuchung deutlich öfter Vorhofflimmern ausgelöst werden.



**Abbildung 15: Induzierbarkeit in der Gruppe mit Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern**

Betrachtet man jedoch Abbildung 16, die die Rezidivrate von persistierendem Vorhofflimmern in den Gruppen mit verschiedenen Induzierbarkeiten darstellt, wird deutlich, dass für diesen Endpunkt kein Zusammenhang mit der Induzierbarkeit hergestellt werden kann und die Induzierbarkeit hier offenbar keinen Prädiktor darstellt.



**Abbildung 16: Rezidivrate von persistierendem Vorhofflimmern in den Gruppen mit verschiedener Induzierbarkeit**

### 3.4.3 Endpunkt drei: Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern

#### 3.4.3.1 Endpunkt drei in Korrelation zur Vorhofgröße

Vergleicht man die Vorhofgrößen in den beiden Gruppen mit und ohne Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern, zeigt sich in der Gruppe ohne Rezidiv ein durchschnittlich größerer Vorhof (Abbildung 17). Sowohl der Median als auch der Bereich zwischen der 25% und der 75% Quartile ist deutlich nach oben verschoben. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,86$ ). Ebenso wenig erreicht das Signifikanzniveau Werte unter 5% für die Einteilung in drei Gruppen ( $p=0,319$ ) bzw. zwei Gruppen ( $p=0,133$ ).

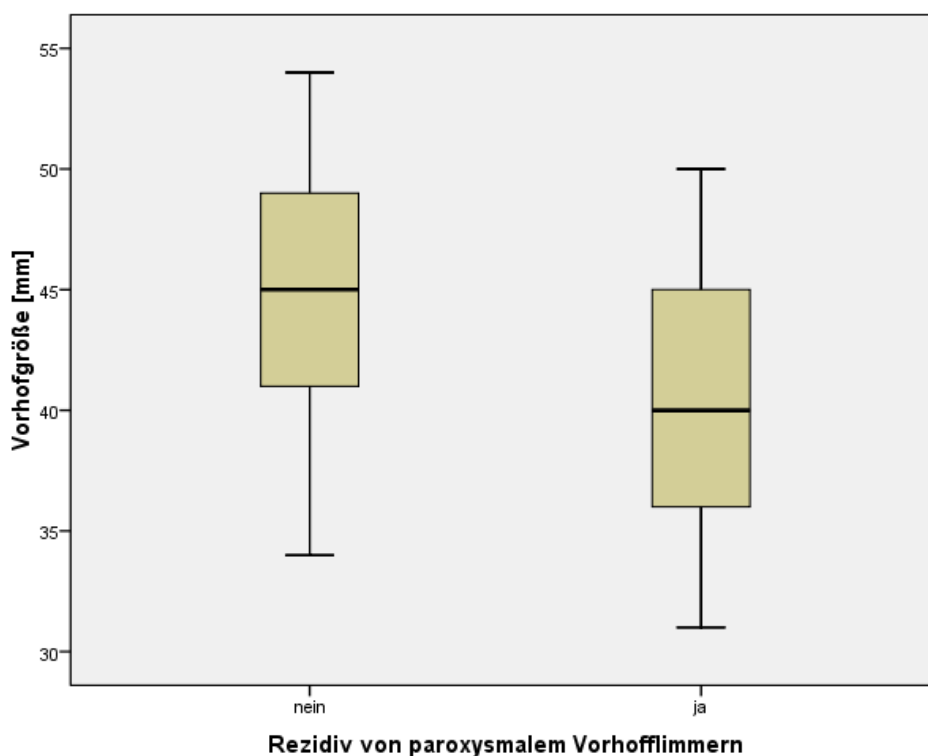
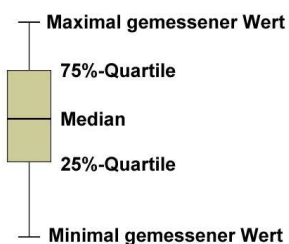


Abbildung 17: Vorhofgröße in den Gruppen mit und ohne Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern



### 3.4.3.2 Endpunkt drei in Korrelation zur Dauer von persistierendem Vorhofflimmern

Die Dauer von persistierendem Vorhofflimmern (Abbildung 18) war im Mittel in der Gruppe mit Rezidiv etwas höher, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant ( $p=0,728$ ). Für die Einteilung in drei bzw. zwei Gruppen ergeben sich erwartungsgemäß ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,882$  und  $p=0,574$ ).

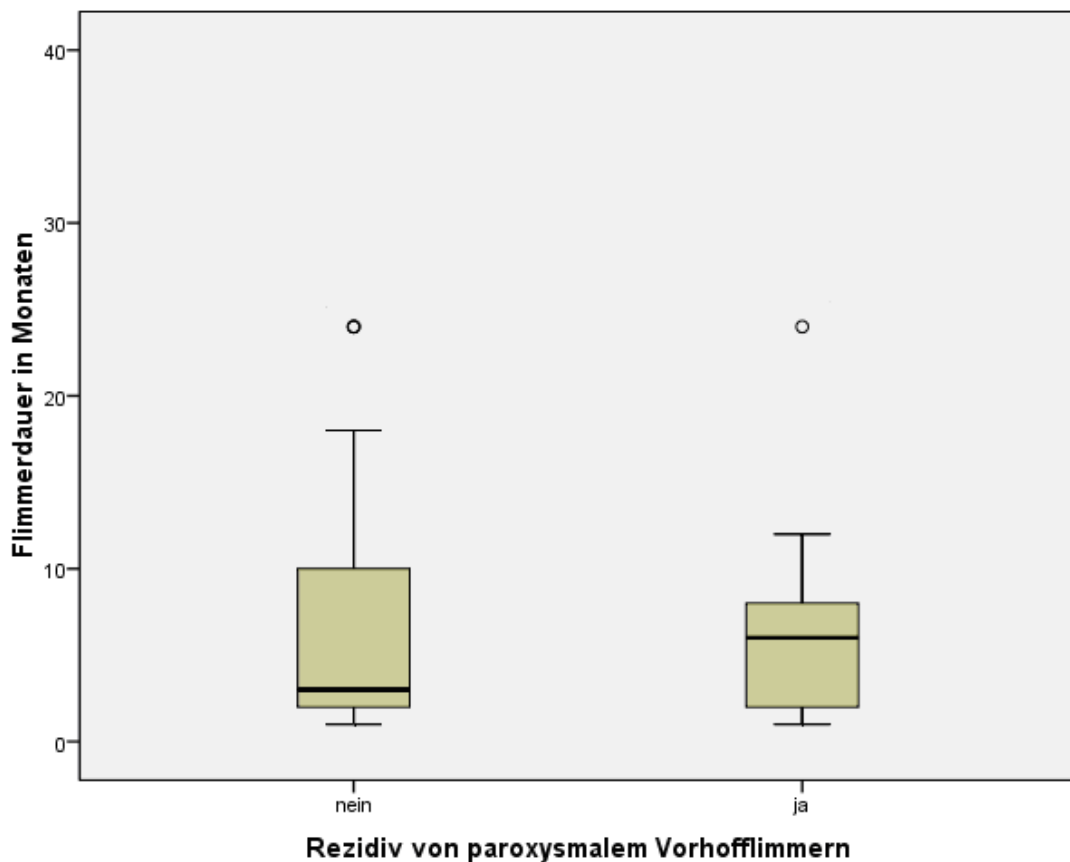
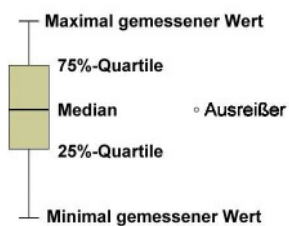
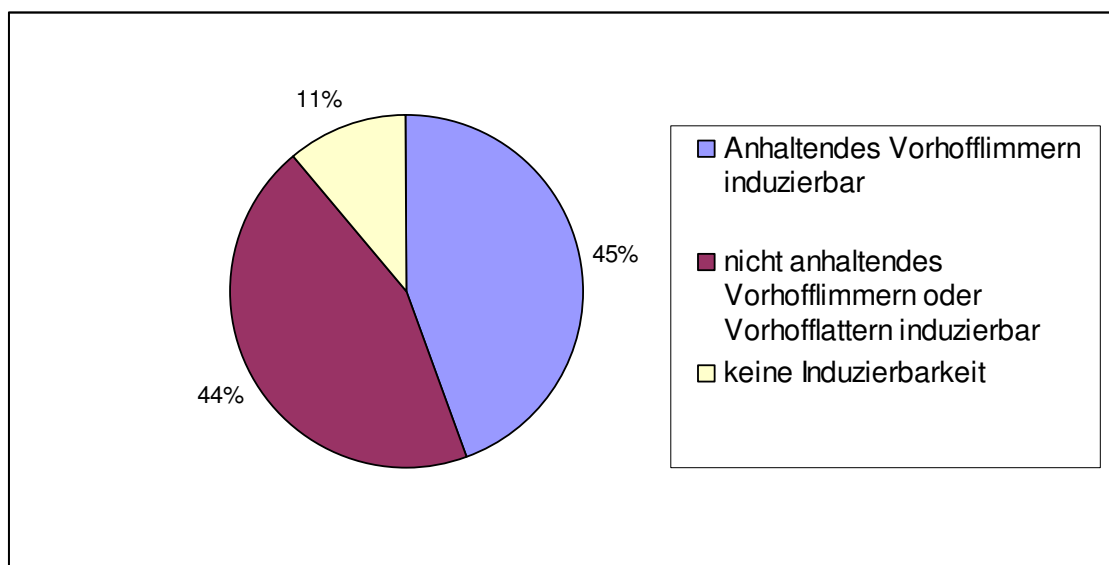


Abbildung 18: Vorhofflimmerdauer in den Gruppen mit und ohne Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern



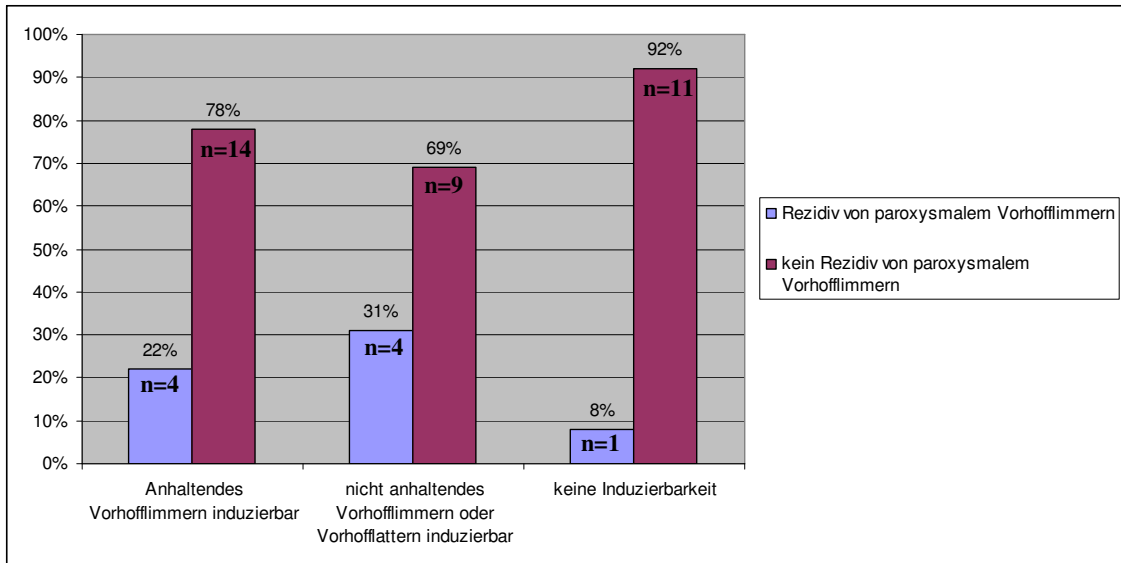
### 3.4.3.3 Endpunkt drei in Korrelation zur Induzierbarkeit

In Abbildung 19 sind die Induzierbarkeiten der Patienten mit Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern veranschaulicht. Bei einem Großteil dieser Patienten (89%) bestand eine Induzierbarkeit von anhaltendem oder nicht anhaltendem Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. In Abbildung 20 sind die Rezidivraten in den Gruppen der Induzierbarkeit dargestellt. Es zeigt sich, dass Patienten ohne Induzierbarkeit die niedrigste Rate eines Rezidivs von paroxysmalem Vorhofflimmern haben. Ein signifikanter Zusammenhang besteht jedoch nicht ( $p=0,459$ ).



**Abbildung 19: Induzierbarkeit in der Gruppe mit Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern**



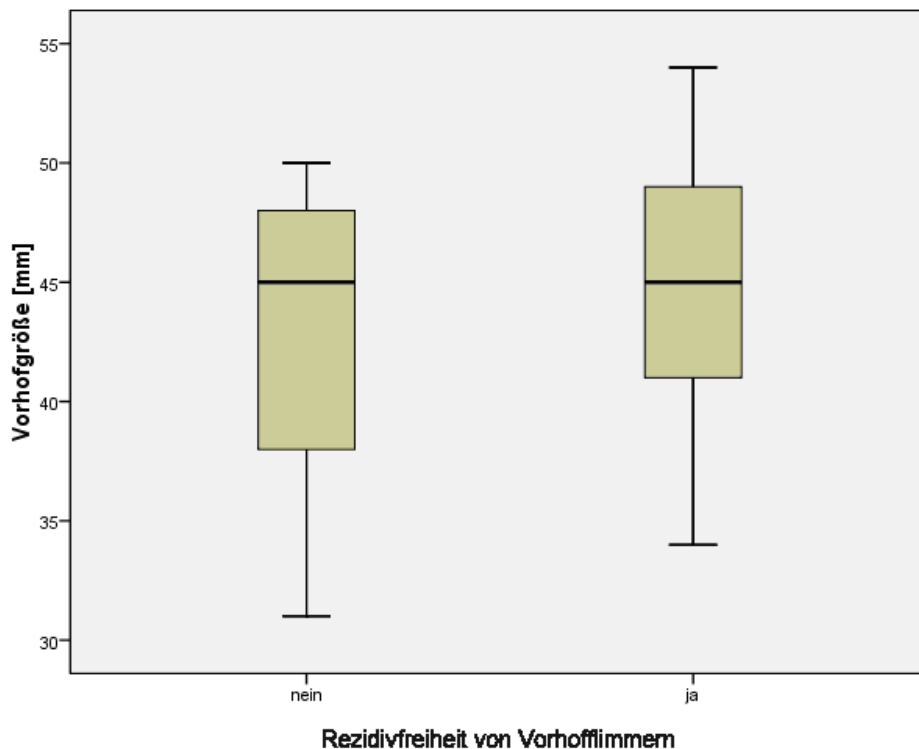


**Abbildung 20: Rezidivrate von paroxysmalem Vorhofflimmern in den Gruppen mit verschiedener Induzierbarkeit**

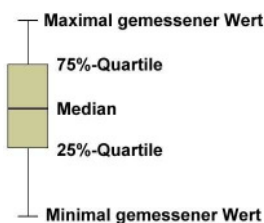
### **3.4.4 Endpunkt vier: Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern**

#### **3.4.4.1 Endpunkt vier in Korrelation zur Vorhofgröße**

Die Auswertung der Vorhofgröße ergibt für den Vergleich der Gruppen mit und ohne Rezidiv von Vorhofflimmern keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,454$ ). In Abbildung 21 erkennt man, dass die Mediane in beiden Gruppen nahezu identisch sind. Entgegen den Erwartungen sind die Vorhöfe bei Patienten ohne Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern sogar tendenziell vergrößert. Es resultiert auch durch die Einteilung in drei bzw. zwei Gruppen keine Signifikanz ( $p=0,852$  und  $p=0,753$ ).

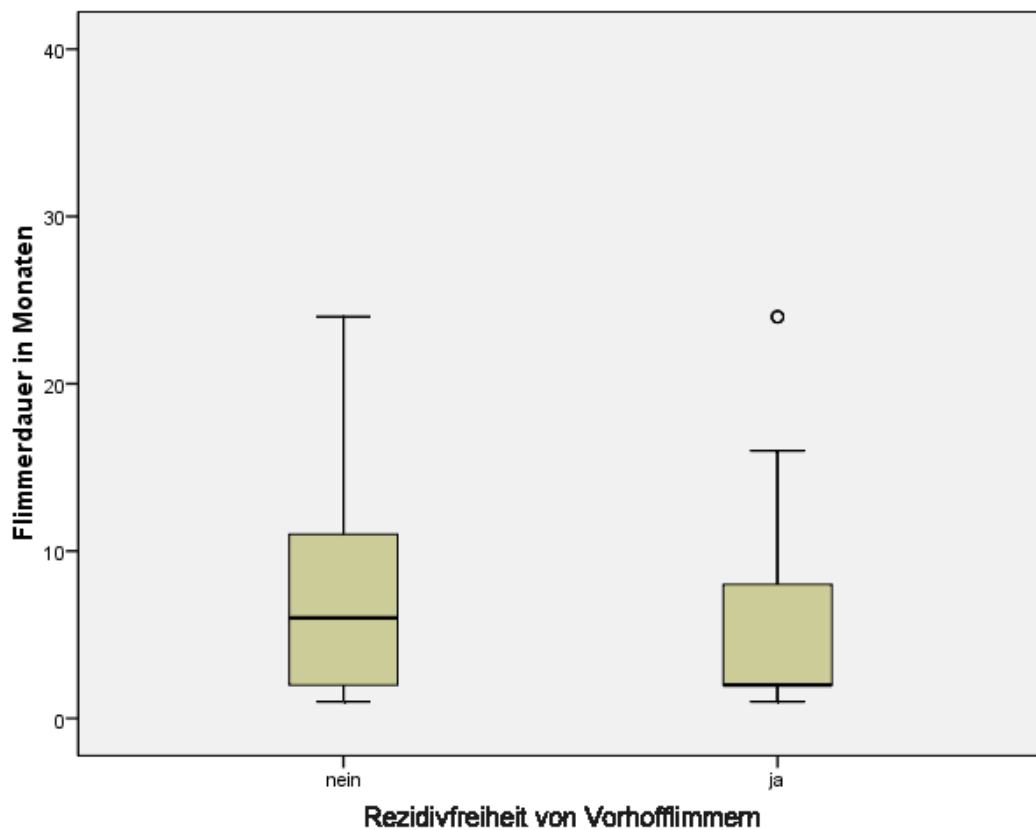


**Abbildung 21: Vorhofgröße in den Gruppen mit und ohne Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern**

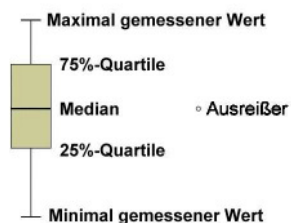


#### **3.4.4.2 Endpunkt vier in Korrelation zur Dauer von persistierendem Vorhofflimmern**

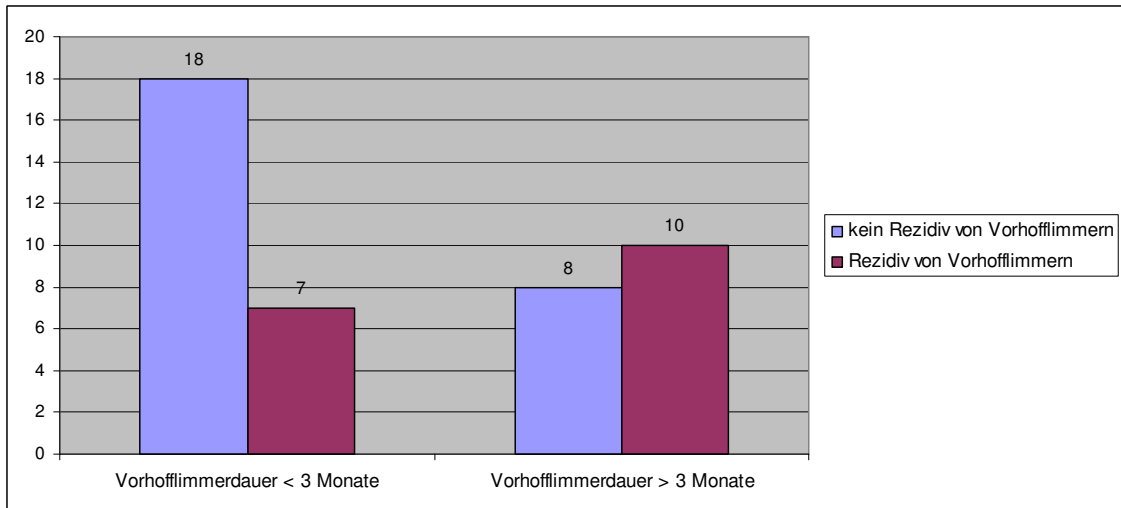
Die Dauer von persistierendem Vorhofflimmern der beiden zu vergleichenden Gruppen ist in Abbildung 22 dargestellt. In der Gruppe ohne Rezidiv von Vorhofflimmern ist die Vorhofflimmerdauer im Mittel kürzer, auch die 75% Quartile ist niedriger als in der Vergleichsgruppe. Der Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,365$ ). Gleiches gilt für die Einteilung in drei Gruppen ( $p=0,383$ ).



**Abbildung 22: Dauer von persistierendem Vorhofflimmern in den Gruppen mit und ohne Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern**



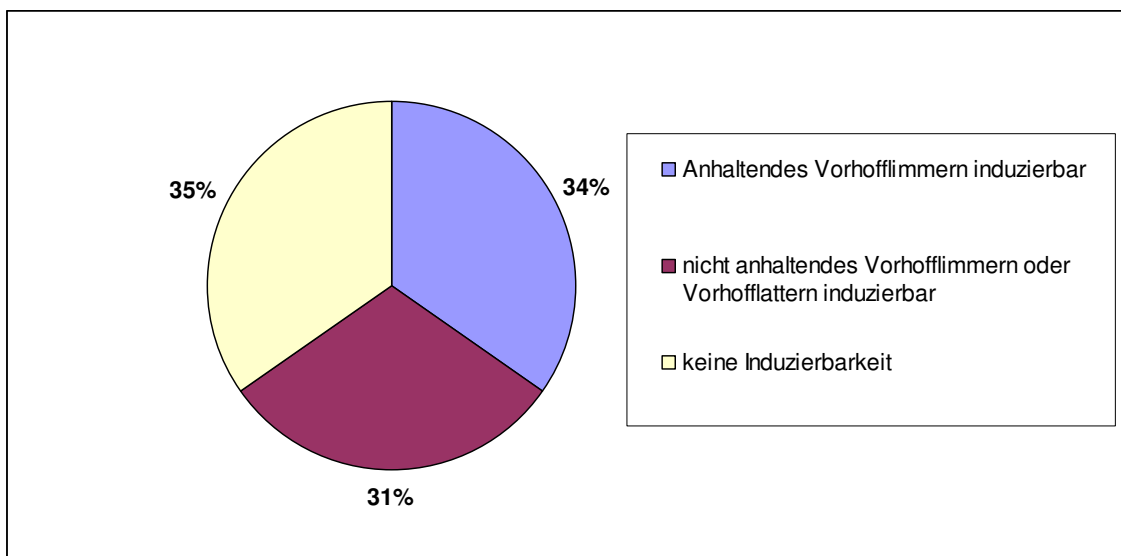
Teilt man die Patienten jedoch in zwei Gruppen ein (Vorhofflimmerdauer < 3 und > 3 Monate), ergibt sich zumindest für den einseitigen Test ein signifikanter p-Wert von 0,034. Für den zweiseitigen Test wird das Signifikanzniveau mit  $p=0,068$  knapp nicht erreicht. Abbildung 23 zeigt die Verteilung in den beiden Gruppen und verdeutlicht, dass Patienten mit einer Vorhofflimmerdauer von weniger als drei Monaten seltener Rezidive erleiden.



**Abbildung 23: Dauer von persistierendem Vorhofflimmern in den Gruppen mit und ohne Rezidiv von Vorhofflimmern**

### 3.4.4.3 Endpunkt vier in Korrelation zur Induzierbarkeit

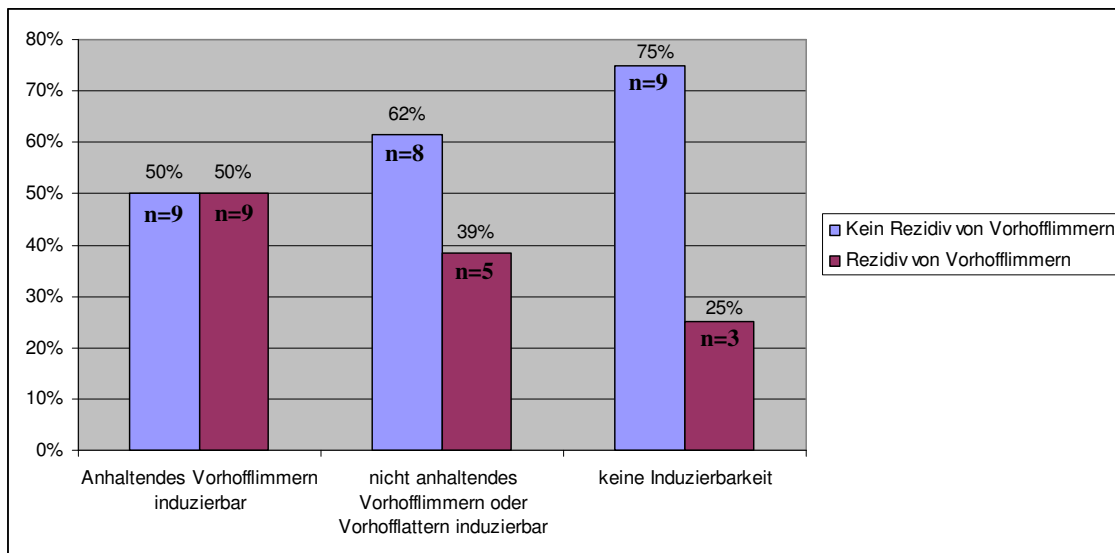
Vergleicht man die Induzierbarkeiten in der Gruppe ohne Rezidiv von Vorhofflimmern, lassen sich keine Unterschiede feststellen (Abbildung 24).



**Abbildung 24: Induzierbarkeit in der Gruppe ohne Rezidiv von Vorhofflimmern**

Stellt man die Rezidivhäufigkeiten in den Gruppen der verschiedenen Induzierbarkeiten dar, fällt auf, dass in der Gruppe ohne Induzierbarkeit der höchste Prozentsatz an rezidivfreien Patienten zu finden ist. Dieser

Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,454$ ). Auch durch Zusammenfassen der ersten beiden Gruppen wird das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p=0,39$ ).

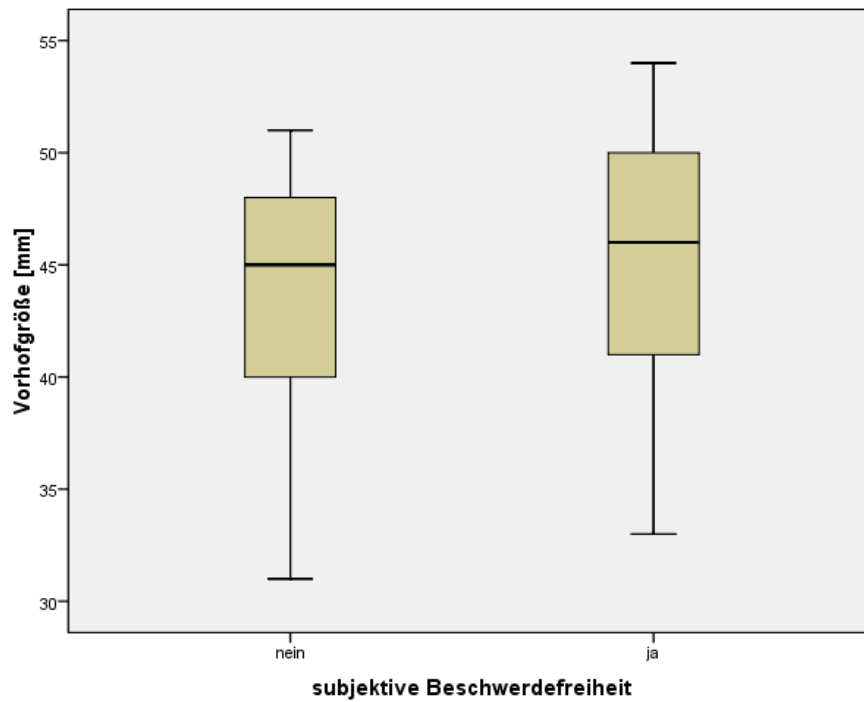


**Abbildung 25: Häufigkeiten von Patienten ohne Rezidiv von Vorhofflimmern in den Gruppen mit verschiedener Induzierbarkeit**

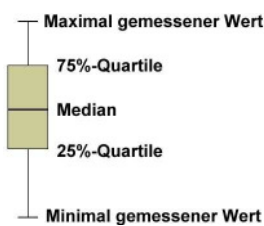
### **3.4.5 Endpunkt fünf: Subjektive Beschwerdefreiheit**

#### **3.4.5.1 Endpunkt fünf in Korrelation zur Vorhofgröße**

Der Vergleich der Vorhofgröße in den Gruppen mit und ohne subjektiver Beschwerdefreiheit (Abbildung 26) ergibt keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,341$ ). Für die Einteilung in drei und zwei Gruppen resultiert erwartungsgemäß ebenfalls kein Unterschied ( $p=0,345$  und  $p=0,368$ ).



**Abbildung 26: Vorhofgröße in den Gruppen mit und ohne subjektiver Beschwerdefreiheit**



### **3.4.5.2 Endpunkt fünf in Korrelation zur Dauer von Vorhofflimmern**

Die Auswertung der Vorhofflimmerdauer ergibt für den Vergleich der Gruppen mit und ohne subjektiver Beschwerdefreiheit keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,217$  bzw.  $p=0,273$  und  $p=0,365$  für die Einteilung in drei und zwei Gruppen). Der Box-Plot (Abbildung 27) zeigt sogar, dass die Gruppen ohne subjektive Beschwerden wider Erwarten eine längere Vorhofflimmerdauer vor Ablation aufwiesen.

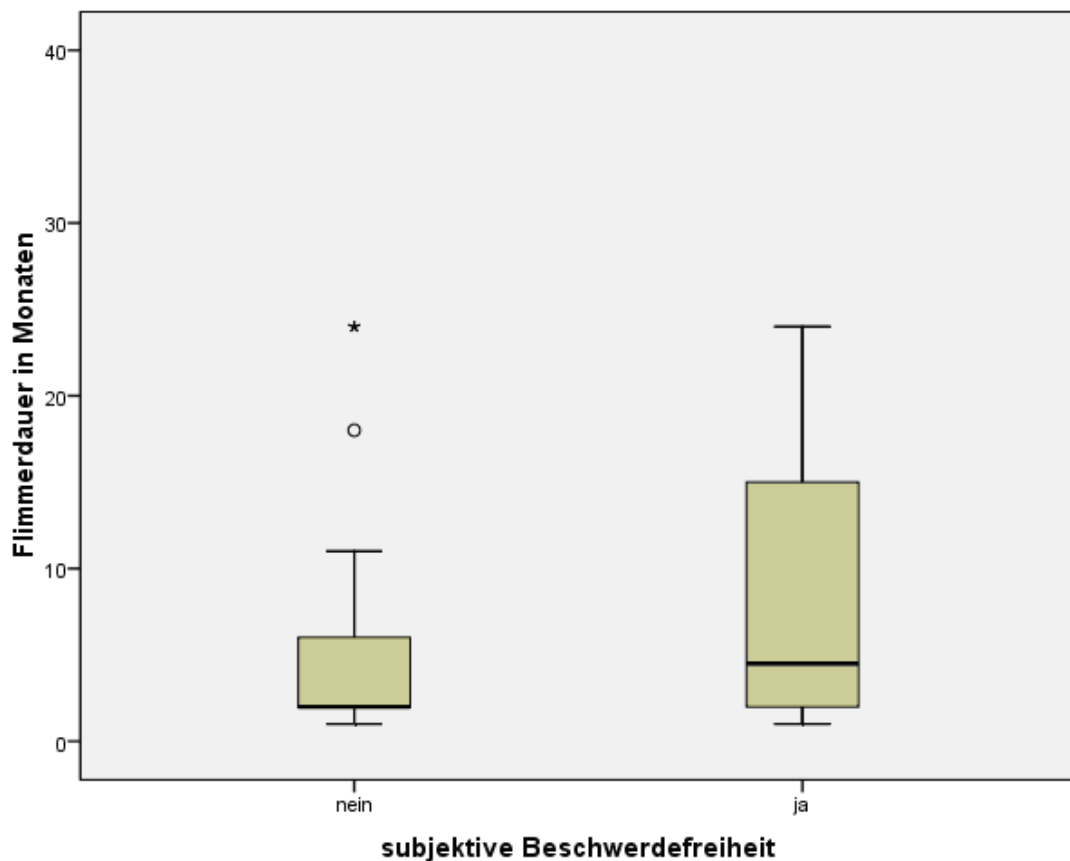
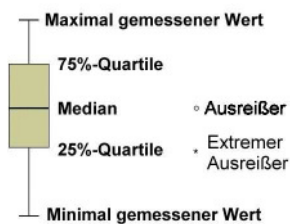
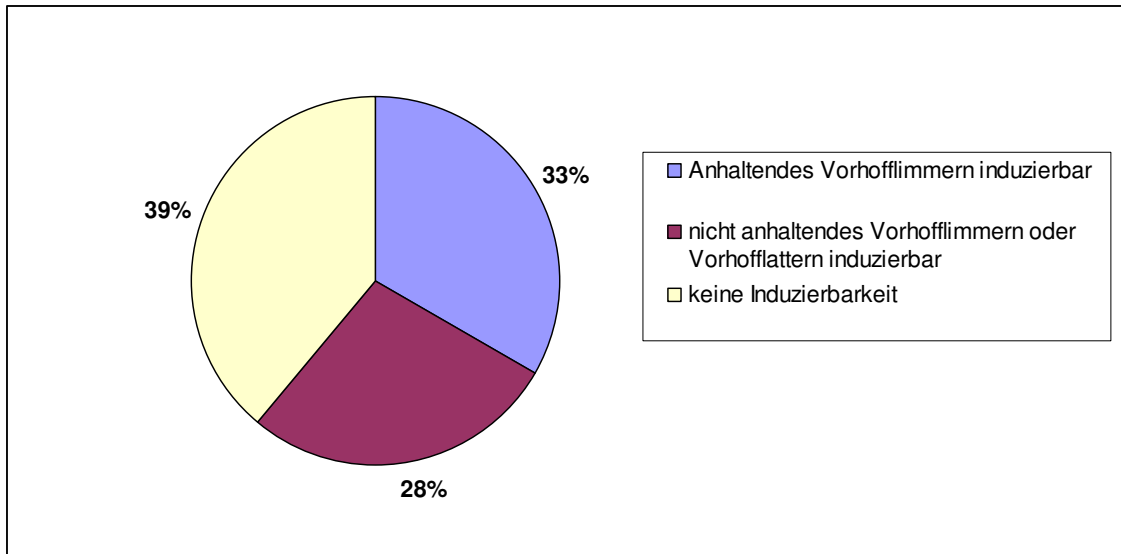


Abbildung 27: Vorhofflimmerdauer der Gruppen mit und ohne subjektiver Beschwerdefreiheit



### 3.4.5.3 Endpunkt fünf in Korrelation zur Induzierbarkeit

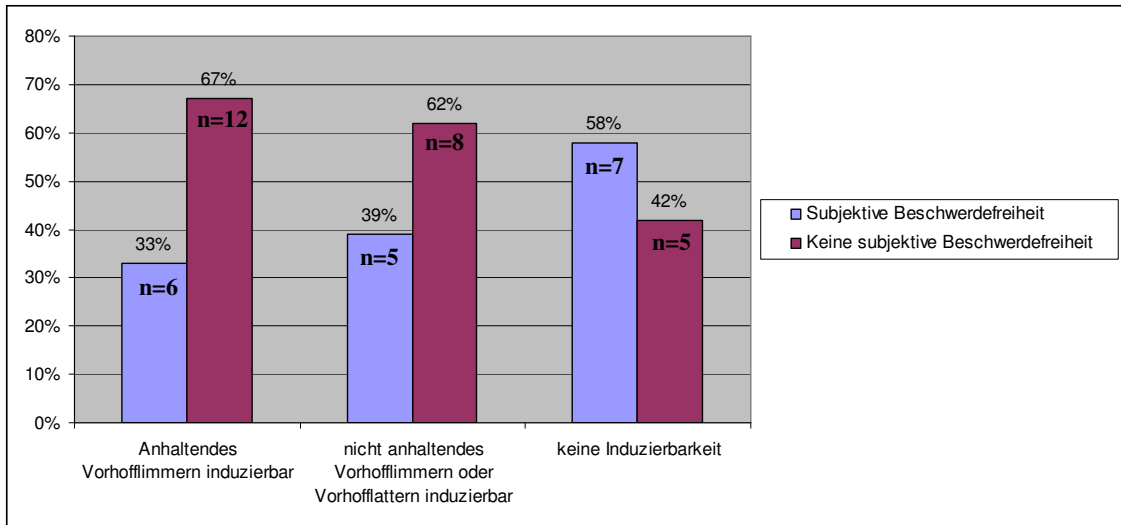
Abbildung 28 zeigt die Verteilung der Induzierbarkeit in der Gruppe mit subjektiver Beschwerdefreiheit. Mit 39% war in dieser Gruppe am häufigsten keine Induzierbarkeit festzustellen, der Unterschied ist aber verschwindend gering (28% Induzierbarkeit von nicht anhaltendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, 33% Induzierbarkeit von anhaltendem Vorhofflimmern).



**Abbildung 28: Induzierbarkeit in der Gruppe mit subjektiver Beschwerdefreiheit**

In Abbildung 29 sind die Häufigkeiten von subjektiver Beschwerdefreiheit in den Gruppen mit verschiedener Induzierbarkeit dargestellt. War anhaltendes Vorhofflimmern oder auch nicht anhaltendes Vorhofflimmern/Vorhofflattern induzierbar, klagten Patienten häufiger über subjektive Beschwerden. Patienten ohne Induzierbarkeit weisen eine höhere Rate an subjektiver Beschwerdefreiheit auf. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant ( $p=0,45$ ). Auch das Zusammenfassen der ersten beiden Gruppen erreicht kein signifikantes Niveau ( $p=0,17$ ).





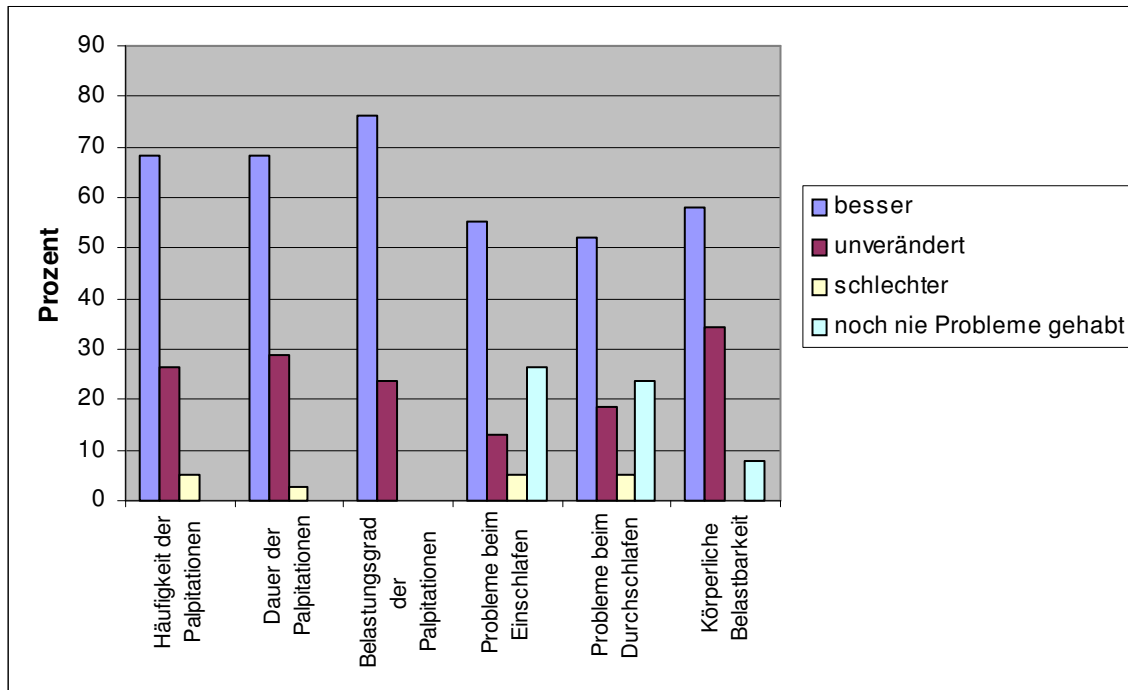
**Abbildung 29: Häufigkeiten von subjektiver Beschwerdefreiheit in den Gruppen mit verschiedener Induzierbarkeit**

### **3.5 Auswertung des Fragebogens**

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde ein Jahr nach Ablation (im Falle einer Reablation ein Jahr nach der zweiten Ablation) an alle Patienten verschickt. Von fünf Patienten wurde der Fragebogen nicht zurückgesendet, sodass an dieser Stelle die Ergebnisse von nur 38 Fragebogen dargestellt werden. Da alle hier aufgeführten Ergebnisse auf subjektiven Erfahrungen der Patienten basieren und damit eine geringere Güte haben wie die Ergebnisse der Kapitel 3.1-3.3, werden sie hier gesondert dargestellt. Sie werden aus diesem Grund auch nicht mit den restlichen Ergebnissen verglichen oder in Korrelation gesetzt.

Im Fragebogen wurden Fragen nach der Dauer, der Häufigkeit und dem Grad der Belastung von subjektiv wahrgenommenen Palpitationen – jeweils vor und nach Ablation – gestellt. Weiter wurde im Fragebogen abgeklärt, ob die Patienten nach Ablation besser einschlafen bzw. durchschlafen konnten und ob sich die körperliche Belastbarkeit durch die Ablation verändert hat. Wie Abbildung 30 zeigt, hat in allen Kategorien der Großteil der Patienten durch die Ablation eine subjektive Besserung erfahren. Die Häufigkeit und die Dauer der Palpitationen reduzierten sich bei 68,4% der Patienten, 76,3% empfanden die Palpitationen nach Ablation weniger belastend. Die Probleme beim Ein- bzw.

Durchschlafen reduzierten sich bei 55,2% bzw. 52,3% der Befragten. Die empfundene körperliche Belastbarkeit steigerte sich bei 57,9% der Patienten durch die Ablation.



**Abbildung 30: Vergleich der subjektiven Symptomatik anhand der Fragebögen vor und nach Katheterablation zum Zeitpunkt ein Jahr nach Ablation**

## 4 Diskussion

Bei der Auswertung der gesammelten Messwerte zu Vorhofgröße, Dauer von anhaltendem Vorhofflimmern vor Ablation und Induzierbarkeit ließen sich nur wenige signifikante Zusammenhänge herausarbeiten. Es ist folglich nur eingeschränkt möglich, anhand dieser Daten prognostisch günstige oder ungünstige Faktoren zu benennen. Als Ursache dafür ist sicherlich die zu geringe Anzahl der Patienten ( $n=43$ ) zu sehen. Dennoch lassen sich teilweise Tendenzen erkennen, die zwar nicht immer signifikant sind, sich aber mit Untersuchungen aus anderen Studien decken (siehe Kapitel 4.1). So ist die Dauer von Vorhofflimmern in den beiden Gruppen mit Rezidiv von persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern (Endpunkt zwei und drei) höher als in den Vergleichsgruppen, in der Gruppe ohne Rezidiv von Vorhofflimmern (Endpunkt vier) ist die Korrelation von Rezidivfreiheit und kurzer Dauer von persistierendem Vorhofflimmern im einseitigen Test sogar signifikant. Im Unterschied dazu hatten Patienten mit subjektiver Beschwerdefreiheit im Mittel eine längere Flimmerdauer vor Ablation. Die Aussagekraft ist hier jedoch eingeschränkt, da die Daten subjektiv mithilfe des Fragebogens erhoben wurden und dadurch weniger objektiv sind als die klinisch gewonnenen Daten. Eine lange Flimmerdauer scheint also ein prognostisch ungünstiger Faktor für die Ablation des persistierenden Vorhofflimmerns zu sein.

Weniger Unterschiede finden sich bei der Größe des Vorhofs. Hier differieren die Mittelwerte der Vorhofgrößen nur minimal zwischen den zu vergleichenden Gruppen, sodass hier keine Aussage zur Vorhersagbarkeit möglich ist.

Für die Induzierbarkeit lässt sich für den ersten Endpunkt ein signifikanter Zusammenhang herausarbeiten. Hier zeigt sich, dass eine Induzierbarkeit von Vorhofflimmern mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv eine kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie einhergeht. Dieser Zusammenhang lässt sich für den Endpunkte drei (Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern) zumindest tendenziell erkennen. Auch für den Endpunkt fünf (subjektive Beschwerdefreiheit) lässt sich eine Tendenz erkennen. In der Gruppe ohne

Induzierbarkeit findet sich die höchste Rate an Patienten mit subjektiver Beschwerdefreiheit. Die Induzierbarkeit scheint ein prognostisch ungünstiger Faktor zu sein, ein deutlicher Zusammenhang lässt sich aber nicht erkennen.

#### **4.1 Vergleich mit anderen Studien**

Da die durchgeführte Ablationsstrategie sowohl die zirkumferentielle als auch die segmentale ostiale Ablation beinhaltet, sollen hier zwei Studien zu jeweils einer der beiden Techniken zum Vergleich herangezogen werden. Zusätzlich werden noch Studien zu chirurgischen Techniken gegenübergestellt.

##### **4.1.1 Vergleich mit Studien zur zirkumferentiellen Ablation**

Oral et. al haben 2006 eine Studie veröffentlicht, in der sie die zirkumferentielle Ablation mit einer reinen Amiodaron-Therapie verglichen haben [72]. Insgesamt wurden 77 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ablatiert, wovon nach einem Jahr 74% als rezidivfrei angesehen wurden. Jedoch gibt es Unterschiede zu der in Tübingen durchgeführten Studie. So wurde das Follow-up mit einem Event-Monitor durchgeführt, der an fünf Tagen pro Woche für drei Minuten den Herzrhythmus aufgezeichnet hat. Zwar lassen sich mit dieser Methode längere Episoden von Vorhofflimmern sicher nachweisen, kürzere Phasen von intermittierendem Vorhofflimmern können mit dieser Technik jedoch übersehen werden. Hierfür ist der 7-Tage-Holter eine sensitivere Methode. Des weiteren bekamen die Patienten von Oral et al. sechs Wochen vor und drei Monate nach Ablation 200mg Amiodaron pro Tag. Die Charakteristika der beiden Studien sind zum besseren Vergleich in Tabelle 7 gegenübergestellt.

**Tabelle 7: Vergleich mit der Studie von Oral et al. 2006**

	Oral et al.	Tübinger Studie
Patientenanzahl	77	43
Alter [Jahre]	55 ± 9	55 ± 9
VHF bekannt seit [Jahre]*	5 ± 4	5 ± 4
Größe linker Vorhof in mm	45 ± 6	44 ± 5
Patienten mit KHK	3 (4%)	8 (19%)
Patienten mit Kardiomyopathie	2 (3%)	10 (23%)
Patienten mit Klappenvitium	1 (1%)	14 (33%)
AA vor Ablation	6 Wo 200mg Amiodaron/d	keine
AA nach Ablation	3 Mo 200mg Amiodaron/d	nur β-Blocker
Anzahl der Reablationen	25 (32%)	9 (21%)
Follow-up Dauer [Monate]	12	12
Art des Follow-ups	Event-Rekorder	7-Tage-Holter
Rezidivfreie Patienten nach 12 Monaten	57 (74%)	28 (61%)
Maximal applizierte Leistung	70 Watt	30-40 Watt**
Schwerwiegende Komplikationen	Keine	Keine
Mortalität nach einem Jahr	1 (1,2%)	0
Durchleuchtungszeit [min]***	37 ± 11	70 ± 28
Untersuchungszeit [min]***	96 ± 77	369 ± 69

**AA: Antiarrhythmika**

\* im Unterschied zur Dauer von persistierendem Flimmern in Tabelle 1 sind hier die Jahre seit Erstdiagnose Vorhofflimmern aufgeführt

\*\* 30 Watt an den Pulmonalvenen und im posterioren Vorhof, 40 Watt im anterioren Vorhof und Dachlinie

\*\*\* mittlere Zeiten von Ablationen und Reablationen

Mit 74% der Patienten präsentieren Oral et al. im Vergleich zu 61% eine bessere Erfolgsrate. Jedoch zeigt die maximale applizierte Leistung von 70 Watt ein aggressiveres Vorgehen als in der „Tübinger Ablations-Prozedur“, die akzentuiert auf Sicherheit des Patienten bedacht war und bei der bewusst mit einer maximalen Leistung von nur 30-40 Watt gearbeitet wurde. Bei identischem Altersdurchschnitt, gleicher Dauer von Vorhofflimmern und ähnlicher Vorhofgröße weist das Patientenkollektiv von Oral et al. allerdings einen geringeren Anteil kardialer Erkrankungen auf. Zu berücksichtigen ist auch die Antiarrhythmikagabe, die vor und nach Ablation erfolgte und die höhere Rate an Reablationen. Die Komplikationsrate ist in beiden Studien vergleichbar. Schwerwiegende Zwischenfälle sind bei keinem der Verfahren aufgetreten. Oral et al. beschreiben eine Schrittmacherimplantation bei Sick-Sinus-Syndrom ohne Zusammenhang mit der Ablation und einen Todesfall infolge einer Pneumonie sieben Monate nach Ablation. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beiden Verfahren vergleichbar sind und keine der beiden Techniken einen deutlichen Vorteil bietet.

Karch et al. führten 2005 eine Studie zum Vergleich der zirkumferentiellen und der ostialen segmentalen Ablation durch und behandelten jeweils 50 Patienten mit einer zirkumferentiellen und 50 Patienten mit einer ostialen segmentalen Ablation [67]. Bei vergleichbarem Patientenkollektiv ist hier vor allem die Gegenüberstellung von applizierter Leistung und Komplikationsrate interessant (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Vergleich der zirkumferentiellen Ablation bei Karch et al. mit der Tübinger Studie**

	Karch et al. (Zirkumferentielle Ablation)	Tübinger Studie
Patientenanzahl	50	43
Alter [Jahre]	59	55
Größe linker Vorhof in mm	47	44
Maximale applizierte Leistung	35-70 Watt	30-40 Watt*
Pulmonalvenenstenosen > 50%	3 (6%)	0
Perikarderguss	22 (44%)	0
Thrombembolische Komplikation	3 (6%)	0
Follow-up Dauer [Monate]	6	12
Rezidivfreie Patienten nach 6 (bei Karch) bzw. 12 Monaten	27 (54%)	28 (61%)
Art des Follow-ups	7-Tager-Holter	7-Tage-Holter

**\* 30 Watt an den Pulmonalvenen und im posterioren Vorhof, 40 Watt im anterioren Vorhof und Dachlinie**

Bei deutlich höherer applizierter Leistung ist die Komplikationsrate bei Karch et al. ebenso merklich erhöht. Während bei den in Tübingen durchgeführten Ablationen keine hämodynamisch relevanten Pulmonalvenenstenosen, Perikardergüsse oder thrombembolische Komplikationen auftraten, geben Karch et al. hier Komplikationsraten von 6-44% an (Tabelle 8). Offenbar geht die Verwendung von höheren Leistungen auch mit einer höheren Rate an Zwischenfällen einher. Die Erfolgsquote von 54% ist bei Karch et al. etwas niedriger als bei der Tübinger Studie (61%).

#### 4.1.2 Vergleich mit Studien zur ostialen segmentalen Ablation

Die ostiale segmentale Ablation der Pulmonalvenen bei persistierendem Vorhofflimmern untersuchten Haissaguerre et al. im Jahr 2000 [58]. Die Charakteristika der Studie sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Vergleich mit der Studie von Haissaguerre et al. 2000**

	Haissaguerre et al.	Tübinger Studie
Patientenanzahl	15	43
Alter [Jahre]	52 ± 16	55 ± 9
Vorhofflimmer bekannt seit [Jahren]	8 ± 6	5 ± 4
Dauer von pers. Vorhofflimmern [Monate]	5 ± 4	7,2 ± 6,3
Größe linker Vorhof in mm	44 ± 9	44 ± 5
Patienten mit Hypertonie	3 (20%)	23 (53%)
Patienten mit Kardiomyopathie	5 (33%)	10 (23%)
Patienten mit Klappenvitium	2 (13%)	14 (33%)
Follow-up Dauer [Monate]	11	12
Durchleuchtungszeit [min]*	47 ± 28	70 ± 28
Untersuchungszeit [min]*	180 ± 78	369 ± 69
Anzahl der Reablationen	8 (53%)	9 (21%)
Art des Follow-ups	24h-Holter	7-Tage-Holter
Rezidivfreie Patienten nach 12 Monaten	9 (60%)	28 (61%)

**\*mittlere Zeiten von Ablationen und Reablationen**

Die 15 Patienten mit einem mittleren Alter von 52, einer mittleren Vorhofflimmerdauer von fünf Monaten und einer mittleren Vorhofgröße von 44mm sind mit unserem Patientenkollektiv vergleichbar. Auf eine antiarrhythmische Medikation wurde verzichtet. Unterschiede gibt es bei der Art



des Follow-ups. Das verwendete 24h-EKG ist weniger sensitiv als ein Langzeit-EKG über sieben Tage. Insbesondere paroxysmales Vorhofflimmern ist damit weniger sicher zu erfassen als mit einem 7-Tage-Holter. Auch ist der Anteil der Reablationen in der Studie von Haissaguerre et al. wesentlich höher.

Die Erfolgsrate von 60% ist nahezu identisch mit unserem Prozentsatz an rezidivfreien Patienten. Berücksichtigt man jedoch die hohe Rate an Reablationen und die weniger sensitive Follow-up Methode, scheint die reine ostiale segmentale Ablation der in Tübingen durchgeführten Technik etwas unterlegen zu sein.

Jedoch ist eine Studie mit nur 15 Patienten statistisch nur eingeschränkt aussagekräftig.

Weiter soll auch hier die in Kapitel 4.1.1 erwähnte Studie von Karch et al. angeführt werden [67]. Bei wiederum vergleichbarem Patientenkollektiv ist auch bei der ostialen segmentalen Ablation die Komplikationsrate im Vergleich deutlich erhöht (Tabelle 10), obwohl die verwendete Leistung ähnlich wie in der Tübingen Studie und deutlich niedriger als bei der von Karch et al. durchgeführten zirkumferentiellen Ablation (vergleiche Tabelle 8) lag.

**Tabelle 10: Vergleich der ostialen segmentalen Ablation bei Karch et al. mit der Tübinger Studie**

	Karch et al. (Ostiale Ablation)	Tübinger Studie
Patientenanzahl	50	43
Alter [Jahre]	61	55
Größe linker Vorhof in mm	46	44
Maximale applizierte Leistung	30-35 Watt	30-40 Watt
Pulmonalvenenstenosen > 50%	6 (12%)	0
Perikarderguss	5 (10%)	0
Thrombembolische Komplikation	1 (2%)	0
Follow-up Dauer [Monate]	6	12
Rezidivfreie Patienten nach 6 (bei Karch) bzw. 12 Monaten	41 (82%)	28 (61%)
Art des Follow-ups	7-Tager-Holter	7-Tage-Holter

#### **4.1.3 Vergleich mit Studien zur Ablation komplex fraktionierter Potentiale**

Eine Studie mit großer Patientenzahl zur Ablation von komplex fraktionierten Potentialen veröffentlichten Nademanee et al. 2004 [69].

**Tabelle 11: Vergleich mit der Studie von Nademanee et al. zur Ablation von komplex fraktionierten Potentialen**

	Nademanee et al.	Tübinger Studie
Patientenanzahl	121	43
Alter [Jahre]	63 ± 12	55 ± 9
Vorhofflimmer bekannt seit [Jahren]	4 ± 3,3	5 ± 4
Patienten mit paroxysmalem VHF	57 (47%)	0
Patienten mit persistierendem VHF	26 (21%)	43 (100%)
Patienten permanentem VHF	38 (31%)	0
Anzahl der Reablationen	29 (24%)	9 (21%)
Antiarrhythmika nach Ablation	14 (12%)	0
Größe linker Vorhof in mm	42 ± 6	44 ± 5
Patienten mit KHK	42 (35%)	8 (19%)
Patienten mit Kardiomyopathie	17 (14%)	10 (23%)
Patienten mit Klappenvitium	14 (12%)	14 (33%)
Follow-up Dauer [Monate]	12	12
Durchleuchtungszeit [min]	14,7 ± 4,8	70 ± 28
Untersuchungszeit [min]	186 ± 51	369 ± 69
Anzahl schwerwiegender Komplikationen	6 (5%)	0
Rezidivfreie Patienten nach 12 Monaten	110 (91%)	28 (61%)
Art des Follow-ups	Holter und Event Monitor	7-Tage-Holter

Bei in Sachen Komorbidität und Vorhofgröße vergleichbarem Patientenkollektiv (siehe Tabelle 11) und sehr valider Follow-up Methode mit Langzeit-EKG und Event Monitor präsentieren Nademanee und seine Mitarbeiter eine Erfolgsrate von 91% Sinusrhythmus. Es muss jedoch erwähnt werden, dass im

Patientenkollektiv neben Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern größtenteils Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (47%) eingeschlossen waren. Weiter bekamen einige Patienten nach Ablation zusätzlich Antiarrhythmika (Amiodaron oder Sotalol). Darüber hinaus kam es bei 6 Patienten (5%) zu schwerwiegenden Komplikationen (1x cerebrovaskulärer Insult, 2x Perikardtamponade, 1x kompletter AV-Block, 1x Lungenödem, 1x arteriovenöse Fistel in der Leiste).

Mit einer Erfolgsrate von 91% scheint die Ablation von komplex fraktionierten Potentialen eine gute Therapieoption für Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern zu sein. Jedoch kann sie durch den hohen Anteil an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und durch die Antiarrhythmikagabe bei einigen Patienten nicht direkt mit der in Tübingen durchgeführten Studie verglichen werden. Des Weiteren wird die hohe Erfolgsrate offenbar durch eine hohe Komplikationsrate erkauft. Während die Tübinger Studie sehr auf Sicherheit bedacht ist und bei keinem Patienten schwerwiegende Zwischenfälle auftraten, ist die Komplikationsrate bei Nademanee et al. mit 5% doch sehr hoch.

#### ***4.1.4 Vergleich mit Studien zu chirurgischen Therapien***

Eine Metaanalyse von 48 Studien zur chirurgischen Behandlung von Vorhofflimmern führten Khargi et al. 2007 durch [73]. Dabei wurde die klassische „cut and sew“-COX MAZE III Methode (Gruppe eins) mit alternativen Energiequellen (Radiofrequenz-Mikrowelle und Kryoablation, Gruppe zwei) verglichen (Tabelle12).

**Tabelle 12: Vergleich mit chirurgischen Behandlungsverfahren**

	MAZE III-Gruppe	alternative Energiequellen	Tübinger Studie
Patientenanzahl	1553	2279	43
Alter [Jahre]	55	61	55
Vorhofflimmer bekannt seit [Jahren]	5,5	5,4	5
Patienten ohne Herzerkrankung	19,3%	1,6%	51,0%
Größe linker Vorhof in mm	58	56	44
Nachblutungen	4,9%	4,4%	0,0%
Cerebrovaskuläre Ereignisse	0,5%	1,6%	0,0%
30 Tage Mortalität	2,1%	4,2%	0,0%
Postoperative Sinusrhythmusrate	84,9%	78,3%	60,5%

Die beiden chirurgisch behandelten Gruppen weisen insgesamt eine höhere Anzahl an Risikofaktoren auf. So ist der Altersdurchschnitt in Gruppe zwei (alternative Energiequellen) mit 61 Jahren im Vergleich zu 55 Jahren (MAZE-Gruppe, Tübinger Studie) deutlich höher. Des Weiteren weisen Gruppe eins mit 5,5 Jahren seit Erstdiagnose und die Gruppe zwei mit 5,4 Jahren im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv mit fünf Jahren eine längere Dauer von Vorhofflimmern auf. Die durchschnittliche Größe des linken Vorhofs war ebenfalls in den chirurgischen Kollektiven erhöht (58 und 56 versus 44mm). Das Vorhofflimmern war in der Mehrzahl der Fälle nicht primäre Operationsindikation. Daraus folgt, dass die kardiale Komorbidität in den beiden chirurgischen Gruppen höher ist. In Gruppe eins waren es 19,3%, in der Gruppe zwei nur 1,6% ohne kardiale Begleiterkrankung. Im Vergleich dazu wiesen im Tübinger Patientenkollektiv 51% der Patienten keine kardiale Komorbidität auf.

Die Komplikationsrate ist bei den chirurgischen Gruppen ebenfalls erhöht. Während es in Tübingen keine ernststen Nachblutungen, keine

cerebrovaskulären Ereignisse und auch keine Todesfälle gab, war die Nachblutung mit 4,9% (Gruppe eins) bzw. 4,4% (Gruppe zwei) ein häufiges Problem. Cerebrovaskuläre Ereignisse gab es in 0,5% bzw. 1,6% der Fälle. Die 30-Tage-Mortalitätsrate wird mit 2,1% bzw. 4,2% angegeben. Jedoch machen Khargi et al. keine Aussage darüber, wie viele Zwischenfälle tatsächlich auf die Vorhofflimmerbehandlung zurückzuführen sind, sodass ein direkter Vergleich der Komplikationsraten wenig aussagekräftig ist.

Überzeugend ist jedoch die Erfolgsrate. In Gruppe eins waren 84,9% der Patienten langfristig im Sinusrhythmus, in Gruppe zwei waren dies 78,3% (versus 60,5% in der Tübinger Gruppe). Leider ist nicht aufgeführt, wie lange das durchschnittliche Follow-up dauerte und was für eine Art des Follow-ups stattgefunden hat.

Um eine bessere Vorstellung von den tatsächlich durch die chirurgische Vorhofflimmerbehandlung verursachten Komplikationen zu bekommen, soll hier noch eine Studie zur chirurgischen Behandlung von Vorhofflimmern von Hornero et al. angeführt werden [74].

Bei 85 Patienten wurden mit Hochfrequenzstrom Läsionen nach der MAZE-Prozedur gesetzt. Nach 12 Monaten befanden sich 85,9% der Patienten im Sinusrhythmus. Jedoch gab es bei drei Patienten (3,5%) schwerwiegende Komplikationen, darunter ein Todesfall, die vermutlich im Zusammenhang mit der Applikation des Hochfrequenzstroms stehen. Selbstverständlich ist es sehr schwierig, eine direkte Verbindung nachzuweisen. Bei den Komplikationen handelte es sich zum einen um einen Patienten mit Mitralklappenersatz, der sich mit einem akuten Myokardinfarkt präsentierte. Ursächlich war ein Koronarspasmus, der vermutlich auf die Anwendung des Hochfrequenzstroms im Bereich der Stenose zurückzuführen ist. Ein weiterer Patient starb 19 Tage nach Operation aufgrund eines Apoplex, dessen Ursache in einer ösophagoatrialen Fistel vermutet wurde. Der dritte Patient (Mitralklappenersatz) benötigte eine Reoperation, da sich ein perivalvuläres Leck entwickelt hatte. Dieses Leck war nahe der Verbindungslinie gelegen, die den

Mitralklappenannulus mit den linken Pulmonalvenen verbindet und könnte folglich auch durch die Applikation des Hochfrequenzstromes verursacht sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die chirurgische Behandlung mit rund 80% Sinusrhythmus ein besseres Ergebnis als die in Tübingen durchgeführte Katheterablation aufweist, die relativ hohe Komplikationsrate stellt aber dieses Verfahren im Vergleich zu der nahezu komplikationsfreien Katheterablation in den Hintergrund. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass durch das stark unterschiedliche Patientenkollektiv ein direkter Vergleich zwischen einer chirurgischen Behandlung und der Katheterablation nur eingeschränkt möglich ist. Auch soll nochmals betont werden, dass es äußerst schwierig ist, Komplikationen ursächlich zuzuordnen.

#### **4.1.5 Prognostische Faktoren in anderen Studien**

##### **4.1.5.1 Vorhofgröße**

Eine Korrelation zwischen der Vorhofgröße und Erfolg einer Ablation konnten verschiedene Studien zeigen. Berruezo et al. zeigten in einer Arbeit unter anderem, dass ein kleiner LA-Diameter mit einem besseren Langzeitergebnis der zirkumferentiellen Ablation zusammenhängt ( $p = 0.001$ ). Untersucht wurden 148 Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern [75]. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse für Ablationen von sowohl paroxysmalem wie auch persistierendem Vorhofflimmern [76, 77]. Auch bei chirurgischen Verfahren konnte eine signifikante Korrelation zwischen Vorhofgröße und Therapieerfolg nachgewiesen werden [78].

##### **4.1.5.2 Dauer von Vorhofflimmern**

Eine weitere für diese Arbeit untersuchte Wechselbeziehung zwischen der Vorhofflimmerdauer vor Ablation und dem Therapieerfolg wurde auch von mehreren Autoren analysiert. So zeigten Themistoclakis et al. in einer Studie zur Pulmonalvenenisolation mit 1298 Vorhofflimmerpatienten (paroxysmal (54%), persistierend (18%), permanent (28%)), dass eine kürzere Dauer von Vorhofflimmern mit einem besseren Langzeitergebnis verbunden ist [79].

Cheema et al. wiesen diese Korrelation bei der zirkumferentiellen Ablation in einer Arbeit mit 41 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern nach [80]. Bei chirurgischen Verfahren konnte dieser Zusammenhang ebenfalls herausgearbeitet werden. So zeigte Blomström-Lundqvist mit seiner Arbeitsgruppe, dass die Dauer von Vorhofflimmern ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome darstellt [81].

#### **4.1.5.3 Induzierbarkeit**

In Kapitel 3.4 wurde die prognostische Wertigkeit der Induzierbarkeit untersucht. Richter et al. sind dieser Fragestellung in einer Studie mit 234 Patienten (paroxysmal 165, persistierend 69) nachgegangen [82]. Angewandt wurde sowohl die Lasso-gesteuerte segmentale ostiale Ablation (n=83) als auch die zirkumferentielle Ablation (n=151). Nach jeder Ablation wurde zweimal mindestens eine Minute lang vorzeitig über den Koronarsinus stimuliert. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Induzierbarkeit mit einer höheren Rezidivrate von Vorhofflimmern einhergeht. Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit paroxysmale (p=0.001) und persistierendem (p=0.034) Vorhofflimmern. Zwischen den beiden Ablationstechniken gab es in dieser Hinsicht keine signifikanten Unterschiede.

Auch Haissaguerre et al. zeigten in einer Arbeit mit 70 Patienten, dass die Induzierbarkeit einen Risikofaktor für ein Vorhofflimmerrezidiv darstellt [83]. Essebag et al. bestätigen diese Ergebnisse in einer Publikation über 102 Patienten (59% paroxysmales Vorhofflimmern, 32% persistierendes Vorhofflimmern, 9% permanentes Vorhofflimmern) [84].

## **4.2 Limitationen der Studie**

Wie schon in Kapitel 3 erwähnt, wurde die Studie mit einem relativ kleinen Kollektiv von nur 43 Teilnehmern durchgeführt, weswegen nur eingeschränkt signifikante Ergebnisse herausgearbeitet werden konnten. Weiter beschränkte sich die Studie auf das Universitätsklinikum Tübingen, war also nur monozentrisch angelegt. Durch Einbindung weiterer Zentren hätte eine größere Fallzahl erreicht werden können.



Darüber hinaus wurden die Patienten nicht randomisiert, es gab also folglich keine Vergleichsgruppe. Für eine Randomisierung hätte jedoch eine größere Fallzahl angestrebt werden müssen.

Weiter muss angeführt werden, dass die Dauer von persistierendem Vorhofflimmern nicht valide erfasst werden konnte, da sie retrospektiv erhoben wurde und auf dem subjektiven Empfinden der Patienten basiert.

Die Erfassung der Daten der Induzierbarkeit von Vorhofflimmern erfolgte in der Regel nach elektrischer Kardioversion. Die Zeit zwischen Kardioversion und Induzierung war jedoch von Patient zu Patient sehr unterschiedlich, was die Validität etwas einschränkt.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalvenenablation kombiniert mit potentialorientierter ostialer Komplettierung der Pulmonalvenenisolation ist kein Durchbruch in der interventionellen Therapie von persistierendem Vorhofflimmern. Mit 60,5% langfristig rezidivfreien Patienten ist sie weder wesentlich besser noch schlechter als vergleichbare Ablationsprozeduren. Hervorzuheben ist jedoch die vergleichsweise einfache Durchführbarkeit des Verfahrens, da bei der zirkumferentiellen Ablation kein Anspruch auf komplette lineare Läsionen erhoben wird und die Pulmonalvenenisolation durch die zusätzliche segmental-ostiale Ablation erreicht wird. Aus dieser einfachen Durchführbarkeit resultiert vermutlich auch die ausgesprochen hohe Sicherheit mit niedriger Komplikationsrate ohne Auftreten von schwerwiegenden Zwischenfällen. Der Anteil der Patienten, die durch den Eingriff eine subjektive Besserung erfahren haben, geht allerdings über die klinisch erfasste Erfolgsquote hinaus. So bemerkten ca. 70% der Patienten einen Rückgang der Häufigkeit und der Dauer der Palpitationen nach Ablation. Ca. 75% gaben an, die Palpitationen weniger belastend zu empfinden.

Zu prognostisch aussagekräftigen Faktoren konnten nur wenig signifikante Aussagen herausgearbeitet werden. Dies liegt vermutlich auch an der eher geringen Anzahl an Patienten (n=43), weswegen selten ein ausreichendes

Signifikanzniveau erreicht wurde. Eine lange Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation ist jedoch mit einer signifikant höheren Rate an Rezidiven von Vorhofflimmern verknüpft und scheint somit ein prognostisch ungünstiger Faktor für die Ablation von persistierendem Vorhofflimmern zu sein. Eine Induzierbarkeit von anhaltendem Vorhofflimmern nach Ablation geht mit einem schlechteren Outcome einher.

Im Unterschied zu publizierten Untersuchungen konnte keine prognostische Wertigkeit der Größe des linken Vorhofs gezeigt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalvenenablation mit potentialorientierter ostialer Komplettierung der Pulmonalvenenisolation ein wirksames und vor allem relativ sicheres Verfahren zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern ist.

## 5 Zusammenfassung

Die Ablation von persistierendem Vorhofflimmern stellt noch immer eine große Herausforderung an die interventionelle Elektrophysiologie dar. Der von uns untersuchte Ansatz kombiniert eine anatomisch geführte zirkumferentielle Ablation um das Antrum aller Pulmonalvenen mit einer ostialen Ablation von verbleibenden Leitungsfasern aus den Pulmonalvenen.

**Methoden:** 43 konsekutive Patienten mit symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern (>7 Tage; Rezidive nach elektrischer Kardioversion) wurden eingeschlossen. Es wurde jeweils eine 3D-CT-Rekonstruktion des linken Vorhofs mit einer elektroanatomischen Map fusioniert. Anschließend erfolgte eine anatomisch geführte zirkumferentielle Radiofrequenz-Ablation um das Antrum aller 4 Pulmonalvenen sowie die Anlage einer Dachlinie. Als nächstes wurden verbleibende Pulmonalvenen-Leitungsfasern Lasso-geführt segmental ablatiert. Endpunkt war die vollständige elektrische Isolation aller Pulmonalvenen. Außer Beta-Blockergabe erfolgte während des Follow-ups keine antiarrhythmische Medikation. Die Erfolgsrate wurde nach 12 Monaten durch 7-Tage-Langzeit-EKG und einem standardisierten Fragebogen bestimmt.

**Ergebnisse:** Bei 61% aller Patienten konnte durchgehender Sinusrhythmus im 7-Tage-EKG dokumentiert werden, 21% aller Patienten wiesen nach Ablation noch paroxysmales Vorhofflimmern auf. 76% der Patienten gaben subjektive Besserung nach Ablation an und 42% der Patienten waren subjektiv beschwerdefrei. Bei 7 Patienten (23%) erfolgte während des Follow-ups eine erneute Ablation. Schwerwiegende prozedur-assoziierte Komplikationen traten nicht auf. Patienten mit einer längeren Dauer von persistierendem Vorhofflimmern vor Ablation hatten ein signifikant schlechteres Outcome als Patienten mit kurzer Dauer von anhaltendem Vorhofflimmern. Weiter hatten Patienten, bei denen am Ende der Ablation Vorhofflimmern induzierbar war, eine signifikant höhere Rate an Rezidiven einer kardioversionspflichtigen Tachyarrhythmie.

**Zusammenfassend** lässt sich sagen, dass die anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalvenenablation mit potentialorientierter ostialer Komplettierung der Pulmonalvenenisolation ein wirksames und vor allem relativ sicheres Verfahren zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern ist.

## **6 Anhang: Fragebogen**

Soweit nicht anders angegeben, bitte nur eine Antwort pro Frage markieren!

**1. Wie oft traten bzw. treten die unregelmäßigen Herzschläge im Durchschnitt auf?**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
dauernd, ständig, und zwar über einen Zeitraum von ca. _____ Monaten Mehr als 2 mal pro Tag Einmal täglich oder fast täglich 2-3 Mal die Woche etwa einmal pro Woche etwa einmal pro Monat	dauernd, ständig Mehr als 2 mal pro Tag Einmal täglich oder fast täglich 2-3 Mal die Woche etwa einmal pro Woche etwa einmal pro Monat nie

**2. Wie lange dauerten bzw. dauern die längsten Phasen der unregelmäßigen Herzschläge an?**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
ständig, ohne Unterbrechung länger als eine Woche länger als zwei Tage einen ganzen Tag lang mehrere Stunden ungefähr eine Stunde ca. 30 Minuten ein paar Minuten Weiß nicht	ständig, ohne Unterbrechung länger als eine Woche länger als zwei Tage einen ganzen Tag lang mehrere Stunden ungefähr eine Stunde ca. 30 Minuten ein paar Minuten Weiß nicht Nie

**3. Als wie schwerwiegend empfanden/empfinden sie die Phasen mit unregelmäßigen Herzschlägen?**

Vor Behandlung					Nach Behandlung				
Nicht schlimm				sehr schlimm	Nicht mehr schlimm				Noch sehr schlimm
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

**4. Wann traten/treten die Phasen mit unregelmäßigen Herzschlägen gewöhnlich auf? (Mehrfachnennungen möglich)**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
vormittags nachmittags abends in der Nacht kann ich nicht genau sagen	vormittags nachmittags abends in der Nacht kann ich nicht genau sagen

**5. Wann haben sie das erste Mal unregelmäßige Herzschläge bei sich wahrgenommen? ( Jahr, Monat – so genau wie möglich )**

\_\_\_\_\_

**6. Hatten/haben sie wegen den unregelmäßigen Herzschlägen Probleme, einzuschlafen?**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
oft manchmal fast nie	oft manchmal fast nie

**7. Hatten/haben sie wegen den Herzrhythmusstörungen Probleme, durchzuschlafen?**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
oft manchmal fast nie	oft manchmal fast nie

**8. Wie würden sie ihre körperliche Belastbarkeit beurteilen?**

Vor Behandlung	Nach Behandlung
sehr gut, ich hatte keine Einschränkungen, ich fühlte mich durchaus fit, auch für Sport	sehr gut, ich habe keine Einschränkungen, ich fühle mich durchaus (wieder) fit, auch für Sport
mäßig, aber alltägliche Tätigkeiten bereiteten mir keine Schwierigkeiten	mäßig, aber alltägliche Tätigkeiten bereiten mir keine Schwierigkeiten
schlecht, bei alltäglichen Tätigkeiten wie Treppensteigen, eine Kiste tragen bin ich an meine Grenzen gestoßen	schlecht, bei alltäglichen Tätigkeiten wie Treppensteigen, eine Kiste tragen stoße ich an meine Grenzen

**9. Wie beurteilen sie ihre eigene körperliche Aktivität?**

Ich bewege mich wenig
Ich bin die meiste Zeit des Tages auf den Beinen
Ich bin sportlich ambitioniert

**10. Wie wurde das Vorhofflimmern entdeckt?**

Es war ein Zufallsbefund
Ich habe wegen Beschwerden einen Arzt aufgesucht (welche: _____ )

**11. Wie beurteilen sie Ihre Erkrankung nach der Behandlung?**

Ich habe das Gefühl, geheilt zu sein
Ich fühle mich besser, habe aber nicht das Gefühl, die Krankheit überwunden zu haben
Es hat sich meinem Gefühl nach nichts geändert
Ich habe das Gefühl, die Krankheit ist schlimmer geworden

## 7 Quellenverzeichnis

1. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *Jama*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
2. Singer, D.E., et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest*, 2004. **126**(3 Suppl): p. 429S-456S.
3. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 2N-9N.
4. Kannel, W.B., et al., *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. *N Engl J Med*, 1982. **306**(17): p. 1018-22.
5. Wattigney, W.A., G.A. Mensah, and J.B. Croft, *Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention*. *Circulation*, 2003. **108**(6): p. 711-6.
6. Fuster, V., et al., *[ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary]*. *Rev Port Cardiol*, 2007. **26**(4): p. 383-446.
7. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1998. **98**(10): p. 946-52.
8. Wolf, P.A., et al., *Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs*. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(3): p. 229-34.
9. Falk, R.H., *Atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(14): p. 1067-78.
10. Allessie, M.A., et al., *Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(3): p. 10A-23A.
11. Lammers, W.J. and M.A. Allessie, *Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects*. *Herz*, 1993. **18**(1): p. 1-8.
12. Lemola, K., et al., *[Catheter ablation technique of atrial fibrillation]*. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2003. **92**(31-32): p. 1298-306.
13. Jais, P., et al., *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation*. *Circulation*, 1997. **95**(3): p. 572-6.
14. Haissaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(10): p. 659-66.
15. Lau, C.P., H.F. Tse, and G.M. Ayers, *Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(5): p. 1217-26.
16. Tsai, C.F., et al., *Bezold-Jarisch-like reflex during radiofrequency ablation of the pulmonary vein tissues in patients with paroxysmal focal atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. **10**(1): p. 27-35.
17. Chen, S.A., et al., *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation*. *Circulation*, 1999. **100**(18): p. 1879-86.

18. Lin, W.S., et al., *Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation*. *Circulation*, 2000. **101**(11): p. 1274-81.
19. Haissaguerre, M., et al., *Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci*. *Circulation*, 2000. **101**(12): p. 1409-17.
20. Haissaguerre, M., et al., *Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994. **5**(9): p. 743-51.
21. Chen, S.A., et al., *Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. **10**(3): p. 328-35.
22. Hwang, C., H.S. Karagueuzian, and P.S. Chen, *Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: possible roles of the ligament of Marshall*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. **10**(5): p. 636-48.
23. Chen, S.A., et al., *Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by spontaneous ectopic beats*. *Europace*, 2000. **2**(2): p. 99-105.
24. Tsai, C.F., et al., *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation*. *Circulation*, 2000. **102**(1): p. 67-74.
25. Jais, P., et al., *Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation*. *Circulation*, 2002. **106**(19): p. 2479-85.
26. Wijffels, M.C., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
27. Allessie, M.A., *Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle?* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998. **9**(12): p. 1378-93.
28. Franz, M.R., et al., *Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(7): p. 1785-92.
29. Nattel, S., D. Li, and L. Yue, *Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas*. *Annu Rev Physiol*, 2000. **62**: p. 51-77.
30. Boutjdir, M., et al., *Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia?* *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986. **9**(6 Pt 2): p. 1095-100.
31. Levy, S. and P. Sbragia, *[Remodelling in atrial fibrillation]*. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005. **98**(4): p. 308-12.
32. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. *Jama*, 1994. **271**(11): p. 840-4.
33. Lung, B., et al., *Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(16): p. 1252-66.
34. Geller, J.C., *[Atrial fibrillation as end point of hypertension. Can antihypertensive therapy prevent it?]*. *MMW Fortschr Med*, 2003. **145**(47): p. 38-41.
35. Eldar, M., et al., *Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups*. *Circulation*, 1998. **97**(10): p. 965-70.



36. Mathew, J.P., et al., *A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery*. *Jama*, 2004. **291**(14): p. 1720-9.
37. Eaker, E.D., et al., *Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study*. *Circulation*, 2004. **109**(10): p. 1267-71.
38. Ettinger, P.O., et al., *Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders*. *Am Heart J*, 1978. **95**(5): p. 555-62.
39. Frost, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(15): p. 1675-8.
40. Fox, C.S., et al., *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*. *Jama*, 2004. **291**(23): p. 2851-5.
41. Farshi, R., et al., *Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(2): p. 304-10.
42. Watson, T. and G.Y. Lip, *Management of atrial fibrillation*. *Herz*, 2006. **31**(9): p. 849-56.
43. Gallagher, M.M., et al., *Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(5): p. 1498-504.
44. Dittrich, H.C., et al., *Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 1989. **63**(3): p. 193-7.
45. Hohnloser, S.H., K.H. Kuck, and J. Lilienthal, *Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial*. *Lancet*, 2000. **356**(9244): p. 1789-94.
46. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(23): p. 1825-33.
47. Van Gelder, I.C., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(23): p. 1834-40.
48. Carlsson, J., et al., *Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(10): p. 1690-6.
49. Lip, G.Y. and S.J. Edwards, *Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis*. *Thromb Res*, 2006. **118**(3): p. 321-33.
50. Hart, R.G., et al., *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 1999. **131**(7): p. 492-501.
51. Lip, G.Y. and C.J. Boos, *Antithrombotic treatment in atrial fibrillation*. *Heart*, 2006. **92**(2): p. 155-61.
52. Hylek, E.M., et al., *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(11): p. 1019-26.
53. Scheinman, M.M. and S. Huang, *The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000. **23**(6): p. 1020-8.
54. Scheinman, M., et al., *NASPE policy statement on catheter ablation: personnel, policy, procedures, and therapeutic recommendations*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003. **26**(3): p. 789-99.

55. Haissaguerre, M., et al., *Successful catheter ablation of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1994. **5**(12): p. 1045-52.
56. Hindricks, G. and H. Kottkamp, [*Complications and risk of high frequency catheter ablation of tachycardiac arrhythmias*]. Z Kardiol, 2000. **89 Suppl 3**: p. 186-93.
57. Haverkamp W, B.G., *Moderne Herzrhythmustherapie*. Thieme Verlag Stuttgart, 2003.
58. Haissaguerre, M., et al., *Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(1): p. 2-10.
59. Arentz, T., et al., *Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation*. Circulation, 2003. **108**(20): p. 2484-90.
60. Chen, S.A., et al., *Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(2): p. 218-27.
61. Oral, H., et al., *Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights*. Circulation, 2002. **106**(10): p. 1256-62.
62. Oral, H., et al., *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1077-81.
63. Pappone, C., et al., *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1203-8.
64. Pappone, C., et al., *Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation*. Circulation, 2001. **104**(21): p. 2539-44.
65. Ouyang, F., et al., *Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation, 2004. **110**(15): p. 2090-6.
66. Oral, H., et al., *Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2355-60.
67. Karch, M.R., et al., *Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies*. Circulation, 2005. **111**(22): p. 2875-80.
68. Jais, P., et al., *Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 2996-3002.
69. Nademanee, K., et al., *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(11): p. 2044-53.
70. Schauerte, P., et al., *Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation*. Circulation, 2000. **102**(22): p. 2774-80.
71. Hou, Y., et al., *Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(1): p. 61-8.
72. Oral, H., et al., *Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 934-41.

73. Khargi, K., et al., *Surgical treatment of atrial fibrillation : a systematic review*. *Herzschriltmacherther Elektrophysiol*, 2007. **18**(2): p. 68-76.
74. Hornero, F., et al., *Surgical ablation of permanent atrial fibrillation by means of maze radiofrequency: mid-term results*. *J Card Surg*, 2004. **19**(5): p. 383-8.
75. Berruezo, A., et al., *Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(7): p. 836-41.
76. Maciel, W., et al., *Prognostic criteria of success and recurrence in circumferential ablation for the treatment of atrial fibrillation*. *Arq Bras Cardiol*, 2007. **88**(2): p. 134-43.
77. Shin, S.H., et al., *Left Atrial Volume Is a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008.
78. Grubitzsch, H., et al., *The role of atrial remodeling for ablation of atrial fibrillation*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(2): p. 474-80.
79. Themistoclakis, S., et al., *Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation*. *Heart Rhythm*, 2008.
80. Cheema, A., et al., *Circumferential ablation with pulmonary vein isolation in permanent atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 2007. **99**(10): p. 1425-8.
81. Blomstrom-Lundqvist, C., et al., *A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF)*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(23): p. 2902-8.
82. Richter, B., et al., *Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor?* *Eur Heart J*, 2006. **27**(21): p. 2553-9.
83. Haissaguerre, M., et al., *Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome*. *Circulation*, 2004. **109**(24): p. 3007-13.
84. Essebag, V., et al., *Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(23): p. 2550-5.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt:

**PD Dr. med. Jürgen Schrieck** für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Durchführung

**Dr. med. Mathias Busch** für die hervorragende Betreuung

**Frau Claudia Bihler** von der Klinikbibliothek Schnarrenberg für die Hilfe bei der Literaturrecherche

Ferner danke ich meiner lieben Frau Susanne für jegliche Unterstützung während des Studiums und fürs Korrekturlesen dieser Arbeit sowie meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben.

## Lebenslauf

# Klaus Schneider

\*21. Januar 1982 in Tübingen

### Familienstand

verheiratet, keine Kinder,

### Schule

1988-1992

Grundschule in Eningen u.A.

1992-2001

Gymnasium mit Abitur in Reutlingen

### Zivildienst

10/2001 - 07/2002

Zivildienst im Rettungsdienst beim DRK Tübingen, während dieser Zeit Ausbildung zum Rettungssanitäter

### Studium

10/2002 - 9/2003

Elektrotechnikstudium, Technische Universität Stuttgart

10/2003 – 11/2009

Medizinstudium, Universität Tübingen

08/2005

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08/2008 – 07/2008

Praktisches Jahr am Klinikum am Steinenberg Reutlingen, davon 8 Wochen (Chirurgie) im Kantonspital Münsterlingen, Schweiz

03.11.2009

Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)