



Aus der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Erwachsenenalters
Deutsches Herzzentrum München
Klinik a.d. Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert)

**Eine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der gezielten Isolation
von Pulmonalvenen mit arrhythmogenen Potentialen vs. der Isolation
sämtlicher Pulmonalvenen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

Michael E. O. Büchner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. I. V. Deisenhofer
2. Prof. Dr. H. Schunkert

Die Dissertation wurde am 10.07.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.09.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Prävalenz von Vorhofflimmern.....	4
1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern.....	5
1.3 Klassifikation.....	8
1.4 Begleiterkrankungen und Folgekrankheiten.....	10
1.5 Therapeutische Möglichkeiten bei Vorhofflimmern.....	11
1.5.1 Antikoagulation als zentraler Bestandteil der Behandlungsstrategien von Vorhofflimmern.....	11
1.5.2 Medikamentöse Therapie: Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle.....	14
1.5.3 Interventionelle Therapie von der Maze-Prozedur zur Katheterablation.....	15

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienaufbau und Studienziel.....	18
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.3 Vorbereitung der elektrophysiologischen Untersuchung: Bildgebende Verfahren und Positionierung der Katheter im linken Vorhof.....	20
2.4 Mapping-Verfahren.....	22
2.5 Pacing Manöver zur Identifizierung der arrhythmogenen Vene.....	24
2.6 Pulmonalvenenisolation durch segmentale Katheterablation der Pulmonalvenenostien.....	26
2.7 Entlassung und Follow-up.....	28

3 Studienergebnisse

3.1 Statistische Analyse der Ergebnisse.....	29
3.2 Sekundäre Endpunkte: Prozedurale Daten.....	32
3.2.1 Prozedurale Daten und unmittelbare Untersuchungsergebnisse der Gruppe Arrhythmogene Vene.....	32
3.2.2 Prozedurale Daten und unmittelbare Untersuchungsergebnisse der Gruppe Sämtliche Venen.....	37
3.3 Primärer Endpunkt: Erfolg des Ablationsverfahrens nach 12 Monaten.....	39

3.4	Komplikationen und proarrhythmische Effekte.....	40
3.5	Interpretation der Ergebnisse.....	42
3.5.1	Analyse der beiden Studiengruppen bezüglich der sekundären Endpunkte.....	42
3.5.2	Analyse der beiden Studiengruppen bezüglich der primären Endpunkte.....	43
4	Diskussion: Beurteilung der Studie in der direkten Gegenüberstellung zu den Vorläuferstudien	
4.1	Übersicht über die Vorläuferstudien.....	45
4.2	Vergleich der Studienpopulationen.....	46
4.3	Angewandte Pacingmanöver.....	47
4.4	Vergleich primärer sowie sekundärer Endpunkte.....	49
4.5	Abschließende Betrachtung und Beurteilung der Studie.....	51
4.6	Limitationen der Studie.....	52
5	Abbildungs-/ und Tabellenverzeichnis.....	54
6	Literaturverzeichnis.....	56
7	Danksagung.....	64

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Prävalenz von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung weltweit ¹ und betrifft eine zunehmende Anzahl an Menschen: Für den Zeitraum zwischen 1985 und 1999 wird für die Vereinigten Staaten in der Literatur eine Zunahme an Klinikeinweisungen mit der Diagnose Vorhofflimmern um das zwei- bis dreifache beschrieben ². In einer Studie aus Dänemark beschreiben die Autoren eine Zunahme von 66% über einen Zeitraum von zwanzig Jahren ³, in einer schottischen Arbeit wird eine Verdopplung bis Verdreifachung der stationären Aufnahmen mit der Diagnose Vorhofflimmern im Zeitraum von 1986 bis 1996 beschrieben ⁴.

Aktuell leiden etwa 2.3 Millionen Menschen in den USA und über 6 Millionen Menschen in Europa an Vorhofflimmern ⁵.

Dies ergibt eine Prävalenz von Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung von 0,4% bis 1%, die allerdings im Alter deutlich zunimmt, wie Abbildung 1 verdeutlicht ⁶⁻⁹.

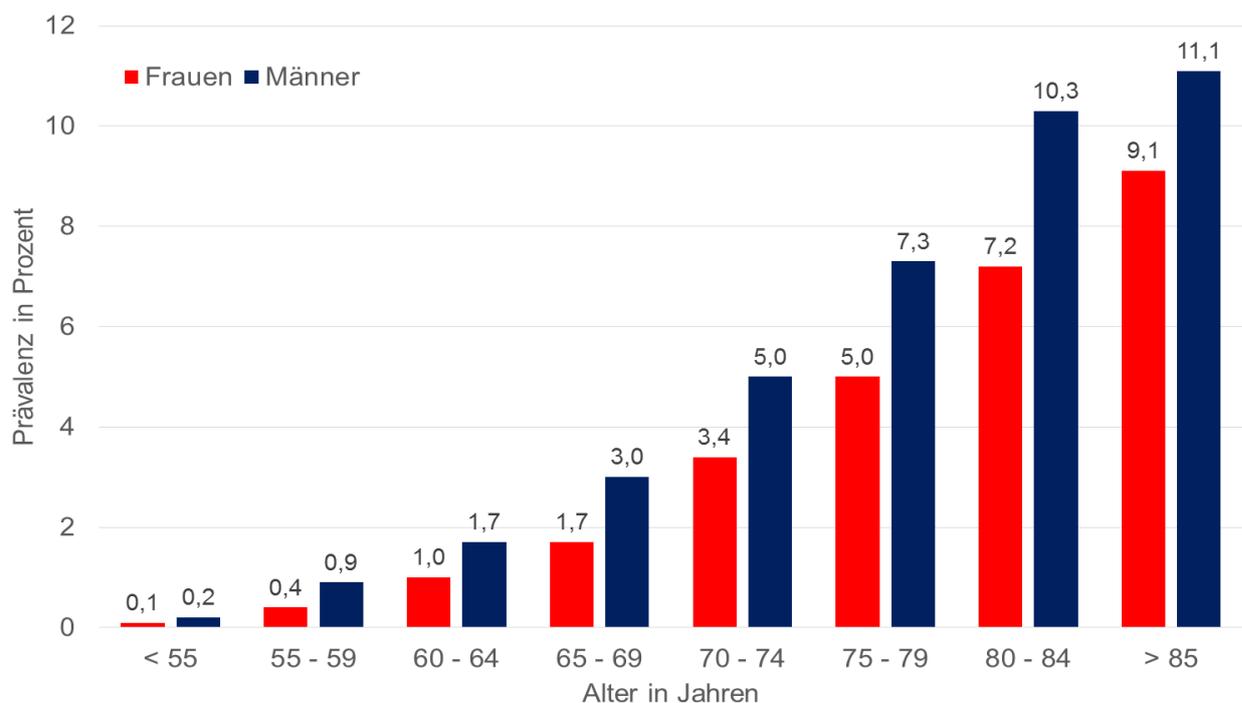


Abb. 1: Prävalenz von Vorhofflimmern Frauen/Männer nach Altersgruppe ⁸

So beträgt das Durchschnittsalter der Patienten die unter Vorhofflimmern leiden 75 Jahre und 70% der Patienten mit Vorhofflimmern sind zwischen 65 und 85 Jahre alt ¹⁰.

Die alters-standardisierte Prävalenz liegt bei Männern höher als bei Frauen, in der Bevölkerung über 65 Jahren sind etwa 4,8% der Frauen und 6,2% der Männer von Vorhofflimmern betroffen ^{8,11}.

Welche Bedeutung die Diagnose Vorhofflimmern im klinischen Alltag in den kommenden Jahrzehnten erlangen wird, erschließt sich daraus, dass die Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern weiter zunehmen wird.

So gehen Fachkreise davon aus, dass in den USA die Anzahl der Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, bis zum Jahr 2050 auf etwa 5.6 Millionen ansteigen wird ⁵.

Seitdem gezeigt werden konnte, dass Vorhofflimmern zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt ¹²⁻¹⁴, herrscht Einigkeit darüber, welche Bedeutung die Entwicklung einer langfristig erfolgreichen Therapiestrategie sowohl für eine gelungene Patientenbetreuung, als auch für die Ausgaben im Gesundheitssystem hat ¹⁵.

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern, wird aufgeführt, welche wirtschaftlichen Folgen die Arrhythmie bereits zum jetzigen Zeitpunkt verursacht: Die Gesamtausgaben, die durch diese Art der Herzrhythmusstörung verursacht werden, werden auf 13,5 Milliarden Euro jährlich allein in der Europäischen Union beziffert ¹⁶.

1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Betrachtet man die Grundlagenarbeiten zur Pathophysiologie von Vorhofflimmern, so sind zwei Mechanismen relevant, zum einen der Trigger zur Auslösung der Episode, zum anderen ein Substrat, das der Aufrechterhaltung der Arrhythmie dient.

Haisagguere und Mitarbeiter beschrieben erstmals spontane, hochfrequente Initialentladungen in einem Areal zwischen Pulmonalvenen und linkem Vorhof als Auslöser von Vorhofflimmerns ¹⁷. Anatomisch-pathologisch ist der Übergang von den Pulmonalvenen auf das Myokard des Vorhofs nicht abrupt, sondern es finden sich einzelne Muskelstränge, die aus dem Myokard in die Vene ziehen und Zellen enthalten, die zu Spontandepolarisationen fähig sind ¹⁵.

Neben dieser Erklärung zur Initiation von Vorhofflimmern stellen sogenannte Reentries und Umbauprozesse am Vorhofmyokard die wesentlichen Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns dar.

Vorhofflimmern ist pathophysiologisch durch mehrere, unregelmäßige, in den Vorhöfen kreisende Ströme, sogenannte Reentries, gekennzeichnet, die zu Vorhoferregungen mit einer Frequenz bis zu 400 pro Minute führen (siehe Abbildung 2).

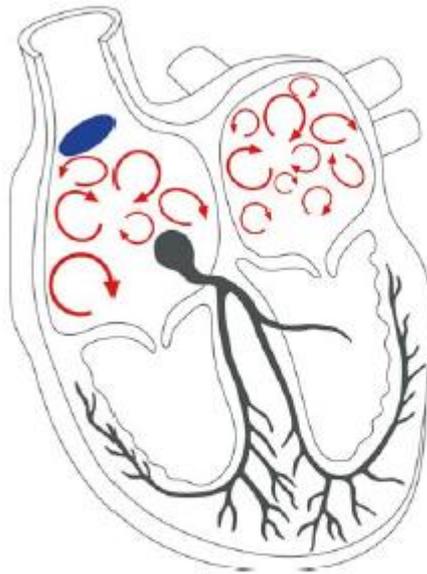


Abb. 2: Kreisende Vorhoferregungen ¹⁸

Durch die Koexistenz von zahlreichen dieser kleinen, wandernden Erregungskreise wird das Vorhofflimmern aufrechterhalten. Im Gegensatz zu der geordneten Erregungsfortleitung im Sinusrhythmus, durch die letztlich die atrialen Systole mit dem Blutauswurf in den Ventrikel erfolgt, führen diese kreisenden Erregungen zu einem chaotischen Nebeneinander von Depolarisation und Repolarisation der einzelnen Vorhofareale, so dass ein geordneter Blutausstrom nicht möglich ist. Im Gegensatz zur P-Welle, die im Oberflächen-EKG für die Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus steht, finden sich bei Vorhofflimmern typische undulierende Flimmerwellen, die Ausdruck dieser unkoordinierten Aktivität sind.

Abbildung 3 dient dem Vergleich der Erregungsausbreitung am Herzen sowie der Aktionen im EKG bei Sinusrhythmus und Vorhofflimmern.

Sinusrhythmus

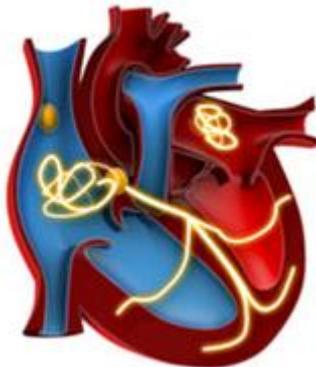


Reguläre Erregungsausbreitung im Vorhof zwischen Sinusknoten und AV-Knoten

Regelmäßige Vorhofkontraktion im Sinusrhythmus



Vorhofflimmern



Irreguläre Erregungsbildung und -ausbreitung in den Vorhöfen

Schnelle und unregelmäßige Vorhofkontraktionen



Abb. 3: Gegenüberstellung Sinusrhythmus und Vorhofflimmern ¹⁹

Folge der insuffizienten Vorhoffunktion bei Vorhofflimmern ist eine Hämostasie, die zur intraatrialen Bildung von Thromben führen kann mit der Spätfolge von Thromboembolien.

Zudem stellten Wijffels und Mitarbeiter fest, dass Vorhofflimmern am Myokard zahlreiche Umbauvorgänge zur Folge hat, die sowohl eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern begünstigen, als auch zu einer Verlängerung der Vorhofflimmer-Episoden führen ²⁰. Auch Allesie et al. versuchten herauszuarbeiten, was die Grundlage für die progressive Entwicklung bei

Vorhofflimmern darstellt. Allesie unterscheidet zwei Hauptursachen: Zum einen das elektrische Remodelling, das zu einer verkürzten atrialen Refraktärzeit führt und die Stabilität von Vorhofflimmern fördert. Zum anderen das kontraktile Remodelling, das in einem Verlust an Kontraktilität des Vorhofs besteht, der wiederum zu einer fortschreitenden Dilatation des Atriums und somit zur Persistenz der Arrhythmie beiträgt ²¹.

Thomas et al. konnten in einer Studie belegen, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen durch Katheterablation ein konstanter Sinusrhythmus wiederhergestellt werden konnte, die Vorhofgröße im Verlauf abnahm, wohingegen die Vorhofgröße bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern weiter zunahm. Die Patienten mit erfolgreicher, dauerhafter Konversion in Sinusrhythmus wiesen in den Verlaufskontrollen eine gebesserte atriale Funktion auf, im Sinne einer Rückbildung des zuvor während des Vorhofflimmerns stattgehabten Remodellings. ²²

1.3 Klassifikation

2012 wurde von der European Society of Cardiology eine aktuelle Nomenklatur und Klassifikation von Vorhofflimmern veröffentlicht ²³.

Zunächst einmal wird das erstmalige Ereignis von Vorhofflimmern, der sogenannte „initial event“, von wiederkehrenden Ereignissen unterschieden. Dieser „initial event“ kann symptomatisch sein, kann aber auch asymptomatisch sein und somit Zufallsbefund.

Bereits beim zweiten Auftreten der Arrhythmie spricht man von wiederkehrendem, sogenanntem rekurrentem Vorhofflimmern: Dieses wird in drei verschiedene Typen unterteilt (siehe Abbildung 4), wobei das Unterscheidungsmerkmal zwischen den verschiedenen Arten von Vorhofflimmern darauf basiert, ob die Arrhythmie von selbst terminiert oder nicht und somit ein Rhythmysierungsversuch von außen unternommen werden muss.

Bei der paroxysmalen Form terminieren die Vorhofflimmer-Episoden in der Regel innerhalb von 48 Stunden spontan, per Definition aber maximal innerhalb von sieben Tagen.

Sobald eine Vorhofflimmerepisode länger als sieben Tage anhält, handelt es sich um die persistierende Form. Persistierendes Vorhofflimmern kann die primäre Erscheinungsform der Arrhythmie bei Patienten sein oder aus paroxysmale

Vorhofflimmern hervorgehen. Besteht Vorhofflimmern länger als sieben Tage, so ist eine spontane Termination unwahrscheinlich, sodass meist eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion unternommen werden muss.

Ist die Kardioversion erfolglos oder entscheidet man sich gegen den Versuch, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und primär für eine Therapie der Frequenzkontrolle, so spricht man von permanentem Vorhofflimmern, das Wochen, Monate und Jahre anhalten kann.

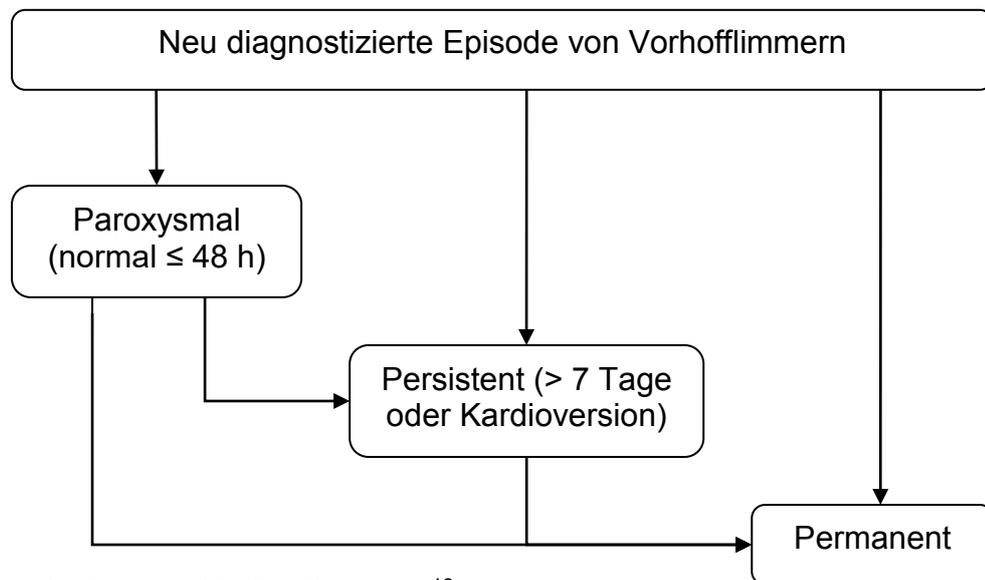


Abb. 4: Klassifikation von Vorhofflimmern ¹⁹

Von diesen primären Formen von Vorhofflimmern sind die sekundären zu unterscheiden, bei denen Vorhofflimmern durch eine andere, im Vordergrund stehende Erkrankung generiert wird: Hierzu zählen ein Myokardinfarkt, herzchirurgische Eingriffe, Perikarditis oder Myokarditis, Hyperthyreose, Pulmonalarterienembolie und andere akute schwere Lungenerkrankungen ^{24,25}. In diesen Fällen terminiert die Herzrhythmusstörung meist, sobald die Grunderkrankung erfolgreich therapiert wurde.

Die verschiedenen Arten von Vorhofflimmern unterscheiden sich, was Anzahl der Klinikaufenthalte und letale Ereignisse anbelangt, deutlich voneinander: Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern haben die Aussicht auf einen mildereren Verlauf ihrer Erkrankung, als solche mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern ^{8,26}. Allerdings erweist sich bei den meisten Patienten das Vorhofflimmern als – durch Umbauprozesse am Vorhof – chronisch progrediente Erkrankung, die schließlich in

permanentem Vorhofflimmern resultiert. Mehrere Studiengruppen beschrieben diesen Progress von paroxysmalem Vorhofflimmern zu persistierendem und permanentem Vorhofflimmern. ^{14,27-29}

In der Euro-Heart-Survey fanden sich Herzinsuffizienz, Alter, vorangegangener Schlaganfall oder TIA als unabhängige Prädiktoren für eine Progression von paroxysmalem Vorhofflimmern zu persistierendem bzw. permanentem ²⁶.

Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist jedoch im vorangeschrittenen Krankheitsstadium des permanenten Vorhofflimmerns deutlich höher als im Stadium des paroxysmalen Vorhofflimmerns ²⁶.

Dies zeigt die Bedeutung einer Therapie des Vorhofflimmerns in einem frühen Stadium der Erkrankung.

1.4 Begleiterkrankungen und Folgekrankheiten

Vorhofflimmern tritt meist mit anderen Begleiterkrankungen des Herzkreislaufsystems auf, nur in 10% der Fälle handelt es sich um idiopathische Herzrhythmusstörungen ohne kardiale Nebendiagnosen ^{9,24}. Essentielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung (KHK), dekompensierte Herzinsuffizienz und Diabetes sind die häufigsten Begleiterkrankungen ^{2,13}.

Furberg et al. beschreiben in ihrer Studie, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit bekannter KHK bis zu 9,1% beträgt und nur 1,6% bei Patienten, die kardial nicht vorerkrankt sind ⁶.

Desweiteren ist bekannt, dass Herzinsuffizienz zu Vorhofflimmern prädisponiert und andererseits Vorhofflimmern zur weiteren Aggravation der Insuffizienz beiträgt, was die Prognose dieser Patienten deutlich verschlechtert ³⁰. Dies führt dazu, dass weniger als 10% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz Klasse NYHA I unter Vorhofflimmern leiden, jedoch fast 50% der Patienten Klasse NYHA IV. Außerdem trägt die Entstehung von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz als unabhängiger Faktor zur Entwicklung von Pumpversagen und Mortalität bei. ³¹ Hinzu kommt, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein deutlich höheres Risiko haben, einen Apoplex zu erleiden als der Rest der Bevölkerung ^{15,32,33}.

Nach Wolf et al. Verdoppelt eine koronare Herzerkrankung die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls, arterielle Hypertonie verdreifacht sie, Herzinsuffizienz vervierfacht sie, Vorhofflimmern jedoch verfünffacht beinahe die Gefahr für ein

thromboembolisches Ereignis. ³⁴

Tritt bei Patienten mit bekannter KHK oder Herzinsuffizienz zusätzlich Vorhofflimmern auf, so verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit für einen Apoplex bei Männern, bei Frauen verdreifacht sie sich sogar. Während die anderen oben genannten Risikofaktoren für einen Schlaganfall im weiter fortgeschrittenen Alter wieder an Einfluss verlieren, bleibt die Gefahr durch Vorhofflimmern konstant hoch bzw. nimmt zu: Das dem Vorhofflimmern zurechenbare Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls beträgt nach Wolf et al. 1,5% für Patienten zwischen 50 und 59, und 23,5% zwischen 80 und 89 Jahren. ³⁴

In Anbetracht der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft und der Folgeerkrankungen von Vorhofflimmern wie Schlaganfälle und Herzinsuffizienz lässt sich die Bedeutung der Entwicklung einer langfristig erfolgreichen und gleichzeitig zeit- und kostensparenden Behandlungsstrategie nachvollziehen.

1.5 Therapeutische Möglichkeiten bei Vorhofflimmern:

1.5.1 Antikoagulation als zentraler Bestandteil der Behandlungsstrategien von Vorhofflimmern

Wie oben bereits beschrieben, besteht ein lebensgefährliches Risiko für Patienten mit Vorhofflimmern in der Stase des Blutes bei ungenügender Pumpfunktion des Vorhofs mit anschließender Thrombenbildung und der Entwicklung von Thromboembolien.

Kearon et al. beziffern die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und ohne antikoagulatorische Therapie eine arterielle Embolie zu erleiden mit 4,5% pro Jahr ³⁵. Desweiteren beschreiben sie die gravierenden Folgen, unter denen betroffene Patienten zu leiden haben: Weist eine venöse Thromboembolie nur eine Mortalitätsrate von 6% auf, so verlaufen Thromboembolien im arteriellen Bereich in etwa 20% der Fälle tödlich und in bis zu 40% der Fälle führen sie zu einer bleibenden Beeinträchtigung ³⁵.

Die Basis eines jeden Therapiekonzeptes bei Vorhofflimmern über einen Zeitraum von mehr als 48 Stunden stellt somit eine adäquate Antikoagulation dar, wobei der Zielwert des INR zwischen zwei und drei liegen sollte ²³.

Mant und Mitarbeiter konnten in einer Studie zur oralen Antikoagulation die

allgemeine Überlegenheit von Vitamin-K-Antagonisten gegenüber Aspirin in der Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse nachweisen ³⁶. Durch eine sorgfältige Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten kann das Risiko für einen Schlaganfall um bis zu 68% gesenkt werden ³⁷.

Besonders wichtig ist eine suffiziente Antikoagulation bei Patienten, die zusätzliche Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen aufweisen, wie Alter über 65 Jahre, vorangegangene embolische Ereignisse in der Anamnese, Herzklappenfehler, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion oder dilatierte Vorhöfe ³⁸.

Andererseits muss bei Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie erhalten, mit einer Komplikationsrate an intrazerebralen Blutungen zwischen 0,1 und 0,6% gerechnet werden, die ab einem INR von 3,5 bis 4 sowie weiteren Risikofaktoren wie höheres Alter und arterielle Hypertonie nochmals ansteigt ³⁹⁻⁴⁰.

Da intrazerebrale Blutungen sehr schwere und folgenreiche Nebenwirkungen darstellen und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Vorhofflimmern einen Schlaganfall entwickelt, von verschiedenen individuellen Faktoren abhängt und somit sehr uneinheitlich ist, kann nicht generell zur Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten beim Vorliegen von Vorhofflimmern geraten werden.

Mit dem Ziel das individuelle Risiko eines Patienten, einen Schlaganfall zu entwickeln, exakter definieren zu können und somit zu erkennen, welche Patienten von einer Antikoagulation profitieren und bei welchen die Nebenwirkungen einer Antikoagulation die Vorteile übertreffen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Der aktuellste Score zur Ermittlung des Apoplex-Risikos eines Patienten mit Vorhofflimmern ist der Cha2ds2-vasc-Score, eine Weiterentwicklung des CHADS²-Score (Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke). Der Chads2-Score basierte auf den fünf Parametern Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter (über 75 Jahre), Diabetes und Schlaganfall bereits in der Vorgeschichte. In klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Nebendiagnosen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalls darstellen ⁴¹⁻⁴⁴.

Mit Hilfe dieses Systems konnte das jährliche Schlaganfallrisiko bestimmt werden, das empirisch durch eine Kohortenstudie mit über 1.700 Teilnehmern ermittelt wurde⁴⁵. Der Cha2ds2-Vasc-Score ergänzt den bisherigen Score um die Parameter Gefäßkrankung und Geschlecht und unterteilt die Patienten in drei Altersgruppen (siehe Tabelle 1).

Patienten mit Vorhofflimmern und einem Cha2ds-va2sc-Score von 1 und höher wird zu einer oralen Antikoagulation geraten. Eine Ausnahme bilden Frauen unter 65 Jahren, die einen Cha2ds-Va2sc-Score von 1 aufweisen. Bei einem Cha2ds-va2sc-Score von 0, das heißt mit keiner der oben genannten Nebendiagnosen, wird zu einem Verzicht auf eine orale Antikoagulation geraten, da das Risiko einer Blutung das Risiko eines thromboembolischen Events überwiegt.^{23,46}

Für diese zuletzt genannte, spezifische Patientengruppe konnte gezeigt werden, dass sie unter antithrombotischer Monotherapie mit Aspirin ein vergleichbares Schlaganfallrisiko wie ein gleichaltriges Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung aufweisen⁴⁷.

Tabelle 1: Cha2ds2-vasc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern¹⁹

	Klinischer Befund	Punkte
C Congestive heart failure	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1
H Hypertension	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1
A Age	Alter > 75	2
D Diabetes	Diabetes mellitus	1
S Stroke	Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke, Thromboembolie	2
V Vascular disease	Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt, pAVK, aortale Plaques)	1
A Age	Alter zwischen 65 und 74	1
Sc Sex category	Weibliches Geschlecht	1

1.5.2 Medikamentöse Therapie: Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle

Die Therapie von Vorhofflimmern beinhaltet zwei mögliche Behandlungsstrategien: Zum einen ein Schema, das der reinen Frequenzkontrolle dient, wobei auf eine Konvertierung zurück in den Sinusrhythmus verzichtet wird, zum anderen die Rhythmuskontrolle, bei der die medikamentöse oder elektrische Konvertierung in den Sinusrhythmus das erwünschte Ziel darstellt.

Bei der Frequenzkontrolle wird das bestehende Vorhofflimmern primär belassen und man beschränkt sich auf die medikamentöse Kontrolle der Ventrikelfrequenz. Diese wird erreicht durch Substanzen, die die Überleitungszeit am AV-Knoten verlängern, wie Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ oder Digitalis-Präparate.

Bei der Rhythmuskontrolle hingegen wird nach Ausschluss intrakardialer Thromben im transösophagealen Ultraschall und bei vorhandener suffizienter oraler Antikoagulation, eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus durchgeführt und im Anschluss versucht, durch Antiarrhythmika ein Rezidiv zu vermeiden.

Auch wenn die Wiederherstellung von Sinusrhythmus sicherlich ein wünschenswerter Zustand ist, basiert die Problematik einer Rhythmuskontrolle in der Tatsache, dass Antiarrhythmika eine eingeschränkte Effektivität zeigen und gleichzeitig auch eine proarrhythmische Wirkung haben. So wurde bei vergleichenden Studien zwischen Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle, ein tendenzieller Nachteil der Studiengruppen mit Rhythmuskontrolle festgestellt:

Sowohl in der AFFIRM-Studie als auch in der RACE-Studie konnte keine Überlegenheit durch die Strategie der Rhythmuskontrolle in Bezug auf Verbesserung der Lebensqualität, Anzahl der thromboembolischen Ereignisse und Entwicklung bzw. Verschlechterung von Herzinsuffizienz nachgewiesen werden⁴⁸⁻⁴⁹. In der AFFIRM-Studie zeigte sich sogar ein negativer Effekt der Rhythmuskontrolle auf die Gesamtmortalität. In der aktuellsten Studie zu diesem Thema weisen Opolski und Mitarbeiter darauf hin, dass der Vorteil der Frequenzkontrolle darin besteht, dass auf das ungünstige Nebenwirkungsprofil der Antiarrhythmika verzichtet werden kann und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte niedriger liegt als in der Vergleichsgruppe⁵⁰. Theoretisch sollte sich der positive Effekt des Sinusrhythmus in einer niedrigeren Morbiditäts- und Mortalitätsrate als in der Gruppe mit Frequenzkontrolle

widerspiegeln, aber das ungünstige Nebenwirkungsprofil der Antiarrhythmika, die derzeit auf dem Markt erhältlich sind, scheint diesen zu übertreffen.

Dennoch ist festzuhalten, dass das mittlere Lebensalter der Patienten in den angesprochenen Studien über 60 Jahren lag, und somit die Frage bleibt, ob nicht jüngere, symptomatische Patienten langfristig von einer Rhythmisierung profitieren, gerade um Folgeerkrankungen wie Vorhoff dilatation und Herzinsuffizienz zu vermeiden. Außerdem kann mit einem Verfahren wie der Katheterablation der positive Effekt der Wiederherstellung des Sinusrhythmus erreicht werden, ohne die negativen Auswirkungen der Antiarrhythmika im Kauf nehmen zu müssen.

1.5.3 Interventionelle Therapie: Von der Maze Prozedur zur modernen Katheterablation

Neben der medikamentösen Therapie von Vorhofflimmern und der elektrischen Kardioversion hat in den letzten Jahren vermehrt auch die Katheterablation bei der Therapie von Vorhofflimmern an Bedeutung gewonnen, insbesondere mit dem Ziel einer dauerhaften Rhythmuskorrektur unter Verzicht auf Antiarrhythmika.

In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde erstmals die sogenannte MAZE-Prozedur, ein chirurgisches Verfahren zur Therapie von Vorhofflimmern, durchgeführt. ⁵¹⁻⁵³

Im Anschluss an eine Thorakotomie nahmen Cox und Mitarbeiter ausgedehnte atriale Inzisionen am offenen Herzen vor. Ziel dabei war die Unterteilung des Vorhofs in verschiedene, elektrische voneinander isolierte Kompartimente: In den einzelnen Kompartimenten können die kreisenden Erregungen des Vorhofflimmerns nicht aufrechterhalten werden (siehe Abbildung 5).

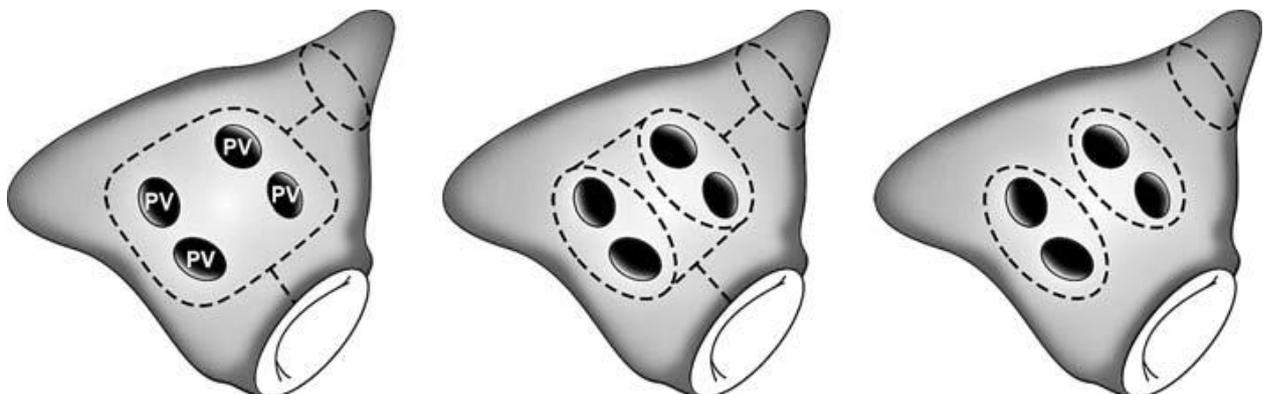


Abb. 5: Unterteilung des Vorhofs in voneinander elektrisch isolierte Kompartimente ¹⁸

Die ursprüngliche Maze-Prozedur durchlief verschiedene Änderungen (Maze I, II, III), die jedoch alle auf der Idee einer Substratmodifikation durch Unterbrechung von Reentry-Kreisen in den Vorhöfen basierten.

Cox und Mitarbeiter erzielten mit ihrer Strategie hohe Erfolgsquoten, bis zu 90%, mussten jedoch ein hohes operatives und perioperatives Risiko in Kauf nehmen ⁵⁴.

Da dieses Operationsrisiko vor allem auf dem offenen Zugang zum Herzen mit extrakorporaler Blutzirkulation basierte, wurde in den 90er Jahren versucht, die Idee der Kompartimentalisierung der Vorhöfe über den Einsatz von Kathetern zu verwirklichen.

Jedoch war es ohne hochwertiges Mappingsystem nicht möglich mit dem Katheter lineare Läsionen zu setzen, die der chirurgischen Schnittführung unter Sicht in Kardioplegie gleichwertig waren ⁵⁵. Außerdem führten die hohe Anzahl der Radiofrequenzabgaben zu Myokardperforationen und systemischen Embolien; lückenlose Ablationslinien konnten selten verwirklicht werden und das Verfahren war zeitaufwendig.

Als die Gruppe um M. Haissaguerre 1998 veröffentlichte, dass die Initiierung von Vorhofflimmern von spontanen, ektopen Schlägen in den Pulmonalvenen ausgeht ¹⁷, konnten neue Ablationsstrategien mit besseren Erfolgszahlen entwickelt werden: Durch die direkte Verödung der zu Spontandepolarisationen befähigten Zellen in den Pulmonalvenen sollte, anders als durch die Substratmodifikation bei der Maze-Operation bereits die Entstehung von Vorhofflimmern unterbunden werden, im Sinne einer Elimination des auslösenden Triggers.

Allerdings führte die Radiofrequenzabgabe direkt in den Pulmonalvenen postinterventionell häufig zu hochgradigen Pulmonalvenenstenosen mit dem möglichen Endresultat einer pulmonalen Hypertonie ⁵⁶.

Außerdem zeigte sich, dass es nicht möglich war sämtliche arrhythmogenen Foki in den Pulmonalvenen sicher auszuschalten, da nur die Herde ablatiert werden konnten, die im Moment der Intervention auch aktiv waren, was zu einer hohen Rezidivrate führte ⁵⁷.

In Anbetracht dieser Komplikationen, wurde das anfängliche Ablationskonzept weiterentwickelt, so dass anstelle der direkten Ablation der arrhythmogenen Foki, die Überleitung der irregulären elektrischen Impulse auf das Vorhofmyokard unterbunden werden sollte. Durch das Ziehen von zirkulären Ablationslinien um die

Pulmonalvenenostien, wie in Abbildung sechs dargestellt, konnte die Ausbreitung der Erregungen aus den Pulmonalvenen verhindert werden, ohne dass direkt in den Venen ablatiert werden musste.

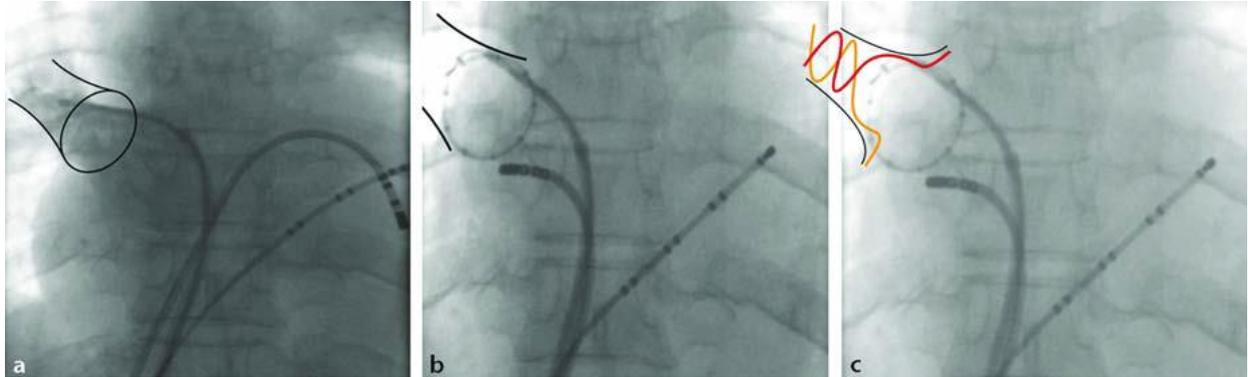


Abb. 6: Pulmonalvenenisolation ¹⁸

Somit resultierten deutlich geringere Zahlen an Pulmonalvenenstenosen bei gleichzeitiger Ausschaltung von im Moment der Katheterablation nicht aktiven arrhythmogenen Foki. ⁵⁸

Zwei verschiedene Ablationsmethoden wurden hierfür entwickelt:

- 1) Die segmentale Pulmonalvenenisolation, mit der die einzelnen Pulmonalvenen von dem linken Vorhof elektrisch isoliert werden
- 2) Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation, bei der zirkuläre Linien im linken Vorhof um die Pulmonalvenenostien gezogen werden

Mit der segmentalen Pulmonalvenenisolation sind bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern Erfolgsraten von 73 bis 87% möglich ^{59,60}.

Einschränkend muss man sagen, dass mit dieser Methode nur bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern gute Erfolgsquoten über 80% erzielt werden konnten, während Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern oftmals schlechter abschnitten.

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern jedoch hat sich die alleinige Pulmonalvenenisolation im Sinne der Eliminierung des auslösenden Triggers zum interventionellen Verfahren der Wahl entwickelt.

Allerdings blieb weiterhin unklar, ob es nötig ist, bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern immer sämtliche Pulmonalvenen zu isolieren, auch wenn die oben angesprochenen ektopen Schläge als Auslöser der Arrhythmie klar einzelnen Pulmonalvenen zugeordnet werden können. Der Vorteil einer Isolation nur der als

arrhythmogen identifizierten Pulmonalvenen liegt darin, dass man auf ausgedehnte Ablationen am Vorhof verzichten kann, die das Risiko eines proarrhythmischen Effekts sowie einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen beinhalten.

In dieser Untersuchung soll herausgearbeitet werden, ob tatsächlich eine Isolation sämtlicher Pulmonalvenen nötig ist, oder ob durch eine alleinige Isolation der arrhythmogenen Pulmonalvenen gleichwertige Langzeitergebnisse erzielt werden können – unter Einsparungen bei Untersuchungsdauer, Fluoroskopie-Zeit, Radiofrequenz-Applikationen und geringeren Komplikationsraten.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienaufbau und Studienziele

Mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurde die Untersuchung als prospektive, randomisierte Singlecenter-Studie am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt.

Sämtliche Teilnehmer erklärten vor Untersuchungsbeginn schriftlich ihre Einverständnis und wurden im Anschluss entweder in die Gruppe mit Isolation sämtlicher vorhandener Pulmonalvenen (SV) oder in die Gruppe mit Isolation nur der als arrhythmogen identifizierten Pulmonalvenen (AV) randomisiert.

Als Arbeitshypothese wurde eine reduzierte Prozedurdauer, eine geringere Komplikationsrate und ein verminderter proarrhythmischer Effekt bei gleicher Effektivität der Methode in der Gruppe AV im Vergleich zur Gruppe SV festgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie war Freiheit von Vorhofflimmerrezidiven und stabiler Sinusrhythmus in den zwölf Monaten nach Ablation ohne Zuhilfenahme von Antiarrhythmika unter Berücksichtigung einer Blanking-period von 6 Wochen. Patienten, bei denen nach Ablauf der Blanking-period Vorhofflimmerepisoden mit einer Dauer von länger als 30 Sekunden im Langzeit-EKG durch unsere Rhythmusambulanz beziehungsweise in einem externen EKG, das uns vorgelegt wurde, festgestellt wurden, wurden als Patienten mit Rezidiv gewertet.

Sekundäre Endpunkte der Studie waren:

- Untersuchungszeit
- Komplikationen bei der jeweils durchgeführten Untersuchung
- benötigte Radiofrequenz-Applikationen
- Zeit und Dosis der Fluoroskopie
- proarrhythmische Wirkung durch Isolation der PVs

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern mit mindestens zwei auftretenden Episoden im Monat, bei denen entweder

- eine medikamentöse Therapie der Rhythmusstörung erfolglos geblieben war
oder
- eine Unverträglichkeit gegenüber Antiarrhythmika vorlag

und bei denen eine orale Antikoagulation seit mindestens 4 Wochen bestand.

Ausgeschlossen wurden schwangere Patientinnen, Patienten unter 18 Jahren, sowie Patienten

- mit einer behebbaren Ursache von Vorhofflimmern wie Schilddrüsen- oder Elektrolytstörungen
- mit einem hochgradigen Mitralvitium
- mit einer deutlich reduzierten linksventrikulären Funktion (EF unter 35%)
- mit einem Thrombus oder Myxom im linken Vorhof
- mit einer Blutgerinnungsstörung oder Unverträglichkeit gegenüber gerinnungshemmenden Substanzen wie Cumarinen und Heparin
- mit Z.n. einem Ablationsversuch des Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte
- die drei Monaten vor der geplanten Intervention sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen oder ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten.

2.3 Vorbereitung der elektrophysiologischen Untersuchung: Bildgebende Verfahren und Positionierung der Katheter im linken Vorhof

Im Vorfeld der Katheterablation wurden bei den Studienteilnehmern alle Antiarrhythmika mindestens fünf Halbwertszeiten vor dem Termin der Intervention abgesetzt. Die orale Antikoagulation wurde kontinuierlich so fortgeführt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen INR von 2,0-2,7 aufwiesen. Außerdem erhielten alle Patienten eine MRT- oder eine CT-Untersuchung des Thorax, zum einen zur Visualisierung der Anatomie des linken Vorhofs, zum anderen zum Ausschluss von Thromben in den Vorhofhöhlen. Falls die Durchführung dieser Untersuchungen nicht möglich war, wurden mit Hilfe einer transösophagealen Echokardiographie die Vorhöfe auf die Abwesenheit von Thromben kontrolliert. Gemäß den Ausschlusskriterien fanden sich bei keinem der Patienten der beiden Studiengruppen atriale Thromben.

Desweiteren wurde vor der Ablation zur Messung der Dimensionen des linken Vorhofs sowie der Pumpfunktion des linken Ventrikels eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Zu Beginn der Untersuchung wurden vier Schleusen in die Leistengefäße eingelegt, drei davon venös, eine arteriell. Über die arterielle Schleuse wurde ein Pigtail-Katheter über den Aortenbogen im Aortenbulbus positioniert. Die venösen Schleusen dienten als Zugang für zwei multipolare Mapping-Katheter, sowie für den Ablationskatheter (irrigated Tip). Einer der Mapping-Katheter wurde im Koronarsinus platziert.

Im Anschluss erfolgte die Vorbereitung der transseptalen Punktion, um somit einen Zugang für den zweiten Mapping-Katheter und den Ablationskatheter zum linken Vorhof zu schaffen. Eine steuerbare Schleuse (8F oder mehr) wurde über einen Katheter zur oberen Vena cava und in den rechten Vorhof geführt. Daraufhin erfolgte der Vorschub der Punktionsnadel bis an die Spitze der Schleuse. Sowohl der lokale Blutdruck, als auch der systemische arterielle Blutdruck wurden fortlaufend überwacht.

Um lebensbedrohliche Komplikationen der transseptalen Punktion wie Perikardtamponade und Aortendissektionen zu vermeiden, war es von größter Bedeutung die korrekte Lage der Schleusenspitze im rechten Vorhof zu sichern. Hierfür überzeugte sich der Untersucher mit Hilfe der Fluoroskopie anhand von zwei

verschiedenen Projektionen (LAO left anterior oblique und RAO right anterior oblique) von der korrekten Position des Schleusenendes. Als Leitstrukturen dienten neben dem Koronarsinuskatheter und dem Pigtail-Katheter prominente anatomische Strukturen wie die Wirbelsäule und die Herzsilhouette. Bei korrekter Schleusenposition im rechten Vorhof glitt die Schleusenspitze bei leichtem Rückzug entlang des Septums in die Fossa ovalis.

Im Anschluss erfolgte eine erneute Kontrolle der Schleusenspitzenlage in der zweiten Projektion. Stellte sich die Position als weiterhin korrekt dar, so erfolgte ein Vorschub der Punktionsnadel. Bei erfolgreicher Punktion ließ sich die typische linksatriale Blutdruckkurve in der lokalen Blutdruckmessung darstellen. Nun wurde zunächst eine Einführhilfe in den linken Vorhof vorgeschoben und die Schleuse nachgeführt. Danach wurde ein Draht durch die Schleuse in der linken oberen Pulmonalvene platziert und das transseptale Punktionsloch dilatiert, ehe der Ablationskatheter zusätzlich durch die gleiche Punktionsstelle in den linken Vorhof vorgeschoben wurde (einfache transseptale Punktion mit doppeltem Zugang zum LA). Falls das beschriebene Verfahren mit doppeltem Zugang zum LA nicht erfolgreich war, wurde eine zweite transseptale Punktion durchgeführt.

Nach erfolgter Punktion wurde der Pigtail-Katheter aus dem Aortenbulbus entfernt. Sobald der transseptale Zugang erfolgreich hergestellt war, erfolgte außerdem die Gabe von Heparin intravenös -initial als Bolusgabe (60 IE pro kg KG unfraktioniertes Heparin), im Anschluss kontinuierlich (ACT activated clotting time über 270 Sekunden).

Nun erfolgte die angiographische Darstellung der Pulmonalvenen: Zum einen zur Visualisierung der Pulmonalvenen und ihrer Ostien, zum anderen zur Detektion bereits bestehender Stenosen.

Daraufhin wurde ein Mapping der Vorhofgeometrie mit Hilfe eines 3-D-Verfahrens (Carto oder NavX) durchgeführt.

2.4 Mapping-Verfahren

Für die erfolgreiche Durchführung einer Radiofrequenzablation ist ein technisch hochwertiges Mapping-System eine sehr hilfreiche Voraussetzung. Durch die technischen Fortschritte auf dem Gebiet des Mappings konnte einerseits die Erfolgsrate etablierter Ablationsverfahren gesteigert werden und andererseits weitere Herzrhythmusstörungen einem Ablationsverfahren erst zugänglich gemacht werden. ¹⁸

In unserer Studie kamen zwei dreidimensionale Navigationssysteme zum Einsatz. Zum einen Carto, das auf einem magnetischen System basiert, zum anderen NavX, ein Impedanz gesteuertes System.

Bei der Carto-Methode werden intrathorakal verschiedene magnetische Wechselfelder geringster Intensität generiert. Im Anschluss wird ein spezieller Katheter mit integrierten elektromagnetischen Sensoren über die endokardiale Wand geführt. Orientierungspunkte können mit Hilfe des Magnetfelds exakt lokalisiert, gesammelt und schließlich am Bildschirm zu einem dreidimensionalen Bild der Vorhofgeometrie verarbeitet werden. So werden aus der Lokalisation des Katheters im Raum detaillierte Erkenntnisse über die Anatomie des Vorhofendokards gewonnen.

Beim NavX-Mappingssystem wird über Oberflächenelektroden ein transthorakales niederenergetisches elektrisches Feld erzeugt. Zwischen den Elektroden wird ein Spannungsgradient entlang der drei Achsen im Raum generiert. Über die Beeinflussung der Spannungsgradienten kann die genaue Position eines Katheters im elektrischen Feld bestimmt werden. So werden wie bei der Carto-Methode einzelne Orientierungspunkte gewonnen, die anschließend zu einem dreidimensionalen Bild, das die anatomischen Verhältnisse des Vorhofs wiedergibt, zusammengefügt werden können.

Bei beiden Mappingssystemen kann der Untersucher über die Anzahl der gesammelten Orientierungspunkte individuell entscheiden, wie hochauflösend die Vorhofrekonstruktion ausfällt. Somit kann die Bildqualität von Fall zu Fall der Komplexität der jeweiligen Herzrhythmusstörung und des geplanten Ablationsverfahren angepasst werden.

Während der folgenden Ablation gelingt durch das anatomische Mapping die Navigation des Ablationskatheters exakt an die Nachbarstelle der zuvor ablatierten Punkte. Dies ist eine Grundvoraussetzung zur Generierung linearer Läsionen um die Pulmonalvenenostien wie in 2.7 beschrieben.

Zudem kann der Ablationskatheter - sollten Lücken in der Ablationslinie entstanden sein - dank der dreidimensionalen Mappingsysteme an die Orte zurückgeführt werden, an denen weitere Radiofrequenzströme abgegeben werden müssen.

Insbesondere bei der Pulmonalvenenisolation muss allerdings eine große Anzahl an Orientierungspunkten gesammelt werden, um die Integrität der isolierenden Ablationslinien um die Ostien sicherzustellen. Daraus resultiert unvermeidlich eine längere Untersuchungsdauer.

Außerdem muss einschränkend erwähnt werden, dass, obwohl es sich prinzipiell um ein vollkommen fluoroskopiefreies System handelt, es meistens doch notwendig ist zur Grundorientierung einzelne anatomische Strukturen mittels Fluoroskopie zu markieren.

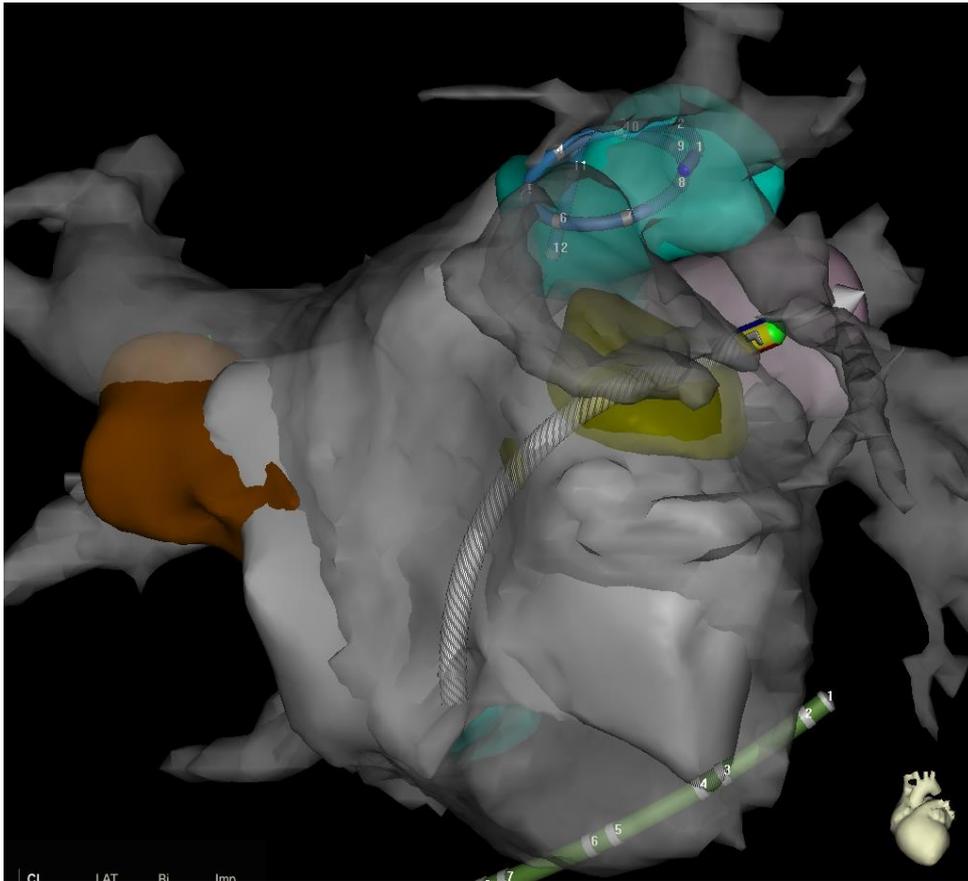


Abb. 7: LAO 45°-Projektion. Der Mapping-Katheter (Spiralkatheter) liegt in der linken oberen Pulmonalvene (LSPV), und der Ablationskatheter in der linken unteren Pulmonalvene (LIPV). Der Mappingkatheter wird über das Vorhofendokard geführt zur Gewinnung von anatomischen Informationen, die am Bildschirm zu einem dreidimensionalen Bild vereint werden

2.5 Pacing Manöver zur Identifizierung der arrhythmogenen Vene in der Gruppe AV

Die selektive Isolation nur der arrhythmogenen Pulmonalvenen unter Schonung der Venen ohne arrhythmogenen Potential stellt ein attraktives Konzept dar. Erfolg und Misserfolg dieser Ablationsmethode sind jedoch maßgeblich abhängig von einem Pacingverfahren, das mit größtmöglicher Sensibilität und Sensitivität Pulmonalvenen mit arrhythmogenen Entladungen als solche identifiziert.

Jais et al demonstrierten 2002, dass die arrhythmogenen Pulmonalvenen von Patienten mit Vorhofflimmern eine kurze Refraktärperiode und am Pulmonalvenenostium eine deutliche dekrementale Überleitung zum linken Vorhof besitzen ⁶¹. Basierend auf diesen Erkenntnissen führten wir ein Pacingmanöver zur

Identifizierung arrhythmogener Venen durch, das im Folgenden näher beschrieben werden soll:

Um arrhythmogene Pulmonalvenen in der Gruppe AV als solche zu identifizieren, wurde der Spiralkatheter in eine der oberen Pulmonalvene (LSPV oder RSPV) platziert und der Ablationskatheter in die gegenüberliegende obere Vene (LSPV, RSPV). Daraufhin erfolgte von innerhalb der jeweiligen Vene eine programmierte Stimulation mit 5 Schlägen mit einer Grundzykluslänge von 400ms und einem dekremental angekoppeltem Extrastimulus. Das Zeitintervall zu dem Extraschlag wurde kontinuierlich verkürzt, bis zu einem „local capture loss“ (output 5V und Pulslänge 2ms). Konnte eine von distal kommende, spontane oder durch Pacing induzierte elektrische Aktivität in der Pulmonalvene aufgezeichnet werden, die Vorhofflimmern oder atriale Runs im linken Vorhof verursachte, so wurde diese Pulmonalvene als arrhythmogen definiert.

Falls mit dieser Methode keine Definition einer arrhythmogenen Pulmonalvene gelang, so wurde Orciprenalin verabreicht und das Stimulationsprotokoll mit einer Grundzykluslänge von 300ms wiederholt.

Falls auch nach Orciprenalin Gabe kein Vorhofflimmern oder atriale Runs hervorgerufen werden konnten, so wurde zunächst diejenige Pulmonalvene bestimmt, die am Übergang zum Vorhof das auffälligste dekrementale Überleitungsvermögen zeigte. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der effektiven Refraktärperiode der einzelnen Pulmonalvenen.

Als arrhythmogen wurde schließlich die Vene definiert, aus welcher es gelang Vorhofflimmern oder atriale Runs zu induzieren, und falls dies nicht möglich war, die, die am meisten dekremental war und die kürzeste Refraktärperiode aufwies.

Im Anschluss wurde dasselbe Pacingmanöver an den unteren Pulmonalvenen durchgeführt.

Sobald die arrhythmogene Pulmonalvene identifiziert worden war, erfolgte eine segmentale Isolation dieser Vene wie im Folgenden beschrieben.



Abb. 8: Programmierte Stimulation in der linken unteren Pulmonalvene (LIPV) mit S1 400 ms und einem Extrastimulus von 150 ms, die zur Induktion von Vorhofflimmern mit einer Zykluslänge von 156 ms in der linken unteren Pulmonalvene und Vorhofflimmern mit einer langsameren Zykluslänge im linken Vorhof führt.

Abkürzungen:

CS: Signal des Koronarsinuskatheters

MAP: Signal des Ablationskatheters in der rechten unteren PV

Orb: Signal des zirkulären Mappingkatheters in den Pulmonalvenen

RIPV: rechte untere Pulmonalvenen

2.6 Pulmonalvenenisolation durch segmentale Katheterablation der Pulmonalvenenostien

In Anbetracht der Tatsache, dass die Muskelzüge, die die arrhythmogenen Erregungen aus den Pulmonalvenen in den linken Vorhof fortleiten, nicht linear, sondern spiralförmig verlaufen, wurden zirkuläre Mappingkatheter verwendet. Somit gelang es die verschiedenen Erregungen des gesamten Pulmonalvenenumfangs zu detektieren.

Die korrekte Lage des Mapping-Katheters in den Pulmonalvenen ist zur Vermeidung von rezidivierenden Dislokationen bei zu ostialer Positionierung, sowie von Pulmonalvenenstenosen bei zu distaler Abgabe von Radiofrequenzströmen von größter Bedeutung.

Gegebenenfalls erfolgte auch hier eine fluoroskopische Kontrolle der Lage des Mapping-Katheters im Vergleich zur Herzsilhouette.

Mit Hilfe des multipolaren Mapping-Katheters wurden zehn bipolare Elektrokardiogramme von den zirkulär angeordneten Elektroden aufgezeichnet (1 zu 2, 2 zu 3, bis zu 10 zu 1 Elektrodenpaare). Dort wo die frühesten Pulmonalvenenpotentiale dokumentiert werden konnten, wurden mit Hilfe des Ablationskatheters die entsprechenden muskulären Bahnen verödet. Hierbei genügte es nicht, eine einzelne Bahn pro Pulmonalvene zu ablatieren, da es sich um ein komplexes Zusammenspiel mehrerer arrhythmogener Foki und ihrer korrespondierenden Bahnen in den Pulmonalvenen handelte. Nach Verödung der Bahn mit der frühesten Pulmonalvenenerregung erfolgte jeweils eine Reevaluation mittels zirkulärem Mapping-Katheter, ob andere Bahnen die Funktion übernommen hatten.

Falls das initiale Mapping Pulmonalvenenpotentiale in der gesamten Zirkumferenz des Ostiums erbrachte, wurde mit der Ablation am Dach der jeweiligen Vene begonnen.

Verbindungen zwischen ipsilateralen Pulmonalvenen machten bisweilen eine komplette Isolation einer Pulmonalvene unmöglich ohne auch die benachbarte Pulmonalvene zu isolieren. In insgesamt zwei Fällen war somit eine alternierende Isolation der Pulmonalvenen einer Seite nötig.

Ziel der Pulmonalvenenisolation war eine komplette Trennung der Pulmonalvenenpotentiale von den linksatrialen Aktionen. Nach erfolgreicher Isolation konnten isolierte Pulmonalvenenerregungen in den Venen distal der Ablationslinien dargestellt werden. Dies wurde als Zeichen einer erfolgreichen Katheterablation gewertet.

Zur Vermeidung von Pulmonalvenenstenosen wurde darauf geachtet, dass die Abgabe der Radiofrequenzströme nicht zu weit distal in den Venen erfolgte.

Außerdem wurde das Leistungsmaximum des Ablationskatheters auf 30 W und 43°C festgelegt.

Nach Abschluss des Ablationsverfahrens wurde zunächst einige Minuten abgewartet

und dann alle Pulmonalvenen erneut durch den Mapping-Katheter kontrolliert, um zu sehen, ob die Isolation Bestand hat oder ob erneut ungewollte Potentiale auftreten. War diese nicht der Fall, so wurde erneut eine Angiographie zum Ausschluss von Pulmonalvenenstenosen durchgeführt und mit Hilfe einer transthorakalen Echokardiographie ein Perikarderguss ausgeschlossen. Nach erneuter Kontrolle der ACT wurde der Patient zurück auf Station verlegt, wo nach Ablauf von zwei Stunden und nach einer PTT-Kontrolle die Schleusen gezogen wurden.

2.7 Entlassung und Follow-up

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer Entlassung zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen markumariert, kein Patient erhielt andere antiarrhythmische Medikation als beta-Blocker.

Sämtliche Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass sie bei Beschwerden jederzeit wieder in unserer Rhythmusambulanz vorstellig werden können, und dass Frührezidive im Allgemeinen relativ häufig auftreten und nichts über den langfristigen Therapieerfolg aussagen.

Mit den Patienten wurden Termine zur Kontrolluntersuchung im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten vereinbart.

Bei den Follow-up Untersuchungen wurde der Erfolg der Pulmonalvenenisolation durch eine detaillierte Anamnese bezüglich Wiederauftreten der Arrhythmie und Veränderungen der Beschwerden in Bezug auf Symptomatik, Dauer und Häufigkeit überprüft. Alle Patienten erhielten ein Ruhe-EKG, sowie ein 7-Tage-LZ-EKG, um asymptotische Episoden ihrer Rhythmusstörung zu erkennen.

Zum Ausschluss von Pulmonalvenenstenosen als Folge der Radiofrequenzablationen wurde bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten routinemäßig eine CT- oder MRT-Untersuchung durchgeführt.

Falls keine Hinweise für ein Wiederauftreten der Arrhythmie vorlagen und der CHADS2-Score 2 oder weniger betrug, wurde nach sechs Monaten auf eine Fortsetzung der Antikoagulation verzichtet.

3 Ergebnis

3.1 Statistische Analyse der Ergebnisse

Alle Werte werden im Folgenden als Mittelwerte +/-Standardabweichung angegeben. Wir analysierten die Verteilung der arrhythmogenen Pulmonalvenen in der AV-Gruppe und verglichen die Dauer der Gesamtuntersuchung, die Fluoroskopie-Dosis und -Dauer, die Anzahl der Radiofrequenzapplikationen sowie den langfristigen Erfolg und die Komplikationsrate der Ablationsstrategie zwischen den beiden Gruppen AV (arrhythmogene Vene) und SV (sämtliche Venen). Der studentische T-Test, Fischers Test, Wilcoxons Test, und Chi-Quadrat-Test wurden für den Vergleich zwischen den Studienarmen angewandt. Als statistisch signifikant wurde ein Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$ festgelegt. Um verfälschende Einflussfaktoren zu erkennen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Insgesamt wurden 207 Patienten (60.2 Jahre, 70% männlich) in die Studie eingeschlossen, 105 hiervon in die Gruppe AV „arrhythmogene Vene“, 102 in die Gruppe SV „sämtliche Venen“. Bezüglich der Vorerkrankungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wie Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2: Vorerkrankungen, die die Studienteilnehmer bei Einschluss aufwiesen

Charakteristika	AV-Gruppe	SV-Gruppe	p-Wert
Alter	59.4±12	60.9±9	0.34
Geschlecht [männlich]	70.4%	70.5%	1.0
Dauer Vorhofflimmern [Jahre]	4.8±3.8	4.9±5.5	0.85
Linker Vorhof [mm]	43.5±5.7	44.3±5.8	0.34
Arterielle Hypertonie	65.7%	56%	0.19
Hyperlipidämie	50.4%	40%	0.16
Koronare Herzerkrankung	10.4%	15%	0.4
Cerebrovaskuläres Ereignis vor Ablation	15.2%	13%	0.7
Diabetes mellitus	6.6%	7%	1.0

Insgesamt 22 Patienten nahmen kein Antiarrhythmikum ein, größtenteils aufgrund von Unverträglichkeiten. Die Verteilung der eingenommenen antiarrhythmischen Medikamente ist in Abbildung 9 dargestellt.

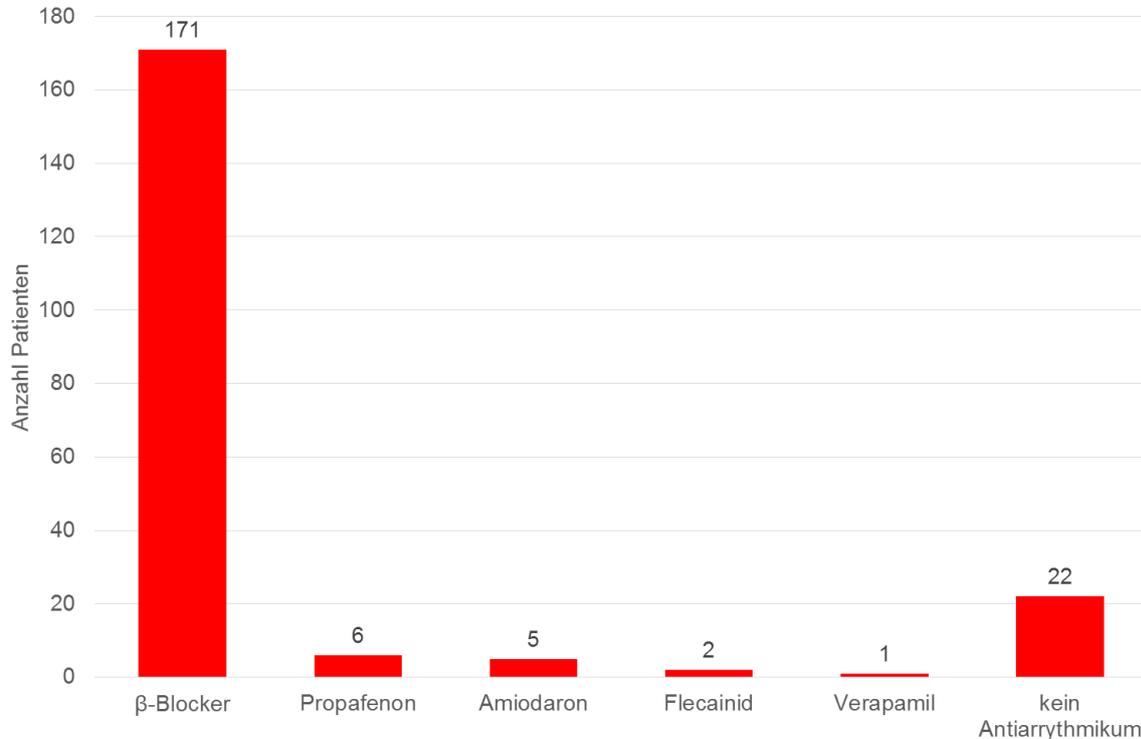


Abb. 9: Medikation bei Studieneinschluss

Die Häufigkeit der Rhythmusstörung pro Monat und die jeweilige Episodendauer variierten von Patient zu Patient stark: Während einige Patienten von täglichen Episoden berichteten, die zum Teil auch mehrmals an einem Tag auftraten und wieder verschwanden, blieben andere Studienteilnehmer wochenlang von Arrhythmien verschont.

Die Patienten waren teilweise von Episoden betroffen, die nur Minuten anhielten, teilweise klagten sie über Arrhythmien von mehreren Tagen Dauer.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Symptomatik im Studienkollektiv:

Prozent	Symptome
58,2	eingeschränkte Leistungsfähigkeit
28,6	Schwindel
28,1	Dyspnoe
20,4	linksthorakale Beschwerden
13,3	Palpitationen
6,6	Synkopen/Präsynkopen
5,1	Herzrasen/Herzstolpern
5,1	Übelkeit
3,1	Müdigkeit/Abgeschlagenheit
1,5	Schweissneigung/Schwitzen

Abb. 10: Symptomatik aller Studienteilnehmer bei Studieneinschluss in Prozent

3.2 Sekundäre Endpunkte: Prozedurale Daten der Untersuchung

3.2.1 Prozedurale Daten und unmittelbare Untersuchungsergebnisse der Gruppe Arrhythmogene Vene

Die Patienten der Studiengruppe „Arrhythmogene Pulmonalvene“ (AV) waren 59.4 ± 12 Jahre alt, litten im Durchschnitt seit 4.8 ± 3.8 Jahren unter Vorhofflimmern und die durchschnittliche Vorhofgröße war etwas vergrößert bei 43.5 ± 5.7 mm. Zu Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung bestand bei 87 Patienten Sinusrhythmus, bei 14 Patienten Vorhofflimmern, bei drei Patienten Schrittmacherrhythmus und bei einem Patienten Vorhofflattern (siehe Abbildung 11).

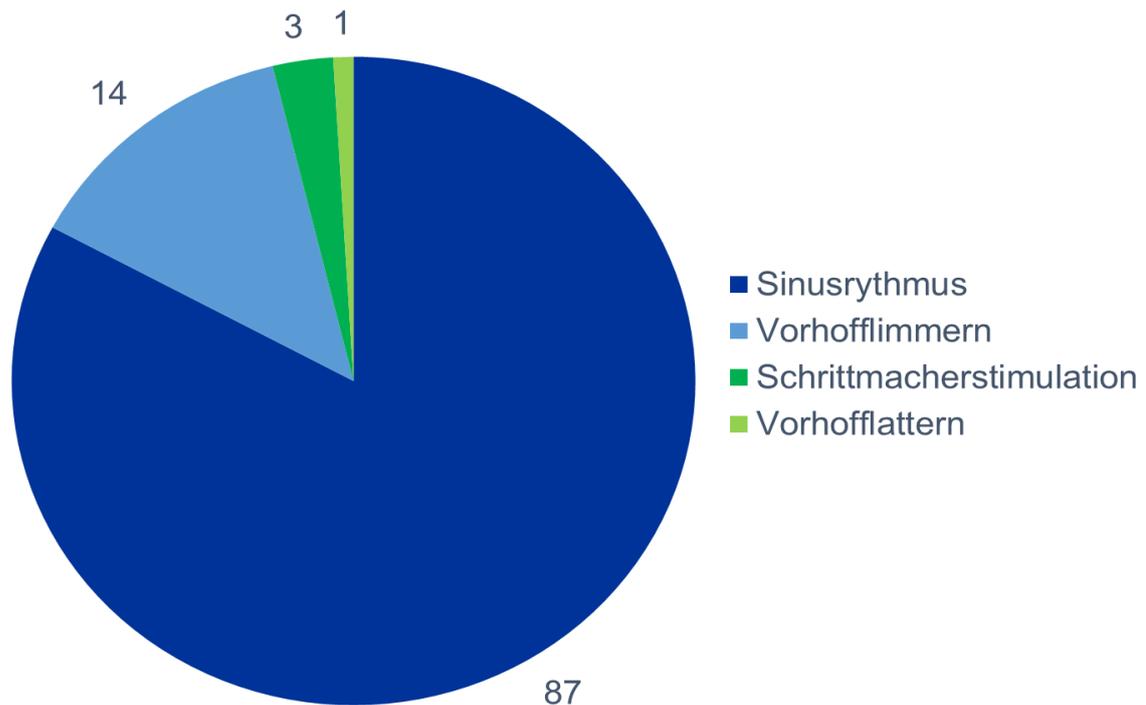


Abb. 11: Rhythmus bei Untersuchungsbeginn (Gruppe arrhythmogene Vene)

Bei 74 der insgesamt 105 Patienten der Studiengruppe (71%) gelang es ohne den Gebrauch von Orciprenalin allein durch Pacingmanöver Vorhofflimmern oder einen atrialen Run von einer oder mehreren Pulmonalvenen zu erzeugen. Bei weiteren 12 Patienten (11%) konnten nach Verwendung von Orciprenalin die arrhythmogenen Pulmonalvenen detektiert werden.

Gelang auch hierdurch keine Induktion von Vorhofflimmern, so war es bei 16 Patienten (15%) notwendig die arrhythmogenen Pulmonalvenen allein über ihr dekrementales Überleitungsvermögen und die Dauer der Refraktärperiode zu definieren.

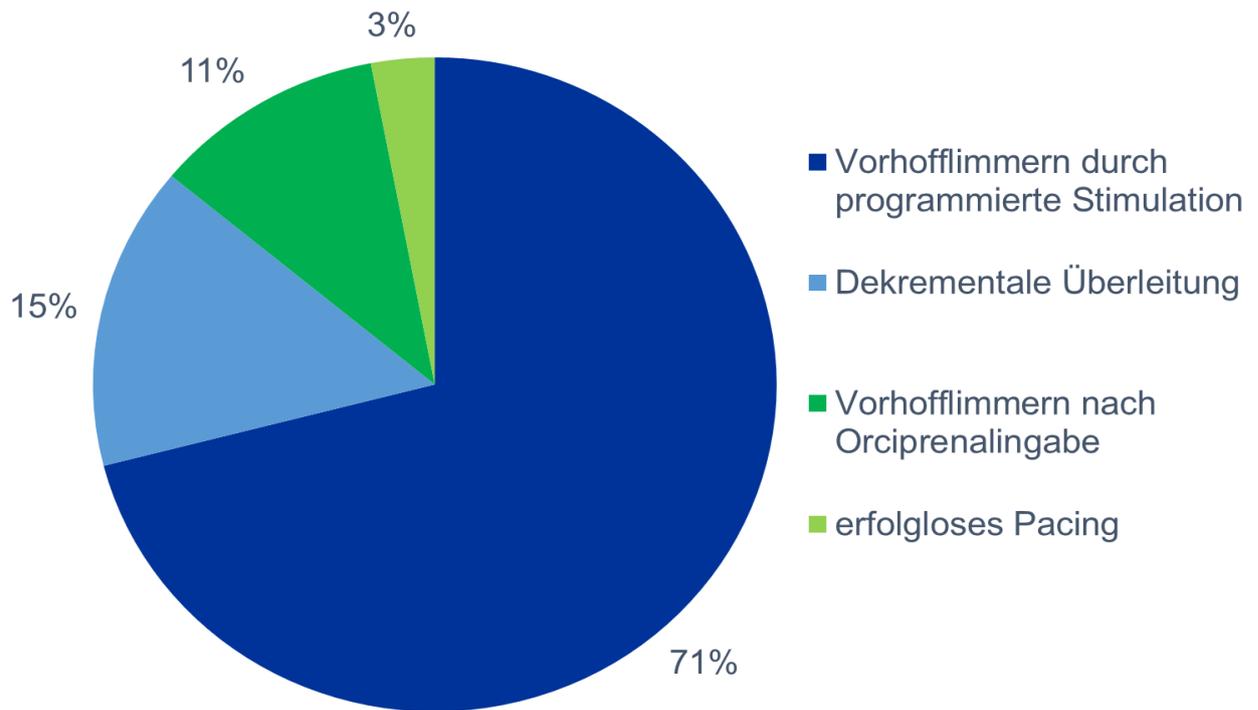


Abb. 12: Ergebnis der Pacingmanöver

Bei 3% der Patienten wurden alle vier Pulmonalvenen isoliert, nachdem durch die oben beschriebenen Methoden keine Klassifikation arrhythmogener Pulmonalvenen gelungen war.

Insgesamt gelang somit bei 97% der Patienten eine Identifikation einer oder mehrerer arrhythmogener Pulmonalvenen und im Durchschnitt erwiesen sich $2,1 \pm 1,0$ Pulmonalvenen pro Patient als arrhythmogen. Die Anzahl arrhythmogener Pulmonalvenen pro Patient zeigt Abbildung 13.

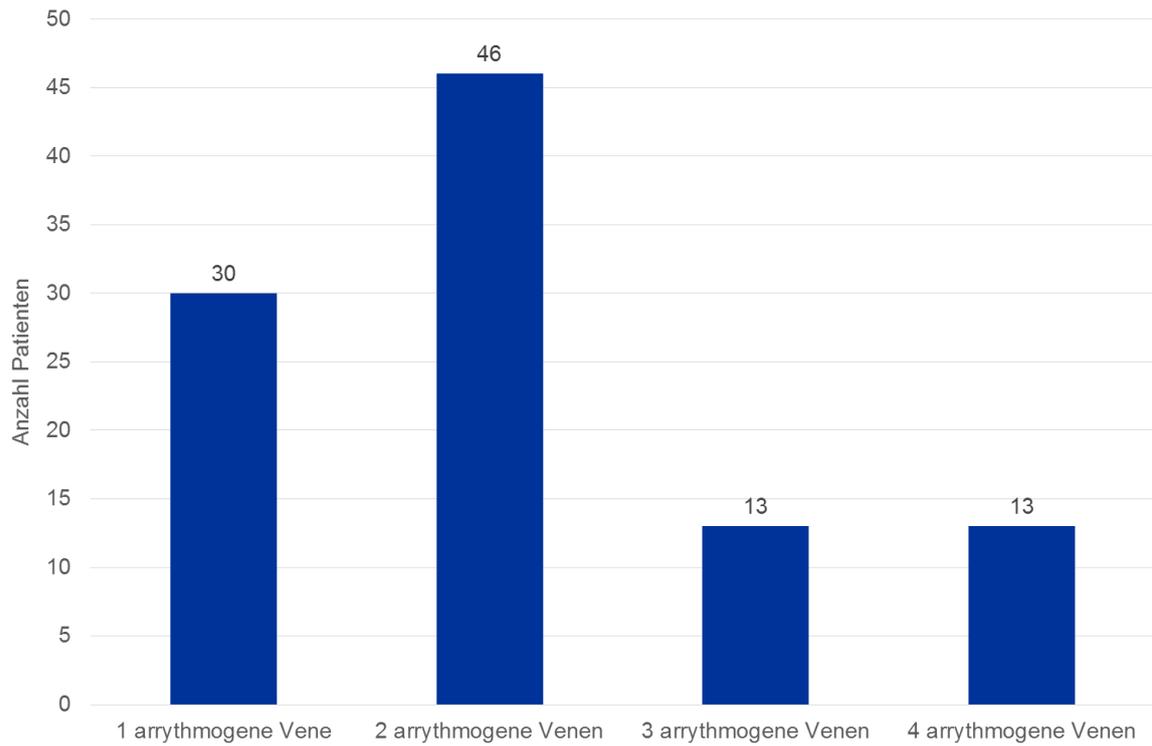


Abb. 13: Verteilung der arrhythmogenen Pulmonalvenen (Gruppe AV)

Die anatomische Verteilung arrhythmogener Pulmonalvenen im gesamten Patientenkollektiv der Gruppe AV ist in Abbildung 14 dargestellt.

Bei Patienten, die nur eine arrhythmogene Pulmonalvene aufwiesen, entsprach die Verteilung der des Gesamtkollektivs.

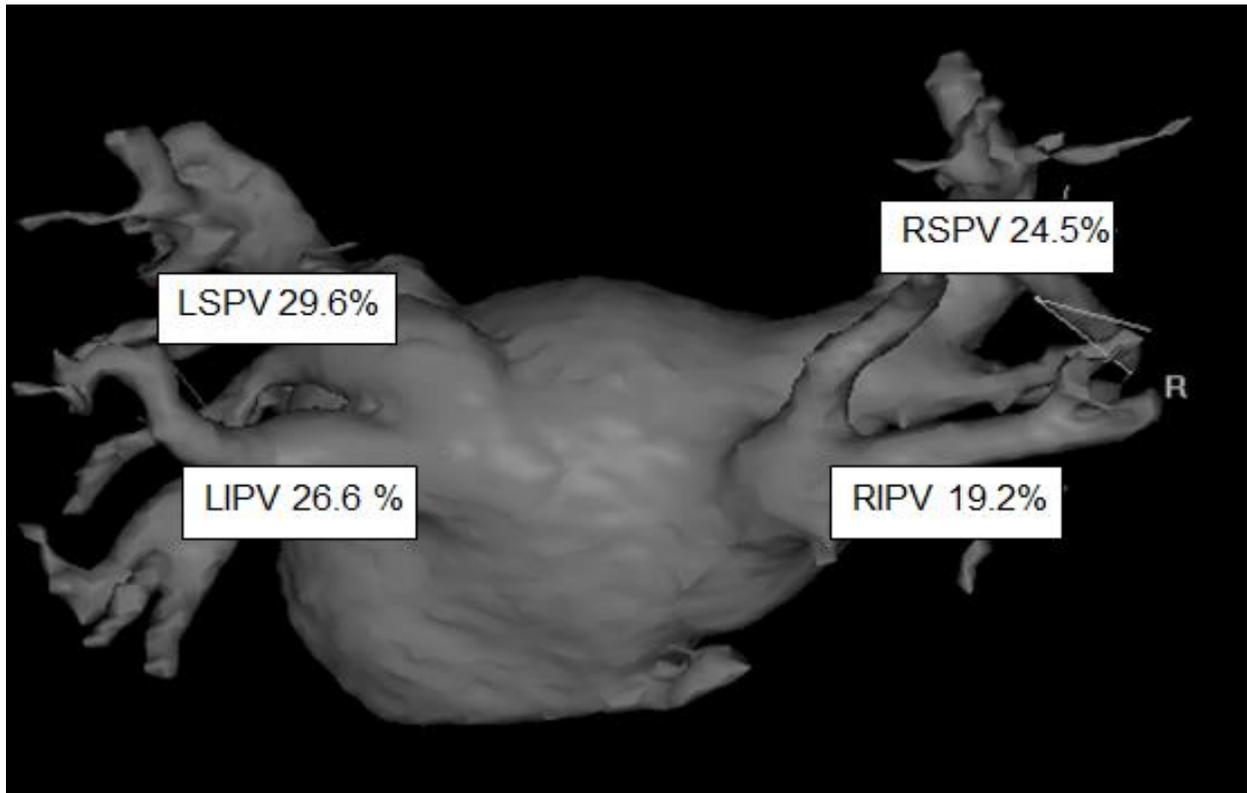


Abb. 14: Lokalisation der arrhythmogenen Pulmonalvene (Gruppe arrhythmogene Vene)

Sämtliche als arrhythmogen definierten Pulmonalvenen konnten erfolgreich isoliert werden.

Bei insgesamt 86 Patienten der Studiengruppe AV konnte im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, bei 18 Patienten bestand zum Ende der elektrophysiologischen Untersuchung Vorhofflimmern, sodass durch eine elektrische Kardioversion Sinusrhythmus wiederhergestellt wurde. In einem einzelnen Fall war es nicht möglich durch eine elektrische Kardioversion Sinusrhythmus wiederherzustellen, sodass die Untersuchung bei bestehendem Vorhofflimmern beendet wurde.

Bezüglich der technischen prozeduralen Daten ergab sich das in Tabelle 3 widergegebene Ergebnis:

Tabelle 3: Prozedurale Daten der Gruppe arrhythmogene Vene

Mittelwert abgegebener Radiofrequenzströme	33,9 +/- 22,9
Mittelwert der Durchleuchtungszeit	27,2 +/- 14,2 [min]
Mittelwert der Durchleuchtungsdosis	2857 +/- 2138 [cGy]
Mittelwert der Untersuchungsdauer	152,3 +/- 57,1 [min]

3.2.2 Prozedurale Daten und unmittelbare Untersuchungsergebnisse der Gruppe Sämtliche Venen

In der Gruppe „Sämtliche Venen“ waren die Patienten 60.9 ± 9 Jahre alt, litten im Durchschnitt seit 4.9 ± 5.5 Jahren an paroxysmalem Vorhofflimmern und die mittlere Vorhofgröße betrug 44.3 ± 5.8 mm.

Bei Untersuchungsbeginn bestand bei 85 Patienten Sinusrhythmus, bei zwölf Vorhofflimmern, bei vier Schrittmacherrhythmus und bei einem Patienten Vorhofflattern (siehe Abbildung 15).

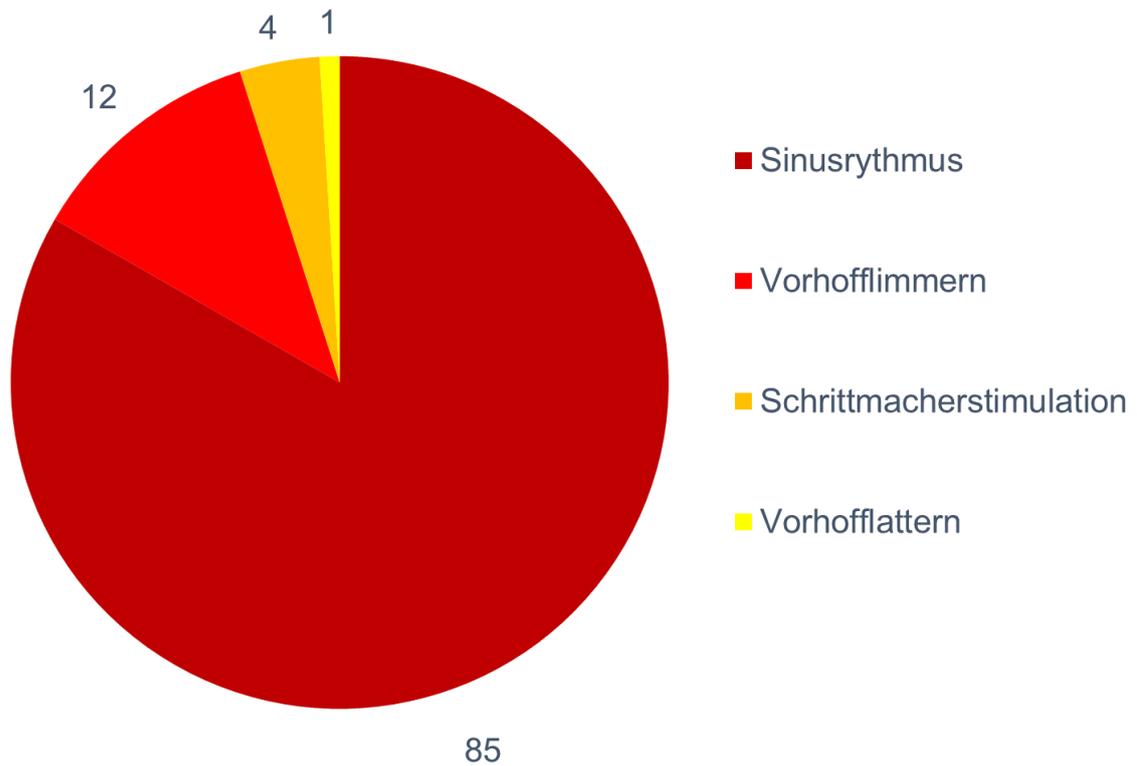


Abb. 15: Rhythmus bei Untersuchungsbeginn (Gruppe sämtliche Venen)

Es fand keine Definition der Pulmonalvenen als arrhythmogen oder nicht arrhythmogen statt, sondern es wurde unmittelbar mit der Isolation sämtlicher Pulmonalvenen begonnen. Bei allen Patienten der Gruppe SV gelang die angestrebte Isolation der vier Pulmonalvenen vom linken Vorhof.

Durch die Katheterablation terminierte das Vorhofflimmern bei 97 Patienten, bei fünf Patienten war abschließend eine elektrische Kardioversion nötig.

Bezüglich der technischen prozeduralen Daten ergab sich das in Tabelle 4 widergegebene Ergebnis:

Tabelle 4: Prozedurale Daten der Gruppe sämtliche Venen

Mittelwert der abgegebenen Radiofrequenzapplikationen	47,6 +/- 21,1
Mittelwert der Durchleuchtungszeit	33,5 +/-19,5 [min]
Mittelwert der Durchleuchtungsdosis	3981 +/- 3103 [cGy]
Mittelwert der Untersuchungsdauer	162 +/- 68,9 [min]

3.3 Primärer Endpunkt: Erfolg des Ablationsverfahrens nach 12 Monaten

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach 12 Monaten konnte bei 59% der Gruppe SV und bei 53% der Gruppe AV stabiler Sinusrhythmus dokumentiert werden (Tabelle 5). Keiner der Patienten nahm zu diesem Zeitpunkt Antiarrhythmika ein. Je nach Anzahl der durch das Pacing-Verfahren detektierten arrhythmogenen Venen in der Gruppe AV unterschied sich auch der Primärerfolg: Patienten mit nur einer arrhythmogenen Pulmonalvene waren zu 61%, Patienten mit zwei arrhythmogenen Pulmonalvenen zu 50% und Patienten mit drei arrhythmogenen Pulmonalvenen zu 54% rezidivfrei (siehe Abbildung 16). Falls alle Pulmonalvenen arrhythmogen waren und alle Pulmonalvenen isoliert wurden, wiesen die Patienten nach 12 Monaten in 46% der Fälle stabilen Sinusrhythmus auf. Die Lage der arrhythmogenen Pulmonalvene hatte keinen Einfluss auf den Primärerfolg.

Tabelle 5: Primärerfolg der beiden Gruppen nach 12 Monaten

	<u>Gruppe AV</u>	<u>Gruppe SV</u>	<u>p-Wert</u>
<u>Erfolg nach 12 Monaten</u>	<u>53%</u>	<u>59%</u>	<u>0,51</u>

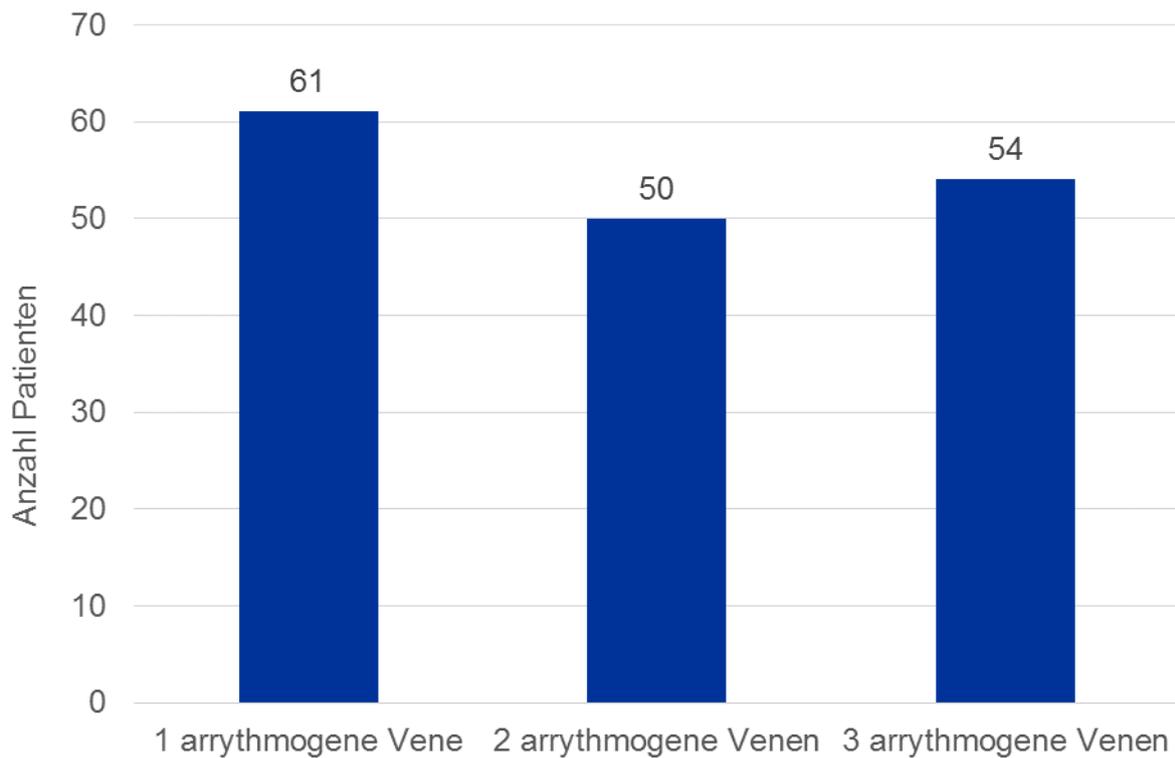


Abb. 16: Erfolg in Abhängigkeit der Anzahl der arrhythmogenen Venen (Gruppe AV)

3.4 Komplikationen und proarrhythmische Effekte

Bei sechs Patienten der Gruppe AV und drei Patienten der Gruppe SV wurden vor Untersuchungsbeginn Nativstenosen an Pulmonalvenen festgestellt; alle betrug weniger als die Hälfte des Pulmonalvenenlumens und in allen Fällen handelte es sich um linksseitige Pulmonalvenen.

Durch die elektrophysiologische Untersuchung wurden in der Gruppe AV bei insgesamt sechs Patienten mit initial blanden Pulmonalvenen Stenosen hervorgerufen, die alle weniger als 50% des Pulmonalvenendurchmessers ausmachten. Bei einem einzelnen Patienten wurden Stenosen an zwei Pulmonalvenen (LSPV, LIPV) verursacht. Bei einem Patienten der Gruppe AV wurde eine Pulmonalvenenstenose größer als 50% des Pulmonalvenenlumens hervorgerufen.

Ein Patient der Gruppe AV entwickelte drei Tage nach der elektrophysiologischen Intervention eine zerebrovaskuläre Ischämie im Zentrum semiovale. Bei der Kontrolluntersuchung drei Monate nach Katheterablation war keinerlei Restsymptomatik vorhanden.

In der Vergleichsgruppe SV wurden in acht Fällen neuentstandene Pulmonalvenenstenosen postinterventionell gefunden, alle engten das Lumen um weniger als die Hälfte ein. Bei sechs von diesen acht Patienten war die linke untere Pulmonalvene betroffen (LIPV), bei zweien die linke obere (LSPV).

In Bezug auf einen fraglichen proarrhythmischen Effekt der Katheterablation konnte bei insgesamt sechs Patienten der SV-Gruppe und drei Patienten der AV-Gruppe eine Progression ihrer Herzrhythmusstörung zu persistierendem Vorhofflimmern festgestellt werden.

In keiner der beiden Gruppen trat eine Komplikation im Sinne einer transfusionspflichtigen Blutung oder einer Perikardtamponade auf.

Tabelle 6 fasst die aufgetretenen Komplikationen getrennt für den jeweiligen Studienarm zusammen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der beiden Gruppen bzgl. Komplikationen und Proarrhythmie

Komplikationen	AV-Gruppe	SV-Gruppe
Pulmonalvenenstenosen < 50%	6	8
Pulmonalvenenstenosen > 50%	1	0
Zerebrovaskuläres Ereignis	1	0
Transfusionspflichtige Blutung	0	0
Perikardtamponade	0	0
Progress zu persistierendem Vorhofflimmern	3	6

3.5 Interpretation der Ergebnisse

3.5.1 Vergleich der beiden Studiengruppen bezüglich der sekundären Endpunkte

In der Gruppe „arrhythmogene Vene“ betrug die gesamte Untersuchungszeit, die für das Aufsuchen der arrhythmogenen Venen und der anschließenden Isolation dieser Venen benötigt wurde, 152.3 ± 57.1 . Die Gesamtdauer der Untersuchung in der Gruppe „sämtliche Venen“ lag bei 162 ± 68.9 ($p=0,27$). Somit wurde durch die Isolation sämtlicher vorhandener Pulmonalvenen mehr Zeit benötigt, als durch den Verzicht auf die Suche nach den arrhythmogenen Pulmonalvenen eingespart werden konnte.

In Bezug auf Fluoroskopie-Zeit, -Dosis und Radiofrequenzapplikationen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe „arrhythmogene Vene“ (AG) betrug die Fluoroskopie-Zeit 27.7 ± 14.2 min, die Fluoroskopie-Dosis 2857 ± 2138 cGym² und insgesamt waren 33.9 ± 22.9 Radiofrequenzapplikationen pro Patient nötig. Alle drei Kenngrößen waren in der Gruppe „sämtliche Venen“ (SV) höher, 33.5 ± 19.5 betrug die Fluoroskopie Zeit in dieser Gruppe ($p = 0.016$), 3981 ± 3103 cGym² die Fluoroskopie Dosis ($p = 0.003$), und 47.6 ± 21.1 die Radiofrequenzapplikationen ($p = 0.001$ respectively). Dies war in Anbetracht der höheren Anzahl an isolierten Pulmonalvenen in der Gruppe SV zu erwarten.

Abgesehen von dem bekannten Risiko der Entwicklung einer Pulmonalvenenstenose durch die Radiofrequenzapplikationen am Ostium der Venen, die bei der SV-Gruppe in acht Fällen auftrat und bei der AV-Gruppe in sieben Fällen, entwickelten sich bei keinem der Patienten schwerwiegende Komplikationen, wie ein hämodynamisch wirksamer Perikarderguss, schwere Blutungen oder Tod. Allerdings erlitt einer der Patienten aus der AV-Gruppe einen Apoplex drei Tage nach Katheterablation. Tabelle 7 zeigt die prozeduralen Daten der beiden Studienarme im direkten Vergleich.

Tabelle 7: Prozedurale Daten der Ablation in der Gegenüberstellung

Prozedurale Daten	AV-Gruppe	SV-Gruppe	p-Wert
Gesamtuntersuchungszeit	152.3±57.1	162±68.9	0.27
Fluoroskopiezeit	27.7±14.2	33.5±19.5	0.016
RF-Applikationen	33.9±22.9	47.6±21.1	<0.001
Fluoroskopie Dosis	2857±2138	3981±3103	0.003

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die modifizierte Ablationsmethode gegenüber der klassischen Herangehensweise keine Vorteile in Bezug auf Gesamtuntersuchungsdauer, Sicherheit oder proarrhythmische Effekte bietet. Allerdings ermöglicht die Isolation nur der als arrhythmogen klassifizierten Pulmonalvenen eine Einsparung bei Radiofrequenzapplikationen und Fluoroskopiezeit. Ob dies in Bezug auf Langzeitfolgen der Katheterablation von Vorteil für die Patienten ist, ist aufgrund der Kürze des Nachbeobachtungszeitraums dieser Studie nicht zu ermesen und müsste in weiteren Studien evaluiert werden.

3.5.2 Vergleich der beiden Studiengruppen bezüglich der primären Endpunkte

Wie zuvor bereits erwähnt sind Frührezidive von Vorhofflimmern nach einer Pulmonalvenenisolation häufig anzutreffen, implizieren jedoch nicht den langfristigen Misserfolg der Katheterablation.

Um diese Gegebenheit nicht zu vernachlässigen, wurden Frührezidive innerhalb der ersten sechs Wochen nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Bei den Patienten, bei denen nach den ersten sechs Wochen ein Rezidiv dokumentiert wurde, gab es deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und Dauer der Vorhofflimmerepisoden. Diese erstreckten sich über einen Zeitraum von zwei Minuten mehrmals am Tag, bis zu einmaligem Auftreten, dafür aber für 57 Stunden anhaltend.

Auch gab es eine Vielzahl an Patienten, die trotz eines dokumentierten Rezidivs in den Follow-up Untersuchungen ihre Symptomatik und die Häufigkeit des Auftretens ihrer Rhythmusstörung als deutlich gebessert bis zur völligen Beschwerdefreiheit

schilderten.

Da durch das 7-Tage-LZ-EKG bereits ein relativ breiter Zeitraum abgedeckt wurde und dennoch teilweise eine Diskrepanz zwischen EKG-Dokumentation und Anamnese auftrat, erschien es notwendig, über Erfolg oder Nicht-Erfolg der Prozedur erst in Zusammenschau mehrerer Kontrolluntersuchungen zu urteilen.

Dementsprechend wurde bei Patienten mit dokumentierten Rezidiven in den ersten Monaten nach der Pulmonalvenenisolation bezüglich Reablationen zunächst eine zurückhaltende Herangehensweise gewählt.

Zum Zeitpunkt des dritten Nachkontrolltermins zwölf Monate nach Erstablation, befanden sich 53% aus der Gruppe „arrhythmogene Vene“ (AV) in stabilem Sinusrhythmus und 59% aus der Gruppe „sämtliche Venen“ (SV) ($p=0,51$) (siehe auch Tabelle 5).

Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Primärerfolg der beiden unterschiedlichen Methoden. Diese Tatsache spricht dafür, dass die von uns angewandte Pacingmethode verlässliche Ergebnisse zur Klassifikation der arrhythmogenen Pulmonalvenen erzeugte, da ansonsten eine deutlich niedrigere Erfolgsrate in der AV-Gruppe zu erwarten wäre.

Wie zuvor bereits beschrieben, hing in der Gruppe AV der Primärerfolg der Intervention mit davon ab, wieviele Pulmonalvenen als arrhythmogen identifiziert wurden: So konnte bei Patienten, bei denen nur eine Pulmonalvenen mit arrhythmogenem Potential gefunden wurde, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erfolgreich ein stabiler Sinusrhythmus hergestellt werden, als bei den Patienten mit mehreren arrhythmogenen Pulmonalvenen.

Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass zwischen der modifizierten Ablationsmethode und dem klassischen Verfahren kein signifikanter Unterschied und somit auch kein Vorteil in Bezug auf den Primärerfolg besteht.

4 Diskussion: Beurteilung der Studie in der direkten Gegenüberstellung zu den Vorläuferstudien

4.1 Übersicht über die Vorläuferstudien

In der Vergangenheit haben sich insbesondere zwei Studiengruppen mit dem Thema der Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern auseinandergesetzt.

Die Gruppe um Gerstenfeld und Dixit haben in den vergangenen Jahren zwei Studien hierzu veröffentlicht.

In der ersten Studie, die 2006 veröffentlicht wurde, wurden insgesamt 450 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. Ziel der Studie war die Bestimmung der Charakteristika einer Subgruppe, die besonders von einer Pulmonalvenenisolation profitiert. Hierbei zeigte sich, dass jüngere Patienten (<50a), mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einer geringen Anzahl an arrhythmogenen Pulmonalvenen die besten Erfolgsaussichten einer Ablationstherapie haben. Patienten, die alle drei dieser Charakteristika zeigten, wiesen in 73% der Fälle stabilen Sinusrhythmus auf, wohingegen die Erfolgsrate im Gesamtkollektiv nur bei 58% lag.⁶²

In der zweiten Arbeit zum Thema Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern, die die Arbeitsgruppe um Gerstenfeld und Dixit 2008 veröffentlichten, handelte es sich um eine randomisierte Studie mit insgesamt 105 Patienten (72,4% männlich, mittleres Alter 57 +/- 9 Jahre, 73,3% mit paroxysmalem Vorhofflimmern), die wie auch in unserer Studie entweder eine Isolation sämtlicher oder nur der arrhythmogenen Pulmonalvenen erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war Freiheit von Vorhofflimmern bzw. Reduktion der Vorhofflimmerepisoden um mehr als 90%. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen festgestellt, ebenso wenig wie in der Gesamtuntersuchungszeit, der Fluoroskopie-Zeit und den Nebenwirkungen.⁶³

Bei der zweiten Studiengruppe, die sich mit der Thematik Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern beschäftigte, handelt es sich um Pak et al., die 2008 Studienergebnisse hierzu veröffentlichten:

In einer Studie mit insgesamt 77 Teilnehmern (80,5% männlich, mittleres Alter 53.0 +/- 13,4 Jahre) mit paroxysmalem Vorhofflimmern erfolgte entweder eine

Isolation sämtlicher Pulmonalvenen (35 Patienten) oder gezielt nur der arrhythmogenen bzw. der ipsilateralen Pulmonalvenen (42 Patienten). Hierbei zeigte sich, dass die Patienten, bei denen die arrhythmogenen Potentiale klar einzelnen Pulmonalvenen zugeordnet werden konnten, die im Anschluss isoliert wurden, eine vergleichbare Erfolgsrate auswiesen bei einer geringeren Anzahl an Radiofrequenz-Applikationen und einer kürzeren Gesamtuntersuchungszeit als in der Vergleichsgruppe. ⁶⁴

4.2 Vergleich der Studienpopulationen

Dixit et al. veröffentlichten wie oben beschrieben bereits 2006 Charakteristika, die zu einer höheren Erfolgsquote einer Katheterablation bei Vorhofflimmern beitragen ⁶². Da das Patientenalter, die Anzahl der als arrhythmogen definierten Pulmonalvenen und die Art des Vorhofflimmerns als mitentscheidend für den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation beurteilt werden, können die Studien zu diesem Thema nur nach Voranalyse der Studienpopulationen miteinander verglichen werden. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Charakteristika der verschiedenen Studienpopulationen.

Tabelle 8: Analyse der verschiedenen Studienpopulationen

	Dixit et al. ⁶³	Pak et al. ⁶⁴	DHZ München
Männliches Geschlecht	72%	81%	70%
Alter in Jahren	57 +/- 9	53.0 +/- 13,4	60,2 ±10.6
Paroxysmales Vorhofflimmern (%)	73,3	100	100
Arrhythmogene Pulmonalvenen pro Patient	2.9 +/- 0.9	1.5 +/-0,6 unilateral	2.1 +/- 1.0
Dauer Vorhofflimmern [a]	5,1 +/- 3,6	5,1 +/- 1,7	4,8 +/- 3,3
Größe linker Vorhof [mm]	k.A.	38,7 +/- 2,7	43,9 +/- 4,1

4.3 Angewandte Pacingmanöver

Die Identifizierung der arrhythmogenen Pulmonalvenen erfolgte mit unterschiedlichen Pacing-Manövern.

Beim Pacing-Manöver von Pak et al wurde zunächst Isoprotenerol verabreicht und es erfolgte eine hochfrequente rechtsatriale Stimulation, bis Vorhofflimmern induziert werden konnte. Daraufhin wurde eine interne Kardioversion (2-10 Joule) durchgeführt und vorzeitige atriale Erregungen mittels Mapping aufgezeichnet. Eine Pulmonalvene wurde als arrhythmogen angesehen, falls sie dreimal in Folge durch arrhythmogene Potentiale Vorhofflimmern initiierte. Insgesamt wurden mit dieser Methode 1.5 +/-0,6 unilaterale (links oder rechts) arrhythmogene Pulmonalvenen pro Patient gefunden.

Wurden Pulmonalvenen beider Seiten als arrhythmogen identifiziert oder gelang keine eindeutige Definition der arrhythmogenen Vene, so erfolgte der Studienausschluss. Hierbei besteht ein Unterschied zu unserer Studie, in der bei vier vorhandenen arrhythmogenen Pulmonalvenen alle einzeln isoliert wurden und somit auch Patienten mit bilateralen arrhythmogenen Pulmonalvenen eingeschlossen wurden. Außerdem erfolgte bei Pak et al. in Diskrepanz zu unserem Untersuchungsablauf eine Identifizierung der arrhythmogenen Venen in beiden Studienarmen ⁶⁴.

Dixit et al. führten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie in beiden Studienarmen nach transeptaler Punktion dasselbe Stimulationsprogramm zur Detektion der arrhythmogenen Venen durch ⁶³. Hierbei erfolgte zunächst eine Infusion von Isoproterenol zur Provokation von arrhythmogener Aktivität in den Pulmonalvenen. Falls hierdurch vorzeitige atriale Erregungen erzeugt werden konnten und diese Vorhofflimmern induzierten, so erfolgte die Definition der jeweiligen Pulmonalvene als arrhythmogen. Falls keine direkte Aufzeichnung der arrhythmogenen Pulmonalvenenpotentiale gelang, so wurde die Pulmonalvene als arrhythmogen beschrieben, deren fokale Aktivität mit den an verschiedenen atrialen Stellen aufgezeichnetem Entladungsmuster am weitesten übereinstimmte.

Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen lag darin, dass in der Gruppe AV das Stimulationsprogramm im Laufe der elektrophysiologischen Untersuchung mehrmals durchgeführt wurde (nämlich jeweils nach Isolation einer als arrhythmogen

definierten Vene), in der Gruppe SV jedoch jeweils nur zu Untersuchungsbeginn und Untersuchungsende. Insgesamt wurden durch Dixit et al. mit dieser Methode 2.9 +/- 0.9 Pulmonalvenen pro Patient der Gruppe AV als arrhythmogen definiert und isoliert. 29% der Patienten wiesen zwei arrhythmogene Venen oder weniger auf, der weitaus größere Anteil hatte drei und mehr arrhythmogene Pulmonalvenen (71%). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Identifizierung der arrhythmogenen Pulmonalvenen in beiden Studiengruppen auf der spontanen oder provozierten elektrischen Aktivität arrhythmogener Pulmonalvenen basierte. Um diese Erregungen zu erfassen, war es notwendig, dass der Mappingkatheter zum richtigen Zeitpunkt in der entsprechenden Pulmonalvene aufzeichnete. Der Nachteil dieses Pacingverfahrens liegt darin, dass es nicht möglich ist die elektrischen Ströme des gesamten Vorhofs abzuleiten und somit große Areale sich dem Mapping entziehen. Somit muss man die elektrischen Verhältnisse des Vorhofs anhand einer Momentaufnahme aus einem ausgewählten Areal beurteilen, ohne Sicherheit zu haben wie sich die elektrischen Impulse anderer Vorhofareale zu diesem Zeitpunkt verhalten.

Haissaguerre et al. betonten die Schwierigkeit im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung sämtliche vorhandenen Pulmonalvenenfoki aufzuzeichnen und exakt zu lokalisieren⁵². Jais et al. gelang es 2002 nachzuweisen, dass Pulmonalvenenpotentiale einerseits durch arrhythmogene Foki in den Pulmonalvenen selbst generiert wurden, andererseits jedoch von den sehr speziellen Beschaffenheiten des Gewebes am Übergang des jeweiligen Pulmonalvenenostiums in den linken Vorhof abhängig waren⁵⁴. In elektrophysiologischen Untersuchungen bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigten sich in den Arealen der Pulmonalvenenostien dekrementale Überleitungsfelder, die Vorhofflimmern induzierten, sobald ein Pacing in der jeweiligen Pulmonalvene erfolgte. Erfolgte das Pacing im linken Vorhof war dies nicht der Fall. Somit konnten Jais et al. zeigen, dass das dekrementale Überleitungsvermögen der Pulmonalvenenostien einen wesentlichen Bestandteil der Arrhythmogenität von Pulmonalvenen darstellt.⁵⁴

Die von Haissaguerre und Jais gewonnenen Erkenntnisse nutzen wir zur Entwicklung einer einfachen aber zielführenden Pacingmethode: Zur Identifizierung arrhythmogener Venen führten wir Messungen der effektiven Refraktärperiode an

den Pulmonalvenen durch und bestimmten das dekrementale Überleitungsvermögen an den Pulmonalvenenostien. In auffälligen Pulmonalvenen konnte durch Stimulation in den Pulmonalvenen in einem hohen Prozentsatz Vorhofflimmern erzeugt werden.

Insgesamt konnten mit dieser Methode bei 97% der Patienten eine oder mehrere arrhythmogenen Pulmonalvenen identifiziert werden. Als Bestätigung unserer Pacingmanöver sehen wir den vergleichbaren Erfolg bei der Herstellung von stabilem Sinusrhythmus in beiden Studienarmen.

4.4 Vergleich primärer sowie sekundärer Endpunkte

In unserer Studie bei Patienten mit ausschließlich paroxysmalem Vorhofflimmern und einem Altersmittelwert von 60.2 ± 10.6 Jahren lag die Erfolgsrate nach zwölf Monaten bei 59% (SV) und 53% (AV) - bei den Patienten der Gruppe AV die nur eine arrhythmogene Pulmonalvenen aufwies sogar bei 61%.

Der primäre Endpunkt der Studie von Dixit et al war nicht Freiheit von Vorhofflimmern ohne Anwendung von Antiarrhythmika wie in unserer Studie, sondern Freiheit oder über 90%-Reduktion von Vorhofflimmerepisoden mit oder ohne Anwendung von Antiarrhythmika. Dies wurde in 75% (SV) bzw. 71% (AV) der Fälle erreicht.

Das Kollektiv in der AV-Gruppe von Dixit et al. wies dabei eine gering höhere Anzahl an arrhythmogenen Venen pro Patient auf (2.9 ± 0.9 vs. $2,1 \pm 1,0$), war insgesamt etwas jünger (57 ± 9 vs. 60.2 ± 10.6 a), hatte jedoch einen geringeren Anteil an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als unser Studienkollektiv (73,3 % vs. 100%)

Bei Pak et al. wurden 7 von insgesamt 86 Patienten ausgeschlossen, da bilaterale arrhythmogene Pulmonalvenen bestanden. Zwischen den beiden Studienarmen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Effizienz dauerhaft konstanten Sinusrhythmus herzustellen: 61,9% der Patienten der Gruppe AV und 74,2% der Gruppe SV wiesen konstanten Sinusrhythmus nach Pulmonalvenenisolation auf.

Bezüglich der für das Outcome relevanten Charakteristika wies das Studienkollektiv von Pak et al günstigere Eigenschaften als bei Dixit et al. sowie bei uns auf:

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, die insgesamt jünger ($53.0 \pm 13,4$ a) als in den Vergleichsstudien waren. Zudem bestand durch den Ausschluss der Patienten mit beidseitigen arrhythmogenen

Pulmonalvenen nur eine geringe Anzahl an arrhythmogenen Pulmonalvenen pro Patient (1.5 ± 0.6 unilateral).

In der Studie von Pak et al. fielen Gesamtuntersuchungsdauer (186.7 ± 78.7 min vs. 325.8 ± 107.6 min, $P < 0.01$), Fluoroskopiezeiten (54.0 ± 17.6 min vs. 97.5 ± 31.1 min, $P < 0.01$) sowie die Dauer der RF-Abgabe (51.0 ± 16.4 min vs. 127.2 ± 60.3 min, $P < 0.01$) in der Gruppe der gezielten Ablation arrhythmogener Pulmonalvenen geringer aus als in der Vergleichsgruppe.

Die geringere Anzahl an Radiofrequenzablationen in der Gruppe AV entspricht unseren Studienergebnissen, und lässt sich durch die verminderte Zahl an isolierten Pulmonalvenen pro Patient in der Gruppe AV erklären.

Dixit et al. bestimmten nicht die Radiofrequenzabgaben pro Patient, sondern die Anzahl der gesetzten Läsionen pro isolierter Pulmonalvene (17 ± 9 SV, 20 ± 10 AV). Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Beachtet man die höhere Anzahl an isolierten Venen in der Gruppe SV im Vergleich zur Gruppe AV (4 vs. 2.9 ± 0.9), so bestätigt sich jedoch die Annahme einer höheren Abgabe an RF-Applikationen in der SV-Gruppe auch bei Dixit et al.

Auch die Fluoroskopie-Dosis und –Dauer fiel in unserer Studie in der AV-Gruppe signifikant geringer aus. In der Studie von Dixit et al. zeigte sich lediglich ein Trend zu einer geringeren Fluoroskopie-Zeit in der AV-Gruppe (97 ± 36 min vs. 85 ± 33 min). Jedoch entsprach in unserer Studie die Gesamtuntersuchungsdauer in der Gruppe AV der Gesamtuntersuchungsdauer der Gruppe SV.

Dies lässt sich damit erklären, dass in der AV-Gruppe Untersuchungszeit eingespart werden konnte, da nur die arrhythmogenen und nicht sämtliche Pulmonalvenen isoliert wurden. Allerdings wurde die Zeitersparnis durch die relativ aufwändigen Pacingmanöver zur Detektion der arrhythmogenen Venen ausgeglichen, die in unserer Studie nur in der AV-Gruppe erfolgten. In der SV-Gruppe verzichteten wir im Gegensatz zu Pak et al. auf Pacing-Manöver.

Bei Dixit et al. zeigte sich eine vergleichbare Gesamtuntersuchungsdauer, jedoch auch ein Trend zu einer längeren Dauer in der SV-Gruppe (327 ± 93 min vs. 317 ± 88 min). Dies mag daran liegen, dass Dixit et al. nicht komplett auf ein Pacingmanöver in der Gruppe SV verzichteten, sondern ihr Stimulationsprotokoll in beiden Studienarmen durchführten. Zeitersparnis wurde in der Gruppe SV nur erzielt,

da in der Gruppe AV die Durchführung der Stimulationsmanöver im Untersuchungsverlauf mehrmals notwendig wurde, um potentielle weitere arrhythmogene Pulmonalvenen zu detektieren. In der SV-Gruppe wurden die Stimulationsverfahren jeweils nur am Anfang und Ende der elektrophysiologischen Untersuchung vollzogen.

In allen drei Studien bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Nebenwirkungen und proarrhythmischen Effekten. Bei Dixit et al. kam es in der Gruppe SV zu einem Apoplex ohne Residuen nach 24 Stunden, sowie zu einer atrioösophagealen Fistel bei einer Patientin, die an den Folgen verstarb.

Pak et al hatten in ihrer SV-Gruppe zwei Patienten mit hämorrhagischem Perikarderguß zu verzeichnen, beide Male gelang eine erfolgreiche Punktion zur Entlastung. In der AV-Gruppe trat bei einem Patienten eine höhergradige Pulmonalvenenstenose von 60% des Lumens auf.

4.5 Abschließende Betrachtung und Beurteilung der Studie

In Zusammenschau der Vorläuferstudien und unserer Studienergebnisse gelangt man zu der Erkenntnis, dass bei einem jungen Patientenkollektiv mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einer geringen Anzahl an arrhythmogenen Venen die Erfolgschancen einer Ablationstherapie am höchsten einzustufen sind.

In unserer Studie zeigte sich außerdem ein nicht-signifikanter Trend in der Subgruppe der Patienten mit nur einer arrhythmogenen Pulmonalvene zu einem jüngeren Lebensalter als im Gesamtkollektiv (56 ± 12 vs. 60 ± 12 , $p = \text{NS}$). Somit kann vermutet werden, dass mit steigendem Lebensalter die Anzahl der arrhythmogenen Pulmonalvenen zunimmt, wie auch die Herzrhythmusstörung durch elektrisches und kontraktiles Remodelling in immer chronischere Formen übergeht. Dass die wohl veränderte Elektrophysiologie des Vorhofs bei persistierendem Vorhofflimmern einen Erfolg durch Pulmonalvenenisolation erschwert, zeigt sich auch daran, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine höhere Rezidivquote zeigen als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wie Gerstenfeld et al in ihrer ersten Studie demonstrierten und in der zweiten erneut bestätigten.

Zusammenfassend lassen sich also drei Rückschlüssen aus unseren Studienergebnissen ziehen:

1) Wenn jüngere Patienten eine geringere Anzahl an arrhythmogenen Pulmonalvenen aufweisen und diese mit einer höheren Erfolgsrate des Ablationsverfahren einhergehen, so sollte bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine Pulmonalvenenisolation erfolgen, da davon auszugehen ist, dass mit dem Lebensalter die Anzahl der arrhythmogenen Pulmonalvenen zu- und somit die Erfolgchancen abnehmen.

2) Kann in dem Kollektiv der jungen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einer geringen Anzahl an arrhythmogenen Pulmonalvenen die Ablation nur der arrhythmogenen Venen in Betracht gezogen werden, da die Erfolgsrate mit 61% bei einer arrhythmogenen Pulmonalvene der Erfolgsrate des bisherigen Ablationsverfahrens im Gesamtkollektiv von 59% entspricht. Bei gleichen Erfolgsaussichten der Verfahren, kann insbesondere jüngeren Patienten zu der modifizierten Ablation mit geringeren RF-Abgaben und Fluoroskopie-Dosen geraten werden, um mögliche Spätfolgen zu vermeiden.

3) Insgesamt jedoch hat sich kein Vorteil durch das modifizierte Ablationsverfahren ergeben, sodass insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit einer größeren Anzahl an arrhythmogenen Venen weiterhin die klassische Methode der Pulmonalvenenisolation angewandt werden sollte.

4.6 Limitationen der Studie

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, sodass die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt auf die anderen, chronischeren Vorhofflimmerarten übertragen werden können. Zudem war ein Großteil der Studienpopulation männlich. In Bezug auf Primärerfolg einer Pulmonalvenenisolation bei weiblichen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern lässt sich somit nur eingeschränkt eine Aussage treffen.

Als weitere Limitation der Studie ist der geringe Beobachtungszeitraum post ablationem zu beurteilen. Somit ist es nicht möglich Langzeitschäden durch Fluoroskopie und Radiofrequenzapplikationen am Myokard zu erfassen. Auch kann der Primärerfolg der Katheterablation nach zwölf Monaten nur eingeschränkt beurteilt werden. Spätrezidive sind auch nach Ablauf von einem Jahr noch durchaus möglich und wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

Außerdem wurden durchgeführte Reablationen nach Primärablation nicht in die Auswertung miteinbezogen. Somit kann keine Aussage dazu getroffen werden, wie die Langzeitergebnisse von Patienten sind, die einer Reablation bedurften. Die Arbeit beschränkt sich auf das Ergebnis der Primärkatheterablation.

Darüber hinaus als limitierend zu beurteilen ist der Sachverhalt, dass durch die im Vorfeld festgelegten Follow-up Untersuchungen nur mit einer eingeschränkten Sensitivität Rezidive erfasst werden können. Bei den jeweiligen Screeningzeitpunkten handelte es sich um punktuelle Untersuchungen.

Vorhofflimmerrezidive, die im Zeitraum zwischen den Kontrolluntersuchungen auftraten und keine schwere Symptomatik hervorriefen, konnten somit nicht detektiert werden. Auch wenn man bemüht war, durch das 7-Tage-LZ-EKG einen langen Zeitraum abzudecken, so handelt es sich dennoch nur um ein dreiwöchiges Zeitintervall bei einer Gesamtnachsorgezeit von zwölf Monaten. Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt bemerkten viele Patienten kein Rezidiv, obwohl dieses im Langzeit-EKG nachgewiesen werden konnte, andere berichteten von Rezidiven obwohl keine Dokumentation von Vorhofflimmern gelang. Erschwerend für die Auswertung kommt hinzu, dass bei zahlreichen Patienten ein Rezidiv auftrat, es jedoch insgesamt zu einer Besserung der Symptomatik im Sinne eines Teilerfolges kam.

5 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Prävalenz von Vorhofflimmern Frauen/Männer nach Altersgruppe ⁸	S. 4
Abb 2.: Kreisende Vorhoferregungen ¹⁸	S. 6
Abb. 3: Gegenüberstellung Sinusrhythmus und Vorhofflimmern ¹⁹	S. 7
Abb. 4: Klassifikation von Vorhofflimmern ¹⁹	S. 9
Abb. 5: Unterteilung des Vorhofs in voneinander elektrisch isolierte Kompartimente ¹⁸	S. 15
Abb. 6: Pulmonalvenenisolation ¹⁸	S. 17
Abb. 7: LAO 45°-Projektion. Der Mapping-Katheter liegt in der linken oberen Pulmonalvene (LSPV), und der Ablationskatheter in der linken unteren Pulmonalvene (LIPV).....	S. 24
Abb. 8: Programmierte Stimulation in der linken unteren Pulmonalvene (LIPV)...	S. 26
Abb. 9: Medikation bei Studieneinschluss.....	S. 31
Abb. 10: Symptomatik aller Studienteilnehmer bei Studieneinschluss in Prozent.....	S. 32
Abb. 11: Rhythmus bei Untersuchungsbeginn (Gruppe arrhythmogene Vene).....	S. 33
Abb. 12: Ergebnis der Pacingmanöver.....	S. 34
Abb. 13: Verteilung der arrhythmogenen Pulmonalvenen (Gruppe arrhythmogene Vene).....	S. 35
Abb. 14: Lokalisation der arrhythmogenen Pulmonalvene (Gruppe arrhythmogene Vene).....	S. 36
Abb. 15: Rhythmus bei Untersuchungsbeginn (Gruppe sämtliche Venen).....	S. 38
Abb. 16: Erfolg in Abhängigkeit der Anzahl der arrhythmogenen Venen (Gruppe arrhythmogene Vene).....	S. 40
Tabelle 1.: Cha2ds2-vasc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern ¹⁹	S. 13
Tabelle 2: Vorerkrankungen, die die Studienteilnehmer bei Einschluss aufwiesen.....	S. 30
Tabelle 3: Prozedurale Daten der Gruppe arrhythmogene Vene.....	S. 37
Tabelle 4: Prozedurale Daten der Gruppe sämtliche Venen.....	S. 39
Tabelle 5: Primärerfolg der beiden Gruppen nach 12 Monaten.....	S. 39

Tabelle 6: Gegenüberstellung der beiden Gruppen bzgl. Komplikationen und Proarrhythmie.....	S. 41
Tabelle 7: Prozedurale Daten der Ablation in der Gegenüberstellung.....	S. 43
Tabelle 8: Analyse der verschiedenen Studienpopulationen.....	S. 46

6 Literaturverzeichnis

1. Khaykin Y.; Shamiss Y.: Current issues in atrial fibrillation. *ISRN Cardiol* **2012**, 2012, 376071.
2. Wattigney W. A.; Mensah G. A.; Croft J. B.: Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* **2003**, 108, 711–716.
3. Friberg J.; Buch P.; Scharling H.; Gadsbphioll N.; Jensen G. B.: Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* **2003**, 14, 666–672.
4. Stewart S.; MacIntyre K.; MacLeod M. M.; Bailey A. E.; Capewell S.; McMurray J. J.: Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur. Heart J.* **2001**, 22, 693–701.
5. Kannel W. B.; Benjamin E. J.: Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.* **2008**, 92, 17-40, ix.
6. Furberg C. D.; Psaty B. M.; Manolio T. A.; Gardin J. M.; Smith V. E.; Rautaharju P. M.: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* **1994**, 74, 236–241.
7. Lévy S.: Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **1998**, 9, S78-82.
8. Go A. S.; Hylek E. M.; Phillips K. A.; Chang Y.; Henault L. E.; Selby J. V.; Singer D. E.: 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, 2370–2375.
9. Kannel W. B.; Wolf P. A.; Benjamin E. J.; Levy D.: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* **1998**, 82, 2N-9N.
10. Feinberg W. M.; Blackshear J. L.; Laupacis A.; Kronmal R.; Hart R. G.: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch. Intern. Med.* **1995**, 155, 469–473.
11. Stewart S.; Hart C. L.; Hole D. J.; McMurray J. J.: Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* **2001**, 86, 516–521.

12. Wolf P. A.; Abbott R. D.; Kannel W. B.: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* **1987**, *147*, 1561–1564.
13. Krahn A. D.; Manfreda J.; Tate R. B.; Mathewson F. A.; Cuddy T. E.: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med.* **1995**, *98*, 476–484.
14. Benjamin E. J.; Wolf P. A.; D'Agostino R. B.; Silbershatz H.; Kannel W. B.; Levy D.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* **1998**, *98*, 946–952.
15. Wolf P. A.; Mitchell J. B.; Baker C. S.; Kannel W. B.; D'Agostino R. B.: Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch. Intern. Med.* **1998**, *158*, 229–234.
16. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC Jr, Priori SG, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force.: 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *57*, e101-98.
17. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 659–666.
18. C. Schmitt: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A practical approach: Steinkopff Verlag Darmstadt, **2006**.
19. vhf-portal.de.

20. Wijffels M. C.; Kirchhof C. J.; Dorland R.; Allessie M. A.: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* **1995**, *92*, 1954–1968.
21. Allessie M.; Ausma J.; Schotten U.: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **2002**, *54*, 230–246.
22. Thomas L.; Boyd A.; Thomas S. P.; Schiller N. B.; Ross D. L.: Atrial structural remodelling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 1942–1951.
23. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 2719–2747.
24. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* **2005**, *26*, 2422–2434.
25. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G.: The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* **2009**, *11*, 423–434.
26. Brügggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Villringer A, Willich SN.: The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* **2007**, *10*, 137–143.
27. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S: Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* **1997**, *96*, 2617–2624.

28. Defaye P.; Dournaux F.; Mouton E.: Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. *Pacing Clin Electrophysiol* **1998**, *21*, 250–255.
29. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B.: The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2000**, *36*, 1303–1309.
30. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ.: Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2003**, *107*, 2920–2925.
31. Maisel W. H.; Stevenson L. W.: Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* **2003**, *91*, 2D-8D.
32. Stewart S.; Hart C. L.; Hole D. J.; McMurray J. J. V.: A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* **2002**, *113*, 359–364.
33. Hart R. G.; Halperin J. L.: Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *131*, 688–695.
34. Wolf P. A.; Abbott R. D.; Kannel W. B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **1991**, *22*, 983–988.
35. Kearon C.; Hirsh J.: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *336*, 1506–1511.
36. Mant J.; Hobbs F. D. R.; Fletcher K.; Roalfe A.; Fitzmaurice D.; Lip G. Y. H.; Murray E.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* **2007**, *370*, 493–503.
37. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* **1994**, *154*, 1449–1457.
38. Lévy S¹, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns HJ, Davies DW, Kay GN, Prystowsky EN, Sutton R, Waldo AL, Wyse DG; Working Group on

Arrhythmias of European Society of Cardiology; Working Group of Cardiac Pacing of European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology: International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2003**, *14*, 443–445.

39. Gorter J. W.: Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* **1999**, *53*, 1319–1327.
40. Fang M. C.; Chang Y.; Hylek E. M.; Rosand J.; Greenberg S. M.; Go A. S.; Singer D. E.: Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* **2004**, *141*, 745–752.
41. Petersen P.: Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke* **1990**, *21*, 4–13.
42. Higashikawa M.; Nakamura Y.; Yoshida M.; Kinoshita M.: Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation. *Jpn. Circ. J.* **1997**, *61*, 673–681.
43. Conway D. S. G.; Pearce L. A.; Chin B. S. P.; Hart R. G.; Lip G. Y. H.: Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* **2002**, *106*, 1962–1967.
44. Go AS, Reed GL, Hylek EM, Phillips KA, Liu L, Henault LE, Selby JV, Singer DE.: Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J. Thromb. Thrombolysis* **2003**, *15*, 41–46.
45. Gage B. F.; Waterman A. D.; Shannon W.; Boechler M.; Rich M. W.; Radford M. J.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **2001**, *285*, 2864–2870.
46. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O,

- Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 2369–2429.
47. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A.: A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch. Intern. Med.* **2003**, *163*, 936–943.
48. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1834–1840.
49. Wyse DG¹, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1825–1833.
50. Opolski G.; Torbicki A.; Kosior D. A.; Szulc M.; Wozakowska-Kaplon B.; Kolodziej P.; Achremczyk P.: Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* **2004**, *126*, 476–486.
51. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP.: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1991**, *101*, 569–583.
52. Cox J. L.: The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1991**, *101*, 584–592.
53. Cox J. L.: Cardiac surgery for arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2004**, *15*, 250–262.
54. Cox J. L.; Boineau J. P.; Schuessler R. B.; Kater K. M.; Lappas D. G.: Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* **1993**, *56*, 814-823; discussion 823-4.

55. Ernst S, Schlüter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH.: Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* **1999**, *100*, 2085–2092.
56. Robbins I. M.; Colvin E. V.; Doyle T. P.; Kemp W. E.; Loyd J. E.; McMahon W. S.; Kay G. N.: Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* **1998**, *98*, 1769–1775.
57. Gerstenfeld E. P.; Guerra P.; Sparks P. B.; Hattori K.; Lesh M. D.: Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2001**, *12*, 900–908.
58. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O.: 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*, 2539–2544.
59. Haïssaguerre M, Jaïs P, **Shah DC**, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J.: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* **2000**, *101*, 1409–1417.
60. Oral H, **Knight BP**, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F.: Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* **2002**, *105*, 1077–1081.
61. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M.: Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* **2002**, *106*, 2479–2485.
62. Gerstenfeld EP, Sauer W, Callans DJ, Dixit S, Lin D, Russo AM, Beldner S, McKernan M, Marchlinski FE.: Predictors of success after selective pulmonary vein isolation of arrhythmogenic pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **2006**, *3*, 165–170.
63. Dixit S, Gerstenfeld EP, Ratcliffe SJ, Cooper JM, Russo AM, Kimmel SE, Callans DJ, Lin D, Verdino RJ, Patel VV, Zado E, Marchlinski FE.: Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term

control of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Heart Rhythm* **2008**, *5*, 174–181.

64. Pak HN, Kim JS, Shin SY, Lee HS, Choi JI, Lim HE, Hwang C, Kim YH.: Is empirical four pulmonary vein isolation necessary for focally triggered paroxysmal atrial fibrillation? Comparison of selective pulmonary vein isolation versus empirical four pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2008**, *19*, 473–479.

7 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med H. Schunkert, Direktor der Klinik für Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum in München für die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren.

Herzlich danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Isabel Deisenhofer für die Themenstellung sowie für die hervorragende Betreuung. Außerdem gilt mein Dank der gesamten elektrophysiologischen Abteilung des Herzzentrums München, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Stephanie Fichtner, deren Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit beim Erstellen dieser Arbeit sehr weitergeholfen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die auf meinem bisherigen Lebensweg immer uneingeschränkt an meiner Seite gestanden hat.

