

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
Klinik an der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Charakterisierung der Onset-Mechanismen  
und Wellenfrontenanalyse bei Patienten mit Vorhofflimmern  
unter Anwendung eines hochauflösenden Non-contact Mappingsystems**

**Bernadette Geißler**

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. C. G. Schmitt  
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 31.05.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

*Meiner Familie gewidmet*

**Charakterisierung der Onset-Mechanismen  
und Wellenfrontenanalyse bei Patienten mit Vorhofflimmern  
unter Anwendung eines hochauflösenden  
Non-contact Mappingsystems**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungen</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1    Definition von Vorhofflimmern und Themeneinführung	9
1.2    Epidemiologie und Klassifikation	10
1.2.2    Pathophysiologie	11
1.2.2.1    Entstehung kreisender Erregungswellen	11
1.2.2.2    Elektrisches Remodelling	12
1.2.2.3    Strukturelles Remodelling	13
1.2.2.4    Foci und deren anatomisches Korrelat	13
1.2.3    Symptomatik	14
1.2.4    Systemische Folgen	14
1.3    Therapieprinzipien	15
1.3.1    Pharmakologische Therapie	15
1.3.1.1    Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus	15
1.3.1.2    Kammerfrequenzkontrolle	16
1.3.1.3    Embolieprophylaxe	16
1.3.2    Interventionelle Therapieoptionen	17
1.3.2.1    Elektrische Kardioversion	17
1.3.2.2    Operative Verfahren	18
1.3.2.3    AV-Knoten-Ablation und Modulation	19
1.3.2.4    Vorhofflimmerablation	19
<b>2. Material und Methode</b>	<b>21</b>
2.1    Patientenkollektiv	21
2.1.1    Aufklärung und Einverständniserklärung	21
2.1.2    Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.1.3    Vorbereitung	22
2.1.3.1    Anamnese und klinische Untersuchung	22
2.1.3.2    Apparative Diagnostik	22
2.1.3.3    Antikoagulation und weitere Medikation	22

2.1.3.4	Sedierung und Analgesie	23
2.2	Technik und Durchführung	23
2.2.1	Ensite-System	23
2.2.1.1	Non-contact Mapping	24
2.2.1.2	Rekonstruktion der Anatomie und Katheterlokalisation	25
2.2.2	Elektrophysiologische Untersuchung	26
2.2.2.1	Kathetersetting	26
2.2.2.2	Durchführung	28
2.2.3	Mapping der AF-Onsetmechanismen und ektope atriale Aktivität	29
2.2.4	Vorgehen bei der Analyse der Wellenfronten zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden	30
2.2.5	Datenerhebung und Statistik	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Patientendaten	31
3.2	Ergebnisse der Ensite-Analyse	31
3.2.1	Lokalisation und Verteilung der Foci	31
3.2.2	Analyse der Zykluslängen zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden	32
3.2.2.1	Messergebnisse der Zykluslängen	32
3.2.2.2	Verteilung der unterschiedlichen Zykluslängen	32
3.2.2.3	Veränderung der Zykluslänge im Verlauf der ersten zehn Zyklen einer AF-Episode	33
3.2.2.4	Vergleich der AF-auslösenden Extrasystolen mit nicht AF-auslösenden Extrasystolen	34
3.2.3	Organisation der Wellenfronten	36
3.2.4	Persistierende Aktivität des Focus nach Beginn des Vorhofflimmerns	38
<b>4.</b>	<b>Diskussion der Studienergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1	Regionale Unterschiede der Zykluslänge im linken Atrium	39
4.2	Unterschiede der Zykluslängen bei persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern	40
4.3	Charakterisierung der Initiierung von Vorhofflimmern	41
4.4	Bedeutung der Focusaktivität nach Beginn der Vorhofflimmerepisode	42
4.5	Folgerungen und Ausblick	43

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>58</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>59</b>

## Abkürzungen

ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation
3D	dreidimensional
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
Hz	Hertz
INR	International Normalized Ratio
kHz	Kilohertz
LA	linkes Atrium
LLPV	left lower pulmonary vein
LUPV	left upper pulmonary vein
Mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms:	Millisekunden
PTT	partial thromboplastin time
RLPV	right lower pulmonary vein
RUPV	right upper pulmonary vein
s	Sekunden

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Non-contact Mappingkatheter mit außenliegender Schutzhülle, nach Kochsalzfällung des Ballons und Vergrößerung des Drahtgeflechts mit Darstellung einer der 64 Elektroden.

**Abbildung 2:** Berechnung der Position des Ablationskatheters mit Locator Signal durch Workstation in Abhängigkeit von der Entfernung der Katheterspitze zu den Elektroden des Non-contact Mappingkatheters.

**Abbildung 3:** Darstellung des Kathetersettings bei der elektrophysiologischen Untersuchung mittels Non-contact Mapping.

**Abbildung 4:** Zykluslängen zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden bei Patienten mit paroxysmalem (oberer Graph) und persistierendem (unterer Graph) Vorhofflimmern.

**Abbildung 5:** Ansicht des linken Vorhofs von dorsal mit Focus in der Mitte der posterioren Wand.

**Abbildung 6:** Beispiel eines Pulmonalvenenfokus in der linken unteren Pulmonalvene.

**Abbildung 7:** Entstehung multipler Wellenfronten zu Beginn einer Vorhofflimmerepisode.



## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Regionale Unterschiede der Zykluslängen in ms im Vorhofflimmern bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern zu Beginn der Vorhofflimmerepisode.

**Tabelle 2:** Auftreten disorganisierter Vorhofaktivität, gemessen als Anzahl der Zyklen nach Beginn des Vorhofflimmerns in unterschiedlichen Regionen des linken Vorhofs.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Definition und Themeneinführung**

Vorhofflimmern ist die häufigste Vorhofrhythmusstörung bei Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter [74].

Bei dieser Erkrankung zeigt sich ein Flimmern der Herzvorhöfe und eine daraus resultierende mechanisch ineffektive Vorhofkontraktion [77].

Ursache hierfür sind eine Vielzahl kleiner elektrischer Erregungskreise, die eine inhomogene elektrische Aktivierung der Vorhöfe bewirken und unregelmäßig auf die Kammer übergeleitet werden.

Als Grund für die Rhythmusstörung kommen in der überwiegenden Zahl der Fälle Grunderkrankungen wie die koronare Herzerkrankung, Hypertonie oder Herzvitien in Betracht. Sie kann jedoch auch idiopathisch auftreten.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Myokardstränge, die aus dem Vorhof spiralförmig in die Pulmonalvenen ziehen und somit eine elektrische Konnektion zwischen den Venen und dem linken Vorhof darstellen, häufig der Ursprung fokaler Aktivität sind, der das Auftreten von Vorhofflimmern induziert [34, 53].

Wesentlich weniger weiß man jedoch über die Aktivierungssequenz und das Verhalten (Organisation/Disorganisation) der Erregungswellen zu Beginn des Vorhofflimmerns [99].

Des Weiteren ist unklar, ob der Focus durch seine ektope Aktivität das Vorhofflimmern lediglich initiiert, oder ob er auch bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns in der Frühphase eine Rolle spielt.

Mit konventioneller Mapping-Technik lässt sich nur ein sehr begrenzter Eindruck der Aktivierung des linken Vorhofs zum Zeitpunkt des Arrhythmiebeginns gewinnen [40, 58].

In dieser Studie wurde zur Analyse der atrialen elektrischen Aktivität ein dreidimensionales Non-Contact Mappingsystem (EnSite, Endocardial Solutions Inc., St. Paul, MN, USA) verwendet.

Damit ist die simultane Aufzeichnung der globalen atrialen elektrischen Aktivität möglich.

Es werden hierbei insgesamt 3300 virtuelle Elektrogramme rekonstruiert, auf deren Basis eine dreidimensionale Aktionskarte (Map) der Vorhofaktivität erstellbar ist. Das System ermöglicht die Auswertung der regionalen und globalen Aktivität im linken Vorhof.

Das Ziel dieser Studie war es, die elektrophysiologischen Vorgänge zu charakterisieren, die zu Beginn des Vorhofflimmerns auftreten.

Dabei lag der Schwerpunkt auf der Analyse des Verhaltens einzelner, isolierter Wellenfronten zu Beginn des Vorhofflimmerns, der Onset-Mechanismen und der Rolle des Fokus in der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns in der Frühphase.

## **1.2 Epidemiologie und Klassifikation**

Es ist schwierig, genaue Aussagen über die Häufigkeit des Auftretens von Vorhofflimmern zu treffen, da die Symptomatik sehr unterschiedlich ist und nicht alle Betroffenen einen Arzt aufsuchen.

Nach Angaben der Framingham-Studie entwickelte sich im Verlauf von 22 Jahren bei 1,8% der Untersuchten chronisches Vorhofflimmern, eine nicht genau quantifizierbare Anzahl litt unter paroxysmalem Vorhofflimmern.

Die Arrhythmieinzidenz steigt mit dem Alter der Probanden steil an [45].

Sie beträgt bei Frauen bzw. Männern zwischen 20 und 34 Jahren 0,2% bzw. 0,3% und steigt bei den 55 bis 64-Jährigen auf 2,9% bzw. 3,8% an, ihr Maximum erreicht sie bei den über 80-Jährigen mit 8,8% [74].

Bestimmte Grunderkrankung spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Allen voran steht das rheumatische Mitralvitium mit einer Risikorate, die im Gegensatz zur Normalbevölkerung um den Faktor 10 bis 27,5 erhöht ist.

Es folgt die hypertensive Herzerkrankung, die mit einer 4-5fach höheren Inzidenz einhergeht.

Des Weiteren spielen die koronare Herzerkrankung, sowie Hyperthyreosen, chronische Lungen- und Herzmuskelerkrankungen eine Rolle [74].

Etwa 15% aller Fälle von Vorhofflimmern werden als „lone atrial fibrillation“ bezeichnet.

In dieser Patientengruppe lassen sich keine strukturellen und funktionellen kardialen Erkrankungen nachweisen, die ursächlich für das Entstehen der Rhythmusstörung angesehen werden könnten [73].

Vorhofflimmern wird je nach Dauer und Terminierbarkeit klassifiziert.

Man spricht von paroxysmalem Vorhofflimmern, wenn die Episoden wiederkehren, aber spontan terminieren.

Als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet man Episoden, die nicht spontan terminieren, sondern durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion beendet werden müssen.

Als permanent bezeichnet man die Rhythmusstörung, wenn sie gar nicht oder nur für kurze Zeiträume durch Kardioversion unterbrochen werden kann, oder wenn sie seit mehr als einem Jahr anhaltend besteht, ohne dass eine Intervention stattgefunden hat [73].

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Vorhofflimmern ist das Ergebnis des komplexen Zusammenwirkens von initiiierenden Foci und der Entwicklung von elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards, was als elektrisches/strukturelles Remodelling bezeichnet wird. Durch die Umbauvorgänge auf myokardialer und zellulärer Ebene während des Vorhofflimmerns kommt es zu einer Stabilisierung des Vorhofflimmerns (Atrial fibrillation begets atrial fibrillation [111]).

Bei älteren Patienten mit struktureller Herzerkrankung steht die Entwicklung pathologischer Refraktärzeiten im Vorhofmyokard im Vordergrund, bei jüngeren Patienten mit gesundem Herzen liegt vor allem die Aktivität einer oder mehrerer Foci der Rhythmusstörung zugrunde [32].

Beim Vorhofflimmern kreisen multiple Erregungswellen im Vorhofmyokard, es besteht also eine Störung der elektrischen Aktivierung der Herzvorhöfe [51].

#### **1.2.2.1 Entstehung kreisender Erregungswellen**

Die Erregungswellen entstehen durch einen Mechanismus, den man Micro-Reentry nennt.

Die Voraussetzung dafür sind unterschiedliche Refraktärzeiten im Myokard.

Unterschiede in der Zeit bis zur Wiedererregbarkeit des Myokards kommen zustande durch akute oder chronische Dehnung der Vorhöfe, besonders im Zusammenhang mit den genannten Grunderkrankungen.

Als Vorstellungsmodell für die Entstehung von Vorhofflimmern gilt Folgendes: Trifft eine Erregungswelle auf noch refraktäres Myokard, so kann sich die Erregung nur an der Peripherie der unerregbaren Anteile der Muskulatur ausbreiten.

In dieser Zeit bildet sich jedoch der Refraktärzustand am gegenüberliegenden Pol des bisher refraktären Bezirks zurück, so dass die Erregung sich retrograd ausbreitet, den vorher nicht erregbaren Bezirk überwindet und zwei kreisende, sich spiegelbildlich zueinander verhaltende Erregungswellen entstehen [74].

Diese Erregungskreise sind sehr klein und treten an vielen Stellen im Vorhof auf, so dass keine gerichtete Kontraktion der Vorhofmuskulatur mehr zustande kommen kann, der Vorhof also nur noch „flimmert“.

Das Modell der spiegelbildlich kreisenden Erregung trifft man in der Realität eher selten an, häufig driften die Erregungswellen auseinander oder es bilden sich multiple Reentry-Kreise [74].

### **1.2.2.2 Elektrisches Remodelling**

Um die kreisende Erregung aufrecht zu erhalten, muss eine weitere Bedingung erfüllt sein: Das Verhältnis von Refraktärzeit und Wiedererregbarkeit muss so abgestimmt sein, dass die Erregungsfront, die zuvor auf refraktäres Myokard gestoßen ist, bei der retrograden Erregung auf wieder erregbares Myokard trifft.

Ist dies aufgrund pathologisch verkürzter Refraktärzeiten der Fall, spricht man von elektrischem Remodelling.

Akut kann auch ein erhöhter Sympathikotonus, Vagotonus oder eine Hyperthyreose die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen [74].

Nach Kardioversion des Vorhofflimmerns kann sich die Refraktärzeit im Vorhofmyokard wieder normalisieren [69].

Kurz nach Herstellung des Sinusrhythmus ist die Refraktärzeit noch verkürzt, im Verlauf von Wochen kann sie sich auf normale Werte verlängern.

Das Risiko, ein Vorhofflimmerrezidiv zu erleiden, ist somit in den ersten Tagen nach Kardioversion am höchsten [106].

Die Ursache der überdauernden Refraktärzeitverkürzung besteht in einem initialen Calcium-Overload der Zellen, der von einer Downregulation der Calcium-Kanäle gefolgt wird [11].

Ein wichtiger Faktor zur Einschätzung des Risikos eines Vorhofflimmerrezidivs ist die Dauer der vorangegangenen Vorhofflimmerepisode [25].

Je länger diese andauert hat, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sich der Sinusrhythmus stabilisieren lässt und umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten permanentes Vorhofflimmern entwickeln [84].

### **1.2.2.3 Strukturelles Remodelling**

Zum strukturellen Remodelling kommt es, wenn Vorhofflimmern über Wochen oder Monate besteht.

Licht- und elektronenmikroskopisch können zelluläre Veränderungen festgestellt werden.

Die Zellen hypertrophieren, es kommt zur Anreicherung von Glykogen.

Die Mitochondrien variieren stark in Grösse und Form und die Struktur des sarkoplasmatischen Retikulums löst sich auf.

Auch die Zellkerne variieren in Form und Größe, teilweise können Myozyten mit mehr als einem Zellkern beobachtet werden.

Des Weiteren kommt es zur Vermehrung des Bindegewebes.

Durch diese Umbauvorgänge verlieren die Zellen ihre Funktionalität. Nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann diese langsam zurückgewonnen werden. Ob eine vollständige Wiederherstellung der früheren Kontraktionsfähigkeit möglich ist, ist noch nicht bewiesen [107].

### **1.2.2.4 Foci und deren anatomisches Korrelat**

Eine hohe Bedeutung bei der Initiierung von Vorhofflimmern kommt Muskelsträngen zu, die vom Vorhof spiralförmig in den proximalen Anteil der Pulmonalvenen ziehen. Hier liegt häufig der Ursprung ektooper Aktivität in einem oder mehreren Foci, welche durch ihre ektope Aktivität die Rhythmusstörung ist Gang setzen [34].

In einem nicht unerheblichen Teil finden sich auch Foci, welche die Induktion von Vorhofflimmern triggern und außerhalb der Pulmonalvenen liegen [90], zum Beispiel an anderen Stellen des rechten oder linken Atriums, im proximalen Anteil der Vena cava superior [109] oder im Bereich des Marshall-Bandes [39].

Myokardstränge in den Pulmonalvenen finden sich bei allen Menschen.

In der Regel ist der muskuläre Anteil der oberen Pulmonalvenen höher als der der unteren, und in den oberen Pulmonalvenen sind häufiger Foci lokalisiert [34].

Es besteht jedoch kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Muskulatur in den Pulmonalvenen und der Wahrscheinlichkeit, an Vorhofflimmern zu erkranken [14].

Die genauen elektrophysiologischen Vorgänge, also wie es zur Aktivierung der Foci kommt und dann die generalisierte Flimmeraktivität im Vorhof entsteht, sind

weitgehend noch unerforscht. In der Diskussion sind erhöhte Automatizität der Foci und Mikro-Reentries, die nur eine geringe Anzahl von Zellen betreffen [79].

### **1.2.3 Symptomatik**

Vorhofflimmern ist eine Erkrankung mit sehr unterschiedlicher Symptomatik, in seltenen Fällen tritt die Rhythmusstörung auch asymptomatisch auf und kann daher gelegentlich als Zufallsbefund in der Praxis diagnostiziert werden [68, 74].

Die Beschwerden entstehen überwiegend durch den Verlust der Vorhofkontraktion und die unterschiedlichen, häufig sehr hohen Kammerüberleitungsfrequenzen, wodurch das Herzzeitvolumen um bis zu 20 % verringert wird [74].

Die Symptome reichen von Palpitationen, Unruhe, Angst und Herzrasen über Dyspnoe, Schwindel, Angina pectoris bis zur kardialen Dekompensation.

### **1.2.4 Systemische Folgen**

Das Fehlen der atrialen Systole führt auch zu einer Veränderung der Hämodynamik. Das Herzzeitvolumen ist durch den geringeren diastolischen Bluteinstrom in den linken Ventrikel vermindert.

Auch die verminderte Füllungszeit des Ventrikels verstärkt diesen Effekt.

Insbesondere bei vorgeschädigtem Herzen kann längerfristig eine „Tachykardie induzierte Herzinsuffizienz“ [74] entstehen.

Durch Konversion zum Sinusrhythmus kann sich die Herzfunktion wieder normalisieren [108].

Der Verlust der Vorhofsystole führt innerhalb des Vorhofs zu turbulenten Strömungen und in bestimmten Bereichen auch zu herabgesetztem Blutfluss.

Dies ist vor allem der Fall im linken Herzhorn, dem Ort, wo am häufigsten Thromben bei Vorhofflimmerpatienten auftreten [73].

Diese Thromben können bei ihrer Loslösung die gefürchtete Komplikation des Vorhofflimmerns, die Thrombembolien verursachen. Am häufigsten, in 85% der Fälle, führen sie zu zerebralen Insulten, bei einem Risiko von 5%/Jahr [13, 17, 18, 74, 96]. Mehrheitlich betroffen sind das anteriore und mediale Stromgebiet mit insgesamt 48% [44].

Die zerebralen Insulte, die durch Vorhofflimmern ausgelöst werden, sind im Gegensatz zu solchen, die nicht mit Vorhofflimmern im Zusammenhang stehen, meist schwerwiegender. Sie führen häufiger zu Rezidiven und haben eine schlechtere

Prognose, wenn keine Sekundärprophylaxe mittels Antikoagulation durchgeführt wird [18, 44, 45].

### **1.3 Therapieprinzipien**

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns muss individuell abgewogen werden, wie der jeweilige Patient zu behandeln ist.

Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien hängen ab vom Alter des Patienten, den Grunderkrankungen, Risikofaktoren und Kontraindikationen.

#### **1.3.1 Pharmakologische Therapie**

In der pharmakologischen Therapie gibt es zwei unterschiedliche Therapiekonzepte: Zum einen die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus und zum anderen die reine Kontrolle der Kammerfrequenz ohne Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit Embolieprophylaxe.

##### **1.3.1.1 Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus**

Durch Wiederherstellung des Sinusrhythmus fühlen sich die Patienten häufig wohler, das Risiko thromboembolischer Ereignisse wird herabgesetzt und macht eine dauerhafte Antikoagulation unnötig [73], wenn das Vorhofflimmern nicht länger als 24 Stunden bestanden hat.

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten wird gesteigert und der maximale Sauerstoffverbrauch erhöht [31].

Durch die weitaus effektivere elektrische Kardioversion, auf die unter 1.3.2.1 eingegangen wird, ist die medikamentöse Wiederherstellung des Sinusrhythmus verdrängt worden.

Die Nebenwirkungen der Antiarrhythmika, die bis auf die Betablocker alle auch proarrhythmogene Effekte zeigen, sind wesentlich höher als bei einer elektrischen Kardioversion.

Amiodaron wird in schweren Fällen vor der elektrischen Kardioversion verabreicht, um die Wahrscheinlichkeit der Konversion zum Sinusrhythmus zu erhöhen [54, 67].

Medikamente zum Aufrechterhalten des Sinusrhythmus sind Betablocker, welche häufig bei jüngeren Patienten angewendet werden, sowie Amiodaron und Flecainid.

Letzteres darf jedoch aufgrund seiner proarrhythmogenen Wirkung nur bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung angewendet werden.



Auch eine Dauertherapie mit Cordarex kann durchgeführt werden, da unter Cordarex das Risiko eines Rezidivs von Vorhofflimmern deutlich herabgesetzt ist.

Jedoch sind die Nebenwirkungen dieser Therapie auf Haut, Schilddrüse, Hornhaut und Lunge beträchtlich, sodass sie nur indiziert ist, wenn alle anderen medikamentösen Maßnahmen erschöpft sind.

### **1.3.1.2 Kammerfrequenzkontrolle**

Um eine zu schnelle Überleitung der Erregung von den Vorhöfen auf die Kammern zu vermeiden, wird die Kammerfrequenz durch negativ dromotrope Substanzen reguliert. Angestrebt werden Werte zwischen 60 und 80/min in Ruhe und nicht über 100/min bei mäßiger Belastung [61].

Bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III oder IV kann Digoxin eingesetzt werden [73].

Dieses Medikament ist jedoch bei paroxysmalem Vorhofflimmern nicht empfehlenswert, da es die atriale Refraktärzeit verkürzt und somit das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt [76].

Bei Patienten mit geringgradiger oder ohne Herzinsuffizienz sind Betablocker zu bevorzugen, da sie auch einen stärkeren Effekt bei der Frequenzsenkung unter Belastung aufweisen [83].

Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern können durch Diltiazem oder Verapamil schnell und effektiv behandelt werden [9, 25].

Auch die dauerhafte Anwendung von Amiodaron verringert die Herzfrequenz und senkt die Belastung des linken Ventrikels bei Patienten mit gestörter Ventrikelfunktion [22].

### **1.3.1.3 Embolieprophylaxe**

Das hohe Risiko thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmerpatienten, deren Rhythmusstörung seit mehr als 24 Stunden anhält, macht eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung in Bezug auf eine Antikoagulationsbehandlung obligat.

Patienten, die ein hohes oder mittleres Embolierisiko haben, sollten mit Kumarinderivaten behandelt werden, sodass ihre INR zwischen 2,0 und 3,0 beträgt [23, 5].

Ohne Antikoagulation beträgt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden 5% pro Jahr.

Bei jüngeren Patienten ohne kardiale Grunderkrankung und ohne Risikofaktoren oder bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, das selten auftritt und weniger als 12 Stunden anhält, ist das Risiko eines Schlaganfalls nur geringgradig erhöht.

Daher reicht bei diesen Patienten eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure aus, in einzelnen Fällen kann es auch gerechtfertigt sein, keine Primärprävention durchzuführen [101].

Thromben können sich im linken Vorhof bereits innerhalb weniger Stunden bilden [102]. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Kardioversion geplant ist, eine transoesophagiale Echokardiographie zum Ausschluss thrombogenen Materials durchgeführt werden.

Diese Methode ist mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 99% sehr sicher [49].

Werden keine Thromben festgestellt, kann die elektrische Kardioversion durchgeführt werden.

Falls Thromben nachgewiesen werden, muss erst für mindestens drei Wochen konsequent bis zu einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 antikoaguliert werden, bevor nach erneutem Ausschluss von Thromben durch das TEE die Kardioversion durchgeführt werden kann.

Auch nach der Kardioversion muss die Antikoagulation dann für mindestens ein bis zwei Monate fortgeführt werden [7].

### **1.3.2 interventionelle Therapieoptionen**

Neben medikamentösen Therapieverfahren existieren auch unterschiedliche interventionelle Methoden.

Sie ermöglichen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus und stellen teilweise eine kurative Behandlungsmöglichkeit der Rhythmusstörung dar.

#### **1.3.2.1 Elektrische Kardioversion**

Eine Möglichkeit zum Unterbrechen der Arrhythmie ist die elektrische Kardioversion. Sie kann sowohl extern als auch intern beim sedierten Patienten über Katheter durchgeführt werden.

Es handelt sich um eine sichere, effektive Methode, die in bis zu 90% der Fälle den Sinusrhythmus wiederherstellt [36].

Bei der externen Kardioversion werden einer oder, falls erforderlich, mehrere R-Zacken synchrone Schocks mit einer Energie von 200 bis 360 Joule transthorakal abgegeben [57].

Bei der internen Kardioversion wird ein Katheter über die Leistenvene eingeführt und über den rechten Vorhof bis in die Pulmonalarterie gelegt.

An diesem Katheter befinden sich zwei Elektroden, wovon eine an der lateralen Wand des rechten Vorhofs und die andere in der Pulmonalarterie liegt.

Unter Sedierung werden niedrigenergetische Schocks abgegeben.

Die Wiederherstellung der Sinusrhythmus gelingt bei bis zu 90% der Patienten, bei denen die externe Kardioversion erfolglos war [89].

### **1.3.2.2 Operative Verfahren**

Der erste Ansatz einer kurativen Behandlungsstrategie war die Entwicklung der MAZE-Operation.

Dabei wird der Vorhof in Segmente zerteilt, die dann durch Nähte wieder zusammengefügt werden.

Dabei entstehen Narben, die als Leitungsblockade fungieren.

Die Bildung kreisender Erregungen wird dadurch unterbunden [70].

Die elektrische Verbindung zwischen Sinusknoten und AV-Knoten bildet einen Korridor, um die normale Erregungsleitung vom Vorhof auf die Kammer zu gewährleisten [19].

Da es sich um eine Operation am offenen Herzen handelt, wird die MAZE-Prozedur in der überwiegenden Anzahl der Fälle nur durchgeführt, wenn sie in Verbindung mit einem notwendigen Herzklappenersatz oder einer Bypass-Operation steht.

Die Erfolgsrate liegt bei etwa 75% nach 2-3 Jahren bei einer Operationsmortalität unter 1% [85].

Die Lebensqualität der so behandelten Patienten entspricht derjenigen der Normalbevölkerung [60], obwohl die Compliance des linken Atriums und die linksatriale Kontraktion keine normalen Werte erreichen [73].

Derzeit wird an Weiterentwicklungen der MAZE-Operation gearbeitet.

Die Leitungsblockaden werden dabei durch Ablationskatheter mittels Radiofrequenz oder Kryoenergie erzeugt, um die Zahl der Inzisionen zu reduzieren.

### **1.3.2.3 AV-Knoten-Ablation und Modulation**

Die AV-Knoten-Ablation oder Modulation ist eine Therapieoption, die sehr selten zur Anwendung kommt, und nur bei Patienten durchgeführt wird, bei denen alle anderen Therapieverfahren versagt haben.

Dabei wird mittels eines intrakardialen Ablationskatheters hochfrequenter Wechselstrom abgegeben, der die elektrische Leitfähigkeit des AV-Knotens deutlich reduziert oder ganz aufhebt.

Durch die vollständige oder partielle Unterbrechung der Leitungsbahnen vom Vorhof auf die Kammer und die Implantation eines Schrittmachers werden regelmäßige Kammererregungen ermöglicht.

Dies verbessert die Hämodynamik und die Symptomatik der Patienten [12, 21].

Die Flimmeraktivität im Vorhof bleibt jedoch bestehen, somit auch weiterhin das Risiko eines Schlaganfalls.

### **1.3.2.4 Vorhofflimmerablation**

Bei der Vorhofflimmerablation werden die Katheter über die Leistenvene in den rechten Herzvorhof geführt, durch transeptale Punktion gelangt man in das linke Atrium. Derzeit werden zwei unterschiedliche Verfahren zur Ablation des Vorhofflimmerns angewendet: die Pulmonalvenenisolation nach Haisaguerre [42] und die zirkumferentielle Ablation nach Pappone [71, 72].

Bei der Pulmonalvenenisolation nach Haissaguerre wird mit einem kreisförmigen Mapping-Katheter (Lasso-Katheter TM, Biosense Webster, Brüssel, Belgien) am Ostium der jeweiligen Pulmonalvene das Auftreten von Pulmonalvenenpotentialen gemessen.

Mit Hilfe eines Ablationskatheters werden dann proximal des Mapping-Katheters im Bereich der ersten Millimeter außerhalb der Pulmonalvene Radiofrequenzwellen abgegeben, die die Pulmonalvene elektrisch vom übrigen Atrium isolieren.

Eine Weiterleitung ektooper Aktivität aus den Pulmonalvenen in den Vorhof ist somit nicht mehr möglich.

Meist müssen mindestens zwei Bereiche des Ostiums auf diese Weise isoliert werden, die Länge der Läsion beträgt in 80% der Fälle nicht mehr als 50% des Pulmonalvenenumfangs [42].

Bei der zirkumferentiellen Ablation nach Pappone wird unter Zuhilfenahme eines 3D-Mappingsystems (Carto TM, Biosense Webster, Brüssel, Belgien) mittels

durchgehender, linearer Läsionen entlang der Pulmonalvenenostien eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom übrigen Atrium erzielt.

Die Ablationslinien werden kreisförmig um jeweils eine obere und untere Pulmonalvene in einer Entfernung von 5mm proximal des Ostiums der Pulmonalvenen angebracht [72].

Durch eine horizontale Linie werden die oberen und unteren Pulmonalvenen elektrisch voneinander isoliert.

Nach wie vor ist die Vorhofflimmerablation Gegenstand intensiver Forschung.

Mit unserer Studie wollen wir einen Beitrag dazu leisten, dass durch besseres Verständnis der Mechanismen, die zu Beginn der Arrhythmie auftreten, spezifische Behandlungsstrategien entwickelt werden können.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Studienpopulation besteht aus 26 Patienten. Davon sind 22 Männer (84,6%) und 4 Frauen (15,4%).

Bei 22 Patienten bestand paroxysmales und bei 4 Patienten persistierendes Vorhofflimmern.

Alle Untersuchungen sowie die Voruntersuchungen und die Nachbetreuung fanden am Deutschen Herzzentrum München im Rahmen eines stationären Aufenthalts beziehungsweise ambulanter Kontrolluntersuchungen statt.

#### **2.1.1 Aufklärung und Einverständniserklärung**

Alle Patienten wurden vor der elektrophysiologischen Untersuchung ausführlich über die zu erwartenden Erfolgsaussichten und die möglichen Risiken des Eingriffs aufgeklärt.

Die therapeutischen Alternativen wurden den Patienten erläutert.

Die Aufklärung erfolgte mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff, um den Patienten die Möglichkeit zu Rückfragen und eigener Meinungsbildung zu geben.

Sie gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten hatten dokumentiertes Vorhofflimmern und wurden bisher erfolglos mit mindestens zwei unterschiedlichen Antiarrhythmika behandelt.

Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie unter Vorhofflimmern stark symptomatisch waren und die Rhythmusstörung zu starker Beeinträchtigung ihrer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität geführt hat.

Das Vorliegen einer euthyreoten Stoffwechsellage war obligat.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von permanentem Vorhofflimmern sowie der echokardiographische Nachweis intrakardialer Thromben.

Patienten, die in den letzten drei Monaten eine zentrale oder periphere Embolie erlitten hatten, konnten ebenfalls nicht eingeschlossen werden.

Auch eine schwere Allgemeinerkrankung mit schlechtem Allgemeinzustand, Imbalancen der Serumelektrolyte und Beschwerden, die längeres, ruhiges Liegen unmöglich machen, galten als Kontraindikation.

### **2.1.3 Vorbereitung**

#### **2.1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

An erster Stelle der Vorbereitung für die Untersuchung stand eine ausführliche körperliche Untersuchung der Patienten sowie eine eingehende Anamnese.

Dabei wurde besonderen Wert auf die Dauer und Symptomatik der Vorhofflimmerepisoden, das erstmalige Auftreten der Rhythmsstörung, die bisherige medikamentöse Therapie, die erfolgte Antikoagulation und eventuell vorangegangene Kardioversionen gelegt.

#### **2.1.3.2 Apparative Diagnostik**

Bei allen Patienten wurden die folgenden Untersuchungen zur Validierung der Rhythmusstörung und zum Ausschluss von Kontraindikationen gegen den Eingriff durchgeführt:

- 12-Kanal-Oberflächen-EKG
- 24-Stunden-Langzeit-EKG
- 7-Tage-Langzeit-EKG
- Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen
- Echokardiographie
- Transoesophageales Echokardiogramm zum Ausschluss intraatrialer Thromben und
- Blutentnahme zur Routinediagnostik (Serumelektrolyte, Gerinnungsparameter, Schilddrüsendiagnostik u.a.)

Falls aufgrund eines klinischen Verdachts die Notwendigkeit bestand, wurden weitere Untersuchungen wie Belastungs-EKG, Lungenfunktionsprüfung, weiterführende Schilddrüsendiagnostik und Herzkatheteruntersuchungen zur Verifizierung bzw. Therapie von Koronarstenosen sowie zur Beurteilung der kardialen Funktion und Hämodynamik durchgeführt.

#### **2.1.3.3 Antikoagulation und weitere Medikation**

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme seit mehr als 48 Stunden oder seit einem unbestimmten Zeitraum Vorhofflimmern hatten, war die Voraussetzung

zur Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchung eine seit mindestens vier Wochen effektive orale Antikoagulation mit Marcumar mit einer INR im therapeutischen Bereich von 2,0-3,0.

Zwei Tage vor dem Eingriff wurde die orale Antikoagulation abgesetzt.

Die weitere Antikoagulation erfolgte mit Heparin in PTT-wirksamer Dosierung. Nach erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung und Ablation des Vorhofflimmerns wurde eine erneute Antikoagulation mit Marcumar für mindestens drei Monate durchgeführt.

Alle Antiarrhythmika wurden mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten vor dem Eingriff abgesetzt, um eine Supprimierung der fokalen elektrischen Aktivität zu vermeiden.

#### **2.1.3.4 Sedierung und Analgesie**

Vor Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung erhielt ein Teil der Patienten 5 mg Diazepam per os.

Zur allgemeinen Sedierung während des Eingriffs wurde neben Diazepam auch Midazolam in Einzeldosierungen von 1mg intravenös eingesetzt.

Eine medikamentöse Kurznarkose mit Etomidate wurde bei erforderlicher Kardioversion durchgeführt.

Als Analgetikum während der Ablation wurde Fentanyl verwendet und zur Kupierung der emetischen Wirkung Metoclopramid.

Die Dosierung und Gesamtmenge der Medikamente wurde individuell auf die Bedürfnisse der Patienten angepasst.

## **2.2 Technik und Durchführung**

### **2.2.1 Ensite-System**

Das Ensite 3000 System (Endocardial Solutions Incorporation, St. Paul, MN, USA) ermöglicht die simultane, räumliche Darstellung der elektrischen Aktivität.

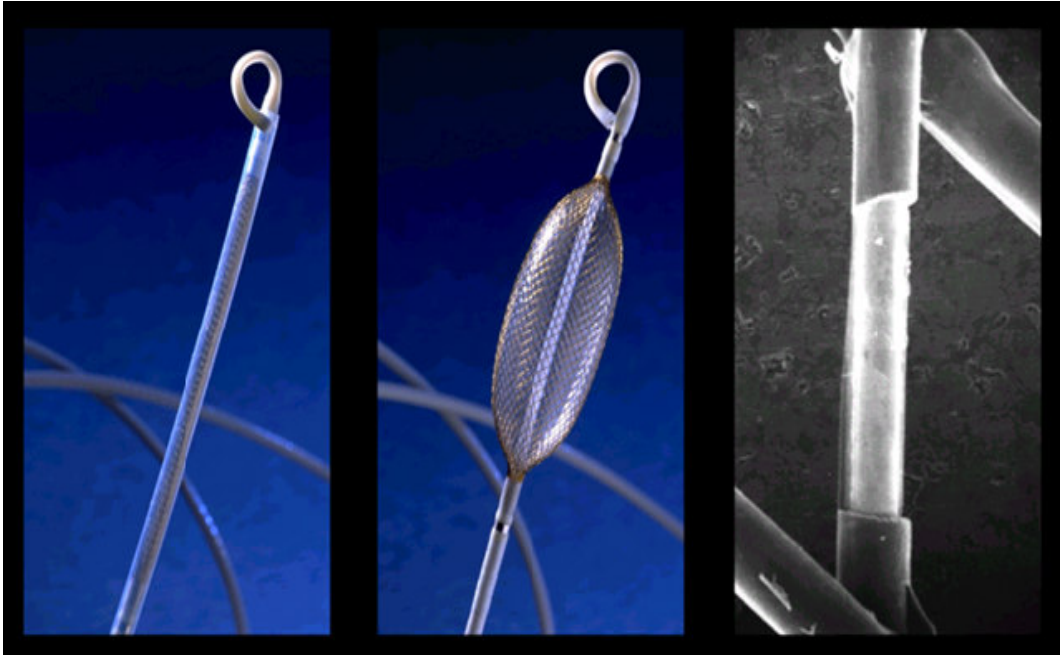
Es besteht aus einem 8,5F Non-contact Mappingkatheter, einem Verstärkersystem und einer Silicon-Graphics-Workstation mit speziellen Software Programmen.

Der Non-contact Mappingkatheter besitzt an seiner Spitze ein Drahtgeflecht.

Dieses kann durch das Auffüllen eines innenliegenden Ballons mit 7,5 ml Kochsalzlösung kugelförmig aufgespreizt werden [93].

Jeder Draht ist an einer Stelle für wenige Millimeter nicht isoliert und stellt damit eine der insgesamt 64 unipolaren Elektroden dar [88].





**Abbildung 1:** Links ist der Non-contact Mappingkatheter mit außenliegender Schutzhülle abgebildet, die nach Einbringen in die Schleuse zurückgezogen wird. Im mittleren Bild ist der innerhalb des Drahtgeflechts liegende Ballon mit 7,5 ml Kochsalz und Kontrastmittel gefüllt. Im rechten Bild ist eine Vergrößerung des Drahtgeflechts zu sehen. Der nicht isolierte Bereich des Drahtes stellt eine der 64 Elektroden dar.

### 2.2.1.1 Non-contact Mapping

Es werden unipolare „Farfield“-Signale aufgezeichnet.

Diese Rohdaten werden an das Verstärkersystem weitergegeben.

Die Sampling Rate beträgt dabei 1,2 kHz und die Daten werden mit Bandpass-Filtern im Frequenzbereich zwischen 0,1 und 300 Hz bearbeitet.

Der Verstärker verfügt zusätzlich noch über 16 Kanäle für Kontaktkatheter und 12 Kanäle für das Oberflächen-EKG [88].

Eine Ringelektrode, die sich 20 cm proximal am Mappingkatheter befindet, stellt für alle aufgezeichneten unipolaren Elektrogramme die Referenz dar.

Die Daten werden in der Workstation gespeichert.

Mit dieser Methode ist die Berechnung von mehr als 3300 simultanen Elektrogrammen möglich.

Mathematische Grundlage für die Messung und Berechnung dieser Fernfeldpotentiale ist die Gleichung von Laplace, die hier in inverser Form Anwendung findet und zusammen mit der Boundary-Element-Methode die zugrundeliegende Mathematik des Non-contact Mappings darstellt.

Somit kann die elektrische Landkarte (Map) der jeweiligen Herzhöhle in der 3D-rekonstruierten Geometrie wiedergegeben werden, und zwar simultan an jedem beliebigen Punkt und zu jeder beliebigen Zeit.

#### **2.2.1.2 Rekonstruktion der Anatomie und Katheterlokalisierung**

Die Anatomie der jeweiligen Herzkammer wird durch Bewegen und Abtasten der endokardialen Oberfläche mit einem steuerbaren Ablationskatheter erfasst.

Aus den dabei kontinuierlich gewonnenen Daten rekonstruiert das System eine 3D-Herzkammer-Geometrie.

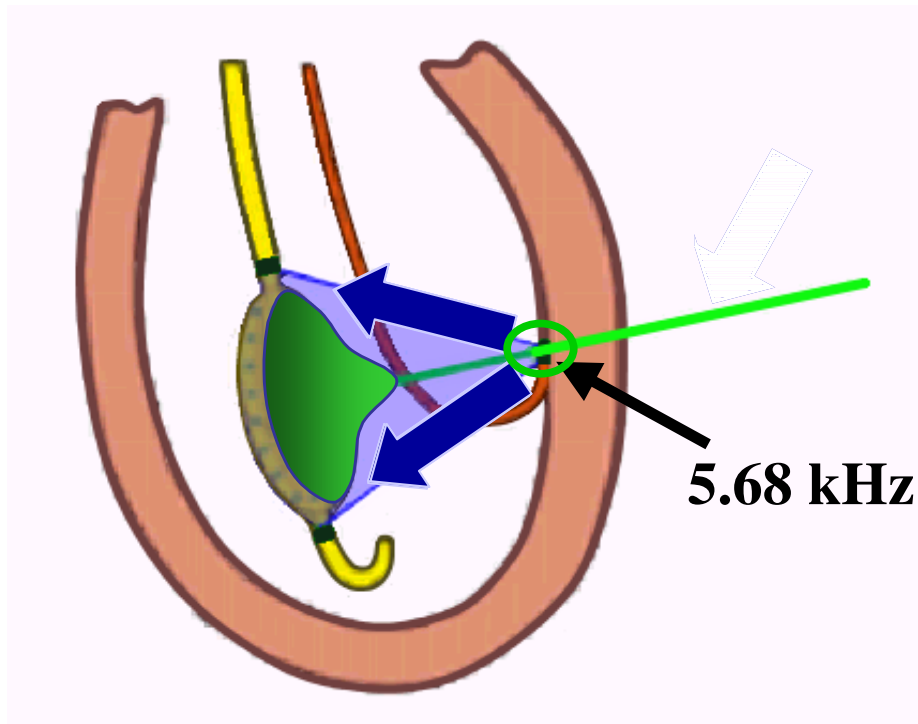
Die Erfassung der Geometrie hängt von deren Komplexität ab, die dafür benötigte Zeit beträgt in der Regel zwischen 5 und 15 Minuten [93].

Die größte Mapping-Genauigkeit besteht in einer Entfernung von bis zu 34 mm um die Katheter-Referenzelektrode [88].

Die Lokalisierung des Ablationskatheters wird durch das Aussenden eines 5,68 kHz Signals (Locator Signal) über die Ablationskatheterspitze ermöglicht.

Je nach Lokalisation des Katheters, also Entfernung von den Elektroden des Drahtgeflechts, entstehen Spannungsänderungen.

Diese werden in der Workstation verarbeitet und die Position des Katheters errechnet. Das Locator Signal kann auf jeden verwendeten Katheter und jede Elektrode gelegt werden, und somit die jeweilige Position im virtuellen Modell anzeigen.



**Abbildung 2:** Von der Spitze des Ablationskatheters wird ein 5,68 kHz Locator Signal ausgesandt. Abhängig von der Entfernung der Katheterspitze zu den Elektroden des Non-contact Mappingkatheters werden von diesem Spannungsänderungen registriert. Daraus wird in der Workstation die jeweilige Position des Ablationskatheters errechnet.

Ein großer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass das System die simultane Datenerfassung der gesamten atrialen elektrischen Aktivität ermöglicht.

Bei anderen Systemen ist die Datenerfassung nur sequentiell möglich, das heißt, die elektrischen Signale werden Punkt für Punkt nacheinander erfasst.

Aufgrund dieses Vorteils kann die Depolarisation einer einzelnen Herzaktion bis zu ihrem Ursprungsort zurückverfolgt werden [94].

Somit ist auch die Analyse einzelner Extrasystolen, nicht anhaltender Rhythmusstörungen und pathophysiologischer Erregungsabläufe möglich [93, 94].

## 2.2.2 Elektrophysiologische Untersuchung

### 2.2.2.1 Kathetersetting

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung werden Katheter über die Leiste des Patienten zum Herzen geführt.

Dazu werden die links- und rechtsseitigen Leistenvenen punktiert.

Über diese gelangen die Katheter bis in den rechten Herzvorhof.

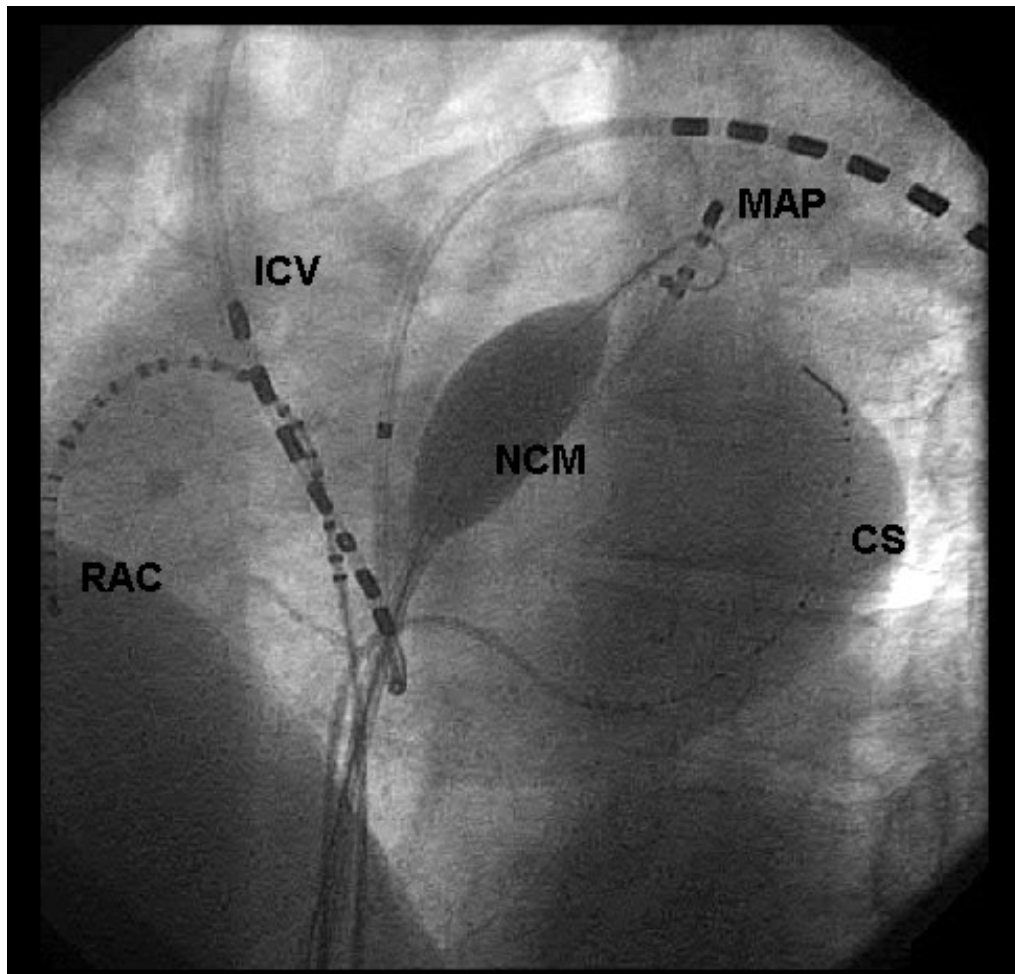
Durch Punktion des Vorhofseptums oder über ein offenes Foramen ovale erreicht man den linken Vorhof [93].

Über Schleusen und entlang der Führungsdrähte werden über eine Punktionsstelle der Non-contact Mappingkatheter und über eine zweite der Ablationskatheter in den linken Vorhof geführt.

Ein stabile Position erhält der Ballon des Non-contact Mappingkatheters, indem er über einen Draht fixiert wird, der sich in der linken oberen Pulmonalvene befindet.

Um Arrhythmien, die nicht selbstterminierend sind, während der elektrophysiologischen Untersuchung beenden zu können, wird ein Katheter für die interne Kardioversion ebenfalls über eine Leistenvene zum Herzen geführt, mit den Elektroden im linken Ast der Pulmonalarterie und an der lateralen Wand des rechten Vorhofs.

Zur Anwendung kommt Single-Lead System (Alert, EPMedSystems, West Berlin, NJ, USA). Alle Vorgängen werden über ein Durchleuchtungsgerät visualisiert, siehe Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Darstellung des Kathetersettings bei der elektrophysiologischen Untersuchung mittels Non-contact Mapping.

NCM: Non-contact Mapping Katheter, der über einen Draht in der linken oberen Pulmonalvene stabilisiert wird.

MAP: Mapping Katheter

CS: Coronarsinus Katheter

ICV: Katheter zur internen Kardioversion

RAC: Katheter im rechten Vorhof, ebenfalls zur internen Kardioversion

#### 2.2.2.2 Durchführung

Nach Einführen der Katheter und transseptaler Punktion wird die Antikoagulation eingeleitet.

Zu Beginn steht eine intravenöse Bolusapplikation von 7500 IU Heparin.

Mittels Heparinperfusor wird die activated clotting time (ACT) während der Prozedur über 300 s gehalten [92].

Die ACT wird im Abstand von 30 Minuten kontrolliert, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen möglichst gering zu halten.

Durch das Abtasten der Kontur des linken Vorhofs erfolgt die Erstellung von dessen Anatomie.

Die dreidimensionale Anatomie der Herzhöhle wird rekonstruiert und der oder die Ursprünge der Rhythmusstörung analysiert.

Sobald die Ursprungsorte der Arrhythmie identifiziert sind, werden diese durch Abgabe von Radiofrequenzenergie elektrisch isoliert.

### **2.2.3 Mapping der AF-Onsetmechanismen und ektope atriale Aktivität**

Für unsere Studie wurden nur Vorhofflimmerepisoden analysiert, die länger als 30s andauerten.

Wenn bei einem Patienten kaum ektope Aktivität während der elektrophysiologischen Untersuchung auftrat, wurde die Rhythmusstörung oder einzelne Extrasystolen durch Stimulationsmanöver oder Orciprenalin-Infusion provoziert.

Dauerten die Vorhofflimmerepisoden länger als 15 Minuten an, wurde eine interne Kardioversion durchgeführt.

Anhand der rekonstruierten Isopotential-Maps führten wir unsere Analysen durch. Zur Charakterisierung der Onsets wurden bei jeder Vorhofflimmerepisode so viele Zykluslängen abgemessen, bis kein scharfes Vorhofpotential mehr zu erkennen war, höchstens jedoch die ersten zehn Zykluslängen nach der auslösenden Extrasystole. Die Aktivität wurde als disorganisiert bezeichnet, wenn die Elektrogramme multiple Spitzenpotentiale von unterschiedlicher Amplitude aufzeigten, die nicht durch eine isoelektrische Linie voneinander getrennt waren.

Gemessen wurde an der Stelle, an der die Extrasystole, die die Episode initiiert hatte ihren Ursprung hatte, und an fünf weiteren, vorher festgelegten Stellen im Vorhof.

Es waren dies die superiore, anteriore, posteriore, laterale und septale Wand des Vorhofs.

An jede dieser Wände wurden drei virtuelle Elektroden in gleichmäßigem Abstand platziert.

Anhand dieser virtuellen Elektroden wurden die Zykluslängen an den jeweiligen Stellen und die lokale Aktivität der Foci bestimmt.

An der Stelle, von der die auslösende Extrasystole ausgegangen war, wurde untersucht, ob dieser Focus nur einmal als Initiator oder mehrmals, eventuell zur Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung, aktiv war.

Bei Triggeraktivität, also weiterer Aktivität an der Stelle der APC, wurde analysiert, bei wie vielen Erregungszyklen der Focus aktiv war.

#### **2.2.4 Vorgehen bei der Analyse der Wellenfronten zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden**

Ein weiterer Punkt der Analyse war die Charakterisierung der Wellenfronten.

Die Entwicklung und Ausbreitung der Wellenfronten von ihrem Ursprung über den gesamten Vorhof wurde charakterisiert hinsichtlich ihrer Anzahl und der Entstehung kleiner Sekundärwellenfronten in Bezug auf den jeweiligen Flimmerzyklus, bei dem sie auftraten.

Beim Vorhandensein von mehr als drei Wellenfronten konnten diese und die Entwicklung ihrer Sekundärwellen nicht mehr genau differenziert werden. Dies wurde als multiple Aktivität definiert.

#### **2.2.5 Datenerhebung und Statistik**

Die Erfassung der untersuchungsspezifischen wie auch der allgemeinen klinischen und anamnestischen Daten der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (Excel, Microsoft Inc) vollzogen.

Die statische Auswertung wurde mit Excel und dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt.

Einzelergebnisse und Parameter werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

Ein zweiteiliger t-Test wurde angewandt, um Vergleiche der kontinuierlichen Variablen zwischen und innerhalb von Untergruppen anzustellen.

Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde die Varianzanalyse angewandt.

Als signifikant wurde ein p-Wert unter 0,05 angesehen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientendaten**

Die Studienpopulation bestand aus 26 Patienten, davon waren 22 männlich und 4 weiblich.

Bei 22 Patienten bestand paroxysmales, bei 4 persistierendes Vorhofflimmern.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind im Kapitel 2.1.2 ausführlich erläutert.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 53±9 (21 - 67) Jahre.

Der linksatriale Durchmesser betrug im Durchschnitt 41±6 mm.

Bei fünf Patienten (19%) war die linksventrikuläre Auswurfraction EF leicht reduziert.

Bei 13 Patienten (50%) lag eine arterielle Hypertonie vor.

Eine koronare Herzerkrankung war bei 4 Patienten (15%) diagnostiziert.

Bei zwei Patienten (7,7%) war eine Bypass-Operation durchgeführt worden.

Klappenfehler waren bei 3 Patienten (11,5%) festgestellt worden (AI<sup>°</sup>I, MI<sup>°</sup>I, AI<sup>°</sup>II).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand bei allen Patienten eine euthyreote Stoffwechsellage.

Alle Antiarrhythmika und herzwirksame Medikamente waren seit mindestens fünf Plasmahalbwertszeiten abgesetzt worden, um eine Beeinflussung der Potentiale durch Pharmaka auszuschließen.

#### **3.2 Ergebnisse der Ensite-Analyse**

##### **3.2.1 Lokalisation und Verteilung der Foci**

Insgesamt konnten bei den 26 Patienten 40 Foci unterschiedlicher Lokalisation als Ursprungsstellen ektopter atrialer Aktivität gefunden werden.

19 Patienten entwickelten anhaltendes Vorhofflimmern während der Untersuchung.

Getriggert wurden diese Episoden durch focale Aktivität von 28 unterschiedlichen Foci.

Bei sieben Patienten konnten nur Extrasystolen detektiert werden, die kein Vorhofflimmern auslösten.

Die focale Aktivität ging dabei von zwölf unterschiedlichen Foci aus.

Bei 15 Patienten bestand unifocale Aktivität, es konnte also nur ein einziger Focus im Verlauf der Untersuchung entdeckt werden.



Von diesen 15 Patienten lag bei 10 Patienten der Ursprung der Extrasystolen im Bereich der Pulmonalvenen, bei 5 Patienten außerhalb der Pulmonalvenen.

Bei 11 Personen wurde mehr als ein Focus gefunden.

Acht Patienten hatten zwei Foci, dies waren bei sechs Patienten zwei unterschiedliche Foci außerhalb der Pulmonalvenen, bei einem Patienten lagen zwei unterschiedliche Pulmonalvenenfoci vor und bei einem Patienten wurde ein pulmonaler sowie ein extrapulmonaler Focus festgestellt.

Drei Patienten hatten jeweils drei Foci unterschiedlicher Lokalisation.

Davon hatte ein Patient zwei Foci im Bereich der Pulmonalvenen und einen ausserhalb davon und zwei Patienten hatten einen pulmonalen und zwei extrapulmonale Foci.

Insgesamt wurden 65 Vorhofflimmerepisoden aufgezeichnet, die von 28 unterschiedlichen Foci im linken Atrium hervorgerufen wurden.

Dabei trat Vorhofflimmern bei 39 Episoden spontan auf, bei 26 Episoden kam es innerhalb von 30 s nach Kardioversion zum erneuten Auftreten von Vorhofflimmern.

### **3.2.2 Analyse der Zykluslänge zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden**

#### **3.2.2.1 Ergebnisse der Messungen der Zykluslängen**

Die Zykluslängen des Vorhofflimmerns wurden von der vorzeitigen, auslösenden atrialen Extrasystole bis zur Disorganisation oder maximal bis zur zehnten Vorhoferregung ausgemessen.

Insgesamt wurden für unsere Analyse 6050 Zykluslängen vermessen.

#### **3.2.2.2 Verteilung der unterschiedlichen Zykluslängen**

Die Verteilung der Zykluslängen zeigt insgesamt einen Gradienten mit längeren Zyklen im lateralen Bereich des linken Vorhofs und kürzeren Zyklen in den septalen Anteilen (194±41 ms versus 185±38 ms bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und 179±25 versus 175±24 ms bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, in beiden Gruppen war  $p < 0,0001$ ).

Die Feststellung, dass zu Beginn einer Vorhofflimmerepisode die Zykluslängen lateral länger sind als septal, gilt sowohl für Patienten mit intermittierendem als auch für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

Die genaue Gegenüberstellung der durchschnittlichen Zykluslängen in den unterschiedlichen Bereichen des Vorhofs bei Patienten mit intermittierendem und persistierendem Vorhofflimmern ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

<b>Region im LA</b>	<b>Paroxysmales AF</b>	<b>Peristierendes AF</b>
<b>Anteriore Wand</b>		
Antero-lateral	191+-43	180+-30
Mittig-anterior	189+-42	177+-23
Antero-septal	187+-41	174+-23
<b>Superiore Wand</b>		
Supero-lateral	191+-41	177+-24
Mittig-superior	190+-40	176+-24
Supero-septal	188+-40	176+-24
<b>Posteriore Wand</b>		
Postero-lateral	199+-43	177+-24
Mittig-posterior	198+-44	176+-24
Postero-septal	195+-46	176+-23
<b>Septale Wand</b>		
Antero-septal	185+-38	175+-24
Mittig-septal	186+-39	176+-25
Postero-septal	184+-40	174+-25
<b>Laterale Wand</b>		
Antero-lateral	188+-41	177+-22
Mittig-lateral	190+-41	177+-23
Postero-septal	185+-40	176+-23

**Tabelle 1:** Regionale Unterschiede der Zykluslängen in ms im Vorhofflimmern bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern zu Beginn der Vorhofflimmerepisode. Es fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Zykluslängen zwischen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.  $P < 0,05$

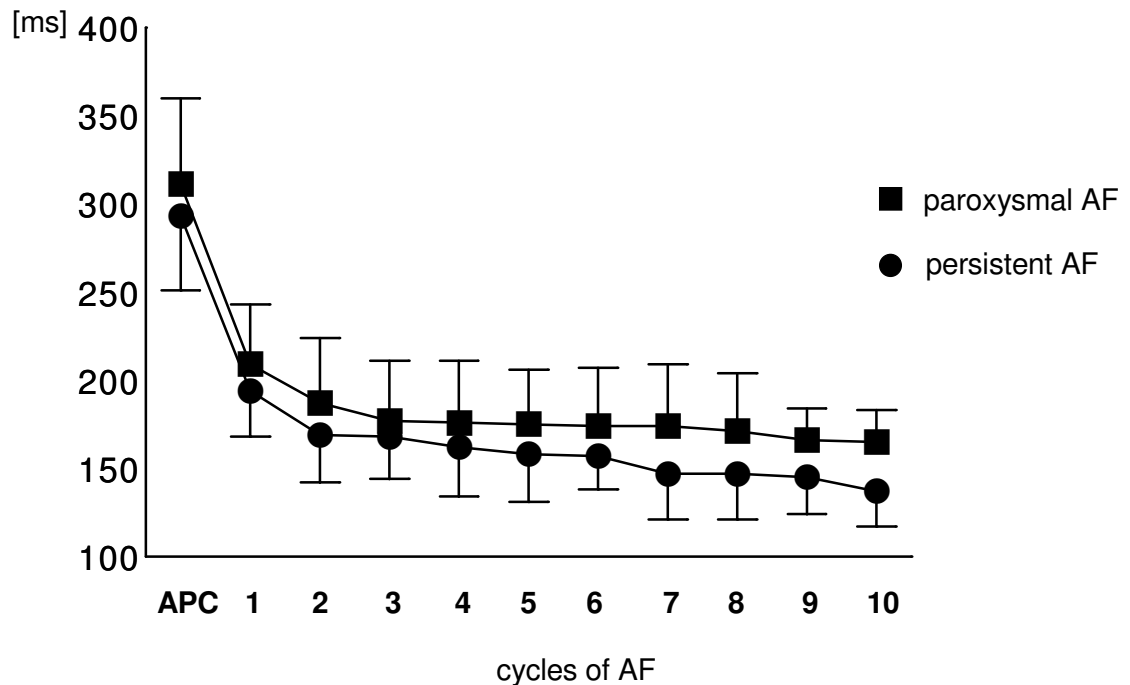
### 3.2.2.3 Veränderung der Zykluslänge im Verlauf der ersten zehn Zyklen einer AF-Episode

Die durchschnittliche Zykluslänge war bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern insgesamt um 11% kürzer als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Ein weiteres Ergebnis ist die graduelle Verkürzung der Zykluslänge zu Beginn einer Vorhofflimmerepisode, also zwischen der auslösenden Extrasystole und dem zehnten Vorhofflimmerzyklus.

Dieses Phänomen tritt sowohl bei Patienten mit paroxysmalem als auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern auf.

Jedoch geht bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die schrittweise Verkürzung der Zykluslänge von einem zum nächsten Zyklus wesentlich schneller vor sich und tritt früher auf als bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, siehe Abbildung 4.



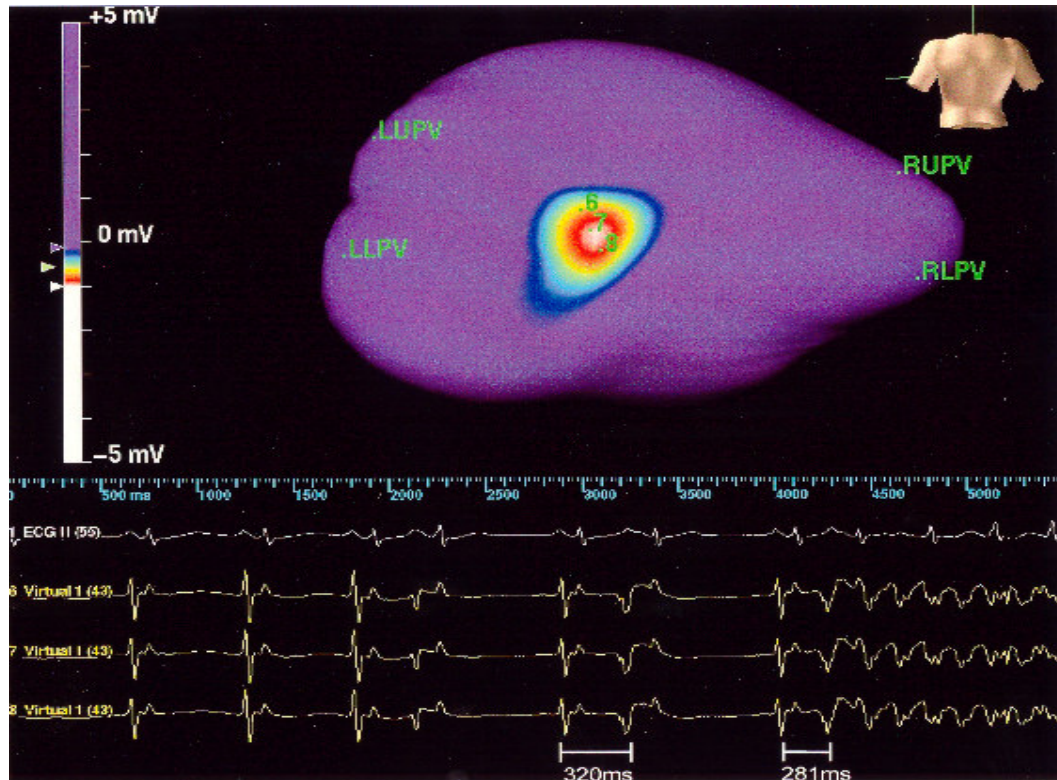
**Abbildung 4:** Zykluslängen zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden bei Patienten mit paroxysmalem (oberer Graph) und persistierendem (unterer Graph) Vorhofflimmern: Die Zykluslängen sind bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern von Anfang an kürzer. Die Zykluslänge verkürzt sich bei beiden Patientengruppen von der auslösenden Extrasystole bis zum zehnten Zyklus nach Beginn der Vorhofflimmerepisode zunehmend. Die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigen eine frühere und schnellere Abnahme der Länge der Vorhofflimmerzyklen verglichen mit den Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

#### 3.2.2.4 Vergleich der AF-auslösenden Extrasystolen mit nicht AF-auslösenden Extrasystolen

Ein weiterer Aspekt unserer Analyse bestand im Vergleich der Zykluslängen der Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösten, mit denjenigen Extrasystolen, die kein Vorhofflimmern auslösten.

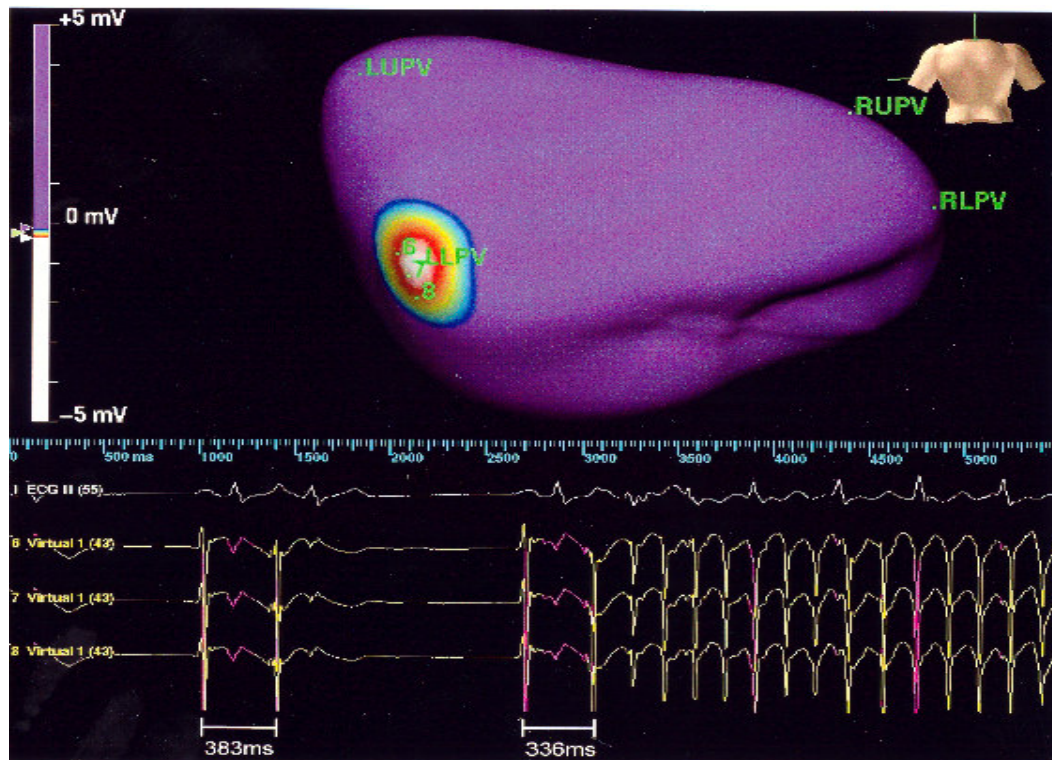
Das Ergebnis dieser Analyse ist, dass Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösen, signifikant kürzere Kopplungsintervalle aufweisen ( $300 \pm 41$  ms), als die Extrasystolen, die keine Rhythmusstörung induzieren ( $392 \pm 64$  ms,  $p < 0,001$ ).

Ein Beispiel für dieses Ergebnis zeigt Abbildung 5.



**Abbildung 5:** Ansicht des linken Vorhofs von dorsal. Ein Focus in der Mitte der posterioren Wand initiiert Vorhofflimmern. Das obere Elektrogramm entspricht der Ableitung II des Oberflächen-EKGs, die drei unteren Elektrogramme sind virtuelle Elektroden (6,7,8), die im Bereich des Focus platziert sind. Die ersten beiden Extrasystolen mit Kopplungsintervallen über 320 ms lösen kein Vorhofflimmern aus, die dritte Extrasystole mit einem Kopplungsintervall von 281 ms löst Vorhofflimmern mit schneller Degeneration aus.

Die Analyse der fokalen atrialen Aktivität ergab deutlich kürzere Zykluslängen beim Onset von Vorhofflimmerepisoden mit extrapulmonalem Ursprung im Vergleich zu Episoden, die durch einen Pulmnalvenenfocus induziert wurden ( $285 \pm 47$  ms versus  $311 \pm 33$  ms,  $p < 0,001$ ), siehe Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Beispiel eines Pulmonalvenenfocus in der linken unteren Pulmonalvene. Vorhofflimmern wird durch einen Focus in der linken unteren Pulmonalvene ausgelöst. Es sind die Oberflächen-EKG-Ableitung II und drei Ableitungen virtueller Elektroden aus dem Bereich der LLPV dargestellt. Die erste Extrasystole mit einem Kopplungsintervall von 383 ms löst keine Vorhofflimmern aus, die darauf folgende mit einem Kopplungsintervall von 336 ms löst die Rhythmusstörung aus.

### 3.2.3 Organisation der Wellenfronten

Bei der Analyse der räumlich-zeitlichen Entwicklung der Wellenfronten zu Beginn des Vorhofflimmerns zeigten sich in den unterschiedlichen Regionen des linken Vorhofs signifikante regionale Unterschiede, siehe Abbildung 7.

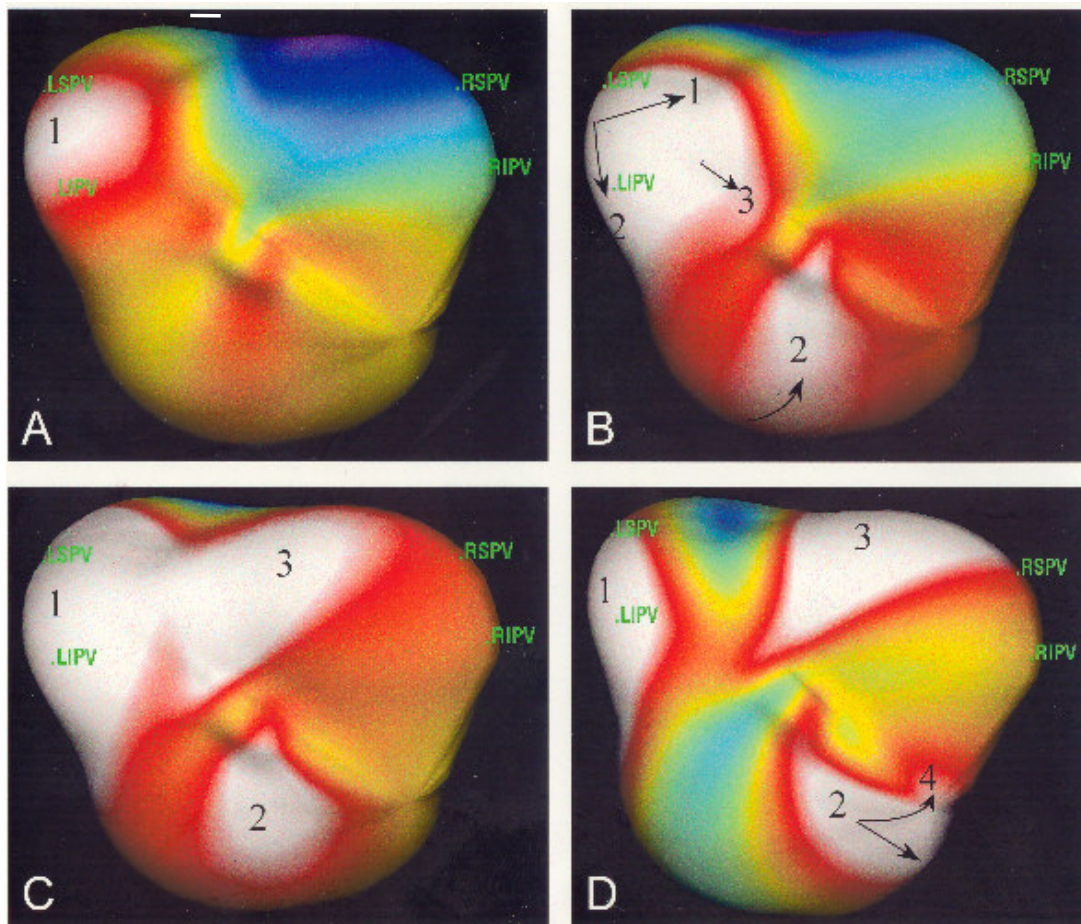
Nach dem Beginn der Vorhofflimmerepisode zeigt als erste Region im Vorhof die posteriore Wand eine Disorganisation der Flimmeraktivität, nämlich nach  $5,2 \pm 3,1$  Zyklen.

Es folgt die septale Wand mit  $6,0 \pm 3,0$  Zyklen, dann die laterale Wand mit  $6,8 \pm 3,0$  Zyklen, noch später folgt der superiore Anteil des Vorhofs mit  $7,0 \pm 2,8$  Zyklen und am längsten organisiert bleibt die Aktivität im Bereich der anterioren Wand, nämlich  $7,1 \pm 2,8$  Zyklen ( $p < 0,0001$ ).

Mit Ausnahme der anterioren Wand fand die Disorganisation der Aktivität in allen Bereichen des Vorhofs früher statt, wenn die auslösende Extrasystole nicht aus dem Bereich der Pulmonalvenen stammte.

Region im Vorhof	PV Ursprung	Extra-PV Ursprung
Anteriore Wand	6,9+-3,0	7,2+-2,8
Superiore Wand	7,4+-2,9	6,8+-2,7
Posteriore Wand	5,8+-3,1	4,7+-2,9
Laterale Wand	7,3+-3,1	6,4+-2,7
Septale Wand	6,8+-2,7	5,4+-3,0

**Tabelle 2:** Auftreten disorganisierter Vorhoffaktivität, gemessen als Anzahl der Zyklen nach Beginn des Vorhofflimmerns in unterschiedlichen Regionen des linken Vorhofs unter Berücksichtigung der Lokalisation des auslösenden Triggers.  $p < 0,05$



**Abbildung 7:** Entstehung multipler Wellenfronten zu Beginn einer Vorhofflimmerepisode. Die posteriore Wand des LA ist dargestellt. A: Die initiale Wellenfront nimmt ihren Ausgang von der ostealen Region der linken PV. B: Die Wellenfront teilt sich auf. Eine Teilwelle bewegt sich über die laterale Wand hin zum inferoposterioren Bereich, die zweite Teilwelle spaltet sich ab und bewegt sich in mediolateraler Richtung. C: Die zweite und dritte Welle bewegen sich weiter im inferoseptaler und posterosuperiorer Richtung. D: Von der zweiten Wellenfront spaltet sich eine vierte ab.

### 3.2.4 Persistierende Aktivität des Focus nach Beginn des Vorhofflimmerns

Bei 52 der 65 Vorhofflimmerepisoden (80%) war der Focus, der die Rhythmusstörung ausgelöst hatte, auch in den ersten Zyklen des Vorhofflimmerns wiederholt aktiv.

Diese Episoden wurden als durch fokale Aktivität aufrechterhaltene Episoden bezeichnet.

Bei 13 Vorhofflimmerepisoden, also in 20% der Fälle, konnte keine anhaltende Aktivität des Fokus beobachtet werden.

Bei den 80% der Vorhofflimmerepisoden, bei denen ein weiterhin aktiver Fokus detektiert worden war, hielt diese Aktivität für  $4,0 \pm 2,2$  Zyklen an.

Beim Vergleich der Episoden, die durch fokale Aktivität aufrechterhalten wurden mit denjenigen ohne fokale Aktivität stellten wir fest, dass die Anzahl der entstehenden Wellenfronten geringer ist, wenn der Fokus weiterhin aktiv ist ( $1,9 \pm 0,6$  versus  $2,3 \pm 2,3$  Wellenfronten,  $p < 0,05$ ).

Auch die Disorganisation der Aktivität im linken Vorhof findet bei Vorhofflimmerepisoden mit aktivem Focus später statt, als bei Episoden ohne weitere Focusaktivität, und zwar  $7,6 \pm 2,6$  Zyklen bei aktivem Focus und nur  $4,6 \pm 2,5$  Zyklen ohne aktiven Focus ( $p < 0,001$ ).

Die Entstehung von mehr als drei Wellenfronten vollzieht sich bei Episoden ohne Focusaktivität schneller ( $2,6 \pm 1,9$  Zyklen) als bei Vorhofflimmerepisoden mit aktivem Focus ( $4,3 \pm 1,7$  Zyklen nach der auslösenden Extrasystole,  $p < 0,005$ ).

## 4. Diskussion der Studienergebnisse

Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist eine der Herausforderungen in der Elektrophysiologie unserer Zeit.

Diese Studie konzentriert sich darauf, zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden die atriale ektopische Aktivität, das Verhalten von Wellenfronten und die Aktivierungssequenzen, also Verhalten der auslösenden Foci nach Beginn der jeweiligen Flimmerepisode, genau zu analysieren.

Dazu wurde ein dreidimensionales Non-contact Mappingsystem verwendet.

### 4.1 Regionale Unterschiede der Zykluslängen im linken Atrium

Diese Studie zeigt, dass signifikante Unterschiede in den einzelnen Bereichen des linken Vorhofs bezüglich des Verhaltens der Zykluslängen und des Organisationsgrads der elektrischen Aktivität zu Beginn des Vorhofflimmerns bestehen.

Der beobachtete Gradient der Zykluslängen von septal nach lateral spiegelt diese regionalen Unterschiede nach Beginn der Flimmeraktivität wider und stimmt mit den Ergebnissen anderer Mapping-Studien überein [20, 40, 51, 80].

In einer Mapping-Studie von Saksena an 17 Patienten [18] konnte beim Vergleich der ersten zehn Vorhofflimmerzyklen kein signifikanter Unterschied in den unterschiedlichen Regionen nachgewiesen werden.

Dies steht jedoch nicht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, da sich deren Studie auf den Vergleich zwischen rechtem und linkem Vorhof konzentrierte.

Die Mapping-Dichte war wesentlich geringer und die Einteilung in verschiedene Regionen unterschied sich stark von der systematischen Unterteilung dieser Studie. Jedoch wird die Vermutung erhärtet, dass dem linken Vorhof durch seine schnelle Erregungsleitung eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zukommt.

Jais et al. [40] arbeiteten mit einem anderen, dem Bard-System, einem Contact Mapping System mit deutlich geringerem Auflösungsvermögen.

Ausserdem teilten sie den linken Vorhof nur grob in drei Mapping-Bereiche (posterior, anterior und septal) ein.

Ein direkter Vergleich der Messdaten konnte somit nicht erfolgen.



Es zeigte sich aber in beiden Studien, dass an der septalen und der posterioren Wand des linken Vorhofs die Flimmeraktivität schneller und chaotischer ist als im anterioren Bereich.

Aufgrund anatomischer Studien [90] wissen wir, dass die Struktur der Hinterwand des linken Vorhofs sehr komplex ist.

Dies liegt mitunter an der Einmündung der vier Pulmonalvenen, sodass die Muskelfasern in vielerlei Richtungen angeordnet sind.

Des Weiteren unterscheidet sich auch die Dicke der Vorhofwand.

Im oberen Bereich liegen mehr Muskelfaserschichten übereinander als im unteren.

Diese hochkomplizierte, dreidimensionale Struktur des linken Vorhofs scheint begünstigend auf die Fragmentierung elektrischer Aktivität bei Vorhofflimmern zu wirken.

#### **4.2 Unterschiede der Zykluslängen bei persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern**

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Zykluslänge in den ersten zehn Schlägen nach Beginn der Flimmerepisode um 11% kürzer war als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Des Weiteren wurde entdeckt, dass parallel zu dieser Entwicklung auch die Disorganisation der Flimmeraktivität bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern schneller vor sich geht und sich früher multiple Wellenfronten entwickeln.

Diese Beobachtungen stimmen mit einer experimentellen Studie von Sih et al. überein [97].

Dabei wurde an Hundeherzen ein Anstieg des Disorganisationsgrades von 25% im Vergleich von chronischem zu paroxysmalem Vorhofflimmern festgestellt.

Die Abnahme der Zykluslängen und des Organisationsgrades bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern kann möglicherweise auf das elektrische und strukturelle Remodelling zurückgeführt werden, welches durch lang anhaltende Flimmeraktivität entsteht [112].

Diese Feststellungen können möglicherweise in gewissem Maße die frühen Rezidive und Schwierigkeiten erklären, die bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei

Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bestehen.

Des Weiteren wird durch die Refraktärzeitverkürzung die Stabilität der Rhythmusstörung verstärkt.

Die These, dass Vorhofflimmern eine fortschreitende Krankheit ist, die sich selbst aufrechterhält („Atrial fibrillation begets Atrial Fibrillation“), wird dadurch untermauert.

Das Verhalten der Zykluslängen und das Remodelling sind wahrscheinlich auch Gründe dafür, dass die Wiederherstellung und Beibehaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wesentlich schwieriger und die Häufigkeit der Flimmerrezidive höher ist als bei Patienten mit paroxysmalem oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern.

### **4.3 Charakterisierung der Initiierung von Vorhofflimmern**

Die Rolle von Extrasystolen bei der Auslösung von Vorhofflimmern wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht [20, 47, 51].

Keine dieser Untersuchungen wurde jedoch mit einem Mappingsystem durchgeführt, das über eine so hohe Mappingdichte wie das Ensite-System verfügt.

Dies ist die erste Studie, die ein hochauflösendes Non-contact Mappingsystem verwendet, um die atriale elektrische Aktivität zu Beginn der Vorhofflimmerepisoden zu untersuchen.

Unsere Daten zeigen, dass die Fähigkeit der supraventrikulären Extrasystolen Vorhofflimmern auszulösen von verschiedenen Faktoren abhängt.

Dazu gehören sowohl das Kopplungsintervall, mit dem die Extrasystole einfällt sowie die Lokalisation der ektopen Foci.

Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösen, haben in der Regel ein kürzeres Kopplungsintervall als diejenigen Extrasystolen, die kein Vorhofflimmern auslösen. Jedoch ist nicht nur das Kopplungsintervall der Extrasystole, sondern auch die Lokalisation der Foci ein wichtiger Faktor zur Einschätzung des Risikos der Auslösung von Vorhofflimmern.

Liegt nämlich der Focus im Bereich der Pulmonalvenen, so lösen auch Extrasystolen mit längeren Kopplungsintervallen die Rhythmusstörung aus als bei Initiierung von Vorhofflimmern in anderen Bereichen des Vorhofs.

Dies führt zu der Vermutung, dass Extrasystolen, die über Muskelverbindungen zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Atrium den Vorhof elektrisch erregen, eher dazu neigen Vorhofflimmern auszulösen als Extrasystolen, deren Ursprung und Erregungsausbreitung in anderen Bereichen des Vorhofs liegen.

Die Beobachtung, dass Extrasystolen mit kürzeren Kopplungsintervallen eher Vorhofflimmern auslösen als solche mit langen Kopplungsintervallen, wird auch von Saksena et al. [82] bestätigt.

Auch in dieser Studie lässt sich ein signifikanter Unterschied der Kopplungsintervalle von Vorhofflimmern auslösenden und nicht auslösenden Extrasystolen nachweisen.

Haissaguerre et al. stellten in einer Studie an 45 Patienten fest [34], dass die große Mehrheit von Vorhofflimmerepisoden durch Extrasystolen aus dem Bereich der Pulmonalvenen hervorgerufen wird.

Bei Patienten, die vorher noch nicht ablatiert worden waren, lokalisierten sie 94% aller atrialen Foci in den Pulmonalvenen.

Davon wurden 70% der Foci in den oberen Pulmonalvenen lokalisiert und 24% in den unteren.

Anscheinend hat das Myokard in diesem Bereich Eigenschaften, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Es kann sich dabei um erhöhte Automatizität und gehäuftes Auftreten von Micro-Reentries handeln.

#### **4.4 Bedeutung der Focusaktivität nach Beginn der Vorhofflimmerepisode**

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass durch die Aktivität des Focus in den ersten zehn Zyklen des Vorhofflimmerns eine relativ regelmäßige, organisierte atriale Aktivierung besteht.

Dieser im Vergleich zu persistierendem Vorhofflimmern relativ regelmäßige Rhythmus scheint über die focale Triggeraktivität aufrechterhalten zu werden.

Der regelmäßige Rhythmus zu Beginn einer Vorhofflimmerepisode kommt durch wiederholte Aktivität des Focus zustande.

Bei Flimmerepisoden ohne wiederholte focale Aktivität wurde eine schnellere Disorganisation der Wellenfronten beobachtet.

Es ist möglich, dass es sich besonders bei Patienten mit neu aufgetretenem paroxysmalem Vorhofflimmern bei der focalen Aktivität um einen Mechanismus

handelt, der in der Anfangsphase der Episode die Rhythmusstörung stabilisiert, damit sie sich nicht selbst terminiert.

Es bleibt zu untersuchen, ob bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Triggeraktivität signifikant häufiger auftritt als bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

Auch Saksena et al. [82] vermuten, dass möglicherweise unterschiedliche Mechanismen bei der Aufrechterhaltung und Initiierung von Vorhofflimmern existieren.

Außerdem stellten sie in ihrer Studie fest, dass es bei Patienten, die mehr als eine spontan auftretende Vorhofflimmerepisode hatten, wiederholt zur Aktivierung der Arrhythmie aus etwa dem gleichen Bereich des Vorhofs kommt.

Diese Reproduzierbarkeit der Genese von Vorhofflimmern lässt auch auf das Vorhandensein spezifischer Ursprungsorte der Arrhythmie schließen.

Die komplexe Anatomie der posterioren Wand des linken Vorhofs mit der Einmündung der Pulmonalvenen als häufiger Ursprung der Arrhythmie erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Vorhofflimmerablation.

#### **4.5 Folgerungen und Ausblick**

Diese Studie konzentrierte sich auf die Untersuchung der Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns in der Frühphase, unmittelbar nach der vorzeitigen, auslösenden Extrasystole.

Durch die Verwendung des Non-contact Mapping, mit der Möglichkeit der Visualisierung der globalen atrialen Aktivität war es möglich, die Aktivität der Foci zu analysieren.

Dadurch konnte die wichtige Rolle repetitiver ektopter Aktivität bei der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beschrieben werden.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit Studien von Haissaguerre et al. [34] und Jais et al. [41], die die Rolle der wiederholten focalen Aktivität zu Beginn des paroxysmalen Vorhofflimmerns beschrieben haben.

Bei 20% der Patienten scheint das Vorhofflimmern zu Beginn einer Episode jedoch durch andere Mechanismen stabilisiert zu werden.

Da in dieser Gruppe unorganisierte und komplexe elektrische Aktivität im Vorhof früher auftritt als bei anderen Patienten, vermuten wir, dass multiple Wellenfronten, die

frühzeitig nach der auslösenden Extrasystole auftreten, eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns spielen.

Die Tatsache, dass an der posterioren Wand des linken Vorhofs früher multiple Wellenfronten zu beobachten waren als in den anderen Bereichen, kann möglicherweise durch die komplexe Anatomie dieser Region erklärt werden [112].

Ob die Patienten, die schneller multiple Wellenfronten entwickeln, ein Patientenkollektiv widerspiegeln, bei dem die Erkrankung schon weiter fortgeschritten ist als bei Patienten mit wiederholter Fokusaktivität, konnte in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Studien.

## 5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung auf Vorhofebene.

In unserer Studie konzentrierten wir uns auf die Analyse des Beginns von Vorhofflimmerepisoden, um Erkenntnisse über die Mechanismen bei der Initiierung und Aufrechterhaltung und über das Verhalten entstehender Wellenfronten bei Vorhofflimmern zu gewinnen.

Somit wollen wir zur Aufklärung der pathophysiologischen Vorgänge in der Anfangsphase von Vorhofflimmerepisoden beitragen.

Mit Hilfe eines neuen, dreidimensionalen Mappingsystems, welches eine hochauflösende Darstellung der atrialen Aktivität ermöglicht, untersuchten wir während der elektrophysiologischen Untersuchung 26 Patienten (22 Männer, 4 Frauen) im Alter von 21 bis 67 Jahren.

Davon hatten 22 paroxysmales und 4 persistierendes Vorhofflimmern. Die Patienten waren im Durchschnitt 53±9 Jahre alt.

Es wurden 65 Episoden aus 28 unterschiedlichen Foci analysiert.

Es zeigte sich, dass im lateralen Bereich des Vorhofs längere Flimmerzyklen vorherrschen als im septalen Anteil.

Bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war die Zykluslänge durchschnittlich um 11% kürzer als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Im Verlauf der ersten zehn Zyklen stellten wir eine kontinuierliche Verkürzung der Zykluslängen fest, die bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern schneller stattfand als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

In 80% der untersuchten Vorhofflimmerepisoden zeigte sich, dass der Focus, der die Rhythmusstörung auslöste, auch während der darauf folgenden Zyklen aktiv war und ihm somit eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung während der Anfangsphase zukommt.

Diese Episoden verliefen organisierter als diejenigen ohne focale Aktivität und es kam zur Ausbildung von weniger Wellenfronten.

In den übrigen 20% der Episoden, bei denen keine focale Aktivität festzustellen war, scheint die Rhythmusstörung durch andere Mechanismen aufrechterhalten zu werden. Insgesamt nahm das Maß an Organisation, welches durch die Dauer bis zur Entstehung von mehr als drei Wellenfronten nach Beginn einer Vorhofflimmerepisode festgelegt

wurde, von der anterioren über die superiore zur septalen und zuletzt zur posterioren Wand des linken Atrium, wo die Rhythmusstörung am schnellsten degenerierte, ab. Hinsichtlich der Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösen, stellten wir fest, dass sie kürzere Kopplungsintervalle aufweisen, als diejenigen, die keine Rhythmusstörung auslösen.

Stammen die Extrasystolen jedoch aus dem Bereich der Pulmonalvenen, können sie längere Kopplungsintervalle zeigen, was durch die besondere Vulnerabilität der Ostien der Pulmonalvenen bedingt sein kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, Smeets JLRM, Penn O, Kirchhof CJHJ: Pathophysiology of atrial fibrillation. In: „Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.” Zipes DP, Jalife J Philadelphia: WB Saunders, 1990, 548-559
2. Aliot E, Denjoy I: for the flecainide atrial fibrillation french study group. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. Am J Cardiol 77 (1996) 66A-71A
3. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 154 (1994) 1449-1457
4. The Stroke Prevention in atrial fibrillation investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. Ann Intern Med 16 (1992), 1-5,
5. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 154 (1994) 1449-1457
6. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. Arch Intern Med 158 (1998) 1316-1320
7. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG: Role prophylactic anticoagulation of direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 19 (1992) 851-855
8. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C: Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. Circulation 89 (1994) 2509-2513
9. Blackshear JL, Stambler BS, Strauss WE: Control of heart rate during transition from intravenous to oral diltiazem in atrial fibrillation or flutter. Am J Cardiol 78 (1996) 1246-1250
10. Botto GL, Bonini W, Broffoni T: Modulation of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: randomized, crossover study of the effects of slow-release formulations of gallopamil, diltiazem or verapamil. Clin Cardiol 21 (1998) 837-840
11. Bosch RF, Nattel S: Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. Cardiovasc Res 54 (2002) 259-269



12. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L: Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 98 (1998) 953-960
13. Cabin SC, Clubb KS, Hall C, Perlmutter TA, Feinstein AR: Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 65 (1990) 1112-1116
14. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100 (1999) 1879-1886
15. Chimienti M, Cullen MT Jr, Casadei G: For the flecainide and propafenone italian study (FAPIS) group. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 16 (1995) 1943-1951
16. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Sing BN: Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 76 (1995) 47-50
17. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, Franchini M, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L: Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 17 (1996) 1381-1389
18. Corbalan R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chavez A: Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 124 (1992) 149-153
19. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG: Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 56 (1993) 814-823
20. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB: The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (1991) 406-426
21. Daoud EG, Weiss R, Bahu M: Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 78 (1996) 1433-1436

22. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Sing SN for the department of veteran affairs CHF-STAT investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 98 (1998) 2574-2590
23. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack of minor stroke. *Lancet* 342 (1993) 1255-1262
24. El Sherif N, Hope RR, Scherlag B, Lazzara R: Reentrant arrhythmias in the late myocardial infarction period. 2. Patterns of initiation and termination. *Circulation* 55 (1977) 702-712
25. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM: A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hours-heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 18 (1991) 891-897
26. Falk RH, Podrid PF: Atrial fibrillation: Mechanisms and management. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997
27. Garrey WE: The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 33 (1914) 397-414
28. Godtfredsen J: Atrial Fibrillation: Etiology Course and Prognosis: A Follow up Study of 1212 Cases. Copenhagen, Denmark: Munksgaard, 1975
29. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation, Time Course and Mechanisms. *Circulation* 94 (1996) 2968-2974
30. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS: Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 57 (1986) 124-127
31. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP: Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: A controlled study. *Br Heart J* 72 (1994) 161-166
32. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC: Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11 (2000) 2-10
33. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101 (2000) 1409-1417

34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.  
N Engl J Med 339(1998) 659-666
35. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P : Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins.  
Circulation 102 (2000) 2463-2465
36. Hohnloser SH: Medikamentöse Therapie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachyarrhythmien.  
Internist 37 (1996) 45-52
37. Hohnloser SH, Li YG, Bogun F: Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, Diagnostische Verfahren.  
Internist 39 (1998) 12-18
38. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan A: Use of amiodarone in the treatment of persistent and proxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy.  
J Am Coll Cardiol 6 (1985) 1402-1407
39. Hwang C, Karagueuzian HS, Chen PS: idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: Possible roles of the ligament of Marshall.  
J Cardiovasc Electrophysiol 10 (1999) 636-648
40. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Clementy J: Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation.  
Pace 19 (1996) 1998-2003
41. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.  
Circulation 95 (1997) 572-576
42. Jais P, Rukshen W, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haissaguerre M, Clementy J: Ablation therapy for atrial fibrillation, past, present and future.  
Cardiovasc Res 54/2 (2002) 337-346
43. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K: Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation.  
Am J Cardiol 86 (2000) 348-350
44. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen R: Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study.  
Stroke 10 (1996)1765-1769
45. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study.  
N Engl J Med 306 (1982) 1018-1022

46. Kerin NZ, Faitel K, Naini M: The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation: Amiodarone versus quinidine for conversion of atrial fibrillation.  
Arch Intern Med 156 (1996) 49-53
47. Kim KB, Rodefeld MD, Schuessler RB, Cox JL, Boineau JP: Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium.  
Circulation 94 (1996) 2961-2967
48. Kober L, Bloch A, Thomsen PE, Moller M: On behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: A randomised trial.  
Lancet 356 (2000) 2052-2058
49. Koca V, Bozat T, Akkaya V, Sarikamis C, Turk T, Vural H, Ozdemir A: Left atrial thrombus detection with multiplane transesophageal echocardiography: an echocardiographic study with surgical verification.  
J Heart Valve Dis 8 (1999) 63-66
50. Koh KK, Song JH, Kwon KS: Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: Randomized crossover study.  
Int J Cardiol 52 (1995) 167-174
51. Konings KTS, Kirchoff CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA: High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in man.  
Circulation 82 (1994) 60-68
52. Kopecky SL, Gersh BJ, Mc Goon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, Frye RL: The natural history of lone atrial fibrillation: A population based study over three decades.  
N Engl J Med 317 (1987) 669-674
53. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL: Simultaneous Multisite Mapping Studies During Induced Atrial Fibrillation in the Sterile Pericarditis Model, Insights into the Mechanisms of its Maintenance.  
Circulation 95 (1997) 511-521
54. Lau CP, Lok NS: A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold.  
Pacing Clin Electrophysiol 20 (1997) 2442-2452
55. Lau CP, Tse HF, Ayers GM: Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus.  
J Am Coll Cardiol 33 (1999) 1217-1226
56. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF: Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation.  
J Am Coll Cardiol 24 (1994) 755-762

57. Levi S, Breithardt G, Campbell RW: Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.  
Eur Heart J 19 (1998) 1294-1320
58. Lin JL, Lai LP, Tseng YZ, Lien WP, Huang SKS: Global distribution of atrial ectopic foci triggering recurrence of atrial tachyarrhythmia after electrical cardioversion of long-standing atrial fibrillation: A bi-atrial basket mapping study.  
J Am Coll Cardiol 37 (2001) 904-910
59. Lindgren A, Roijer A, Norrving B, Walling L, Eskilsson J, Johansson BB: Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction.  
Stroke 25 (1994) 2356-2362
60. Lonnholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lindqvist C: Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation.  
Circulation 101 (2000) 2607-2611
61. Lundstrom T, Moor E, Ryden L: Differential effects of xamoterol and verapamil on ventricular rate regulation in patients with chronic atrial fibrillation.  
Am Heart J 124 (1992) 917-923
62. Lundstrom T, Ryden L: Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil.  
J Am Coll Cardiol 16 (1990) 86-90
63. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C: Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm.  
Am J Cardiol 86 (2000) 950-953
64. Moe GK, Theinboldt WC, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation.  
Am Heart J 67 (1964) 200-220
65. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM: Chronic rapid atrial pacing: Structural functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation.  
Circulation 91 (1995) 1588-1595
66. Nathan H, Eliakim M: The Junction between the Left Atrium and the Pulmonary Veins, An Anatomic Study of Human Hearts.  
Circulation 34 (1966) 412-422
67. Oral H, Souza JJ, Michaud GF: Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment.  
N Eng J Med 340 (1999) 1849-1854

68. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett LC: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal-supraventricular tachycardia.  
Circulation 89 (1994) 224-227
69. Pandozi C, Bianconi L, Villani M: Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation.  
Circulation 98 (1998) 2860-2865
70. Pappone C: Atrial fibrillation - a curable condition?  
Eur Heart J 23 (2002) 514-517
71. Pappone C, Rosanio S, Oreto G: Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation.  
Circulation 102 (2000) 2619-2628
72. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S: Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia.  
Circulation 102 (2000) 2619-2637
73. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V: Atrial fibrillation; strategies to control, combat and cure.  
The Lancet 359 (2002) 593-603
74. Perings CH, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE: Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns.  
Internist 39 (1998) 2-11
75. Plewan A, Lehmann G, Alt E, Schmitt C: Maintenance of sinus rhythm after cardioversion of chronic atrial fibrillation: Sotalol versus bisoprolol.  
Eur Heart J 20 (1999) 223
76. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K: Time of occurrence, duration and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: The effect of digoxin.  
Br Heart J 63 (1990) 225-227
77. Renz-Polster, Braun: Basislehrbuch Innere Medizin, Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2001, 2. korr. Auflage
78. Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ: Are electrophysiological changes induced by longer lasting atrial fibrillation reversible? Observations using the atrial defibrillator.  
Circulation 100 (1999) 113-116
79. Rohr S, Kucera JP, Kleber AG: Slow conduction in cardiac tissue: Effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction.  
Circ Res 83 (1998) 781-794

80. Roithinger FX, Steiner PR, Goseki Y: Electrophysiologic effects of selective right versus left atrial linear lesions in a canine model of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 (1999) 1564-1475
81. Roy D, Talajic M, Dorian P: For the Canadian trial of atrial fibrillation investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 342 (2000) 913-920
82. Sarter BH, Marchlinski FE: Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 69 (1992) 71G-78G
83. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F: Lone atrial fibrillation: Prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 137 (1999) 686-691
84. Scheinmann MM, Morady F: Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 103 (2001) 2120-2125
85. Schilling RD, Davies W, Peters NS: Characteristics of sinus rhythm electrograms at sites of ablation of ventricular tachycardia relative to all other sites: A noncontact mapping study of the entire left ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9 (1998) 921-933
86. Schilling RD, Peters NS, Davies DW: Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia. *Circulation* 99 (1999) 2543-2552
87. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW: Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 98 (1998) 887-898
88. Schmitt C, Alt E, Plewan A: Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 994-999
89. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schömig A: Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 89 (2002) 1381-1387
90. Schneider MAE, Ndrepepa G, Zrenner B, Karch MR, Schmieder S, Deisenhofer I, Schreieck J, Schömig A, Schmitt C: Non-contact mapping-guided ablation of atrial flutter and enhanced density mapping of the inferior vena caval-tricuspid annulus isthmus. *Pace* 24 (2001) 1755-1764

91. Schneider MAE, Ndrepepa G, Zrenner B, Karch MR, Schreieck J, Deisenhofer I, Schmitt C: Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation associated with left atrial ectopy.  
J of Cardiovasc Electrophysiology 11 (2000) 475-479
92. Schneider MAE, Schmitt C: Non-contact Mapping - ein simultanes räumliches Lokalisationsverfahren in der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen.  
Z Kardiol 89 (2000)177-185
93. Schneider MAE, Schmitt C: Stellenwert des Non-contact Mapping bei ventrikulären Tachykardien.  
Herzschr Elektrophys 11 (2000) 40-46
94. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P : Atrial Flutter: Contemporary electrophysiology and catheter ablation.  
PACE 22 (1999) 344-359
95. Shimomura K, Ohe R, Uehara S, Matsuhisa M, Kamakura S, Sato I: Significance of atrial fibrillation as a precursor of embolism.  
Am J Cardiol 63 (1989) 1405-1407
96. Sih JH, Zipes DP, Berbari EJ, Adams DE, Olgin JE: Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs.  
J Am Coll of Cardiol 36 (2000) 924-931
97. Singh S, Zoble RG, Yellen L: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study.  
Circulation 102 (2000) 2385-2390
98. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J: Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart.  
Circulation 98 (1998) 1236-1248
99. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS: An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation.  
Heart 82 (1999) 170-175
100. Steinbigler P, Haberl R, Steinbeck G: Medikamentöse Therapie und Rezidivprophylaxe supraventrikulärer Tachykardien.  
Internist 39 (1998) 19-32
101. Stoddard Mf, Dawkins PR, Price CR, Longaker RA: Transoesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation.  
Am Heart J 129 (1995) 1204-1215
102. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG: Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm.  
Am J Cardiol 63 (1989) 693-696



103. Tai CT, Chen SA, Chiang CE: Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: Risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9 (1998) 115-121
104. Thielemann RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Granjean J, Bel KJ, Wijffels MCEF, Allessie MA, Crijns HJGM: Verapamil reduces tachycardia induced electrical remodelling of the atria. *Circulation* 95 (1997) 1945-1953
105. Thielemann RG, Van Gelder IC, Crijns HJ: Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: A result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria. *J Am Coll Cardiol* 31 (1998) 167-173
106. Thijssen VLJL, Ausma J, Borgers M: Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: Act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* 52 (2001) 14-24
107. Tomita M, Ikeguchi S, Kagawa K, Noda T, Nishigaki K, Furuta S, Gotoh K, Fujiwara H: Serial histopathologic findings in a patient with ectopic atrial tachycardia induced cardiomyopathy. *J Cardiol* 29 (1997) 37-42
108. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: Electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 102 (2000) 67-74
109. Vester EG, Perings CH, Hennersdorf M, Dobran I, Hillebrand S, Ganschow US, Klein RM, Strauer BE: Katheterablative Verfahren bei supraventrikulären Tachykardien. *Internist* 39 (1998) 52-65
110. West TC, Landa JF: Minimal mass required for induction of a sustained arrhythmia in isolated atrial segments. *Am J Physiol* 202 (1962) 232-236
111. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation, a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 (1995) 1954-1966
112. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D: Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation* 87 (1993) 126-134
113. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham study. *Stroke* 14 (1983) 664-667

114. Zrenner B, Ndrepepa G, Schneider M.: Computer-assisted animation of atrial tachyarrhythmias recorded with a 64-electrode basket catheter.  
J Am Coll Cardiol 34 (1999) 2051-60

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Schmitt am Deutschen Herzzentrum München für die Bereitstellung des Themas und die Aufnahme in die Arbeitsgruppe für Elektrophysiologie.

Herrn Dr. Stefan Weber möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung, sein persönliches Engagement und seine Unterstützung danken.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankungen am Deutschen Herzzentrum München, die durch Ihre Mithilfe zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Geißler  
 Vornamen Bernadette Christine  
 Geburtsort/datum Augsburg, 09.10.1978

Eltern Franz Geißler  
 Brigitte Bachinger-Geißler

Familienstand ledig  
 Staatsangehörigkeit deutsch

### Schulbildung

09/1985 - 07/1989 St. Anna Grundschule, Augsburg  
 09/1989 - 07/1995 Gymnasium A.B. von Stettensches Institut, Augsburg  
 09/1995 - 12/1995 Tunbridge Wells Girls Grammar School, England  
 01/1996 - 06/1998 Gymnasium bei St. Stephan, Augsburg

### Hochschulbildung

11/1998 - 09/2000 vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin  
 Ludwig-Maximilians-Universität, München  
 10/1998 - 09/2000 Gaststudium im Fach Violine  
 Richard-Strauss-Konservatorium, München  
 10/2000 - 05/2005 klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin  
 Technische Universität, München  
 28.08.2001 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 05.09.2003 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 09.05.2005 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr

20.10. – 12.12. 2003 PJ in Innerer Medizin, Kardiologie  
 Deutsches Herzzentrum München  
 15.12.03 - 06.02.04 PJ in Innerer Medizin, Notaufnahme  
 Policlinico S. Orsola, Bologna, Italien  
 09.02. – 28.05.2004 PJ in Allgemein- und Viszeralchirurgie  
 Policlinico S. Orsola, Bologna, Italien  
 20.09. – 10.12.2004 PJ in Radiologie  
 University of San Francisco, Kalifornien  
 Seit Juni 2005 Assistenzärztin im Zentrum für Innere Medizin,  
 Klinikum Garmisch-Partenkirchen