

**Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Klinikums rechts der Isar
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)**

**Randomisierter Vergleich zweier Katheter-
Ablationsmethoden zur Therapie von Vorhofflimmern:
Segmentale Pulmonalvenen-Ablation versus
zirkumferentielle Pulmonalvenen-Ablation**

Katrin Lamprecht

**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 10.01.2006 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 17.05.2006 angenommen.**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	1
1.2 Klassifikation und Nomenklatur	2
1.3 Pathophysiologie der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF	3
1.3.1 Elektrophysiologische Grundlagen	3
1.3.2 Das arrhythmiefördernde Substrat	5
1.3.2.1 Der linke Vorhof als „Driving chamber“	5
1.3.2.2 Pathologisch verändertes Substrat (disp. Grunderkrankungen).....	6
1.3.2.3 Atriales Remodeling	7
1.3.3 Arrhythmieinduktion durch Triggermechanismen	9
1.3.3.1 Triggerfoki in den PV.....	9
1.3.3.2 Die Rolle der PV bei persistierendem VHF	10
1.3.3.3 Extrapulmonalvenös gelegene Triggerfoki	11
1.4 Klinische Symptomatik und Hämodynamik	12
1.5 Aktuelle Therapieoptionen.....	13
1.5.1 Konventionelle Behandlungsmethoden	13
1.5.2 chirurgische Therapie.....	13
1.5.3 Therapie durch Radiofrequenzstrom-Ablation.....	14
1.5.3.1 Entwicklung der Ablationsstrategien	14
1.5.3.2 Segmentale PV-Ablation	15
1.5.3.3 Zirkumferentielle PV-Ablation.....	15
1.6 Zielsetzung der Arbeit	16
2. Patientenkollektiv und Methodik	17
2.1 Studiendesign	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.1.1.1 Einschlusskriterien	17
2.1.1.2 Ausschlusskriterien	17
2.1.2 Randomisierung	18
2.1.3 Studienendpunkte	19
2.1.4 Fallzahlkalkulation	19
2.2 Patientenkollektiv	20
2.2.1 Voruntersuchungen für beide Studiengruppen.....	20
2.2.1.1 Anamnese	20
2.2.1.2 Technische Untersuchungen	20
2.2.2 Vorbereitung der elektrophysiologischen Untersuchung	24
2.3 Ablationsverfahren	24
2.3.1 Gemeinsamkeiten in den Ablationsprotokollen	24
2.3.1.1 Gerinnungshemmung.....	24
2.3.1.2 Zugang zum linken Vorhof, Schleusen	25
2.3.1.3 PV-Angiographie.....	25
2.3.1.4 Kardioversion	25
2.3.1.5 Zusätzliche Ablationen	26
2.3.2 Ablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)	26
2.3.2.1 Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter	26
2.3.2.2 Mapping	27
2.3.2.3 Ablation	27
2.3.2.4 Endpunkt der Ablation.....	28

2.3.3	Ablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation).....	28
2.3.3.1	Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter	28
2.3.3.2	Mapping	28
2.3.3.3	Ablation	30
2.3.3.4	Endpunkt der Ablation.....	31
2.4	Follow Up	32
2.4.1	Stationäre Nachbehandlung.....	32
2.4.2	Ambulante Nachkontrolle	33
2.4.2.1	Anamnese	33
2.4.2.2	Technische Untersuchungen	34
2.4.3	Reablationen	34
2.4.3.1	Reablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)	35
2.4.3.2	Reablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation) ...	35
2.5	Datenverarbeitung	36
2.5.1	Datenquellen und -Dokumentation/ Datenerfassung.....	36
2.5.1.1	Anamnese	36
2.5.1.2	technische Untersuchungen.....	36
2.5.1.3	Ergänzende Datenerfassung, Fragebögen	37
2.5.2	Angewandte statistische Verfahren	37
3.	Ergebnisse	38
3.1	Patientenkollektiv	38
3.1.1	Voruntersuchungen für beide Studiengruppen.....	38
3.1.1.1	Anamnese	38
3.1.1.2	technische Untersuchungen.....	41
3.2	Ablationsverfahren	43
3.2.1	Gemeinsames Ablationsprotokoll.....	43
3.2.1.1	Zugang zum linken Vorhof, Schleusen	43
3.2.1.2	PV-Angiographie	43
3.2.1.3	Kardioversion	44
3.2.1.4	Zusätzliche Ablationen	44
3.2.2	Ablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)	44
3.2.3	Ablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation).....	45
3.2.4	Vergleich technischer Daten	46
3.3	Follow Up	46
3.3.1	Stationäre Nachbehandlung.....	46
3.3.2	ambulante Nachkontrolle	48
3.3.2.1	Dokumentierte Rezidivfreiheit (SR im 7-Tage-LZ-EKG).....	48
3.3.2.2	Anamnestische Rezidivfreiheit (symptomfreies Überleben).....	49
3.3.3	Reablationen	50
3.3.3.1	Segmentale PV-Ablation	50
3.3.3.2	Zirkumferentielle PV-Ablation.....	51
3.3.4	Prädiktive Faktoren	51
3.3.4.1	Prädiktive Faktoren und Patientenmerkmale	52
3.3.4.2	Prädiktive Faktoren und Ablationsvariablen	53
3.4	Komplikationen.....	55
3.4.1	Analyse der Ergebnisse in Sicherheitshinsicht.....	55
3.4.2	Allgemeine prozedurale Komplikationen	56
3.4.3	Spezifische prozedurale Komplikationen	57
3.4.3.1	Perikarderguss	57
3.4.3.2	PV-Stenosen.....	57
3.4.3.3	Atypisches Vorhofflattern	58

4. Diskussion	59
4.1 Ergebnis im Follow Up (Erfolgsraten).....	60
4.1.1 Vergleich mit der internationalen Literatur.....	60
4.1.1.1 Dokumentierte Rezidivfreiheit vs. anamnestische Rezidivfreiheit	62
4.2 Patientenkollektiv	65
4.2.1 Beurteilung der Randomisierung.....	65
4.2.2 Patientenkollektiv im Vergleich mit anderen Studiengruppen.....	65
4.2.2.1 Lebensalter	66
4.2.2.2 Strukturelle Herzerkrankung	67
4.2.2.3 Größe des linken Vorhofs	68
4.3 Ablationsverfahren	69
4.3.1 Diskussion der Mapping-Systeme.....	69
4.3.2 Vergleich der Ablationsstrategie, verfahrenstechnische Limitationen .	72
4.3.2.1 Segmentale PV-Ablation	72
4.3.2.2 Zirkumferentielle PV-Ablation.....	76
4.3.2.3 Zirk. Ablationstechnik und besondere VHF-Triggermechanismen	78
4.3.3 Abschließende Beurteilung der Ablationsverfahren	81
4.4 Komplikationen.....	82
4.4.1 Allgemeine prozedurale Komplikationen	83
4.4.2 Spezifische prozedurale Komplikationen	84
4.4.2.1 Perikarderguss	84
4.4.2.2 PV-Stenosen.....	86
4.4.2.3 Atypisches Vorhofflattern	89
4.5 Studienlimitation infolge Datenerhebung.....	90
4.6 Vergleich der Katheterablation von VHF mit anderen Therapieoptionen....	90
5. Zusammenfassung	94
6. Literaturverzeichnis	95
7. Anhang	109
7.1 Tabellen	109
7.2 Abbildungen	114
7.3 Fragebögen zur Datenerfassung.....	123
8. Lebenslauf	127
9. Danksagung	129

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb. – Abbildung

ACT – activated clotting time

aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit

BMI – Body mass index

CT – Computertomographie

EKG – Elektrokardiogramm

INR – international normalized ratio

LZ-EKG – Langzeit-Elektrokardiogramm

MRT – Magnetresonanztomographie

PV – Pulmonalevene(n)

RF – Radiofrequenzstrom

RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

SR – Sinusrhythmus

TEE – transoesophageale Echokardiographie

TTE – transthorakale Echokardiographie

VHF – Vorhofflimmern

vs. – versus

1. Einleitung

Die Radiofrequenzstromablation hat sich in der klinischen Elektrophysiologie in den letzten 10 Jahren zu einem Routineverfahren bei der Behandlung einer Vielzahl kardialer Herzrhythmusstörungen entwickelt.^{49, 120, 122} Hierbei wird über einen in das Herz eingeführten Katheter Radiofrequenzstrom (RF) am Ursprungsort der Tachykardie appliziert und eine kleine lokalisierte Gewebenekrose verursacht, die das Wiederauftreten der Herzrhythmusstörung durch Zerstörung des Arrhythmiesubstrates verhindert. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Ablation (Verödung) der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern (VHF).

Diese seit langem bekannte Herzrhythmusstörung wurde in ihrer klinischen Bedeutung lange Zeit als nicht gefährlich angesehen und deshalb unterschätzt. Über viele Jahre hatten ventrikuläre Herzrhythmusstörungen wegen ihrer Verbindung zum Sekundenherztod das Interesse der klinischen Forschung und der klinischen Elektrophysiologie bestimmt. In den letzten Jahren lässt sich an der Anzahl der Beiträge in kardiologischen Zeitschriften und in den Programmen der kardiologischen Kongresse jedoch eine Verschiebung des Interessenschwerpunktes kardiologischer Forschung zum VHF hin ablesen. Dafür finden sich mehrere Gründe: Zum einen ist VHF die derzeit am häufigsten vorkommende Rhythmusstörung des Herzens, zum anderen ist sie mit dem Alter korreliert und wird prospektiv mit den demographischen Veränderungen in den Industriestaaten weiter zunehmen. Schließlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen VHF und Schlaganfällen, so dass hier sowohl die persönliche Last des Leidens für den einzelnen als auch die Belastungen für die Gesundheitssysteme als Ganzes („burden of stroke“¹¹⁴) kaum zu überschätzen sind. Der Findung eines kurativen Therapieansatzes für die Behandlung von VHF kommt daher große Bedeutung zu. Die vorliegende Arbeit soll ihren Teil dazu beitragen, indem sie eine wichtige Therapieoption – die katheterbasierende RF-Ablation von VHF – unter verschiedenen Aspekten eingehend untersucht.

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF gilt als die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens⁵⁸ und geht mit einer signifikant erhöhten Mortalität (1,5-2fach) und Morbidität einher.^{31, 59} Die

Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung unter 60 Jahre beträgt ca. 0,4%^{31, 58} und steigt mit zunehmendem Lebensalter und in Assoziation mit strukturellen Herzerkrankungen exponentiell auf ca. 10% bei den Patienten über 80 Jahre an.⁵⁹ Wahrscheinlich wird die Prävalenz aber noch deutlich unterschätzt, da zwischen 50-75% der paroxysmalen VHF-Episoden (z.T. zusätzlich verschleiert durch eingeleitete antiarrhythmische Therapien^{99, 118}) asymptomatisch auftreten^{20, 98, 100} und häufig der Routineuntersuchung durch ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) entgehen.^{50, 61} Zusätzlich wurde in den letzten Jahren eine deutliche, altersunabhängige Zunahme der Inzidenz von mindestens 0,1%/ Jahr beobachtet.^{59, 138}

Wenn man davon ausgeht, dass die jährlichen Behandlungskosten eines Patienten mit VHF mindestens 3200 Dollar betragen^{65, 140}, ist klar, dass VHF in den nächsten Jahren bei den immer knapper werdenden Ressourcen des Gesundheitssystems auch volkswirtschaftliche Konsequenzen haben und das Gesundheitssystem vor ganz neue Herausforderungen stellen wird.

Hinzu kommt, dass diese Herzrhythmusstörung mit einem bis zu 6fach^{32, 138} erhöhten Schlaganfallrisiko und einer jährlichen Schlaganfallrate von 3-5% einhergeht.¹³⁹ Bei VHF und zusätzlichen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzklappenerkrankungen) liegt das Risiko für einen Schlaganfall noch deutlich höher.¹¹⁴ Insbesondere mit zunehmendem Lebensalter steigt das dem VHF zuschreibbare Risiko für einen Schlaganfall¹³⁸ von 1,5% bei Patienten im Alter von 50-59 Jahren auf 23,5% bei Personen im Alter von 80-89 Jahren, d.h. jeder vierte Schlaganfall bei Patienten über 80 Jahre ist auf VHF zurückzuführen.¹¹⁴

Diese Komplikation trägt nicht nur erheblich zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität von Patienten mit VHF bei, sondern hat auch durch lange Hospitalisationszeiten und den erheblichen Pflegeaufwand schlaganfallbetroffener Patienten weitere gravierende Kostenaufwendungen zur Folge.¹⁴⁰ Somit hätte ein kurativer Therapieansatz zur Lösung bzw. Verbesserung der zugrundeliegenden rhythmologischen Problematik gleichzeitig günstige Rückwirkungen auf den Einzelnen und auf die „Pflegelast“ in der Gesellschaft.

1.2 Klassifikation und Nomenklatur

VHF kann nach ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

Neben dem primären, idiopathischen VHF ohne kardiale Begleiterkrankung („lone atrial fibrillation“), das nur ca. 15% der Fälle ausmacht^{57, 73} werden sekundäre Formen als Folge kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen unterschieden.

Eine Klassifikation, die zeitliches Auftreten und klinische Merkmale rezidivierender VHF-Episoden berücksichtigt, geht auf Gallagher und Camm³⁴ (modifiziert nach Fuster³²) zurück. Erstmals auftretendes VHF wird als akutes VHF oder „first detected episode“ bezeichnet³² und ist durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion meist therapierbar. Chronisches (rezidivierendes) VHF wird in drei Gruppen eingeteilt:

Paroxysmales Vorhofflimmern: VHF <48h Dauer, das spontan ohne weitere Therapie in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert .

Persistierendes Vorhofflimmern: VHF, das nicht spontan terminiert, aber einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion zugänglich ist.

Permanentes Vorhofflimmern: VHF, das weder elektrisch noch medikamentös in den SR überführt werden kann.

1.3 Pathophysiologie der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF

Die folgende, sehr ausführliche Darstellung der patho- und elektrophysiologischen Grundlagen von VHF erscheint mir an dieser Stelle durchaus notwendig, da viele derzeit angewendete (apparative) Therapieverfahren (auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Therapieverfahren) darauf gründen, die pathophysiologischen Mechanismen von VHF zu unterbrechen. Daher ist die Pathophysiologie in der internationalen Literatur häufig zentraler Gegenstand der Diskussionen, auch die Diskussion dieser Arbeit wird sich in vielen Punkten auf die pathophysiologischen Grundlagen von VHF beziehen.

1.3.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Unter physiologischen Bedingungen nimmt die regelmäßige Erregung des Herzens ihren Ursprung im Sinusknoten (Schrittmacherfunktion), breitet sich über die Muskulatur der beiden Vorhöfe aus und erfährt eine deutliche Leitungsverzögerung durch den AV-Knoten, bevor die Erregungsfront sich über schnelle Leitungsfasern des His-Bündels, der Aschoff-Tawara-Schenkel und der Purkinjefasern in die Ventrikel fortsetzt.

Bei VHF ist der geordnete Erregungsablauf im Vorhof durch eine vorzeitig einfallende Erregung (Extrasystole) aufgehoben, es bilden sich in der Folge kreisende Erregungen in den Vorhöfen, die in unterschiedlicher Signalstärke wellenförmig am AV-Knoten anlanden und – je nach Leitungskapazität des AV-Knotens – unterschiedlich schnell auf die Herzkammer weitergeleitet werden. Eine regelrechte, gleichförmige Kontraktion der Vorhöfe und eine regelmäßige Erregungsüberleitung auf die Herzkammern besteht somit nicht mehr.

Im Venogramm konnte schon der berühmte schottische Arzt Sir James Mackenzie (1853-1925) den Verlust der A-Welle als Ausdruck einer fehlenden Vorhofaktion mit dem Pulsus irregularis perpetuus in Verbindung bringen.¹²⁹ Die erste elektrokardiographische Aufzeichnung von VHF mit fehlender P-Welle und irregulärer Kammeraktion wurde 1906 von Willem Einthoven (1860-1927) veröffentlicht, der direkte Zusammenhang zwischen Arrhythmia absoluta und VHF allerdings erst durch Rothenberger und Winterberg (1909) hergestellt.²⁸

Ein frühes pathophysiologisches Modell zur Entstehung und Erregungsausbreitung von VHF stammt von Moe et al. aus dem Jahr 1964. Er postulierte, dass multiple Erregungswellen dem VHF zugrunde liegen (multiple wavelet theorie), die sich gleichzeitig und in zufälliger Weise chaotisch über den Vorhof ausbreiten, zum Teil spontan terminieren und wieder reinduziert werden.⁷⁹

Diese Theorie konnte erst 20 Jahre später durch die Entwicklung neuer, hochauflösender Elektroden-Mapping-Systeme (graphische Darstellung der elektrischen Aktivität des Herzens) von der Arbeitsgruppe um Allesie et al. im Tiermodell bestätigt und ergänzt werden. Er berechnete eine kritische Zahl von 3-6 Erregungswellen, die zur Aufrechterhaltung von kontinuierlichen Kreiserregungen bei VHF notwendig sind.⁶⁴

Heute ist eine modifizierte Vorstellung dieses Modells allgemein akzeptiert. Man geht davon aus, dass bei VHF ein stabiler, selbstunterhaltender, periodischer, Erregungskreis (mother-rotor) auf der Basis eines Reentry-Mechanismus existiert, von dem hochfrequente Aktivierungen ausgehen, die in dem typischen, das VHF charakterisierenden Wellenmuster resultieren.⁵⁴

Ein solcher periodischer Reentry-Mechanismus kann sich immer dann manifestieren, wenn eine vorzeitig einfallende Erregung (Trigger) in einem arrhythmiefähigen bzw. arrhythmiefördernden Substrat (wie z.B. im atrialen menschlichen Myokard) auf einen einseitigen Leitungsblock (unidirektionalen Konduktionblock) trifft, die Erregungsfront

sich nur in einer Richtung fortsetzen kann und nach Durchlaufen einer Kreisbahn auf wieder erregbares Gewebe stößt. Diese Voraussetzungen werden durch eine partielle langsame Erregungsleitung (verminderte Leitfähigkeit des Myokards), eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer und der atrialen Refraktärzeit bzw. eine Refraktärzeitdispersion an umschriebener Stelle (wie bei andauerndem VHF beobachtet, s.u.) begünstigt. Im Folgenden soll auf die beiden wichtigsten pathophysiologisch beteiligten Komponenten (arrhythmieförderndes Substrat, initiierende Triggermechanismen) näher eingegangen werden.

1.3.2 Das arrhythmiefördernde Substrat

Die Anatomie der beiden Vorhöfe (d.h. die heterogene dreidimensionale Struktur) stellt mit ihrem komplexen Gitter an Mm. pectinati, den Venenöffnungen und AV-Ringen ein exzellentes Substrat für anhaltende wiedereintretende organisierte Kreiserregungen dar.⁵⁴

1.3.2.1 Der linke Vorhof als „Driving chamber“

Erstaunlicherweise wurden die VHF unterhaltende Rotoren mit einer ultrakurzen Umlaufzeit/ Zykluslänge von 15 Hz vor allem in der posterioren Wand des linken Vorhofs gefunden.^{54, 82, 87} Dabei könnte die ontogenetisch bedingte komplexe Struktur der posterioren Vorhofwand aus miteinander verwundenen und sich überlappenden Muskelfasern durch Auftreten von lokalen Konduktionsblocks dazu führen, diesen Bereich für Reentry-Mechanismen besonders vulnerabel zu machen.¹²¹ Besonders die Mündungen der Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof stellen gute sogenannte Ankerpunkte („ancors“) für kreisende Erregungen dar.⁴

Es wurde außerdem festgestellt (Untersuchungen an Hundeherzen), dass Myozyten des linken Atriums ein deutlich kürzeres Aktionspotential und eine höhere Dichte an I_{Kr}-Kanälen haben (I_{Kr}-Kanäle sind verantwortlich für eine schnelle Repolarisation und damit einhergehend für eine Verkürzung der Refraktärzeit).¹⁰¹

Der linke Vorhof spielt auch bei der vagalen Form des VHF (einer durch vagale Stimulation vermittelten Form des VHF, die besonders bei jungen, vorwiegend männlichen Patienten mit strukturell normalen Herzen auftritt) eine entscheidende Rolle. Die autonomen Nervenfasern sind im linken Vorhof sehr heterogen, mit besonders hoher Dichte am Dach des linken Vorhofs und im Bereich der vier PV-Ostien, verteilt.⁷⁴ Eine vagale Stimulation führt daher durch Verkürzung der atrialen

effektiven Refraktärperiode zu einer räumliche Dispersion der Refraktärzeiten in diesen Bereichen und erhöht die Vulnerabilität des Vorhofs für VHF.^{54, 66}

1.3.2.2 Pathologisch verändertes Substrat (disp. Grunderkrankungen)

Die Manifestation eines Reentry-Mechanismus wird jedoch nicht nur durch die anatomischen Strukturen der Vorhöfe, sondern vor allem durch pathologische Veränderungen des Vorhofmyokards erleichtert.

Garrey erbrachte 1914 erstmals den Nachweis, dass die Existenz und Stabilität fibrillatorischer Rhythmen an das Vorhandensein einer kritischen Mindestmasse erregbaren Gewebes gebunden ist.¹²³ Auch Boyden und Hoffmann gelang es erst nach Induktion einer rechtsatrialen Hypertrophie bzw. Dilatation, VHF an Hundeherzen auszulösen.⁷

Daten der Framingham-Studie bestätigen diesen Zusammenhang: 50% der Patienten mit persistierendem VHF leiden unter einer arteriellen Hypertonie⁵⁷ (die auf Dauer häufig zu einer Herzhypertrophie und Herzdilatation führt, es besteht ein 1,5fach erhöhtes Risiko für VHF⁵⁹); das Risiko für Auftreten von VHF ist bei Patienten mit nachgewiesener Herzhypertrophie bzw. Herzinsuffizienz mit Gefügedilatation sogar 4-5fach erhöht.^{6, 57, 59} Aufgrund der hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung spielen diese Dispositionen neben den Altersveränderungen des Herzens die größte Rolle bei der Pathogenese des persistierenden VHF.⁵⁹ Eine stark altersabhängige Zunahme der Inzidenz von VHF belegen nicht nur die epidemiologischen Daten der Framinghamstudie.⁵⁹ In histologischen Studien konnten die fortschreitende Fibrosierung der Vorhöfe und damit einhergehende elektrophysiologische Veränderungen (Leitungsverzögerung, lokale Refraktärzeitdispersion) des Vorhofsubstrates für die Förderung lokaler Reentry-Mechanismen verantwortlich gemacht werden.^{8, 45}

Als schwerwiegende Risikofaktoren für VHF gelten aber auch strukturelle Herzerkrankungen, die durch Veränderungen der atrialen Feinstruktur (Gewebeinhomogenität), einhergehend mit lokaler Refraktärzeitdispersion und -verkürzung, zur Erleichterung der Manifestation kreisender Erregung beitragen. So ist z.B. bei Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF um den Faktor 10-27, bei Patienten mit Kardiomyopathien um den Faktor 8-14 erhöht.⁵⁷ Ebenso steigern eine koronare Herzerkrankung (einhergehend mit ischämisch bedingten Strukturveränderungen) sowie Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus⁵⁹) und ein Mitralklappenitium^{6, 57}

die Vulnerabilität des atrialen Gewebes für VHF. Auch lokal begrenzte Veränderungen des atrialen Gewebes begünstigen durch einseitige Blockade der Erregungsleitung die Manifestation lokaler Reentry-Kreise. Solch ein Erregungsleitungsblock kann z.B. in Form einer Narbe nach Myokardinfarkt¹⁸ oder herzchirurgischem Eingriff⁹⁰, bzw. in altersbedingten bindegewebigen Strukturveränderungen (Fibrosierungsbrücken) des Myokards bestehen.

Insgesamt liegt bei 85% der Patienten mit chronischem VHF eine kardiale Vorerkrankung zugrunde.^{57, 73} Gallagher hat diesen Zusammenhang sehr gut auf den Punkt gebracht: „Any process that infiltrates, irritates, inflames, scars or stretches the atria may cause them to fibrillate“.³⁴

1.3.2.3 Atriales Remodeling

Wiederholt auftretendes VHF kann selbst fortschreitende elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen des atrialen Gewebes verursachen und damit seine eigene Persistenz begünstigen („AF begets AF“).¹³⁷ Diese unter dem Begriff „atriales Remodeling“ zusammengefassten Adaptionsprozesse haben einen entscheidenden Anteil an der Pathogenese des persistierenden VHF.

1.3.2.3.1 Elektrisches Remodeling

Die Arbeitsgruppe von Alessie et al. stellte als erste in einer tierexperimentellen Studie an Ziegen eindrucksvoll dar, dass durch wiederholte Induktion von VHF zunächst eine progressive Verlängerung der Episoden und schließlich nach etwa 7 Tagen anhaltendes VHF provozierbar war. Bereits innerhalb von 24 h zeigte sich eine ausgeprägte Verkürzung atrialer Refraktärzeiten sowie ein Verlust der physiologischen Anpassung der Refraktärzeiten an die zugrundeliegende Herzfrequenz (elektrisches Remodeling).¹³⁷ Eine zunehmende Dispersion bzw. Verkürzung lokaler atrialer Refraktärzeiten¹⁹ und eine Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer³⁰ wurde auch an menschlichen Herzen nach persistierendem VHF beobachtet. Darüberhinaus konnte auch eine Verlangsamung der atrialen Leitungsgeschwindigkeit im Rahmen des elektrischen Remodelings (am Tiermodell) nachgewiesen werden.³⁵

1.3.2.3.2 Ionales Remodeling

Die beschriebenen elektrophysiologischen Veränderungen gehen mit Anpassungsprozessen auf molekularer Ebene einher.^{35, 86, 144} Da eine bis zu 10fach erhöhte Entladungsfrequenz während VHF mit einem massiven Calciumeinstrom in

die atrialen Myozyten verbunden ist, begegnet die Zelle dieser bedrohlichen Calciumüberladung akut durch spannungs- und konzentrationsabhängige Inaktivierung einwärtsgerichteter Calciumkanäle, längerfristig mit einer verminderten Expression der Alpha-Untereinheit von L-Typ-Calciumkanälen. Da diese Kanäle wesentlich für die Plateau-Phase des Aktionspotential verantwortlich sind, ergeben sich daraus einer Abnahme der AP-Dauer und Verkürzung der Refraktärperiode.^{86, 144}

Auch die Dichte spannungsabhängiger Natriumkanäle, die für die intraatriale Leitungsgeschwindigkeit bestimmend sind, nimmt unter progressiver Vorhofstimulation hochsignifikant ab.³⁵

1.3.2.3.3 Strukturelles Remodeling

Für die Chronifizierung von VHF werden vor allem auch konsekutive morphologische Umbauvorgänge des atrialen Myokards verantwortlich gemacht, die im Gegensatz zum elektrischen Remodeling allerdings erst nach Wochen bis Monaten anhaltenden VHF zu beobachten sind.¹ Die chronische atriale Dehnung während andauernden VHF setzt eine Vielzahl von Signalwegen in Gang, die in zellulärer Hypertrophie, Myolyse, Fibroblastenproliferation, und Gewebefibrose münden.^{1, 124} Dabei führen vor allem das Fortschreiten der interstitiellen Fibrose sowie Expressionsänderungen und abnorme Organisation (Verteilungsmuster) von Connexin-Kanalproteinen (gap junctions)¹³⁶ innerhalb des atrialen Substrates zu Leitungsverlangsamung, lokalem Konduktionsblock und zur weiteren Stabilisierung der kreisenden Erregungen¹. Besonders die mit dem strukturellen Remodeling einhergehende Dilatation des linken Vorhofs erleichtert die dauerhafte Manifestation („Domestizierung“) von VHF; im Tierversuch zeigte sich VHF bei dilatierten Vorhöfen als leichter induzierbar und länger anhaltend.^{48, 124}

1.3.2.3.4 Reversibilität des atrialen Remodelings

Während das elektrische und ionale Remodeling innerhalb von einigen Tagen bis Wochen voll reversibel ist^{9, 19, 137}, muss man davon ausgehen, dass die spät auftretenden strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards (Fibrosierungen, „gap-junction-Remodeling“) nicht oder nur partiell reversibel sind und daher bei der Chronifizierung des VHF die entscheidende Rolle spielen.^{9, 136} Diese Befunde unterstreichen, wie bedeutend ein Therapieansatz ist, der auf eine andauernde

Wiederherstellung des SR abzielt und damit besonders das strukturelle atriale Remodeling und die Domestizierung von VHF frühzeitig verhindern kann.

1.3.3 Arrhythmieinduktion durch Triggermechanismen

1.3.3.1 Triggerfoki in den PV

Die Vorstellung, dass unifokale hochfrequente Entladungen bei der Auslösung und Aufrechterhaltung von VHF eine Rolle spielen könnten, existierte schon seit Moes Versuchen mit Acetonin (Akonitin) an Hundeherzen.⁷⁸

Der entscheidende Erkenntnisfortschritt gelang jedoch erst mit einer bahnbrechenden Arbeit der Forschergruppe um Haissaguerre et al., der es erstmals gelang, durch Mappingstudien im linken Vorhof einen fokalen Ursprung als Auslöser (Trigger) von VHF direkt nachzuweisen.^{42, 51} Die vorzeitigen Depolarisationen hatten dabei in über 97% der Fälle ihren Ursprung in den PV, bei mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten wurden die arrhythmogene Foki in mehreren PV nachgewiesen.^{39, 40}

Diese typischen, hochfrequenten spikeartigen Potentiale (PV-Potentiale) mit frühester Aktivität bis zu 4cm weit in den PV⁴² (vom linken Vorhof aus gesehen) gehen dem Vorhofpotential (P-Welle) voraus⁵¹ und breiten sich in einer von distal nach proximal fortschreitenden PV-Aktivierungsfront aus, bis sie aus der PV in den linken Vorhof austreten und eine vorzeitige Erregung des Vorhofmyokards auslösen. Mittlerweile ist Haissaguerres Entdeckung auch von anderen sowohl im Tierexperiment als auch in verschiedenen Studien am Menschen bestätigt worden.^{3, 12, 38, 56, 70, 88, 105, 126, 135} Vor allem bei jungen Patienten mit paroxysmalem VHF ohne strukturelle Herzerkrankungen scheinen die arrhythmogenen PV-Foki entscheidend für die Auslösung von VHF-Episoden verantwortlich zu sein.^{81, 85, 94}

Das diesem elektrophysiologischen Mechanismus zugrundeliegende anatomische Substrat wurde in histologischen Studien in Form von Muskelausläufern („muscular sleeves“) gefunden, die vom linken Vorhof in die proximalen Anteile der PV hineinreichen.^{84, 116} Die Muskelstränge sind dabei innerhalb der PV oft zirkumferentiell und longitudinal orientiert (bedecken ca. 60-88% der Zirkumferenz der PV), jedoch nur an den Eintrittsstellen in die PV (den sog. „breakthroughs“) mit dem linken Vorhof verbunden.⁴³ Meist sind die Muskelausläufer der oberen PV dicker ausgebildet und reichen tiefer in die PV hinein^{12, 43, 84, 116}, ihre genaue Anatomie unterliegt jedoch einer hohen interindividuellen Variabilität.

Verschiedene pathologische Zustände scheinen die arrhythmogene Triggeraktivität innerhalb der PV fördern zu können.⁸⁵ Zu diesen Auslösemechanismen gehören Faktoren, deren Rolle bei der Induktion von Extrasystolen bereits hinlänglich bekannt ist, wie etwa eine Änderung des autonomen Tonus³¹, erhöhte Thyroxinwerte¹¹ und eine zelluläre Calciumüberladung.⁴⁷

Heute ist man sich einig, dass vorzeitige Erregungen mit Ursprung in den PV bei den meisten Patienten mit paroxysmalem VHF eine VHF-Episode auslösen können. Inwieweit die arrhythmogenen PV-Foki auch an der Aufrechterhaltung der Arrhythmie bei persistierendem VHF beteiligt sind, ist noch Gegenstand derzeitiger Untersuchungen bzw. unklar. Im Folgenden soll kurz auf eine mögliche Rolle der PV bei der Aufrechterhaltung von VHF eingegangen werden.

1.3.3.2 Die Rolle der PV bei persistierendem VHF

1.3.3.2.1 PV-Tachykardie (bursts)

Von verschiedenen Untersuchern konnte auch während persistierenden VHF eine arrhythmogene Aktivität in den PV in Form einer Folge wiederholter, schneller Depolarisationen (sog. bursts) nachgewiesen werden.^{10, 63, 92} Diese Depolarisationsbursts könnten dazu beitragen, dass eine einmal induzierte VHF-Episode aufrechterhalten wird. Entsprechend führte die Eliminierung der PV-Tachykardie in einigen Fällen zum Stillstand des VHF.^{63, 92}

Umgekehrt hat sich gezeigt, dass die Aufrechterhaltung der PV-Tachykardie auch vom atrialen Input abhängig ist: Pacing-getriggertes VHF induzierte eine PV-Tachykardie und die schnellen Bursts verschwanden in den meisten Fällen, wenn die PV vom linken Vorhof isoliert wurden.^{85, 94} Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass das Aufrechterhalten von VHF ein dynamisches Zusammenspiel zwischen linkem Vorhof und den PV zu sein scheint.⁸⁵

1.3.3.2.2 Mikro-Reentry-Mechanismen

Eine andere Vorstellung zur Rolle der PV bei persistierendem VHF greift das oben beschriebene Modell einer dem VHF zugrundeliegenden kreisenden Erregung (Rotor) auf, die sich möglicherweise auch als Mikro-Reentry-Mechanismus in den PV und ihrem unmittelbar umgebenden atrialen Gewebe manifestieren könnte.^{4, 11, 85}

Verschiedene Studien lassen diese Hypothese wahrscheinlich erscheinen, indem sie die Bedingungen für einen solchen Reentry-Mechanismus, wie ultrakurze Refraktärzeiten^{12, 52} bzw. ungleiche Verteilungsmuster der Refraktärzeiten und kurze

AP-Dauer⁴⁶ in und um die PV ausfindig machen konnten. Außerdem disponiert die Architektur der PV-Muskelausläufer (abrupte Änderungen der Faszikelorientierung und Faserüberlagerungen, die mit Leitungsverzögerungen einhergehen) die PV zu Ankerpunkten für einen Reentry-Mechanismus^{4, 46}, wie oben bereits beschrieben. Auch hier wird die enge Verknüpfung von PV und linkem Vorhof bei der Pathogenese des persistierenden VHF deutlich.

1.3.3.2.3 Remodeling der PV/ muskulären Ausläufer

Die PV bzw. die innerhalb der PV gelegenen muskulären Ausläufer scheinen einem dem Remodeling des linken Vorhofs ähnlichen Prozess zu unterliegen und auf diese Weise ebenfalls zur Chronifizierung von VHF beizutragen.⁸⁹

Durch anhaltendes atriales Pacing bei Hunden konnte eine deutlich erhöhte spontane Triggeraktivität⁴⁷ bzw. erhöhte Frequenz der PV-Tachykardie^{89, 145} und schließlich persistierendes VHF induziert werden. Diese Beobachtungen gingen mit Änderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften (elektrisches und ionales Remodeling) einher: So konnten Chen et al. und Zhou. et al. eine verkürzte Zykluslänge bzw. AP-Dauer sowie eine höhere Inzidenz verzögerter oder früher Nachdepolarisationen nachweisen, Honjo et al. stellten eine Calciumkanal-Modulation in diesem Bereich fest.^{15, 47, 145} Auch strukturelle Umbauvorgänge mit extensiver Fibrose in den PV (strukturelles Remodeling) wurden beobachtet.⁸⁹

1.3.3.3 Extrapulmonalvenös gelegene Triggerfoki

Bei einem nicht zu vernachlässigenden Anteil der Patienten (zwischen 20%-48%) mit VHF findet man ektope arrhythmogene Foki auch in außerhalb der PV gelegenen Strukturen.^{67, 121, 125} Besonders häufig sind sie in der posterioren Wand des linken Vorhofs^{67, 121, 125} und in den Muskelsträngen der oberen Vena Cava lokalisiert bzw. nachweisbar.^{67, 125} Seltener werden extrapulmonalvenöse Foki auch in der unteren Vena Cava⁶⁷, im rechten Vorhof^{14, 121, 125}, in der Crista terminalis, im Koronarsinus¹²⁵, in der Vein of Marshall und im interatrialen Septum gefunden⁶⁷. Während man ihnen früher wenig Bedeutung bei der Pathogenese des VHF beigemessen hat, schließt man heute nicht mehr aus, dass sie neben den PV-Foki ebenfalls eine Rolle vor allem bei der Initiierung von VHF spielen könnten.¹²¹

Die Pathogenese von VHF wird heute als Interaktion zwischen initiiertem Trigger (meist in Form eines schnell feuertenden ektopten Fokus in einer oder mehreren PV)

und einem (abnormen) arrhythmogenen atrialen Gewebesubstrat, in dem sich ein oder mehrere Rotoren manifestieren können, verstanden. Obwohl beide Mechanismen einen entscheidenden Anteil bei der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF haben, scheinen Trigger aus den PV eine dominierende Rolle bei jüngeren Patienten mit vergleichsweise normalen Herzen und kürzerem paroxysmalem VHF zu spielen, während ein pathologisch verändertes atriales Gewebesubstrat der vorherrschende Pathomechanismus bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und persistierendem oder permanentem VHF zu sein scheint.^{81, 85,}

94

1.4 Klinische Symptomatik und Hämodynamik

Die klinische Symptomatik bei Auftreten von VHF ist ausgesprochen variabel und wird vom Patienten subjektiv höchst unterschiedlich empfunden. Das Ausmaß der Symptomatik wird auch vom Vorliegen einer kardialen Grunderkrankung bestimmt, ist im Wesentlichen jedoch abhängig von der Ventrikelfrequenz (Tachy- oder Bradykardie) und der Irregularität des Rhythmus (Arrhythmia absoluta).³¹ Mehr als 2/3 der Patienten fühlen sich durch rezidivierende VHF-Episoden in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.^{55, 73} Als sehr belastend beschreiben die meisten Patienten in diesem Zusammenhang Herzrasen und Herzstolpern (Palpitationen) mit Brustschmerzen, Atemnot, Schweißausbrüchen, Angst- und Unruhezuständen, sowie häufig Müdigkeit und verminderte Belastbarkeit während der Arrhythmie.³¹ Nicht selten kommt es auch zu Übelkeit und Erbrechen.

Die negativen hämodynamischen Folgen des VHF beruhen bei hoher Ventrikelfrequenz zum einen auf einer tachykardiebedingten Verkürzung der Diastolendauer mit einer verschlechterten linksventrikulären Füllung, zusätzlich trägt der Verlust der Vorhofkontraktion zu einer Verminderung des HZV um 0,8-1l (15-20%) bei.¹¹⁵ Ebenso führen ein unregelmäßiger, schneller ventrikulärer Rhythmus (Tachyarrhythmia absoluta) zu einer verminderten Auswurfleistung des Herzens oder eine Bradykardie zur Abnahme des Herzzeitvolumens. In der Folge kann es zu Hypotonie, Schwindel bis hin zu Synkopen mit Sturz- und Verletzungsgefahr kommen⁹⁸.

1.5 Aktuelle Therapieoptionen

1.5.1 Konventionelle Behandlungsmethoden

Die bisherigen konservativen Behandlungsmethoden des VHF bestehen in der langfristigen Antikoagulation zur Verhinderung embolischer Ereignisse und in der Gabe von antiarrhythmisch wirkenden Medikamenten, wobei hier zwei Behandlungsstrategien unterschieden werden:¹¹⁹

Bei der **Rhythmuskontrolle** wird das VHF durch Kardioversion (medikamentös oder mittels Elektroschock) in den SR überführt und versucht, diesen durch Gabe von Antiarrhythmika (Klasse Ic Antiarrhythmika, Amiodaron, Betablocker) aufrechtzuerhalten bzw. ein Vorhofflimmerrezidiv zu unterdrücken.

Bei der **Frequenzkontrolle** wird das aufgetretene VHF belassen und durch den Einsatz bradykardisierender Medikamente (AA, BB, Calciumantagonisten, Digoxin) vor allem mit Wirkung auf die AV-Überleitung i.S. einer Verlangsamung auf eine kontrollierte Ventrikelfrequenz abgezielt (60-80 Schläge/min in Ruhe und 90-115 Schläge/min unter moderater Belastung).

Bei hochsymptomatischen Patienten und Versagen der medikamentösen Therapie hat sich eine AV-Knoten-Ablation (Verödung der elektrischen Verbindungsstruktur zwischen den Herzvorhöfen und den Herzhauptkammern) mit Folge einer notwendigen dauerhaften Schrittmacherstimulation des Herzens (Schrittmacherabhängigkeit) der Patienten etabliert (= sekundäre Katheterablation).⁹⁷

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der medikamentösen Rhythmuskontrolle (hohe Rückfallquoten ins VHF, durchschnittlich nicht über 40-60% Erfolg^{16, 68, 142}, ihrer gelegentlich lebensverkürzenden proarrhythmischen Wirkung²⁹ und den mit Antikoagulation¹³³ und Kardioversion¹¹⁹ verbundenen Komplikationen) wurde in den letzten Jahren die Entwicklung neuer, nicht pharmakologischer Therapieansätze forciert.

1.5.2 chirurgische Therapie

Aufbauend auf der multiplen Wellentheorie von Moe entwickelten Ende der 80er Jahre Cox et al. erstmals ein chirurgisches Konzept zur rhythmuserhaltenden Therapie von VHF.¹⁷ Ziel dieses maximalinvasiven Verfahrens war es, durch chirurgische Inzisionen und Zerteilung der Vorhöfe (Substratmodifikation) die Bildung von Narbengewebe zu induzieren, das als elektrische Barriere eine Ausbreitung von

kreisenden Erregungen verhindern sollte.¹⁷ Zusätzlich erfolgte eine Reduktion der kritischen Vorhofmasse durch Amputation beider Herzohren.

Die modifizierte Schnittführung des COX III Konzepts gilt aufgrund ihrer sehr guten Ergebnisse (Erfolgsraten zwischen 93%-96%) mittlerweile als Goldstandard in der chirurgischen Therapie von VHF.^{17, 109} Allerdings ist das Verfahren komplex, mit langen kardiopulmonalen Bypass-Zeiten (Herz-Lungen-Maschine) und potenten Risiken verbunden.^{53, 109, 128} Daher sind mittlerweile verschiedene Versuche unternommen worden, die COX Maze III Prozedur zu vereinfachen, und zwar zum einen durch Ersatz der chirurgischen Schnitte mittels Katheterablation (unter Anwendung verschiedener Energieformen)^{72, 83}, zum anderen durch Modifizierung der linearen Läsionsmuster im linken Vorhof.^{76, 80, 131}

1.5.3 Therapie durch Radiofrequenzstrom-Ablation

1.5.3.1 Entwicklung der Ablationsstrategien

In der klinischen Elektrophysiologie ist die Therapie kardialer Rhythmusstörungen (AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, Vorhofflattern, Vorhofftachykardien u.a.) durch Verödung (Ablation) der arrhythmogenen myokardialen Strukturen mit RF-Energie ein schon länger erfolgreich angewendetes, kuratives Verfahren mit hohen Erfolgsraten^{49, 120, 122}. Ermutigt durch die hervorragenden Ergebnisse der MAZE-Prozedur wurde ein minimalinvasives katheterbasierendes Ablationsverfahren zur Therapie von VHF entwickelt, das versuchte, die Substratmodifikation durch Erzeugung ähnlicher linearer Läsionen im linken und rechten Vorhof nachzuahmen.⁴¹ Dies erwies sich jedoch als technisch nicht realisierbar und mit schweren Komplikationen behaftet.^{27, 41} Außerdem blieben die Erfolgsraten (vor allem der rein rechtsatrialen linearen Ablationen) weit hinter denen der MAZE-OP zurück.^{27, 33, 41, 103} Erst die wegweisenden Arbeiten von Haissaguerre et al., die zeigen konnten, dass die meisten VHF-Episoden von in den PV gelegenen arrhythmogenen Foki initiiert werden^{42, 51}, definierten ein neues, durch Katheterablation behandelbares Substrat und führten dazu, dass sich die Behandlungsstrategie dramatisch veränderte. Haissaguerre stellte auch erstmals eine fokale Ablationstechnik vor, die auf der direkten Verödung der arrhythmogenen Foki innerhalb der PV basierte.⁴² Die Ablation dieser Trigger brachte zunächst ermutigende Ergebnisse^{12, 42, 117} und schien zumindest für Patienten mit paroxysmalem VHF gegenüber der Substratmodifikation das schlüssigere Konzept zu sein. Allerdings zeigten sich bald einige ernsthafte

Limitationen dieser fokalen Ablationstechnik:^{13, 135} Inkonsistent feuernde Foki, mehrere innerhalb einer PV gelegene Foki und das Auftreten neuer, zuvor latenter Foki sowie schwieriges Mapping bei komplexer PV-Anatomie führten zu unbefriedigenden Ergebnissen und machten in vielen Fällen eine zweite oder dritte Prozedur nötig.^{37, 42} Vor allem aber die Tatsache, dass die RF-Abgabe innerhalb der dünnlumigen Venen gelegentlich hochgradige Stenosen mit ernststen Folgekomplikationen (pulmonale Hypertonie, hämorrhagische Pneumonien mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität) induzierte^{2, 111, 134, 143}, führte schließlich dazu, dass diese fokale Ablationstechnik verlassen wurde. Wie stark die klinische Beeinträchtigung durch die erzeugten PV-Stenosen ist, wird in der Literatur eingehend dargelegt.^{25, 91, 113}

Um diese schwerwiegende Komplikation zu umgehen, konzentrierte sich die Verödung im Folgenden auf die weiter proximal gelegenen Strukturen, die Verbindungsstellen zwischen dem linken Vorhof und den PV (breakthroughs), sowie auf das die PV umgebende Vorhofsubstrat. Dabei haben sich in letzter Zeit für die Katheterablation von VHF zwei im Ansatz grundsätzlich verschiedene Ablationskonzepte herauskristallisiert: Die segmentale PV-Ablation und die zirkumferentielle PV-Ablation.

1.5.3.2 Segmentale PV-Ablation

Die Isolation der PV erfolgt hier unter Zuhilfenahme eines zirkulären multipolaren Mappingkatheters (LASSO) durch punktförmige Ablation an den elektroanatomischen Verbindungen (breakthroughs) der PV zum linken Vorhof (am PV-Ostium). Mit diesem schon länger angewendeten Verfahren konnten bei Patienten mit paroxysmalem VHF Erfolgsraten von 51%-74% erreicht werden.^{21, 43, 81, 93, 96, 127} Trotz einer im Konzept vorgesehenen Verödung außerhalb der PV wurde in einigen Fällen ablationsbedingte PV-Stenosen beobachtet.^{21, 81, 93, 127}

1.5.3.3 Zirkumferentielle PV-Ablation

Dieses erstmals von der Arbeitsgruppe um Pappone publizierte Verfahren versucht, mittels zirkulärer Ablationslinien um die PV-Öffnungen im linken Vorhof und Substratmodifikation eine Überleitung der elektrischen Erregung aus den PV auf den linken Vorhof zu verhindern.^{95, 104, 107, 130} Das elektromagnetische Mappingsystem CARTO®^{22, 103} unterstützt dabei die exakte Linienführung. Erste Ergebnisse dieses Verfahrens an einem größeren Patientenkollektiv mit paroxysmalem VHF geben bei

einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Monaten eine Erfolgsrate von 85% an.¹⁰⁴ PV-Stenosen wurden hier vom Erstbeschreiber in der transoesophagealen echokardiographischen Kontrolle 1-3 Monate nach Ablation nicht festgestellt.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Zur Zeit liegen wenig Daten dazu vor, welches der beiden Ablationsverfahren in der Therapie von paroxysmalem und persistierendem VHF überlegen ist und daher die zukunftsweisendere Strategie beinhaltet. Die Intention dieser Studie ist es deshalb, die beiden Ablationsstrategien in einem randomisierten Vergleich hinsichtlich ihrer Erfolgsraten und Komplikationen zu untersuchen. Aufgrund der bisher veröffentlichten Ergebnisse zu beiden Ablationsverfahren wurde der Studienkonzeption die Hypothese zugrunde gelegt, dass die zirkumferentielle PV-Ablation der segmentalen PV-Ablation überlegen sei.

Bisher ist nur eine prospektive, randomisierte Studie publiziert worden, die beide Ablationstechniken direkt miteinander vergleicht.⁹⁵ In dieser Studie konnten mit dem zirkumferentiellen Ablationsverfahren bessere Ergebnisse erzielt werden als mittels segmentaler PV-Ablation. Allerdings stützte sich die Auswertung der Erfolgsraten (stabiler SR) allein auf die anamnestischen Angaben der Patienten zum Auftreten von symptomatischen VHF-Episoden, asymptomatische VHF-Episoden wurden nicht erfasst. Mittlerweile ist aber bekannt, dass ein beträchtlicher Anteil der VHF-Episoden asymptomatisch auftreten und deshalb bei rein symptomorientierter Erfassung unerkannt bleiben kann. Außerdem wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit VHF hochsymptomatische und völlig asymptomatische Episoden (silent episodes) durchaus nebeneinander vorkommen können.^{20, 98, 100} Im Gegensatz zu dieser und anderen Studien wurde daher in der vorliegenden Studie zur Evaluation der Erfolgsraten nicht nur arrhythmieassoziierte Symptome herangezogen, sondern erstmals auch regelmäßige Langzeit-EKGs (LZ-EKGs) über 7 Tage zur Objektivierung des klinischen Erfolges durchgeführt.

2. Patientenkollektiv und Methodik

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Auswertung einer prospektiven randomisierten klinischen Studie, die von März 2002 bis Dezember 2003 im Deutschen Herzzentrum München und in der 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schmitt und Herrn Dr. M. Karch durchgeführt wurde. Die Erlaubnis zur Studiendurchführung erfolgte durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, bei denen seit wenigstens drei Monaten paroxysmales oder persistierendes, symptomatisches VHF bestand, das mindestens zweimal im Monat auftrat. Ausserdem waren medikamentöse Therapieversuche mit Betablockern und/ oder weiteren Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Klasse Ic Antiarrhythmika erfolglos geblieben bzw. wegen Unverträglichkeit abgebrochen worden. Die Patienten waren ohne Ausnahme aufklärungs- und zustimmungsfähig und willigten in die Studienteilnahme ein. Es war ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von schriftlich nach ausführlichem Aufklärungsgespräch mit Darlegung der Behandlungsalternativen Gründen ihre Teilnahme an der Studie zurückzuziehen.

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme generell ausgenommen wurden Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit einer Lebenserwartung unter 6 Monaten. Bei weiblichen Studienteilnehmerinnen musste zuvor eine mögliche Schwangerschaft mittels Bluttest ausgeschlossen worden sein. Bei Zustand nach herzchirurgischem Eingriff oder einer Katheterablation am Herzen innerhalb der letzten 3 Monate war eine Studienteilnahme ebenfalls nicht möglich. Patienten, die sich in der Vorgeschichte

bereits einer Katheterablation von VHF unterzogen hatten, wurden unabhängig vom Zeitpunkt dieses Eingriffs nicht zur Teilnahme zugelassen.

Schwerwiegende Herzerkrankungen wie mäßig bis hochgradige Mitralklappenitien, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb des letzten Monats oder ein Vorhofflimmern führten ebenso zum Studienausschluss wie eine wesentlich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion <35%). Auch Patienten mit ausgeprägter restriktiver oder obstruktiver Lungenerkrankung und bestehender Infektion bzw. Sepsis konnten nicht an der Studie teilnehmen. Außerdem mussten vor Aufnahme in das Studienkollektiv laborchemisch eine Hyperthyreose (Ermittlung des TSH-Wertes) und Elektrolytstörungen als mögliche Ursache für das VHF ausgeschlossen worden sein.

Da während einer elektrophysiologischen Untersuchung größere Mengen Heparin verabreicht werden, waren auch Blutgerinnungsstörungen und Heparin-/ Cumarin-Allergie oder -Unverträglichkeit Ausschlusskriterien. Ein im linken Vorhof des Herzens bestehender Thrombus führte aufgrund der Gefahr eines embolischen Ereignisses während Ablation ebenfalls zum Studienausschluss. Betroffene Patienten konnten allerdings nach längerer Antikoagulation und bei nachgewiesener Auflösung des Thrombus später in das Studienkollektiv aufgenommen werden.

2.1.2 Randomisierung

Vorraussetzung zur Aufnahme eines Patienten in das Studienkollektiv war die uneingeschränkte Erfüllung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Indikationsstellung zu einer Vorhofflimmertherapie mittels RF-Ablation erfolgte durch die Kardiologen Prof. Dr. Schmitt, Dr. Zrenner und Dr. Karch.

Nach Einschluss eines Patienten in die Studie wurde die Verteilung zufällig per Losverfahren (Randomisierung) auf eine der beiden zu vergleichenden Studiengruppen vorgenommen.

Gruppe 1: Segmentale PV-Ablation

PV-Isolation am Ostium der PV unter Zuhilfenahme eines multipolaren Mappingkatheters (LASSO)

Gruppe 2: zirkumferentielle PV-Ablation

Substratablation/ modifikation durch zirkumferentielle Läsionen um die PV im linken Vorhof unter Zuhilfenahme des elektromagnetischen Mappingsystems CARTO®

Die elektrophysiologische Untersuchung und die Katheterablation wurden dann entsprechend dem gruppenspezifischen Ablationsprotokoll (s.u.) durchgeführt.

Im Fall einer notwendigen Reablation wurde das ursprünglich zugeteilte Ablationsverfahren beibehalten. Ein Wechsel zwischen den beiden Studiengruppen (Crossover) führte zum Studienausschluss.

2.1.3 Studienendpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Rezidivfreiheit von atrialen Tachyarrhythmien (VHF und atypisches Vorhofflattern >30 Sekunden Dauer) im 7-Tage-LZ-EKG zum 6-Monats-Follow Up gewählt.

Außerdem wurden zwei sekundäre Studienendpunkte festgelegt: 1. Auftreten arrhythmieassoziierter Symptome während des 6-Monats-Follow Up. Da Frührezidive atrialer Tachykardien innerhalb der ersten 4 Wochen nach Ablation häufig ein vorübergehendes Phänomen sind⁸¹, wurden die ersten 4 Wochen nach Ablation von der Analyse ausgeschlossen. 2. Das Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie einer Perikardtamponade, thromboembolischer Komplikationen oder einer PV-Stenose mit Lumenreduktion $\geq 50\%$ (Hauptstamm oder erste Aufzweigung der PV) wurden als kombinierter Studienendpunkt in Sicherheitshinsicht (safety endpoint) definiert.

2.1.4 Fallzahlkalkulation

Basierend auf publizierten Daten zu beiden Ablationsmethoden wurde von einer angenommenen Erfolgsrate von 57%⁴³ nach segmentaler Ablation und von 85%¹⁰⁴ nach zirkumferentieller PV-Ablation ausgegangen. Der Fallzahlkalkulation wurde daher bezogen auf den primären Studienendpunkt ein erwarteter Unterschied von 28% zugrunde gelegt. Um diesen Unterschied mit statistischer Signifikanz bei einem zweiseitigen Wert Alpha von 5% und einem Fehler der 2. Art von 10% (90% Power) aufdecken zu können, errechnete sich eine Fallzahl von 50 Patienten je Gruppe (insgesamt 100 Patienten).

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Voruntersuchungen für beide Studiengruppen

Vor geplanter Katheterablation erfolgte für die Patienten beider Studiengruppen in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums eine Voruntersuchung inklusive ausführlicher Erhebung der Krankengeschichte und Durchführung verschiedener technischer Untersuchungen durch Ärzte des Deutschen Herzzentrums München.

2.2.1.1 Anamnese

Zunächst wurde sehr umfassend die Anamnese zum Auftreten von VHF und damit verbundenen aktuellen Beschwerden der Patienten erhoben. Zeitangaben (über erstmaliges Auftreten, Häufigkeit und Dauer von Vorhofflimmerepisoden) wurden ebenso wie Symptome und Komplikationen im Zusammenhang mit VHF erfragt und genau dokumentiert. Auch alle Therapieversuche mit verschiedenen Antiarrhythmika und die Anzahl der durchgeführten elektrischen Kardioversionen vor Katheterablation fanden Berücksichtigung.

Bei der Evaluation der allgemeinen Krankengeschichte wurde besonders nach kardialen Vorerkrankungen bzw. möglichen Begleiterkrankungen von VHF (koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Mitralklappeninsuffizienz, Mitralklappenprolaps u.a.) gefragt. Besonders bedeutsam erschienen dabei Herzrhythmusstörungen anderer Genese und deren Behandlung durch RF-Ablation in der Vorgeschichte.

Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und eine familiäre Vorbelastung im Sinne von Herzinfarkten oder einer koronaren Herzerkrankung wurden ebenfalls erfasst. Eine eingehende klinische Untersuchung des Patienten mit Bestimmung des body mass index (BMI), Messung von Puls und Blutdruck und Ausschluß einer kardiopulmonaler Dekompensation bildeten zusammen mit der ausführlich erhobenen Anamnese die Basis der klinischen Datenerhebung.

2.2.1.2 Technische Untersuchungen

2.2.1.2.1 EKG-Kontrollen

12-Kanal-EKG in Ruhe:

Am Vorstellungstermin in der Rhythmusambulanz, einen Tag sowie wenige Stunden vor Ablation wurde jeweils ein 12-Kanal-EKG bei körperlicher Ruhe des Patienten

durchgeführt. Dabei wurden Rhythmus, Lagetyp sowie Erregungsleitungszeiten des Herzens bestimmt, weiterhin konnten auch mögliche Erregungsrückbildungsstörungen und andere Zeichen für eine ischämische Störung des Herzens erfasst werden.

LZ-EKG über 24h:

Zur Validierung der anamnestischen Angaben über Auftreten von VHF und zur Aufdeckung asymptomatischer Vorhofflimmerepisoden wurde bei jedem Patienten vor Ablation ein 12-Kanal-LZ-EKG angelegt und die elektrische Herzaktion über mindestens 24h aufgezeichnet.

2.2.1.2.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Mittels transthorakaler Echokardiographie konnten die linksventrikuläre Funktion, rechtsatriale und linksatriale Größe sowie die Herzklappenfunktionen vor Ablation beurteilt, außerdem die Herzkammergrößen und -wanddicken vermessen werden.

Darstellung der PV-Anatomie mittels bildgebender Verfahren

Da das Auftreten von PV-Stenosen insbesondere nach segmentaler Ablationstechnik beschrieben ist^{21, 81, 93, 127}, wurde in unserer Studie eine besonders sorgfältige Überprüfung der PV mittels bildgebender Verfahren vorgenommen.

Die PV-Angiographie galt lange Zeit als Goldstandard für die Darstellung der PV-Anatomie und als besonders sensitive Methode zur Aufdeckung ablationsbedingter Stenosen nach elektrophysiologischer Untersuchung. Allerdings hat sich herausgestellt, dass eine Angiographie direkt im Anschluss an die RF-Verödung auch ablationsbedingte Gewebeödeme, die sich meist einige Stunden nach dem Eingriff zurückbilden, fälschlicherweise als akute Verengungen darstellt. Darüberhinaus konnte beobachtet werden dass sich bleibende PV-Stenosen durch Fibrosierungsvorgänge und Narbenbildung oft erst innerhalb der ersten Wochen nach Ablation manifestieren bzw. ihr Stenosegrad bis einige Monate nach dem Eingriff noch deutlich zunehmen kann¹¹³ d.h. diese Entwicklungen entgehen der Abbildung durch eine unmittelbar nach der Ablation durchgeführte Angiographie.

Aus diesem Grund sind in den verschiedenen klinischen Studien mittlerweile auch alle anderen zur Darstellung der PV-Anatomie geeigneten bildgebenden Verfahren wie die transoesophageale Echokardiographie (TEE), die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT)¹⁴¹ zur Anwendung gekommen. Leider fehlt in der Literatur eine Standardisierung für die bildgebende Darstellung von PV-

Stenosen, so dass die z.T. stark differierenden Aussagen zur Häufigkeit des Auftretens von Stenosen nach Ablation allein durch die unterschiedliche Sensitivität der Verfahren begründet sein könnten. Welches Verfahren zur Abbildung der pulmonalvenösen Strukturen am besten geeignet ist, ist derzeit noch unklar.

In der vorliegenden Studie wurden daher alle oben genannten Verfahren zur Evaluation von PV-Stenosen herangezogen, zum einen, um durch maximale Diagnostik möglichst jede dieser schwerwiegenden Komplikationen zu erfassen, zum anderen, um die einzelnen Verfahren mittels Evaluation von Sensitivität und Spezifität auf ihre methodische Eignung zur Darstellung von PV-Stenosen vergleichend überprüfen zu können. Dieser zweite, sehr interessante und wichtige Aspekt der Studie ist jedoch Gegenstand einer anderen Dissertation, eine ausführliche Darstellung und Diskussion der einzelnen Verfahren würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Da sich in letzter Zeit die Hinweise mehren, dass die TEE, die in einigen Studien nach fokaler PV-Isolation eine Stenosenhäufigkeit von bis zu 42% angibt^{14, 143} auf der einen Seite ein zu sensitives Verfahren, auf der anderen Seite aber sehr stark untersucherabhängig ist und eine Darstellung der unteren PV oft nur bei 1/3 der Patienten gelingt¹⁴¹, wird sich in dieser Arbeit die Auswertung der Stenosenhäufigkeit auf die Untersuchungsergebnisse der CT und MRT Untersuchungen beziehen.

Für die vorliegende Studie bedeutet dies, daß eine Stenose, die zwar in der Angiographie oder in der TEE gesehen, aber weder im CT noch im MRT bestätigt werden konnte, nicht als Stenose gewertet wurde. Vice versa wurde eine Stenose, die in der CT und/ oder MRT zur Darstellung kam, aber nicht mittels Angiographie oder TEE verifiziert werden konnte, als Stenose gewertet.

2.2.1.2.3 CT

Die Multi-Slice-CT-Untersuchung des Herzens nativ und mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel erfolgte in der Röntgenabteilung des Deutschen Herzzentrums München mit einem 16-Zeilen-Spiral-CT (Somatom Sensation 16, Siemens).

Die Untersuchung wurde EKG-getriggert mit einer Kollimation von 0,75mm durchgeführt und in einer Schichtdicke von 1mm rekonstruiert. An ihrer Mündungsstelle in den linken Vorhof (Ostium) wurden die Lungenvenen im axialen und koronaren Schnitt vermessen und Verengungen vor Ablation im Sinne von Normvarianten dokumentiert. Auch eine von der Regel abweichende Anatomie, wie

ein gemeinsames Ostium zweier Venen oder eine zusätzliche mittlere PV, fanden Erwähnung. Die so erhaltenen Daten bildeten eine wesentliche Voraussetzung für den Vergleich mit allen folgenden CT-Untersuchungen nach Ablation im Hinblick auf eine Beurteilung von PV-Stenosen.

2.2.1.2.4 MRT

Die Darstellung der PV-Ostien vor Ablation durch MRT erfolgte in der Röntgenabteilung des Klinikums rechts der Isar mit einem 1,5Tesla Kernspintomographen (Sonata, Siemens).

Hier wurden ebenfalls die anatomischen Verhältnisse vor Ablation, die PV-Diameter in zwei Ebenen sowie evtl. präinterventionelle Venenverengungen bestimmt und schriftlich festgehalten, um den direkten Vergleich mit einer Aufnahme nach Ablation zu ermöglichen.

2.2.1.2.5 Transoesophageale Echokardiographie

Die TEE-Untersuchung erfolgte durch Ärzte des Deutschen Herzzentrums München. Eine Verengung der PV stellt sich bei diesem Verfahren als messbare Flussbeschleunigung des Blutstromes in den PV dar. Neben der Überprüfung einer präinterventionellen PV-Stenose diente dieses Verfahren aber vor allem dem Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof oder dem linken Herzohr vor Ablation. Da ein Blutgerinnsel im linken Herzen mit einem erheblichen Risiko für eine systemische Embolie während der Ablation mit den Folgen eines Hirninfarktes (Schlaganfalles) oder anderer organischer Infarzierungen einhergehen kann, musste wenige Stunden vor jedem Eingriff ein Thrombus im linken Herzen mittels TEE sicher ausgeschlossen worden sein.

Durch den transoesophagealen Zugang und die Nähe des Schallkopfes zum Herzen eignete sich dieses Ultraschallverfahren auch besonders zur Überprüfung eines möglicherweise vorhandenen persistierenden Foramen ovale (eine transseptale Punktion in der elektrophysiologischen Untersuchung wurde dann überflüssig), Septumaneurysma und zur Darstellung von Aortenplaques, die durch Lösung von Plaqueanteilen bei Kathetermanipulation während der elektrophysiologischen Untersuchung ebenfalls die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses beinhalten.

2.2.2 Vorbereitung der elektrophysiologischen Untersuchung

Alle Antiarrhythmika wurden ≥ 5 Halbwertszeiten vor Ablation abgesetzt. Mindestens vier Wochen vor Ablation wurde eine effektive orale Antikoagulation mit einer international normalized ratio (INR) von $>2,0$ eingeführt. Die orale Antikoagulation wurde 48h vor dem Eingriff durch Heparin ersetzt und diese i.v.-Gerinnungshemmung 4h vor Ablation gestoppt, um eine sichere transeptale Punktion (ohne Blutungskomplikation) zu gewährleisten.

Am Tag der Voruntersuchungen in der Rhythmusambulanz und noch einmal wenige Stunden vor Ablation wurde den Patienten in der Tagesambulanz bzw. auf Station Blut abgenommen. Wie vor jedem invasiven Eingriff erfolgte im Labor des DHZ die routinemäßige Bestimmung verschiedener Blutparameter (Blutbild, Blutgruppe, Serumelektrolyte, Blutgerinnungs-Parameter Quick/INR und PTT, Leberwerte, Nierenretentionswerte, Gesamteiweiß, Blutzucker). Zusätzlich wurde der TSH-Wert bestimmt, um eine Hyperthyreose als Ursache für das VHF auszuschließen.

Einen Tag vor Ablation wurde zum Ausschluss einer präinterventionellen Lungenstauung, pulmonaler Rundherde etc. eine Röntgenaufnahme des Thorax in anterior-posteriorem Strahlengang angefertigt.

Zwölf Stunden vor dem Eingriff durften die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

2.3 Ablationsverfahren

2.3.1 Gemeinsamkeiten in den Ablationsprotokollen

2.3.1.1 Gerinnungshemmung

Zu Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung wurde ein Bolus von 2500IE Heparin, nach transeptaler Punktion und bei normalem Quickwert nochmals ein Bolus von 5000IE Heparin verabreicht. Lag der aPTT-Wert (aktivierte Prothrombinzeit) über 45 s, war die Applikation weiterer 5000IE Heparin nötig. Während der folgenden elektrophysiologischen Untersuchung wurde über einen Heparinperfusor eine Erhaltungsdosis mit Ziel-ACT (activated clotting time) von 250-300s abgegeben, die ACT-Kontrollen erfolgten in halbstündigen Abständen.

2.3.1.2 Zugang zum linken Vorhof, Schleusen

Bei allen Patienten wurde der transfemorale Zugang zum Herzen gewählt. Unter leichter Sedation (z.B. Midazolam 2-10mg) und Analgesie (z.B. Fentanyl 10-20mg) wurden nach links- und rechtsseitiger Leistenpunktion folgende Schleusen in Seldinger-Technik eingeführt:

Rechte Leiste: 2x8F (segmentale Ablation) bzw. 1x8F (zirkumferentielle Ablation) venös, 1x5F arteriell

Linke Leiste: 2x6F venös

Alle für den Eingriff benötigten Katheterelektroden konnten nun über diese transfemorale Schleusen vorgeschoben werden.

Über den arteriellen Zugang erfolgte zunächst die Platzierung eines 5Fr-Pigtail-Katheters in der Aorta ascendens. Dieser diente der besseren Orientierung vor transseptaler Punktion (Vermeidung einer transseptalen Fehlpunktion) und zur kontinuierlichen, invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Dann wurden über eine einfache (zirkumferentielle PV-Ablation) bzw. zweifache (segmentale PV-Ablation) transseptale Punktion nach Brockenbrough oder ein offenes Foramen ovale unter angiographischer Kontrolle eine bzw. zwei 8F French-Schleusen in den linken Vorhof eingebracht. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine Spülung der Schleusen mit heparinierter NaCl-Lösung.

2.3.1.3 PV-Angiographie

Vor Ablation wurde zunächst eine selektive, sequentielle Angiographie aller erreichbaren PV durchgeführt und aufgezeichnet, um einen Überblick über die PV-Anatomie zu erhalten und später den direkten Vergleich der PV-Diameter mit der Angiographie post ablationem zu ermöglichen. Die Darstellung der linken PV erfolgte in LAO 45°, der rechten PV in AP Position.

Zum Ausschluss signifikanter akuter PV-Stenosen wurde am Ende jeder elektrophysiologischen Untersuchung noch einmal eine selektive Angiographie mit Darstellung aller PV durchgeführt. Signifikante PV-Stenosen (definiert als $\geq 25\%$ Lumeneinengung) wurden dokumentiert und weiterer Diagnostik zugeführt (CT oder MRT am folgenden Tag).

2.3.1.4 Kardioversion

Bei Patienten mit andauerndem VHF wurde während der Prozedur und, falls nötig, am Ende der Prozedur eine elektrische externe Kardioversion mit 200-360J

(schrittweise Erhöhung), ggf. auch mit pharmakologischer Unterstützung (intravenöse Gabe von Amiodaron oder Flecainid) durchgeführt. Seltener kam ein internes Kardioversions-System zur Anwendung (single lead systems Alert, EPMedSystems, West Berlin, NJ,USA).⁶⁰

2.3.1.5 Zusätzliche Ablationen

Kam es während Ablation oder Kardioversion zum Auftreten von stabilem atypischen Vorhofflattern, wurde dieses überstimuliert und nicht speziell gemappt oder abladiert, es sei denn, es war bereits vor Ablation klinisch relevant. In diesem Falle durfte atypisches Vorhofflattern abladiert werden. Sonst wurde nur anhaltendes typisches Vorhofflattern in gleicher Sitzung abladiert.

2.3.2 Ablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)

Das Verfahren der segmentalen PV-Ablation durch Verödung elektroanatomischer muskulärer Verbindungen der PV zum linken Vorhof geht auf die Arbeitsgruppe von Haissaguerre et al. zurück^{40, 43} und wurde von spezialisierten Fachärzten im elektrophysiologischen Labor des DHZ München durchgeführt.

2.3.2.1 Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter

Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden drei Katheter benötigt, deren Platzierung und Navigation unter ständiger angiographischer Kontrolle erfolgte.

Zur Darstellung der elektrischen Aktivität (Map) innerhalb der PV wurde zunächst ein zirkulär konstruierter, steuerbarer, zehnpoliger Mappingkatheter (Lasso, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California) in den linken Vorhof eingebracht. Die Wahl der Loop-Größe (15mm, 20mm oder 25mm Durchmesser) richtete sich dabei nach den zuvor in der Angiographie ermittelten Maßen der PV-Ostien. In einigen Fällen war es allerdings nötig, zwischenzeitlich auf einen kleineren bzw. größeren Katheterdiameter zu wechseln, um einen optimalen Wandkontakt zu ermöglichen.

Über den zweiten transeptalen Zugangsweg erfolgte die Platzierung eines 4mm irrigated-tip Ablationskatheters (Celsius; Thermo-Cool; Biosense Webster; Inc., Diamond Bar, California) im linken Vorhof.

Ein dritter Katheter wurde im lateralen Koronarsinus positioniert (CS-Katheter) und diente durch Abgabe von Extrastimuli während des Mappings der linksseitigen PV zur Separation der PV-Signale von Signalen aus dem linken Vorhof, sowie nach Ablation zur Überprüfung einer erfolgreichen Venenisolation durch Testung eines Eingangsblockes in die PV.

2.3.2.2 Mapping

2.3.2.2.1 Mappingsystem

Die Erstellung eines zirkumferentiellen Maps in der PV wird durch die zirkuläre Anordnung von 10 Elektrodenpaaren auf dem ringförmigen Kopfteil des Lasso-Katheters ermöglicht, durch Verschaltung der Elektrodenpaare miteinander erhält man 10 bipolare Elektrogramme (1-2, 2-3,...10-1 Elektrodenpaare).

Diese intrakardialen/ intrapulmonalvenösen Elektrogramme wurden zusammen mit den Ableitungen aus den Oberflächen-EKGs mit einem digitalisierten elektronischen System (BARD-Labsystem), gefiltert bei 30-500Hz, aufgezeichnet.

2.3.2.2.2 Mappingprozedur

Der zirkuläre Mapping-Katheter wurde nacheinander in die linke obere, linke untere, rechte obere und – falls erreichbar – rechte untere PV eingebracht. Zunächst wurde der Lasso-Katheter in das jeweilige Lumen der PV eingeführt, dann langsam so weit zurückgezogen, dass er möglichst direkt an der Einmündung der Vene in den linken Vorhof (PV-Ostium) zu liegen kam. An dieser Stelle war es über die 10 Ableitungen des Lasso-Katheters möglich, ein zirkumferentielles Map der elektrischen Aktivität der PV zu erstellen (s.o.). Bei Auftreten von typischen scharfen lokalen PV-Potentialen (Spikes) wurden diese dokumentiert und die Position des Elektrodenpaares, das die frühesten PV-Aktivität zeigte, genau bestimmt.

Für die PV auf der rechten Seite erfolgte die Erstellung des zirkumferentiellen Maps während SR, für die linksseitigen PV zur Separation der PV-Signale von Signalen aus dem linken Vorhof während Dauerstimulation über den CS-Katheter mit einer Zykluslänge von 600ms.

2.3.2.3 Ablation

Unter angiographischer Kontrolle konnte nun der Ablationskatheter an die Stelle des frühesten PV-Signals dirigiert und proximal der entsprechenden Elektroden des Mappingkatheters am PV-Ostium platziert werden (Abb.2). Dort erfolgte die Ablation mit wenigen, punktuellen RF-Abgaben so weit ostial wie möglich, mit nicht mehr als 48°C und maximal 30-35 Watt Energie. Eine Ablation innerhalb der PV wurde dabei vermieden.

2.3.2.4 Endpunkt der Ablation

Ziel der Ablation war die elektrische Isolierung der PV vom linken Vorhof. Die elektrophysiologische Untersuchung wurde daher als akut erfolgreich eingestuft, wenn spontan aufgetretene elektrische Aktivität aus den PV (lokale PV-Potentiale) eliminiert werden konnten (Abb.2) oder nachweislich während SR und atrialer Stimulation (atrial burst pacing, Orciprenalin-Infusion) nicht mehr in den linken Vorhof übergeleitet wurden (Dissoziation lokaler PV-Potentiale).

2.3.3 Ablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation)

Die Isolation der PV durch zirkumferentielle Ablationslinien um die Veneneinmündungen in den linken Vorhof (Substratmodifikation) wurde nach der von Pappone et al. entwickelten Methode^{104, 107} von spezialisierten Fachärzten im elektrophysiologischen Labor des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt.

2.3.3.1 Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter

Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden zwei Katheter benötigt. Über die transfemorale Schleuse wurde zunächst ein 4-poliger Katheter in den rechten Vorhof vorgeschoben und im Koronarsinus (CS-Katheter) platziert. Ausserdem wurde ein kombinierter Mapping- und Ablationskatheter mit deflektierbarer Spitze über die transseptale Schleuse in den linken Vorhof eingeführt.

2.3.3.2 Mapping

2.3.3.2.1 Mappingsystem

Zur Erstellung eines dreidimensionalen elektroanatomischen Map des linken Vorhofs und der PV-Mündungen wurde das nicht-röntgengeleitete Mappingsystem CARTO® (CARTO®, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California) verwendet.¹⁰³

Dieses System besteht aus einem Sensor (Miniatur-Magnetfeld) an der Spitze eines standardisierten elektrophysiologischen Katheters (Mapping-Katheter), einer unter dem Patienten angebrachten Quelle (location pad), die ein externes ultra-low Magnetfeld generiert, sowie einer Verarbeitungseinheit (processing unit). Unter Verwendung zeitlicher und räumlicher Informationen aus dem externen Magnetfeld kann (durch Lösung komplexer algebraischer Gleichungen) die Lokalisation (x, y, z) und die Ausrichtung (roll, yaw, pitch) des Sensors in der Katheterspitze relativ zu einem fixen Referenzkatheter (CS-Katheter) abgeleitet werden.

Eine kontinuierliche Analyse der Katheterdaten durch das CARTO® System und gleichzeitige Präsentation auf dem Monitor einer Graphikstation erlauben dem Untersucher die Verfolgung der Katheterbewegungen innerhalb des Herzens in Echtzeit, ohne dass die Verwendung der Röntgenanlage nötig wäre (verminderte Strahlenbelastung).

Die dreidimensionale elektroanatomische Darstellung des Vorhofs basiert auf sukzessivem Abtasten des Endokards mit der Katheterspitze. Dadurch erhält man eine Reihe sequentieller Lokalisationspunkte, während des endokardialen Kontakts werden an diesen Stellen außerdem bipolare Elektrogramme abgeleitet. Unter Verwendung des so gewonnenen Datensatzes der gesammelten Berührungspunkte wird mit dem CARTO® System eine 3D-Rekonstruktion der Vorhof-Geometrie in Echtzeit (anatomisches Map) ermöglicht.

2.3.3.2.2 Mappingprozedur

Die Mapping- und Ablationsprozedur erfolgte während fortlaufender Coronarsinus-Stimulation mit einer Zykluslänge von 500-600ms.

Anatomisches Map

Zunächst erfolgte die dreidimensionale anatomische Darstellung des linken Vorhofs. Durch gleitende, linienförmige Bewegungen (Vermeidung von Kontaktverlusten) mit der Katheterspitze entlang der Vorhofwände gelang das Erstellen eines Map ohne Einziehungen.

Danach wurde der Mapping-Katheter jeweils 2-4cm tief in die PV eingeführt und die korrekte Lage durch angiographische Darstellung der Katheterspitze im PV-Ostium verifiziert. Unter langsamem Zurückziehen des Katheters und sorgfältigem Abtasten der Zirkumferenz erfolgte die Rekonstruktion der PV mittels „tagged-vessels“-Funktion, d.h. Darstellung der PV als Tubes (Schläuche). Bei Impedanzabfall $>20\Omega$ wurde die Grenze zwischen linkem Vorhof und den PV festgelegt.

Kritische Punkte des Mappings, die mit entsprechend hoher Punktdichte erarbeitet werden mussten, waren besonders das Areal zwischen linkem Herzohr, linker oberer PV und lateralem Mitralklappenannulus sowie das Ostium der rechten unteren PV.

Für den Fall, dass keine glatte konsistente Geometrie des linken Vorhofs und der PV-Ostien erzielt werden konnte, musste der gesamte Mapping-Prozess wiederholt werden.

Voltage-Map vor Ablation (Abb.3a)

Wie bereits erwähnt, konnten während des Kontakts der Katheterspitze mit dem Endokard an den Berührungspunkten nicht nur die Katheterkoordinaten, sondern gleichzeitig auch lokale Elektrogramme (zu einer Referenzelektrode) abgeleitet werden. Auf Basis der variierenden lokalen Spannungspotentiale konnte ein Aktivationsmap des Vorhofs vor Ablation erstellt werden, dieses Map wurde farbcodiert und dem anatomischen Map des Vorhofs überlagert.

Durch fortlaufende Stimulation des Vorhofs über den im distalen Koronarsinus liegenden Katheter war es so außerdem möglich, die lokalen Aktivationszeiten der verschiedenen atrialen Regionen zu bestimmen. Die lokale Aktivationszeit (local activation time= LAT) ist definiert als Zeitintervall zwischen dem Stimulationsartefakt des im Koronarsinus liegenden Stimulationskatheters und dem Beginn der steilsten negativen Deflektion, die im Elektrogramm von der Katheterspitze an einer bestimmten Endokardstelle abgeleitet werden kann. Sie trifft somit eine Aussage über die Leitungseigenschaft des Endokards in der betrachteten Region des Vorhofs.

2.3.3.3 Ablation

Erst nach kompletter Erstellung des elektroanatomischen MAP's des linken Vorhofs wurden durch RF-Abgabe über die distale Elektrode des Mapping-Katheters zirkuläre Ablationslinien um die rechts- und linksseitigen PV gezogen (Abb.3a/b), rote Ablationspunkte). Dabei sollte ein Mindestabstand von 5mm zum PV-Ostium nicht unterschritten werden.^{104, 107} Soweit anatomisch möglich, wurde bei getrennt voneinander in den linken Vorhof mündenden PV eine weitere Läsion zwischen der oberen und unteren PV einer Seite gesetzt. Bei komplexer Anatomie, wie einer gemeinsamen oder sehr dichten Mündung der PV (Abstand <20mm) in den Vorhof oder einer mittleren PV war diese zusätzliche Ablationslinie nicht applizierbar.

Um dem Auftreten linksatrialen Flatters post ablationem vorzubeugen, erfolgte in allen Fällen am Ende der Ablation noch eine Anbindung (weitere Ablationslinie) der linksseitigen Ablationsläsionen (ausgehend von der linksinferioren PV) an den infero-lateralen Mitralklappenannulus.

Für die RF-Applikationen wurde primär ein 4mm cooled-tip Katheter (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California) mit einer Flussrate von 2ml/h bzw. 15ml/h während Ablation, einer RF-Leistung von 35-50Watt und einem Temperaturlimit von 48°C verwendet. Bei Navigationsproblemen war der Wechsel auf einen 8mm-tip

Katheter (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California) mit einer RF-Leistung von 50-70Watt und einer maximalen Temperatur von 55°C erlaubt.

2.3.3.4 Endpunkt der Ablation

Endpunkt der Ablation war eine Reduktion des Amplitudenmaximums der lokalen bipolaren Elektrogramme $\geq 80\%$ bzw. $\leq 0,1\text{mV}$.

Nach Ablation wurde die Vollständigkeit der Ablationslinien und eine Unterbrechung der Erregungsleitung durch Erstellen eines Voltage-Map post ablationem überprüft. Die Vollständigkeit der Ablationslinien wurde dabei nach folgenden Kriterien beurteilt:

Voltage-Map post ablationem (Abb.3b)

Im Voltage-Map des linken Vorhofs nach Ablation durften innerhalb der umzirkelten Areale keine scharfen, höheramplitudigen Potentiale (peak-to-peak potentials) $>0,1\text{mV}$ mehr nachweisbar sein, wobei verbleibende rechtsatriale Fernpotentiale anterior (septalseitig) der rechtsseitigen PV ggf. auch $>0,1\text{mV}$ zu akzeptieren waren. Residuelle Potentiale innerhalb der umzirkelten Areale konnten direkt ablatiert werden, sofern sie sich außerhalb der PV befanden.

Zur Überprüfung eines Konduktionsblockes (Linien schlüssigkeit) konnte außerdem die Bestimmung der Leitungsverzögerung (LAT-Verzögerung) zwischen zwei sich an der Ablationslinie gegenüberliegenden Punkten während Stimulation über den CS-Katheter (Zykluslänge 500-600ms) herangezogen werden.

2.3.3.4.1 PV-Potentiale

Obwohl eine Eliminierung von PV-Potentialen nicht Ziel der zirkumferentiellen Ablationsstrategie ist, hat die Arbeitsgruppe um Pappone et al. in vielen Fällen eine Auslöschung und/ oder Reduktion der Potentiale durch dieses Ablationsverfahren beschrieben.¹⁰⁴ Um diese Beobachtung überprüfen zu können und einen Einfluss auf das Ergebnis im Follow Up (Rezidivrate) nicht zu übersehen, wurden deshalb die PV nach vollständigem Abschluss der Ablationslinien auf Potentiale hin (mittels Lasso-Katheter) untersucht. Vorhandene PV-Potentiale wurden sorgfältig dokumentiert, eine nachträgliche direkte Ablation war jedoch nicht zulässig.

2.4 Follow Up

2.4.1 Stationäre Nachbehandlung

Nach Ablation wurden alle Patienten für mindestens drei Tage stationär unter kontinuierlichem Rhythmusmonitoring beobachtet sowie die unten aufgeführten Nachuntersuchungen durchgeführt.

Antikoagulation

Das Ziehen der Schleusen erfolgte mit einer ACT von mindestens 150-200s, danach wurde auf Station eine aPTT wirksame intravenöse Heparininfusion (Heparinperfusor) laut Übergabeprotokoll (individuelle Dosisfindung, keine Standarddosierung) mit Zielbereich bei 60-80s weitergeführt. Wenn der aPTT-Wert in der noch am Abend des Ablationstages durchgeführten Kontrolle <60s lag, wurde nicht nur eine Erhöhung der Heparinperfusorrate, sondern auch eine sofortige Heparinbolusgabe mit kurzfristig erneuter aPTT-Kontrolle angeordnet. Die intravenöse Antikoagulation über einen Heparinperfusor erfolgte während des gesamten stationären Aufenthalts, nach Entlassung wurde auf orale Antikoagulation umgestellt (Ziel-INR (=international normalized ratio) 2,0-3,0).

Bei elektrokardiographisch nachgewiesener Rezidivfreiheit 6 Monate nach Ablation und Fehlen anderer Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis, konnte die Antikoagulation ganz abgesetzt werden³¹.

Antiarrhythmika

Bei allen Patienten wurde eine Therapie mit Betablockern nach Ablation zunächst fortgesetzt, da diese Medikation die innerhalb der ersten Tage und Wochen häufig auftretenden Frührezidive effektiv unterdrücken^{88, 132} und die Rückbildung des atrialen Remodelings unterstützen kann. Andere Antiarrhythmika wurden nur ausnahmsweise verschrieben.

Transthorakale Echokardiographie

Zum Ausschluss eines relevanten Perikardergusses wurde jeweils 2h und 24h post ablationem eine TTE durchgeführt. Ein positiver Befund wurde bis zu einem deutlich sichtbaren Rückgang der Flüssigkeitsansammlung, ggf. auch noch ambulant kontrolliert.

Duplexsonographie der Leisten

Im Laufe des stationären Aufenthalts wurde bei allen Patienten eine Duplexsonographie beider Leisten durchgeführt. Bei Verdacht auf ein Aneurysma

falsum oder eine AV-Fistel musste der Patient zunächst Bettruhe bewahren, die betroffene Leiste wurde mit Sandsäcken und Druckverband so lange behandelt, bis in der sonographischen Kontrolle kein pathologischer Befund mehr nachgewiesen werden konnte.

LZ-EKG und 12-Kanal-EKG in Ruhe

Für alle Patienten erfolgte (zur Überprüfung des akuten Ablationsergebnisses) ein mindestens zweitägiges kontinuierliches Monitoring mittels LZ-EKG auf Station, zusätzlich täglich und kurz vor Entlassung die Rhythmuskontrolle in einem 12-Kanal-Ruhe-EKG. Es wurde eine Entlassung der Patienten im SR angestrebt. Bei einem Frührezidiv (definiert als VHF oder atypisches Vorhofflattern innerhalb der ersten 48h nach Ablation) wurde spätestens nach zwei Tagen anhaltenden VHF eine elektrische und/ oder medikamentöse (Amiodaron, Flecainid) Kardioversion eingesetzt.

2.4.2 Ambulante Nachkontrolle

Für die Patienten beider Studiengruppen erfolgte eine ambulante Nachkontrolle 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Ablation in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München. Abb.4 gibt einen Überblick über die Abfolge der ambulanten Patientennachsorge und den Zeitpunkt der verschiedenen technischen Untersuchungen.

2.4.2.1 Anamnese

Es wurde gezielt vor allem nach dem Wiederauftreten von Arrhythmien, Dauer und Häufigkeit dieser Episoden insbesondere im Vergleich zur Situation vor Ablation gefragt. Die Patienten wurden gebeten, eine subjektive Abstufung zwischen völliger Beschwerdefreiheit, einer Verbesserung, einem unverändertes Ausmaß oder einer Verschlechterung der Beschwerden und Symptomatik vorzunehmen. Neu aufgetretene Symptome wie Dyspnoe, Husten oder Hämoptysen als Zeichen einer möglichen Komplikation im Sinne einer PV-Stenose fanden besondere Berücksichtigung und Dokumentation. Des Weiteren wurde nach Medikamentenunverträglichkeiten geforscht, und evtl. nötige Änderungen der Medikation wurden besprochen. Bei Patienten, die anamnestisch und elektrokardiographisch mindestens sechs Monate lang rezidivfrei geblieben waren und bei denen keine weiteren Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis vorlagen, konnte die orale Antikoagulation beendet werden. Auch ein Absetzen der

Betablocker-Therapie war bei diesen Patienten in den meisten Fällen indiziert und erfolgte durch schrittweise Dosisreduktion über einen Zeitraum von 3-4 Wochen.

2.4.2.2 Technische Untersuchungen

Zur Validierung der anamnestischen Angaben und Aufdeckung asymptomatischer VHF-Episoden nach Ablation wurde bei jedem Patienten am Tag der Vorstellung ein 12-Kanal-EKG in Ruhe und unter Belastung (Provokationstest für VHF durch Anstrengung) durchgeführt. Außerdem wurde den Patienten zu jedem Follow Up-Termin ein LZ-EKG angelegt, das über die nächsten sieben Tage eine genaue und kontinuierliche Aufzeichnung des Herzrhythmus gewährleistete. In einigen Fällen wurde dieses auch vom behandelnden Hausarzt oder Kardiologen durchgeführt (mehrere 24h-LZ-EKGs). VHF-Episoden ab einer Dauer von über 30 Sekunden wurden als VHF-Rezidiv gewertet.

Zusätzlich erfolgte an jedem Nachsorgetermin mittels TTE die Beurteilung der Herzfunktion und der Herzkammergrößen (besonders des linken und rechten Vorhofs) sowie die Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes zur Früherkennung einer durch evtl. PV-Stenosen bedingten pulmonalen Hypertonie und die Evaluation eines möglicherweise persistierenden Perikardergusses.

Erweiterte Untersuchungen 3 und 12 Monate nach Ablation

Um auch PV-Stenosen zu erfassen, die sich durch Vernarbungsvorgänge des verödeten Gewebes erst einige Zeit nach Ablation manifestieren, wurde 3 und 12 Monate nach elektrophysiologischer Behandlung sowohl eine CT- als auch eine MRT-Darstellung der Lungenvenen und ihrer Einmündung in den linken Vorhof durchgeführt und mit den Aufnahmen vor Ablation verglichen.

Soweit möglich, erfolgte zum 3- und 12-Monats-Follow Up außerdem eine transoesophageale Echokardiographie, bei der die Flussgeschwindigkeit in allen erreichbaren PV gemessen und eine Flussbeschleunigung als Hinweis für eine mögliche Verengung der Strombahn aufgedeckt werden konnte. Allerdings wurde diese oft als sehr unangenehm empfundene Untersuchung von vielen Patienten nach Ablation abgelehnt.

2.4.3 Reablationen

In verschiedenen Studien konnte beobachtet werden, dass VHF-Rezidive kurz nach Ablation häufig sind und sich die Rhythmussituation in den ersten Wochen nach dem

Eingriff erst allmählich beruhigt, so dass erst danach eine definitive Aussage über den Erfolg der Ablation getroffen werden kann.⁸¹ Deshalb, und um das Risiko für Appositionsthromben zu verringern, wurde in dieser Studie eine Reablation frühestens 3 Monaten nach Erstablation in Erwägung gezogen und den Patienten angeboten.

Vor jedem erneuten Eingriff mussten möglicherweise zuvor verursachte PV-Stenosen sicher in einer CT und MRT Untersuchung, ein Thrombus im linken Vorhof mittels TEE ausgeschlossen worden sein. Die Reablation wurde dann mit dem ursprünglich zugeteilten Verfahren nach dem gruppenspezifischen Reablationsprotokoll (s.u.) durchgeführt.

2.4.3.1 Reablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)

Das Vorgehen bei Reablation mit segmentaler Ablationstechnik entsprach dem oben beschriebenen Ablationsprotokoll. Die sich lediglich bei der Mapping- und Ablationsprozedur ergebenden Unterschiede werden im Folgenden näher erläutert.

Zunächst wurden alle bereits im Rahmen der ersten Ablation isolierten PV auf eine eventuell neuerlich vorhandene Leitfähigkeit hin überprüft. Bei nachgewiesener inkompletter Isolation erfolgte eine erneute, gezielte Ablation nach dem gruppenspezifischen Ablationsprotokoll. Bei nachgewiesener kompletter Isolierung wurden die im Rahmen der ersten Ablation nicht behandelten PV gemappt und ggf. abladiert. Bei Unauffälligkeit dieser Venen erfolgte im nächsten Schritt die Untersuchung des umliegenden atrialen Gewebes auf extrapulmonalvenöse Triggerfoki, besonderes Augenmerk galt auch dem rechten Vorhof sowie der Vena cava und der Crista terminalis. Dabei war das Mapping-System frei wählbar, ein (ursächlich für das VHF) entdeckter extrapulmonalvenöser Fokus konnte mit einem beliebigen Ablationskatheter verödet werden.

2.4.3.2 Reablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation)

Im Gegensatz zum Reablationsschema mit dem Lasso-Katheter wurde hier nicht primär versucht, die alten Ablationsläsionen aufzusuchen und die Ablation ggf. zu komplettieren, sondern direkt eine erneute zirkumferentielle Ablationsprozedur nach oben beschriebenem Protokoll durchgeführt.

2.5 Datenverarbeitung

2.5.1 Datenquellen und -Dokumentation/ Datenerfassung

Alle unten genannten evaluierten Daten wurden von mir zusammengeführt und in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft® Excel 2000) übertragen.

2.5.1.1 Anamnese

Angaben zur Anamnese der Patienten vor Ablation und in den Nachsorgeuntersuchungen gingen aus den Arztbriefen der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München hervor und wurden von mir durch Daten aus den Akten, wie z.B. Briefen aus früherer ärztlicher Behandlung, Fragebögen des Pflegepersonals, Aufnahmeuntersuchungsbögen und dergleichen ergänzt.

War ein Patient zu einem Nachsorgetermin nicht erschienen, wurde er von mir telefonisch kontaktiert und ein neuer Termin vereinbart. In dem seltenen Fall, dass es einem Patienten unter keinen Umständen möglich war, einen versäumten Termin nachzuholen, wurde die Anamnese auch telefonisch erhoben und in Rücksprache mit dem Hausarzt durch ein bei diesem durchgeführtes LZ-EKG vervollständigt.

2.5.1.2 technische Untersuchungen

Die meisten für die Studie benötigten Ergebnisse der technischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren waren in Form entsprechender Befunddokumentationen niedergelegt. Diese konnten von mir zunächst in der Rhythmusambulanz oder später in den Patientenakten eingesehen werden.

Fehlende oder unvollständige CT/ MRT Befunde wurden von mir im internen Dokumentationssystem der Röntgenabteilungen des Deutschen Herzzentrums bzw. im Klinikum rechts der Isar nachgefordert.

In einigen TTE war eine Darstellung des linken und rechten Herzvorhofes im Vierkammerblick zwar erfolgt und die Abbildung dem Befund beigelegt, die Größe der Vorhöfe aber nicht vermessen worden. Dies wurde von mir nach entsprechender Einweisung nachgeholt.

Die Auswertung der Elektrokardiogramme (LZ-EKGs, 12-Kanal-EKGs) erfolgte durch Ärzte der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums, es wurden Rhythmus, Zahl und Dauer der tachyarrhythmischen Episoden (VHF, Vorhofflattern) erfasst. Diese Informationen waren für mich in den Arztbriefen der Rhythmusambulanz zu ersehen.

2.5.1.3 Ergänzende Datenerfassung, Fragebögen

Um keine Daten zu Anamnese und Follow Up zu verlieren, die Koordinierung der durchzuführenden Untersuchungen zu unterstützen und die Erfassung aller Untersuchungsergebnisse zu vereinfachen, wurde zusätzlich zu allen ambulanten Terminen, zur stationären Nachsorge sowie zur elektrophysiologischen Untersuchung jeweils ein gesonderter Fragebogen angelegt. Die Fragebögen waren zu Studienbeginn von Frau Dr. Dobran und mir nach Kriterien der Datenerfassbarkeit und Auswertbarkeit erstellt worden und liegen dem Anhang dieser Arbeit bei.

2.5.2 Angewandte statistische Verfahren

Die Darstellung der Daten erfolgt in dieser Studie als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median (25%, 75% Perzentile), sowie als Anzahl oder Angabe proportionaler Anteile (Prozent).

Kontinuierliche Merkmale wurden mit dem t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben oder mit dem Wilcoxon-Rang-Test verglichen. Dichotome/ kategorische Variablen wurden mit dem χ^2 -Test oder, bei kleinen erwarteten Häufigkeiten (Werte <5), mit dem Fisher's exact test verglichen. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das anamnestisch rezidivfreie Überleben abzuschätzen. Unterschiede im anamnestisch rezidivfreien Überleben wurden mit dem Logrank-Test bewertet. Merkmalsausprägungen wurden bei einem zweiseitigen P-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die verschiedenen, das Patientenkollektiv charakterisierenden Merkmale sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In beide Studiengruppen wurden im Zeitraum von März 2002 bis Dezember 2003 je 50 Patienten eingeschlossen. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer war mit 72 % in Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation) etwas höher als in Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation) mit 56% ($P=0,71$) und lag insgesamt deutlich über der weiblichen Teilnehmeranzahl. Hinsichtlich des Lebensalters der Patienten ergab sich zwischen den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied ($P=0,82$), das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug jeweils 58 Jahre (Tabelle 1).

Zum Zeitpunkt der Studienausswertung wiesen die Patienten ein mittleres Follow Up von 10,9 bzw. 9,0 Monaten auf. Zwei Patienten in Gruppe 1 und ein Patient in Gruppe 2 erreichten den Studienendpunkt vorzeitig („drop outs“), da eine nötig gewordene Reablation auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten nach dem Ablationsverfahren der anderen Studiengruppe durchgeführt worden war.

3.1.1 Voruntersuchungen für beide Studiengruppen

3.1.1.1 Anamnese

3.1.1.1.1 Vorhofflimmeranamnese

Bei einer Mehrheit der Patienten in beiden Studiengruppen bestand seit über 5 Jahren symptomatisches, paroxysmales VHF, bei 4 Patienten in Gruppe 1 bzw. 7 Patienten in Gruppe 2 lag zum Zeitpunkt der Ablation persistierendes VHF vor ($P=0,38$). Die VHF-Episoden traten in beiden Studiengruppen durchschnittlich 3mal in der Woche mit einer mittleren Episodendauer von 14 bzw. 15h (LZ-EKG vor Ablation) auf ($P=0,90$). Bei Erhebung der Anamnese vor Ablation gaben über 50% der Patienten eine Episodendauer zwischen 2-48h an, ein Viertel der Patienten in Gruppe 2 (22%) und mehr noch in Gruppe 1 (30%) klagten über tagelang (>48h) anhaltende VHF-Episoden ($P=0,36$) (Abb. 5a und 5b).

Bei allen Patienten waren medikamentöse Therapieversuche mit im Mittel 2,5 (1-5) verschiedenen Antiarrhythmika vor Ablation ohne dauerhaften Erfolg geblieben. Zum

Zeitpunkt der Voruntersuchungen bestand die aktuelle Therapie der meisten Patienten in oraler Antikoagulation (Marcumar) und einer Kontrolle der Herzfrequenz durch einen Betablocker (37 Patienten (74%) in Studiengruppe 1; 45 Patienten (90%) in Studiengruppe 2), zusätzlich nahmen in beiden Gruppen jeweils 9 (18%) Studienteilnehmer kurz vor Ablation auch andere Antiarrhythmika wie Klasse Ic-Antiarrhythmika (5 Patienten (2%)/ 2 Patienten. (4%)), Amiodaron (3 Patienten (6%)/5 Patienten (10%)), Digitalis (1 Patient in jeder Gruppe) oder Sotalol (1 Patient in Gruppe 2) ein.

Bei über einem Drittel der Studienteilnehmer (16 Patienten bzw. 20 Patienten beider Gruppen, $P=0,40$) waren vor Ablation bereits durchschnittlich $2,2 \pm 1,5$ (1-5) bzw. $1,9 \pm 1,2$ (1-5) elektrische Kardioversionsversuche durchgeführt worden.

3.1.1.1.2 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Unter dem Begriff „strukturelle Herzerkrankung“ wurden bei unseren Patienten Erkrankungen zusammengefasst, die als Risikofaktoren für VHF gelten. Die eingehende Erfassung von vaskulären Vorerkrankungen bei unseren Patienten sollte insbesondere bei der Differenzierung helfen zwischen (zerebro-) vaskulären Störungen im Rahmen vorbestehender vaskulärer Grunderkrankungen und ablationsbedingten thromboembolischen Ereignissen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen 56% bzw. 52% der Patienten beider Studiengruppen eine strukturelle Herzerkrankung auf ($P=0,54$) (Tabelle 1).

Am häufigsten wurde bei 11 bzw. 12 Patienten in Gruppe 1 und 2 eine leichte Mitralklappeninsuffizienz $<II^\circ$ vor Ablation evaluiert und/ oder in der TTE festgestellt, ein Mitralklappenprolaps mit Insuffizienz wurde bei 10% (5 Patienten) der Gruppe 2 im Vergleich zu 4 % (2 Patienten) in Gruppe 1 gefunden. Da eine leichtgradige Insuffizienz der Trikuspidal- und Aortenklappe im Gegensatz zur Mitralklappeninsuffizienz nicht zu einer erhöhten Prävalenz von VHF führt, wurden diese Herzklappenerkrankungen nicht unter den kardiovaskulären Vorerkrankungen (Tabelle 1) aufgeführt, sollen aber an dieser Stelle erwähnt werden. In Gruppe 2 wurde bei 4 Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz I° (Gruppe 1 nur 1 Patient) und bei einem Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz II° festgestellt. In beiden Studiengruppen zeigte sich bei je 2 Patienten eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei einem Patienten in Studiengruppe 2 wurden in der TTE ausgeprägtere Regurgitationen (Trikuspidalklappeninsuffizienz II°) nachgewiesen. Weitere Herzklappenveränderungen betrafen einen Patienten der

Studiengruppe 1 in Form einer leichten Aortenstenose, in der Gruppe 2 hatten 2 Patienten aufgrund eines kombinierten Aortenvitium einen Aortenklappenersatz erhalten.

Von einem atrialen Septumdefekt waren 2 Studienpatienten in Gruppe 1, von einem atrialen Septumaneurysma 2 Patienten jeder Gruppe betroffen. Korrelierend mit dem hohen Anteil einer in der Vorgeschichte bekannten arteriellen Hypertonie in beiden Gruppen zeigte sich bei jeweils 11 Patienten (22%) beider Studiengruppen eine linksventrikuläre Hypertrophie vor Ablation. Nur in Gruppe 1 wurde zusätzlich bei 1 Patienten eine Kardiomyopathie und bei 3 Patienten ein Sick-Sinus-Syndrom festgestellt, eine Patienten litt außerdem unter Prinzmetalangina.

Besonders häufig wurde in der Studienpopulation eine koronare Herzerkrankung festgestellt. Die betroffenen Patienten (7 bzw. 6 Studienteilnehmer in jeder Gruppe) zeigten in den meisten Fällen nur an einem Herzkranzgefäß eine Verengung, ein Patient in jeder Gruppe wies jedoch eine 3-Gefäßerkrankung auf. Bei 4 dieser Patienten (3 Patienten in Studiengruppe 1, 1 Patient in Studiengruppe 2) war eine LAD Stenose bereits durch PTCA und Stentimplantation behandelt worden.

Im Bereich des cerebrovaskulären Systems erkrankt waren 2 Patienten in Gruppe 1 (A.cerebri Teilinfarkt, Z.n. Apoplex) und 3 Patienten der Gruppe 2 (Mediainfarkt, zwei Patienten mit einer bzw. mehreren transitorischen ischämischen Attacken in der Anamnese).

3.1.1.1.3 Frühere Ablationen

Bei einigen Patienten waren in der Vergangenheit bereits andere Herzrhythmusstörungen aufgetreten und mit interventioneller Kathetertechnik behandelt worden: 16% bzw. 22% aller Studienteilnehmer gaben an, sich aufgrund eines typischen Vorhofflatterns einer RF-Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus unterzogen zu haben ($P=0,61$). In beiden Gruppen war außerdem bei je einem Patienten eine AV-Knotenmodulation aufgrund von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, sowie in Gruppe 1 die Ablation einer linksatrialen Tachykardie und in Gruppe 2 eine Ablation bei WPW-Syndroms vorgenommen worden. (Tabelle 1).

3.1.1.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden für beide Patientengruppen getrennt erfasst und ausgewertet, die Ergebnisse sind in Abb. 6 einander gegenübergestellt.

Die mittlere Anzahl der Risikofaktoren pro Patient lag mit $2,1 \pm 1,4$ in Studiengruppe 2 gering höher als in Gruppe 1 ($1,8 \pm 1,4$), unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant ($P=0,35$) (Tabelle 1). Grund für die etwas höhere Vorbelastung der Patienten in Gruppe 2 war das um 8% häufigere Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie eine etwas häufiger beobachtete adipöse Konstitution (definiert als $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) der Patienten; außerdem gaben ca. doppelt so viele Patienten der Gruppe 2 eine familiäre Vorbelastung (Herzinfarkte oder KHK in der Verwandtschaft) an (Abb.6). Andere Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus, Nikotinabusus und erhöhte Cholesterinwerte im Blut wurden hingegen etwa gleich häufig registriert (Abb.6).

3.1.1.1.5 Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt wurde bei 24% (Gruppe 1) bzw. 18% (Gruppe 2) der Studienteilnehmer eine Schilddrüsenerkrankung in der Anamnese festgestellt ($P=0,62$). Unter diesem Überbegriff wurden Patienten mit Z.n. Strumektomie bei Schilddrüsenautonomie (Gruppe 1: 4 Patienten, Gruppe 2: 6 Patienten), mit Autoimmunthyreoditis (2 Patienten in Gruppe 1, 1 Patient in Gruppe 2) und Struma nodosa (6 bzw. 3 Patienten in Gruppe 1 und 2) zusammengefasst. Bei 49/50 Patienten in jeder Gruppe konnte durch Bestimmung des TSH-Wertes vor Ablation eine euthyreote Stoffwechsellage nachgewiesen und damit ein Einfluss auf die Rhythmussituation ausgeschlossen werden.

Nur bei einem Patienten in jeder Gruppe lag der TSH-Wert unter dem Grenzwert von $0,25 \text{ mU/l}$. In weiterführenden Untersuchungen (Schilddrüsen-Szintigraphie; Schilddrüsen-Sonographie) wurde in beiden Fällen zwar eine Struma diffusa festgestellt, eine Schilddrüsenautonomie konnte jedoch ausgeschlossen werden. Bei einem weiteren Teilnehmer der Studiengruppe 1 wurde ein TSH-Wert von $>4,2$ ($4,68$) mU/l gemessen, die anderen Schilddrüsenfunktions-Parameter (fT3 , fT4) lagen jedoch im Normbereich.

3.1.1.2 technische Untersuchungen

3.1.1.2.1 Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten war vor Ablation in mindestens einem 12-Kanal-Ruhe-EKG oder einem LZ-EKG das Vorliegen paroxysmalen oder persistierenden VHF (4 Patienten bzw. 7 Patienten) nachgewiesen worden. Die oben aufgeführten anamnestischen Angaben zum Auftreten von VHF konnten im 24h-LZ-EKG weitgehend bestätigt

werden: In beiden Studiengruppen dauerten die VHF-Episoden durchschnittlich 14-15h lang an. Allerdings wurde andauerndes VHF mit Episodenlängen >48h im LZ-EKG vor Ablation fast doppelt so häufig in Gruppe 2 (bei 7 Patienten (14%)) im Gegensatz zu 4 Patienten (8%) in Gruppe 1 nachgewiesen (0,38), d.h. kurz vor Ablation litten in dieser Gruppe mehr Patienten unter persistierendem VHF. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der um 10% höher liegenden Patientenzahl wider, bei der zu Beginn der Ablation VHF vorlag (s.u.).

3.1.1.2.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

In der TTE vor Ablation fiel bei 5 Patienten der Studiengruppe 1 und einem Patienten in Studiengruppe 2 eine leicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion auf. In allen Fällen bestand allerdings zum Zeitpunkt dieser Untersuchung VHF, d.h. die Normalfunktion des linken Ventrikels war nur bedingt beurteilbar. Alle anderen Patienten zeigten eine gute linksventrikuläre Funktion, die mittlere Ejektionsfraktion war mit einem Betrag von $64\% \pm 8\%$ und $65\% \pm 5\%$ in Gruppe 1 und 2 vergleichbar hoch ($P=0,78$). Auch die Größe der Herzvorhöfe vor Ablation unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen ($P=0,88$) (Tabelle 1).

Zusätzlich konnte die transthorakale Ultraschalluntersuchung des Herzens die Anamneseangaben im Hinblick auf Herzklappenerkrankungen und eine vorhandene hypertone Herzerkrankung (linksventrikulären Hypertrophie) ergänzen; diese Ergebnisse sind im Abschnitt „kardiovaskuläre Vorerkrankungen“ bereits dargestellt worden.

3.1.1.2.3 CT/MRT

In den vor Ablation durchgeführten CT und MRT Untersuchungen stellte sich bei je zwei Patienten der 1. und 2. Gruppe eine PV bereits vor Ablation leicht verengt dar. Diese anatomischen Normvarianten wurden sorgfältig dokumentiert und bei dem später erfolgenden Vergleich mit Aufnahmen nach Ablation klar von den interventionsbedingt entstandenen PV-Stenosen abgegrenzt.

3.1.1.2.4 TEE

In der routinemäßig kurz vor Ablation durchgeführten TEE wurde bei einer Patientin vor der 1. Ablation in segmentaler Ablationstechnik und bei einem Patienten vor der Reablation mit zirkumferentieller Ablationstechnik ein Thrombus im linken Herzohr entdeckt. Die elektrophysiologische Untersuchung erfolgte für diese Patienten nach

forcierter Antikoagulation und nachgewiesener Auflösung des Blutgerinnsels drei Monate nach dem ursprünglich geplanten Termin.

3.2 Ablationsverfahren

Alle in Tabelle 2a und Tabelle 2b angegebenen Zahlenwerte und Prozentangaben beziehen sich auf die erste bei jedem Patienten durchgeführte elektrophysiologische Untersuchung, die Daten der für 12 Patienten (24%) nach segmentaler PV-Ablation und für 20 Patienten (40%) nach zirkumferentieller PV-Ablation nötig gewordenen Reablationen sind hier nicht mit eingeschlossen.

3.2.1 Gemeinsames Ablationsprotokoll

3.2.1.1 Zugang zum linken Vorhof, Schleusen

Der Zugang zum linken Vorhof wurde bei zirkumferentieller PV-Ablation mittels einfacher transeptaler Punktion, bei segmentaler PV-Ablation durch doppelte transeptale Punktion erreicht, um die bei diesem Verfahren notwendige zweite transeptale Schleuse zu platzieren. Bei 6% bzw. 8% der Ablationen in beiden Gruppen konnten die Schleusen ohne atriale Septumpunktion über ein offenes Foramen ovale eingebracht werden (Tabelle 2a).

3.2.1.2 PV-Angiographie

In der PV-Angiographie vor Ablation wurde bei etwa gleich vielen Patienten der Gruppe 1 und 2 (18%) eine Variation der PV-Anatomie im Sinne einer zusätzlichen mittleren PV auf einer Seite festgestellt. Dabei fiel auf, dass in beiden Gruppen häufiger rechts eine mittlere PV gefunden wurde als auf der linken Seite. Außerdem zeigten 4 PV in Gruppe 1 und 2 PV in Gruppe 2 als Normvariante bereits vor Ablation eine leichte Verengung von 15-25%.

In der angiographischen Kontrolle nach Ablation, die zur Evaluation akuter PV-Stenosen erfolgte, wurde eine neu aufgetretene Lumenreduktion von bis zu 25% bei jeweils 3 PV nach zirkumferentieller PV-Ablation und segmentaler Ablation beobachtet. Höhergradige akute Stenosen konnten nur nach Segmentaler PV-Ablation festgestellt werden (Tabelle 2a). Hier waren 4 PV von einer 50%igen Verengung betroffen, eine PV zeigte eine akute Stenose von 75%. In den bildgebenden Verfahren drei Monate nach Ablation ließen sich nur die höhergradige Stenosen (drei PV-Stenosen mit ca. 50-75% Lumenreduktion, ein Verschluss eines

Seitenastes) nach segmentaler PV-Ablation bestätigen. Eine ausführliche Darstellung dieser bedeutenden Komplikation wird unter dem Unterpunkt Komplikationen erfolgen.

3.2.1.3 Kardioversion

Schon vor Beginn des elektrophysiologischen Eingriffs lag bei einigen Patienten (24% in Gruppe 1/ 34% in Gruppe 2) VHF vor. Bei weiteren Patienten wurde VHF durch die Kathetermanipulation während der PV-Angiographie oder der Mappingprozedur ausgelöst (segmentale PV-Ablation 29%; zirkumferentielle PV-Ablation 12%). Daher war während oder am Ende der elektrophysiologischen Untersuchung in beiden Studiengruppen bei ca. 1/3 der Patienten eine externe (11 bzw. 14 Patienten) oder interne (7 bzw. 3 Patienten) elektrische Kardioversion zur Stabilisierung des SR nötig (P=0,83) (Tabelle 2a).

3.2.1.4 Zusätzliche Ablationen

Nach der ablativen elektrophysiologischen Behandlung im linken Vorhof erfolgte in gleicher Sitzung für 10 bzw. 9 Patienten eine zusätzliche Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus (bei vorbekanntem oder während der Ablation auslösbarem typischen Vorhofflattern).

Bei 1 Patienten war nach Abschluss der segmentalen Ablation die Applikation zusätzlicher linearer Ablationsläsionen im linken Vorhof notwendig, um einen neu aufgetretenen Reentry-Mechanismus (atypisches linksatriales Vorhofflattern) zu beenden.

Bei 3 Patienten wurde in den Mappinguntersuchungen nach erfolgter zirkumferentieller PV-Ablation ein fokaler Trigger im Bereich der PV-Ostien identifiziert, der klar immer wieder für das Auslösen einer VHF-Episode bzw. einer atrialen Tachykardie verantwortlich gemacht werden konnte. Mit Rücksicht auf die ärztliche Verantwortung, den Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen, wurde bei diesen 3 Patienten entgegen dem Studienprotokoll eine zusätzliche fokale Ablation an jeweils einer PV durchgeführt.

3.2.2 Ablationsprotokoll Gruppe 1 (segmentale PV-Ablation)

In Gruppe 1 fanden sich bei genauer Mapping-Untersuchung aller mit dem Lasso-Katheter erreichbaren PV typische Potentiale bei insgesamt 78% der PV, häufiger wurden die arrhythmogenen Foki dabei in den oberen PV (in 94% der linken superioren PV, 98% der rechten superioren PV, 86% der linken inferioren PV und

38% der rechten inferioren PV (RIPV)) nachgewiesen (Tabelle 2b). An dieser Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Lasso-Katheter in den beiden unteren PV (besonders in der RIPV) aufgrund ihrer Lage und Ausrichtung in einigen Fällen schwer zu stabilisieren und daher die Erstellung eines zirkumferentiellen Maps nicht möglich war. Eine sichere Aussage über das Vorhandensein typischer PV-Potentiale konnte daher für einige RIPV nicht immer getroffen werden.

Eine primär erfolgreiche Eliminierung von PV-Potentialen gelang bei 156 von 164 ablatierten PV, d.h. der Endpunkt der Ablation wurde in 95% der Fälle erreicht (Tabelle 2b).

Für die punktuelle Ablation an den elektrisch-anatomischen Verbindungsstellen zwischen PV und linkem Vorhof waren insgesamt durchschnittlich 52 ± 30 RF-Applikationen. Bei 85% der Ablationen kam ein 4mm cooled-tip Katheter zum Einsatz, bei 15% der Ablationen wurde ein Katheter mit ungekühlter Spitze (8mm oder 4mm) verwendet.

3.2.3 Ablationsprotokoll Gruppe 2 (zirkumferentielle PV-Ablation)

In den Mappinguntersuchungen vor Ablation wurden im Gegensatz zur segmentalen PV-Ablation in nahezu allen PV (97%) arrhythmogene Potentiale nachgewiesen, auch die rechte untere PV zeigte in allen bis auf eine Untersuchung (98%) vorzeitige Depolarisationen.

Für die Applikation der zirkumferentiellen Ablationsläsionen wurde bei 4% der Patienten ein 4mm-tip Ablationskatheter, bei 53% ein 8mm-tip Ablationskatheter und bei 32% ein cooled-tip Ablationskatheter verwendet, bei 11% wurde während der Ablation von einem 8mm-tip auf einen cooled-tip Katheter gewechselt, um ein zufriedenstellendes Ablationsergebnis zu erreichen. Durchschnittlich war für die zirkumferentielle Ablationstechnik die Anwendung von 73 ± 20 RF-Abgaben notwendig. Die Applikation einer zusätzlichen mittleren Ablationslinie zwischen den PV einer Seite war aufgrund der dicht nebeneinander liegenden Mündung dieser Venen häufig nicht möglich: Eine mittlere Ablationslinie wurde linksseitig bei 26%, rechtsseitig bei 23% der Ablationen gezogen.

Der Endpunkt der Ablation – die Reduktion von Spannungspotentialen innerhalb der umzirkelten Areale auf $<0,1\text{mV}$ bzw. eine Amplitudenreduktion $>80\%$ im Voltage-Map nach Ablation – konnte bei diesem Ablationsverfahren nur bei 15% der Prozeduren erzielt werden.

Wie oben bereits beschrieben erfolgte im Rahmen der Studie auch nach erfolgter zirkumferentieller PV-Ablation die Überprüfung der PV auf verbliebene PV-Potentiale mittels Lasso-Katheter. Mit dem Lasso-Katheter wurde bei 28% der zuvor als arrhythmogen erschienenen PV eine primär erfolgreiche Eliminierung von PV-Potentialen nachgewiesen.

3.2.4 Vergleich technischer Daten

Die Gesamtprozedur nahm bei beiden Ablationsverfahren jeweils über 4,5h in Anspruch und dauerte bei zirkumferentieller Ablationstechnik noch einmal durchschnittlich 30 min länger ($284\pm 86\text{min}$ vs. $256\pm 72\text{min}$) als bei segmentaler Ablation ($P=0,06$) (Tabelle 2a). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass dieser lange Zeitraum die Zeit von der ersten Leistenpunktion bis zum Ziehen der Schleusen am Ende der elektrophysiologischen Untersuchung umfasste. Dagegen wurden Patienten, die sich der segmentalen Ablationstechnik unterzogen, durch signifikant längere Durchleuchtungszeiten ($P<0,01$) und eine im Mittel fast doppelt so hohe Strahlendosis ($P<0,01$) stärker belastet (Tabelle 2a).

3.3 Follow Up

3.3.1 Stationäre Nachbehandlung

Bei allen Patienten verlief die postinterventionelle Phase auf Station komplikationslos. Zwei Patienten entwickelten zwar kurze Zeit nach der elektrophysiologischen Untersuchung eine erhöhte Temperatur, Vegetationen der kardialen Strukturen oder der Beginn einer Sepsis konnten jedoch in beiden Fällen sicher ausgeschlossen werden.

Neben Fortsetzung der Antikoagulation wurde der größte Teil der Patienten beider Studiengruppen (86% bzw. 94%, Tabelle 3) nach Ablation zunächst mit Betablockern weiterbehandelt, um die Rhythmusituation akut zu stabilisieren und eine schnelle Rückbildung des atrialen Remodelings zu unterstützen (s.o.).

Im Verlauf des stationären Aufenthalts kam es bei 72% der Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation und bei 42% nach segmentaler PV-Ablation zu einem Frührezidiv von VHF bzw. zum Auftreten von atypischem linksatrialen Vorhofflattern (Tabelle 3). Dabei fiel auf, dass in der Gruppe nach segmentaler PV-Ablation nur ein Patient von atypischem Vorhofflattern betroffen war, während nach zirkumferentieller

PV-Ablation bei 9 Patienten atypisches Vorhofflattern im EKG nachgewiesen werden konnte. Das signifikant häufigere Auftreten ($P < 0,01$) dieser schwer zu behandelnden Arrhythmie nach zirkumferentieller Ablationstechnik sowie die deutlich größere Zahl von VHF-Frührezidiven in dieser Gruppe spiegelte sich auch darin wider, dass während des stationären Aufenthalts 3x mehr Kardioversionen nach zirkumferentieller PV-Ablation durchgeführt wurden als nach segmentaler PV-Ablation (bei 13 vs. 4 Patienten, $P = 0,02$). Außerdem erwies es sich als notwendig, bei 6 Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation neben Betablockern auch andere antiarrhythmisch wirksame Substanzen (2x Amiodaron, 1x Digitalis, 3x Flecainid) einzusetzen, im Vergleich zu 2 Patienten mit Segmentaler PV-Ablation (2x Digitalis) (Tabelle 3).

Trotz dieser Maßnahmen konnte nach zirkumferentieller PV-Ablation bei 2 Patienten ein VHF-Rezidiv nicht terminiert werden, 2 weitere Patienten mussten mit andauerndem atypischen Vorhofflattern aus dem Krankenhaus entlassen werden. Nach Segmentaler PV-Ablation dauerte in zwei Fällen ein VHF-Rezidiv über den stationären Aufenthalt hinaus an, ein Patient zeigte bei Entlassung atypisches Vorhofflattern. Bei allen anderen Patienten mit Frührezidiv kam es nach durchschnittlich 13 ± 12 (Gruppe 1) bzw. 17 ± 16 h (Gruppe 2) zu einer Spontankonversion in SR (ggf. unterstützt durch elektrische Kardioversion, s.o.), so dass schließlich 94% bzw. 92% der Patienten mit stabilem SR aus dem DHZ entlassen werden konnten.

Im Verlauf der nächsten zwei Wochen kam es bei weiteren 17 Patienten nach segmentaler PV-Ablation und bei 6 Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation zu einem Rezidiv von Vorhofflimmern, 1 weiterer Patient nach zirkumferentieller PV-Ablation zeigte atypisches Vorhofflattern im EKG (Tabelle 3).

Insgesamt war das Wiederauftreten anhaltender Arrhythmien innerhalb der ersten 4 Wochen nach Ablation (bei über $\frac{3}{4}$ der Patienten) in beiden Studiengruppen sehr häufig. Während Frührezidive überwiegend nach zirkumferentieller PV-Ablation auftraten, wurden Spätrezidive (>48 h nach elektrophysiologischer Untersuchung) eher nach segmentaler PV-Ablation beobachtet. Die mittlere Zeitspanne zwischen der Ablation und dem Auftreten des ersten Rezidivs betrug nach zirkumferentieller PV-Ablation 3 Tage, nach segmentaler PV-Ablation 8 Tage ($P < 0,01$).

Da arrhythmische Episoden innerhalb der ersten Wochen nach Ablation jedoch bekanntermaßen häufig sind⁸¹ (durch die Gewebeverletzung bedingte

Inhomogenitäten fördern die Arrhythmie zunächst eher noch, die Rückbildung des atrialen Remodelings erfolgt erst innerhalb einiger Wochen stabilen SR^{9, 19, 137}) sagen sie wenig über den Langzeit-Erfolg der Ablation aus. Für die definitive Erfolgsrate war deshalb das Ergebnis im Langzeitverlauf (in dieser Studie kontrolliert durch die ambulanten Nachsorgetermine im Follow Up) entscheidend.

3.3.2 ambulante Nachkontrolle

Das 6-Monats-Follow Up wurde von allen Studienteilnehmern erreicht, kein Patient verstarb während der Follow Up Periode.

3.3.2.1 Dokumentierte Rezidivfreiheit (SR im 7-Tage-LZ-EKG)

In den nach Ablation zu jedem Follow Up Termin durchgeführten 7-Tage-LZ-EKGs konnte zunächst nur für einen kleineren Teil der Patienten ein Erfolg der Ablation, d.h. stabiler SR bestätigt werden: Im 1-Monats-Follow Up zeigte sich bei 34% der Patienten nach segmentaler PV-Ablation stabiler SR, während 66% noch VHF-Episoden im LZ-EKG aufwiesen (Abb.7). Bei einem Patienten wurde zusätzlich atypisches Vorhofflattern dokumentiert. Nach zirkumferentieller PV-Ablation lag einen Monat post ablationem nur bei 24% der Studienteilnehmer stabiler SR vor, 76% litten noch unter rezidivierenden Arrhythmien, bei 7 Patienten wurde neben einem VHF-Rezidiv neu aufgetretenes atypisches Vorhofflattern, bei 2 Patienten nur atypisches Vorhofflattern nachgewiesen.

Im weiteren Verlauf der ambulanten Nachsorge erfuhr die Anzahl der Patienten ohne tachyarrhythmische Phasen im LZ-EKG (nachgewiesener stabiler SR) in beiden Studiengruppen vom 1-Monats- bis zum 6-Monats-Follow Up eine deutliche Zunahme (Abb.7). Während mit zunehmender Zeit nach segmentaler PV-Ablation die Erfolgsrate kontinuierlich bis zu 66% im 6-Monats-Follow Up anstieg, besserte sich die Rhythmussituation nach zirkumferentieller PV-Ablation vom 3-Monats-Follow Up zum 6-Monats-Follow Up nur noch bei weiteren 2 Patienten (4%).

Bei den meisten Patienten beider Studiengruppen stabilisierte sich die Rhythmussituation vom 6-Monats-Follow Up bis zum 12-Monats-Follow Up weiter (lediglich bei 3 Patienten nach segmentaler PV-Ablation kam es zu einem sehr späten Rezidiv von VHF), d.h. zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow Up war eine Aussage über den Erfolg der Ablation möglich. Die zum 6-Monats-Follow Up vorliegenden Daten eigneten sich daher für die Durchführung einer

Effektivitätsanalyse der Ablationsverfahren sowie zur Evaluation von evtl. ergebnisbeeinflussenden (prädiktiven) Faktoren (s.u.).

3.3.2.1.1 Effektivitätsanalyse der Ergebnisse bezogen auf den primären Studienendpunkt

Die Effektivitätsanalyse der Ergebnisse bezogen auf den primären Studienendpunkt ergab, dass bei 33 Patienten (66%) nach segmentaler Ablation und bei 21 Patienten (42%) nach zirkumferentieller PV-Ablation im 7-Tage-LZ-EKG 6 Monate nach Ablation keine atrialen Tachyarrhythmien mehr nachweisbar waren ($P=0,02$) (Abb.7). Die vorliegende Studie konnte damit zeigen, dass die zirkumferentielle Ablationstechnik der segmentalen PV-Ablation nicht überlegen ist. Hingegen erwies sich in unserer Studie die segmentale PV-Ablation gegenüber der zirkumferentiellen Ablation als das effektivere Verfahren, die Erfolgsrate im 6-Monats-Follow Up lag um 24% höher als nach zirkumferentieller PV-Ablation (Abb.7). Es ist allerdings anzumerken, dass die Erfolgsrate in der Gruppe mit zirkumferentieller PV-Ablation u.a. deshalb schlechter ist, weil nach zirkumferentieller Ablationstechnik bei signifikant mehr Patienten als nach segmentaler PV-Ablation rezidivierendes oder persistierendes atypisches Vorhofflattern vorlag. Da diese Herzrhythmusstörung mit erheblichen rhythmologischen und klinischen Problemen einhergeht, war sie im Follow Up als Misserfolg zu werten.

3.3.2.2 Anamnestische Rezidivfreiheit (symptomfreies Überleben)

Abb. 8 gründet sich auf die anamnestischen Angaben der Patienten zur Rhythmussituation im Verlauf des Follow Up. Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow Up gaben 27 Patienten (54%) nach zirkumferentieller PV-Ablation und 41 Patienten (82%) nach segmentaler PV-Ablation an, von der erfolgten elektrophysiologischen Untersuchung bis zum 6-Monats-Follow Up keine arrhythmie-assoziierten Symptome mehr verspürt zu haben (anamnestisch rezidivfrei) (Abb.8). Dieser Unterschied ist mit einem P-Wert $<0,01$ statistisch signifikant.

Ein wesentlicher Aspekt der dargestellten Ergebnisse ist die deutlich werdende Diskrepanz zwischen der Zahl der anamnestisch rezidivfreien Patienten (6 MoFU: 82% nach segmentaler PV-Ablation, 54% nach zirkumferentieller PV-Ablation) und dem Anteil der Patienten mit tatsächlich nachgewiesenem stabilen SR im LZ-EKG (6 MoFU: 66% nach segmentaler PV-Ablation, 42% nach zirkumferentieller PV-Ablation) (Abb.9). Diese Diskrepanz war in der Studiengruppe mit segmentaler PV-Ablation noch stärker ausgeprägt als in der Gruppe mit zirkumferentieller PV-

Ablation: Es wurde festgestellt, dass 6/29 Patienten (21%) in der zirkumferentiellen und 8/17 Patienten (47%) in der segmentalen PV-Ablationsgruppe mit dokumentiertem Rezidiv atrialer Tachyarrhythmien im 6-Monats-Follow Up frei von arrhythmieassoziierten Symptomen waren. Das bedeutet, dass bei diesen 21% bzw. 47% der Patienten die nachweislich noch vorhandenen VHF-Episoden asymptomatisch auftraten und nur durch die regelmäßig (zu jedem Follow Up Termin) durchgeführten 7-Tage-LZ-EKGs detektiert werden konnten.

Leider kann ein invasiver elektrophysiologischer Eingriff potentiell auch immer zu einer Verschlechterung der Rhythmussituation führen. Bei drei Patienten kam es kurz nach Ablation zu einer kardialen Dekompensation mit ausgeprägter Symptomatik (pulmonale Stauung, Dyspnoe, Leistungseinbruch), die eine stationäre Aufnahme nötig machte. Bei einem dieser Patienten war allerdings ein Zusammenhang mit neu begonnener Antiarrhythmika-Therapie (Flecainid) wahrscheinlich.

Im 1-Monats-Follow Up gaben jeweils 6 Patienten in jeder Studiengruppe an, seit der Ablation unter häufigeren VHF-Episoden und/ oder stärkerer Symptomatik zu leiden, in der 6-Monats-Kontrolle waren noch je 3 Patienten betroffen. Im 12-Monats-Follow Up berichteten noch 2 Patienten (beide mit persistierendem VHF) nach zirkumferentieller PV-Ablation von einer verschlechterten Rhythmussituation.

3.3.3 Reablationen

Eine Reablation wurde 5 ± 3 Monate bei 12 Patienten (24%) nach segmentaler PV-Ablation und 6 ± 4 Monate 20 Patienten (40%) nach zirkumferentieller PV-Ablation durchgeführt ($P=0,09$). Im Folgenden werden einige technische Details der Reablationen für beide Gruppen getrennt besprochen.

3.3.3.1 Segmentale PV-Ablation

In den Mapping-Untersuchungen der 12 Patienten vor Reablation zeigte sich, dass vorzeitige Depolarisationen zu 81% in zuvor bereits abladierten PV zu finden waren und erneut in den linken Vorhof übergeleitet wurden (d.h. diese Venen hatten eine erneute Leitfähigkeit entwickelt), während bei 19% ein neuer Fokus in einer zuvor nicht abladierten PV zu finden war. Allerdings waren 4 dieser 6 „neuen“ Foki innerhalb der RIPV lokalisiert. Da der Lasso-Katheter in der RIPV häufig schwer zu stabilisieren ist, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass ein Fokus evtl. bereits vor erster Ablation vorhanden, jedoch aufgrund von Manövrierschwierigkeiten mit dem Lasso-Katheter nicht nachgewiesen worden war.

Bei einem Patienten wurde in der zweiten Prozedur ein extrapulmonalvenös gelegener Fokus in der posterioren Wand des linken Vorhofs identifiziert und erfolgreich ablatiert.

Die Reablationsprozedur dauerte bei diesem Verfahren im Vergleich zur ersten Ablation durchschnittlich 55min länger ($308\pm 100\text{min}$ vs. $253\pm 71\text{min}$) und ging mit einer längeren Durchleuchtungszeit ($82\pm 22\text{min}$ vs. $71\pm 25\text{min}$) sowie einer höheren Strahlendosis ($104\pm 88\text{Gy/cm}^2$ vs. $90\pm 58\text{Gy/cm}^2$) einher.

3.3.3.2 Zirkumferentielle PV-Ablation

In den Mapping-Untersuchungen vor Reablation stellte sich heraus, dass mit dem ersten Eingriff in zirkumferentieller Ablationstechnik nur bei 2 von 20 Patienten der Endpunkt der Ablation (eine Potentialreduktion $<0,1\text{mV}$ im Voltage-Map) erreicht worden war; nur 8% der PV stellten sich bei Überprüfung mittels Lasso-Katheter als vom linken Vorhof isoliert dar. Durch Wiederholung der Prozedur wurde der Endpunkt schließlich bei 18% der Ablationen erzielt, 40% der PV-Potentiale konnten erfolgreich eliminiert werden. Wesentliche Unterschiede bei Betrachtung der technischen Daten ergaben sich zwischen erster und zweiter Ablation für dieses Verfahren nicht.

Die Strahlenbelastung der Reablation betrug bei einer durchschnittlich 13min längeren Prozedurdauer ($298\pm 108\text{min}$ vs. $285\pm 86\text{min}$) und einer 4 min längeren Durchleuchtungszeit ($48\pm 47\text{min}$ vs. $44\pm 21\text{min}$) im Mittel 1 Gy/cm^2 mehr ($53\pm 27\text{ Gy/cm}^2$ vs. $52\pm 29\text{Gy/cm}^2$). Dieser Wert liegt unter dem der Gruppe mit segmentaler PV-Ablation ($P<0,01$).

3.3.4 Prädiktive Faktoren

Es ist für die Evaluation der Anwendbarkeit eines neuen Therapieverfahrens von entscheidender Wichtigkeit, zu untersuchen, ob es prädiktive Faktoren gibt, die auf den Therapieerfolg einen signifikanten Einfluss nehmen. Damit kann die Eignung des Verfahrens für den einzelnen Patienten u.U. schon im Vorfeld abgeschätzt werden. In dieser Arbeit wurden verschiedene Patientendispositionen (Patientenmerkmale) und technische Faktoren der Ablationsverfahren (Ablationsvariablen) dahingehend untersucht, ob ihr Vorhandensein einen Einfluss auf das Ergebnis hatte und dies im Follow Up herausgearbeitet werden konnte.

3.3.4.1 Prädiktive Faktoren und Patientenmerkmale

Die Patientenzuordnung zu den Gruppen „Patienten mit VHF-Rezidiv/ Patienten ohne VHF-Rezidiv“ (Tabelle 4a) orientierte sich an der mittels LZ-EKG überprüften Rhythmussituation im 6-Monats-Follow Up, da – wie oben ausgeführt – zu diesem Zeitpunkt die Rhythmussituation in unserer Studie als stabil angenommen werden durfte.

3.3.4.1.1 Geschlecht und Lebensalter

Es stellte sich heraus, dass das Ergebnis der Ablation in beiden Gruppen unabhängig vom Geschlecht der Patienten war. Während die Patienten mit VHF-Rezidiv nach segmentaler PV-Ablation durchschnittlich 3 Jahre älter waren als die Patienten ohne Rezidiv ($P=0,15$), ergab sich in der Gruppe nach zirkumferentieller PV-Ablation diesbezüglich kein nennenswerter Unterschied ($P=0,72$).

3.3.4.1.2 VHF-Anamnese

Auffällig war in beiden Studiengruppen, dass bei Patienten mit VHF-Rezidiv die Arrhythmie in der Vorgeschichte der Patienten bereits deutlich länger bestand als bei Patienten mit SR im Follow Up. Dieser Unterschied war mit einem Betrag von fast drei Jahren ($7,1\pm 4,3$ vs. $4,6\pm 4,1$) in der Studiengruppe mit segmentaler PV-Ablation besonders deutlich ($P=0,07$). (Tabelle 4a).

Die in der Anamnese angegebene mittlere präinterventionelle Anzahl an Arrhythmieepisoden pro Monat unterschied sich ebenso wie die Anzahl der präinterventionellen Kardioversionen in beiden Studiengruppen nicht zwischen Patienten mit VHF und stabilem SR im Follow Up.

3.3.4.1.3 Strukturelle Herzerkrankung

In beiden Studiengruppen lag bei den Patienten mit VHF-Rezidiv häufiger eine strukturelle Herzerkrankung vor. Statistisch signifikant schien ein negativer Einfluss dieser Disposition in der Gruppe mit segmentaler PV-Ablation zu sein ($P<0,05$), aber auch in der Gruppe mit zirkumferentiellen Ablationsmethode war die Tendenz für ein schlechteres Ablationsergebnis (VHF-Rezidiv) bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung vorhanden ($P=0,09$).

3.3.4.1.4 Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die mittlere Zahl der kardiovaskulären Risikofaktoren war ebenfalls in beiden Untergruppen mit Rezidiv etwas höher, in der statistische Analyse ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($P=0,33$ bzw $P=0,40$).

3.3.4.1.5 BMI

Zwischen der Höhe des BMI und der VHF-Rezidivrate konnte keine Korrelation festgestellt werden ($P=0,66$ bzw. $P=0,62$).

3.3.4.1.6 Schilddrüsenerkrankungen

Bezüglich der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen in der Vorgeschichte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit VHF-Rezidiv und den im SR verbliebenen.

3.3.4.1.7 Vorhofgröße

Erwähnenswert scheint noch, dass bei Patienten mit Rezidiv nach beiden Ablationstechniken in der TTE vor der elektrophysiologischen Untersuchung ein um 2,3cm (segmentale ostiale PV-Isolation) bzw. 2,9cm (zirkumferentielle PV-Ablation) cm größerer linksatrialer Diameter vermessen wurde als bei Patienten mit SR im Follow Up.

3.3.4.1.8 Zusammenfassung

Auf Seiten der Patientenmerkmale lassen sich somit – bei aller Einschränkung durch die relativ kleinen Zahlen – Hinweise für prädiktive Faktoren finden, und zwar könnte als negativ prädiktiv zu diskutieren sein das Patientenalter und die präinterventionelle Dauer des VHF. Darüberhinaus scheinen das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, die mittlere Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eine ausgeprägte Dilatation des linken Vorhofs einen negativen Einfluss auf das Ablationsergebnis zu haben. Kein sicherer Einfluss im Sinne eines prädiktiven Faktors ergibt sich aus unserer Untersuchung aus der Häufigkeit der Arrhythmieepisoden, aus der Schilddrüsenfunktion und dem BMI.

3.3.4.2 Prädiktive Faktoren und Ablationsvariablen

Neben der Untersuchung möglicherweise Einfluss nehmender Patientenmerkmale auf den Erfolg der Ablation war es in unserer Studie auch von Interesse, prädiktive Faktoren, die sich aufgrund von Ablationsvariablen ergaben, in dieser Hinsicht zu überprüfen. Die Patientenzuordnung zu den Gruppen „Patienten mit VHF-Rezidiv/

Patienten ohne VHF-Rezidiv“ (Tabelle 4b) orientierte sich bei dieser Auswertung ebenfalls an der mittels LZ-EKG überprüften Rhythmussituation im 6-Monats-Follow Up.

3.3.4.2.1 Vorliegen von VHF zum Zeitpunkt der Ablation

Das Vorliegen von VHF zu Beginn der Ablation hatte in der Gruppe mit zirkumferentieller PV-Ablationstechnik einen tendentiell negativen Einfluss auf das Ergebnis im Follow Up ($P=0,06$), während sich in der segmentalen PV-Ablationsgruppe kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang dafür ergab ($P=0,45$).

3.3.4.2.2 Zusätzliche Isthmusablation

Eine zusätzliche Ablation des kavotrikuspidalen Isthmus, die bei allen Patienten mit Nachweis von typischen Vorhofflatter-Episoden während der elektrophysiologischen Untersuchung durchgeführt wurde, hatte in beiden Ablationsgruppen keinen prädiktiven Einfluss auf das Ergebnis ($P=0,65$ bzw. $P=0,29$).

3.3.4.2.3 Applikation einer mittlerer Ablationslinien bei zirkumferentieller PV-Ablation

Die Applikation einer mittleren Ablationslinie zwischen zwei PV einer Seite konnte nur bei einem kleineren Teil der Patienten durchgeführt werden. In unserer Studie ergab sich (sofern dies bei den kleinen Fallzahlen zu beurteilen war) keine Korrelation zwischen einer mittleren linken oder rechten Ablationsläsion und dem Ablationsergebnis.

3.3.4.2.4 Ablation der rechten inferioren PV bei segmentaler PV-Ablation

Eine Ablation der RIPV war bei Patienten mit SR im 7-Tage-LZ-EKG des 6-Monats Follow Up tendentiell häufiger erfolgt als bei Patienten mit VHF-Rezidiv. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($P=0,37$).

3.3.4.2.5 Eliminierung von PV-Potentialen

Der Endpunkt der segmentalen PV-Ablation, die erfolgreiche Eliminierung von PV-Potentialen, war sowohl bei Patienten mit VHF-Rezidiv als auch bei Patienten ohne VHF-Rezidiv bei über 90% der abladierten PV erreicht worden.

In der Gruppe mit zirkumferentieller Ablationstechnik stellte sich eine erfolgreiche Eliminierung von PV-Potentialen (hier Nebeneffekt, nicht Endpunkt der Ablation) als positiv prädiktiver Faktor für das Ablationsergebnis heraus: Bei Patienten mit SR im

LZ-EKG waren statistisch signifikant mehr PV-Potentiale erfolgreich eliminiert worden als bei Patienten mit VHF-Rezidiv ($P < 0,05$).

3.3.4.2.6 Vollständigkeit der Ablationsläsionen nach zirkumferentieller PV-Ablation

Zur Überprüfung der Vollständigkeit der Ablationsläsionen wurde bei diesem Verfahren das Voltage-Map nach Ablation herangezogen: Innerhalb der umzirkelten Areale durften keine scharfen, höheramplitudigen Potentiale (peak-to-peak potentials) $> 0,1$ mV mehr nachweisbar sein. Dieser Endpunkt wurde deutlich häufiger bei Patienten mit späterem SR (bei 21% der Ablationsläsionen) gegenüber Patienten mit VHF-Rezidiv (bei 8% der Ablationsläsionen) erreicht ($P = 0,11$).

3.3.4.2.7 Zusammenfassung:

Das Vorliegen von VHF zum Zeitpunkt der Ablation schien nur bei zirkumferentieller Ablationsmethode einen negativen Einfluss auf das Ergebnis zu haben, eine zusätzliche Isthmusablation hingegen hatte bei beiden Ablationsverfahren keine nennenswerten positiven oder negativen Auswirkungen.

Bei der segmentalen PV-Ablation hatte die Einbeziehung der RIPV in die Ablation tendentiell einen positiven Effekt auf den Erfolg der Ablation.

Bei der zirkulären Ablation war das Anbringen von mittleren Ablationslinien offensichtlich bedeutungslos, allerdings die Vollständigkeit der sonstigen gezogenen Ablationslinien wichtig. Eine erfolgreiche PV-Potentialelimination war für ein positives Endergebnis bei beiden Methoden von entscheidender Bedeutung.

3.4 Komplikationen

3.4.1 Analyse der Ergebnisse in Sicherheitshinsicht

Hinsichtlich der Sicherheit der Methoden wurde, bezogen auf den sekundären Studienendpunkt, zwischen den beiden Ablationsverfahren kein signifikanter Unterschied festgestellt. Der sekundäre Studienendpunkt, der das Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie einer Perikardtamponade, thromboembolischer Komplikationen oder einer PV-Stenose mit Lumenreduktion $\geq 50\%$ (Hauptstamm oder erste Aufzweigung der PV) berücksichtigte, wurde von 7 Patienten nach segmentaler PV-Ablation und 6 Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation erreicht ($P = 0,77$).

3.4.2 Allgemeine prozedurale Komplikationen

Eine genaue Darstellung der während Ablation oder infolge der Ablation aufgetretenen Komplikationen findet sich in Tabelle 5.

Zwei elektrophysiologische Untersuchungen in zirkumferentieller Ablationstechnik mussten vorzeitig abgebrochen werden: Bei einer Patientin kam es nach transseptaler Fehlpunktion zu KM-Übertritt ins Perikard, bei einem zweiten Patienten wurde nach Darstellungsversuch der rechten unteren PV und Kontrastmittelinjektion ins Septum interatriale eine transitorische ST-Hebung beobachtet – in einer sofort durchgeführten Koronarangiographie wurde ein kardiales koronares Geschehen jedoch ausgeschlossen. Eine ST-Hebung im EKG zeigte sich auch bei einem weiteren Patienten in dieser Studiengruppe nach transseptaler Punktion, hier konnte die elektrophysiologische Untersuchung nach koronarangiographischem Ausschluss einer akuten thrombotischen Herzkranzgefäßverlegung und bei rückläufigen thorakalen Beschwerden fortgesetzt werden.

Während segmentaler PV-Ablation kam es bei 2 Patienten zu einer hypertonen Blutdruckkrise (Werte >200mmHg systolisch), die in beiden Fällen mit Nifedipin erfolgreich behandelt werden konnte. Bei einem Patienten in jeder Gruppe wurde eine vagale Reaktion bei Ablation ausgelöst, die durch Atropin antagonisiert werden konnte.

In Studiengruppe 2 erlitt ein Patient Verbrennungen II° durch die am Rücken angebrachte Patch-Elektrode des RF-Generators.

Ein Pseudoaneurysma an der Punktionsstelle wurde etwas häufiger nach segmentaler PV-Ablation beobachtet (P=0,41). Bei allen Patienten konnte durch die mehrfach erfolgende Leisten-Duplex-Sonographie nach Ablation der Verschluss des Pseudoaneurysmas gesichert werden. Nur eine Patientin klagte in der ambulanten 3-Monats-Kontrolle über seit der Ablation auftretende Knöchelödeme – ein manipulationsbedingtes sekundäres Lymphödem war in diesem Fall nicht auszuschließen.

Eine thromboembolische Komplikation wurde etwas häufiger nach zirkumferentieller Ablationstechnik bei 3 Patienten gegenüber 1 Patienten nach segmentaler PV-Ablation beobachtet (P=0,61). Ein thromboembolisches Ereignis in Form einer transitorischen ischämischen Attacke musste bei einem Patienten nach segmentaler PV-Ablation und bei zwei Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation festgestellt

werden. Nach Reablation mit zirkumferentieller Ablationstechnik kam es bei einem weiteren Patienten dieser Studiengruppe zu einem Schlaganfall mit sensorischen und motorischen Störungen des rechten Armes. Mittels CT konnte eine größere Blutung oder Embolie zwar ausgeschlossen werden, dennoch berichtete der Patient im Verlauf der ambulanten Nachkontrollen über ein anhaltendes pelziges Gefühl im rechten Arm.

3.4.3 Spezifische prozedurale Komplikationen

Die folgenden Komplikationen werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Auftretenshäufigkeit in den zu vergleichenden Ablationsgruppen ausführlicher dargestellt.

3.4.3.1 Perikarderguss

In der nach Ablation bei jedem Patienten durchgeführten TTE wurde signifikant häufiger nach zirkumferentieller Ablationstechnik (44% der Patienten) als nach segmentaler PV-Ablation ein leichter Perikarderguss (2-8mm) registriert ($P < 0,01$), von einer Perikardtampnade war kein Patient betroffen. Bei allen Patienten konnte durch regelmäßige Kontrollen mittels TTE der Rückgang des Perikardergusses gesichert werden.

3.4.3.2 PV-Stenosen

PV-Stenosen (>50% Lumenreduktion) traten nach beiden Ablationsverfahren auf, wurden insgesamt jedoch häufiger nach segmentaler PV-Ablation (bei 12% der Patienten= 6 Patienten, 7 betroffene PV) als nach zirkumferentieller PV-Ablation (6% der Patienten= 3 Patienten, 3 PV betroffen) beobachtet (Tabelle 5). Bei einem Patienten in jeder Studiengruppe wurde der Verschluss eines Seitenastes der linken unteren PV festgestellt, wobei in einem Fall eine zunächst 70%igen Stenose der linken inferioren PV im weiteren Verlauf des Follow Up bis zum vollständigen Verschluss fortschritt. Im Verlauf der engmaschigen ambulanten Nachkontrollen entwickelte keiner der betroffenen Patienten eine klinische Symptomatik, ein invasiver Eingriff (Dilatation oder Stentimplantation) erwies sich in keinem Fall als nötig.

Auch leichtgradige Verengungen <50% wurden in den CT/ MRT Untersuchungen 3 Monate nach Ablation häufiger nach segmentaler PV-Ablation (an 15 PV) im Vergleich zu 7 PV nach zirkumferentieller Ablationstechnik gesehen. Hinsichtlich der Lokalisation der PV-Stenosen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

zwischen den beiden Ablationsmethoden. Bei beiden Verfahren waren besonders die oberen beiden PV von einer Verengung betroffen: Nach segmentaler PV-Ablation wiesen die beiden oberen PV etwa gleich häufig eine Verengung auf, während nach zirkumferentieller Ablationstechnik besonders an der linken oberen PV Veränderungen nachzuweisen waren.

3.4.3.3 Atypisches Vorhofflattern

Atypisches Vorhofflattern trat signifikant häufiger bei 9 Patienten (18%) nach zirkumferentieller PV-Ablation auf. Im Gegensatz dazu war nach segmentaler PV-Ablation nur 1 Patienten von dieser Herzrhythmusstörung betroffen ($P < 0,01$). Bei 5 hochsymptomatischen Patienten (1 in Gruppe 1, 4 in Gruppe 2) wurde die Diagnose eines linksatrialen Flatters durch intrakardiale Aufzeichnungen während einer Reablationsprozedur bestätigt, die gezielten Ablationsversuche erwiesen sich jedoch nur bei einem Patienten in jeder Gruppe als erfolgreich. Bei den übrigen Patienten, die intermittierende, weniger symptomatische Episoden hatten, zeigten sich sehr ähnliche Muster in den EKG-Aufzeichnungen, so dass die Diagnose eines linksatrialen Flatters als sehr wahrscheinlich gelten kann. Insgesamt ging es 4 Patienten mit dieser neu aufgetretenen Herzrhythmusstörung klinisch deutlich schlechter als vor Ablation.

4. Diskussion

Die beiden zur Zeit am häufigsten in der klinischen Erprobung angewendeten RF-Ablationsverfahren zur Therapie von VHF, die segmentale PV-Ablation und die zirkumferentielle PV-Ablation, sind in den letzten zwei Jahren bereits unter verschiedenen Aspekten eingehend untersucht und diskutiert worden. Neben einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Oral et al.⁹⁵, die weniger Patienten beinhaltet und ein kürzeres Follow Up der Patienten anführt als unsere Studie, stellt die vorliegende Arbeit erstmals Ergebnisse aus einem prospektiv randomisierten Vergleich der beiden Ablationsverfahren dar. Unsere Studie hat einige neue wichtige Ergebnisse hervorgebracht, die im Rahmen dieser Arbeit diskutiert werden sollen. Jeden Einzelaspekt in die folgende Diskussion mit einzubeziehen, würde allerdings den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Aus den dargestellten Ergebnissen lassen sich 4 Hauptaussagen ableiten, die im Folgenden näher erörtert und im Hinblick auf die aktuelle Literatur beurteilt werden sollen.

1. a) Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die zirkumferentielle Ablationstechnik der segmentalen PV-Ablation nicht überlegen ist. Die beiden Ablationsverfahren führen zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Rezidivrate von VHF nach Ablation mit tendenziell besserem Ergebnis für die segmentale PV-Ablation. b) Ein signifikanter Anteil der VHF-Episoden nach VHF-Ablation tritt asymptomatisch auf und kann nur durch prolongiertes elektrokardiographisches Monitoring detektiert werden.
2. Der Erfolg der Ablation wird beeinflusst von den präinterventionell vorhandenen Eigenschaften des behandelten Patientenkollektivs.
3. Beide Ablationsverfahren sind noch mit erheblichen technischen Problemen behaftet, die zu einer Verminderung der Erfolgsrate im Follow Up beitragen.
4. Die Verwendung beider Ablationsverfahren ist mit speziellen Komplikationen verbunden, nämlich häufigeren PV-Stenosen nach segmentaler PV-Ablation und häufigerem Auftreten von atypischem Vorhofflattern sowie eines Perikardergusses nach zirkumferentieller PV-Ablation

4.1 Ergebnis im Follow Up (Erfolgsraten)

4.1.1 Vergleich mit der internationalen Literatur

Die vorliegende Studie, in der 50 Patienten in jede Studiengruppe eingeschlossen wurden, konnte zeigen, dass die zirkumferentielle Ablationstechnik der segmentalen PV-Ablation nicht überlegen ist. In unserer Studie lag die Erfolgsrate im 6-Monats-Follow Up (SR im 7-Tage-LZ-EKG) bei 66% nach segmentaler PV-Ablation gegenüber 42% nach zirkumferentieller PV-Ablation. Dieser Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ist im wesentlichen auf das häufigere Auftreten von atypischem Vorhofflattern nach Anwendung der zirkumferentiellen Ablationstechnik zurückzuführen, das aufgrund schwerwiegender rhythmologischer Konsequenzen als Misserfolg der Ablation zu werten war. Eine Reablation wurde in unserer Studie nach 6+3 Monaten bei 12 Patienten (24%) nach segmentaler PV-Ablation sowie bei 20 Patienten (40%) nach zirkumferentieller Ablationstechnik durchgeführt

Daten aus verschiedenen Studien evaluieren für beide Ablationsverfahren deutlich höhere klinische Erfolgsraten zwischen 70%-85%.^{21, 43, 81, 93, 95, 104, 127}

So gibt die Arbeitsgruppe um Haissaguerre et al. an, dass 73% der mittels segmentaler Ablationstechnik behandelten 70 Patienten in einem Follow Up-Zeitraum von 4±5 Monaten ohne VHF-Rezidiv blieben, wobei sich allerdings 41 Patienten (59%) einer zweiten Prozedur unterziehen mussten.⁴³ Daten dieser Arbeitsgruppe an einem größeren Patientenkollektiv (110 Patienten) evaluierten mit der segmentalen Ablationstechnik eine Erfolgsrate von 74%, bei 54% der Patienten wurde eine Reablation erforderlich.¹²⁷

Auch die Arbeitsgruppe um Oral et al. erreichte mit dieser Technik nach 5 Monaten eine Erfolgsrate von 70% (49/70 Patienten) für Patienten mit paroxysmalem VHF und 22% für Patienten mit persistierendem VHF, insgesamt konnte bei 83% der Patienten das Ergebnis als zufriedenstellend bezeichnet werden, eine Reablation wurde bei 9% der Patienten angewendet.⁹³ Nach 12 Monaten werden die Erfolgsraten der gleichen Arbeitsgruppe (von Morady et al.) mit 72% angegeben, eine Reablation wurde bei 11% der Patienten durchgeführt.⁸¹

Ebenfalls die segmentale Ablationstechnik anwendend, aber offensichtlich unter Auflage strengerer Kriterien zur Evaluation von VHF-Rezidiven (7-Tage-LZ-EKG), berichtete die Studiengruppe des Deutschen Herzzentrums München um Deisenhofer et al. als einzige von einer geringeren Erfolgsrate mit dieser

Ablationstechnik: 51% der 75 Patienten zeigten nach einem Zeitraum von 230 ± 133 Tagen stabilen SR, eine Reablation kam bei 40% der Patienten zur Anwendung.²¹

Deutlich weniger Ergebnisse aus randomisierten Studien liegen bisher zu der erstmals von Pappone et al. veröffentlichten Methode der zirkumferentiellen Ablationstechnik vor. Die Arbeitsgruppe um Pappone et al. gibt in ersten Daten aus einem größeren Studienkollektiv (251 Patienten) an, dass bei 85% der behandelten Patienten mit paroxysmalem VHF und bei 68% (ohne Anitarrhythmika 55%) der Patienten mit permanentem VHF während einer Follow Up Periode von 6-12 Monaten ($10,4 \pm 4,5$) kein VHF mehr auftrat. Über Reablationen werden keine Angaben gemacht.¹⁰⁴

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie von Oral et al., die beide Ablationsverfahren miteinander vergleicht, führt ein positives Ablationsergebnis von 85% nach zirkumferentieller Ablationstechnik und von 70% nach segmentaler PV-Ablation an.⁹⁵ Eine Reablation wurde bei 18% der Patienten nach segmentaler PV-Ablation (mit zirkumferentieller Ablationstechnik!) und bei keinem Patienten nach zirkumferentieller Ablationstechnik durchgeführt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie waren nur 40 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen worden, die Ergebnisse wurden nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Monaten (164 ± 100 Tagen) publiziert.

Diese zuletzt genannten Ergebnisse unterscheiden sich erheblich von denen unserer Studie. Zum einen wurde von Oral et al. mit zirkumferentieller PV-Ablation eine signifikant höhere Erfolgsrate erreicht als mit segmentaler Ablationstechnik – im Gegensatz zu den in unserer Studie erzielten Ergebnissen (42% nach zirkumferentieller PV-Ablation und 66% nach segmentaler PV-Ablation). Zum anderen hat die Arbeitsgruppe um Oral die Ablationstechniken „gemischt“, bei 32% der mit zirkumferentieller Ablationstechnik behandelten Patienten wurden zusätzlich fokale Ablationen an PV-Ostien durchgeführt, eine Reablation nach segmentaler PV-Ablation erfolgte in zirkumferentieller Ablationstechnik.⁹⁵ Außerdem wurden – im Gegensatz zu unserer Studie und auch zum Vorgehen vom Erstbeschreiber dieser Technik Pappone et al.¹⁰⁷ – bei allen Patienten zusätzliche lineare Läsionen im linken Vorhof appliziert, die aufgrund einer ausgeprägteren Substratmodifikation einen positiven Einfluss auf das Ablationsergebnis nach zirkumferentieller PV-Ablation gehabt haben könnten.

Aber auch im Vergleich zu den oben aufgeführten zuerst genannten Studien liegen die Erfolgsraten unserer Studie für beide Ablationsverfahren zwischen 15-40% unter

den international publizierten Ergebnissen. Es lassen sich aus unseren Daten zwei wesentliche Gründe anführen, die ein möglicherweise nur scheinbar schlechteres Ergebnis für beide Ablationsverfahren in unserer Studie erklären könnten: Zum einen wurde hier erstmals eine genaue Kontrolle des Herzrhythmus nach Ablation durch regelmäßige 7-Tage-LZ-EKGs durchgeführt und damit (im Gegensatz zu anderen Studien) auch das Auftreten asymptomatischer VHF-Episoden nach Ablation sicher detektiert. Zum anderen unterschied sich das Patientenkollektiv unserer Studie in einigen Merkmalen deutlich vom Patientengut in anderen Studien, insbesondere lag häufiger eine strukturelle Herzerkrankung vor. Diese Gründe für ein schlechteres Ergebnis unserer Studie bezüglich der Erfolgsrate „bleibender SR“ gegenüber der internationalen Literatur sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Zusammenfassend läßt sich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit den in der internationalen Literatur referierten feststellen, daß unsere Arbeit die erste prospektiv randomisierte Studie ist, die zwei VHF-Ablationstechniken in statistisch hinreichender „Power“ miteinander vergleicht und dabei jeweils streng innerhalb eines einmal gewählten methodischen Ansatzes bleibt. Unsere Ergebnisse sind bezüglich der Erfolgsrate „bleibender SR“ eher schlechter als international berichtet, wobei die Gründe dafür weiter unten diskutiert werden.

4.1.1.1 Dokumentierte Rezidivfreiheit vs. anamnestische Rezidivfreiheit

Die vorliegende Studie ist die erste, die eine insofern genaue Überprüfung der Rhythmussituation nach Ablation vornimmt, als zu jedem ambulanten Nachsorgetermin ein 7-Tage-LZ-EKG durchgeführt wurde und daher im Gegensatz zu anderen Arbeiten auch das Auftreten kurzer asymptomatischer VHF-Episoden nach Ablation sicher aufgedeckt werden konnte. Dabei konnten wir feststellen, dass 28%/47% der Patienten nach zirkumferentieller/segmentaler PV-Ablation trotz dokumentierten Rezidivs einer atrialen Tachyarrhythmie im 6-Monats-Follow Up keine arrhythmieassoziierten Symptomen mehr hatten – somit anamnestisch rezidivfrei waren. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, die einen Anteil asymptomatischer VHF-Episoden von über 50% bei Patienten mit dokumentiertem VHF feststellen^{50, 118}, stehen jedoch im Gegensatz zu erst kürzlich publizierten Daten von Oral et al., die angeben, nachweisbare VHF-Episoden nur bei 1 von 53 asymptomatischen Patienten gefunden zu haben.⁹⁶ Dabei legen verschiedene Studien dar, dass bereits vor Ablation asymptomatische VHF-Phasen etwa 50-75% der Episoden ausmachen.^{20, 100} Zusätzlich scheint nach Ablation neben

einer ablationsbewirkten Verringerung der Episodenhäufigkeit und -länge¹³² besonders die in allen Studien^{21, 43, 81, 93, 95, 104, 127} nach Ablation eingesetzte (zuvor meist ineffektive) Therapie mit Betablockern durch Frequenzkontrolle und Verlangsamung der AV-Überleitung sowie Verkürzung der Episodendauer zu einer deutlich verringerten Symptomatik der Patienten zu führen und die tatsächlichen Rezidivraten zu verschleiern.^{99, 118} Außerdem wurde beschrieben, dass VHF, gerade wenn es in ein chronisches Stadium übergeht, mehr und mehr asymptomatisch auftreten kann.⁹⁸ Es ist daher wahrscheinlich, dass in Studien, die sich zu einer Kontrolle des Herzrhythmus (durch EKG oder transtelefonisches Monitoring) nur bei Symptomatik der Patienten veranlasst sahen^{93, 95, 107}, eine große Zahl an VHF-Rezidiven nicht registriert wurden und daher die angegebenen Erfolgsraten zu hoch liegen. Auch Studien, die für ihre Nachsorgeuntersuchungen regelmäßige Ruhe-EKGs und transtelefonisches Monitoring nutzten^{96, 127, 130} könnten die tatsächliche Rezidivrate deutlich unterschätzt haben, da bis zu 59% der VHF-Episoden diesen nur über wenige Minuten durchgeführten Aufzeichnungen entgehen.⁶¹ Selbst mit der Durchführung eines Langzeit-EKGs über 24h¹⁰⁷ gelingt die Detektion von VHF-Episoden bei Patienten mit paroxysmalem VHF nur in etwa der Hälfte der Fälle.⁵⁰ In einigen Studien werden keine Angaben darüber gemacht^{43, 81, 104}, wie die Rezidivfreiheit der Patienten nach Ablation überprüft wurde. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sich die Autoren auf anamnestische Angaben der Patienten verlassen oder auf die Durchführung von Ruhe-EKGs beschränkt haben – eine aufwändige Nachsorge wie die Durchführung regelmäßiger LZ-EKGs wäre vermutlich erwähnt worden.

Die genaue Analyse der tatsächlichen Rezidivrate von VHF nach Ablation mittels 7-Tage-LZ-EKG in unserer Studie ist wahrscheinlich als entscheidender Grund dafür anzuführen, dass die Ergebnisse für beide Ablationsverfahren bis zu 40% schlechter liegen als in der internationalen Literatur berichtet. Diese Vermutung wird durch frühere Daten unserer Arbeitsgruppe gestützt, bei der sich für die segmentale PV-Ablationstechnik Erfolgsraten von 51% ergaben. Die Validierung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls durch Herzrhythmuskontrolle im 7-Tage-LZ-EKG zu jedem ambulanten Nachsorgetermin.²¹

Als weiterer Hinweis für die Richtigkeit dieser Annahme kann auch die Beobachtung gelten, dass in unserer Studie die anamnestischen Angaben der Patienten (symptomfreies Überleben) zum 6-Monats-Follow Up für beide Ablationsverfahren

um 12% (54% anamnestisch rezidivfrei nach zirkumferentieller PV-Ablation) bzw. 16% (82% rezidivfrei nach segmentaler PV-Ablation) über den tatsächlichen Erfolgsraten (stabiler SR im LZ-EKG) lagen. Diese Werte kommen den in anderen Studien angegebenen Erfolgsraten an „stabilem SR“ deutlich näher.

Da Patienten mit VHF vor allem unter der Symptomatik dieser Herzrhythmusstörung leiden^{55, 73}, könnte man nun anführen, dass unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualität auch in der vorliegenden Arbeit mit beiden Ablationsverfahren (insbesondere mit der segmentalen PV-Ablation) doch ein gutes Ergebnis für die Patienten erzielt werden konnte. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Ablation von VHF ist mittlerweile auch in Studien für beide Ablationsverfahren bestätigt worden:^{106, 132} Sowohl nach Anwendung zirkumferentieller Ablationstechnik als auch nach Einsatz segmentaler PV-Ablation nahmen bei >90% der Patienten¹³² die Werte für physische und psychische Gesundheit (erfasst mit dem SF-6-Test) im Vergleich zur Situation vor Ablation signifikant zu^{106, 132} und erreichten nach zirkumferentieller PV-Ablation fast die innerhalb der Normalbevölkerung gemessene Werte.¹⁰⁶ Eine genaue Analyse zur Lebensqualität der Patienten unseres Studienkollektivs nach Ablation wird derzeit noch am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Allerdings sollte nicht vergessen werden, dass die Ablationstherapie nicht primär auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Verminderung der Symptomatik abzielt – denn ein solches Ziel könnte mit weniger Aufwand und geringeren Kosten durch eine medikamentöse Frequenzkontrolle erreicht werden. Vielmehr ist das Ziel dieses invasiven Verfahrens die dauerhafte Stabilisierung des SR, der gegenüber der Frequenzkontrolle den Vorteil besitzt, auf eine lebenslange Antikoagulation mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko verzichten zu können¹¹⁹, weiterhin das atriale Remodeling umkehren kann^{9, 19, 137} und durchaus nennenswert zu einer verbesserten Hämodynamik beiträgt.¹¹⁹ Gemessen an diesem Ziel bzw. diesem Anspruch erscheint es leichtfertig und nicht ungefährlich, wenn einige Studiengruppen den Therapieerfolg wesentlich an einer verbesserten Lebensqualität der Patienten festmachen und ihre Angaben zu Rhythmuskontrollen allein auf die anamnestischen Angaben der Patienten gründen.^{95, 104} Das Übersehen asymptomatischer VHF-Episoden und ein vorzeitiges Absetzen der oralen Antikoagulation gehen mit einem hohen Risiko für ein thromboembolische Ereignisse einher (AFFIRM Studie: bei 57% der Patienten mit Schlaganfall in der Rhythmuskontrollgruppe war die AK abgesetzt worden⁶¹). Abgesehen von der Tragik

in jedem Einzelfall eines vermeidbaren Schlaganfalles entstehen auch für das Gesundheitssystem zusätzliche erhebliche Folgekosten bei der Behandlung und Pflege von Schlaganfallpatienten. Leider liegen in den entsprechenden Studien von Oral et al. und Pappone et al. keine Daten zur Schlaganfallrate im Langzeitverlauf der ambulanten Nachsorge vor.^{95, 104}

Bezogen auf das ursprüngliche Behandlungsziel – der Herstellung eines stabilen SR – sind die Daten unserer Studie, nämlich die tatsächlich erzielten Erfolgsraten beider Ablationsverfahren, ernüchternd. Darüberhinaus macht diese Studie aber auch deutlich, dass asymptotische VHF-Episoden bei bis zu 47%/28% der Patienten nach Ablation auftreten und unterstreicht die Forderung, dass eine ausreichend lange und genaue Kontrolle des Herzrhythmus nach Ablation zur Detektion asymptotischer VHF-Episoden nicht nur zur Evaluation der tatsächlichen Erfolgsraten der Therapie, sondern auch zur Vermeidung ernster Folgekomplikationen aufgrund frühzeitig abgesetzter Antikoagulation dringend notwendig ist.

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Beurteilung der Randomisierung

Es erscheint mir zunächst wichtig, noch einmal zu betonen, dass sich in unserer Studie nach Randomisierung der Patienten auf die beiden zu vergleichenden Ablationsverfahren in Gruppe 1 und 2 hinsichtlich wesentlicher Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht, VHF-Anamnese, kardiovaskulärer Vorerkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede ergaben. Eine ausgeglichene Randomisierung der Patienten hinsichtlich dieser Merkmale ist eine unerlässliche Voraussetzung für zuverlässige Angaben und damit für valide Daten auch in der Bewertung der Ergebnisse im Follow Up.

4.2.2 Patientenkollektiv im Vergleich mit anderen Studiengruppen

Ein bereits oben angesprochener Aspekt, der ein in dieser Studie schlechteres Ergebnis für beide Ablationsverfahren im Vergleich zu anderen erklären könnte, liegt in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs begründet.

Während sich viele Merkmale zwischen den Patienten dieses Studienkollektivs und anderen nicht unterscheiden, wie z.B. ein Anteil männlicher Studienteilnehmer von 60% bzw. 72% (andere Studien 75-87%^{21, 43, 95, 127}), eine Dauer der Arrhythmie in der Vorgeschichte der Patienten von 5 bzw. 6 Jahren (andere 5-8 Jahre^{21, 95, 104, 127}) oder eine mittlere Zahl von 13 bzw. 14 VHF-Episoden im Monat⁹⁵, finden sich deutliche Unterschiede in drei nicht unwesentlichen Merkmalen, denen Einfluss auf das Ablationsergebnis zugerechnet werden könnte: das Lebensalter, das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung sowie einer Dilatation des linken Vorhofs.

4.2.2.1 Lebensalter

Zum einen sind die Patienten dieses Studienkollektivs mit einem mittleren Alter von 59±10/58±9 Jahren durchschnittlich 6 Jahre älter als die Patienten aller anderen Studien, bei denen das mittlere Alter zwischen 51-53 Jahren liegt.^{43, 81, 93, 95, 104, 127}

Das stark altersabhängige Auftreten von VHF durch fortschreitende Fibrosierung der Vorhöfe und den damit einhergehenden elektrophysiologischen Veränderungen des Vorhofsubstrates (Leistungsverzögerung, lokale Refraktärzeitdispersion), die lokale Reentry-Mechanismen fördern, ist unumstritten.^{8, 45} Gerade am Übergang zum 7. Lebensjahrzehnt scheint die Fibrosierung und damit verbunden das Auftreten von VHF entscheidend zuzunehmen: Während die Prävalenz von VHF in der Allgemeinbevölkerung unter 60 Jahren ca. 0,4%^{31, 58} beträgt, steigt sie mit zunehmendem Lebensalter exponentiell auf ca. 10% bei den über 80-Jährigen an.⁵⁹ Es ist daher möglich, dass bei einem in dieser Studie durchschnittlich älteren Patientenkollektiv aufgrund bereits stärker fortgeschrittener irreversibler Fibrosierungsvorgänge des linken Vorhofs das Auftreten eines VHF-Rezidivs nach Ablation stärker begünstigt wurde als in Studien mit einem durchschnittlich jüngeren Patientengut.

Neben einer altersbedingten Veränderung des Vorhofsubstrates beobachteten Haissaguerre et al. auch eine höhere Anzahl arrhythmogener Triggerfoki innerhalb der PV älterer Patienten⁴⁰ – auch diese altersabhängige Variable könnte einen negativen Einfluss auf das Erfolgsergebnis gehabt haben. Bei Patienten mit chronischem VHF war eine höhere Anzahl arrhythmogener PV-Foki mit einem schlechteren Ablationsergebnis (nach fokaler PV-Isolation) korreliert.³⁹

In unserer Studie konnte zwar keine signifikante Abhängigkeit des Ablationserfolges vom Alter der Patienten festgestellt werden, dennoch lag für beide Verfahren das Durchschnittsalter von Patienten mit VHF-Rezidiv 4 bzw. 1,5 Jahre höher als bei

Patienten ohne VHF-Rezidiv. Auch Pappone et al.¹⁰⁴ und O'Donnell et al.⁸⁸ (fokale PV-Ablation) stellen bei Patienten mit VHF-Rezidiv ein durchschnittlich 3 Jahre höheres Lebensalter fest. Obwohl auch in diesen Studien der Altersunterschied statistisch nicht signifikant war, könnten die Daten dennoch ein Hinweis darauf sein, dass beide Ablationsverfahren bei älteren Patienten mit fortgeschrittenen Veränderungen des linksatrialen Substrates weniger erfolgreich angewendet werden können und daher die Erfolgsraten dieser Studie auch aufgrund des durchschnittlich höheren Lebensalters der Patienten schlechter sind.

4.2.2.2 Strukturelle Herzerkrankung

Einen weiteren, erheblichen Einfluss auf das Ablationsergebnis könnte in unserer Studie der hohe Anteil von Patienten mit struktureller Herzerkrankung gehabt haben. Bei über 50% der Patienten beider Studiengruppen war das VHF mit einer strukturellen Herzerkrankung assoziiert, während in allen anderen Studien der Anteil von Patienten mit kardialer Vorerkrankung nur zwischen 5-31% lag.^{43, 81, 93, 95, 104} Die Daten der Framinghamstudie belegen einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und dem Vorliegen einer strukturellen HE.^{57, 73} Gerade eine (Links-) Herzhypertrophie, die bei insgesamt 22% der Patienten dieses Studienkollektivs festgestellt werden konnte sowie eine koronare Herzerkrankung, von der 14/12% der Patienten betroffen waren und eine Mitralklappeninsuffizienz (bei 22%/24% der Patienten vorliegend) stellen aufgrund der damit verbundenen strukturellen und elektrophysiologischen atrialen Veränderungen ein geeignetes Substrat für Reentry-Mechanismen dar und gehen mit einem erhöhten Risiko für VHF einher.^{6, 57, 59}

Inwieweit eine vorliegende strukturelle Herzerkrankung auch mit einer höheren Rezidivrate von VHF nach Ablation verbunden ist, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortet werden, da in den bisher durchgeführten Studien nur bei einer geringen Zahl (5-31%^{43, 81, 93, 95, 104}, s.o.) der Patienten eine strukturelle Herzerkrankung vorlag. Bei Analyse der prädiktiven Faktoren für ein VHF-Rezidiv ergaben sich in unserer Studie jedoch Hinweise darauf, dass eine strukturelle Herzerkrankung mit einem schlechteren Ablationsergebnis für beide Ablationsverfahren assoziiert ist: In den Patientengruppen mit VHF-Rezidiv im 6-Monats-Follow Up waren 76% bzw. 62% der Patienten gegenüber 45% bzw. 38% in der Patientengruppe mit nachgewiesenem SR von einer strukturellen Herzerkrankung betroffen.

4.2.2.3 Größe des linken Vorhofs

Da viele strukturelle Herzerkrankungen aufgrund der vermehrten Druckbelastung in einer Dilatation des linken Vorhofs münden, lag entsprechend in unserem Patientenkollektiv die mittlere Größe des linken Vorhofs vor Ablation mit $46\pm 7\text{mm}$ bzw. $46\pm 6\text{mm}$ deutlich über der mittleren Vorhofgröße von Patienten in anderen Studien^{93, 95, 104, 127}, bei denen eine ausgeprägte Vorhofdilatation z.T. Ausschlusskriterium von der Studienteilnahme darstellte.^{81, 95} Auch dieses Patientenmerkmal könnte als negativ prädiktiver Faktor für ein schlechteres Ergebnis in unserer Studie im Vergleich zu anderen beigetragen haben: In unserer Studie wurde bei Patienten mit VHF-Rezidiv der linke Vorhof vor Ablation um 2mm bzw. 3mm größer vermessen als bei Patienten mit späterem SR im Follow Up. Dieser Zusammenhang wird auch von anderen beschrieben: Eine ausgeprägte Dilatation des linken Vorhof hat sich in einigen Studien als unabhängiger prädiktiver Faktor für ein VHF-Rezidiv sowohl nach segmentaler PV-Ablation⁹⁵ als auch nach zirkumferentieller PV-Ablation^{95, 104} herausgestellt. Der negative Einfluss einer Vorhofdilatation ist aufgrund der schon durch Garrey 1914 beschriebenen erhöhten „kritischen Masse“¹²³ pathophysiologisch nachvollziehbar.

Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen kann man annehmen, dass neben der von uns vorgenommenen genaueren Überprüfung der Rhythmussituation der Patienten nach Ablation auch der deutlich höhere Anteil von Patienten mit Veränderungen der Vorhofsubstrates im Sinne altersassoziierter Fibrosierungsvorgänge, struktureller Herzerkrankung und markanter Vorhofdilatation in unserem Studienkollektiv dazu beigetragen hat, dass die Erfolgsraten der vorliegenden Studie 15-40% schlechter sind als international berichtet. Welches der Argumente schwerer wiegt und inwiefern die beiden Ablationsverfahren für Patienten mit ausgeprägten Vorhofveränderungen überhaupt geeignet seien könnten, kann erst beantwortet werden, wenn andere Untersucher ähnlich strenge Kriterien zur Evaluation von VHF-Episoden nach Ablation anwenden. Allerdings würde eine Beschränkung der hier zum Einsatz gekommenen elektrophysiologischen Behandlungsmethoden nur auf jüngere Patienten und solche ohne nennenswerte kardiovaskuläre Vorerkrankungen an der überwältigenden Mehrheit der an VHF leidenden Patienten vorbeigehen.

Unabhängig von der Diskrepanz zwischen den Erfolgsraten unserer Studie und den in der Literatur erwähnten, die sich durch die bereits erläuterten Faktoren (bessere Erfassung von Vorhofflimmerphasen, höheres Patientenalter, höherer Anteil struktureller Herzerkrankungen) teilweise erklären lässt, kann festgestellt werden, dass die derzeit mit beiden Ablationsverfahren erreichten Ergebnisse alles andere als zufriedenstellend sind.

Letztlich liegen diesem nicht zufriedenstellenden Gesamtergebnis die Tatsachen zugrunde, dass

- VHF – wie eingangs ausführlich dargestellt – außerordentlich komplexen pathophysiologischen Vorgängen unterliegt, und die beschriebenen Ablationsmethoden jeweils nur auf einen Teil dieser Vorgänge modifizierend einwirken und dass
- die beiden weltweit zur Behandlung von VHF eingesetzten elektrophysiologischen Ablationsverfahren einige technische Probleme aufweisen, die in dieser Studie besonders im direkten Vergleich der beiden Verfahren herausgearbeitet werden konnten.

4.3 Ablationsverfahren

4.3.1 Diskussion der Mapping-Systeme

Eine genaue Mapping-Untersuchung (Darstellung der elektrischen Aktivität) der PV und ihres Mündungsbereiches in den linken Vorhof ist für beide Ablationsverfahren für die gezielte Applikation der RF-Läsionen von entscheidender Bedeutung.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Mapping-Verfahren besteht darin, dass die zirkumferentielle Ablationstechnik ein Magnetresonanzsystem nutzt, das sowohl die Anatomie des linken Vorhofs als auch die elektrische Aktivität der Vorhöfe darstellen kann, während bei segmentaler PV-Ablation die Darstellung der PV-Anatomie mittels Angiographie erfolgt und die elektrische Aktivität der PV über den Lasso-Katheter abgeleitet wird. Die Verwendung des CARTO® Systems (zirkumferentielles Ablationsverfahren) ist daher mit einer deutlich geringeren Strahlenbelastung für Patienten und Untersucher verbunden als die segmentale Ablationstechnik.⁹⁵ Unsere Studie evaluierte für die zirkumferentielle PV-Ablation eine mittlere Durchleuchtungszeit von 44±21min und eine mittlere Strahlenbelastung von 52±39 Gy/cm². Diese Werte liegen in anderen Studien etwas niedriger^{95, 104}, allerdings muss man bedenken, dass in unserer Studie im Gegensatz zu anderen

auch vor und nach zirkumferentieller PV-Ablation eine Angiographie der PV zur Evaluation akuter Stenosen erfolgte und außerdem nach Ablation (ebenfalls unter angiographischer Führung) mittels Lasso-Katheter eine Überprüfung der PV auf verbliebene Potentiale durchgeführt wurde.

Die Strahlenbelastung für Patienten und Untersucher bei segmentaler PV-Ablation war in unserer Studie mit einer Durchleuchtungszeit von 71 ± 25 min und einer Dosis von 90 ± 58 Gy/cm² im Vergleich zur zirkumferenziellen Ablationstechnik fast doppelt so hoch – dies entspricht etwa dem dreifachen Wert einer Strahlenbelastung durch Koronarangiographie (29 ± 9 Gy/cm²).²³ Auch andere Studien berichten ähnlich lange Durchleuchtungszeiten zwischen 64-82 min.^{21, 43, 93, 95, 127} Die Studiengruppe um Macle et al. hat für die segmentale PV-Ablation bei einer mittleren Durchleuchtungszeit von 57 ± 30 min eine Strahlenbelastung von 1110μ Sv für Patienten und 2μ Sv für den Untersucher evaluiert.⁷¹ Bedenkt man, dass nach segmentaler PV-Ablation nicht selten eine Reablation nötig wird (hier bei 24% der Patienten, die Angaben anderer Studien liegen zwischen 22%-59%^{43, 93, 127}), könnte die hohe Strahlenbelastung zu einer limitierenden Komponente für die zukünftige Anwendung des Verfahrens werden. Daher sollte die Einbindung neuer, nicht röntgengeleiteter Mappingsysteme für die segmentale PV-Ablation weiter forciert werden (Loca Lisa⁶⁹, intrakardiale Ultraschall⁷⁵, MRT-geleitete Systeme²⁴).

Die Strahlenbelastung bei zirkumferentieller Ablationstechnik ist deutlich geringer aufgrund der Anwendung des nicht röntgengeleiteten CARTO® Mapping-Systems. Ein Nachteil dieses Mapping-System sind jedoch die extrem hohen Betriebskosten, die ihrerseits eine breite Anwendung außerhalb von Studien derzeit nur für größere Institute möglich machen.²² Bei der heute gerade auch im Gesundheitssystem notwendig gewordenen Einsparung von Ressourcen muss ein solch teurer Eingriff durch gute therapeutische Erfolge gerechtfertigt werden können. Ein praktischer Nachteil des bei der segmentalen Ablationstechnik verwendeten Mappingsystems (Lasso-Katheter, Biosense Webster) ist im vorgeformten Kopfteil des Lasso-Katheters zu sehen. Da es bei diesem Verfahren nötig ist, vor Ablation die Stelle der frühesten PV-Aktivität bzw. die Durchtrittsstelle/ Verbindungsstelle zum linken Vorhof (muskuläre Ausläufer) genau zu lokalisieren, muss der Mapping-Katheter am Ostium der PV in eine stabile Lage mit optimalem Wandkontakt gebracht werden. Allerdings hat es sich z.B. bei exzentrischer Form oder extrem großem Diameter des PV-Ostiums in einigen Fällen als schwierig erwiesen, den

loopförmigen Kopfteil des Mapping-Katheters so zu stabilisieren, dass die optimale Aufnahme von PV-Potentialen und eine regelrechte Ablation erfolgen kann.^{93, 106, 135}

Vor allem die unteren beiden PV und besonders die rechte untere PV sind aufgrund ihrer Ausrichtung schwer zugänglich.^{43, 126}. Auch in unserer Studie konnte die rechte untere PV nicht immer erreicht werden, eine Ablation wurde hier, ebenso wie in anderen Studien^{21, 81, 93, 126, 127}, nur bei 38% der RIPV durchgeführt.

Bei der Erstellung eines Map mit dem CARTO® System sind die PV hingegen aufgrund der geraden Spitze des kombinierten Mapping- und Ablationskatheter leichter zu erreichen, außerdem ist die Darstellung von PV-Potentialen bei diesem anatomisch orientierten Ablationssystem nicht notwendig.^{95, 105, 135} Allerdings muss die Vorhofanatomie bei diesem System sehr sorgfältig mit gleitenden Bewegungen der Katheterspitze entlang der Vorhofwand „abgefahren“ werden. Da ein Kontaktverlust des Katheters mit der Vorhofwand besonders im Bereich der PV und des linksatrialen Herzohres schnell zu Einziehungen im Map führt, kann eine Differenzierung zwischen einer getrennten, dicht liegenden Mündung und einem gemeinsamen Ostium zweier PV mit dem CARTO® System allein schwierig sein, auch eine separate Verzweigung einer PV kann leicht verfehlt werden.^{25, 91, 104} Eine Ablation bei ungenauer Darstellung in einem kritischen Bereich birgt jedoch die Gefahr der Induktion einer PV-Stenose²⁵ (vergl. auch Diskussion der Komplikationen).

Ein weiterer Nachteil des CARTO® Mapping Systems ist, dass bei starken Lageveränderungen des Herzens, etwa bei Auftreten von VHF, die verschiedenen Maps (anatomisches Map, Voltage-Map vor und nach Ablation) sich so verschieben können, dass eine regelrechte Applikation konsistenter Ablationslinien nur schwer oder nicht mehr möglich ist (z.T. musste in unserer Studie wie bei anderen dann nach Erreichen des SR die aufwändige Mapping-Prozedur komplett neu durchgeführt werden).²² In unserer Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass VHF zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung mit einem schlechteren Ablationsergebnis in der Studiengruppe mit zirkumferentieller PV-Ablationstechnik assoziiert ist: Bei 45% der Patienten mit VHF-Rezidiv gegenüber 19% mit SR im Follow Up lag zum Zeitpunkt der Ablation VHF vor.

Dagegen erweist sich die Mapping-Prozedur bei segmentaler PV-Ablation weit weniger störanfällig bei Vorliegen von VHF, da der Lasso-Katheter nach (durch die fibrillatorische Aktivität des Vorhofs bedingter) Positionsveränderung unter

angiographischer Kontrolle jederzeit erneut exakt platzierbar ist. In unserer Studie konnte bestätigt werden, dass andauerndes VHF zum Zeitpunkt der Ablation bei diesem Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis im Follow Up hatte. Auch die Identifizierung arrhythmogener PV-Aktivität ist bei andauerndem VHF noch möglich: So konnte während VHF eine Aktivität in den PV in Form einer PV Tachykardie nachgewiesen werden – die Applikation von RF-Strom an der Stelle der kürzesten Zykluslänge führte auch bei diesen Patienten zu einer erfolgreichen Isolierung der PV.⁹²

4.3.2 Vergleich der Ablationsstrategie, verfahrenstechnische Limitationen

Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Ablationsverfahren besteht jedoch in der Ablationsstrategie: Die Verödung durch RF-Energie zielt auf zwei grundsätzlich verschiedene, dem VHF zugrundeliegende pathophysiologisch wichtige Strukturen ab. Die segmentale PV-Ablation versucht, durch Applikation weniger RF-Abgaben am Ostium der PV die Muskelfaserverbindungen zwischen PV und linkem Vorhof gezielt und punktuell zu veröden und durch diese Isolation der PV den das VHF initierenden Triggermechanismus unwirksam zu machen. Eine Modifikation des arrhythmiefördernden Vorhofsubstrates wird nur geringfügig erreicht. Man nimmt an, dass ein zusätzlicher Effekt dieses Verfahrens in der Unterbrechung lokaler Rotoren, die sich auch unter Einbeziehung der pulmonalvenösen muskulären Ausläufer manifestieren, besteht.

Im Gegensatz dazu wird mit der zirkumferentiellen Ablationstechnik durch ausgedehnte Läsionsapplikationen an der posterioren Wand des linken Vorhofs versucht, zum einen eine Erregungsübertragung vorzeitiger Depolarisationen aus den PV auf den linken Vorhof zu verhindern, vor allem aber wird eine Modifikation des arrhythmiefördernden Substrates angestrebt, um die Manifestation und Aufrechterhaltung lokaler Reentry-Mechanismen zu unterbinden.

Die Ablationsstrategien beider Verfahren sind allerdings noch mit erheblichen technischen Problemen behaftet, außerdem wird die Effektivität beider Verfahren durch die Komplexität der dem VHF zu Grunde liegenden Pathophysiologie eingeschränkt. Dies soll im Folgenden näher erörtert werden.

4.3.2.1 Segmentale PV-Ablation

Ziel der segmentalen PV-Ablation ist es, durch Applikation weniger RF-Impulse am Ostium der PV die Verbindungsstellen der muskulären Ausläufer zum linken Vorhof

nachweislich – durch eine Eliminierung oder Dissoziation der PV-Potentiale – zu unterbrechen, und damit den das VHF initiiierenden Triggermechanismus auszuschalten. Dieser Endpunkt der Ablation wurde in der vorliegenden Studie akut erfolgreich bei 95% der angezielten PV erreicht. Eine ähnlich hohe akute Erfolgsrate (89%-100%) wird auch von anderen Untersuchern angegeben.^{21, 43, 81, 93, 95, 127}

4.3.2.1.1 Wieder erholte Leitfähigkeit der PV

Allerdings hat es sich als ein großes Problem erwiesen, mit dem derzeit angewendeten Verfahren eine dauerhafte Isolation der PV zu erzielen. Bei Mapping-Untersuchungen der PV von Patienten mit VHF-Rezidiv (im Rahmen einer Reablation) musste in unserer Studie bei 79% der zuvor erfolgreich ablatierten PV eine wieder erholte Leitfähigkeit festgestellt werden. Auch von anderen wird eine erneute Leitfähigkeit der PV für einen großen Teil (62-90%) der VHF-Rezidive nach Ablation verantwortlich gemacht.^{21, 43, 93, 95, 127}

Ein Grund für diese ineffektive Isolation könnte ein durch die Applikation von RF-Strom akut entstehendes Gewebeödem innerhalb der muskulären Ausläufer sein, das durch kurzfristige Leitungsblockade zu früh eine vollständige Isolation der PV vortäuscht und daher zu einem vorzeitigen Beenden der Ablation führt. Da die muskulären Ausläufer jedoch bis zu 50% der ostialen Zirkumferenz bedecken^{43, 53, 92}, könnte über einen einzelnen nicht ablatierten muskulären Faszikel nach Rückgang des Gewebeödems eine erneute Überleitung vorzeitiger Depolarisationen in den linken Vorhof möglich sein. In einigen Fällen wurde ein solches Rezidiv von einer Stelle des PV-Ostiums nahe der ursprünglich gelegenen Läsion beobachtet.^{43, 135}

Diese Annahme (Demaskierung residueller muskulärer Ausläufer nach Rückgang des lokalen Ödems) könnte vielleicht auch das in unserer Studie häufige Auftreten eines späten VHF-Rezidivs (>48h nach Ablation) bei Patienten nach segmentaler PV-Ablation erklären. Durch eine standardisierte (längere) Zeitdauer für die RF-Abgabe könnte dieses Problem vielleicht in Zukunft umgangen werden: Im Tierversuch gelang es, mit einer längeren Ablationsdauer die Läsionstiefe und die Effektivität der PV-Isolation zu steigern.³⁸

Eine andere Begründung für die wieder erholte Leitfähigkeit der PV führt an, dass die Faszikel besonders der oberen beiden PV zu dick und zu ausgedehnt sind, um sie mit konventionellen Ablationskathetern und einer auf 35 Watt limitierten RF-Energie effektiv ablatieren zu können.^{70, 93} Diese Erklärung ist durchaus denkbar, da in verschiedenen anatomischen Untersuchungen festgestellt wurde, dass die

muskulären Ausläufer der oberen PV meist dicker ausgebildet sind und tiefer in die PV hineinreichen.^{43, 84, 116} Auch in unserer Studie wurde eine wieder erholte Leitfähigkeit der PV zu 71% aus den oberen beiden PV beobachtet. Rein technisch könnten tiefgreifendere und ausgedehntere Läsionen zwar unter Verwendung höherer Energiewerte und Temperaturen an der Katheterspitze erreicht werden, dies ist jedoch nachgewiesenermaßen mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von PV-Stenosen assoziiert.^{43, 53, 62} Daher wurde in unserer Studie (wie auch in anderen^{21, 43, 93, 95, 127}) bei segmentaler PV-Ablation von vornherein die maximale Energie auf 30-35 Watt, und die Spitzentemperatur auf 48°C beschränkt. Im Gegensatz dazu erlaubt das zirkumferentielle Ablationsverfahren die Anwendung höherer Energien (hier 50-70W) und Temperaturen (hier 55°C), da die Ablationläsionen mit einem Abstand von >5mm außerhalb der dünnwandigen PV-Ostien appliziert werden. Es erscheint einleuchtend, daß die bei diesem Verfahren mit höherer Energieapplikation erzeugten Läsionen tiefgreifender und dauerhafter sind als die infolge segmentaler PV-Ablation.⁹⁵

Eine Lösung des Problems einer wieder erhaltenen Leitfähigkeit der PV ist möglicherweise mit der Entwicklung neuer Ablationskatheter und Anwendung neuer Energieformen erreichbar: So konnten bereits mittels Verwendung von Kathetern mit gekühlter Spitze dauerhaftere Läsionen und bessere Ablationsergebnisse erreicht werden als mit konventionellen Ablationskathetern.⁷⁰ Auch neue Energieformen, wie die Kryoablation⁸³ und Mikrowellenablation⁷², die seit kurzem erfolgreich in der Chirurgie für die Applikation linearer Läsionen angewendet werden, scheinen das Potential für tiefgreifendere Läsionen zu haben. Erste Anwendungen bei segmentaler PV-Ablation (kleines Studienkollektiv) und zirkumferentieller PV-Ablation (Tiermodell, Ballontechnik) sind bereits erfolgt.^{5, 112}

4.3.2.1.2 Die Ablation aller PV gelingt nicht immer

Ein weiteres Problem, das neben der wieder erhaltenen Leitfähigkeit der PV nach Ablation die Effektivität der segmentalen Ablationstechnik mindert, besteht darin, dass eine empirische Ablation aller PV (im Gegensatz zur zirkumferentiellen Ablationstechnik) nicht immer gelingt. Wie oben bereits beschrieben, ist der Mapping-Katheter besonders in den unteren PV (vor allem der RIPV) manchmal schwer zu stabilisieren. In unserer Studie wurde bei 19% der PV von Patienten mit VHF-Rezidiv bei Reablation ein arrhythmogener Triggerfokus in einer zuvor nicht ablatierten PV

gefunden, wobei 4 von 6 (80%) dieser „neuen“ Foki innerhalb der RIPV lokalisiert waren. Andere Studien finden „neue“ Foki in zuvor nicht ablatierten PV bei bis zu 40% der Reablationen^{43, 127}, ebenfalls am häufigsten in bis zu bei 82% der Fälle in der RIPV.⁴³ Haissaguerre et al. (fokale Ablation)⁴³ und Oral et al.⁹² beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der ablatierten PV und dem klinischen Erfolg der Ablation. Daher ist man mittlerweile dazu übergegangen, alle 4 PV zu isolieren und bei unzureichender Stabilisierbarkeit des Lasso-Katheters eine ungezielte Applikation von RF-Energie um das gesamte Ostium der PV durchzuführen.⁷⁰

Entscheidende Defizite des segmentalen Ablationsverfahrens gegenüber der zirkumferentiellen Ablationstechnik sind also die wieder erholte Leitfähigkeit der PV aufgrund unzureichender dauerhafter PV-Isolation sowie die Initiierung von VHF aus PV (überwiegend der RIPV), die mit dem Lasso-Katheter in einer ersten Prozedur nicht erreicht werden konnten. Dies macht deutlich, welche entscheidende Rolle die PV bei der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF spielen und wie wichtig eine dauerhafte PV-Isolation für den Therapieerfolg ist.

4.3.2.1.3 Extrapulmonalvenös gelegene Triggerfoki

Neben diesen technischen Schwierigkeiten besteht ein Verfahrensproblem der segmentalen PV-Ablation darin, dass (wegen der bei dieser Methode nicht vorgesehenen Substratmodifikation im LA) extrapulmonalvenös gelegenen Triggerfoki nicht in die Ablation mit einbezogen werden.⁹⁵ Aufgrund der durch den transeptalen Zugang limitierten Elektrodenreichweite sind die bis zu 80% in der posterioren Wand des linken Vorhofs^{67, 121, 125} gelegenen Foki mit dem Lasso-Katheters schwer zu lokalisieren, vor allem bei vorliegendem VHF und Vorkommen multipler extrapulmonalvenöser Foki.¹²⁶ Außerdem fehlt ein mit der PV-Isolation vergleichbarer elektrophysiologischer Endpunkt für die Ablation eines solchen Fokus.⁴³ Während man den extrapulmonalvenösen Foki früher wenig Bedeutung bei der Pathogenese des VHF beigemessen hat, gilt es heute als wahrscheinlich, dass sie neben den Triggern aus den PV ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Initiierung von (paroxysmale) VHF spielen.^{121, 126, 135} In unserer Studie wurde bei 1 von 12 Patienten (8%) bei Reablation ein solcher Fokus für ein VHF-Rezidiv nach segmentaler PV-Ablation verantwortlich gemacht, andere Studien finden in bis zu 25%-40% der Reablationen extrapulmonalvenös gelegenen Triggerfoki.^{21, 127}

Die zirkumferentielle Ablationsstrategie beinhaltet in diesem Punkt einen Vorteil gegenüber der segmentalen Ablationstechnik, da sie bis zu 25% der Rückwand des linken Vorhofs in die Substratmodifikation mit einbezieht¹⁰⁴ und daher die häufig in diesem Bereich gelegenen arrhythmogenen Foki zum Teil eliminiert werden können. Auch die Vein of Marshall, die eine linksatriale Insertion in großer Nähe zur linken oberen PV aufweist und in einigen Fällen ebenfalls Ursprung für arrhythmogene, VHF-auslösende Trigger sein kann, ist durch die linksseitigen Läsionslinien mit in die Modifikation einbeziehbar.⁹⁵

Als Konsequenz dieser beschriebenen methodischen Limitationen wird in Zukunft nach erfolgter PV-Isolation auch ein individuelles Mapping des linken Vorhofs und eine gezielte Provokation extrapulmonalvenöser Foki bei den einzelnen Patienten nötig sein, um die Effektivität des segmentalen Ablationsverfahrens bezüglich der Verhinderung von VHF-Rezidiven zu erhöhen. Allerdings bedarf es dafür der Entwicklung neuer hochauflösender Mapping-Techniken, die eine bessere Lokalisation dieser Foki im linken Vorhof ermöglichen. Entsprechende Studien sind im Gange.⁵³

4.3.2.2 Zirkumferentielle PV-Ablation

Mit zirkumferentieller PV-Ablationstechnik wird versucht, durch ausgedehnte Läsionsapplikationen um die PV-Ostien an der posterioren Wand des linken Vorhofs eine Überleitung vorzeitiger Depolarisationen aus den PV in den linken Vorhof zu verhindern und gleichzeitig eine Substratmodifikation des Vorhofs zu erreichen, um die Manifestation und Aufrechterhaltung lokaler Reentry-Mechanismen zu unterbinden. Die Applikation der Läsionen orientiert sich dabei, wie oben bereits erwähnt, an den anatomischen Strukturen, ein Nachweis von PV-Potentialen vor Ablation (wie bei segmentaler Ablationstechnik) ist nicht nötig.^{105, 135}

4.3.2.2.1 Unzureichende PV-Isolation

Ein großer Nachteil dieses Verfahrens ist in der Ineffektivität der ursprünglich auch von der Arbeitsgruppe um Pappone et al.¹⁰⁴ angestrebten Isolation der PV zu sehen. In unserer Studie gelang eine erfolgreiche PV-Isolation mit zirkumferentieller Ablationstechnik nur bei 28% der PV. In genannter Studie von Pappone et al.¹⁰⁴ konnte ebenso wie in einer Studie von Stabile et al.¹³⁰ nach Vollendung der zirkulären Ablationslinien nur bei insgesamt 33% bzw. 28% der PV eine tatsächliche

PV-Isolation nachgewiesen werden. Auch Kanagaratnam et al., die die zirkumferentielle Ablationstechnik zur Isolation der oberen beiden PV bei Patienten mit chronischem VHF anwendeten, konnten eine Eliminierung von PV-Potentialen nur für 30,5% der umzirkelten Venen bestätigen.⁵⁶

Pappone et al. finden keinen Zusammenhang zwischen der Eliminierung von PV-Potentialen und dem Erfolg der Ablation.^{104, 107} Die Überprüfung der PV auf residuelle Potentiale nach Ablation wurde allerdings von dieser Arbeitsgruppe in far field Untersuchungen außerhalb der elektrophysiologischen Untersuchung durchgeführt¹⁰⁷, bei der eine Differenzierung zwischen linksatrialen Fernpotentialen und PV-Potentialen außerordentlich schwierig ist. Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist daher eingeschränkt. Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie (Untersuchung der PV nach Ablation mit dem Lasso-Katheter, mit dem eine Separation von linksatrialen Fernpotentialen und PV-Potentiale unter Stimulation sehr gut möglich ist⁵³) gezeigt werden, dass der Erfolg auch der zirkumferentiellen Ablationstechnik entscheidend von einer elektrischen Isolation der PV abhängt: Bei Patienten, die sich aufgrund eines VHF-Rezidivs einer Reablation unterziehen mussten, zeigten sich nur 8% der Venen durch die erste Ablation isoliert. Dagegen stellten sich bei Patienten mit SR im Follow Up bei 37% der PV nach Ablation als erfolgreich isoliert dar. Unsere Ergebnisse werden gestützt durch Daten der bereits erwähnten Studiengruppe um Kanagaratnam et al.- hier war bei Patienten mit persistierendem VHF eine bewiesene Isolation der oberen beiden PV mit einem höheren Langzeiterfolg im Follow Up assoziiert.⁵⁶ Diese Beobachtungen unterstreichen zudem die Tatsache, dass eine PV-Isolation auch bei Patienten mit persistierendem VHF für die Heilung von Bedeutung ist.

4.3.2.2.2 Keine Einbeziehung fokaler Rotoren

Ein weiterer Nachteil des zirkumferentiellen Ablationsverfahrens ist darin zu sehen, dass es die zirkulär angeordneten muskulären Ausläufer an den PV-Ostien im Gegensatz zur segmentalen PV-Ablation nicht in die Verödung mit einbezieht, da eine Ablation mit einem Abstand von >5mm vom Ostium der PV erfolgt. Ein lokaler Rotor bzw. Mikro-Reentrykreis, wie er in diesem Bereich schon beschrieben wurde^{4, 11, 85}, könnte sich daher an dieser Stelle manifestieren und aufgrund der häufig inkompletten Läsionslinien um die PV in den linken Vorhof übergeleitet werden.

4.3.2.2.3 Fehlende Linienschlüssigkeit der Ablationsläsionen

Um die Schlüssigkeit der Ablationsläsionen zu beweisen, wurde als Endpunkt der Ablation eine Reduktion des lokalen Signals während zirkumferentieller PV-Ablation um 80% und die Größenabnahme der bipolaren lokalen Vorhofsignale innerhalb der Ablationsläsionen auf $<0,1\text{mV}$ gewählt.¹⁰⁴ Dieser vorgegebene Endpunkt konnte in unserer Studie jedoch nur bei 15% der Ablationsläsionen erzielt werden, da es sich als außerordentlich schwierig erwies, mit einem konventionellen Ablationskatheter und zahlreicher einzelner Ablationspunkte im linken Vorhof eine durchgehende lineare Läsion zu kreieren. Die Ergebnisse stehen in deutlichem Gegensatz zu den Angaben von Pappone et al., die ein Erreichen des Endpunktes bei 76% der Ablationen beschreiben.¹⁰⁴

Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte darauf zurückzuführen sein, dass das gewählte Kriterium des Ablationsendpunktes der Ablation zu weich ist. Eine direkte Validierung der Linienschlüssigkeit, wie es bei konventioneller Kathetertechnik durch verschiedene (beidseitige) Pacing-Manöver und dem Nachweis eines zusammenhängenden Korridors aus Doppelpotentialen gelingt^{53, 70}, ist beim CARTO® System nur mit sehr viel Aufwand verbunden möglich. Die beträchtliche Insuffizienz der mit zirkumferentieller PV-Ablation erzielten Läsionen wird in unserer Studie jedoch durch das häufig beobachtete Auftreten von „Narben-Reentry-Tachykardien“ nach zirkumferentieller PV-Ablation (bei 18% der Patienten) bestätigt. Auch Pappone et al. und andere stimmen in dieser Beobachtung mit unserer Arbeit überein (Pappone et al. 12%/ Kanagaratnam 26% atypisches Vorhofflattern).^{56, 77, 106} Man nimmt an, dass diese kreisenden Erregungen leitende Korridore zwischen zwei Narben an einer unvollständigen Ablationslinie nutzen, um sich zu manifestieren.^{56, 77} Auch hier könnten neue Ablationskatheter und Energieformen, wie die Kryoablation⁸³ und Mikrowellenablation⁷², die seit kurzem erfolgreich in der Chirurgie angewendet werden, die Kontinuität und Läsionstiefe der linearen Ablationslinien verbessern (größeres Ausmaß und Tiefe der Läsionen).^{72, 83, 128} Erste Versuche einer katheterbasierenden zirkumferentiellen PV-Ablation mittels Kryotherapie⁵ und Lasertechnik¹¹⁰ im Tiermodell (Ballonkatheter) sind vielversprechend.

4.3.2.3 Zirk. Ablationstechnik und besondere VHF-Triggermechanismen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit der zirkumferentiellen Ablationstechnik derzeit weder eine Eliminierung von PV-Potentialen im Bereich der PV, noch eine ausreichende Linienschlüssigkeit, die das Überleiten vorzeitiger Depolarisationen aus den PV verhindern würde, erreicht werden kann. Dennoch wird

mit diesem Ablationsverfahren in der vorliegenden Studie eine Erfolgsrate von 42% erzielt. In anderen Studien liegen die Ergebnisse für die zirkumferentielle PV-Ablation sogar über den Erfolgsraten der segmentalen Ablationstechnik.^{95, 104}

Der positive Effekt der zirkumferentiellen Ablation scheint daher weniger auf eine Isolierung der PV vom linken Vorhof, sondern vor allem auf eine Modifikation/ Kompartimentierung des arrhythmiefördernden Vorhofsubstrates zurückzuführen zu sein, die bei einem Teil der Patienten die Manifestation von Reentry-Mechanismen verhindern kann.^{95, 104, 105} Pappone et al. weisen einen starken Zusammenhang zwischen der Größe der durch die Ablation induzierten „low voltage“ Areale im linken Vorhof und dem Erfolg der Ablation nach.¹⁰⁴

Es gibt VHF-Mechanismen, bei denen das Vorhofsubstrat eine entscheidendere pathophysiologische Rolle zu spielen scheint als die Triggerinitiierung aus den PV. Die Substratmodifikation könnte daher bei den im Folgenden beschriebenen VHF-Mechanismen eine wichtigere Rolle spielen als die segmentale PV-Ablation.

4.3.2.3.1 Vagotone Variation des VHF

In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass diese Substratmodifikation gegenüber der segmentalen Ablation einen Vorteil bei Patienten mit vagotoner Form von paroxysmalem VHF haben könnte. Da sich die terminalen Nervenfasern der autonomen Innervation in besonders hoher Dichte am Dach des linken Vorhofs und im Bereich der PV-Ostien befinden⁷⁴ und an dieser Stelle die Vulnerabilität für VHF bei vagaler Stimulation erhöht ist^{54, 66}, könnte die Substratmodifikation in diesem Bereich zu einer lokalen Denervierung führen und das Auftreten von (vagoton vermittelten) VHF unterbinden.^{104, 107} Leider liegen zu dieser Beobachtung keine eigenen Studiendaten vor. Pappone et al. beschreiben einen solchen Effekt durch Messung der Herzfrequenzvariabilität nach zirkumferentieller PV-Ablation.¹⁰⁴ Morady et al. evaluierten bei segmentaler PV-Ablation hingegen die vagotone Variation des VHF als einen unabhängigen prädiktiven Faktor für ein VHF-Rezidiv – d.h. eine Substratmodifikation schien bei diesen Patienten eine entscheidendere Rolle zu spielen als die Eliminierung der arrhythmogenen PV-Foki.⁸¹

4.3.2.3.2 extrapulmonalvenös gelegene Triggerfoki

Schliesslich ist es durch die Substratmodifikation bei der zirkumferentiellen Ablationstechnik im Gegensatz zur segmentalen Ablation auch möglich, extrapulmonalvenös gelegene Triggerfoki, denen zunehmend eine größere

Bedeutung bei der Initiierung von paroxysmalem VHF beigemessen wird, z.T. ungezielt in die Ablation mit einzubeziehen (siehe oben).

4.3.2.3.3 Chronisch Persistierendes VHF

Einen Vorteil könnte die zirkumferentielle Ablationstechnik/ Substratmodifikation auch bei Patienten mit chronisch persistierendem VHF haben, da bei diesen Patienten das stark veränderte Vorhofsubstrat (häufige Assoziation persistierenden VHF mit struktureller Herzerkrankung, ausgeprägte atriale Remodelingvorgänge) die entscheidendere pathophysiologische Rolle zu spielen scheint als Triggermechanismen aus den PV.^{81, 85, 94, 135} Die sehr guten Ergebnisse der chirurgischen Substratmodifikation auch bei Patienten mit hochgradigen Vorhofveränderungen legen einen solchen Vorteil der zirkumferentiellen Ablationstechnik nahe.^{80, 109}

Pappone et al. nehmen an, dass die Substratmodifikation einen beschleunigenden Effekt auf den Rückgang des atrialen Remodelings hat.¹⁰⁴ Allerdings konnten auch Pappone et al. mit zirkumferentieller PV-Ablationstechnik nur bei 55% der Patienten mit persistierendem VHF (gegenüber 85% bei paroxysmalem VHF) ein positives Ablationsergebnis erzielen.

In unserer Studie konnte kein Vorteil der zirkumferentiellen Ablation bei Patienten mit persistierendem VHF (8 Patienten) gegenüber der segmentalen Ablation festgestellt werden. Darüberhinaus zeigte sich sowohl in unserer Studie als auch bei Pappone et al. das zirkumferentielle Ablationsverfahren ebenso wie die segmentale Ablationstechnik bei stark veränderten Vorhöfen (ausgeprägte Dilatation¹⁰⁴, strukturelle Herzerkrankung) mit schlechteren Ergebnisse assoziiert.

Das spricht zum einen dafür, dass die Ablationsläsionen bei diesem Verfahren (im Vergleich zur chirurgischen Kompartimentierung des LA) noch nicht ausgedehnt genug und/ oder zu insuffizient sind, um bei allen Patienten einen Reentry-Mechanismen zu unterbrechen. Zum anderen machen die Ergebnisse deutlich, dass auch die PV einen signifikanten Anteil an der Aufrechterhaltung von persistierendem VHF haben, entweder in Form einer PV-Tachykardie⁹² oder eines stabilen Rotors⁸⁵, der sich im Bereich der PV unter Einbeziehung der pulmonalvenösen Ausläufer manifestiert und der Ablation durch zirkumferentielle Läsionslinien entgeht. Diese Vorstellung wird dadurch gestützt, dass die Eliminierung der PV-Tachykardie bei Patienten mit persistierendem VHF zum Sistieren des VHF führte⁹² und im Tierversuch die gezielte lineare Ablation (Kryoablation) fokaler Rotoren im Bereich

der posterioren linken Vorhofs um die PV-Öffnungen (Areal mit kürzester Zykluslänge) das VHF bei 82% der Fälle dauerhaft unterdrücken konnte⁸². Außerdem gelang es bei einem Teil (61-75%) der Patienten mit chronischem VHF durch chirurgische, dauerhafte PV-Isolation das VHF erfolgreich zu therapieren.^{76, 131}

4.3.3 Abschließende Beurteilung der Ablationsverfahren

Aus diesen Zusammenhängen wird klar, dass für die Heilung von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF beides entscheidend wichtig zu sein scheint: eine effektive PV-Isolation, die die Triggermechanismen aus den PV zur Initiierung von VHF eliminiert und eine ausgedehnte Substratmodifikation des linken Vorhofs (arrhythmieförderndes Substrat, driving chamber), die eine Aufrechterhaltung des VHF durch Unterbrechung von Reentry-Mechanismen verhindert. Daher kann als wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit festgehalten werden: ein Hauptgrund für die noch unbefriedigende Erfolgsrate der beiden Ablationsverfahren ist neben den jeweiligen verfahrenstechnischen Problemen darin zu sehen, dass die Ablationsstrategie jeweils nur auf einen der beiden dem VHF zugrunde liegenden Pathomechanismen abzielt. Eine Kombination der beiden Ablationsverfahren, die sowohl die PV als auch den linken Vorhof in die Modifikation mit einbezieht, könnte daher für die zukünftige Strategie der VHF-Ablation entscheidend wichtig sein, wie dies auch in der Literatur schon vermutet wurde.^{13, 53}

Verschiedene Arbeitsgruppen versuchen mittlerweile, die beiden Ablationsverfahren miteinander zu verbinden bzw. zu ergänzen, indem sie zusätzliche Ablationslinien in den linken Vorhof einbringen, die die zirkulären Ablationsläsionen um die PV mit dem Mitralklappenannulus verbinden^{26, 108}, oder durch die Applikation zusätzlicher linearer Läsionen im linken Vorhof nach segmentaler PV-Ablation.⁵³ Die Langzeitergebnisse dieser neuen Strategien bleiben abzuwarten, sie werden aber entscheidend auch davon abhängen, ob es mit Hilfe neuer Energietechniken und Ablationskatheter gelingt, einerseits eine dauerhafte ostiale PV-Isolation und zum anderen lückenlose zirkumferentielle Ablationsläsionen zu erreichen.

Mit dem zunehmenden Verständnis der komplexen pathophysiologischen Mechanismen, die an der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF beteiligt sind, wird in Zukunft außerdem eine Individualisierung der Ablationsstrategie notwendig sein: Die gezielte Provokation und Ablation extrapulmonalvenöser Triggerfoki sowie die Identifizierung und Verödung fokaler Rotoren im linken Vorhof könnten im Einzelfall für die Heilung eines Patienten von dominierender Bedeutung sein.

Allerdings stellt sich die Frage, ob eine so komplexe Ablationsstrategie, wie sie für die Therapie von VHF in Zukunft nötig zu werden scheint, in der klinischen Elektrophysiologie noch durchführbar ist. Die Prozedurdauer liegt in unserer Studie für beide Ablationsverfahren mit einer Länge von über 5h bereits an der zumutbaren Grenze für einen elektiven Eingriff, eine Kombination der zirkumferentiellen Mapping- und Ablationstechnik (CARTO® System) mit der segmentalen PV-Ablation (Lasso-Katheter) wäre enorm aufwändig und mit erheblichen Kosten verbunden. Daher muss die Entwicklung vereinfachter und hochauflösender Mapping-Systeme^{24, 69} forciert sowie die Applikation von Ablationsläsionen vereinfacht werden, um diese Herausforderung annehmen zu können.

All dies macht deutlich, dass sich die kathetergeführte RF-Ablation von VHF noch im klinisch-experimentellen Stadium und weit entfernt von einem routinemäßigen Einsatz zur Therapie von VHF befindet. Gleichwohl konnten sowohl die segmentale PV-Ablation als auch die zirkumferentielle Ablationstechnik nicht nur stark zum Verständnis der Pathophysiologie von VHF beitragen, sondern auch richtungsweisende Ansatzpunkte für eine zukünftige Ablationsstrategie zur Therapie von VHF auf den Weg bringen.

4.4 Komplikationen

Für die Beurteilung eines neuen Therapieverfahrens ist eine sorgfältige Evaluation von im Zusammenhang mit diesem Eingriff auftretenden Komplikationen unbedingt erforderlich. Hinsichtlich der Sicherheit der Methoden (bezogen auf den sekundären Studienendpunkt) wurde in der vorliegenden Studie zwischen den beiden Ablationsverfahren kein signifikanter Unterschied festgestellt: Der sekundäre Studienendpunkt, der das Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie einer Perikardtamponade, thromboembolischer Komplikationen oder einer PV-Stenose mit Lumenreduktion $\geq 50\%$ (Hauptstamm oder erste Aufzweigung der PV) berücksichtigte, wurde von 7 Patienten nach segmentaler PV-Ablation und 6 Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation erreicht ($P=0,77$).

Dennoch zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit spezieller Komplikationen, insbesondere dem Auftreten eines Perikardergusses, einer PV-Stenose und eines atypischen Vorhofflatterns z.T. signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Diese Komplikationen werden weiter unten ausführlich diskutiert.

Das Risiko für die im Folgenden beschriebenen Komplikationen war aufgrund der ähnlichen Zugangsweise zum Herzen (transfemorale Schleusen, transseptale Punktion) für beide Ablationsverfahren ähnlich häufig.

4.4.1 Allgemeine prozedurale Komplikationen

In unserer Studie musste bei einem Patienten die elektrophysiologische Untersuchung mit zirkumferentieller Ablationstechnik aufgrund einer transseptalen Fehlpunktion abgebrochen werden, eine Verletzung des Perikards konnte jedoch ausgeschlossen werden. In anderen Studien wird die Häufigkeit einer Perikardtamponade mit 0,8-1,8% angegeben.^{81, 104, 127}

Außerdem wurde in der vorliegenden Studie bei zwei Patienten in zirkumferentieller Ablationstechnik nach Manipulation am interatrialen Septum eine transiente ST-Hebung beobachtet. Da in seltenen Fällen bei Katheteruntersuchungen des Herzens ein Spasmus der Koronargefäße mit oder ohne Myokardinfarkt ausgelöst werden kann, wurde bei diesen Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt (was mit einem zusätzlichen Kosten- und Zeitaufwand verbunden war), die eine koronare Komplikation bei beiden Patienten sicher ausschließen konnte. Shah et al. beobachteten ebenfalls typischerweise bei Platzierung der transseptaler Schleuse bei bis zu 6% der Ablationen eine transiente ST-Hebung und führten dieses Phänomen auf eine kleine Luftembolie zurück, die durch sorgfältige Reinigung der Schleusen vor Spülung und Katheterwechsel vermeidbar war.¹²⁷ Auch Arita et al. (fokale PV-Isolation) stellten nach transseptaler Punktion bei zwei Patienten Bradykardie, Hypotension und eine transitorische ST-Hebung fest, sie nahmen an, dass durch die mechanische Manipulation bei der transseptalen Punktion ein Reiz auf das interatriale vagale Netzwerk ausgeübt wurde und durch eine konsekutive Zunahme des vagalen Tonus ein Bezold-Jarisch ähnlicher Reflex ausgelöst wurde.³

In der nach Ablation bei jedem Patienten erfolgten Duplex-Sonographie der Leisten wurde in unserer Studie ein Pseudoaneurysma an der Punktionsstelle (transfemorale Zugang) bei 12% der Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation, jedoch häufiger (bei 20% der Patienten) nach segmentaler PV-Ablation beobachtet. Dafür gibt es zunächst keine einleuchtende Erklärung seitens der Technik, da Pseudoaneurysmen arterieller Genese sind und bei beiden Techniken jeweils nur ein transfemorale arterielle Zugang gelegt wird. Auch eine unterschiedliche Häufigkeit des Vorkommens einer arteriellen Hypertonie in den beiden Untersuchungsgruppen kann nicht als Erklärung herangezogen werden, da die Randomisierung hinsichtlich

einer arteriellen Hypertonie und einer Linksherzhypertrophie eine ausgeglichene Verteilung zeigte. Der Punkt muß deshalb unerklärt bleiben. Insgesamt ist diese Gefäßveränderung nach kathetergeführten Interventionen am Herzen mit 3,5-5,5%⁴⁴ eine häufige Komplikation, die mittels Druckverband und Sandsäcken auch in unserer Studie bei allen Patienten gut behandelbar war.

Eine schwerwiegende Komplikation der RF-Ablation im linken Vorhof stellt die mögliche Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) dar, die verschleppt werden und durch den Verschluss eines Blutgefäßes eine zentrale oder periphere Embolie (Schlaganfall, periphere arterielle Embolie) zur Folge haben können. In dieser Studie waren etwas mehr Patienten mit zirkumferentieller Ablationstechnik (6%) als bei segmentaler PV-Ablation (2%) von einem thromboembolischen Ereignis betroffen ($P=0,61$). In andere Studien werden nur selten Angaben zu thromboembolischen Komplikationen gemacht. Im Gegensatz zu den Daten unserer Studie konnten Pappone et al. nach zirkumferentieller Ablationstechnik an einem großen Studienkollektiv (251 Patienten) kein thromboembolisches Ereignis feststellen.¹⁰⁴ Nach segmentaler PV-Ablation wurde von Oral et al. bei einem Patienten (1,4%) 3h nach dem Eingriff der Verschluss einer Retinalarterie berichtet.⁹³ Mehr Daten liegen zur fokalen PV-Isolation vor, bei der die Angaben zur Inzidenz dieser schwerwiegenden Komplikation vergleichbar den von uns evaluierten Daten zur segmentalen PV-Ablation zwischen 2,2%-2,5% liegen.^{12, 40} Ob das in unserer Studie ermittelte häufigere Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach zirkumferentieller PV-Ablation zufällig ist oder im Zusammenhang mit der invasiveren Ablationstechnik (tiefgreifendere Gewebeverletzung, höhere Gefahr für Thrombusformierung) steht, kann letztlich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht sicher beantwortet werden.

4.4.2 Spezifische prozedurale Komplikationen

4.4.2.1 Perikarderguss

In der vorliegenden Studie wurde nach zirkumferentieller Ablationstechnik signifikant häufiger ein Perikarderguß als nach segmentaler PV-Ablation gesehen (44% vs. 10%). Bei dieser zunächst erschreckend hohen Zahl ist allerdings zu berücksichtigen, dass in unserer Studie ein perikardialer Randsaum bereits ab einer Ausdehnung >2mm als Perikarderguss registriert wurde, außerdem war bei keinem

Patienten ein Perikarderguss über 8mm zu verzeichnen. Vielleicht differieren daher die Angaben zur Häufigkeit dieser Komplikation, die von der Arbeitsgruppe um Pappone et al. nur bei 4% der Ablationen festgestellt wurde, hier allerdings z.T. einer medikamentösen Therapie bedurfte.^{104, 107} In unserer Studie hatte ein Perikarderguss bei keinem Patienten hämodynamische Auswirkungen, eine therapeutische Intervention wurde in keinem Fall nötig. Dennoch ist das signifikant häufigere Auftreten eines Perikardergusses nach zirkumferentieller Ablationstechnik Ausdruck der Invasivität dieses Verfahrens.

Dies ist leicht nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass das Ablationsverfahren unter Anwendung fast doppelt so vieler RF-Applikationen wesentlich ausgedehntere lineare Läsionen im Gewebesubstrat des Vorhofs verursacht als die segmentale PV-Ablation, bei der die RF-Abgabe punktuell an den muskulären Verbindungsstellen der PV mit dem linken Vorhof erfolgt. Außerdem kommen bei der zirkumferentiellen Ablationstechnik höhere Energiewerte (50-70W vs. 30-35W) und Katheterspitzentemperaturen (55°C vs. 48°C) zur Anwendung, woraus tiefere Gewebsverletzungen resultieren.

Es besteht bei diesem Ablationsverfahren also durchaus die Gefahr, dass bei intensiver punktueller RF-Applikation das stellenweise nur wenige Millimeter dicke linksatriale Myokard durchstoßen und eine lebensgefährliche Perikardtampnade induziert werden kann. Diese Komplikation trat zum Glück in unserem Studienkollektiv bei keinem Patienten auf, wurde jedoch nach zirkumferentieller PV-Ablation bereits mehrfach beobachtet.¹⁰⁴ Dies sollte bei den derzeit angestellten Überlegungen, die linearen Läsionen im linken Vorhof weiter auszudehnen bzw. die Schlüssigkeit der Läsionslinien durch intensivere Ablation zu verbessern, berücksichtigt werden.

So musste ein Teil der chirurgischen RF-Ablationstechniken (Setzen linearer Läsionen im Bereich der PV) aufgrund seltener, aber methodenimmanenter Verletzungen des Oesophagus und des Perikards mit Todesfolge trotz sehr guter elektrophysiologischer Ergebnisse verlassen werden.⁸⁰ In einer erst vor kurzem erschienenen Publikation berichten auch Pappone et al. erstmals von zwei Patienten mit einer Perforation des Oesophagus infolge zirkumferentieller Katheterablation. Der eine Patient verstarb an den Folgen dieser Komplikation, der zweite Patient konnte nur durch eine chirurgische Notoperation gerettet werden.¹⁰² Sollte diese hochgradig lebensbedrohliche Komplikation in nächster Zeit auch in anderen Studien nach

zirkumferentieller Ablationstechnik auftreten, muss die Anwendung dieses Ablationsverfahrens – obwohl mittlerweile schon weltweit in klinischem Einsatz – ganz neu in Frage gestellt werden. Schon jetzt sollte die zirkumferentielle Ablationstechnik hinsichtlich niedrigerer Temperaturen und geringerer Energiewerte modifiziert werden. Auch hier könnte die Anwendung neuer Energieformen wie der Kryoablation⁸³ Vorteile bringen, da die Applikation homogener linearer Läsionen mit einer geringeren Verletzung der kardialen Strukturen und einer verminderten Rupturgefahr einhergehen.⁵³

4.4.2.2 PV-Stenosen

Eine gefürchtete Komplikation nach RF-Ablation im Bereich der PV-Öffnungen stellt das Auftreten von PV-Stenosen dar. Es hat sich allerdings herausgestellt, dass eine PV-Verengung erst ab einem Stenosegrad über >70% zu einer messbaren Flussmengenreduktion im Bereich der betroffenen Lungenvene führt.¹¹³ Daher werden in den meisten Studien zur Katheterablation von VHF nur höhergradige PV-Stenosen unter den Komplikationen aufgeführt.

In unserer Studie wurde in den CT/ MRT Untersuchungen 3 Monate nach elektrophysiologischer Untersuchung eine PV-Stenose >50% häufiger nach segmentaler PV-Ablation als nach zirkumferentieller Ablationstechnik festgestellt. In der Gruppe mit segmentaler PV-Ablation waren 12% der Patienten gegenüber 6% der Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation betroffen. Dieser Unterschied ist im Hinblick auf die unterschiedliche Ablationstechnik leicht nachvollziehbar, denn während (wie oben bereits ausführlich dargestellt) bei der segmentalen PV-Ablation die Abgabe von RF-Strom direkt am Ostium der PV erfolgt, werden die Läsionen bei der zirkumferentiellen Ablationstechnik mit einem Abstand von >5mm vom PV-Ostium im atrialen Gewebesubstrat appliziert.

Das häufigere Auftreten von PV-Stenosen stellt einen entscheidenden Verfahrensnachteil der segmentalen Ablationstechnik dar, da diese Komplikation mit ernststen gesundheitlichen Folgeproblemen wie therapieresistentem Husten, Hämoptoe^{21, 25, 40}, Pneumonien bis hin zu den klinischen Zeichen einer pulmonalen Hypertonie einhergehen und in einigen Fällen eine Dilatation oder Stentimplantation nötig machen kann.^{111, 143}

Die Angaben zur Häufigkeit dieser schwerwiegenden Komplikation variieren in der internationalen Presse aufgrund der uneinheitlichen Anwendung der verschiedenen bildgebenden Verfahren (mit unterschiedlicher Sensitivität) sowie der

unterschiedlichen Definition einer ernststen PV-Stenose (Definition variiert zwischen 50-90% Stenosegrad) stark. So wird in den verschiedenen Studien für die segmentale Ablation die Inzidenz für kleinere Stenosen <50% mit 2,9%-9,3%^{21, 81, 93, 127}, für schwerwiegende Stenosen mit 1,7%-8% angegeben.^{21, 127} Diese Daten entsprechen der in unserer Studie evaluierten Häufigkeit für PV-Stenosen.

Im Gegensatz dazu werden nach zirkumferentieller Ablationstechnik sowohl von der Arbeitsgruppe um Pappone et al. als auch von Oral et. al. keinerlei PV-Stenosen gefunden.^{95, 104} Diese Angaben stehen in deutlichem Gegensatz zu den in unserer Studie ermittelten Daten, die zeigen konnten, dass auch die zirkumferentielle Ablationstechnik mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko von 6% für die Entwicklung ernsthafter PV-Stenosen verbunden ist. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte in der Wahl des Darstellungsverfahrens zur Evaluation der PV-Stenosen liegen. Pappone et al. führen zur Überprüfung dieser Komplikation nach Ablation nur eine TEE durch¹⁰⁴; in unserer Studie wurde direkt nach Ablation eine Angiographie der PV, sowie jeweils 3 und 12 Monate nach dem Eingriff eine CT- und eine MRT-Untersuchung durchgeführt. In einer erst kürzlich erfolgten Gegenüberstellung von CT- und TEE-Untersuchung zur Darstellung der PV-Anatomie¹⁴¹ hat sich die TEE jedoch als ein wenig geeignetes Verfahren zur exakten Darstellung der PV-Anatomie herausgestellt: Der TEE entgehen (im Gegensatz zur CT Untersuchung) anatomische Variationen wie die Mündung multipler PV auf einer Vorhofseite oder ein gemeinsames Ostium zweier PV, nur bei 1/3 aller Patienten können eine oder beide unteren PV dargestellt werden, d.h. über Veränderungen an diesen Venen kann häufig keine Aussage getroffen werden. Da sich die Angaben von Pappone et al. zur Häufigkeit von Stenosen jedoch allein auf die Untersuchungsergebnisse der TEE stützen, muss die Aussagekraft dieser Studie in diesem Punkt in Frage gestellt werden. Darüber hinaus finden sich keine Angaben, bei wie vielen Patienten die oft als unangenehm empfundene und daher häufig abgelehnte TEE tatsächlich durchgeführt wurde.

Auch die Aussagekraft der Studie von Oral et al.⁹⁵, die ebenfalls keine PV-Stenosen nach zirkumferentieller Ablationstechnik finden konnten, ist mit Vorsicht zu beurteilen. Die Autoren geben zum einen nicht an, wie die PV nach Ablation auf Stenosen überprüft wurden, zum anderen weisen die Patienten in dieser Studie ein recht kurzes Follow Up von durchschnittlich 5 Monaten auf, so dass den Untersuchern gerade hochgradige Stenosen, die oft erst im weiteren Verlauf fortschreiten,

entgangen sein könnten.¹¹³ Auch in unserer Studie wurde bei einem Patienten mit zunächst 70%iger PV-Stenose erst im weiteren Follow Up das Fortschreiten der Stenose bis zu einem vollständigen Verschluss beobachtet.

Eine Gefahr für die Ausbildung von PV-Stenosen ist aber durchaus auch bei der zirkumferentiellen Ablation gegeben. Wie bereits erwähnt, ist es mit dem CARTO® System deutlich schwieriger, die PV-Anatomie genau abzubilden. Besonders bei Darstellung der PV als „Tubes“ wird das Kaliber und die Definition des PV-Ostiums mit dem CARTO® System nicht optimal wiedergegeben.^{25, 91} Aufgrund der interindividuell stark variierenden Grenzen zwischen atrialem Gewebe und PV, kann eine exakte Beurteilung intrapulmonalvenöser vs. extrapulmonalvenöser RF-Applikationen schwierig sein.²⁵ Da bei diesem Verfahren höhere Energiewerte und Katheterspitzentemperaturen zur Anwendung kommen als bei segmentaler PV-Ablation (was bei einer Applikation im Bereich der PV mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Bildung von PV-Stenosen einhergeht^{40, 53, 62}), könnte eine ungenaue RF-Abgabe schon in der Nähe des Ostiums eine PV-Stenose zur Folge gehabt haben.

Unsere Studie macht daher deutlich, dass bei beiden Ablationsverfahren für eine gezielte, gefahrlose RF-Applikation eine genaue Darstellung der anatomischen Verhältnisse vor Ablation erfolgen muss. Dies wird auch in der Literatur so gesehen – so konnte mit der Verwendung intrakardialen Ultraschalls das PV-Ostium besser identifiziert und durch Darstellung früher Zeichen einer Gewebeüberhitzung in Form von Mikrobläschen die Inzidenz von PV-Stenosen signifikant vermindert werden^{75, 113}. Allerdings ist dieses Verfahren sehr zeitaufwändig. Eine elegante, aber noch in den Kinderschuhen steckende Möglichkeit zur exakten Darstellung der PV-Anatomie könnte sich vielleicht mit der Einbeziehung dreidimensionaler Spiral-CT/ oder MRT Darstellungen in dreidimensionale Mapping-Systeme ergeben.²⁴

Das Risiko für eine PV-Stenose könnte möglicherweise für beide Verfahren mit der Verwendung neuer Energietechniken verringert werden unter Anwendung von Kryothermie waren sowohl nach segmentaler PV-Ablation (22 Patienten)¹¹² als auch im Tierversuch nach zirkumferentieller PV-Ablation (Ballontechnik) keine PV-Stenosen aufgetreten.⁵ Die Applikation zirkumferentieller Ablationslinien mittels Laser-Ballonkatheter wurde bisher ebenfalls nur im Tierversuch erprobt, diese Technik schien aber mit einer guten Schonung des Perikards einherzugehen, PV-Stenosen wurden nach Ablation nicht gesehen.¹¹⁰ Ein statistisch signifikanter Vorteil

dieser neuen Energiequellen muss allerdings noch an größeren Patientenkollektiven validiert werden.

4.4.2.3 Atypisches Vorhofflattern

Das Auftreten von linksatrialem Vorhofflattern stellt eine spezielle Komplikation nach zirkumferentieller Ablationstechnik dar. In dieser Studie trat signifikant häufiger ($P < 0,01$) bei 18% der Patienten nach Substratmodifikation im Verlauf des Follow Up eine Form linksatrialen atypischen Vorhofflatterns auf, während nach segmentaler Ablationstechnik nur 1 Patienten (= 2%) von dieser Arrhythmie betroffen war. Ein wichtiger Grund für das häufige Auftreten dieser Arrhythmie nach zirkumferentieller Ablationstechnik liegt in der Schwierigkeit des Verfahrens, mit dem Ablationskatheter (Läsionen werden Punkt für Punkt gesetzt) kontinuierliche lineare Läsionen zu kreieren, wobei „leitende Lücken“ ideale Korridore für eine Narbenreentry-Tachykardie bilden. Man nimmt an, dass diese kreisenden Erregungen leitende Korridore zwischen zwei Narben an einer unvollständigen Ablationslinie nutzen, um sich zu manifestieren.^{56, 77} Dieses Phänomen ist bereits hinlänglich aus ersten Versuchen der Katheterablation von VHF mittels linearer Läsionen im rechten Vorhof⁴¹ sowie aus der chirurgischen RF-Ablation zur Behandlung von Patienten mit chronischem VHF bekannt.⁸⁰

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie finden Oral et al. nur bei 1 von 40 behandelten Patienten neu aufgetretenes linksatriales Vorhofflattern. Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass bei keinem der Patienten eine Reablation durchgeführt worden war. Eine Reablation war in unserer Studie jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für linksatriales Vorhofflattern verbunden. Es ist denkbar, dass eine zusätzliche Narbenbildung die elektrophysiologischen Bedingungen für einen Makro-Reentry-Mechanismus verstärkt und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten atypischen Vorhofflatterns erhöht hat. Allerdings sei noch einmal darauf hingewiesen, dass in der Studie von Oral et al. (im Gegensatz zu der vorliegenden) keine LZ-EKG-Kontrollen zur Überprüfung des Herzrhythmus durchgeführt wurden. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass (ebenso wie das Auftreten von VHF) auch die Inzidenz von linksatrialem Vorhofflattern nach Ablation unterschätzt worden ist. Dafür spricht auch, dass andere Untersucher das häufige Auftreten von atypischem Vorhofflattern nach zirkumferentieller Ablationstechnik bestätigen: Pappone et al. beobachten diese Komplikation bei 12% der Patienten nach Substratmodifikation¹⁰⁶, die Arbeitsgruppe um Kanagaratnam, die eine Isolation der oberen beiden PV unter Anwendung der

zirkumferentiellen Ablationstechnik durchführte, evaluierte bei 20% der Patienten eine Form linksatrialen Vorhofflatterns nach dem Eingriff.⁵⁶

Diese Herzrhythmusstörung stellt häufig eine höhere Belastung für die Patienten dar als das VHF und hat damit eine eingeschränkte Lebensqualität zur Folge: in unserer Studie ging es 4 Patienten nach zirkumferentieller PV-Ablation aufgrund eines neu aufgetretenen atypischen Vorhofflatterns erheblich schlechter als vor Ablation. Außerdem ist es äußerst schwierig, diese Narbenreentry-Tachykardien zu behandeln: Bei 6 der in unserer Studie betroffenen Patienten wurde in einer zusätzlichen elektrophysiologischen Untersuchung ein Ablationsversuch durchgeführt, der jedoch nur bei 2 Patienten dauerhaften Erfolg brachte. Das signifikant häufigere Auftreten von atypischem Vorhofflattern nach zirkumferentieller Substratmodifikation ist daher als schwerwiegender Nachteil dieses Ablationsverfahrens zu beurteilen und unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit, die Entwicklung neuer Ablationskatheter und die Anwendung neuer Energietechniken zur Bildung durchgehender linearer Läsionen zu forcieren, um zum einen die Effektivität und zum anderen die Sicherheit dieses Ablationsverfahrens zu verbessern.

4.5 Studienlimitation infolge Datenerhebung

Eine Limitation dieser Studie ist in der relativ kleinen Patientenzahl von insgesamt 100 (50 Patienten je Untersuchungsarm) zu sehen. Gerade für die Beurteilung der positiv/ negativ prädiktiven Faktoren für ein VHF-Rezidiv wäre eine größeres Patientenkollektiv wünschenswert gewesen. Hinsichtlich der Erfolgsraten der Ablationsmethoden hat die vorliegende Studie jedoch volle statistische Aussagekraft, da der in die Studie eingeschlossenen Patientenzahl eine entsprechende Fallzahlkalkulation zugrunde liegt.

4.6 Vergleich der Katheterablation von VHF mit anderen Therapieoptionen

In einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft und einer deutlich gestiegenen Lebenserwartung auch für Patienten mit schweren strukturellen Herzerkrankungen wird die ökonomische und soziologische Bedeutung von VHF in Zukunft stark

zunehmen. Entsprechend wird auch der Therapie von VHF eine wachsende Bedeutung zukommen. Es erscheint deshalb als sehr bedeutsam, einen kurativen Therapieansatz zu finden, der eine dauerhafte Heilung dieser Herzrhythmusstörung verspricht und damit klinisch relevante Folgekrankheiten (wie Schlaganfall, tachykardieinduzierte Kardiomyopathie) verhindert sowie zu einer Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität führt.

Der medikamentöse Therapieansatz („Antikoagulation und Frequenzkontrolle“) für VHF zielt auf eine Vermeidung thromboembolischer Komplikationen und die Kontrolle der Herzfrequenz, ggf. durch Verlangsamung der AV-Überleitung ab, was zu einer verbesserten Hämodynamik und verminderten klinischen Symptomatik führt, jedoch aufgrund der dauerhaft notwendigen Antikoagulation mit einem signifikanten Blutungsrisiko assoziiert ist.¹³³

Auch die Rhythmuskontrolle wird bei dauerhafter Wiederherstellung des SR diesen Zielen (Vermeidung von thromboembolischer Ereignissen sowie Verbesserung der Hämodynamik) gerecht. Darüber hinaus liegt ein entscheidender Vorteil dieses Therapieansatzes gegenüber der Frequenzkontrolle darin, dass das strukturelle atriale Remodeling („Af begets af“¹³⁷) und damit die zunehmende Chronifizierung von VHF verhindert werden kann. Der frühzeitigen Wiederherstellung des SR kommt dabei besondere Bedeutung zu, da das elektrische und ionale atriale Remodeling zunächst noch reversibel sind.^{9, 19, 137} Außerdem wird durch Vermeiden einer dauerhaften Antikoagulation, wie sie bei der Frequenzkontrolle nötig ist, das Risiko für Blutungskomplikationen verringert.^{29, 119}

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle brachte allerdings in den letzten Jahren nur sehr unbefriedigende Ergebnisse (hohe Rückfallquoten ins VHF, durchschnittlich nicht über 40-60% Erfolg^{16, 68, 142}), bei gleichzeitigem Auftreten nicht unerheblicher Komplikationen (potentiell lebensverkürzende proarrhythmogene Wirkung²⁹, Komplikationen im Zusammenhang mit den häufig notwendigen Kardioversionen¹¹⁹). Eine dauerhafte Wiederherstellung des SR kann deshalb eher von einem invasivem Therapieansatz wie der Katheterablation oder der chirurgischen Intervention erwartet werden.

In der chirurgischen Therapie von VHF gilt die MAZE-Operation mittlerweile als Goldstandard, sie ist allerdings mit einer signifikanten Mortalität (2%-2,2%) und Morbidität (z.B. Herzschrittmacherpflichtigkeit bis zu 30% der Patienten) verbunden.^{53, 109} Die Anwendung vereinfachter linksatrialer Kompartimentierungs-

Konzepte^{76, 80, 131} und die Einführung katheterbasierender Methoden^{72, 83} konnte die Komplikationsraten zwar vermindern, dennoch ist die chirurgische Therapie von VHF als hochinvasiver Eingriff für eine breite Anwendung bei allen Patienten derzeit nicht geeignet. Die Ergebnisse neuer endoskopischer Operationsverfahren am schlagenden Herzen³⁶ müssen noch an größeren Studienkollektiven überprüft werden. Für Patienten mit operationsbedürftiger Herzerkrankung wird die chirurgische Kompartimentierung jedoch wahrscheinlich Therapie der ersten Wahl bleiben.

Die Katheterablation von VHF bietet eine weniger invasive, kurative Therapiemöglichkeit an. Allerdings zeigt die vorliegende Studie, die erstmals die tatsächlichen Erfolgsraten (stabiler SR im LZ-EKG) für die segmentale PV-Ablation (66%) und die zirkumferentielle PV-Ablation (42%) ermitteln konnte, dass die beiden katheterbasierenden Ablationsverfahren für eine routinemäßige Anwendung in der Klinik noch nicht bereit sind. Auch von einer Kostensenkung auf lange Sicht kann noch nicht die Rede sein, da die Patienten weiterhin regelmäßiger Kontrollen und Medikation und häufig auch einer dauerhaften Antikoagulation bedürfen.

Mit einer neuen Ablationsstrategie, die eine Kombination der Läsionen beider Verfahren vorsieht und sowohl das Vorhofsubstrat auch als die pulmonalen Triggerfoki in die Ablation mit einbezieht, könnte die Effektivität der Katheterablation erhöht werden. Allerdings sind noch große Anstrengungen und technische Verbesserungen nötig, bevor die derzeit sehr zeit- und materialaufwändige und nicht zuletzt noch sehr röntgenstrahlenbelastende Methodik in breitem Umfang klinisch eingesetzt werden kann. Dafür bedarf es auch der Einbindung neuer hochauflösender Mapping-Systeme, die eine genaue Darstellung der PV- und Vorhofanatomie und ein individuelles Vorgehen mit gezielter Identifizierung sowie Verödung arrhythmogener Triggerfoki und fokaler Rotoren ermöglichen.

Mit der Anwendung neuer Mapping-Systeme und neuer Energieformen (Kryoablation, Mikrowellenenergie) könnte es auch gelingen, eine dauerhafte ostiale segmentale PV-Isolation zu erreichen und die Kontinuität der zirkumferentiellen Läsionen im linken Vorhof zu verbessern, sowie die hohe Rate an PV-Stenosen nach segmentaler PV-Ablation und das häufige Auftreten atypischen Vorhofflatterns nach zirkumferentieller PV-Ablation zu senken. Wenn es gelänge, diese derzeit bedeutendsten Limitationen beider Ablationsverfahren zu überwinden, könnte die

Katheterablation in Zukunft eine dominierende Rolle bei der kurativen Therapie von VHF spielen.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern gilt als die häufigste Rhythmusstörung des Herzens. Aufgrund der exponentiellen Zunahme mit steigendem Lebensalter und des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern und Schlaganfällen hat sie in einer älter werdenden Gesellschaft zunehmende gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Konsequenzen, der Findung eines geeigneten kurativen Therapieansatzes kommt daher große Bedeutung zu. Die klinische Elektrophysiologie bietet derzeit zwei Therapieansätze zur Verödung der dem Vorhofflimmern pathophysiologisch zugrundeliegenden Strukturen mittels Radiofrequenzstrom an: Die segmentale Ablation zielt durch Verödung der Verbindungsstellen zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof auf eine Triggereliminierung ab, während die zirkumferentielle Ablation eine Modifikation des arrhythmiefördernden Gewebesubstrates im linken Vorhof vornimmt.

Diese Arbeit ist die erste prospektiv randomisierte Studie, die beide Ablationstechniken in statistisch hinreichender „Power“ miteinander vergleicht und dabei streng innerhalb eines einmal gewählten methodischen Ansatzes bleibt. Es wurden Erfolgsraten von 42% nach zirkumferentieller Ablationstechnik und 66% nach segmentaler Ablation erreicht, wobei ein signifikanter Anteil der Vorhofflimmerepisoden (30%) nach Ablation asymptomatisch auftrat und nur durch prolongiertes elektrokardiographisches Monitoring detektiert werden konnte. Die Anwendung beider Verfahren war weniger erfolgreich bei Patienten mit ausgeprägten strukturellen Herzveränderungen. Bedeutende Limitationen der Ablationsstrategien stellen die hohe Rezidivrate bedingt durch ein wieder erholte Leitfähigkeit der ablatierten Pulmonalvenen nach segmentaler Ablation sowie eine fehlende Linienschlüssigkeit der Ablationsläsionen bei zirkumferentieller Ablationstechnik dar. Beide Ablationsverfahren weisen spezifische Komplikationen auf, nämlich Pulmonalvenenstenosen nach segmentaler Ablation und Auftreten von atypischem Vorhofflattern sowie eines Perikardergusses nach zirkumferentieller Ablation.

In Zukunft wird eine effektive Radiofrequenzablation zur Therapie von VHF nach einer individualisierten Ablationsstrategie vorgehen müssen, die neben einer Kombination aus Triggereliminierung und Substratmodifikation eine gezielte Ablation von extrapulmonalvenösen Triggerfoki und von Rotoren im Bereich der linksatrialen posterioren Wand vorsieht.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):230-46.
- (2) Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, Josef NF, Kalusche D. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003 May;24(10):963-9.
- (3) Arita T, Kubota S, Okamoto K, Kuma F, Nakasuga K, Koga H, Ito H, Maruyama T, Kaji Y, Harada M. Bezold-Jarisch-like reflex during Brockenbrough's procedure for radiofrequency catheter ablation of focal left atrial fibrillation: report of two cases. *J Interv Card Electrophysiol* 2003 June;8(3):195-202.
- (4) Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003 April 8;107(13):1816-21.
- (5) Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 March;14(3):281-6.
- (6) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 March 16;271(11):840-4.
- (7) Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 1981 December;49(6):1319-31.
- (8) Centurion OA, Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Kaibara M, Hirata T, Hano O, Sakamoto R, Hayano M, Yano K. The effects of aging on atrial endocardial electrograms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2003 September;26(9):435-8.
- (9) Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dissociation Between Ionic Remodeling and Ability to Sustain Atrial Fibrillation During Recovery From Experimental Congestive Heart Failure. *Circulation* 2004 January 12.
- (10) Chen PS, Wu TJ, Hwang C, Zhou S, Okuyama Y, Hamabe A, Miyauchi Y, Chang CM, Chen LS, Fishbein MC, Karagueuzian HS. Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):295-301.
- (11) Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI. Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 July;26(7 Pt 2):1576-82.

- (12) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999 November 2;100(18):1879-86.
- (13) Chen SA, Tai CT, Yeh HI, Chen YJ, Lin CI. Controversies in the mechanisms and ablation of pulmonary vein atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 June;26(6):1301-7.
- (14) Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999 March;10(3):328-35.
- (15) Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 December 4;104(23):2849-54.
- (16) Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002 June;4(3):381-8.
- (17) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 April;101(4):569-83.
- (18) Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997 August;30(2):406-13.
- (19) Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996 October 1;94(7):1600-6.
- (20) Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998 January;21(1 Pt 2):250-5.
- (21) Deisenhofer I, Schneider MA, Bohlen-Knauf M, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmieder S, Weber S, Schreieck JJ, Weyerbrock S, Schmitt C. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003 January 15;91(2):159-63.
- (22) Duru F. CARTO three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping for catheter ablation of arrhythmias: a useful tool or an expensive

toy for the electrophysiologist? *Anadolu Kardiyol Derg* 2002 December;2(4):330-7.

- (23) Efsthopoulos EP, Makrygiannis SS, Kottou S, Karvouni E, Giazitzoglou E, Korovesis S, Tzanalaridou E, Raptou PD, Katriasis DG. Medical personnel and patient dosimetry during coronary angiography and intervention. *Phys Med Biol* 2003 September 21;48(18):3059-68.
- (24) Ernst S, Broemel T, Krumsdorf U, Hachiya H, Ouyang F, Linder C, Falk P, Bansch D, Schaumann A, Kuck KH, Antz M. [Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins and left atrium. Implications for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herz* 2003 November;28(7):559-65.
- (25) Ernst S, Ouyang F, Goya M, Lober F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Muller KM, Antz M, Kaukel E, Kugler C, Kuck KH. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 April;14(4):366-70.
- (26) Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003 October 1;42(7):1271-82.
- (27) Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999 November 16;100(20):2085-92.
- (28) Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Luderitz B. [History of atrial fibrillation]. *Z Kardiol* 2003 February;92(2):122-7.
- (29) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992 September;20(3):527-32.
- (30) Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997 December;30(7):1785-92.
- (31) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation):

developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001 October;38(4):1231-66.

- (32) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001 October 23;104(17):2118-50.
- (33) Gaita F, Riccardi R, Calo L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, Kirchner M, Lamberti F, Richiardi E. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998 June 2;97(21):2136-45.
- (34) Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998 October 16;82(8A):18N-28N.
- (35) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997 December;81(6):1045-52.
- (36) Gerosa G, Bianco R, Buja G, di MF. Totally endoscopic robotic-guided pulmonary veins ablation: an alternative method for the treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 August;26(2):450-2.
- (37) Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, Hattori K, Lesh MD. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 August;12(8):900-8.
- (38) Guy DJ, Boyd A, Thomas SP, Ross DL. Increasing power versus duration for radiofrequency ablation with a high superfusate flow: implications for pulmonary vein ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 June;26(6):1379-85.
- (39) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, Garrigue S, Hocini M, Peng JT, Clementy J. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 January;11(1):2-10.
- (40) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000 March 28;101(12):1409-17.

- (41) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 December;7(12):1132-44.
- (42) 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* 1998 September 3;339(10):659-66.
- (43) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000 November 14;102(20):2463-5.
- (44) Hamraoui K, Ernst SM, van Dessel PF, Kelder JC, ten Berg JM, Suttorp MJ, Jaarsma W, Plokker TH. Efficacy and safety of percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by biodegradable collagen injection. *J Am Coll Cardiol* 2002 April 17;39(8):1297-304.
- (45) Hayashi H, Wang C, Miyauchi Y, Omichi C, Pak HN, Zhou S, Ohara T, Mandel WJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen PS, Karagueuzian HS. Aging-related increase to inducible atrial fibrillation in the rat model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 August;13(8):801-8.
- (46) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002 May 21;105(20):2442-8.
- (47) Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 2003 April 15;107(14):1937-43.
- (48) Huang JL, Tai CT, Chen JT, Ting CT, Chen YT, Chang MS, Chen SA. Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2003 February;98(1):16-24.
- (49) Huang SK. Radio-frequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: appraisal of an evolving therapeutic modality. *Am Heart J* 1989 December;118(6):1317-23.
- (50) Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004 January 7;43(1):47-52.
- (51) 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* 1997 February 4;95(3):572-6.

- (52) Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002 November 5;106(19):2479-85.
- (53) Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haissaguerre M, Clementy J. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):337-46.
- (54) Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):204-16.
- (55) Jung W, Luderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 August;9(8 Suppl):S177-S186.
- (56) Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, Pavia S, Bash D, Beheiry S, Lesh M, Niebauer M, Saliba W, Chung M, Tchou P, Natale A. Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 December;24(12):1774-9.
- (57) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983 August;106(2):389-96.
- (58) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982 April 29;306(17):1018-22.
- (59) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998 October 16;82(8A):2N-9N.
- (60) Karch MR, Schmieder S, Ndrepepa G, Schneider MA, Zrenner B, Schmitt C. Internal atrial defibrillation during electrophysiological studies and focal atrial fibrillation ablation procedures. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 October;24(10):1464-9.
- (61) Kaufman ES, Waldo AL. The impact of asymptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004 January 7;43(1):53-4.
- (62) Kok LC, Everett TH, Akar JG, Haines DE. Effect of heating on pulmonary veins: how to avoid pulmonary vein stenosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 March;14(3):250-4.
- (63) Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, Matsumoto N, Nakashima H, Gondo N, Saku K. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 November;23(11 Pt 2):1823-7.

- (64) Lammers WJ, Allessie MA, Bonke FI. Reentrant and focal arrhythmias in low potassium in isolated rabbit atrium. *Am J Physiol* 1988 December;255(6 Pt 2):H1359-H1369.
- (65) Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004 January;147(1):121-6.
- (66) Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001 June 8;88(11):1168-75.
- (67) Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003 July 1;107(25):3176-83.
- (68) Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, Clark A. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001 June;3(3):381-7.
- (69) Macle L, Jais P, Scavee C, Weerasooriya R, Hocini M, Shah DC, Raybaud F, Choi KJ, Clementy J, Haissaguerre M. Pulmonary vein disconnection using the Localisa three-dimensional nonfluoroscopic catheter imaging system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 July;14(7):693-7.
- (70) Macle L, Jais P, Weerasooriya R, Hocini M, Shah DC, Choi KJ, Scavee C, Raybaud F, Clementy J, Haissaguerre M. Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 November;13(11):1067-73.
- (71) Macle L, Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, Raybaud F, Choi KJ, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 January;26(1 Pt 2):288-91.
- (72) Maessen JG, Nijs JF, Smeets JL, Vainer J, Mochtar B. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. *Ann Thorac Surg* 2002 October;74(4):S1307-S1311.
- (73) Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003 August;89(8):939-43.
- (74) Marron K, Wharton J, Sheppard MN, Fagan D, Royston D, Kuhn DM, de Leval MR, Whitehead BF, Anderson RH, Polak JM. Distribution, morphology, and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart. *Circulation* 1995 October 15;92(8):2343-51.
- (75) Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, Schweikert R, Tchou P, Abdul-Karim

- A, Saliba W, Natale A. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003 June 3;107(21):2710-6.
- (76) Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira M, Timoteo A, Santiago T, Ribeiras R, Canada M. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 August;18(2):182-6.
- (77) Mesas CE, Pappone C, Lang CC, Gugliotta F, Tomita T, Vicedomini G, Sala S, Paglino G, Gulletta S, Ferro A, Santinelli V. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004 September 1;44(5):1071-9.
- (78) MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959 July;58(1):59-70.
- (79) MOE GK, RHEINBOLDT WC, ABILDSKOV JA. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J* 1964 February;67:200-20.
- (80) Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, Diegeler A, Kottkamp H, Hindricks G. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 May;123(5):919-27.
- (81) Morady F. Treatment of paroxysmal atrial fibrillation by pulmonary vein isolation. *Circ J* 2003 July;67(7):567-71.
- (82) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995 March 1;91(5):1588-95.
- (83) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Sasako Y, Nakatani T, Kitamura S. The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study. *Circulation* 2002 September 24;106(12 Suppl 1):I46-I50.
- (84) Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966 September;34(3):412-22.
- (85) Nattel S. Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation: precipitators, perpetuators, and perplexers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 December;14(12):1372-5.
- (86) Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999 May;42(2):298-308.
- (87) Ndrepepa G, Karch MR, Schneider MA, Weyerbrock S, Schreieck J, Deisenhofer I, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C. Characterization of

paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium during initiation and sustained episodes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 June;13(6):525-32.

- (88) O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, Bourke JP. Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003 January 1;91(1):83-5.
- (89) Okuyama Y, Miyauchi Y, Park AM, Hamabe A, Zhou S, Hayashi H, Miyauchi M, Omichi C, Pak HN, Brodsky LA, Mandel WJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS. High resolution mapping of the pulmonary vein and the vein of Marshall during induced atrial fibrillation and atrial tachycardia in a canine model of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 July 16;42(2):348-60.
- (90) Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997 May 15;336(20):1429-34.
- (91) Oral H. Pulmonary vein occlusion/stenosis after pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 April;14(4):371-2.
- (92) Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 2002 September 3;106(10):1256-62.
- (93) Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002 March 5;105(9):1077-81.
- (94) Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, Lai S, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 July;13(7):645-50.
- (95) Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003 November 11;108(19):2355-60.
- (96) Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 August;15(8):920-4.
- (97) Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001 April 5;344(14):1043-51.

- (98) Pacifico A, Henry PD. Ablation for atrial fibrillation: are cures really achieved? *J Am Coll Cardiol* 2004 June 2;43(11):1940-2.
- (99) Page RL. beta-blockers for atrial fibrillation: must we consider asymptomatic arrhythmias? *J Am Coll Cardiol* 2000 July;36(1):147-50.
- (100) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994 January;89(1):224-7.
- (101) Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Beswick P, Zebede J, Epstein LM, Josephson ME. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996 August 1;94(3):384-9.
- (102) Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004 June 8;109(22):2724-6.
- (103) Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999 September 14;100(11):1203-8.
- (104) Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001 November 20;104(21):2539-44.
- (105) Pappone C, Rosanio S. Evolution of non-pharmacological curative therapy for atrial fibrillation. Where do we stand today? *Int J Cardiol* 2003 April;88(2-3):135-42.
- (106) Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003 July 16;42(2):185-97.
- (107) 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: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000 November 21;102(21):2619-28.
- (108) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas

- C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004 January 27;109(3):327-34.
- (109) Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, III, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 December;126(6):1822-8.
- (110) Reddy VY, Houghtaling C, Fallon J, Fischer G, Farr N, Clarke J, McIntyre J, Sinofsky E, Ruskin JN, Keane D. Use of a diode laser balloon ablation catheter to generate circumferential pulmonary venous lesions in an open-thoracotomy caprine model. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004 January;27(1):52-7.
- (111) Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998 October 27;98(17):1769-75.
- (112) Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF, Timmermans C, Reek S, Lee KL, Ayers GM, Lau CP, Klein HU, Crijns HJ. Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 November;13(11):1082-9.
- (113) Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisano E, Fanelli R, Potenza D, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Brachmann J, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003 December 23;108(25):3102-7.
- (114) Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997 July;28(7):1507-17.
- (115) Sack S. [Epidemiology of atrial fibrillation]. *Herz* 2002 June;27(4):294-300.
- (116) Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 August;11(8):888-94.
- (117) Sanders P, Morton JB, Deen VR, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. *Intern Med J* 2002 May;32(5-6):202-7.
- (118) Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000 June;4(2):369-82.

- (119) Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003 March 20;91(6A):27D-32D.
- (120) Schmitt C, Karch M, Plewan A, Montero M, Schomig A. [Radiofrequency ablation in permanent ectopic left atrial tachycardia]. *Dtsch Med Wochenschr* 1995 November 10;120(45):1538-42.
- (121) Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schomig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002 June 15;89(12):1381-7.
- (122) Schneider MA, Ndrepepa G, Zrenner B, Karch MR, Schmieder S, Deisenhofer I, Schreieck J, Schomig A, Schmitt C. Noncontact mapping-guided ablation of atrial flutter and enhanced-density mapping of the inferior vena caval-tricuspid annulus isthmus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 December;24(12):1755-64.
- (123) Schoels W, Bauer A, Becker R, Senges JC, Voss F. [Atrial fibrillation: pathophysiology]. *Herz* 2002 June;27(4):306-11.
- (124) Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 2003 May;82(1-3):151-62.
- (125) Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 July;26(7 Pt 2):1631-5.
- (126) Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2002 January;87(1):6-8.
- (127) Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clementy J. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 October;24(10):1541-58.
- (128) Sie HT, Beukema WP, Elvan A, Ramdat Misier AR. New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2003 June 1;58(3):501-9.
- (129) Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994 February 15;73(5):384-9.
- (130) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, de Simone A, Zerbo F, Carreras G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Feasibility of pulmonary vein ostia radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation: a multicenter study (CACAF pilot study). *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 January;26(1 Pt 2):284-7.

- (131) Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2001 April;71(4):1189-93.
- (132) Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Takahashi T, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A. Segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation improves quality of life and clinical outcomes. *Circ J* 2003 October;67(10):861-5.
- (133) Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001 February 10;322(7282):321-6.
- (134) Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 2000 April 11;101(14):1736-42.
- (135) Tsai CF, Tai CT, Chen SA. Pulmonary vein ablation: role in preventing atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003 January;18(1):39-46.
- (136) van der Velden HM, Jongsma HJ. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):270-9.
- (137) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 October 1;92(7):1954-68.
- (138) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987 September;147(9):1561-4.
- (139) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978 October;28(10):973-7.
- (140) Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998 February 9;158(3):229-34.
- (141) Wood MA, Wittkamp M, Henry D, Martin R, Nixon JV, Shepard RK, Ellenbogen KA. A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 2004 January 1;93(1):49-53.
- (142) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 December 5;347(23):1825-33.
- (143) Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Acquired pulmonary vein stenosis after

radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 August;12(8):887-92.

- (144) Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997 October;81(4):512-25.
- (145) Zhou S, Chang CM, Wu TJ, Miyauchi Y, Okuyama Y, Park AM, Hamabe A, Omichi C, Hayashi H, Brodsky LA, Mandel WJ, Ting CT, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS. Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 September;283(3):H1244-H1252.

7. Anhang

7.1 Tabellen

Patientenmerkmale			
	segmentale PV- Ablation (n=50)	zirkumferentielle PV- Ablation (n=50)	P-Wert
Geschlecht (männlich)	36	28	0,71
Alter [Jahre]	58 ± 10	58 ± 9	0,82
Vorhofflimmeranamnese			
Dauer [Jahre]	5 ± 4	6 ± 4	0,79
paroxysmales VHF	46	43	0,38
persistierendes VHF	4	7	0,38
Episodenzahl/ Monat	13 ± 10	14 ± 11	0,76
mittlere Episodendauer im LZ-EKG [h]	14 ± 13	15 ± 14	0,90
Anzahl der versuchten Antiarrhythmika	3 ± 1	3 ± 1	1,00
präinterventionelle Kardioversion	16	20	0,40
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen			
strukturelle Herzerkrankung	28	26	0,54
Mitralklappeninsuffizienz < Grad II	11	12	0,81
Mitralklappenprolaps mit Insuffizienz	2	5	0,44
Aortenklappenstenose	1	0	1,00
Vorhofseptumdefekt	2	0	0,49
Vorhofseptumaneurysma	2	2	0,72
linksventrikuläre Hypertrophie	11	11	0,84
Kardiomyopathie	1	0	1,00
Sick-Sinus-Syndrom	3	0	0,24
Prinzmetalangina	1	0	1,00
Koronare Herzerkrankung	7	6	0,76
Schlaganfall oder TIA in der Vorg.	2	3	0,65
Frühere Ablationen			
Isthmusablation bei Vorhofflattern	8	11	0,61
Ablation bei AVNRT	1	1	0,66
andere	1*	1#	0,66
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Gesamtzahl/Pat	2 ± 1	2 ± 1	0,35
arterielle Hypertonie	26	30	0,42
BMI [kg/m²]	26 ± 3	27 ± 4	0,31
Schilddrüsenerkrankungen	12	9	0,62
Transthorakale Echokardiographie			
Linksatriale Größe [mm]	46 ± 7	46 ± 6	0,88
Rechtsatriale Größe [mm]	46 ± 7	45 ± 6	0,90
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	63 ± 7	66 ± 5	0,78

* Ablation einer linksatrialen Tachykardie # Ablation bei WPW-Syndrom

Tabelle 1: Patientenmerkmale

Ablationsvariablen			
	segmentale PV- Ablation (n=50)	zirkumferentielle PV- Ablation (n=50)	P-Wert
Zugang zum linken Vorhof			
einfach transseptal	0	46	<0.01
doppelt transseptal	47	0	<0,01
persistierendes Foramen ovale	3	4	0,70
PV-Angiographie			
Gesamtzahl der PV	209	209	
LmPV	3	0	0,24
RmPV	6	9	0,58
PV-Verengungen vor Ablation (max. 25%)	4	2	0,68
PV-Verengungen unmittelbar nach Ablation			
25%	3	3	0,76
50%	4	0	0,12
75%	1	0	1,00
Kardioversion #			
VHF zu Beginn der Ablation	12	17	0,27
VHF am Ende der Ablation	1	0	1,00
elektrische KV	18	17	0,83
Zusätzliche Ablationen (bei Erstablation)			
Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern	10	9	0,80
Ablation bei atypischem Vorhofflattern	1	0	1,00
fokale Ablation	0	3	0,24
Ablation			
zirkumferentielle Ablation			
mittlere Ablationslinie links	n.a.	13 (26%)	n.a.
mittlere Ablationslinie rechts	n.a.	11 (22%)	n.a.
Pulmonalvenenisolation			
Ablation der RIPV	17 (34%)	n.a.	n.a.
Endpunkt der Ablation			
Eliminierung von PV-Potentialen	95%	28%*	n.a.
LA-Voltage-Map: Potentiale <0,1mV	n.a.	15%	n.a.
Technische Daten			
Zahl der RF-Applikationen	52 ± 30	73 ± 20	<0,01
Untersuchungszeit [min]	256 ± 72	284 ± 86	0,06
Durchleuchtungszeit [min]	72 ± 26	45 ± 21	<0,01
Dosis [Gy/cm ²]	90 ± 58	52 ± 39	<0,01

vor, während oder nach Ablation

*Nebeneffekt, nicht Endpunkt der Abl.

Tabelle 2: Ablationsvariablen

Ablationsvariablen segmentale PV-Ablation			
	Anzahl der PV	Nachweis von PV-Potentialen	erfolgreiche Eliminierung von PV-Potentialen
PV gesamt	209	164 (78%)	156 (95%)
Linke superiore PV	50	47 (94%)	45 (96%)
Linke mittlere PV	3	2 (67%)	2 (100%)
Linke inferiore PV	50	43 (86%)	41 (95%)
Rechte superiore PV	50	49 (98%)	46 (94%)
Rechte mittlere PV	6	4 (67%)	4 (100%)
Rechte inferiore PV	50	19 (38%)	18 (95%)

Tabelle 2b: Ablationsvariablen segmentale PV-Ablation

Stationäre Nachbehandlung Erstes Rezidiv tachyarrhythmischer Episoden nach Ablation			
	segmentale PV- Ablation (n=50)	zirkumferentielle PV- Ablation (n=50)	P-Wert
Medikation			
Betablocker nach Ablation	43	47	0,18
andere Antiarrhythmika	2	6	0,29
Rezidiv nach Ablation (gesamt)	38	43	0,20
Zeit zw. Ablation und 1. Rezidiv [Tage]	8 ± 10	3 ± 4	<0,01
Frührezidiv <48h nach Ablation			
VHF	19	27	<0,01
atypisches A- Fla	1	9*	<0,01
elektrische Kardioversion	4	13	0,02
spätes Rezidiv >48h nach Ablation			
VHF	17	6	<0,01
atypisches A- Fla	0	1	1,00

* 6 Patienten: atypisches Vorhofflattern und VHF vorliegend, 3 Patienten: nur atypisches Vorhofflattern vorliegend

Tabelle 3: Stationäre Nachbehandlung, erstes Rezidiv tachyarrhythmischer Episoden nach Ablation

Untersuchung prädiktiver Faktoren: Patientenmerkmale
Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv im 6 MoFU

	segmentale PV-Ablation			zirkumferentielle PV-Ablation		
	Rezidiv (n=17)	kein Rezidiv (n=33)	P-Wert	Rezidiv (n=29)	kein Rezidiv (n=21)	P-Wert
Geschlecht (männlich)	13 (76%)	23 (70%)	0,61	15 (52%)	15 (71%)	0,16
Alter [Jahre]	61,5 ± 10,1	57,1 ± 9,4	0,15	58,4 ± 8,6	57,5 ± 8,5	0,72
Vorhofflimmeranamnese						
Dauer [Jahre]	7,1 ± 4,3	4,6 ± 4,1	0,07	6,0 ± 3,4	5,2 ± 3,6	0,50
Episodenzahl/ Monat	13,3 ± 9,9	13,0 ± 9,8	0,93	14,3 ± 10,8	13,0 ± 11,0	0,67
Anzahl der versuchten Antiarrhythmika	2,8 ± 1,3	2,3 ± 1,2	0,17	2,6 ± 1,1	2,3 ± 1,2	0,32
präinterventionelle KV	4 (24%)	12 (36%)	0,36	13 (45%)	7 (33%)	0,41
Strukturelle Herzerkrankung	13 (76%)	15 (45%)	<0,05	18 (62%)	8 (38%)	0,09
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	2,2 ± 1,6	1,7 ± 1,2	0,33	2,2 ± 1,5	1,9 ± 1,1	0,40
BMI [kg/m²]	25,5 ± 4,0	25,9 ± 2,6	0,66	26,7 ± 3,4	26,2 ± 3,5	0,62
Schilddrüsenerkrankungen	4 (24%)	8 (24%)	0,96	7 (24%)	2 (10%)	0,18
Transthorakale Echokardiographie						
Linksatriale Größe [mm]	47,5 ± 8,0	45,2 ± 5,7	0,24	47,3 ± 5,9	44,4 ± 5,1	0,10

Tabelle 4: Untersuchung prädiktiver Faktoren: Patientenmerkmale; Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv im 6 MoFU

Untersuchung prädiktiver Faktoren: Ablationsvariablen
Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv im 6 MoFU

	segmentale PV-Ablation			zirkumferentielle PV-Ablation		
	Rezidiv (n=17)	kein Rezidiv (n=33)	P-Wert	Rezidiv (n=29)	kein Rezidiv (n=21)	P-Wert
Kardioversion						
VHF zu Beginn der Ablation	3 (17%)	9 (27%)	0,45	13 (45%)	4 (19%)	0,06
elektrische KV	4 (23%)	14 (42%)	0,19	11 (38%)	6 (29%)	0,49
Zusätzliche Isthmusablation	4 (24%)	6 (18%)	0,65	6 (21%)	2 (10%)	0,29
Ablation						
zirkumferentielle Ablation						
mittlere Ablationslinie links	n.a.	n.a.	n.a.	5	6	0,34
mittlere Ablationslinie rechts	n.a.	n.a.	n.a.	8	4	
Pulmonalvenenisolation						
Ablation der RIPV	5 (29%)	14 (42%)	0,37	n.a.	n.a.	n.a.
Endpunkt der Ablation						
erfolgreiche Elimination von PV-Potential	95%	93%	0,62	17%	37%	<0,05
LA-Voltage-Map: Potentiale <0,1mV	n.a.	n.a.	n.a.	8%	21%	0,11
Technische Daten						
Zahl der RF-Applikationen/ Patient	53 ± 23	51 ± 33	0,91	76 ± 23	67 ± 13	0,18
Durchleuchtungszeit [min]	65 ± 21	74 ± 26	0,23	41 ± 20	48 ± 22	0,31
Untersuchungszeit [min]	233 ± 61	263 ± 74	0,17	278 ± 76	294 ± 97	0,53

Tabelle 4b: Untersuchung prädiktiver Faktoren: Ablationsvariablen; Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv im 6 MoFU

Interventionsbedingte Komplikationen

	segmentale PV- Ablation (n=50)	zirkumferentielle PV- Ablation (n=50)	P-Wert
Transseptale Fehlpunktion	0	1	1,00
Transiente ST-Hebung	0	2	0,49
Hypertensive Krise	2	0	0,49
Verbrennungen II°	0	1	1,00
Pseudoaneurysma an Punktionsstelle	10	6	0,41
Thromboembolische Komplikationen*	1	3	0,61
Perikarderguss <8mm	5	22	<0,01
Perikardtamponade	0	0	-
PV-Stenosen >50%#	6	3	0,48
Atypisches Vorhofflattern	1	9	<0,01

* eine transitorische ischämische Attacke trat bei 2 Patienten nach zirkumferentieller und 1 Patienten nach segmentaler PV-Ablation auf. Ein Schlaganfall mit persistierendem sensomotorischem Defizit wurde nach zirkumferentieller PV-Ablation registriert.

in beiden Gruppen wurde bei einem Patienten der asymptomatische Verschluss eines Seitenastes der linken inferioren PV beobachtet

Tabelle 5: Interventionsbedingte Komplikationen

7.2 Abbildungen

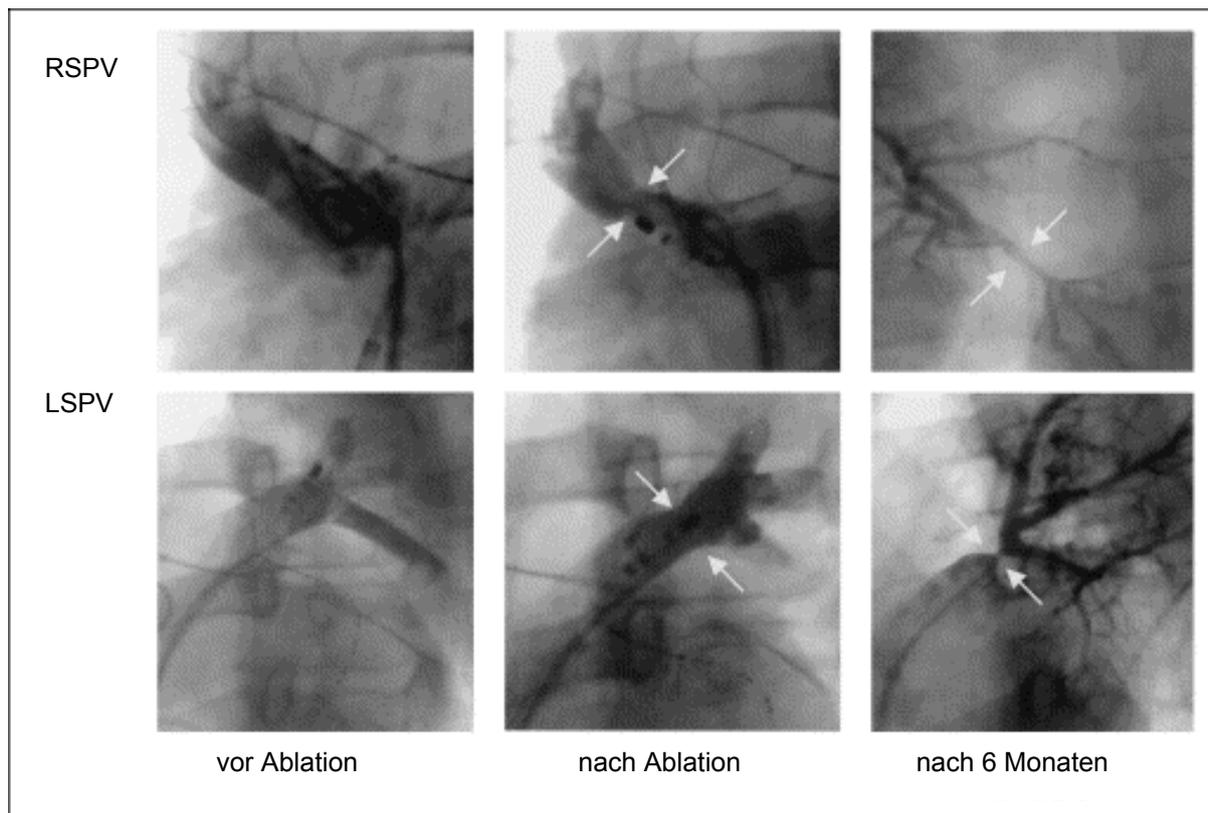


Abbildung 1: PV-Angiographie : Darstellung einer PV-Stenose der rechten oberen und linken oberen PV nach segmentaler PV-Ablation. Deutlich ist das Fortschreiten beider Stenosen von der Aufnahme direkt nach Ablation bis zur (aufgrund eines auffälligen CT-Befundes durchgeführten) 6-Monats-Reevaluation zu erkennen.

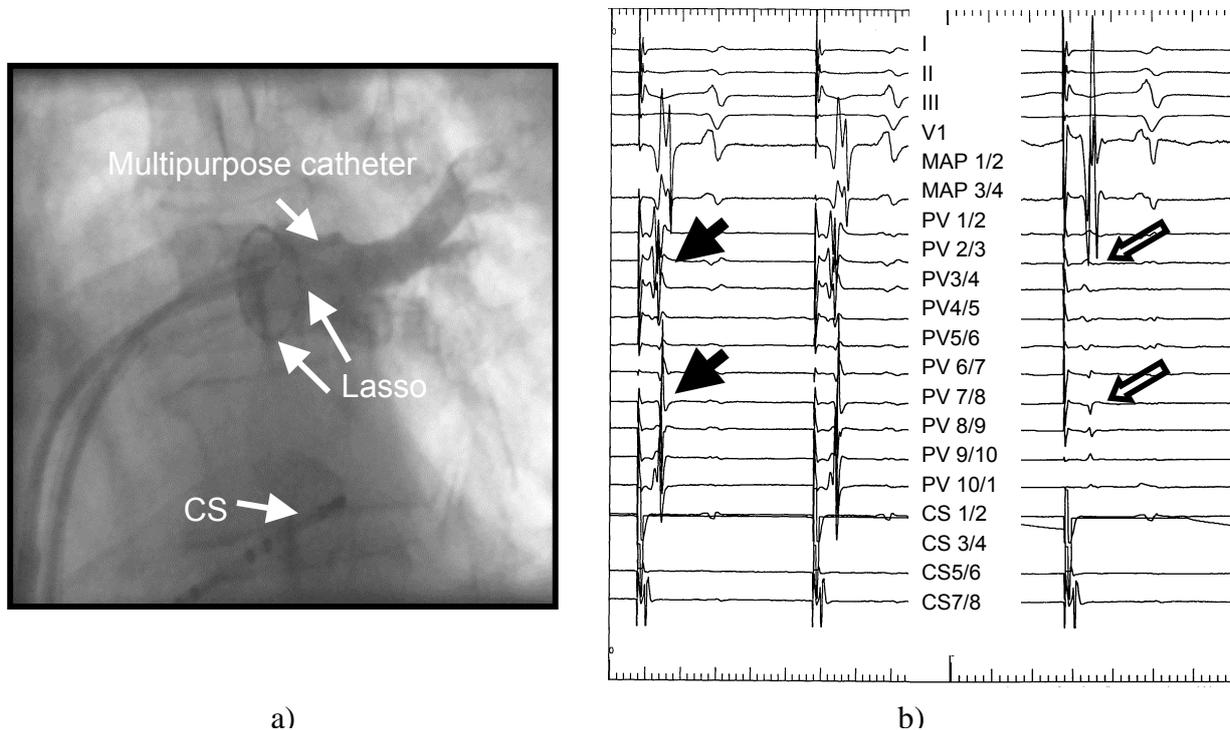
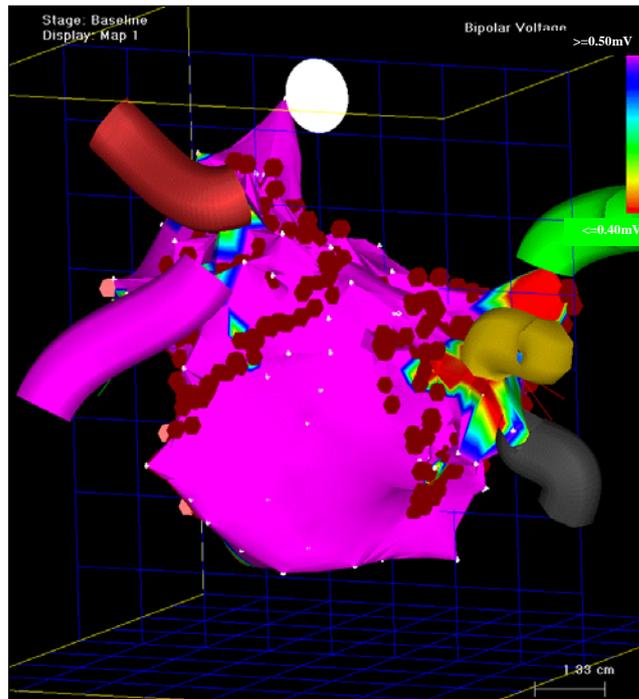


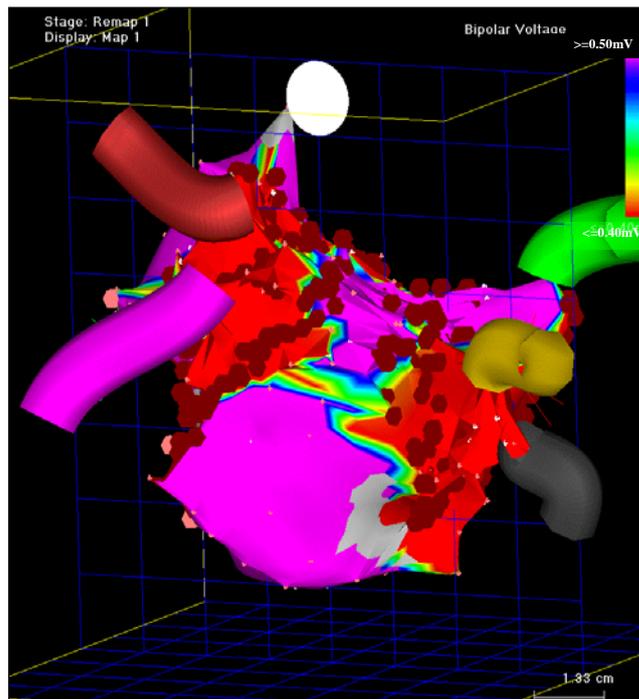
Abbildung 2: Mapping und Ablation von PV-Potentialen bei segmentaler PV-Ablation.

a) Röntgenaufnahme des linken Vorhofs mit Platzierung der Katheter zum Zeitpunkt der Ablation. Multipurpose catheter bezeichnet den Ablationskatheter, CS den im Koronarsinus liegenden Katheter, Lasso den multipolaren zirkulären Mapping-Katheter am Ostium der linken oberen PV.

b) Eliminierung von PV-Spikes durch segmentale PV-Ablation. Dargestellt sind 3 Oberflächen-EKG-Ableitungen, 1 Elektrogramm des Ablationskatheters, 10 Aufzeichnungen des zirkulären Mapping-Katheters und die Stimulationspotentiale des Koronarsinus-Katheters während Mapping und Ablation. Der linke Pfeil markiert das am Ostium der linken oberen PV aufgezeichnete scharfe PV-Potential. Während RF-Abgabe verschwindet das Potential (rechter Pfeil).



a)



b)

Abbildung 3: Voltage-Map des linken Vorhofs vor und nach zirkumferentieller Ablation (posterior-anteriore Aufnahme). Lila steht für Bereiche mit den höchsten Spannungswerten/ Spannungspotentialen, Rot repräsentiert die Areale mit geringster Spannung.

a) Vor Ablation finden sich im Bereich des gesamten linken Vorhofs und der PV hochamplitudige Spannungspotentiale.

b) Nach erfolgter zirkumferentieller PV-Ablation sind innerhalb der Läsionslinien (rote Punkte) nur noch Potentiale $<0,1\text{mV}$ nachweisbar.

	vor Ablation	vor Entlassung	1 Mo Follow Up	3 Mo Follow Up	6 Mo Follow Up	9 Mo Follow Up	12 Mo Follow Up
Anamnese	x	x	x	x	x	x	x
12 Kanal-EKG	x	x	x	x	x	x	x
LZ-EKG	24h	48h	7d	7d	7d	7d	7d
TTE	x	x	x	x	x	x	x
MRT	x			x			x
CT	x			x			x
TEE	x			(x)			(x)

Abbildung 4: Übersicht über die Durchführungszeitpunkte der verschiedenen (technischen) Untersuchungen

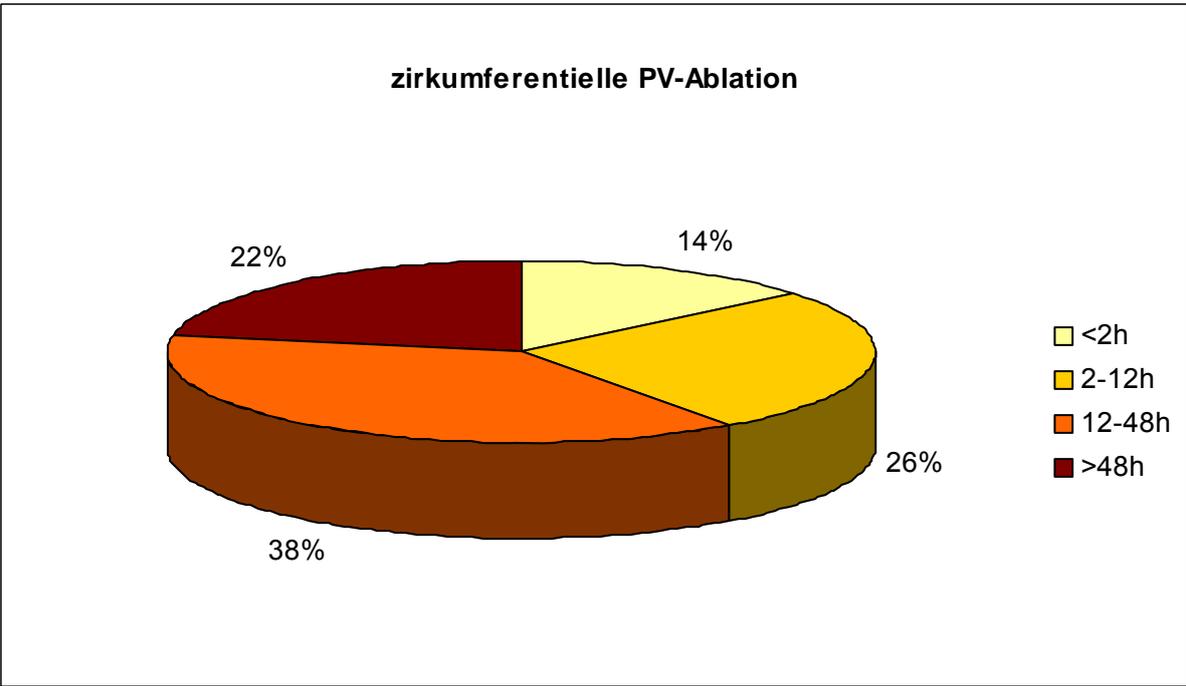
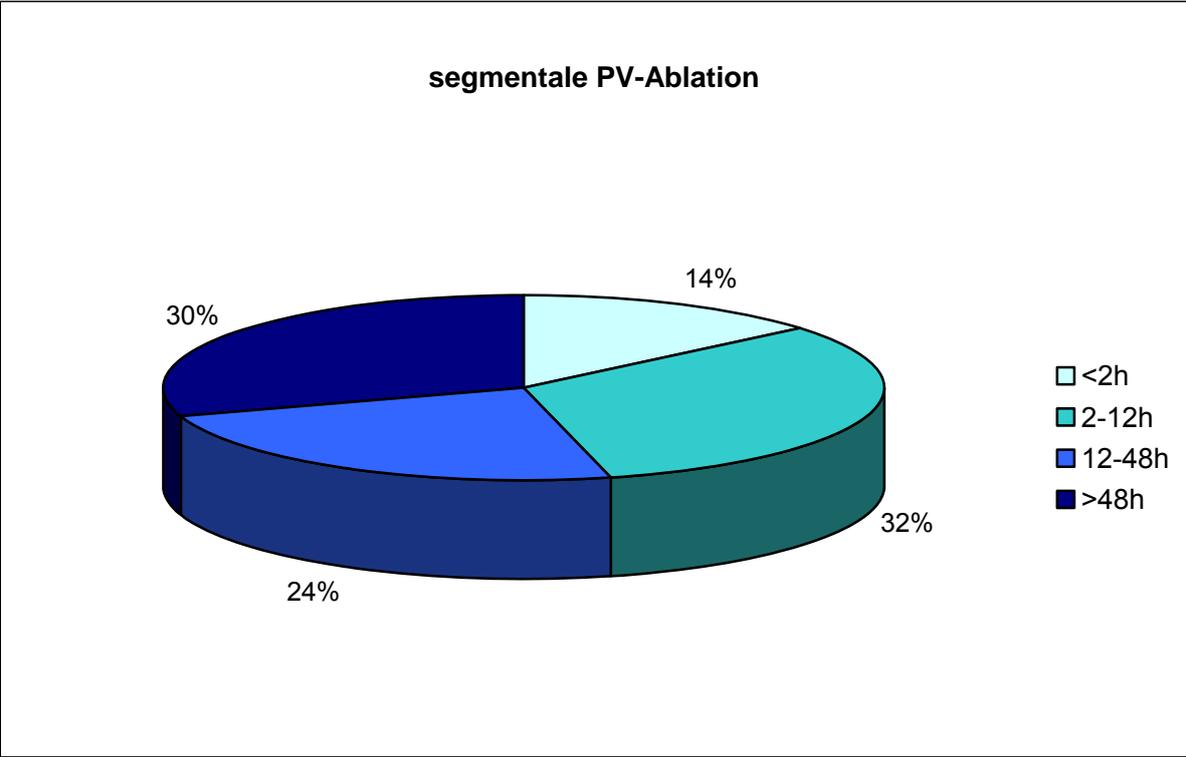


Abbildung 5: Dauer der VHF-Episoden vor Ablation (anamnestisch)
Angaben als Anteil der Patienten in [%]

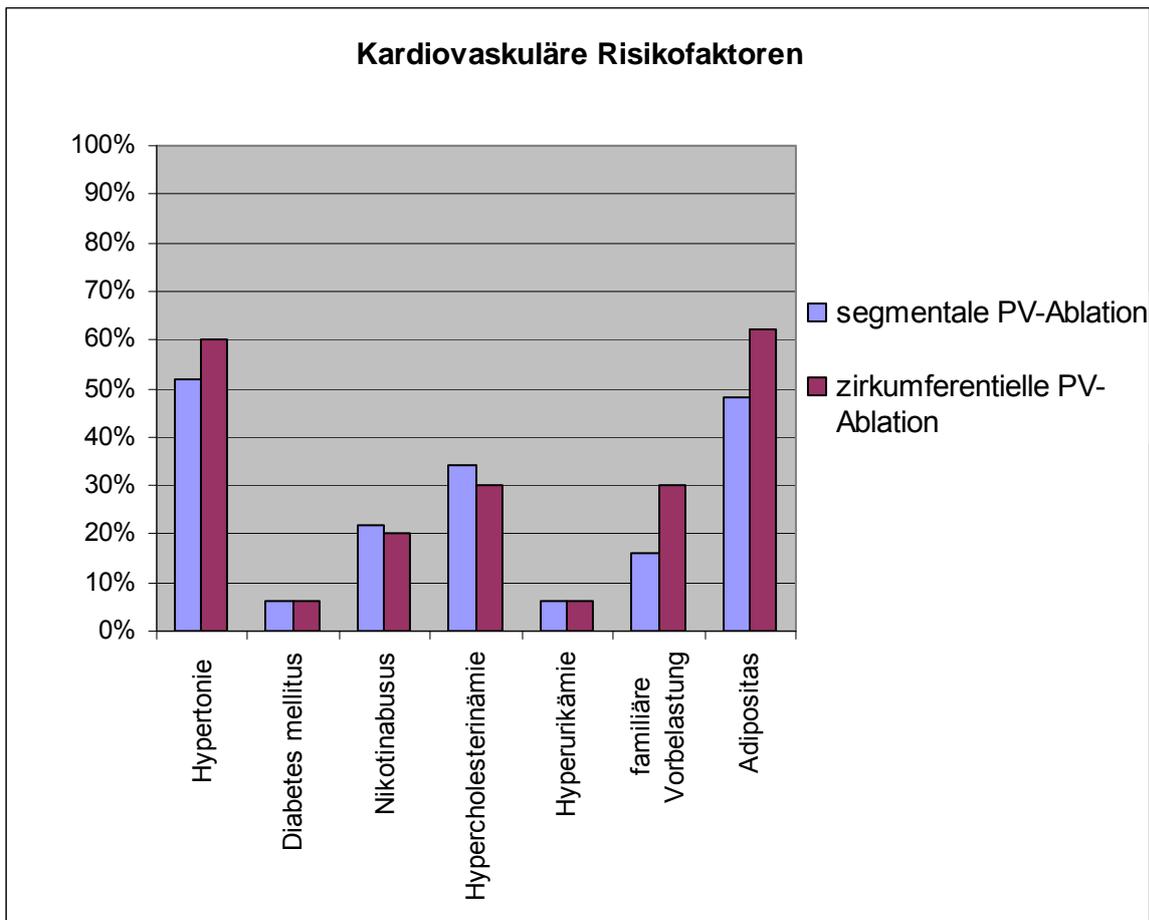


Abbildung 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

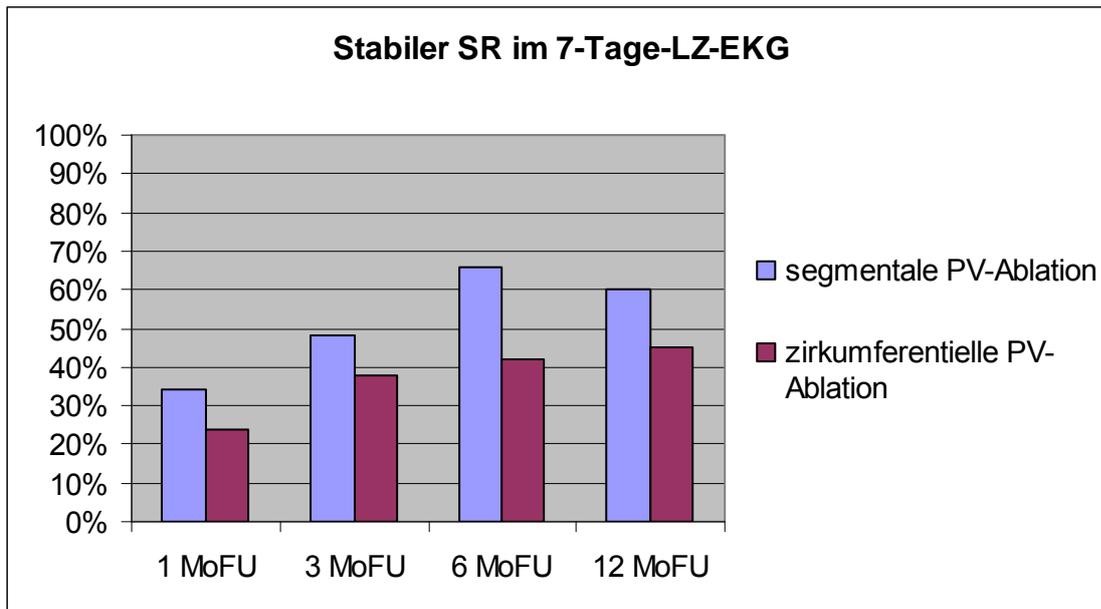
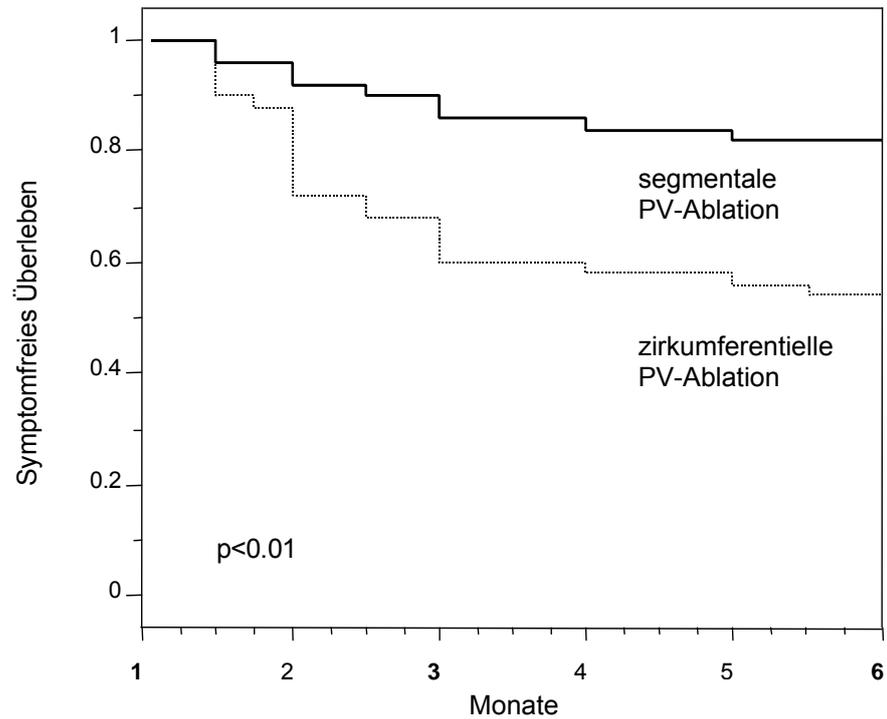


Abbildung 7. Stabiler SR im 7-Tage-LZ-EKG



Patienten unter Risiko

Segmentale PV-Ablation	50	46	41
Zirkumferentielle PV-Ablation	50	43	27

Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurve zur Schätzung des symptomfreien Überlebens nach segmentaler PV-Ablation (durchgezogene Linie) und zirkumferentieller PV-Ablation (gestrichelte Linie)

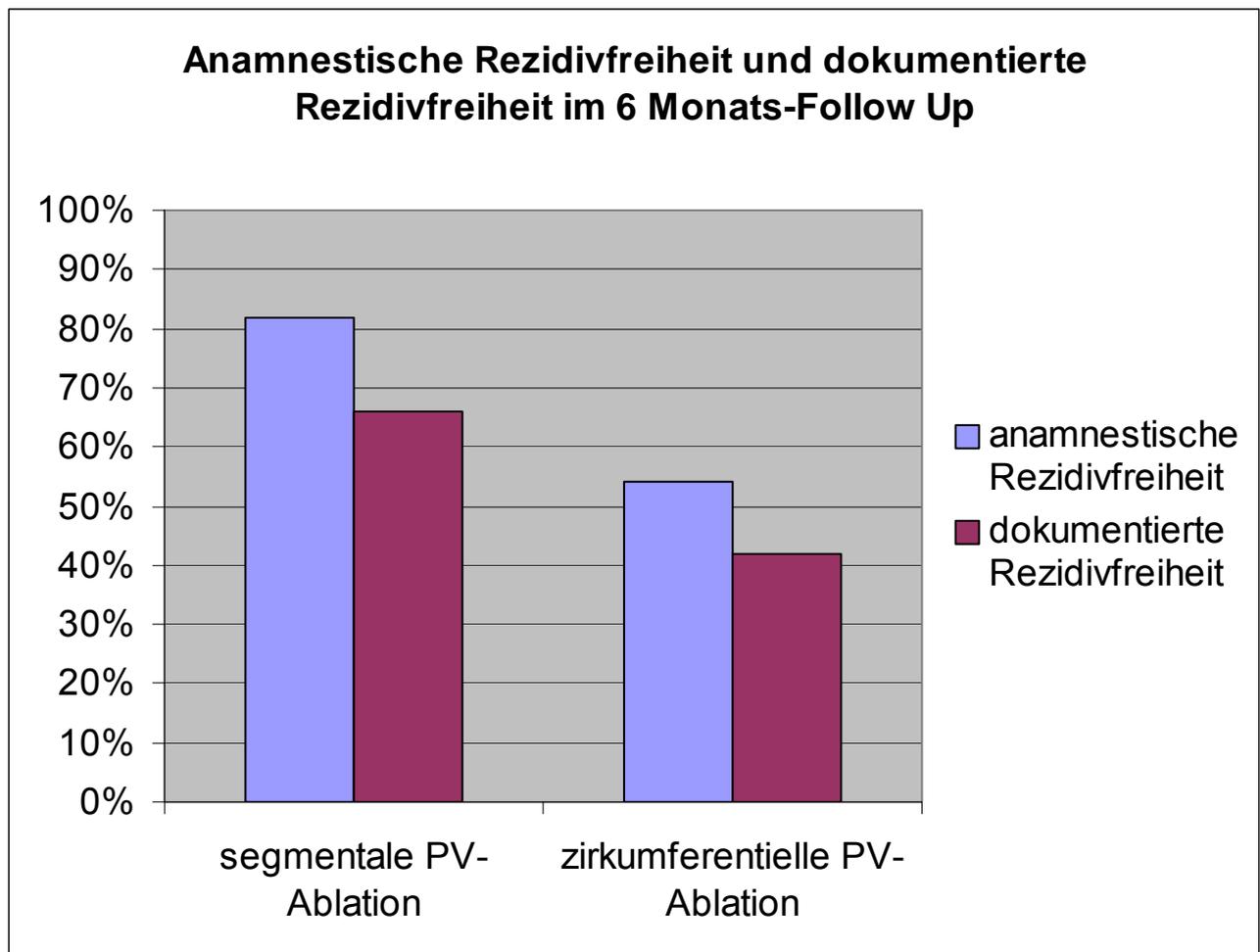


Abbildung 9. Evaluation der Rezidivfreiheit nach Ablation im 6 Monats-Follow Up Gegenüberstellung der anamnestischen Rezidivfreiheit (Fehlen arrhythmieassoziierter Symptome) und der dokumentierten Rezidivfreiheit (nachgewiesener SR im 7-Tage-LZ-EKG)

7.3 Fragebögen zur Datenerfassung

Ablation

VHF-Pappone vs Lasso Studie

Aufkleber mit Tel. und
Adresse des Hausarztes

Random:

Rhythmus vor Abl.:

Rhythmus nach Abl.:

Vorhof-Volumen: _____ cm³

KV:

Gesamtenergie:

PV-Angio vor Abl.: **nach Abl.:**

(x=ja)

Stenose-Graduierung:

1=kein; 2=< 25; 3=25-50;

4=51-75; 5=>75; 6=Verschluß = 100 %

LSPV:

L-middle-PV:

LIPV:

RSPV:

R-middle-PV:

RIPV:

(X=ja)

PV-Ablation:

Wieviele Appl:

Erfog. Isolierung:

LSPV:

L-middle-PV:

LIPV:

RSPV:

R-middle-PV:

RIPV:

(X=ja)

Komplikation: _____

Datum:

Unterschrift:

Station

VHF-Pappone vs Lasso Studie

Aufkleber mit Tel. und Adresse des Hausarztes
--

Grunderkrankung Seit wann

KHK:	_____	_____
CMP:	_____	_____
RR:	_____	_____
Klapp.insuff.	_____	_____
MKP:	_____	_____
Herz-Op.:	_____	_____
EF:	_____	_____

VHF-Anamnese:

Dauer in Monat:

Häufigkeit / Monat:

Medikamente:

Bisherige Medikamente:

Medikamente vor der Ablation:

Medikamente bei der Entlassung:

0=keine; 1=BB, 2=Ic; 3=Amio;

4= Dig; 5=Sotalol; 6=Chimidin

Entlassung am:

Unterschrift:

LZ-EKG vor Abl:

Grundrhythmus (0=SR, 1=VHF):

VHF Dauer in Minuten:

Afla Dauer in Minuten:

Episodenzahl in 24 St.:

LZ-EKG nach Abl. :

Grundrhythmus (0=SR, 1=VHF):

VHF Dauer in Minuten:

Afla Dauer in Minuten:

Episodenzahl in 24 St.:

VHF-Pappone vs Lasso Studie

Aufkleber mit Tel. und
Adresse des Hausarztes

TTE-Parameters am:

RA:

Querdiameter: _____ mm

Längstdiameter: _____ mm

LA:

Querdiameter: _____ mm

Längstdiameter: _____ mm

TEE-Parameters am:

RA:

Querdiameter: _____ mm

Längstdiameter: _____ mm

LA:

Querdiameter: _____ mm

Längstdiameter: _____ mm

Flußbeschleunigung (X=ja):

LSPV:

L-middle-PV:

LIPV:

RSPV:

R-middle-PV:

RIPV:

CT am:

LSPV: _____ mm

L-middle-PV: _____ mm

LIPV: _____ mm

RSPV: _____ mm

R-middle-PV: _____ mm

RIPV: _____ mm

NMR am:

LSPV: _____ mm

L-middle-PV: _____ mm

LIPV: _____ mm

RSPV: _____ mm

R-middle-PV: _____ mm

RIPV: _____ mm

Datum:

Unterschrift:

Follow-up Monat
VHF-Pappone vs Lasso Studie

Aufkleber mit Tel. und
Adresse des Hausarztes

Medikamente:

Medikamente vor :

Medikamente bei der Entlassung:

0=keine; 1=BB, 2=Ic; 3=Amio;

4= Dig; 5=Sotalol; 6=Chinidin

LZ-EKG am:

Grundrhythmus (0=SR, 1=VHF):

VHF Dauer in Minuten:

Afla Dauer in Minuten:

Episodenzahl in 24 St.:

CT –Termin am:

LSPV: _____mm

L-middle-PV: _____mm

LIPV: _____mm

RSPV: _____mm

R-middle-PV: _____mm

RIPV: _____mm

NMR-Termin am:

LSPV: _____mm

L-middle-PV: _____mm

LIPV: _____mm

RSPV: _____mm

R-middle-PV: _____mm

RIPV: _____mm

Datum:

Unterschrift:

8. Lebenslauf

Lebenslauf

Name	Katrin Margarete Lamprecht, geb. Gleichmann
Adresse	Hauptstraße 23 85716 Unterschleißheim
Email	katrin.lamprecht@gmx.de
Telefonnummer	089-37061290
Geburtsdatum	22.05.1978
Geburtsort	Gießen (Hessen)
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Werdegang	
	Grundschule
1985-1987	Grundschule Rechtenbach (Hessen)
1987-1989	Grund- und Hauptschule Steinenbronn (Badenwürt.)
	Gymnasium
1989-1991	Fanny-Leicht-Gymnasium Stuttgart-Vaihingen
1992	Martin-Luther-Schule Marburg
1992-1998	August-Hermann-Francke-Schule Gießen Abitur am 17.06.1998 (Note 1,3)
	Studium der Humanmedizin
WS 1998/99-WS 2000/01	Albert-Ludwig-Universität Freiburg Physikum am 07.09.2000 (Note 3)
SS 2001-SS 2004	Technische Universität München 1. Staatsexamen am 21.03.2002 (Note 2) 2. Staatsexamen am 04.08.2004 (Note 2)
WS 2004/05-heute	Ludwig-Maximilian-Universität München
Studienrelevante Tätigkeiten	
	Pflegepraktikum
09/1998	Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda
	Famulaturen
04/2001	Abteilung für innere Medizin, Diakonie-Krankenhaus Marburg
10/2001	Abteilung für Viszeral- und Gefäßchirurgie, Krankenhaus 3. Orden München-Nymphenburg
09/2002	Praxis für Orthopädie und Sportmedizin, Freilassing
04/2003	Praxis für Allgemeinmedizin, Unterschleißheim
	Medizinisch-Praktisches Jahr
10/2004-10/2005	1. Terial: Abteilung für Neurologie, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching

2. Terial: Abteilung für innere Medizin,
Klinikum Innenstadt München

3. Terial: Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus
München-Neuperlach

05/2002-03/2005

Doktorarbeit

Deutsches Herzzentrum München, Thema: Vergleich
zweier Katheterablationsmethoden zur Therapie von
Vorhofflimmern

Besondere Kenntnisse

* Fremdsprachen

gute Englischkenntnisse, Auslandsaufenthalt an der
Eastern Mennonite High School, Harrisonburg,
Virginia 02 – 06/1995

* Computer/ EDV

Kenntnisse im Umgang mit dem Betriebssystem MS
Windows, MS Office, Excel, Power point

Sonstige Aktivitäten

Schulzeit

Teilnahme im Kinderchor Wetzlar, Schulchor,
Schulorchester, Jugend musiziert

Leichtathletik mit Teilnahme an Wettkämpfen,
Turnen, Tennis, Frauenfußball

1995-1997

Mitarbeit in der Jugendgruppe der Freien
Evangelischen Gemeinde Marburg

1997-1998

Arbeit im Servicebereich, Cafe Barfuß, Marburg

2003- heute

Mitarbeit in der Freien Evangelischen Gemeinde
München Nord

Hobbys

Lesen, Querflöte spielen, Sport (Rollerbladen,
Fahrrad fahren, Fitnessgymnastik)

9. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Schmitt danke ich zuallererst für die Stellung des interessanten Dissertationsthemas, die kompetente Studienleitung und sein großes Interesse an dieser Arbeit. Ich habe durch die Möglichkeit zur Teilnahme an Kongressen und den Einblick in wissenschaftliches Arbeiten viel gelernt.

Ein besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Dr. Karch, für seine Supervision, die Unterstützung während der gesamten Arbeit und ein immer offenes Ohr. Seine Lösungsvorschläge und Ideen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Sehr dankbar bin ich auch für die schnelle und konstruktiv kritische Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Ich danke den Schwestern und Pflägern der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums für die kooperative Zusammenarbeit und die praktische Hilfe bei organisatorischen Fragen.

Ein herzliches Dankeschön auch an das Ärzteteam der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums, das durch die engagierte Mitarbeit bei der Randomisierung der Patienten, dem Ausfüllen der Studienfragebögen und dem Erstellen von Berichten entscheidend an der gelungenen Durchführung dieser klinischen Studie beteiligt war.

Mein Dank gilt auch den in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums tätigen Ärztinnen und Ärzten für die Organisation der Follow Up Termine, die Koordination der verschiedenen Nachsorgeuntersuchungen und die Unterstützung bei der Datenzusammentragung. Frau Dr. Dobran bin ich für die gute Zusammenarbeit in der Rhythmusambulanz und ihre Hilfe bei der Erstellung der Fragebögen besonders dankbar.

Meinen herzlichen Dank möchte ich auch Frau Dr. Deisenhofer aussprechen für ihre stetige Hilfsbereitschaft, die anregenden Diskussionen, das zur Verfügung stellen einiger im Anhang enthaltener Abbildungen und ihre Hilfe bei Computerproblemen jeglicher Art.

Vielen Dank auch an Dr. Dong für die mehrfache Auswertung der komplexen Daten des CARTO-Mapping-Systems.

Ich danke Frau Dr. Barthel für die Durchführung einer multivariaten Analyse der „prädiktiven Faktoren“ im Ergebnisteil dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Röntgenabteilung des Deutschen Herzzentrums, insbesondere Frau Kuffner, die mir sehr bei der Ergänzung fehlender CT-Befunde geholfen hat.

Ich bedanke mich herzlich bei den Mitarbeitern des Archivs des Deutschen Herzzentrums für das schnelle Bereitstellen der Patientenakten, den Arbeitsplatz mitten im Herzen des Archivs und die Erlaubnis zur (regen) Nutzung des Kopierergerätes.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinem Ehemann, Torsten Lamprecht, der mit großem Verständnis, stetiger moralischer Unterstützung und unendlicher Geduld die Erstellung der Arbeit mitgetragen hat.