



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Vorhofvolumina und Pulmonalvenenostien als Prädiktoren für ein Rezidiv von Vorhofflimmern nach einer Pulmonalvenenisolation

Stefan Münch

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. C. Jilek
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 27.05.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.09.2016 angenommen.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit unterstützt und beratschlagt haben und meinem Betreuer PD. Dr. Jilek für seine Ideen und Ratschläge, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Vorhofflimmern	5
1.1.1 Definition und Klassifikation	5
1.1.2 Historie	6
1.1.3 Epidemiologie und medizinökonomische Bedeutung	7
1.1.4 Pathophysiologie.....	9
1.1.5 Symptome und Diagnostik	11
1.1.6 Therapie	13
1.2 Die Pulmonalvenenisolation	15
1.3 Prädiktoren für den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation	16
1.4 Kardiale Computertomographie	17
1.5 Fragestellung.....	18
2 Methodik	19
2.1 Aufbau der Studie	19
2.2 Patientenkollektiv	19
2.3 Anamnese	19
2.4 Untersuchungen	20
2.4.1 EKG	20
2.4.2 Transthorakale Echokardiografie.....	20
2.4.3 Labor.....	20
2.5 Kardiale Computertomographie	21
2.5.1 Patientenvorbereitung	21
2.5.2 Prämedikation	21
2.5.3 Ablauf der Computertomographie-Untersuchung	21
2.6 Pulmonalvenenisolation.....	22
2.6.1 Patientenvorbereitung	22
2.6.2 Ablauf	22
2.7 Nachsorgeuntersuchungen	22
2.8 Auswertung.....	23
2.8.1 Auswertung der Computertomographie-Daten.....	23
2.8.2 Auswertung der Nachsorgeergebnisse	28
2.9 Statistik	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Erfolg der Pulmonalvenenisolation	31
3.2 Grundparameter	31
3.2.1 Geschlechterverteilung	31
3.2.2 Alter der Patienten	32
3.2.3 Body-Mass-Index der Patienten	32
3.2.4 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Pulmonalvenenisolation	32
3.2.5 Frequenz und Dauer der Flimmerepisoden.....	32
3.2.6 Vorerkrankungen	33

3.2.7 Medikation zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation.....	33
3.3 Durchmesser des linken Vorhofs	34
3.4 Computertomographie-Parameter.....	35
3.4.1 Volumen des linken Vorhofs	35
3.4.2 Volumen des rechten Vorhofs	35
3.4.3 Fläche des Ostiums der linken oberen Pulmonalvene	36
3.4.4 Fläche des Ostiums der linken unteren Pulmonalvene	36
3.4.5 Fläche des Ostiums der rechten oberen Pulmonalvene	36
3.4.6 Fläche des Ostiums der rechten unteren Pulmonalvene	37
3.4.7 Summe der Vorhofvolumina	37
3.4.8 Summe der Flächen aller Pulmonalvenenostien.....	37
3.5 Subgruppen.....	38
3.5.1 Linke mittlere Pulmonalvene.....	38
3.5.2 Rechte mittlere Pulmonalvene.....	38
3.5.3 Gemeinsames Ostium links	38
3.5.4 Gemeinsames Ostium rechts.....	39
3.6 Multivariate Cox-Regression.....	39
3.7 Korrelationen	39
3.7.1 Korrelation von Durchmesser und Volumen des linken Vorhofs.....	39
3.7.2 Korrelation der Volumina von rechtem und linkem Vorhof	40
3.7.3 Korrelation der Gesamtfläche der Pulmonalvenenostien mit dem Volumen des linken Vorhofs	41
4 Diskussion	43
4.1 Patientenkollektiv	43
4.2 Erfolg der Pulmonalvenenisolation	46
4.3 Computertomographie-Parameter.....	47
4.3.1 Vorhöfe.....	47
4.3.2 Pulmonalvenenostien	49
4.4 Fazit	51
4.5 Limitationen.....	52
4.6 Ausblick.....	52
5 Zusammenfassung	54
6 Literaturverzeichnis	56
7 Anhang	72

Abkürzungsverzeichnis

A.	-	Arterie
art.	-	arteriell
AV-Knoten	-	Atrioventrikularknoten
CFAE	-	komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CT	-	Computertomographie
D. m.	-	Diabetes mellitus Typ I/II
ED	-	Erstdiagnose
EF	-	Ejektionsfraktion
EKG	-	Elektrokardiogramm
EPU	-	Elektrophysiologische- Untersuchung
et al.	-	und Andere
HF	-	Herzfrequenz
IQR	-	Inter-Quartals-Range
INR	-	International Normalized Ratio
KHK	-	koronare Herzkrankheit
KI95%	-	95% - Konfidenzintervall
LA	-	Linker Vorhof
LIPV	-	Linke untere Pulmonalvene
LMPV	-	Linke mittlere Pulmonalvene
LSPV	-	Linke obere Pulmonalvene
LZ-EKG	-	Langzeit-EKG
MW	-	Mittelwert
n. s.	-	nicht signifikant
OAK	-	orale Antikoagulation
PV	-	Pulmonalvene
PVI	-	Pulmonalvenenisolation
PVO	-	Pulmonalvenenostium
RA	-	Rechter Vorhof
RIPV	-	Rechte untere Pulmonalvene
RMPV	-	Rechte mittlere Pulmonalvene

RSPV	-	Rechte obere Pulmonalvene
SD	-	Standardabweichung
SR	-	Sinusrhythmus
SVES	-	Supraventrikuläre Extrasystole(n)
V.	-	Vene
VHF	-	Vorhofflimmern
vs.	-	versus
Z. n.	-	Zustand nach

Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition und Klassifikation

Der Begriff Vorhofflimmern (VHF) bezeichnet eine pathologisch erhöhte und unkoordinierte elektrische Aktivität der Vorhöfe, welche meistens mit einer arrhythmischen Herzkammerkontraktion in Verbindung steht und im EKG durch irreguläre bzw. arrhythmische RR-Intervalle und das Fehlen einer P-Welle charakterisiert wird [20].

Eine spezifische Unterteilung des Vorhofflimmerns lässt sich nach mehreren Gesichtspunkten vornehmen. Als Beispiel ist hier zuerst die gebräuchlichste Klassifikation nach dem zeitlichen Verlauf des Vorhofflimmerns zu nennen. Diese geht auf Gallagher und Camm zurück und unterscheidet akutes von chronischem VHF, welches die Autoren außerdem in die Subgruppen paroxysmal, persistierend und permanent unterteilen [45]. Des Weiteren ist auch eine Einteilung nach der Kammerfrequenz [45], bei welcher bradykardes, normokardes und tachykardes VHF unterschieden wird, oder auch der Ätiologie möglich. Hier unterscheidet man idiopathisches Vorhofflimmern („*lone atrial fibrillation*“) [124], bei Patienten unter 60 Jahren und ohne sonstige Herzerkrankungen, welches etwa 2%-11% aller Patienten mit Vorhofflimmern betrifft [17, 124], von sekundärem VHF, bei dem das VHF zusammen mit anderen Grunderkrankung des Herzens wie z.B. angeborenen Herzfehlern oder Herzklappenfehlern auftritt [15].

Die „European society of cardiology“ (ESC) unterscheidet bei Vorhofflimmern, mit einer Dauer von mehr als 30 Sekunden, heute folgende Subgruppen [20]:

- **initiales/akutes Vorhofflimmern:**

Erstmalig diagnostiziertes VHF, symptomatisch oder asymptomatisch

- **paroxysmales Vorhofflimmern:**

Wiederkehrendes VHF (zwei oder mehr Episoden) mit einer jeweiligen Episodendauer von weniger als sieben Tagen und selbstständiger Konversion in den Sinusrhythmus.

- **persistierendes Vorhofflimmern:**

VHF mit einer Episodendauer von mehr als sieben Tagen ohne selbstständige Konversion der Flimmerepisoden. Diese Art des Vorhofflimmerns ist jedoch elektrisch und oder medikamentös konvertierbar.

- „long-standing“ Vorhofflimmern

Von „long-standing“ Vorhofflimmern wird gesprochen, wenn das Vorhofflimmern bereits seit mehr als einem Jahr durchgehend besteht, bevor eine Rhythmuskontrolle versucht wird.

- (akzeptiertes) permanentes Vorhofflimmern:

Anhaltendes VHF bei gleichzeitig erfolgloser Kardioversion.

Wird keine Rhythmuskontrolle angestrebt, spricht man auch von akzeptiertem permanentem Vorhofflimmern [20].

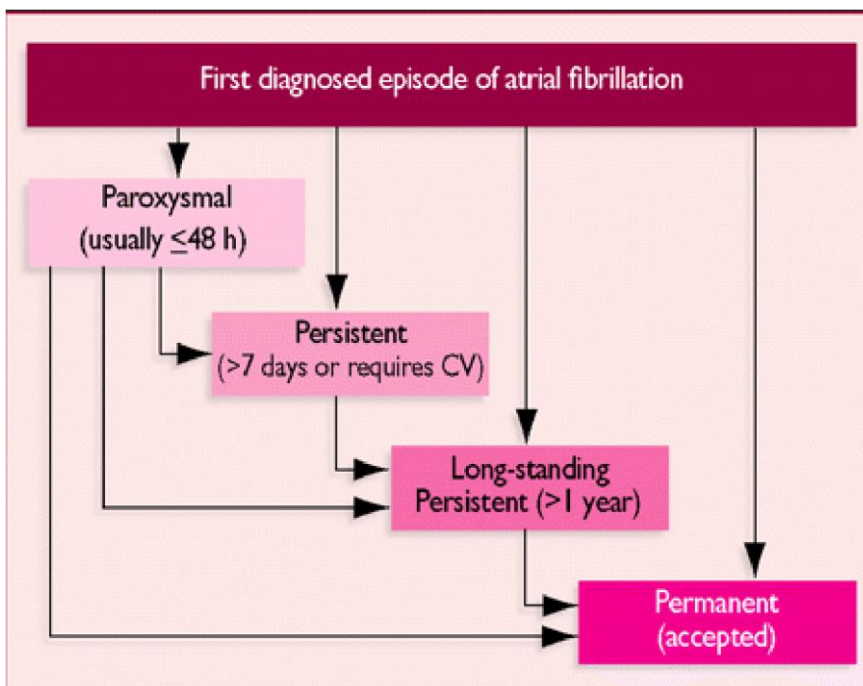


Abb. 1: Unterarten des Vorhofflimmerns [20]

1.1.2 Historie

Die Geschichte des Vorhofflimmerns beginnt mit dem englischen Arzt William Harvey, der in seinem, im Jahre 1628 erschienenen, Buch „*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*“ erstmals nicht nur den Blutkreislauf, sondern auch eine „*unbekannte wellenförmige Bewegung des rechten Herzohres im Moment des Todes*“ beschreibt [136]. Etwa 100 Jahre später kann der Franzose Jean Baptist de Sénac Harveys Beobachtungen durch eigene Experimente bestätigen. Er stellte außerdem einen Zusammenhang zwischen einem irregulären Puls und der Mitralklappenstenose her [92].

Im Jahre 1904 weist der Schotte Sir James Mackenzie bei Patienten mit arrhythmischem Puls („*Arrhythmia perpetua*“) das Fehlen der a-Welle in der venösen Druckkurve nach [89] und bringt dies später mit einer fehlenden Vorhofkontraktion in Verbindung [90].

Nur zwei Jahre danach veröffentlicht Willem Einthoven [36] erstmals ein EKG, auf dem sich Vorhofflimmern zeigt, jedoch ohne bereits einen Zusammenhang zu den bereits beschriebenen Rhythmusstörungen des Herzens herstellen zu können. Dies gelingt Rothberger und Winterberg erst 1909, als sie zeigen können, dass bei manuell ausgelöstem Vorhofflimmern keine Kontraktion der Vorhöfe mehr nachweisbar ist, was sich im EKG als ein Fehlen der P-Welle sowie unregelmäßigen QRS-Komplexen zeigt. Auf diese Weise zeigen sie endgültig den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und „*Arrhythmia perpetua*“ [120].

Erste Ideen für einen möglichen Pathomechanismus beim Vorhofflimmern kommen von Sir Thomas Lewis, welcher eine Form der kreisenden Erregung für das VHF verantwortlich macht [85] und die Rolle des AV-Knoten bei der Ausprägung der Brady- oder Tachyarrhythmie erkennt [84].

Diese Idee wird einige Jahre später von Moe et al. aufgenommen und modifiziert, als er die Theorie der „*multiple wavelets*“ postuliert [95].

Richtungsweisende Erkenntnisse zur Frage nach der Aufrechterhaltung und Chronifizierung von Vorhofflimmern liefern die Beobachtungen von Davies et al. [32] und Wijffels et al. Sie weisen durch Vorhofflimmern induzierte Veränderungen des Vorhofs nach, welche ihrerseits Vorhofflimmern begünstigen („*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“) [137].

Abschließend sind außerdem die Erkenntnisse von Haissaguerre et al. erwähnenswert. Sie können zeigen, dass „*ektopy Foci*“, die sich häufig im Bereich der Pulmonalvenen befinden, Vorhofflimmern auslösen können [54] und tragen damit nicht nur zum Verständnis des Pathomechanismus, sondern auch zur Entwicklung der Pulmonalvenenisolation bei.

1.1.3 Epidemiologie und medizinökonomische Bedeutung

Mit einer Prävalenz von ca. 0,9% - 1% in der Gesamtbevölkerung ist Vorhofflimmern die häufigste aller Herzrhythmusstörungen [49]. Gleichzeitig zeigt die Erkrankung eine deutlich positive Korrelation mit dem Alter. So sind zwar nur etwa 0,1% der Menschen unter 55 Jahren, jedoch 9% der Menschen über 80 Jahren betroffen [49]. Das mittlere Alter aller Patienten mit VHF in den USA beträgt dabei ca. 75 Jahre und 70% der Patienten liegen in einem Altersbereich zwischen 68 - 85 Jahren [38].

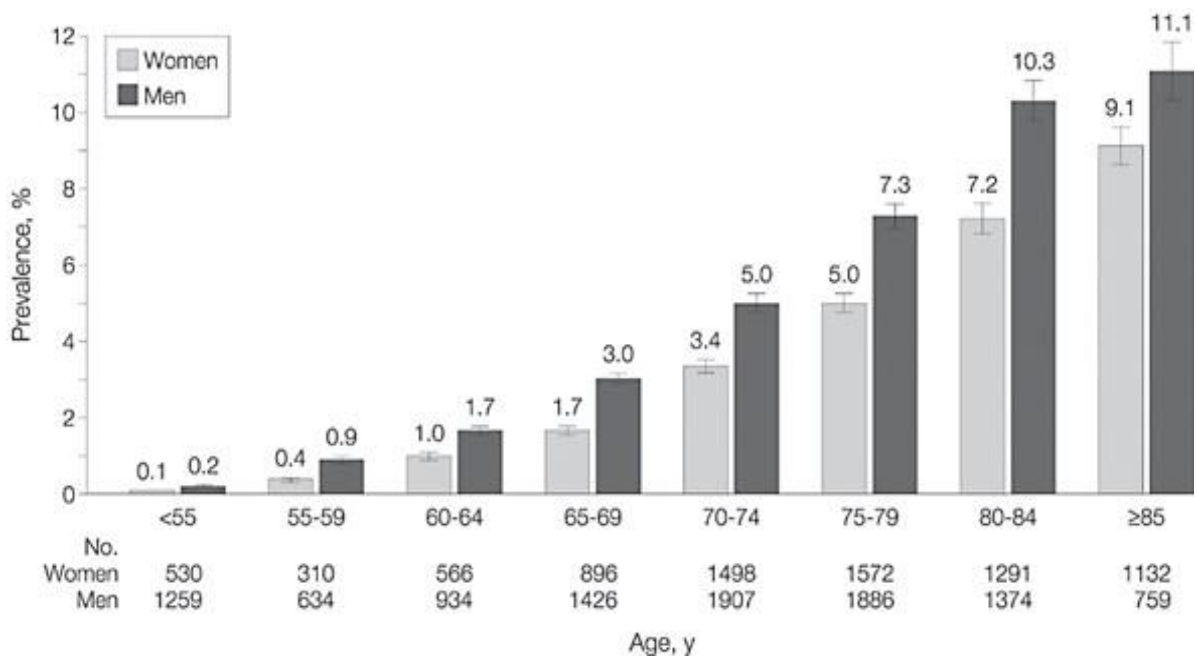


Abb. 2: Prävalenz von Vorhofflimmern in der Gesamtbevölkerung in den USA (Kalifornien) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht [49]

Neben dem Alter sind es vor allem strukturelle Veränderungen, welche das Risiko, an VHF zu erkranken, stark erhöhen. Zu diesen zählen die linksventrikuläre Hypertrophie des Herzen, Klappenfehler wie die Mitralklappeninsuffizienz oder die Aortenklappenstenose und ein vergrößerter linker Vorhof [72, 83].

Die Mortalität von VHF ist gegenüber der unter Sinusrhythmus um den Faktor 1,5 - 2 erhöht [71, 72], was vor allem auf das deutlich erhöhte Risiko für periphere Embolien (Faktor 4 - 5) [72] zurückzuführen ist. Dieses Risiko ist dabei gleichzeitig altersabhängig und steigt von ca. 15% in der Gruppe der 50 - 59-Jährigen auf ca. 23,5% in der Gruppe der 80 - 89-Jährigen [72]. Am höchsten ist das Risiko jedoch bei zusätzlichem Vorliegen eines rheumatischen Klappendefektes. Hier erhöht es sich auf das bis zu 17-fache [71]. In diesem Zusammenhang ist auch der sogenannte CHA₂DS₂VASc-Score erwähnenswert. Denn es konnte gezeigt werden, dass ein Wert von größer oder gleich drei mit einer erhöhten Mortalität nach einer Kardioversion assoziiert ist [139]. Der CHA₂DS₂VASc-Score errechnet sich dabei aus verschiedenen Parametern (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus Typ I/II, Schlaganfall/TIA, Gefäßerkrankung und Geschlecht) und ist ein Maß für das Risiko eine Thrombembolie zu erleiden (vgl. Kapitel 1.1.6) [20]. Außerdem erhöht sich für Patienten mit Vorhofflimmern mit zunehmenden Werten im CHADS₂-/und CHA₂DS₂-VASc-Score auch das Hospitalisationsrisiko [101].

Die wirtschaftliche Bedeutung von Vorhofflimmern ergibt sich vor allem aus den steigenden direkten Kosten für stationäre Krankenhausaufenthalte und für Therapieversuche, sowie für die häufig

notwendige antithrombotische Medikation. Je nach Behandlungskonzept variieren die durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Patient dabei zwischen 1589 Euro (Rhythmuskontrolle) und 574 Euro (Frequenzkontrolle). Bei geschätzten 800.000 Patienten in Deutschland ergeben sich somit jährliche Kosten von über 660 Millionen Euro [91]. Zu beachten ist hierbei, dass bis zum Jahr 2050 aufgrund der demographischen Entwicklung ein Anstieg der Prävalenz des VHF um den Faktor 2,5 prognostiziert wird, wodurch Bedeutung und Kosten in den nächsten Jahren weiter zunehmen werden [49].

Zudem ist bei einem Anstieg der Prävalenz auch mit einem Anstieg der Komplikationen wie dem Schlaganfall und den damit verbundenen Therapiekosten zu rechnen.

1.1.4 Pathophysiologie

Betrachtet man die Modelle zur Pathogenese von Vorhofflimmern, so lassen sich grundsätzlich zunächst VHF auslösende Faktoren von VHF stabilisierenden Faktoren unterscheiden.

Als Auslöser von VHF wurden dabei vor allem vorzeitig einfallende Erregungen z.B. im Rahmen von atrialen Extrasystolen identifiziert [7].

So zeigt sich, dass bei Patienten mit paroxysmale VHF kurz vor Beginn einer Flimmerepisode vermehrte Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) nachgewiesen werden können [58, 62]. Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre [54] kann schließlich ektope rhythmogene Zellen im Bereich der Pulmonalvenen nachweisen und identifiziert diese als häufige Auslöser von vorzeitig einfallenden Erregungsfronten im Vorhof.

Derartige, irreguläre bzw. vorzeitig auftretende Erregungsfronten können unter bestimmten Bedingungen zur Entstehung von Re-Entry-Erregungen führen, welche von Moe et al. [95] im Rahmen der „*Multiple wavelet Hypothese*“ für Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden. Moe's Hypothese geht dabei von der Existenz mehrerer, voneinander unabhängigen und vor allem zufälligen Kreiserregungen aus, welche sich gegenseitig auslöschen und induzieren können. Elektrophysiologische Beobachtungen führen im Laufe der Zeit zu einer Modifikation dieses Modells, sodass man heute von einem stabilen, periodischen und sich selbst erhaltenden Re-Entry („*Mother-Rotor*“) ausgeht, welcher seinerseits das umliegende Gewebe aktiviert und dabei das für Vorhofflimmern typische Wellenmuster induziert [69].

Die Entstehung von Re-Entrys beruht dabei auf elektrophysiologischen Besonderheiten der Vorhofzellen und hier vor allem auf lokalen Unterschiede in der Refraktärzeit der atrialen Muskelzellen [5, 6]. Trifft die Front einer vorzeitigen Erregung auf nicht-erregbares oder refraktäres Gewebe, kann sie sich in Folge dessen nicht radiär, sondern lediglich unidirektional ausbreiten und beginnt das nicht-erregbare Gebiet zu umrunden. Erreicht die Erregungsfront nun das zuvor noch

refraktäre Gewebe von der anderen Seite und ist dieses zu diesem Zeitpunkt nicht mehr refraktär, so entsteht ein Re-Entry, dessen Länge durch Refraktärzeit und Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregungsfront (Kreislänge = Refraktärzeit * Leitungsgeschwindigkeit) definiert wird [6, 8, 61] (vgl. Abbildungen 3-5).

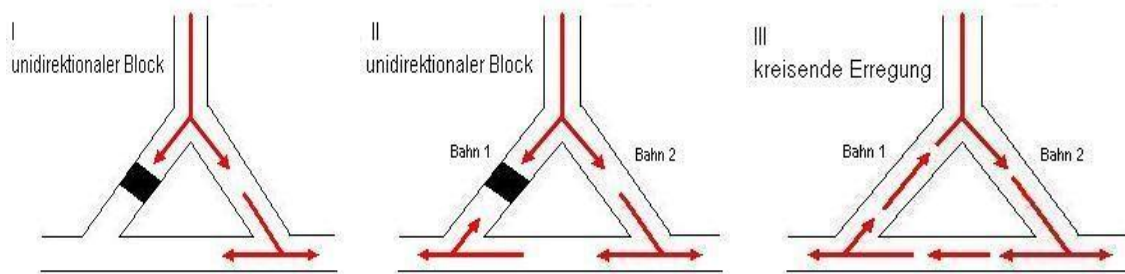


Abb. 3-5: Unidirektionaler Konduktionsblock und Entstehung eines Re-Entry [125]

Je kleiner dabei die Kreislänge ist, desto weniger Gewebefläche benötigt der Re-Entry im Vorhof. Da es außerdem vor allem die Unterschiede in den Refraktärzeiten sind, welche die Entstehung von Re-Entry ermöglichen, ist leicht verständlich, dass sehr kurze Refraktärzeiten, aber auch ein großer Vorhof die Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern erhöhen [65, 117]. Aufgrund ihres Einflusses auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der atrialen Zellen wirken sich auch Bradykardien sowie eine parasympathische oder sympathische Stimulation auf die Entstehung von Re-Entry aus und können somit VHF begünstigen [8].

Besteht Vorhofflimmern über längere Zeiträume, so finden mit der Zeit elektrische und strukturelle Veränderungen statt, welche ihrerseits Re-Entry und somit das VHF stabilisieren und damit zur Chronifizierung von VHF beitragen können. Dieses Konzept („*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“) wurde maßgeblich von Wijffels et al. [137] erarbeitet.

Sie zeigen im Ziegenmodell, dass wiederholt ausgelöste Flimmerepisoden mit der Zeit immer länger andauern und sogar persistieren können.

Um einer toxischen Calciumüberladung zu entgehen, die durch die erhöhte Entladungsfrequenz unter Vorhofflimmern bedingt ist, wird die Dichte der L-Typ-Calcium-Kanäle auf der Zellmembran der atrialen Myozyten verringert. Dies führt zu einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer bzw. einer frühzeitigen Repolarisation [140]. Die Folge ist eine verkürzte Refraktärzeit der Myozyten [31, 137, 140]. Gleichzeitig nimmt auch die Dichte der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle unter VHF ab, wodurch sich Depolarisation und Ausbreitungsgeschwindigkeit verlangsamen [47]. Beide Mechanismen führen zu einer verkürzten Kreislänge, welche wiederum VHF begünstigt bzw. stabilisiert. Unter Sinusrhythmus sind diese Veränderungen jedoch innerhalb weniger Tage reversibel [31, 140].

Nach einigen Wochen kommt es, bedingt durch die andauernde Dehnung des Vorhofs unter VHF, darüber hinaus zur Aktivierung von Signalwegen, welche ihrerseits zu strukturellen Veränderungen wie Myolyse, Zellhypertrophie und Fibrose führen [2, 50, 99]. Gleichzeitig bedingt ein andauerndes VHF eine Dilatation des linken Vorhofs [99, 130], was sich im Tierversuch in länger andauernden und leichter auslösbaren Flimmerepisoden äußert [63]. Es ist offensichtlich, dass Dilatation und Fibrose nicht nur die Fläche für mögliche Re-Entrys vergrößern, sondern auch die reguläre Ausbreitung einer elektrischen Erregungsfront im Vorhof stören und somit die Entstehung von unidirektionalen Konduktionsblöcken fördern. Dadurch werden Re-Entrys und damit auch VHF weiter begünstigt und stabilisiert [4]. Das Ausmaß einer solchen Fibrose lässt sich dabei beispielsweise mittels „*Delayed Enhancement MRI*“ quantifizieren und zeigt in einigen Studien einen Zusammenhang mit dem Erfolg einer PVI [3, 104]. Es kann außerdem gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Vorhofflimmern neben der Dilatation des linken Vorhofs auch zu einer Vergrößerung der Pulmonalvenenostien kommt [74, 79, 86, 130].

Im Gegensatz zu den elektrischen und ionischen Veränderungen sind die genannten strukturellen Veränderungen auch nach erfolgreicher Kardioversion nur sehr langsam rückläufig [11].

Zusammenfassend wird (paroxysmales) VHF zunächst durch die Aktivität lokaler Trigger im Bereich der Pulmonalvenen ausgelöst [54] und induziert unbehandelt elektrische und strukturelle Veränderungen, die im Zusammenspiel mit der elektrischen Aktivität der Pulmonalvenen schließlich zu persistierendem oder permanentem VHF führen [98, 109].

Dieser kontinuierliche und natürliche Verlauf von paroxysmalem VHF, hin zu chronischem Vorhofflimmern wird auch durch die Ergebnisse von Langzeitstudien bestätigt [76].

1.1.5 Symptome und Diagnostik

Mögliche Symptome von VHF sind vielfältig und werden vor allem bei jungen Frauen mit Bluthochdruck und begleitender Tachykardie beobachtet.

Dabei wird von betroffenen Patienten primär über Palpitationen, Schwindel und Müdigkeit, etwas seltener auch über Brustschmerzen und/oder Atemnot berichtet [75, 116].

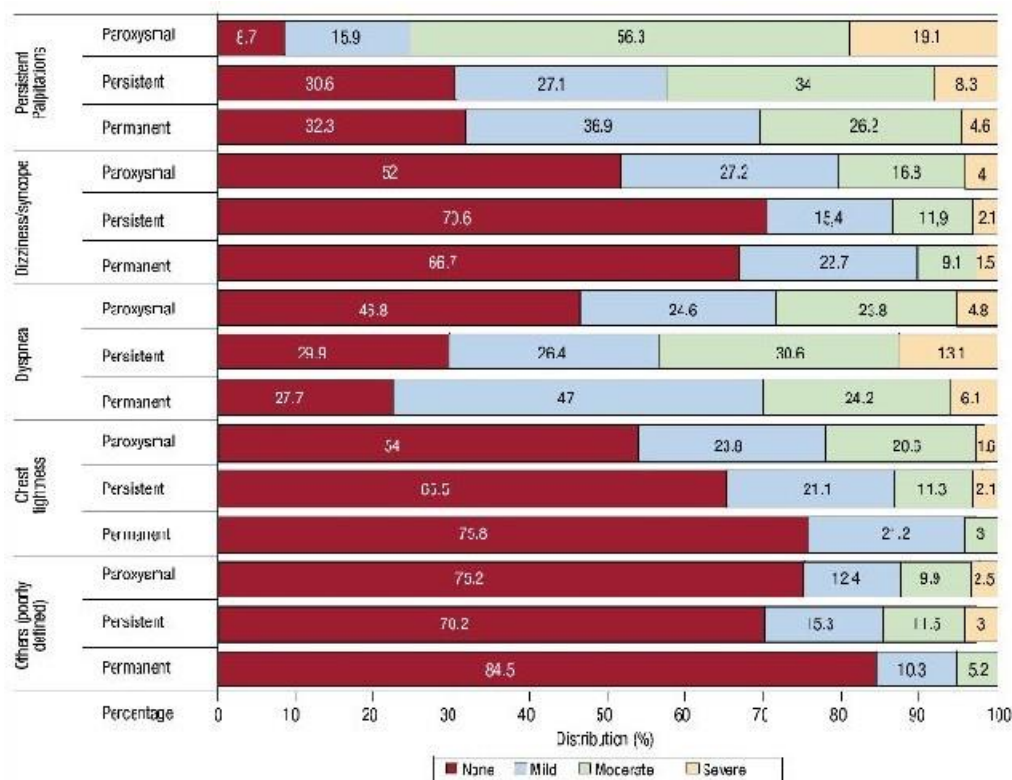


Abb. 6: Symptome und Häufigkeit des Auftretens bei Patienten mit Vorhofflimmern [116]

Der naheliegende Verdacht, dass diesen Symptomen eine zerebrale Hypoperfusion, bedingt durch die bei VHF häufig verringerte Ejektionsfraktion (EF), zugrunde liegt, kann bislang nicht bewiesen werden, da sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der EF und Symptomen bzw. deren Ausprägung ergibt [118].

VHF kann jedoch auch asymptomatisch verlaufen. Angaben über die Prävalenz von asymptomatischem VHF bzw. dem Anteil von asymptomatischen VHF-Episoden variieren je nach untersuchter Population und Screeningmethode sehr stark [39]. So zeigen verschiedene Studien, dass bei 40 - 70% der registrierten Episoden von VHF vom Patienten keine Symptome bemerkt werden [39, 64]. Eine Studie von Page et al. [112] dokumentiert bei Patienten mit paroxysmalem VHF sogar ein bis zu 12mal häufigeres Auftreten von asymptomatischen Episoden gegenüber symptomatischen Episoden. Jedoch zeigen Patienten mit paroxysmalem VHF insgesamt häufiger Symptome als Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern [116].

Aufgrund der unzuverlässigen Symptomatik wird die Diagnose Vorhofflimmern fast ausschließlich durch ein EKG bzw. LZ-EKG gestellt. Das Fehlen der P-Welle definiert das Vorliegen von VHF hier eindeutig.

1.1.6 Therapie

Die aktuellen Richtlinien unterscheiden neben der Schlaganfall-Prävention zwei grundsätzliche Ansätze zur Therapie von VHF. Die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle. Eine Überlegenheit einer der beiden Strategien bezüglich Mortalität und Schlaganfallrisiko kann dabei, zumindest für ältere Patienten, bisher nicht nachgewiesen werden [132, 138]. Vor allem bei jüngeren symptomatischen Patienten sollte jedoch primär eine Rhythmuskontrolle angestrebt werden, um der drohenden Chronifizierung entgegenzuwirken [20].

Aufgrund des erhöhten Schlaganfallrisikos wird in Abhängigkeit von der erreichten Punktzahl im CHA₂DS₂VASc-Score für einen Großteil der Patienten eine Antikoagulation mit Aspirin oder einem Vitamin-K-Antagonist empfohlen. Lediglich Patienten mit einem Wert von Null im CHA₂DS₂VASc-Score sollen dabei nicht antikoaguliert werden. Für Patienten mit einem Wert von Eins empfiehlt sich eine orale Antikoagulation (OAK) mit einem Vitamin-K Antagonisten oder aber 75 mg – 325 mg Aspirin täglich, wobei eine OAK präferiert wird. Bei Patienten mit einem Wert von größer oder gleich Zwei wird unter Abwägung der Blutungsrisiken eine OAK empfohlen. Der Zielwert bei einer Behandlung mit einem Vitamin-K Antagonisten liegt dabei bei einem INR von 2,5 (2-3) [20].

Die Frequenzkontrolle zielt primär darauf ab, durch den Einsatz von Betablockern, Calcium Antagonisten oder Digitalis-Präparaten eine Kontrolle der häufig erhöhten Ventrikelfrequenz unter VHF zu erreichen.

Auch wenn eine strikte Kontrolle der Herzfrequenz von < 80 Schlägen pro Minuten, in Bezug auf die Mortalität und das Auftreten typischer Komplikationen (Schlaganfall, Blutung, Embolie, Herzversagen und Arrhythmien), keine Vorteile gegenüber einer moderaten Kontrolle (< 110 Schlägen pro Minute) zu haben scheint [131], wird eine Zielfrequenz von 60 - 80 Schlägen pro Minute in Ruhe, sowie eine Zielfrequenz von 90 - 115 Schlägen pro Minute unter mittlerer körperlicher Belastung empfohlen [20].

Im Gegensatz dazu ist es das Ziel der Rhythmuskontrolle, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu erhalten. Dies geschieht meist durch Abgabe eines elektrischen Schockes (elektrische Kardioversion) mit anschließender Verabreichung von Antiarrhythmika der Klassen Ic, III oder Betablockern. Alternativ kann versucht werden, die Wiederherstellung des Sinusrhythmus ausschließlich durch Gabe der o.g. anti-arrhythmischen Medikation zu erreichen (medikamentöse Kardioversion) [20].

Eine erste chirurgische und damit invasive Möglichkeit zur Therapie bietet die von Cox et al. [29] entwickelte „MAZE-OP“ an. Bei dieser Operationstechnik soll durch selektive

Kompartimentalisierung von atrialem Muskelgewebe und dem daraus resultierenden Narbengewebe eine Unterteilung des Vorhofs in mehrere kleine, elektrisch voneinander isolierte Bereiche erreicht werden, sodass die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Re-Entrys sinkt. Obwohl das ursprüngliche Verfahren im Laufe der Jahre mehrfach angepasst und verbessert wird (von Maze I hin zu Maze III und Mini-Maze) und hohe Erfolgsquoten (80 - 99%) [68] aufweist, stellt diese Form der chirurgischen Intervention aufgrund ihrer Komplexität (Einsatz der Herz-Lungenmaschine) und den damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen [68, 126] heute keine generelle Therapieoption mehr dar.

Um die Problematiken einer offenen Herz-OP zu umgehen haben sich stattdessen minimalinvasive Verfahren auf der Basis der Kathetertechnik etabliert.

Dabei wird zunächst die Grundlage der Maze-Verfahren aufgegriffen und mittels Radiofrequenzablation lineare Läsionen im rechten und linken Vorhof gesetzt [53]. Auch wegen technischer Schwierigkeiten führt dieses Verfahren jedoch nur zu niedrigen Erfolgsquoten [37, 44, 53]. Die Grundlage für einen neuen Ansatz in der kathetergestützten Therapie liefert dann die Arbeit von Haissaguerre et al., in der aufgezeigt wird, dass die vorzeitigen elektrischen Entladungen, welche VHF auslösen können, in bis zu 94% aus den Pulmonalvenen stammen („*ectopic Foci*“)

[54]. Da die Arbeitsgruppe gleichzeitig die Möglichkeit der Behandlung mittels Radiofrequenzablation demonstriert, konzentrieren sich die Kathetertechniken in der Folge auf die Ablation der Foci in den Pulmonalvenen. Der Erfolg einer solchen Pulmonalvenenisolation ist dabei vor allem von der Art des Vorhofflimmerns abhängig. Obwohl auch in anderen Bereichen der Vorhöfe solche ektopen Foci nachgewiesen werden können [26, 67], zeigt die ausschließliche Behandlung der Pulmonalvenen in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns und der Nachsorgedauer zunächst gute Erfolgsquoten [24, 54, 122].

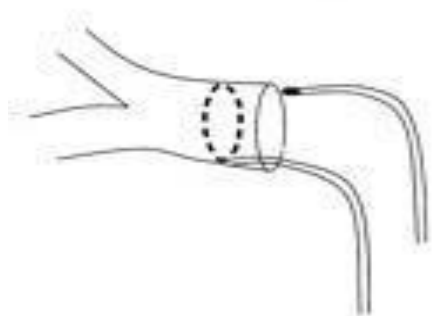
Schwierigkeiten beim Mapping, bedingt durch eine komplexe PV-Architektur, inkonsistent feuernde Foci, das Auftreten neuer, zuvor latenter Foci und die gleichzeitige Existenz mehrerer Foci in verschiedenen Pulmonalvenen führen jedoch auch hier zu technischen Problemen bei der Prozedur, sodass diese in vielen Fällen mehrfach durchgeführt werden muss [25, 54]. Zusätzlich treten als häufigste Komplikation in bis zu 80% der Fälle PV-Stenosen auf, welche insbesondere bei hohem Stenosegrad zu Atemnot und pulmonaler Hypertonie führen können [9, 52, 119, 121, 129]. Aus diesem Grund wird diese Form der direkten Ablation der Foci in den Pulmonalvenen heute nicht mehr angewendet und konzentriert sich stattdessen auf die Verbindungen („*Breakthroughs*“) [56] von PV und Vorhof bzw. das unmittelbar um das PV-Ostium gelegene Vorhofmyokard.

Dieser Ansatz führt zu den heute gebräuchlichen Verfahren der PVI [56, 106, 114].

Bei persistierendem Vorhofflimmern wird die PVI dabei durch weitere Verfahren zur Kompartimentalisierung des Vorhofs (CFAE, Linien) ergänzt, um bessere Ergebnisse erreichen zu können [18, 51, 55].

1.2 Die Pulmonalvenenisolation

Bei den heute angewendeten Techniken der PVI werden nicht die arrhythmogenen Foki innerhalb der Pulmonalvenen, sondern die von Haissaguerre beschriebenen elektrischen Verbindungen „*Breakthroughs*“ [56] zwischen Pulmonalvene und Vorhof ablatiert. Es lassen sich dabei zwei verschiedene Ansätze unterscheiden. Bei der circumferellen PVI werden die Pulmonalvenenostien durch eine ununterbrochene, zirkuläre Ablationslinie vom Rest des Vorhofmyokards isoliert, während bei der segmentalen PVI mit Hilfe eines Lasso-Katheters gezielt die elektrischen Verbindungspunkte identifiziert und spezifisch ausgeschaltet werden [56, 114].



segmentale PVI



circumferelle PVI

Abb. 7: Schematische Gegenüberstellung der segmentalen und circumferellen Pulmonalvenenisolation [68]

Die publizierten Erfolgsraten der PVI bei VHF schwanken in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv und dem Beobachtungszeitraum, wobei vor allem die Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. non-paroxysmal) zumindest für eine einmalige Ablation prognostische Bedeutung hat. Patienten mit paroxysmalem VHF zeigen dabei ein deutlich besseres Ergebnis als Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF [23, 30, 108].

Beschränkt man sich auf Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, so zeigt sich eine Langzeiterfolgsquote von etwa 54% nach einmaliger Ablation, welche sich durch wiederholte Prozeduren auf 79% steigern lässt [46]. Die Beobachtung, dass ein andauernder Ablationserfolg in vielen Fällen erst durch wiederholte Prozeduren erreicht werden kann, wird auch durch viele weitere Studien belegt [33, 41, 52, 56, 110].

Vergleicht man die Erfolgsraten der segmentalen Ablation mit denen der circumferellen Ablation, so zeigen sich neben Einzelstudien auch in einer großen Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren [41, 46, 88]. Einen signifikanten Vorteil der segmentalen PVI kann nur Karch et al. [73] aufzeigen, während in einer Studie von Cheema et al. [23] die circumferelle Ablation zu einem besseren Ergebnis führt.

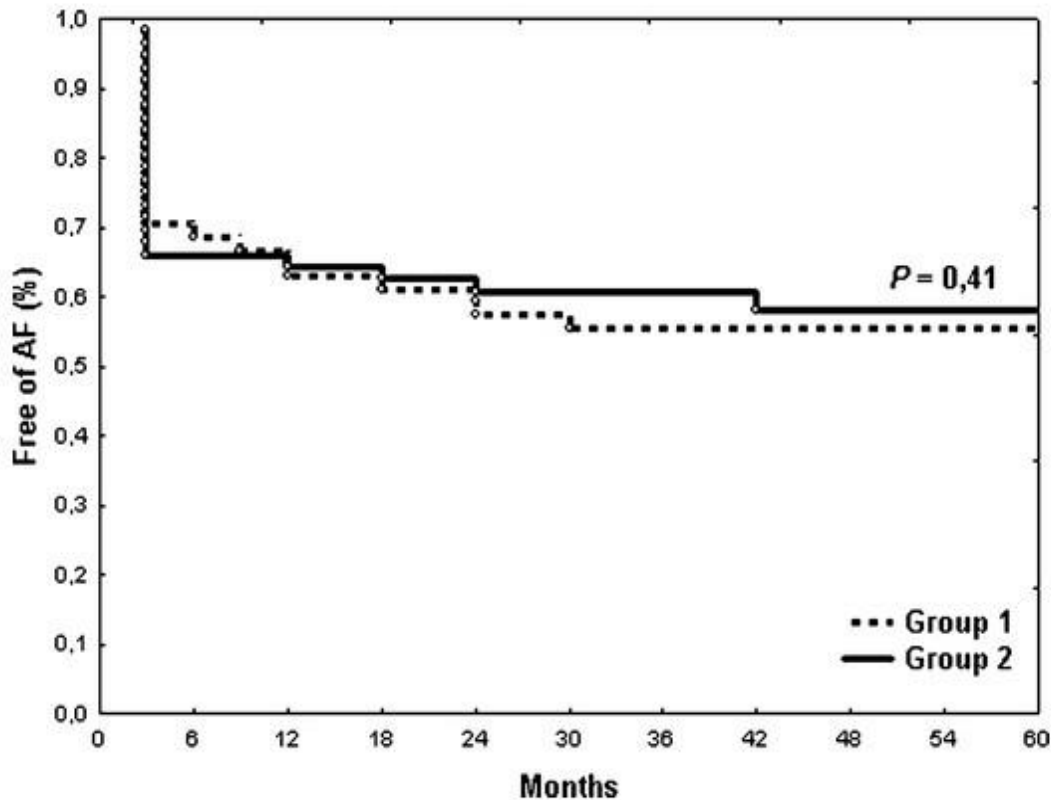


Abb. 8: Vergleich von segmentaler und circumfereller PVI nach einmaliger Ablation bei Patienten mit paroxysmalem VHF in Bezug auf Rezidivfreiheit [41]
(Gruppe 1: segmentale PVI; Gruppe 2: circumferelle PVI)

Zusammenfassend stellt die Pulmonalvenenisolation, insbesondere für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, eine erfolgversprechende Therapie dar. Dies gilt vor allem dann, wenn durch eine antiarrhythmische Medikation und ggf. zusätzliche Kardioversion(en) keine zufriedenstellende Kontrolle der Flimmerepisoden zu erreichen ist.

1.3 Prädiktoren für den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation

Neben der Art des Vorhofflimmerns, wird auch der Durchmesser bzw. das Volumen des linken Vorhofs immer wieder als Prädiktor für den Erfolg der PVI bei Vorhofflimmern genannt [12, 30]. Dies bezieht sich bei genauerer Betrachtung jedoch im Wesentlichen auf Studien mit erweiterten Ablationsverfahren, in denen neben der eigentlichen Isolation der Pulmonalvenen zusätzliche

Ablationslinien im linken Vorhof gesetzt und gegebenenfalls auch eine Isthmusablation durchgeführt wird. Ein Großteil dieser Studien beinhaltet außerdem auch Mischkollektive, das heißt, dass sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch Patienten mit persistierendem VHF berücksichtigt werden [16, 80, 87, 94, 110].

Im Gegensatz dazu können Studien, welche sich auf eine reine Pulmonalvenenisolation beschränken, den Diameter des linken Vorhofs in der Mehrheit nicht als unabhängigen Risikofaktor für ein Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation darstellen [23, 105, 107, 108, 113, 128]. Zu beachten ist dabei, dass auch hier ein Teil der genannten Studien Mischkollektive aus Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern berücksichtigt.

An dieser Stelle soll bereits erwähnt werden, dass der Diameter des linken Vorhofs als Maßstab für die tatsächliche Größe des linken Vorhofs sehr problematisch ist, da lediglich von einer geringen positiven Korrelation ($r = 0,49$) zwischen Vorhofvolumen im CT und dem echokardiographisch ermittelten Diameter auszugehen ist [59].

In Bezug auf das computertomographisch ermittelte Volumen des linken Vorhofs finden sich in der Literatur ebenfalls widersprüchliche Angaben. Während Hof et al. [60] einen positiven Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Vorhofs im CT und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach PVI nachweisen können, kann dies von Bary et al. [133] an einem Patientenkollektiv mit ausschließlich paroxysmalem VHF nicht bestätigt werden. Moon et al. [97] können in einer Studie weder das Volumen des linken Vorhofs noch das Volumen des rechten Vorhofs als Prädiktor für ein Rezidiv nach erfolgter Pulmonalvenenisolation identifizieren. Auch im Übrigen existieren aktuell keine eindeutigen Parameter, welche eine Vorhersage über die Erfolgswahrscheinlichkeit der Pulmonalvenenisolation bei VHF erlauben [12, 30].

1.4 Kardiale Computertomographie

Sowohl die amerikanischen Fachgesellschaften für Radiologie und Kardiologie als auch die „Heart Rythm Society“ (HRS) empfehlen die Durchführung eines Kardio-CTs im Vorfeld jedes elektrophysiologischen Eingriffs [18, 57]. Gründe hierfür sind vor allem die Möglichkeit zur präzisen Darstellung der individuellen Vorhof –/ und Pulmonalvenenanatomie, sowie die exakte Darstellung der Katheterposition bei Integration der CT-Daten in das Mapping-System, was sehr genaues Arbeiten und eine an die individuelle Anatomie angepasste Ablation erlaubt [35, 78, 127, 135].

Da sowohl das Volumen des Vorhofs als auch die Größe der Pulmonalvenenostien im Verlauf eines Herzzyklus Schwankungen unterliegen, ist es wichtig, die Computertomographie EKG-getriggert

und die Vermessung in der jeweils gleichen Phase durchzuführen, um vergleichbare Werte für das Volumen des linken Vorhofs sowie die Fläche der Pulmonalvenenostien zu erhalten [28].

Am Beispiel einer Koronar-CT-Angiographie kann bereits gezeigt werden, dass sich das Volumen des linken Vorhofs zuverlässig und automatisiert mit Hilfe von CT-Daten ermitteln lässt [13, 103]. Auch die Vermessung der Pulmonalvenenostien anhand von CT-Daten ist bereits erfolgreich etabliert [28, 77, 96].

1.5 Fragestellung

Es ist bekannt, dass ein vergrößerter linker Vorhof sowohl die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern erhöht als auch zur Chronifizierung beiträgt (vgl. 1.1.4 „Pathophysiologie“). In wie weit sich die Größe des linken Vorhofs auf den Erfolg einer PVI auswirkt, ist aktuell nicht eindeutig geklärt. Die wesentlichen Probleme in der Interpretation der vorhandenen Forschungsarbeiten bestehen dabei in den unterschiedlichen verwendeten Isolationsverfahren sowie der häufig nicht durchgeführten Trennung von Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Aufgrund dessen gestaltet sich insbesondere eine Aussage über den Stellenwert der Vorhofvolumina bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als schwierig. Diese Lücke der aktuellen Forschungserkenntnisse gilt es zu schließen.

Aus diesem Grund soll die vorliegende Studie die Frage nach dem **Einfluss der Vorhofvolumina** auf den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern aufgreifen.

Aufgrund der beschriebenen Problematik bezüglich der Verwertbarkeit des Diameters als Maß für die Größe des Vorhofs (vgl. „1.3 Prädiktoren für den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation“) soll in dieser Arbeit nicht der Diameter, sondern das tatsächliche, mittels CT – Daten errechnete, Volumen des Vorhofs berücksichtigt werden.

Eine der Hauptursachen für ein Rezidiv nach erfolgter PVI stellt die Rekonnektion von im Rahmen der PVI isolierten Venen dar [21, 33, 48, 93, 111]. Aufgrund der Hypothese, dass flächenmäßig größere Pulmonalvenenostien Platz für eine erhöhte Anzahl von elektrischen Verbindungen bieten und damit auch das Risiko einer primär unvollständigen Isolation oder elektrischen Rekonnektion erhöhen, soll in dieser Arbeit auch der **Einfluss der Pulmonalvenenostienflächen** auf das Rezidivrisiko nach PVI untersucht werden.

2 Methodik

2.1 Aufbau der Studie

Für die vorliegende Studie werden 214 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, welche sich im Zeitraum von Oktober 2006 bis November 2009 einer Pulmonalvenenisolation im Deutschen Herzzentrum München unterzogen, berücksichtigt.

Aus den Daten des im Rahmen der Vorbereitung der Ablation durchgeführten Kontrastmittel-CT des Herzens werden zunächst die Volumina der Vorhöfe sowie die Fläche der Pulmonalvenenostien ermittelt. Diese Daten werden dann mit dem Ergebnis der Ablation verglichen. Als Rezidiv wird dabei das Auftreten einer atrialen Rhythmusstörung ab acht Wochen nach der Pulmonalvenenisolation bzw. die Persistenz von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, mit einer Länge von über 30 Sekunden, über die achte Woche nach der PVI hinaus definiert.

Alle Untersuchungen und Maßnahmen finden im Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München statt.

2.2 Patientenkollektiv

Alle Patienten befinden wegen symptomatischem und im EKG gesichertem, paroxysmalem VHF in Behandlung im Deutschen Herzzentrum München.

Die Auswahl der geeigneten Patienten erfolgt anhand folgender Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien

- Patienten mit paroxysmalem, Medikamenten-refraktären und symptomatischem Vorhofflimmern, die sich zur Erstablation vorstellten

Ausschlusskriterien

- Vorherige PVI oder links-atriale Ablation
- zusätzliche Ablationsverfahren (CFAE-Ablation, Ablation von Makro-/ oder Mikroentrys)

2.3 Anamnese

Im Rahmen einer Voruntersuchung werden neben den allgemeinen Patientendaten wie Alter, Größe und Gewicht weitere, das Vorhofflimmern beeinflussende Faktoren erfasst. Dazu gehören im Einzelnen:

- **Anamnese:**
 - o Art des Vorhofflimmerns
 - o Zeitpunkt der Erstdiagnose
 - o Dauer der VHF-Episoden
 - o Frequenz der VHF-Episoden
 - o Symptome während der einzelnen Flimmerepisoden

- **aktuelle Medikation:**
 - o Beta-Blocker
 - o Calcium Antagonisten

- **Vorerkrankungen:**
 - o KHK
 - o Arterielle Hypertonie
 - o Diabetes mellitus Typ I/II
 - o Herzinsuffizienz

2.4 Untersuchungen

2.4.1 EKG

Mit Hilfe eines standardisierten 12 – Kanal - EKGs werden der aktuell vorherrschende Herzrhythmus und Lagetyp festgestellt. Außerdem können potentielle Rückbildungsstörungen und oder Ischämiezeichen ausgeschlossen werden.

2.4.2 Transthorakale Echokardiografie

Um den vermuteten Zusammenhang zwischen dem Diameter des linken Vorhofs und dem im CT ermittelten Volumen des linken Vorhofs überprüfen zu können, wird im Rahmen einer transthorakalen Echokardiografie der Diameter des linken Vorhofs ermittelt.

2.4.3 Labor

Um die Eignung der Patienten zur PVI zu prüfen, werden im Rahmen einer venösen Blutentnahme verschiedene Parameter (Elektrolyte, Gerinnung, Kreatinin, TSH, Blutbild) bestimmt.

2.5 Kardiale Computertomographie

2.5.1 Patientenvorbereitung

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung müssen die Patienten für das CT vorbereitet werden. Dazu gehören das Legen eines peripheren Venenverweilkatheters, die richtige Lagerung auf dem CT-Tisch sowie das Auflegen von EKG-Elektroden.

Der Venenverweilkatheter wird in einer peripheren Vene des Armes platziert. Als geeignete Punktionsstelle dient hier die Ellenbeuge oder der Handrücken. Um die korrekte intravenöse Applikation des Kontrastmittels gewährleisten zu können, werden Lage und Durchlässigkeit durch einmalige Gabe einer geringen Menge Natriumchlorid-Lösung überprüft.

Bei der Lagerung des Patienten auf dem CT-Tisch wird darauf geachtet, dass diese in Rückenlage und das Herz etwa in der Mittellinie der Gantry liegen. Hieraus resultiert eine, um einige Zentimeter nach rechts versetzte Lagerung der Patienten.

Um Bildstörungen zu vermeiden, werden die EKG-Elektroden nicht im gescannten Bereich angebracht und halten einen gewissen Abstand zum Scangebiet ein.

Im Rahmen eines letzten kurzen Gesprächs über den Ablauf der Untersuchung werden die Patienten noch einmal auf ein mögliches Wärmegefühl bei der Kontrastmittel-Applikation aufmerksam gemacht.

2.5.2 Prämedikation

Besteht zu Beginn der Untersuchung ein Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von > 65 Schlägen pro Minute oder eine Sinusarrhythmie mit einer Frequenz von > 60 Schlägen pro Minute, so wird nach Ausschluss von Kontraindikationen zunächst Metoprolol intravenös verabreicht und im Anschluss nach Herzfrequenz titriert. Im Anschluss werden Herzfrequenz und Blutdruck alle 5 Minuten kontrolliert.

2.5.3 Ablauf der Computertomographie-Untersuchung

Alle Aufnahmen werden in Atemanhaltetechnik durchgeführt.

Um Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten, erfolgt die eigentliche CT-Aufnahme dabei EKG-getriggert in der ventrikulären Enddiastole.

Zu Beginn der Untersuchung wird über den peripheren Venenzugang ein jodhaltiges Kontrastmittel appliziert. Nach ausreichender Kontrastierung der Gefäße erfolgt dann der Start des CT Protokolls. Durch 3D-Rekonstruktion können der Aufbau des linken Vorhofs inklusive der Anzahl der Pulmonalvenen beurteilt werden.

2.6 Pulmonalvenenisolation

2.6.1 Patientenvorbereitung

Bereits am Vortag der PVI wird die späteren Punktionsstellen in den Leisten rasiert.

Ab Mitternacht des Vortages der PVI dürfen die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

Unter Analgosedierung erfolgt anschließend die eigentliche Isolation der Pulmonalvenen.

2.6.2 Ablauf

Als Zugang zum Gefäßsystem dienen jeweils die Femoralgefäße, über welche Mapping- und Ablationskatheter ins Gefäßsystem eingebracht werden. Nach Platzierung eines Mapping-Katheters im Koronar-Sinus und Lagekontrolle wird die Fossa Ovalis transeptal punktiert und der Katheter in den linken Vorhof eingebracht.

Hier erfolgt dann zu Dokumentationszwecken zunächst die Darstellung der Pulmonalvenen mittels PV-Angiographie und anschließend die Rekonstruktion der linksatrialen-/ sowie der Pulmonalvenenanatomie mittels 3D-Mapping.

Im Folgenden werden dann alle vorhandenen Pulmonalvenen isoliert. Ziel ist jeweils die vollständige Isolation des Ostiums vom Myokard des Vorhofs.

Nach erfolgter PVI wird erneut eine Angiographie der Pulmonalvenen durchgeführt. Eine Stenose von 50% oder mehr wird dabei als relevante PV-Stenose gewertet.

2.7 Nachsorgeuntersuchungen

Die regulären Nachsorgeuntersuchungen nach PVI finden in der Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München statt. Die ersten planmäßigen Nachsorgeuntersuchungen sind dabei nach drei und sechs Monaten vorgesehen. Patienten, welche auch nach mehrfacher Kontaktierung nicht zu mindestens einer Nachsorgeuntersuchungen nach Ablauf von mindestens acht Wochen nach der PVI erscheinen, werden nicht berücksichtigt.

Bei akuten Beschwerden sollen die Patienten auch unabhängig von diesen Zeitpunkten in der Ambulanz vorstellig werden. Findet eine solche Konsultation im Bereich einiger Tage um einen geplanten Nachsorgetermin statt, wird dieser hierdurch ersetzt. Andernfalls werden die geplanten Nachsorgeuntersuchungen durch zusätzliche Vorstellungen seitens der Patienten nicht beeinflusst. Unabhängig davon findet im Rahmen aller Konsultationen die Aufzeichnung eines Sieben-Tage-Langzeit-EKGs statt, um potentiell vorhandene paroxysmale Rhythmusstörungen zu entdecken.

Bei allen Nachsorgeuntersuchungen wird eine gezielte Anamnese mit besonderer Berücksichtigung von möglichen Symptomen und Anzeichen eines Rezidivs einer Rhythmusstörung erhoben. Außerdem werden die Patienten nach aktuellen Beschwerden und gezielt nach möglichen Symptomen und Anzeichen für ein Rezidiv einer Rhythmusstörung befragt. Besonderer Wert wird dabei auf den möglichst exakten Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik gelegt.

2.8 Auswertung

Die Auswertung der CT-Bilder und Nachsorgegedaten erfolgt zeitlich getrennt voneinander, damit bekannte Nachsorgeergebnisse nicht die Ausmessung der CT-Bilder beeinflussen können. Die Vermessung der CT-Bilder geschieht dabei vor Abschluss und Auswertung der Nachsorgegedaten.

2.8.1 Auswertung der Computertomographie-Daten

Die Vermessung der Vorhofvolumina erfolgt primär automatisiert durch das Programm „*Cardiac Functional Analysis Prototype*“ von Siemens in der Version „*_main_206*“ vom 05. Juli 2010. Das genannte Programm dient hier als Prototyp zur Vorhofvermessung.

Dabei werden die vom Programm eingezeichneten Grenzlinien in allen transversalen Schichten manuell überprüft und ggf. korrigiert. Nach erfolgter Korrektur der eingezeichneten Grenzen geschieht die Neuberechnung der entsprechenden Volumina wiederum automatisiert.

Für die Ausmessung der PV-Ostien müssen zunächst die Pulmonalvenen identifiziert und zugeordnet werden. Dazu wird zunächst eine „Transversalebene“ in Höhe des linken Vorhofs eingestellt.



Bild 1: Übersicht

Auf diese Weise lassen sich linke und rechte Pulmonalvenen unterscheiden. Zur Differenzierung der oberen und unteren Pulmonalvenen werden alle transversalen Schichten, von kranial beginnend, nach Abgängen aus dem linken Vorhof abgesucht. Diese Methode erlaubt die Benennung der Pulmonalvenen als obere, ggf. mittlere und untere PV der entsprechenden Seite.

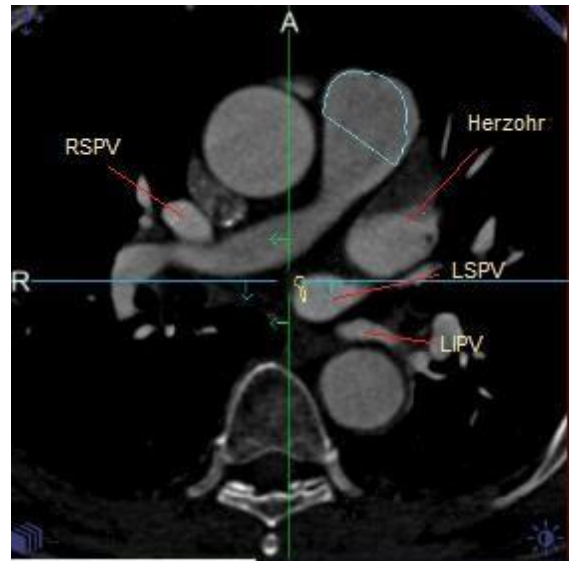


Bild 2 und 3: Identifizieren der Pulmonalvenen

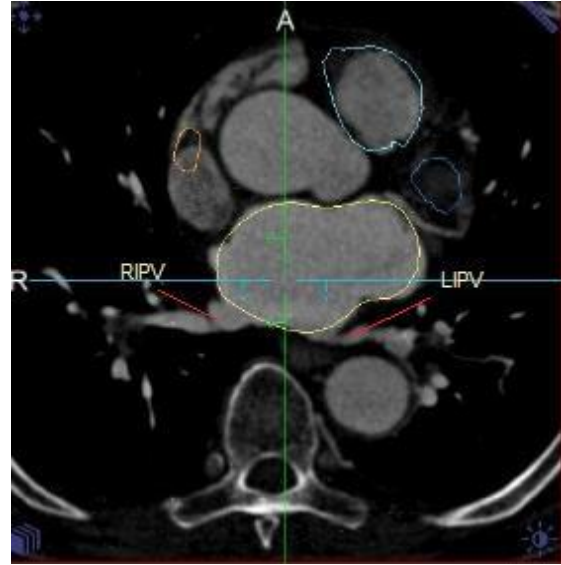
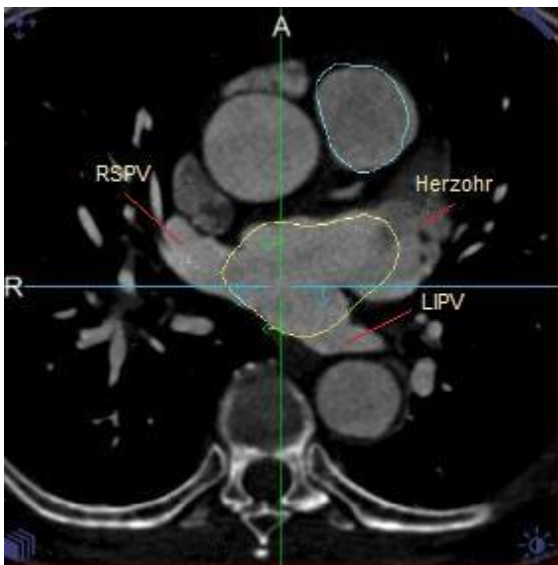


Bild 4 und 5: Identifizieren der Pulmonalvenen

Existiert ein- oder beidseitig nur eine Pulmonalvene, so wird das entsprechende Ostium als „Common Ostium“ bezeichnet und gesondert bewertet. Bei 3 Pulmonalvenen auf einer Seite werden diese als obere, mittlere und untere PV definiert.

Um eine Unterscheidung von PV und Herzohr zu ermöglichen, werden die potentiellen Pulmonalvenen bis in die Peripherie verfolgt.

Nach erfolgter Identifizierung und Zuordnung der Pulmonalvenen erfolgt die Einstellung und Ausmessung der Ostienflächen wie folgt:

Das Programm erlaubt die gleichzeitige Betrachtung von drei, jeweils senkrecht aufeinander stehenden Ebenen, wobei die Lage der beiden „fehlenden“ Ebenen jeweils im Bild der gerade

betrachteten Ebene dargestellt wird und sich hier auch verschieben und drehen lässt. 1: Zunächst wird in der Transversalebene die Lage einer der beiden anderen Ebenen so verändert, dass sich diese im Bereich des Abgangs der identifizierten PV aus dem Vorhof, senkrecht zum Verlauf der PV befindet.

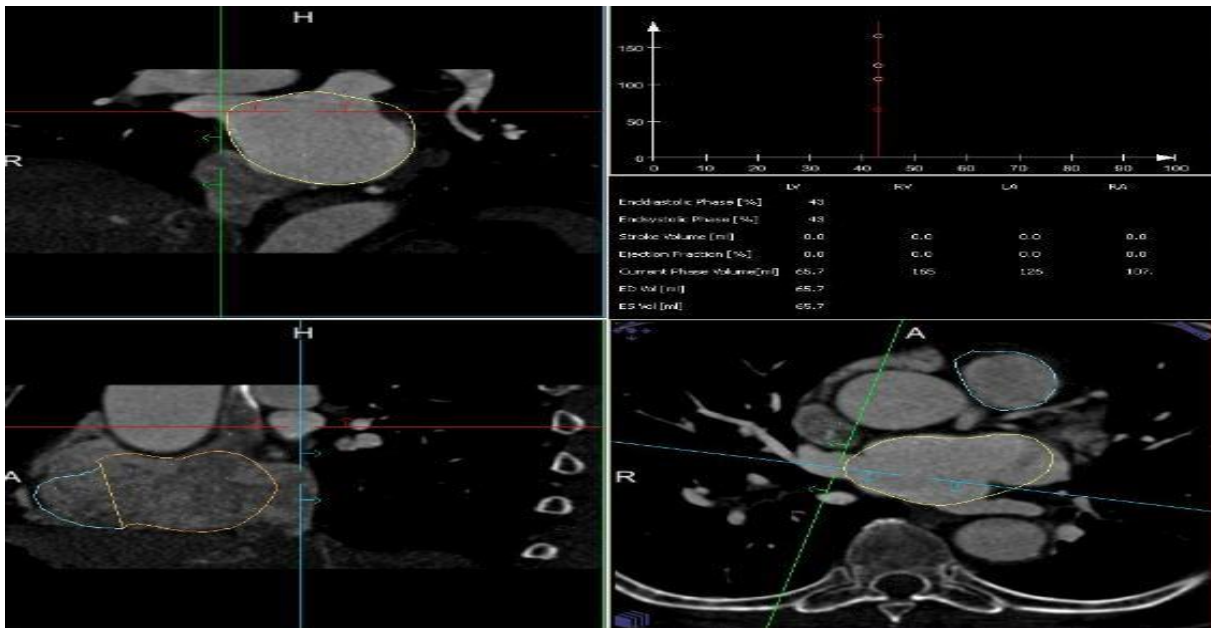


Bild 6: Einstellung des PV-Ostiums am Beispiel der RSPV, (s. grüne Ebene)

In der Ansicht der im vorherigen Schritt nicht verschobenen Ebene wird nun die gleiche Ebene wie im vorherigen Schritt erneut senkrecht zur PV eingestellt. Dadurch liegt diese nun in beiden Dimensionen parallel zum Ostium.

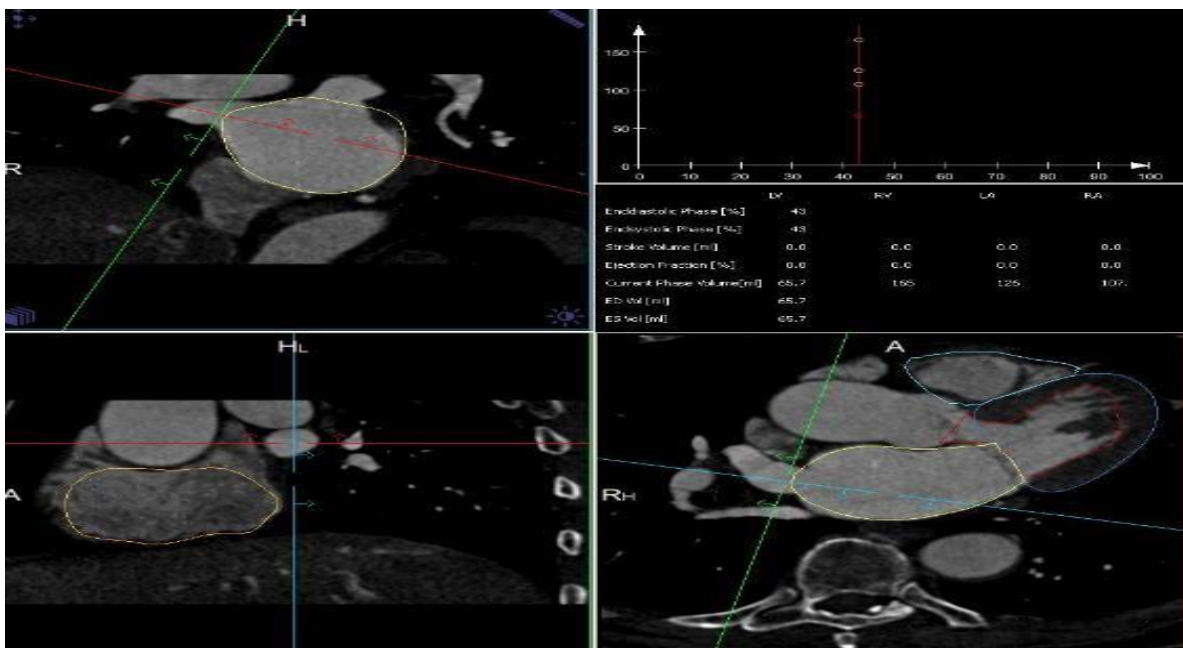


Bild 7: Einstellung des PV-Ostiums am Beispiel der RSPV, (s. grüne Ebene)

In der bisher nicht betrachteten Ansicht der in den vorherigen Schritten manipulierten Ebene lässt sich nun durch Verschieben der Ebene, das Ostium am Übergang in den Vorhof darstellen.

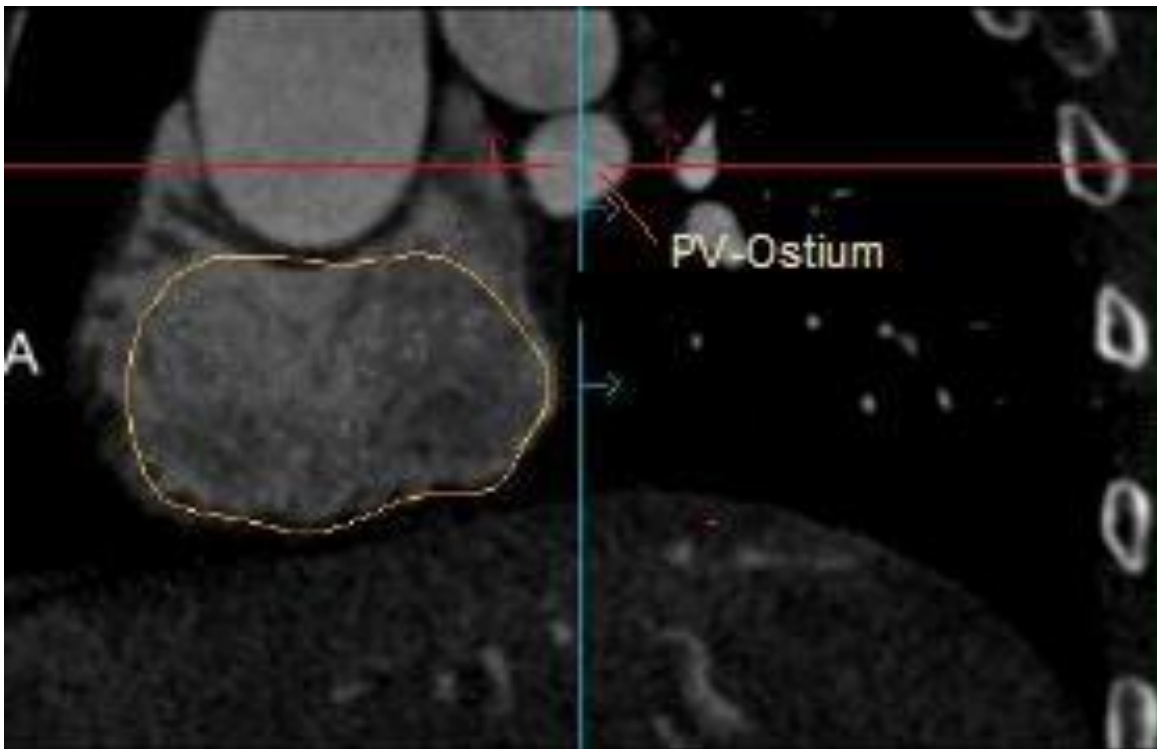


Bild 8: Letztendliche Ansicht des PV-Ostiums

Aus Richtung des Vorhofs kommend wird das Ostium dabei in der Schicht definiert, in welcher sich kein Kalibersprung zur vorangehenden, weiter im Vorhof gelegenen Schicht, mehr zeigt. Durch diese Definition ist die Lage des Ostiums zum einen reproduzierbar, womit sich Messgenauigkeit und Reliabilität verbessern. Denn im Randbereich des Vorhofs bzw. dem Übergang zur PV veränderte sich die Fläche des angeschnittenen Vorhofes/der PV in jeder Schicht sehr stark, ohne dass eine klare Abgrenzung von Vorhof und PV möglich ist.

Der Rand der kontrastierten Fläche der eingestellten PV / des Pulmonalvenenostiums wird durch einzelne Punkte markiert, welche durch das Programm automatisch verbunden wurden. Die eingeschlossene Fläche errechnet das Programm im Anschluss wiederum automatisch.

Nach Abschluss der Vermessung einer PV wird die Einstellung der Ebenen wieder zurückgesetzt und der oben beschriebene Vorgang für eine neue PV wiederholt.

2.8.2 Auswertung der Nachsorgeergebnisse

Bei der Auswertung der Nachsorgeuntersuchungen geht es vor allem darum, ob und wann es nach erfolgter PVI zu einem Rezidiv kommt. Dabei wird grundsätzlich sowohl VHF als auch Vorhofflattern als Rezidiv gewertet, sofern dies im EKG dokumentiert ist.

Aufgrund der Häufigkeit von Frührezidiven (30 - 50%), denen in ca. 30% keine weitere Flimmerepisode folgt („*delayed cure*“) [56, 70, 103, 107], werden Rhythmusstörungen innerhalb der ersten acht Wochen zunächst nicht gewertet (Blanking). Erst wenn die Rhythmusstörung über die achte Woche nach der Pulmonalvenenisolation hinaus persistiert, wird dies als Rezidiv definiert. Lässt sich im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen kein genauer Zeitpunkt des Rezidivs evaluieren, so wird als Zeitpunkt des Rezidivs ein Datum in der Mitte zwischen dem letzten sicher unauffälligen/ Rezidiv-freien Datum und dem aktuellen Datum mit Nachweis des Rezidivs gewählt. Besteht die Rhythmusstörung bereits unmittelbar nach dem Ende der PVI und hält über die achte Woche hinaus an, so wird der Zeitpunkt des Rezidivs als acht Wochen nach der PVI definiert.

Ein Rezidiv gilt dabei als gesichert, wenn es sich durch ein Ruhe- oder LZ-EKG verifizieren lässt. Es spielt dabei keine Rolle, ob die Sicherung mittels EKG im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung oder mittels eines auswärts durchgeführten EKGs geschieht. Gelingt der Nachweis mittels EKG auch im weiteren Verlauf nicht, so gilt auch die Angabe von Symptomen definitionsgemäß nicht als Rezidiv. Erfolgt im Gegensatz dazu der Nachweis einer Rhythmusstörung im weiteren Verlauf, so zählt das erste Auftreten einer typischen Symptomatik als Zeitpunkt des Rezidivs.

2.9 Statistik

Im Rahmen der Auswertung erfolgt zunächst die Analyse des Gesamtkollektivs. Dazu werden von normal verteilten Parametern Mittelwert und Standardabweichung, von nicht normal verteilten Parametern Median und IQR 25% - 75% berechnet. Die Prüfung auf Normalverteilung geschieht dabei mittels Histogramm und Normalverteilungskurve. Bei Qualitative Daten erfolgt eine prozentuale Angabe.

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses der Parameter auf das Ergebnis der PVI wird für alle quantitativen Parameter eine lineare Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei werden sowohl das Hazard-Ratio, das 95% - Konfidenzintervall und das errechnete Signifikanzniveau angegeben. Bei qualitativen Daten ersetzt der Log-Rank-Test die Cox-Regression. Berechnet werden außerdem das Signifikanzniveau sowie die Schätzwerte für die Rezidivwahrscheinlichkeit.

Anschließend erfolgt mit Hilfe der Martingale Residuen die Suche nach potenziellen Cut-OffWerten. Die Berechnung der Korrelationen geschieht mit Hilfe des Pearson-Test. Als Signifikanzniveau gilt dabei für alle Tests $\alpha = 0,05$. Sämtliche Berechnungen, Diagramme und Grafiken werden mit PASW 18 und oder Excel 95 erzeugt. Bei der Darstellung des Signifikanzniveaus werden p-Werte von $p \leq 0,05$ mit den numerischen Werten, und p-Werte von $p > 0,05$ mit „p = n.s.“ bezeichnet. Die angegebenen Zahlen sind dabei gerundet. Genauere Zahlen- und p-Werte sind den Übersichtstabellen unter „Anhang“ zu entnehmen.

3 Ergebnisse

Zur Auswertung stehen die Daten von 214 Patienten zur Verfügung, welche alle Einschlusskriterien und gleichzeitig keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Darunter befinden sich 137 (64%) Männer und 77 Frauen. Die Patienten sind im Durchschnitt 61 Jahre alt und haben einen durchschnittlichen Body-Mass-Index von 27,7 kg/m². Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Vorhofflimmerns und der PVI beträgt im Schnitt 208 Wochen.

Mit 64% leiden mehr als die Hälfte der Patienten unter einer arteriellen Hypertonie. Gleichzeitig sind jeweils 10% der Patienten an einer Herzinsuffizienz und/oder einer koronaren Herzkrankheit erkrankt. Unter einem Diabetes mellitus Typ I oder Typ II leiden 6% der untersuchten Patienten. Während 199 Patienten (93%) zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation einen Betablocker einnehmen, wird ein Calcium Antagonist von 15 Patienten (7%) eingenommen (Tabelle 1).

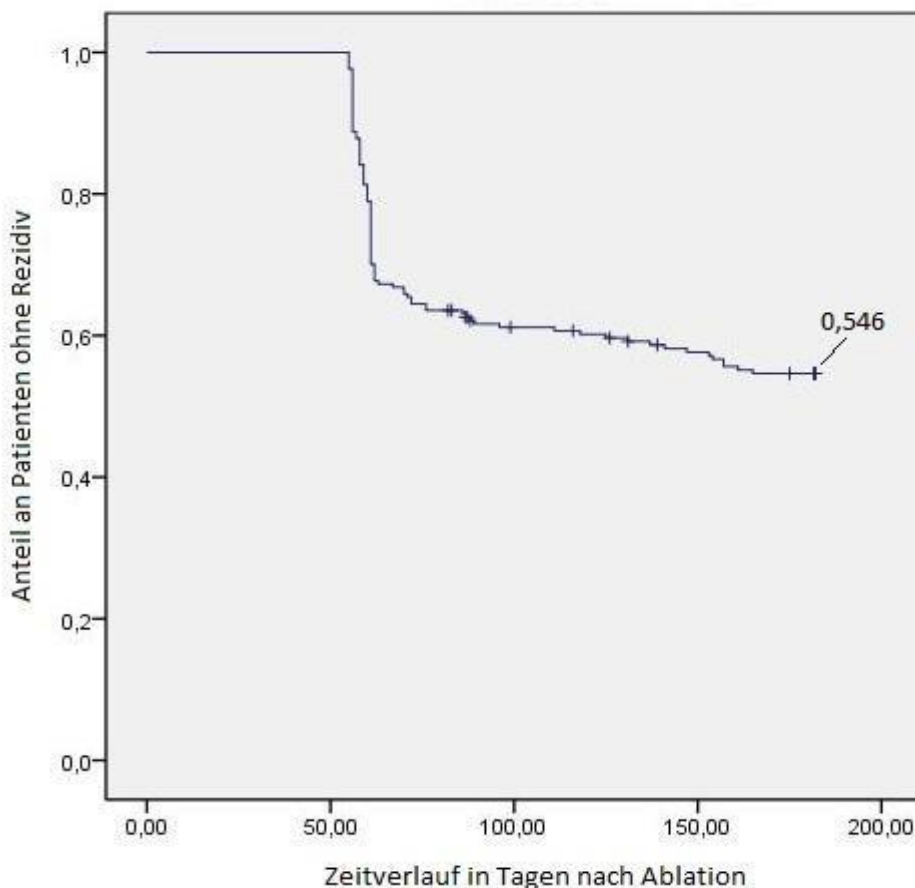
<u>Patientenzahl</u>	214		
<u>Grundparameter</u>	<u>MW ± SD</u>	<u>Median, IQR</u>	<u>Anteil in %</u>
Alter bei Ablation	61,16 ± 9,23		
Geschlecht (% männlich)			64,486 %
BMI in kg/m ²	27,65 ± 6,83		
LA-Diameter in der Echokardiographie in mm	44,17 ± 6,39		
Dauer seit ED in Wochen		208; 56 – 460	
Dauer der Episoden in Stunden		6; 3 – 20	
Anzahl der Episoden pro Monat		4; 2 - 15	
<u>Vorerkrankungen</u>			
Arterielle Hypertonie in %			64,486 %
Herzinsuffizienz in %			10,280 %
Dianbetes mellitus Typ I/II in %			6,075 %
KHK in %			10,280 %
<u>Medikation</u>			
Betablocker in %			92,991 %
Calcium Antagonisten in %			7,477 %

Tabelle 1: Übersicht über das Gesamtkollektiv

Im Folgenden soll zunächst der Gesamterfolg der Pulmonalvenenisolation beschrieben werden, bevor dieser dann in Abhängigkeit von den Grundparametern betrachtet wird.

Erst danach soll dann auf die CT-Parameter eingegangen werden.

3.1 Erfolg der Pulmonalvenenisolation



Kaplan-Meier-Kurve 1: Anteil der Patienten ohne Rezidiv im Zeitverlauf

Bezüglich des Gesamterfolges ergibt sich eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 54,6% für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Ablation.

3.2 Grundparameter

3.2.1 Geschlechterverteilung

64% der Patienten im Gesamtkollektiv sind Männer.

Für Frauen ergibt sich eine geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit von 40%, während es bei

Männern mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von 48% zu einem Rezidiv kommt. Der LogRank-Test kann hier keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($p = \text{n.s.}$).

3.2.2 Alter der Patienten

Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv liegt bei 61 ± 9 Jahren. Für das Alter zum Zeitpunkt der PVI errechnet sich mittels Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 0,992 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,970 – 1,014 ($p = \text{n.s.}$).

3.2.3 Body-Mass-Index der Patienten

Aus Größe und Gewicht errechnet sich ein durchschnittlicher BMI von $27,7 \pm 6,8$ kg/m² im Gesamtkollektiv.

In der Cox-Regressionsanalyse ergibt sich ein Hazard-Ratio von 0,991 mit KI95%: 0,954 – 1,030 ($p = \text{n.s.}$).

3.2.4 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Pulmonalvenenisolation

Der Median des Zeitraums zwischen der Erstdiagnose von VHF und dem Zeitpunkt der PVI beträgt im Gesamtkollektiv 208 Wochen (IQR = 56 - 460 Wochen). Für den Zeitraum zwischen ED und PVI in Wochen ergibt sich in der Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 1,000 (KI95%: 0,999 – 1,001) ($p = \text{n.s.}$).

3.2.5 Frequenz und Dauer der Flimmerepisoden

Frequenz und Dauer der einzelnen Episoden lassen sich bei vielen Patienten nicht immer zuverlässig evaluieren. Diese Patienten werden bei der Auswertung der beiden Parameter nicht berücksichtigt, sodass die Fallzahlen im Gesamtkollektiv auf $n = 151$ (Dauer der Episoden) und $n = 154$ (Anzahl der Episoden) beschränkt bleiben.

Der Median der von den Patienten angegebenen Frequenz der Flimmerepisoden liegt bei vier (IQR: 2 - 15) Episoden von Vorhofflimmern pro Monat mit einer Dauer von 6 (IQR: 3 - 20) Stunden. Bezüglich Frequenz und Dauer der Episoden ergeben sich Hazard-Ratios von 1,002 (Dauer der Episoden) bzw. 0,998 (Anzahl der Episoden im Monat) (KI95%: 0,993 – 1,011 (Dauer); 0,986 – 1,011 (Anzahl)). In beiden Fällen lässt sich keine Signifikanz nachweisen ($p = \text{n.s.}$).

3.2.6 Vorerkrankungen

Arterielle Hypertonie

64% aller berücksichtigten Patienten leiden unter einer arteriellen Hypertonie. Für den Parameter arterielle Hypertonie ergeben sich geschätzte Wahrscheinlichkeiten von 41% (Patienten ohne Hypertonie) bzw. 48% (Patienten mit Hypertonie) für das Eintreten eines Rezidivs ($p = \text{n.s.}$).

Herzinsuffizienz

Von einer Herzinsuffizienz sind ca. 10% aller Patienten betroffen.

Patienten mit einer Herzinsuffizienz erleiden dabei mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von 46% ein Rezidiv, während sich für Patienten ohne Herzinsuffizienz eine geschätzte Wahrscheinlichkeit von 45% ergibt ($p = \text{n.s.}$).

Diabetes mellitus Typ I/II

6% aller Patienten im Gesamtkollektiv sind zum Zeitpunkt der PVI an Diabetes mellitus Typ I/II erkrankt. Dabei kommt es bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I/II in der Vorgeschichte mit einer Wahrscheinlichkeit von 40% zu einem Rezidiv. Sind die Patienten nicht an Diabetes mellitus Typ I/II erkrankt, beträgt die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs 46% ($p = \text{n.s.}$).

Koronare Herzkrankheit

10% aller berücksichtigten Patienten weisen eine diagnostizierte KHK auf. Dabei haben Patienten mit KHK eine geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit von 27%, Patienten ohne KHK dagegen eine geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit von 47% ($p = \text{n.s.}$).

3.2.7 Medikation zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation

Betablocker

Zum Zeitpunkt der PVI nehmen 93% aller untersuchten Patienten einen Betablocker ein. Ein signifikanter Unterschied in den geschätzten Rezidivwahrscheinlichkeiten lässt sich zwischen Patienten mit und ohne Einnahme eines Betablockers nicht nachweisen. (geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten mit Betablocker: 45%; geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten ohne Betablocker: 47%; $p = \text{n.s.}$).

Calcium Antagonisten

Calcium Antagonisten werden zum Zeitpunkt der PVI von 7% aller Patienten eingenommen. Dabei erleiden Patienten, welche einen Calcium Antagonisten einnehmen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 56% ein Rezidiv, während Patienten, die keinen Calcium Antagonisten einnehmen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 44% ein Rezidiv erleiden ($p = n.s.$).

3.3 Diameter des linken Vorhofs

Der echokardiographisch ermittelte Diameter des linken Vorhofs beträgt im Gesamtkollektiv 44 ± 6 mm. In der Cox-Regressionsanalyse errechnet sich ein Hazard-Ratio von 1,014 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,984 – 1,046 ($p = n.s.$).

Zusammen gefasst zeigt sich für keinen der bisher genannten Parameter ein signifikanter Zusammenhang mit dem Ergebnis der Pulmonalvenenisolation.

Cox-Regressionsanalyse

	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>KI95%</u>	<u>P-Wert</u>
<u>Grundparameter</u>			
Alter bei Ablation	0,992	0,970 – 1,014	0,460
BMI in kg/m ²	0,991	0,954 – 1,030	0,646
LA-Diameter in mm	1,014	0,984 – 1,046	0,368
Dauer seit ED in Wochen	1,000	0,999 – 1,001	0,945
Dauer der Episoden in Stunden	1,002	0,993 – 1,011	0,689
Episoden/Monat	0,998	0,986 – 1,011	0,781

Tabelle 2: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der Grundparameter

Log-Rank-Test

	<u>Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit falls Parameter zutrifft</u>	<u>Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit falls Parameter nicht zutrifft</u>	<u>P-Wert</u>
<u>Grundparameter</u>			
Männliches Geschlecht	0,483	0,400	0,214
<u>CT-Parameter</u>			
RA-Volumen > 110 cm ³	0,591	0,408	0,011
<u>Vorerkrankungen</u>			
Arterielle Hypertonie	0,477	0,412	0,411
Herzinsuffizienz	0,458	0,453	0,995
Diabetes mellitus Typ I/II	0,402	0,459	0,524
KHK	0,273	0,475	0,099
<u>Medikation</u>			
Betablocker	0,452	0,467	0,987

Tabelle 3: Ergebnisse des Log-Rank-Test in Bezug auf die Grundparameter

3.4 Computertomographie-Parameter

Als erstes werden die Ergebnisse der Vermessung der Vorhofvolumina angegeben, bevor im weiteren Verlauf auf die einzelnen Pulmonalvenenostien eingegangen wird. Abschließend finden sich Ergebnisse der multivariaten Analysen, sowie einiger Korrelationsanalysen.

3.4.1 Volumen des linken Vorhofs

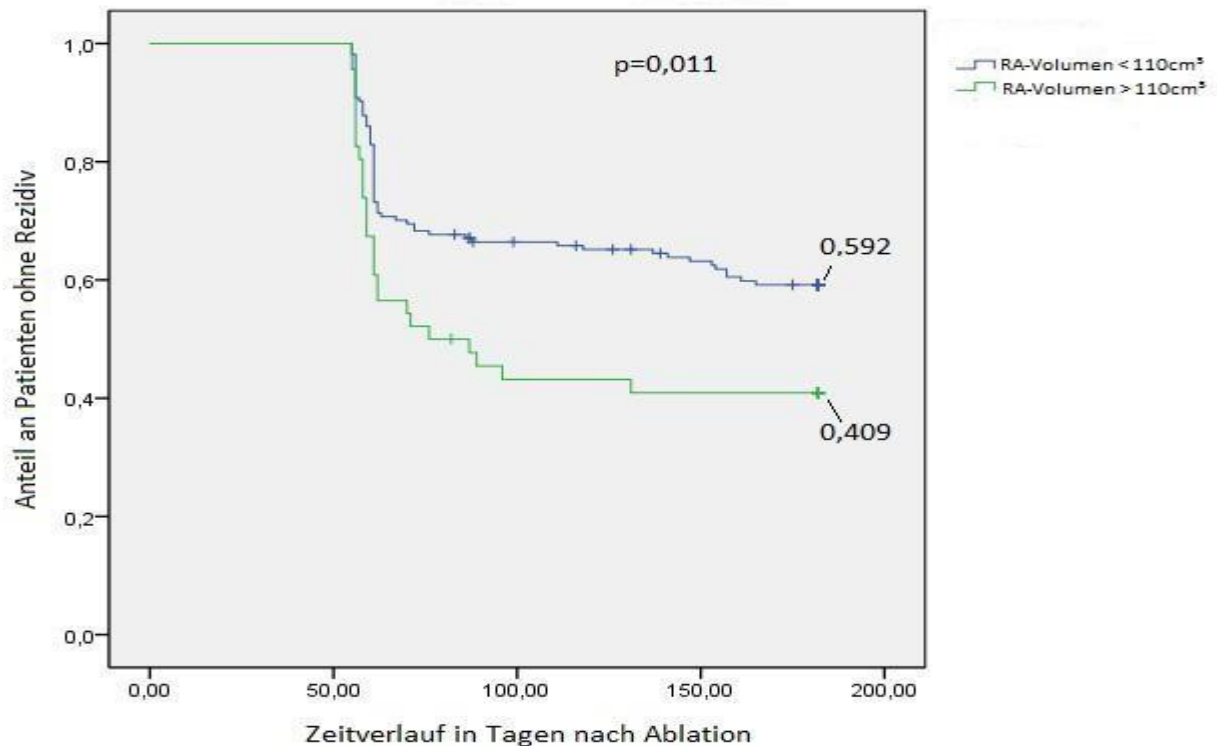
Das im CT errechnete Volumen des linken Vorhofs zeigt im Gesamtkollektiv einen Mittelwert von 92 ± 24 cm³. Hier ergibt die Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 1,001 (KI95%: 0,993 – 1,009; p = n.s.).

3.4.2 Volumen des rechten Vorhofs

Es ergibt sich ein mittleres Volumen von 91 ± 25 cm³ im Gesamtkollektiv.

Die Cox-Regression ergibt für das Volumen des rechten Vorhofs im CT ein Hazard-Ratio von 1,006 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,998 – 1,014 (p = n.s.).

Definiert man (auf Basis der Martingale-Residuen) einen Grenzwert von 110 cm³, so zeigt sich beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit einem Volumen des rechten Vorhofs von ≥ 110 cm³ und Patienten mit einem Volumen des rechten Vorhof von < 110 cm³ ein Unterschied von 59% vs. 41% bezüglich der geschätzten Rezidivwahrscheinlichkeit (p = 0,011) (vgl. Kaplan-Meier-Kurve 2).



Kaplan-Meier-Kurve 2: Anteil der Patienten ohne Rezidiv im Zeitverlauf für Patienten mit einem Vorhofvolumen $\geq 110 \text{ cm}^3$ bzw. $< 110 \text{ cm}^3$

3.4.3 Fläche des Ostiums der linken oberen Pulmonalvene

Durchschnittlich ergibt die Ausmessung der Fläche des linken PV-Ostiums im Gesamtkollektiv einen Wert von $231 \pm 75 \text{ mm}^2$.

Bezüglich dieses Parameters errechnet sich in der Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 1,001 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,999 – 1,004 ($p = \text{n.s.}$).

3.4.4 Fläche des Ostiums der linken unteren Pulmonalvene

Der Mittelwert der Fläche des Ostiums der linken unteren Pulmonalvene beträgt im Gesamtkollektiv $172 \pm 82 \text{ mm}^2$.

Das Hazard-Ratio für die Fläche der LIPV errechnet sich in der Cox-Regression mit 1,002 (KI95%: 1,000 – 1,004 ($p = \text{n.s.}$)).

3.4.5 Fläche des Ostiums der rechten oberen Pulmonalvene

Die einzelnen Werte aller Patienten ergeben für das Ostium der RSPV eine durchschnittliche Fläche von $264 \pm 75 \text{ mm}^2$. Bezüglich der Fläche des Ostiums der RSPV errechnet sich in der Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 1,004 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,002 – 1,007 ($p = 0,001$).

3.4.6 Fläche des Ostiums der rechten unteren Pulmonalvene

Bei der Ausmessung des rechten unteren Pulmonalvenenostiums ergibt sich im Gesamtkollektiv durchschnittlich eine Fläche von $246 \pm 82 \text{ mm}^2$. In der Cox-Regressionsanalyse errechnet sich für die Fläche der RIPV ein Hazard-Ratio von 1,002 (KI95%: 0,999 – 1,004; $p = \text{n.s.}$).

3.4.7 Summe der Vorhofvolumina

Addiert man die Volumina von rechtem und linkem Vorhof errechnet sich im Schnitt ein Gesamtvolumen von $183 \pm 43 \text{ cm}^3$. Für die Summe der Volumina von linkem und rechtem Vorhof zeigt sich ein Hazard-Ratio von 1,003 mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,998 und 1,007 ($p = \text{n.s.}$).

3.4.8 Summe der Flächen aller Pulmonalvenenostien

In die Berechnung der Gesamtsumme aller PV-Ostienflächen fließen alle Pulmonalvenenostien ein, unabhängig davon, wie viele Pulmonalvenen in den Vorhof einmünden. Auf diese Weise errechnet sich für alle Patienten ein Mittelwert von $910 \pm 218 \text{ mm}^2$.

Die Cox-Regression ergibt für die Summe der Flächen aller Pulmonalvenenostien ein Hazard-Ratio von 1,001 mit KI95%: $> 1,000 - 1,002$ ($p = 0,030$).

Ein signifikanter Cut-Off-Wert kann bezüglich dieses Parameters nicht definiert werden.

<u>CT-Parameter</u>	<u>MW \pm SD</u>	<u>Median; IQR</u>
LA-Volumen in cm^3	$91,75 \pm 23,80$	
RA-Volumen in cm^3	$91,29 \pm 24,87$	
LSPV in mm^2	$230,65 \pm 74,99$	
LMPV (n = 1)		
LIPV in mm^2	$172,00 \pm 82,26$	
RSPV in mm^2	$263,73 \pm 74,63$	
RMPV in mm^2 (n = 13)		76; 61 – 105
RIPV in mm^2	$245,73 \pm 82,26$	
Common Ostium links in mm^2 (n = 23)		356; 273 – 395
Common Ostium rechts in mm^2 (n = 1)		
Summe LA + RA in cm^3	$182,82 \pm 42,84$	
Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm^2	$909,98 \pm 217,88$	

Tabelle 4: Computertomographie-Parameter

Cox-Regressionsanalyse

<u>CT-Parameter</u>	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>KI95%</u>	<u>P-Wert</u>
LA-Volumen in cm ³	1,001	0,993 – 1,009	0,813
RA-Volumen in cm ³	1,006	0,998 – 1,014	0,151
LSPV in mm ²	1,001	0,999 – 1,004	0,354
LIPV in mm ²	1,002	1,000 – 1,004	0,096
LMPV (n = 1)			
RSPV in mm ²	1,004	1,002 – 1,007	0,001
RIPV in mm ²	1,002	0,999 – 1,004	0,256
RMPV in mm ² (n = 13)	1,003	0,989 – 1,016	0,703
Common Ostium links in mm ²	0,999	0,991 – 1,006	0,736
Common Ostium rechts in mm (n = 1)			
Summe LA + RA in cm ³	1,003	0,998 – 1,007	0,296
Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm ²	1,001	1,000 – 1,002	0,029

Tabelle 5: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der CT-Parameter

3.5 Subgruppen

3.5.1 Linke mittlere Pulmonalvene

Da nur ein Patient eine linke mittlere Pulmonalvene aufweist, ist eine statistische Auswertung diesbezüglich nicht möglich.

3.5.2 Rechte mittlere Pulmonalvene

Lediglich bei 13 Patienten (Median: 76 mm² IQR: 61 mm² - 105 mm²) lässt sich eine rechte mittlere Pulmonalvene im CT feststellen.

Mittels Cox-Regressionsanalyse errechnet sich ein Hazard-Ratio von 1,003 (KI95%: 0,989 – 1,016; p = n.s.) für das Volumen der rechten mittleren Pulmonalvene.

3.5.3 Gemeinsames Ostium links

Insgesamt findet sich bei 23 Patienten auf der linken Seite ein einzelnes gemeinsames Ostium mit einer medianen Fläche von 356 mm² (IQR: 273 mm² – 395 mm²).

Das Hazard-Ratio errechnet sich in der Cox-Regressionsanalyse mit einem Wert von 0,999 mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,991 und 1,006 (p = n.s.).

3.5.4 Gemeinsames Ostium rechts

Die statistische Auswertung von Unterschieden in der Fläche eines gemeinsamen Ostiums auf der rechten Seite erübrigt sich, da nur ein Patient zur Verfügung steht.

Bezüglich der untersuchten CT-Parameter zeigt sich nur für die Fläche des Ostiums der RSPV, sowie für die Gesamtfläche aller Pulmonalvenenostien ein signifikanter Zusammenhang mit dem Erfolg der Pulmonalvenenisolation.

3.6 Multivariate Cox-Regression

Lässt man die Ostienflächen der beiden linken und der beiden rechten Pulmonalvenen (jeweils obere und untere Pulmonalvene) als Parameter in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse einfließen, so ergibt sich für die Ostienfläche der RSPV ein Hazard-Ratio von 1,003 (KI95%: 1,000 – 1,006; $p = 0,038$) (vgl. Ergebnisse im Anhang).

An dieser Stelle wurde die multivariate Analyse auf die vier oben genannten Pulmonalvenenostien beschränkt, da für die multivariate Analyse nur Fälle berücksichtigt werden, die für alle getesteten Parameter einen Wert aufweisen. Die Hinzunahme weiterer Parameter würde aus diesem Grund zu einer geringen Fallzahl führen, so dass eine Analyse nicht sinnvoll erscheint.

3.7 Korrelationen

3.7.1 Korrelation von Diameter und Volumen des linken Vorhofs

Zwischen dem im CT gemessenen Volumen des linken Vorhofs und dem echokardiographisch ermittelten LA-Diameter ergibt sich eine signifikante positive Korrelation von $r = 0,406$ (Pearson) mit $p < 0,001$.

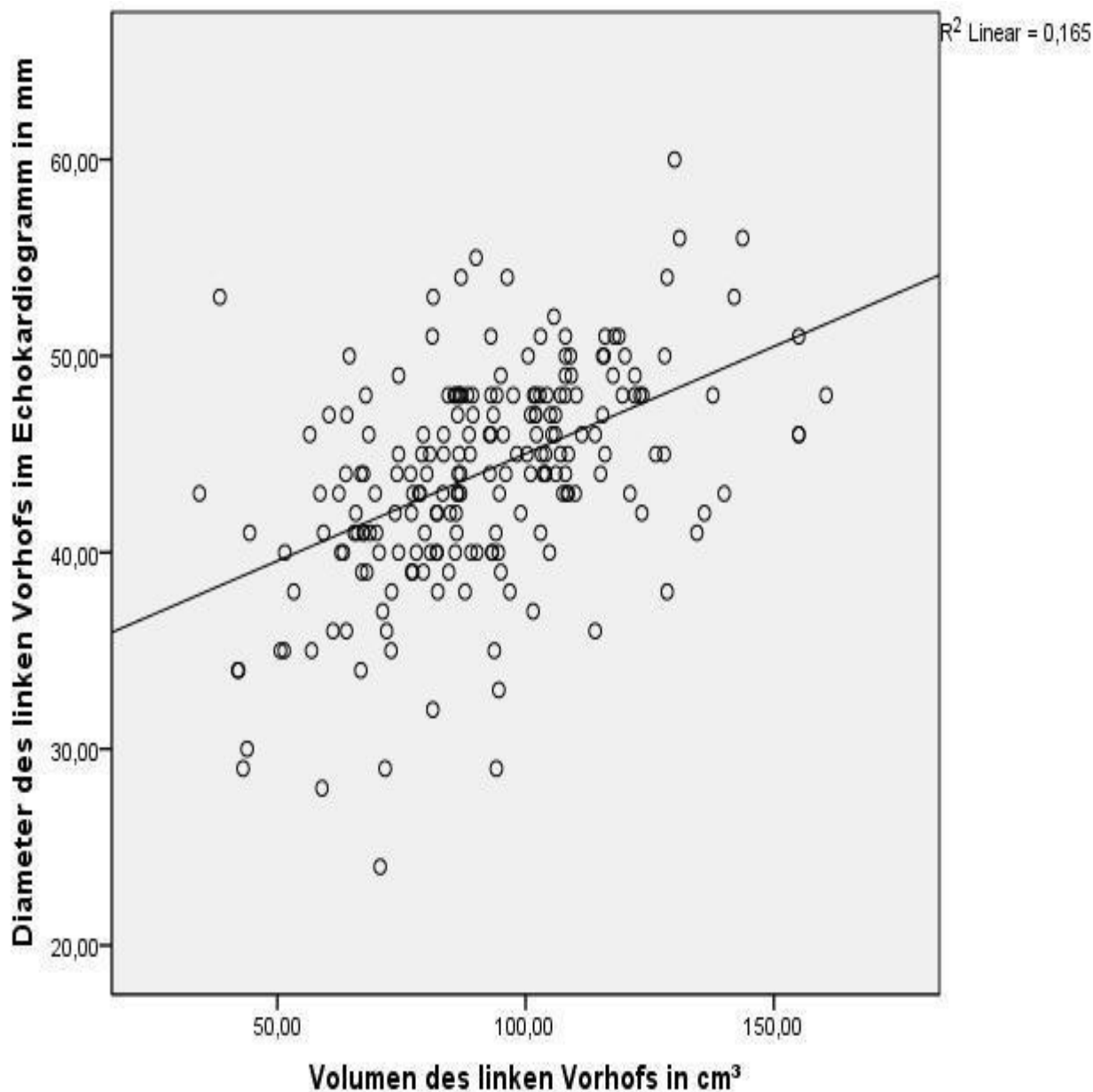


Diagramm 1: Volumen des linken Vorhofs im CT und LA-Diameter im Echokardiogramm

3.7.2 Korrelation der Volumina von rechtem und linkem Vorhof

Zwischen den Volumina von linkem und rechtem Vorhof im CT zeigt sich eine mittlere positive Korrelation von $r = 0,567$ (Pearson) mit $p < 0,001$.

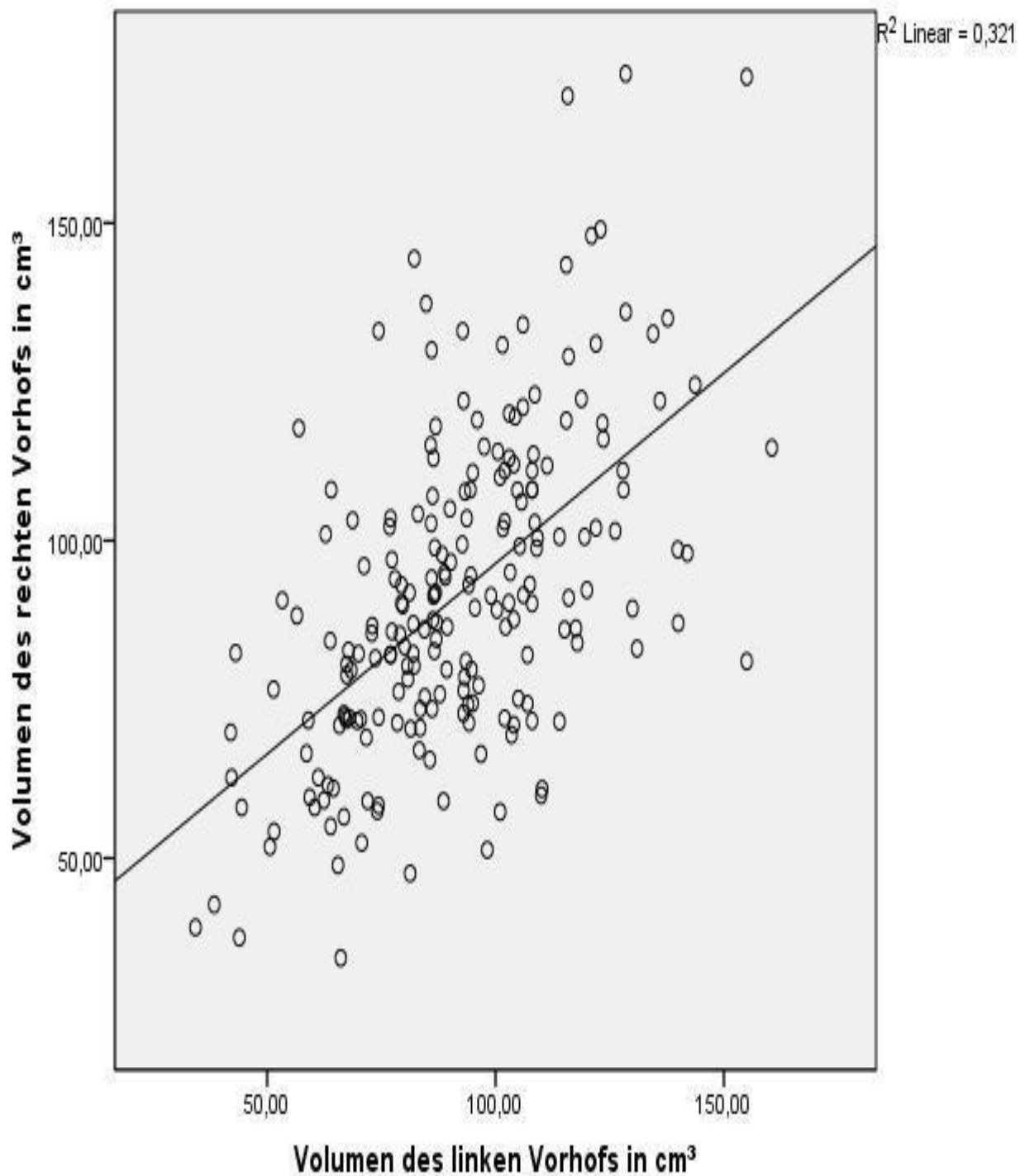


Diagramm 2: Volumen des linken Vorhofs im CT und Volumen des rechten Vorhofs im CT

3.7.3 Korrelation der Gesamtfläche der Pulmonalvenenostien mit dem Volumen des linken Vorhofs

Die Gesamtfläche aller Pulmonalvenenostien weist eine positive Korrelation mit dem im CT gemessenen Volumen des linken Vorhofs auf ($r = 0,488$; $p < 0,001$).

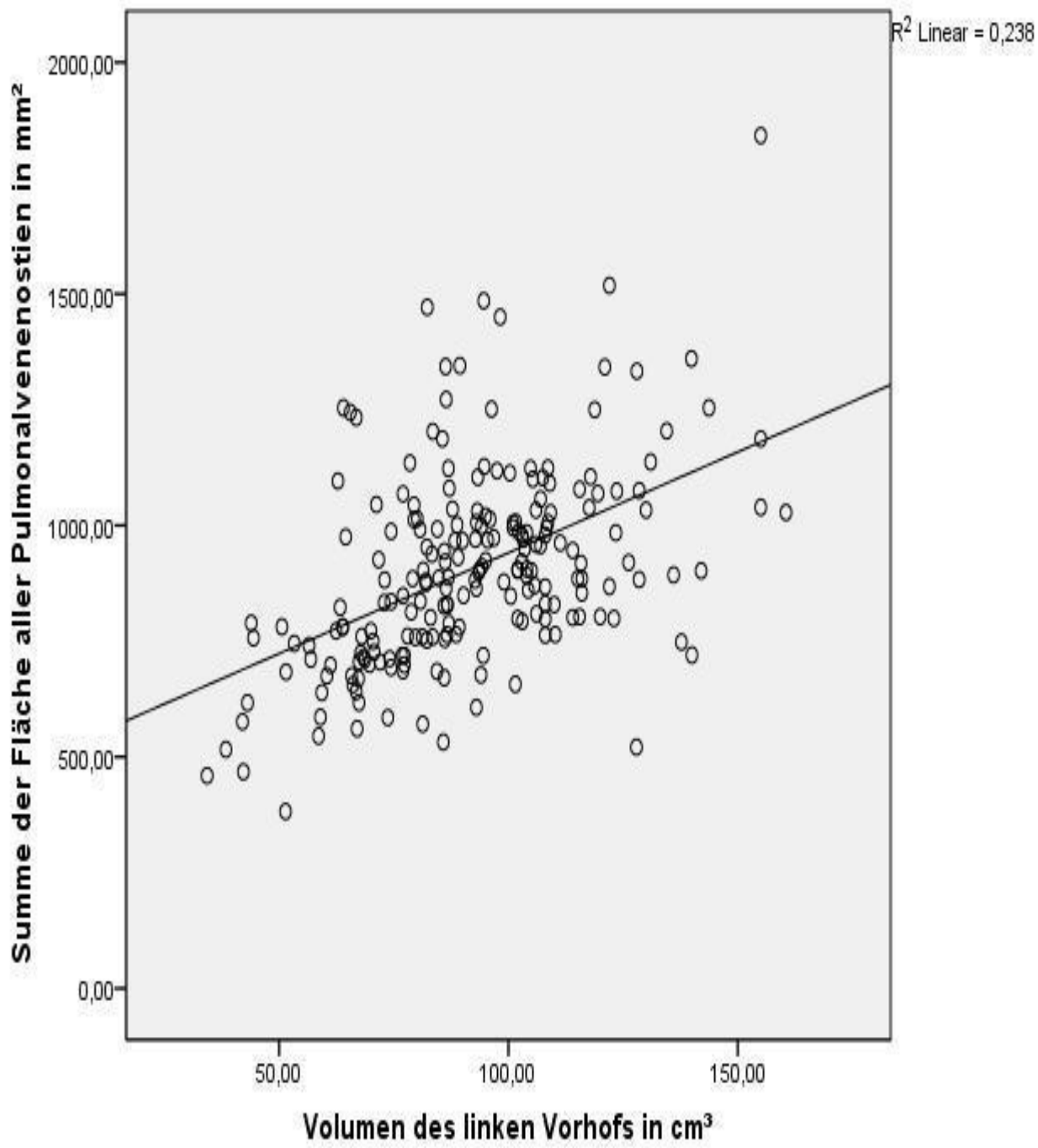


Diagramm 3: Volumen des linken Vorhofs im CT und Gesamtfläche der Pulmonalvenenostien

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wird anhand von 214 Patienten mit paroxysmalem VHF untersucht, ob sich die anhand von CT-Daten gemessenen, Volumina der Vorhöfe und die Flächen der Pulmonalvenenostien als Prädiktoren für den Erfolg einer PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF eignen.

Die Auswertung erfolgt bewusst nach einem kurzen Zeitraum von nur sechs Monaten, um anhand der Rezidive vor allem den Erfolg der Ablation beurteilen zu können und gleichzeitig eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen möglichen Progress der Grunderkrankung zu vermeiden. Dabei zeigt sich für das Volumen des rechten Vorhofs ein Cut-Off-Wert von 110 ml, ab welchem sich das Risiko eines Rezidivs nach erfolgter PVI signifikant erhöht. Außerdem lässt sich die Fläche des Ostiums der rechten oberen Pulmonalvene, sowie die Summe der Flächen aller

Pulmonalvenenostien als Prädiktor für ein Rezidiv nach erfolgter PVI werten. In der multivariaten Analyse zeigt sich die Fläche des Ostiums der RSPV dabei auch unabhängig von den Flächen der anderen Pulmonalvenenostien als Prädiktor für ein Rezidiv. Im Gegensatz dazu kann diese Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Vorhofs und dem Rezidivrisiko nach erfolgter PVI nachweisen.

Alle in dieser Studie erzielten Ergebnisse sollen im Folgenden näher beleuchtet und in den aktuellen wissenschaftlichen Stand eingeordnet werden.

4.1 Patientenkollektiv

Alter der Patienten

Im Vergleich zu anderen Studien, in denen das mittlere Alter von Patienten mit paroxysmalem VHF 51- 60 Jahre beträgt [40, 66, 110, 113, 123], liegt das durchschnittliche Alter der hier untersuchten Patienten mit 61 ± 9 Jahren etwas höher, liegt jedoch noch im typischen Altersbereich, der für die durchschnittliche Gesamtheit von Patienten mit VHF unterschiedlichen Typs angegeben wird [12, 19]. Wie die große Mehrzahl anderer Studien, kann auch diese Studie keinen Zusammenhang zwischen Alter und Rezidivrisiko aufzeigen [12, 105, 113, 123].

Geschlechterverteilung

Ein Männeranteil von 64,5% ist grundsätzlich der Tatsache geschuldet, dass Männer insgesamt häufiger als Frauen an VHF [49] erkranken.

Im Vergleich zu anderen Studienkollektiven ist der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv in der vorliegenden Untersuchung mit 35,5% etwas erhöht [40, 66, 105, 110, 113, 123].

Auch für diesen Parameter zeigt sich in der Cox-Regression kein signifikantes Ergebnis. Dementsprechend lassen sich beide Parameter nicht als Prädiktor für den Erfolg einer PVI bei paroxysmalem VHF einsetzen. Dies findet sich in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien [12, 105, 113, 123].

Body-Mass-Index der Patienten

Vergleichswerte für den BMI von Kollektiven mit ausschließlich paroxysmalem VHF finden sich nicht. Ein erhöhter durchschnittlicher BMI von $27,7 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ lässt sich jedoch gut mit dem, bei Adipositas allgemein erhöhtem Risiko an VHF zu erkranken, erklären [134]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Cha et al. [22], jedoch entgegen den Erkenntnissen von Chilukuri et al. [27], kann dabei auch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen BMI und Erfolg der Pulmonalvenenisolation gezeigt werden. Zu beachten ist dabei, dass beide Studien sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern einschließen und damit nur begrenzt mit der vorliegenden Studie vergleichbar sind.

Dauer von Erstdiagnose bis zur Pulmonalvenenisolation

Die Zeitdauer zwischen Erstdiagnose des VHF und der PVI beträgt in dieser Studie 208 Wochen (IQR: 56 – 460 Wochen). Studien an vergleichbaren Kollektiven [105, 110, 113, 115, 123] zeigen insgesamt etwas größere Zeitabstände (ca. 225-350 Wochen) zwischen Erstdiagnose und PVI. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass an einem auf Katheter-Eingriffe spezialisiertem Zentrum wie dem DHZ München, bei entsprechender Indikation eher an die Möglichkeit einer PVI gedacht wird als in anderen Krankenhäusern. Wie die Studien von Pappone et al. [113, 115] zeigt auch die vorliegende keinen Zusammenhang zwischen Dauer des VHF zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation und dem Erfolg der PVI. Auch wenn die Anzahl der Studien, welche keinen Zusammenhang zwischen Ablationserfolg und der Dauer des VHF seit der Erstdiagnose nachweisen konnten, deutlich überwiegt, ist zu beachten, dass eine vergleichbare Studie an Patienten mit paroxysmalem VHF eine statistisch signifikante positive Korrelation aufzeigt [12, 105]. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie beschränken sich Oral et al. jedoch auf das Verfahren der segmentalen PVI.

Zusammenfassend betrachtet ergibt sich eine Übereinstimmung mit den bisher publizierten Daten.

Frequenz und Dauer der Flimmerepisoden

Das untersuchte Kollektiv zeigt bezüglich der Anzahl der einzelnen Flimmerepisoden einen etwas geringeren Wert als andere Studien (4 Episoden pro Monat im Vergleich zu 6 – 17 Episoden pro Monat) [66, 105, 110, 113]. Diese geringe Abweichung soll an dieser Stelle nicht weiter bewertet werden, da aufgrund der rein anamnestischen Erfassung, der unspezifischen Symptome sowie der Häufigkeit asymptomatischer Flimmerepisoden (vgl. 1.1.5 „Symptome und Diagnostik“), die hier errechneten Werte ohnehin lediglich eine grobe Annäherung darstellen können. Eine Studie, welche die Länge der einzelnen Episoden bei Patienten mit paroxysmalem VHF erfasst, gibt einen ähnlichen Wert (5,5 Stunden pro Episode vs. 6 Stunden pro Episode) [66] an, wie er sich für das hier betrachtete Kollektiv errechnet. Die Anzahl der Flimmerepisoden pro Monat zeigt sich dabei, wie auch in einer anderen Studie von Oral et al. [105], nicht als Prädiktor für den Erfolg der PVI. Vergleichbare Studien, welche die Länge der einzelnen Episoden und ihren prädiktiven Wert für den Erfolg einer PVI evaluieren, finden sich in der Literatur nicht.

Diameter des linken Vorhofs im Echokardiogramm

Der Diameter des linken Vorhofs zeigt in dieser Studie keine Korrelation mit dem Erfolg einer PVI, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vieler anderer Studien steht [23, 105, 107, 108, 113, 128] (vgl. 1.3 „Prädiktoren für den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation“).

Besonders hervorgehoben werden müssen die Studien von Tang et al. [128], Pappone et al. [113] und Oral et al. [105], da sich diese sowohl auf Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern als auch auf eines der hier angewendeten Verfahren (segmentale oder circumferelle Pulmonalvenenisolation) beschränken.

Die Studie von Cheema et al. [23] betrachtet als einzige der hier genannten Studien die segmentale und circumferelle Pulmonalvenenisolation gleichzeitig, differenziert dabei jedoch nicht zwischen Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern.

Bezüglich des Diameters des linken Vorhofs fällt auf, dass dieser in der vorliegenden Studie im Mittel größer ist als in den genannten Vergleichsstudien (44 mm vs. 39 mm bzw. 40 mm).

Vorerkrankungen

64% der Patienten sind an arterieller Hypertonie erkrankt und 6% leiden an einem Diabetes mellitus Typ I/II. Beide Werte liegen im Bereich dessen, was auch andere Studien für Kollektive von Patienten mit paroxysmalem VHF zeigen [40, 113]. Auch diese Parameter zeigen keine signifikanten Ergebnisse in der Cox-Regression und lassen sich damit nicht als Prädiktor für den Erfolg der

Pulmonalvenenisolation werten. Im Literaturvergleich wird dies von der Mehrzahl an Publikationen [12] bestätigt, wobei sich hier bis auf eine Ausnahme keine Studie findet, welche sich auf Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern beschränkt und deshalb auf die Ergebnisse von Untersuchungen mit Mischkollektiven (paroxysmales und persistentes VHF) und zum Teil auch anderen Ablationsverfahren zurückgegriffen werden muss.

Die genannte Ausnahme stellt die Arbeit von Sawhney et al. [123] dar, welche sich im Unterschied zur vorliegenden Studie allerdings nur auf die segmentale PVI bezieht. Sie zeigen eine signifikante positive Korrelation zwischen einer arteriellen Hypertonie und einem erhöhten Rezidivrisiko nach Pulmonalvenenisolation. Einen Vergleich der Dimensionen der Ventrikel und oder Vorhöfe als Ausdruck einer Hypertrophie bietet die Studie nicht an.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz (10%) bzw. KHK (10%) zeigt keine Auffälligkeiten, wobei sich keine direkten Vergleichswerte für ein Patientenkollektiv mit paroxysmalem VHF finden lassen. Auch diese Parameter zeigen keinen Vorhersagewert für den Erfolg der PVI.

Fazit

Insgesamt betrachtet, zeigt sich das in dieser Arbeit beobachtete Kollektiv als ein typisches Kollektiv von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Keiner der genannten Grundparameter kann dabei als Prädiktor für den (6-Monats-) Erfolg identifiziert werden, was mit der bisherigen Datenlage im Wesentlichen übereinstimmt. Es ist dabei zu beachten, dass hier aufgrund fehlender spezifischer Daten, zum Teil verschiedenste Ablationsverfahren berücksichtigt werden, die sich von den in dieser Studie durchgeführten Verfahren unterscheiden.

4.2 Erfolg der Pulmonalvenenisolation

Die Erfolgsrate der PVI, errechnet mittels der geschätzten Rezidivwahrscheinlichkeit für den Zeitraum von sechs Monaten, liegt bei 55%. Aufgrund des Studiendesigns (nur Patienten mit paroxysmalem VHF / einmalige PVI) ist dieser Wert am ehesten mit den von Cheema et al. [23] (37%) und Gaita et al. [43] (46%) publizierten Ergebnissen zu vergleichen. Wie in der vorliegenden Arbeit werten Cheema et al. dabei vor allem die Ergebnisse von wiederholten Routine-EKGs und damit auch asymptomatisches VHF als Rezidiv. Die angegebene Erfolgsquote von 37% bezieht sich dabei, wie auch diese Studie, auf Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Im Unterschied zu dieser Untersuchung wird jedoch ein Zeitraum von einem Jahr betrachtet und eine Blanking-Zeit von

drei Monaten angegeben. Auch Gaita et al. verwendeten wiederholte Routine-(Langzeit)-EKGs zur Detektion von Rezidiven. Außerdem berücksichtigen sie vergleichbar mit dieser Untersuchung auch Vorhofflattern als Rezidiv und eine Blanking-Zeit von zwei Monaten. Wie bei Cheema et al. bezieht sich die angegebene Erfolgsquote jedoch auf einen Zeitraum von einem Jahr. Eine wesentlich höhere (1-Jahres-) Erfolgsquote (86%), wie sie beispielsweise von Sawhney et al. [121] angegeben wird, lässt sich mit der vorliegenden Studie nur begrenzt vergleichen, da sie sich lediglich auf symptomatische Patienten bezieht und damit eine andere Rezidivdefinition verwendet wird. Auch die Ergebnisse der Studien von Oral et al. [110] (67%) und Haissaguerre et al. [56] (73%) lassen sich mit der vorliegenden Studie kaum vergleichen, da sie auf die Erfolgsrate nach zum Teil wiederholten Ablationen Bezug nehmen. Oral et al. beziehen sich dabei außerdem lediglich auf symptomatisches Vorhofflimmern, Haissaguerre et al. auf einen Zeitraum von lediglich vier Monaten.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass sich die Streuung der publizierten Erfolgsquoten in der Literatur vor allem durch folgende Punkte erklären lässt:

- 1.) Unterschiede in der Definition eines Rezidivs
- 2.) Screening-Methode / Nachweis eines Rezidivs
- 3.) Ausgewerteter Zeitraum
- 4.) Beschränkung auf lediglich eine PVI-Prozedur

Insgesamt kann festgehalten werden, dass eine geschätzte Erfolgsquote von 54,6% innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten unter Berücksichtigung der studienspezifischen Besonderheiten insgesamt im Rahmen der publizierten Quoten liegt.

4.3 Computertomographie-Parameter

4.3.1 Vorhöfe

Volumen des linken Vorhofs

Mit einem durchschnittlichen Volumen von 92 ± 24 ml liegt dieses zwischen den in zwei Vergleichsstudien errechneten Volumina (114 ± 33 ml bzw. 85 ± 28 ml) [60, 133]. Während Hof et al. [60] auch Patienten mit persistierendem VHF (45%) einschließen und das Volumen des linken Vorhofs als Prädiktor ausmachen können, kann dies in der Studie von von Bary et al. [133], welche nur Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern berücksichtigt, nicht bestätigt werden. Insofern unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Bary et al.

Ein Grenzwert von 145 ml, wie er in einer Studie von Abecasis et al. [1], die allerdings ebenfalls Patienten mit persistierendem VHF einschließen, definiert wurde, kann hier ebenfalls nicht gefunden werden.

Zusammengefasst kann diese Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Vorhofs im CT und der Wahrscheinlichkeit des Erfolges einer Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit paroxysmalem VHF nachweisen. Die Beobachtung entspricht dem heutigen Verständnis der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns, wonach paroxysmales VHF durch ektope Trigger ausgelöst wird und zusätzliche unterhaltende Mechanismen wie die Dilatation des Vorhofs erst bei der Stabilisierung bzw. Chronifizierung von (persistierendem) VHF eine Rolle spielen (vgl. 1.1.4 „Pathophysiologie“). Dementsprechend gewährleistet der Ausschluss von Patienten mit persistierendem VHF, dass nur solche Patienten berücksichtigt werden, bei welchen die Veränderung der Vorhofstruktur nicht weit genug fortgeschritten ist, um ein VHF unabhängig von der Aktivität der Trigger (in den Pulmonalvenen) zu ermöglichen. Dementsprechend scheinen es bei diesen Patienten andere Parameter zu sein, welche für den längerfristigen Erfolg oder Misserfolg der PVI ausschlaggebend sind.

Bezüglich der Größe des linken Vorhofs ist auch die von Hof et al. [59] beschriebene, geringe positive Korrelation ($r = 0,49$) zwischen dem eindimensionalen Diameter des linken Vorhofs und dem Volumen des linken Vorhofs im CT auffällig, welcher in dieser Studie bei $r = 0,41$ liegt. Beide Studien beschränken sich dabei auf Patienten mit VHF und im Durchschnitt vergrößertem Vorhof (LAD: 45 ± 7 mm / 44 ± 7 mm). Eine Erklärung für diese geringe Korrelation bei insgesamt vergrößerten Vorhöfen liefert das asymmetrische Wachstum des Vorhofs, aufgrund dessen eine eindimensionale Größenangabe, wie sie der Diameter darstellt, nur begrenzte Rückschlüsse auf die tatsächliche Größe des linken Vorhofs zulassen kann [81, 82, 102].

Volumen des rechten Vorhofs

Mit einer mittleren Größe von 91 ± 25 cm³ zeigt sich das Volumen des rechten Vorhofes, ebenso wie das Volumen des linken Vorhofes, gegenüber der Norm vergrößert [10]. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Moon et al. [97], wonach die Volumina beider Vorhöfe („LAVI/RAVI“) bei Patienten mit paroxysmalem VHF vergrößert sind. Ebenso bestätigt die vorliegende Studie dabei auch die dort beobachtete positive Korrelation der Volumina von linkem und rechtem Vorhof ($r = 0,567$ vs. $r = 0,64$).

Diese Daten zeigen, dass neben dem vielfach diskutierten linken Vorhof auch das Volumen des rechten Vorhofes einen Zusammenhang mit der Pathogenese von (paroxysmalem) VHF zeigt. Ob die

Vergrößerung der Vorhöfe dabei als Folge des VHF auftritt, oder das VHF eine Folge der primär vergrößerten Vorhöfe darstellt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden. Die bereits angesprochene Studie von Moon et al. kann ebenso wie die vorliegende Arbeit, weder das Volumen des linken Vorhofs noch das des rechten Vorhofs als unabhängigen Prädiktor für ein Rezidiv von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation ausmachen. Im Unterschied zur vorliegenden Studie schließen Moon et al. jedoch Patienten mit persistierendem VHF ein und betrachten das Ergebnis ein Jahr nach der Pulmonalvenenisolation, wodurch ein direkter Vergleich erschwert wird. Andere Publikationen zum Einfluss des Volumens des rechten Vorhofs als Prädiktor für ein Rezidiv nach einer Pulmonalvenenisolation finden sich derzeit nicht, weshalb der hier gefundene Cut-Off-Wert zunächst an einem zweiten Kollektiv bestätigt werden sollte. In Anbetracht der derzeitigen Erkenntnisse zur Pathophysiologie ist ein solcher Cut-Off-Wert jedoch durchaus vorstellbar, da auch das Volumen des rechten Vorhofs in der Studie von Moon et al. einen positiven Zusammenhang mit einer zunehmenden Chronifizierung von Vorhofflimmern [97] zeigt. Anhand dieser Ergebnisse kann man diskutieren, ob sich die Erkenntnisse über die Rolle des Volumens des linken Vorhofs in ähnlicher Form auch auf das des rechten Vorhofs übertragen lassen. Letztendlich bedarf es weiterer Forschungen, um eine Aussage hierüber zu ermöglichen.

Summe der Vorhofvolumina

Entsprechend der Einzelvolumina lässt sich auch die Summe der Vorhofvolumina nicht als Prädiktor für den (6-Monats-) Erfolg einer PVI darstellen.

4.3.2 Pulmonalvenenostien

In dieser Studie wird wegen der deutlich erhöhten Genauigkeit der Messung auf die Fläche der Pulmonalvenenostien anstatt des üblicheren Diameters zurückgegriffen. Der Vorteil besteht darin, dass sich die Fläche der Pulmonalvenenostien mittels der CT-Daten direkt ausmessen lässt, während mit dem Diameter lediglich eine Abschätzung der tatsächlichen Ostienfläche möglich ist.

Grund hierfür ist vor allem die nicht vollkommen runde Form der Pulmonalvenenostien [77], welche einem direkten Rückschluss von Diameter auf die Ostienfläche verhindert.

Unter der angenäherten Annahme eines runden Ostiums korreliert die Fläche der Pulmonalvenenostien außerdem mit dem Umfang der Pulmonalvenenostien

(Umfang = $\sqrt{(\text{Fläche}/\pi) * 2 * \pi}$) und damit auch mit dem potentiell zu abladierten Gebiet (vgl.

Hypothesen unter 1.5 „Fragestellung“). Dies gilt für den Diameter nur dann, wenn dieser den mathematischen Durchmesser des, angenähert runden Ostiums darstellt.

Fläche der Pulmonalvenenostien

Vergleicht man die Fläche der Pulmonalvenenostien, so zeigt sich zunächst, dass die Ostien der jeweils oberen Venen im Durchschnitt deutlich größer sind als die der jeweils unteren Pulmonalvenen und die rechten Pulmonalvenenostien im Mittel größer sind als die linken Pulmonalvenenostien (links: 231 mm² / 172 mm² – rechts: 264 mm² / 246 mm²). Diese Beobachtungen werden auch von anderen Autoren, welche sich allerdings auf den Diameter beziehen, bestätigt [34, 96] und stehen im Einklang mit den grundsätzlich vergrößerten oberen Pulmonalvenenostien bei Vorhofflimmern [74, 79, 86, 130].

Vergleichswerte für die Fläche der Pulmonalvenenostien bei Patienten mit Vorhofflimmern finden sich in der Literatur nicht, sodass auch hier auf Publikationen, welche den Diameter der Pulmonalvenenostien betrachten, zurückgegriffen werden muss.

Auch wenn die Bewertung der in dieser Arbeit gemessenen Pulmonalvenenostienflächen nur eingeschränkt möglich ist, zeigen sich die gemessenen Pulmonalvenenostienflächen durchaus mit anderen Studienerkenntnissen vereinbar [34, 100]. Dass tendenziell die RSPV die größte Fläche und die LIPV die kleinste Fläche aufweist, kann in den genannten Studien bestätigt werden. Die zu Vergleichszwecken berechneten Ostienflächen auf Basis des in anderen Studien genannten Diameters erfolgt unter der angenäherten Annahme eines runden Ostiums mit der Formel Fläche = (Diameter/2) ²*π.

Zusammenhang mit dem Erfolg der Pulmonalvenenisolation

In der vorliegenden Studie zeigt sich sowohl für die Fläche des Ostiums der RSPV als auch für die Summe der Pulmonalvenenostien ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der Erfolgswahrscheinlichkeit der PVI. Betrachtet man das Ergebnis der multivariaten Analyse, so zeigt sich die Fläche des Ostiums der RSPV auch unabhängig von der Fläche der anderen Pulmonalvenenostien als positiver Prädiktor.

Die bereits genannten Publikationen von Mulder et al. [100] sowie den Uijl et al. [34] können einen solchen grundsätzlichen Zusammenhang dagegen nicht aufzeigen. Jedoch zeigt sich zumindest in der Studie von Mulder et al. der Trend zu einem erhöhten Rezidivrisiko ab einem Diameter von 24 mm (entsprechend 452 mm²).

Im Unterschied zur vorliegenden Studie beziehen sich beide Vergleichsstudien jedoch jeweils auf den Diameter der Pulmonalvenenostien. Die Vergleichbarkeit wird zudem dadurch eingeschränkt, dass den Uijl et al. auch Patienten mit persistierendem VHF einschließen.

Warum sich der beobachtete positive Zusammenhang nur für die rechte obere Pulmonalvene ergibt und sich nicht auch für die anderen Pulmonalvenenostien nachweisen lässt, kann auch nicht damit beantwortet werden, dass die rechte obere Pulmonalvene besonders häufig arrhythmogen ist. Denn in einer Studie von Fichtner et al. [42] betraf dies die linke obere Pulmonalvene, wohin gegen die rechte obere PV deutlich seltener arrhythmogen war.

Aufgrund der Tatsache, dass sich zwischen der Fläche der RSPV und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ein deutlich größerer Zusammenhang in der Cox-Regressionsanalyse zeigt als zwischen der Summe aller Pulmonalvenenostien und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, scheint dieser Zusammenhang vor allem den Einfluss der RSPV widerzuspiegeln. Auf eine multivariate Analyse muss an dieser Stelle verzichtet werden, da eine solche bei ohnehin abhängigen Variablen statistisch nicht sinnvoll ist.

Insgesamt fällt die Einordnung der erzielten Ergebnisse für den Einfluss der Pulmonalvenenostienfläche auf den Erfolg einer PVI aufgrund der beschränkten Studienlage schwer. Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse zum Diameter der Pulmonalvenenostien bleibt jedoch festzuhalten, dass bisher keine Forschungsarbeiten einen Zusammenhang zwischen Ostienfläche und Erfolg der Pulmonalvenenisolation aufzeigen kann.

Abschließend stellt sich die Frage, auf welche Weise der hier beobachtete Zusammenhang bewertet werden muss.

Aufgrund der kurzen Nachsorgedauer gehen wir von einer wichtigen Rolle der Ablation als solches aus und erklären den Zusammenhang am ehesten mit dem erhöhten Risiko einer Rekonnektion aufgrund des großen Umfangs der Pulmonalvene und damit der Länge der Ablationslinie.

4.4 Fazit

Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern stellt die Summe der Pulmonalvenenostienflächen und insbesondere auch die Fläche des Ostiums der RSPV in dieser Studie einen positiven Prädiktor für ein Rezidiv nach erfolgter Pulmonalvenenisolation dar. Damit kann unsere eingangs formulierte Annahme bestätigt werden.

Bezüglich der Vorhofvolumina zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Ablationserfolg und Volumen des linken Vorhofs. Auch für das Volumen des rechten Vorhofs lässt sich ein solcher Zusammenhang nicht allgemein nachweisen. Jedoch haben Patienten mit einem Vorhofvolumen von $> 110 \text{ cm}^3$ ein erhöhtes Rezidivrisiko.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Studie zeigt zwar einen Zusammenhang zwischen der Pulmonalvenenostienfläche und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach erfolgter PVI, lässt jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Kausalität zu. Aus diesem Grund liegt die gebotene Erklärung (erhöhte Gefahr einer Rekonnektion aufgrund des großen Umfangs der Pulmonalvene und damit der Länge der Ablationslinie) zwar nahe, bleibt letztendlich jedoch eine Vermutung.

Eine Einschränkung ergibt sich außerdem aus der Begrenzung der Auswertung auf einen Zeitraum von sechs Monaten, wodurch alle getesteten Parameter lediglich auf ihren Vorhersagewert für die ersten sechs Monate nach der PVI überprüft werden. In diesem Fall ist ein eingeschränkter Zeitraum bewusst gewählt, um den Einfluss der Ablation im Vergleich zum Fortschritt der Grunderkrankung zu erhöhen. Es kann daher aber kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und dem tatsächlichen Langzeiterfolg der PVI gezogen werden.

Die nächste Limitation ergibt sich bezüglich der Ausmessung der Pulmonalvenenostien. Hier zeigt sich, dass die Definition bzw. Position des Ostiums in der CT-Darstellung häufig nicht eindeutig ist, weshalb eine eigene Definition gewählt wurde (vgl. 2.9.1 „Auswertung der CT-Daten“).

Abschließend ist erwähnenswert, dass in dieser Studie, aufgrund des explorativen Charakters, trotz der Vielzahl an durchgeführten Tests keine Anpassung des Signifikanzniveaus erfolgt ist, was die globale Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art erhöht (vgl. [14]).

4.6 Ausblick

In der vorliegenden Studie kann zum ersten Mal gezeigt werden, dass sich die Gesamtfläche der Pulmonalvenenostien aber auch die Fläche des Ostium der RSPV alleine als Prädiktor für den Ablationserfolg bei Patienten mit paroxysmalem VHF verwenden lässt.

Zukünftige Studienansätze sollten darauf gerichtet sein, diesen Zusammenhang zu bestätigen und die Rolle der einzelnen Pulmonalvenen weiter zu untersuchen. Offen bleibt zudem die Frage, in welcher Weise die Größe der Pulmonalvenenostien tatsächlich das Risiko der Rekonnektion erhöht. Ein Untersuchungsansatz könnte zum Beispiel die Darstellung der ggf. rekonnektierten Muskelstränge zwischen Pulmonalvene und Vorhofmyokard und ein Versuch der direkten Korrelation mit Fläche der Pulmonalvenenostien und / oder der Rezidivwahrscheinlichkeit sein. Interessant wäre zudem die Fragestellung, ob spezifische Veränderungen der Ablationstechnik in der Lage sind, das erhöhte Risiko auszugleichen um eine gegebenenfalls spezifische Anpassung an das individuelle Risiko zu ermöglichen.

Mit Fokus auf die Vorhofgröße bietet sich an, die grundsätzliche Rolle des rechten Vorhofs für die Pathogenese von (chronischem) VHF genauer zu untersuchen, um zum weiteren Verständnis des Zusammenspiels von Vorhöfen und Pulmonalvenen bei Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung von VHF beizutragen.

Zusätzlich könnten ähnliche Studien an Patienten mit ausschließlich persistierendem VHF durchgeführt werden, um auch hier eine spezifischere Aussage zum Prädiktionwert von Vorhofgröße(n) und Pulmonalvenenostien bei verschiedenen Ablationsverfahren zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern stellt die häufigste Rhythmusstörung beim Menschen dar und hat aufgrund der hohen Prävalenz in Verbindung mit der erhöhten Mortalität eine relevante gesellschaftliche Bedeutung.

Die heutige Medizin bietet verschiedene Therapieansätze für Vorhofflimmern, welche sich primär in Verfahren zur Rhythmuskontrolle und Verfahren zur Frequenzkontrolle einteilen lassen. Die Frequenzkontrolle ist dabei eine rein symptomatische Behandlungsform und deshalb mit einer dauerhaften Medikation und einer Progredienz der Erkrankung verbunden. Aus diesem Grund wird heutzutage, insbesondere für junge, ansonsten gesunde Patienten, eine Rhythmuskontrolle empfohlen.

Eine Therapieoption mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle ist die sogenannte Pulmonalvenenisolation, welche vor allem für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in Frage kommt. Bis heute fehlen dabei präzise Parameter, welche eine Aussage über die Erfolgswahrscheinlichkeit der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit paroxysmalem VHF erlauben.

In dieser Arbeit sollten primär das Volumen des linken Vorhofs, gemessen anhand von CT-Daten, sowie die Fläche der Pulmonalvenenostien auf ihren diesbezüglichen Prädiktionwert erforscht werden.

Ziel war es, den Einfluss der Vorhofvolumina und oder der Fläche der Pulmonalvenenostien auf den (6-Monats-) Erfolg einer PVI zu untersuchen.

Dazu wurden die Daten von 214 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ausgewertet, welche sich am Deutschen Herzzentrum München einer PVI unterzogen und verschiedene Parameter mit dem 6- Monats- Erfolg oder Misserfolg der PVI in Verbindung gesetzt.

Es zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumina der Vorhöfe und der Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern bzw. atrialen Tachykardien sechs Monate nach PVI. Jedoch konnte gezeigt werden, dass Patienten deren Volumen des rechten Vorhofs $> 110 \text{ cm}^3$ beträgt, ein erhöhtes Rezidivrisiko haben.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit dem heutigen Verständnis der Pathophysiologie von paroxysmalem Vorhofflimmern, bei dem man davon ausgeht, dass dieses durch die Aktivität fokaler Trigger in den Pulmonalvenen ausgelöst wird, während das Vorhofvolumen erst mit zunehmender Chronifizierung des VHF an Bedeutung gewinnt.

Erstmals kann diese Studie außerdem einen positiven Zusammenhang zwischen der Summe der Fläche der Pulmonalvenenostien, der Fläche des Ostiums der RSPV im Einzelnen und der

Erfolgswahrscheinlichkeit der PVI identifizieren. Damit eröffnet sich eine neue Möglichkeit der Risikoabschätzung.

Künftige Forschungsansätze sollten erforschen, in welcher Form die Fläche der Pulmonalvenenostien mit Ablationstechnik und Rezidivursache in Zusammenhang steht und ob sich die Fläche der Pulmonalvenenostien in einem zweiten Kollektiv als Risikofaktor etablieren lässt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abecasis, J., R. Dourado, A. Ferreira, C. Saraiva, D. Cavaco, K.R. Santos, F.B. Morgado, P. Adragao, and A. Silva, *Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation*. *Europace*, 2009. **11**(10): p. 1289-94.
2. Aime-Sempe, C., T. Folliguet, C. Rucker-Martin, M. Krajewska, S. Krajewska, M. Heimbürger, M. Aubier, J.J. Mercadier, J.C. Reed, and S.N. Hatem, *Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **34**(5): p. 1577-86.
3. Akoum, N., M. Daccarett, C. McGann, N. Segerson, G. Vergara, S. Kuppahally, T. Badger, N. Burgon, T. Haslam, E. Kholmovski, R. Macleod, and N. Marrouche, *Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DEMRI guided approach*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(1): p. 16-22.
4. Allesie, M.A., J. Ausma, and U. Schotten, *Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 230-46.
5. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes*. *Circ Res*, 1976. **39**(2): p. 168-77.
6. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle*. *Circ Res*, 1977. **41**(1): p. 9-18.
7. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *The mechanism of supraventricular tachycardia induced by a single premature beat in the isolated left atrium of the rabbit. I. Circus movement as a consequence of unidirectional block of the premature impulse*. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*, 1975. **5**: p. 303-8.
8. Allesie, M.A., P.A. Boyden, A.J. Camm, A.G. Kleber, M.J. Lab, M.J. Legato, M.R. Rosen, P.J. Schwartz, P.M. Spooner, D.R. Van Wagoner, and A.L. Waldo, *Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation*. *Circulation*, 2001. **103**(5): p. 769-77.
9. Arentz, T., N. Jander, J. von Rosenthal, T. Blum, R. Furmaier, L. Gornandt, F. Josef Neumann, and D. Kalusche, *Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(10):

- p. 963-9.
10. Aune, E., M. Baekkevar, J. Roislien, O. Rodevand, and J.E. Otterstad, *Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(6): p. 738-44.
 11. Ausma, J., H.M. van der Velden, M.H. Lenders, E.P. van Ankeren, H.J. Jongsma, F.C. Ramaekers, M. Borgers, and M.A. Allessie, *Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat*. Circulation, 2003. **107**(15): p. 2051-8.
 12. Balk, E.M., A.C. Garlitski, A.A. Alsheikh-Ali, T. Terasawa, M. Chung, and S. Ip, *Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(11): p. 1208-16.
 13. Bauer, R.W., B. Kraus, D. Bernhardt, J.M. Kerl, T. Lehnert, H. Ackermann, F. VegaHiguera, and T.J. Vogl, *Computer-based automated left atrium segmentation and volumetry from ECG-gated coronary CT angiography data: comparison with manual slice segmentation and ultrasound planimetric methods*. Rofo, 2010. **182**(12): p. 1110-7.
 14. Bender, R., S. Lange, and A. Ziegler, *Multipltes Testen*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(S 01): p. e26-e29.
 15. Benjamin, E.J., D. Levy, S.M. Vaziri, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, and P.A. Wolf, *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. JAMA, 1994. **271**(11): p. 840-4.
 16. Berruezo, A., D. Tamborero, L. Mont, B. Benito, J.M. Tolosana, M. Sitges, B. Vidal, G. Arriagada, F. Méndez, M. Matiello, I. Molina, and J. Brugada, *Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation*. European Heart Journal, 2007. **28**(7): p. 836-841.
 17. Brand, F.N., R.D. Abbott, W.B. Kannel, and P.A. Wolf, *Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study*. JAMA, 1985. **254**(24): p. 3449-53.
 18. Calkins, H., J. Brugada, D.L. Packer, R. Cappato, S.A. Chen, H.J. Crijns, R.J. Damiano, Jr., D.W. Davies, D.E. Haines, M. Haissaguerre, Y. Iesaka, W. Jackman, P. Jais, H. Kottkamp, K.H. Kuck, B.D. Lindsay, F.E. Marchlinski, P.M. McCarthy, J.L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, A. Natale, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, J.N. Ruskin, and R.J. Shemin, *HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of*

atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm, 2007. **4**(6): p. 816-61.

19. Calkins, H., M.R. Reynolds, P. Spector, M. Sondhi, Y. Xu, A. Martin, C.J. Williams, and I. Sledge, *Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(4): p. 349-61.
20. Camm, A.J., P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F.H. Rutten, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
21. Cappato R - Negroni, S., D. Negroni S - Pecora, S. Pecora D - Bentivegna, P.P. Bentivegna S - Lupo, A. Lupo Pp - Carolei, C. Carolei A - Esposito, F. Esposito C - Furlanello, L. Furlanello F - De Ambroggi, and L. De Ambroggi, *Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation.* (1524-4539 (Electronic)).
22. Cha, Y.M., P.A. Friedman, S.J. Asirvatham, W.K. Shen, T.M. Munger, R.F. Rea, P.A. Brady, A. Jahangir, K.H. Monahan, D.O. Hodge, R.A. Meverden, B.J. Gersh, S.C. Hammill, and D.L. Packer, *Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity.* Circulation, 2008. **117**(20): p. 2583-90.
23. Cheema, A., C.R. Vasamreddy, D. Dalal, J.E. Marine, J. Dong, C.A. Henrikson, D. Spragg, A. Cheng, S. Nazarian, S. Sinha, H. Halperin, R. Berger, and H. Calkins, *Long-term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation.* J Interv Card Electrophysiol, 2006. **15**(3): p. 145-55.
24. Chen, S.A., M.H. Hsieh, C.T. Tai, C.F. Tsai, V.S. Prakash, W.C. Yu, T.L. Hsu, Y.A. Ding, and M.S. Chang, *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation.* Circulation, 1999. **100**(18): p. 1879-86.

25. Chen, S.A., C.T. Tai, H.I. Yeh, Y.J. Chen, and C.I. Lin, *Controversies in the mechanisms and ablation of pulmonary vein atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(6): p. 1301-7.
26. Chen, S.A., C.T. Tai, W.C. Yu, Y.J. Chen, C.F. Tsai, M.H. Hsieh, C.C. Chen, V.S. Prakash, Y.A. Ding, and M.S. Chang, *Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999. **10**(3): p. 328-35.
27. Chilukuri, K., D. Dalal, S. Gadrey, J.E. Marine, E. Macpherson, C.A. Henrikson, A. Cheng, S. Nazarian, S. Sinha, D. Spragg, R. Berger, and H. Calkins, *A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(5): p. 521-5.
28. Choi Si - Seo, J.B., S.H. Seo Jb - Choi, S.-H. Choi Sh - Lee, K.-H. Lee Sh - Do, S.M. Do Kh - Ko, J.S. Ko Sm - Lee, J.-W. Lee Js - Song, K.-S. Song Jw - Song, K.-J. Song Ks - Choi, Y.H. Choi Kj - Kim, T.-H. Kim Yh - Lim, and T.H. Lim, *Variation of the size of pulmonary venous ostia during the cardiac cycle: optimal reconstruction window at ECG-gated multidetector row CT*. (0938-7994 (Print)).
29. Cox, J.L., R.B. Schuessler, H.J. D'Agostino, Jr., C.M. Stone, B.C. Chang, M.E. Cain, P.B. Corr, and J.P. Boineau, *The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**(4): p. 569-83.
30. D'Ascenzo, F., A. Corleto, G. Biondi-Zoccai, M. Anselmino, F. Ferraris, L. di Biase, A. Natale, R.J. Hunter, R.J. Schilling, S. Miyazaki, H. Tada, K. Aonuma, L. Yenn-Jiang, H. Tao, C. Ma, D. Packer, S. Hammill, and F. Gaita, *Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis*. International Journal of Cardiology, (0).
31. Daoud, E.G., F. Bogun, R. Goyal, M. Harvey, K.C. Man, S.A. Strickberger, and F. Morady, *Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans*. Circulation, 1996. **94**(7): p. 1600-6.
32. Davies, M.J. and A. Pomerance, *Pathology of atrial fibrillation in man*. Br Heart J, 1972. **34**(5): p. 520-5.
33. Della Bella, P., S. Riva, G. Fassini, M. Casella, C. Carbucicchio, N. Trevisi, M. Berti, F. Giraldi, and G. Maccabelli, *Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: role of the acute procedure outcome and of the clinical presentation*.

- Europace, 2005. **7**(2): p. 95-103.
34. den Uijl, D.W., L.F. Tops, V. Delgado, J.D. Schuijf, L.J. Kroft, A. de Roos, E. Boersma, S.A. Trines, K. Zeppenfeld, M.J. Schalij, and J.J. Bax, *Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2011. **107**(2): p. 243-9.
 35. Dong J - Dickfeld, T., D. Dickfeld T - Dalal, A. Dalal D - Cheema, C.R. Cheema A - Vasamreddy, C.A. Vasamreddy Cr - Henrikson, J.E. Henrikson Ca - Marine, H.R. Marine Je - Halperin, R.D. Halperin Hr - Berger, J.A.C. Berger Rd - Lima, D.A. Lima Ja - Bluemke, H. Bluemke Da - Calkins, and H. Calkins, *Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation*. (1045-3873 (Print)).
 36. Einthoven, W., *Le Télécardiogramme*. Arch Intern Physiol, 1906. **4**: p. 132-164.
 37. Ernst, S., M. Schlüter, F. Ouyang, A. Khanedani, R. Cappato, J. Hebe, M. Volkmer, M. Antz, and K.-H. Kuck, *Modification of the Substrate for Maintenance of Idiopathic Human Atrial Fibrillation : Efficacy of Radiofrequency Ablation Using Nonfluoroscopic Catheter Guidance*. Circulation, 1999. **100**(20): p. 2085-2092.
 38. Feinberg, W.M., J.L. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal, and R.G. Hart, *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications*. Arch Intern Med, 1995. **155**(5): p. 469-73.
 39. Fetsch, T., P. Bauer, R. Engberding, H.P. Koch, J. Lukl, T. Meinertz, M. Oeff, L. Seipel, H.J. Trappe, N. Treese, and G. Breithardt, *Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial*. Eur Heart J, 2004. **25**(16): p. 1385-94.
 40. Fiala, M., J. Chovancik, R. Nevralova, R. Neuwirth, O. Jiravsky, J. Januska, and M. Branny, *Termination of long-lasting persistent versus short-lasting persistent and paroxysmal atrial fibrillation by ablation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**(8): p. 985-97.
 41. Fiala, M., J. Chovančík, R. Nevřalová, R. Neuwirth, O. Jiravský, I. Nykl, L. Škňouřil, M. Dorda, J. Januška, and M. Branny, *Pulmonary vein isolation using segmental versus electroanatomical circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation*. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2008. **22**(1): p. 13-21.
 42. Fichtner, S., G. Hessling, S. Ammar, T. Reents, H.L. Estner, C. Jilek, S. Kathan, M. Buchner, R. Dillier, and I. Deisenhofer, *A prospective randomized study comparing isolation*

- of the arrhythmogenic vein versus all veins in paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol*, 2013. **36**(7): p. 422-6.
43. Gaita, F., D. Caponi, M. Scaglione, A. Montefusco, A. Corleto, F. Di Monte, D. Coin, P. Di Donna, and C. Giustetto, *Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008. **1**(4): p. 269-75.
 44. Gaita, F., R. Riccardi, L. Calo, M. Scaglione, L. Garberoglio, R. Antolini, M. Kirchner, F. Lamberti, and E. Richiardi, *Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. Circulation*, 1998. **97**(21): p. 2136-45.
 45. Gallagher, M.M. and J. Camm, *Classification of atrial fibrillation. Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 18N-28N.
 46. Ganesan, A.N., N.J. Shipp, A.G. Brooks, P. Kuklik, D.H. Lau, H.S. Lim, T. Sullivan, K.C. Roberts-Thomson, and P. Sanders, *Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Heart Assoc*, 2013. **2**(2): p. e004549.
 47. Gaspo, R., R.F. Bosch, E. Bou-Abboud, and S. Nattel, *Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. Circ Res*, 1997. **81**(6): p. 1045-52.
 48. Gerstenfeld, E.P., D.J. Callans, S. Dixit, E. Zado, and F.E. Marchlinski, *Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(7): p. 685-90.
 49. Go, A.S., E.M. Hylek, K.A. Phillips, Y. Chang, L.E. Henault, J.V. Selby, and D.E. Singer, *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
 50. Goette, A., U. Lendeckel, and H.U. Klein, *Signal transduction systems and atrial fibrillation. Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 247-58.
 51. Haissaguerre, M., M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostock, L.F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clementy, and P. Jais, *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. **16**(11): p. 1138-47.

52. Haïssaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, S. Garrigue, A. Takahashi, T. Lavergne, M. Hocini, J.T. Peng, R. Roudaut, and J. Clémenty, *Electrophysiological End Point for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Initiated From Multiple Pulmonary Venous Foci*. *Circulation*, 2000. **101**(12): p. 1409-1417.
53. Haïssaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, L. Gencel, V. Pradeau, S. Garrigues, S. Chouairi, M. Hocini, P. Le Metayer, R. Roudaut, and J. Clementy, *Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**(12): p. 1132-44.
54. Haïssaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(10): p. 659-66.
55. Haïssaguerre, M., P. Sanders, M. Hocini, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, T. Rostock, L.F. Hsu, P. Bordachar, S. Reuter, R. Roudaut, J. Clementy, and P. Jais, *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. **16**(11): p. 1125-37.
56. Haïssaguerre, M., D.C. Shah, P. Jais, M. Hocini, T. Yamane, I. Deisenhofer, M. Chauvin, S. Garrigue, and J. Clementy, *Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins*. *Circulation*, 2000. **102**(20): p. 2463-5.
57. Hendel, R.C., M.R. Patel, C.M. Kramer, M. Poon, J.C. Carr, N.A. Gerstad, L.D. Gillam, J.M. Hodgson, R.J. Kim, J.R. Lesser, E.T. Martin, J.V. Messer, R.F. Redberg, G.D. Rubin, J.S. Rumsfeld, A.J. Taylor, W.G. Weigold, P.K. Woodard, R.G. Brindis, P.S. Douglas, E.D. Peterson, M.J. Wolk, and J.M. Allen, *ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(7): p. 1475-97.

58. Hnatkova, K., F.D. Murgatroyd, X. Guo, A.J. Camm, and M. Malik, *Atrial premature beats preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation: factorial analysis of a prediction system*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(8 Pt 1): p. 2003-7.
59. Hof, I., A. Arbab-Zadeh, D. Scherr, K. Chilukuri, D. Dalal, T. Abraham, J. Lima, and H. Calkins, *Correlation of left atrial diameter by echocardiography and left atrial volume by computed tomography*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(2): p. 159-63.
60. Hof I - Chilukuri, K., A. Chilukuri K - Arbab-Zadeh, D. Arbab-Zadeh A - Scherr, D. Scherr D - Dalal, S. Dalal D - Nazarian, C. Nazarian S - Henrikson, D. Henrikson C - Spragg, R. Spragg D - Berger, J. Berger R - Marine, H. Marine J - Calkins, and H. Calkins, *Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation?* (1540-8167 (Electronic)).
61. Hoffmann, E., S. Janko, C. Reithmann, and G. Steinbeck, *Auslösemechanismen von Vorhofflimmern*. Zeitschrift für Kardiologie, 2002. **91**(1): p. 24-32.
62. Hoffmann, E., N. Sulke, N. Edvardsson, J. Ruiter, T. Lewalter, A. Capucci, A. Schuchert, S. Janko, J. Camm, and o.b.o.t.A.F.T.T. Investigators, *New Insights Into the Initiation of Atrial Fibrillation*. Circulation, 2006. **113**(16): p. 1933-1941.
63. Huang, J.L., C.T. Tai, J.T. Chen, C.T. Ting, Y.T. Chen, M.S. Chang, and S.A. Chen, *Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation*. Basic Res Cardiol, 2003. **98**(1): p. 16-24.
64. Israel, C.W., G. Grönefeld, J.R. Ehrlich, Y.-G. Li, and S.H. Hohnloser, *Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(1): p. 47-52.
65. Iwasaki, Y.K., K. Nishida, T. Kato, and S. Nattel, *Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management*. Circulation, 2011. **124**(20): p. 2264-74.
66. Jais, P., B. Cauchemez, L. Macle, E. Daoud, P. Khairy, R. Subbiah, M. Hocini, F. Extramiana, F. Sacher, P. Bordachar, G. Klein, R. Weerasooriya, J. Clementy, and M. Haissaguerre, *Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study*. Circulation, 2008. **118**(24): p. 2498-505.
67. Jais, P., M. Haissaguerre, D.C. Shah, S. Chouairi, L. Gencel, M. Hocini, and J. Clementy, *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation*. Circulation, 1997. **95**(3): p. 572-6.

68. Jais, P., R. Weerasooriya, D.C. Shah, M. Hocini, L. Macle, K.J. Choi, C. Scavee, M. Haissaguerre, and J. Clementy, *Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 337-46.
69. Jalife, J., O. Berenfeld, and M. Mansour, *Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 204-16.
70. Jiang H - Lu, Z., H. Lu Z - Lei, D. Lei H - Zhao, B. Zhao D - Yang, C. Yang B - Huang, and C. Huang, *Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease*. (1383-875X (Print)).
71. Kannel, W.B., R.D. Abbott, D.D. Savage, and P.M. McNamara, *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. *N Engl J Med*, 1982. **306**(17): p. 1018-22.
72. Kannel, W.B., P.A. Wolf, E.J. Benjamin, and D. Levy, *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 2N-9N.
73. Karch, M.R., B. Zrenner, I. Deisenhofer, J. Schreieck, G. Ndrepepa, J. Dong, K. Lamprecht, P. Barthel, E. Luciani, A. Schömig, and C. Schmitt, *Freedom From Atrial Tachyarrhythmias After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*. *Circulation*, 2005. **111**(22): p. 2875-2880.
74. Kato R - Lickfett, L., G. Lickfett L - Meininger, T. Meininger G - Dickfeld, R. Dickfeld T - Wu, G. Wu R - Juang, P. Juang G - Angkeow, J. Angkeow P - LaCorte, D. LaCorte J - Bluemke, R. Bluemke D - Berger, H.R. Berger R Fau - Halperin, H. Halperin Hr - Calkins, and H. Calkins, *Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging*. (1524-4539 (Electronic)).
75. Kerr, C.R., J. Boone, S.J. Connolly, P. Dorian, M. Green, G. Klein, D. Newman, R. Sheldon, and M. Talajic, *The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 82N85N.
76. Kerr, C.R., K.H. Humphries, M. Talajic, G.J. Klein, S.J. Connolly, M. Green, J. Boone, R. Sheldon, P. Dorian, and D. Newman, *Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation*. *Am Heart J*, 2005. **149**(3): p. 489-96.

77. Kim, Y.H., E.M. Marom, J.E. Herndon, 2nd, and H.P. McAdams, *Pulmonary vein diameter, cross-sectional area, and shape: CT analysis*. Radiology, 2005. **235**(1): p. 43-9; discussion 49-50.
78. Kistler Pm - Earley, M.J., S. Earley Mj - Harris, D. Harris S - Abrams, S. Abrams D - Ellis, S.C. Ellis S - Sporton, R.J. Sporton Sc - Schilling, and R.J. Schilling, *Validation of threedimensional cardiac image integration: use of integrated CT image into electroanatomic mapping system to perform catheter ablation of atrial fibrillation*. (1045-3873 (Print)).
79. Knackstedt, C., L. Visser, J. Plisiene, M. Zarse, M. Waldmann, K. Mischke, K.C. Koch, R. Hoffmann, A. Franke, P. Hanrath, and P. Schauerte, *Dilatation of the pulmonary veins in atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic evaluation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(6): p. 1371-8.
80. Kurotobi, T., K. Iwakura, K. Inoue, R. Kimura, A. Okamura, Y. Koyama, Y. Toyoshima, N. Ito, and K. Fujii, *A pre-existent elevated C-reactive protein is associated with the recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with atrial fibrillation*. Europace, 2010. **12**(9): p. 1213-1218.
81. Lemire, F., A.J. Tajik, and D.J. Hagler, *Asymmetric left atrial enlargement; an echocardiographic observation*. Chest, 1976. **69**(6): p. 779-81.
82. Lester, S.J., E.W. Ryan, N.B. Schiller, and E. Foster, *Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size*. Am J Cardiol, 1999. **84**(7): p. 829-32.
83. Levy, S., *Epidemiology and classification of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(8 Suppl): p. S78-82.
84. Lewis, T., *Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart*. Heart, 1910. **1**: p. 306-372.
85. Lewis T, D.A., Iliescu CC *A demonstration of circus movement in clinical fibrillation of the auricles*. Heart, 1921. **8**: p. 361-389.
86. Lin, W.S., V.S. Prakash, C.T. Tai, M.H. Hsieh, C.F. Tsai, W.C. Yu, Y.K. Lin, Y.A. Ding, M.S. Chang, and S.A. Chen, *Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation*. Circulation, 2000. **101**(11): p. 1274-81.
87. Lin, Y.J., H.M. Tsao, S.L. Chang, L.W. Lo, T.C. Tuan, Y.F. Hu, A.R. Udyavar, W.C. Tsai, C.J. Chang, C.T. Tai, P.C. Lee, K. Suenari, S.Y. Huang, H.T. Nguyen, and S.A. Chen, *Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2010. **105**(4): p. 495-501.

88. Liu, X., D. Long, J. Dong, F. Hu, R. Yu, R. Tang, D. Fang, P. Hao, C. Lu, X. He, and C. Ma, *Is circumferential pulmonary vein isolation preferable to stepwise segmental pulmonary vein isolation for patients with paroxysmal atrial fibrillation?* *Circ J*, 2006. **70**(11): p. 1392-7.
89. Mackenzie, J., *The Interpretation of the Pulsations in the Jugular Veins*. The American Journal of the Medical Sciences, 1907. **134**(1): p. 12-34.
90. Mackenzie, J., Sir, 1853-1925, ed. *Diseases of the heart*. 1910, New York : Oxford University Press.
91. McBride, D., A.M. Mattenklotz, S.N. Willich, and B. Bruggenjurgan, *The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany*. *Value Health*, 2009. **12**(2): p. 293-301.
92. McMichael, J., *History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laennec*. *Br Heart J*, 1982. **48**(3): p. 193-7.
93. Metzner A - Schmidt, B., A. Schmidt B - Fuernkranz, E. Fuernkranz A - Wissner, R.R. Wissner E - Tilz, K.R.J. Tilz Rr- Chun, K. Chun Kr - Neven, M. Neven K - Konstantinidou, A. Konstantinidou M - Rillig, Y. Rillig A - Yoshiga, S. Yoshiga Y - Mathew, I. Mathew S - Koester, F. Koester I - Ouyang, K.-H. Ouyang F - Kuck, and K.H. Kuck, *One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. (1556-3871 (Electronic)).
94. Miyazaki, S., T. Kuwahara, A. Kobori, Y. Takahashi, A. Takei, A. Sato, M. Isobe, and A. Takahashi, *Preprocedural Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence Following Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: LongTerm Follow-Up Results*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2011. **22**(6): p. 621-625.
95. Moe, G., *On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*. *Arch Int Pharmacodyn Therap*, 1962. **140**: p. 183-188.
96. Monteiro, M.M., C. Saraiva, J. Castelo Branco, D. Cavaco, and P. Adragao, *Characterization of pulmonary vein morphology using multi-detector row CT study prior to radiofrequency ablation for atrial fibrillation*. *Rev Port Cardiol*, 2009. **28**(5): p. 545-59.
97. Moon, J., Y.J. Hong, J. Shim, H.J. Hwang, J.Y. Kim, H.N. Pak, M.H. Lee, and B. Joung, *Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation*. *Circ J*, 2012. **76**(4): p. 860-7.

98. Morady, F., *Treatment of paroxysmal atrial fibrillation by pulmonary vein isolation*. *Circ J*, 2003. **67**(7): p. 567-71.
99. Morillo, C.A., G.J. Klein, D.L. Jones, and C.M. Guiraudon, *Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation*. *Circulation*, 1995. **91**(5): p. 1588-95.
100. Mulder, A.A., M.C. Wijffels, E.F. Wever, and L.V. Boersma, *Pulmonary vein anatomy and long-term outcome after multi-electrode pulmonary vein isolation with phased radiofrequency energy for paroxysmal atrial fibrillation*. *Europace*, 2011. **13**(11): p. 1557-61.
101. Naccarelli, G.V., M.P. Panaccio, G. Cummins, and N. Tu, *CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk factors to predict first cardiovascular hospitalization among atrial fibrillation/atrial flutter patients*. *Am J Cardiol*, 2012. **109**(10): p. 1526-33.
102. Nedios, S., M. Tang, M. Roser, N. Solowjowa, J.H. Gerds-Li, E. Fleck, and C. Kriatselis, *Characteristic changes of volume and three-dimensional structure of the left atrium in different forms of atrial fibrillation: predictive value after ablative treatment*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011. **32**(2): p. 87-94.
103. O'Donnell, D., S.S. Furniss, A. Dunuwille, and J.P. Bourke, *Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(1): p. 83-5.
104. Oakes, R.S., T.J. Badger, E.G. Kholmovski, N. Akoum, N.S. Burgon, E.N. Fish, J.J. Blauer, S.N. Rao, E.V. DiBella, N.M. Segerson, M. Daccarett, J. Windfelder, C.J. McGann, D. Parker, R.S. MacLeod, and N.F. Marrouche, *Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation*. *Circulation*, 2009. **119**(13): p. 1758-67.
105. Oral, H., A. Chugh, C. Scharf, B. Hall, P. Cheung, S. Veerareddy, G.F. Daneshvar, F. Pelosi, Jr., and F. Morady, *Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. **15**(4): p. 402-6.
106. Oral, H., B.P. Knight, M. Ozaydin, A. Chugh, S.W. Lai, C. Scharf, S. Hassan, R. Greenstein, J.D. Han, F. Pelosi, Jr., S.A. Strickberger, and F. Morady, *Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights*. *Circulation*, 2002. **106**(10): p. 1256-62.

107. Oral, H., B.P. Knight, M. Ozaydin, H. Tada, A. Chugh, S. Hassan, C. Scharf, S.W. Lai, R. Greenstein, F. Pelosi, Jr., S.A. Strickberger, and F. Morady, *Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(1): p. 100-4.
108. Oral, H., B.P. Knight, H. Tada, M. Ozaydin, A. Chugh, S. Hassan, C. Scharf, S.W. Lai, R. Greenstein, F. Pelosi, Jr., S.A. Strickberger, and F. Morady, *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1077-81.
109. Oral, H., M. Ozaydin, H. Tada, A. Chugh, C. Scharf, S. Hassan, S. Lai, R. Greenstein, F. Pelosi, Jr., B.P. Knight, S.A. Strickberger, and F. Morady, *Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. **13**(7): p. 645-50.
110. Oral, H., C. Scharf, A. Chugh, B. Hall, P. Cheung, E. Good, S. Veerareddy, F. Pelosi, Jr., and F. Morady, *Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2355-60.
111. Ouyang F - Antz, M., S. Antz M - Ernst, H. Ernst S - Hachiya, H. Hachiya H - Mavrakis, F.T. Mavrakis H - Deger, A. Deger Ft - Schaumann, J. Schaumann A - Chun, P. Chun J - Falk, D. Falk P - Hennig, X. Hennig D - Liu, D. Liu X - Bansch, K.-H. Bansch D - Kuck, and K.H. Kuck, *Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique*. (1524-4539 (Electronic)).
112. Page, R.L., W.E. Wilkinson, W.K. Clair, E.A. McCarthy, and E.L. Pritchett, *Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 224-7.
113. Pappone, C., G. Augello, S. Sala, F. Gugliotta, G. Vicedomini, S. Gulletta, G. Paglino, P. Mazzone, N. Sora, I. Greiss, A. Santagostino, L. LiVolsi, N. Pappone, A. Radinovic, F. Manguso, and V. Santinelli, *A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2340-7.
114. Pappone, C., S. Rosanio, G. Oreto, M. Tocchi, F. Gugliotta, G. Vicedomini, A. Salvati, C. Dicandia, P. Mazzone, V. Santinelli, S. Gulletta, and S. Chierchia, *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation*. Circulation, 2000. **102**(21): p. 2619-28.

115. Pappone, C., V. Santinelli, F. Manguso, G. Vicedomini, F. Gugliotta, G. Augello, P. Mazzone, V. Tortoriello, G. Landoni, A. Zangrillo, C. Lang, T. Tomita, C. Mesas, E. Mastella, and O. Alfieri, *Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 327-34.
116. Peinado, R., F. Arribas, J.M. Ormaetxe, and X. Badia, *Variation in quality of life with type of atrial fibrillation*. *Rev Esp Cardiol*, 2010. **63**(12): p. 1402-9.
117. Rensma, P.L., M.A. Allesie, W.J. Lammers, F.I. Bonke, and M.J. Schalij, *Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs*. *Circ Res*, 1988. **62**(2): p. 395-410.
118. Rho, R.W. and R.L. Page, *Asymptomatic atrial fibrillation*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005. **48**(2): p. 79-87.
119. Robbins, I.M., E.V. Colvin, T.P. Doyle, W.E. Kemp, J.E. Loyd, W.S. McMahon, and G.N. Kay, *Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation*. *Circulation*, 1998. **98**(17): p. 1769-75.
120. Rothberger CJ, W.H., *Vorhofflimmern und arrhythmia perpetua*. *Wien Klin Wschr*, 1909. **22**: p. 39–844.
121. Saad, E.B., A. Rossillo, C.P. Saad, D.O. Martin, M. Bhargava, D. Erciyes, D. Bash, M. Williams-Andrews, S. Beheiry, N.F. Marrouche, J. Adams, E. Pisano, R. Fanelli, D. Potenza, A. Raviele, A. Bonso, S. Themistoclakis, J. Brachmann, W.I. Saliba, R.A. Schweikert, and A. Natale, *Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy*. *Circulation*, 2003. **108**(25): p. 3102-7.
122. Sanders, P., J.B. Morton, V.R. Deen, N.C. Davidson, P.B. Sparks, J.K. Vohra, and J.M. Kalman, *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. **32**(5-6): p. 202-7.
123. Sawhney, N., R. Anousheh, W.-C. Chen, S. Narayan, and G.K. Feld, *Five-Year Outcomes After Segmental Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation*. *The American Journal of Cardiology*, 2009. **104**(3): p. 366-372.
124. Scardi, S., C. Mazzone, C. Pandullo, D. Goldstein, A. Poletti, and F. Humar, *Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up*. *Am Heart J*, 1999. **137**(4 Pt 1): p. 686-91.

125. Schuster, H.P. and H.J. Trappe, *EKG-Kurs für Isabel*. 2005: Thieme.
126. Sie, H.T., W.P. Beukema, A. Elvan, and A.R. Ramdat Misier, *New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation*. *Cardiovasc Res*, 2003. **58**(3): p. 501-9.
127. Sra, J., D. Krum, J. Hare, D. Okerlund, H. Thompson, M. Vass, J. Schweitzer, E. Olson, W.D. Foley, and M. Akhtar, *Feasibility and validation of registration of three-dimensional left atrial models derived from computed tomography with a noncontact cardiac mapping system*. *Heart Rhythm*, 2005. **2**(1): p. 55-63.
128. Tang, R.B., D.L. Liu, J.Z. Dong, X.P. Liu, D.Y. Long, R.H. Yu, F.L. Hu, J.H. Wu, X.H. Liu, and C.S. Ma, *High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation*. *Circ J*, 2010. **74**(7): p. 1316-21.
129. Taylor, G.W., G.N. Kay, X. Zheng, S. Bishop, and R.E. Ideker, *Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs*. *Circulation*, 2000. **101**(14): p. 1736-42.
130. Tsao, H.M., W.C. Yu, H.C. Cheng, M.H. Wu, C.T. Tai, W.S. Lin, Y.A. Ding, M.S. Chang, and S.A. Chen, *Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. **12**(7): p. 809-13.
131. Van Gelder, I.C., H.F. Groenveld, H.J. Crijns, Y.S. Tuininga, J.G. Tijssen, A.M. Alings, H.L. Hillege, J.A. Bergsma-Kadijk, J.H. Cornel, O. Kamp, R. Tukkie, H.A. Bosker, D.J. Van Veldhuisen, and M.P. Van den Berg, *Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(15): p. 1363-73.
132. Van Gelder, I.C., V.E. Hagens, H.A. Bosker, J.H. Kingma, O. Kamp, T. Kingma, S.A. Said, J.I. Darmanata, A.J.M. Timmermans, J.G.P. Tijssen, and H.J.G.M. Crijns, *A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(23): p. 1834-1840.
133. von Bary, C., C. Dornia, C. Eissnert, S. Nedios, M. Roser, O.W. Hamer, J.H. Gerds-Li, I. Paetsch, C. Jahnke, R. Gebker, S. Weber, E. Fleck, and C. Kriatselis, *Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012.
134. Wanahita, N., F.H. Messerli, S. Bangalore, A.S. Gami, V.K. Somers, and J.S. Steinberg, *Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis*. *Am Heart J*, 2008. **155**(2): p. 310-5.
135. Weber Tf - Klemm, H., A. Klemm H - Koops, H.D. Koops A - Nagel, S. Nagel Hd - Willems, G. Willems S - Adam, P.G. Adam G - Begemann, and P.G. Begemann,

[Integration of cardiac computed tomography into pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation]. (1438-9029 (Print)).

136. Whitteridge, G., ed. *Harvey W. An Anatomical Disputation Concerning the Movement of the Heart and Blood in Living Creatures*. 1976, Blackwell Publications Ltd. Oxford.
137. Wijffels, M.C., C.J. Kirchhof, R. Dorland, and M.A. Allessie, *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
138. Wyse D.G., W.A., DiMarco L.P., Domanski, M.J., Rosenberg Y, Schron E.B., Kellen J.C, Greene H.L, Mickel M.C, Dalquist J.E, Corley S.D, *A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation*, in *New England Journal of Medicine*. 2002. p. 1825-1833.
139. Yarmohammadi, H., B.C. Varr, S. Puwanant, E. Lieber, S.J. Williams, T. Klostermann, S.E. Jasper, C. Whitman, and A.L. Klein, *Role of CHADS2 score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy)*. *Am J Cardiol*, 2012. **110**(2): p. 222-6.
140. Yue, L., J. Feng, R. Gaspo, G.R. Li, Z. Wang, and S. Nattel, *Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation*. *Circ Res*, 1997. **81**(4): p. 512-25.

7 Anhang

<u>Patientenzahl</u>	214		
<u>Grundparameter</u>	MW ± SD	Median, IQR	Anteil in %
Alter bei Ablation	61,16 ± 9,23		
Geschlecht (% männlich)			64,486 %
BMI in kg/m ²	27,65 ± 6,83		
LA-Diameter in der Echokardiographie in mm	44,17 ± 6,39		
Dauer seit ED in Wochen		208; 56 – 460	
Dauer der Episoden in Stunden		6; 3 – 20	
Anzahl der Episoden pro Monat		4; 2 - 15	
<u>Vorerkrankungen</u>			
Arterielle Hypertonie in %			64,486 %
Herzinsuffizienz in %			10,280 %
Dianbetes mellitus Typ I/II in %			6,075 %
KHK in %			10,280 %
<u>Medikation</u>			
Betablocker in %			92,991 %
Calcium Antagonisten in %			7,477 %

Tabelle 1: Übersicht über das Gesamtkollektiv

Cox-Regressionsanalyse - Grundparameter

	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>KI95%</u>	<u>P-Wert</u>
<u>Grundparameter</u>			
Alter bei Ablation	0,992	0,970 – 1,014	0,460
BMI in kg/m ²	0,991	0,954 – 1,030	0,646
LA-Diameter in mm	1,014	0,984 – 1,046	0,368
Dauer seit ED in Wochen	1,000	0,999 – 1,001	0,945
Dauer der Episoden in Stunden	1,002	0,993 – 1,011	0,689
Episoden/Monat	0,998	0,986 – 1,011	0,781

Tabelle 2: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der Grundparameter

Log-Rank-Test

	<u>Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit falls Parameter zutrifft</u>	<u>Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit falls Parameter nicht zutrifft</u>	<u>P-Wert</u>
<u>Grundparameter</u>			
Männliches Geschlecht	0,483	0,400	0,214
<u>CT-Parameter</u>			
RA-Volumen > 110 cm ³	0,591	0,408	0,011
<u>Vorerkrankungen</u>			
Arterielle Hypertonie	0,477	0,412	0,411
Herzinsuffizienz	0,458	0,453	0,995
Diabetes mellitus Typ I/II	0,402	0,459	0,524
KHK	0,273	0,475	0,099
<u>Medikation</u>			
Betablocker	0,452	0,467	0,987

Tabelle 3: Ergebnisse des Log-Rank-Test in Bezug auf die Grundparameter

<u>CT-Parameter</u>	MW ± SD	Median; IQR
LA-Volumen in cm ³	91,75 ± 23,80	
RA-Volumen in cm ³	91,29 ± 24,87	
LSPV in mm ²	230,65 ± 74,99	
LMPV (n = 1)		
LIPV in mm ²	172,00 ± 82,26	
RSPV in mm ²	263,73 ± 74,63	
RMPV in mm ² (n = 13)		76; 61 – 105
RIPV in mm ²	245,73 ± 82,26	
Common Ostium links in mm ² (n = 23)		356; 273 – 395
Common Ostium rechts in mm ² (n = 1)		
Summe LA + RA in cm ³	182,82 ± 42,84	
Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm ²	909,98 ± 217,88	

Tabelle 4: Computertomographie-Parameter

Cox-Regressionsanalyse – CT-Parameter

<u>CT-Parameter</u>	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>KI95%</u>	<u>P-Wert</u>
LA-Volumen in cm ³	1,001	0,993 – 1,009	0,813
RA-Volumen in cm ³	1,006	0,998 – 1,014	0,151
LSPV in mm ²	1,001	0,999 – 1,004	0,354
LIPV in mm ²	1,002	1,000 – 1,004	0,096
LMPV (n = 1)			
RSPV in mm ²	1,004	1,002 – 1,007	0,001
RIPV in mm ²	1,002	0,999 – 1,004	0,256
RMPV in mm ² (n = 13)	1,003	0,989 – 1,016	0,703
Common Ostium links in mm ²	0,999	0,991 – 1,006	0,736
Common Ostium rechts in mm (n = 1)			
Summe LA + RA in cm ³	1,003	0,998 – 1,007	0,296
Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm ²	1,001	1,000 – 1,002	0,029

Tabelle 5: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der CT-Parameter

Multivariate Cox-Regression

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
RO	,003	,002	4,294	1	,038	1,003
LU	,001	,001	,651	1	,420	1,001
LO	,000	,002	,037	1	,848	1,000
RU	,000	,002	,081	1	,775	1,000

	95,0% Konfidenzintervall. für Exp(B)	
	Untere	Obere
RO	1,000	1,006
LU	,998	1,004
LO	,997	1,003
RU	,997	1,003

Tab. 4: SPSS-Ausdruck für die multivariate Cox-Regression zum Vergleich aller Ostienflächen

(RA: Volumen des rechten Vorhofs; RO: Fläche des Ostiums der RSPV; RU: Fläche des Ostiums der RIPV; LO: Fläche des Ostiums der LSPV; LU: Fläche des Ostiums der LIPV)

Korrelationen

	<u>Pearson'scher</u> <u>Korrelationskoeffizient</u>	<u>P-Wert</u>
RA-Volumen – LA-Volumen	0,567	<0,001
LA-Diameter – LA-Volumen	0,406	<0,001
LA-Volumen - Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm ²	0,488	<0,001
RA-Volumen - Summe der Flächen aller PV-Ostien in mm ²	0,277	<0,001

Tab.5: Korrelationen

Streu-/Punktdiagramme

Martingale-Residuen / Volumen des rechten Vorhofs

