



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Herzschrittmacherimplantation nach Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern

Felix Konrad Georg-Friedrich von Krogh

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

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Koppara

Die Dissertation wurde am 02.06.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2022 angenommen.

Für meine Familie und meinen Freundeskreis

In der vorliegenden Arbeit wird zum besseren Lesefluss und Textverständnis das generische Maskulinum verwendet. Die genannte Form bezieht sich auf jegliche Geschlechtsidentität.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Definition sowie Klassifikation	2
1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	4
1.1.4 Pathophysiologie	5
1.1.4.1 Vorhofflimmern vorangehende atriale Veränderungen	5
1.1.4.2 Elektrophysiologische Vorgänge	5
1.1.4.3 Durch Vorhofflimmern bedingte atriale Umbauvorgänge	6
1.1.5 Therapie	7
1.1.5.1 Übersicht der Therapieformen	7
1.1.5.2 Medikamentöse Therapie	7
1.1.5.3 Chirurgische Therapie	8
1.1.5.4 Katheterablation	9
1.2 Sick-Sinus-Syndrom und Sinusknotendysfunktion	11
1.3 Atrioventrikuläre Blockierungen	13
2 Problemstellung	14
3 Material und Methodik	15
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	15
3.2 Voruntersuchungen	16
3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	16
3.2.2 Elektrokardiogramm und bildgebende Voruntersuchungen	16
3.3 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation	17
3.3.1 Standardmäßige Vorbereitung und allgemeines Ablationsverfahren	17
3.3.2 Ablationsprozedurordnung und stepwise approach	19
3.3.3 Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation	20
3.3.4 Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme	21

3.3.5	Ablationslinien	22
3.3.6	Ablation von localized Reentries	22
3.3.7	Herzschrittmacherimplantation	23
3.4	Generelle Datenerhebung	26
3.5	Vorgehensweise und spezifische Datenerhebung	26
3.5.1	Identifikation und Charakterisierung des Patientenkollektivs	26
3.5.2	Exploration der Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie.....	28
3.5.3	Charakterisierung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs.....	28
3.5.4	Bestimmung der Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie.....	29
3.5.5	Exploration der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur.....	29
3.6	Statistische Auswertung	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Identifikation und Charakterisierung des Patientenkollektivs	31
4.1.1	Identifikation des Patientenkollektivs.....	31
4.1.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	31
4.2	Inzidenz einer akuten Herzschrittmachertherapie	35
4.3	Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie	37
4.4	Charakterisierung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs.....	39
4.5	Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie.....	44
4.6	Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur	48
5	Diskussion	49
5.1	Stand der Forschung sowie Hauptergebnisse der Studie	49
5.2	Beurteilung des Patientenkollektivs.....	50
5.3	Beurteilung der Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern	51
5.4	Beurteilung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs sowie der Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie	54

5.4.1	Beurteilung anhand der Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	54
5.4.2	Beurteilung anhand der Ergebnisse der univariaten Analyse	56
5.5	Beurteilung der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur	59
5.6	Limitationen	60
6	Zusammenfassung	61
	Literaturverzeichnis	VII
	Liste der Veröffentlichungen	XVI
	Danksagung	XVII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung von Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm	2
Abbildung 2: Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation	20
Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme .	21
Abbildung 4: Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Ablationsprozedur an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme	22
Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung einer Sinusbradykardie sowie eines AV-Blocks I° im Elektrokardiogramm	23
Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung eines implantierten Zweikammerherzschrittmachers in zwei Röntgenaufnahmen	24
Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung einer atrialen Stimulation durch einen Zweikammerherzschrittmacher im Elektrokardiogramm.....	25
Abbildung 8: Notwendigkeit einer Herzschrittmachertherapie	36
Abbildung 9: Eingesetzte Herzschrittmacher	36
Abbildung 10: Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie	38
Abbildung 11: Gegenseitige Beeinflussung von Vorhofflimmern und Sinusknotendysfunktion	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte EHRA (mEHRA) Klassifikation zur Symptomatik von Vorhofflimmern nach Wynn et al. (Wynn et al., 2014)	4
Tabelle 2: Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	33
Tabelle 3: Elektrokardiographische Daten des Patientenkollektivs	34
Tabelle 4: Prozedurdaten des Patientenkollektivs	35
Tabelle 5: Basischarakteristika des Herzschrittmacherpatientenkollektivs.....	41
Tabelle 6: Elektrokardiographische Daten des Herzschrittmacherpatientenkollektivs...	42
Tabelle 7: Prozedurdaten des Herzschrittmacherpatientenkollektivs	43
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Analyse.....	45
Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	47

Abkürzungsverzeichnis

BMI.....	Body-Mass-Index
bpm.....	Schläge pro Minute
CFAE.....	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EHRA.....	European Heart Rhythm Association
EKG.....	Elektrokardiogramm
ESC.....	European Society of Cardiology
HSM-PK.....	Herzschrittmacherpatientenkollektiv
PK.....	Patientenkollektiv

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Vorhofflimmern weist eine Prävalenz von etwa 3% in der Allgemeinbevölkerung der über 20-Jährigen auf (Bjorck, Palaszewski, Friberg, & Bergfeldt, 2013; Haim et al., 2015) und ist zugleich die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Camm et al., 2010). Die Prävalenz der Erkrankung zeigt eine altersabhängige Zunahme, womit Vorhofflimmern vor allem zu einer Erkrankung des höheren Lebensalters zählt (Go et al., 2001; Haim et al., 2015; Majeed, Moser, & Carroll, 2001). So steigt die Prävalenz in der männlichen Bevölkerung von 0.2% bei den unter 35-Jährigen auf 15.2% bei den über 85-Jährigen und bei der weiblichen Bevölkerung von 0.15% bei den unter 35-Jährigen auf 12.6% bei den über 85-Jährigen (Haim et al., 2015). Neben einer Prävalenzzunahme im Alter zeigt sich ebenfalls eine Zunahme der Prävalenz im Laufe der Zeit (Majeed et al., 2001). So nahm die altersstandardisierte Prävalenz von Vorhofflimmern in England und Wales zwischen den Jahren 1994 und 1998 um 22% in der männlichen und 14% in der weiblichen Bevölkerung zu (Majeed et al., 2001). In den Vereinigten Staaten von Amerika ist aufgrund einer alternden Bevölkerung bis ins Jahr 2050 von einer 2.5-fachen Erhöhung der 1995 erfassten Anzahl an Personen mit Vorhofflimmern auszugehen (Go et al., 2001). Auch in der Europäischen Union wird von einem Anstieg der Anzahl an Personen mit Vorhofflimmern in den kommenden Jahrzehnten ausgegangen, wobei sich die Anzahl der ≥ 55 -jährigen Personen mit Vorhofflimmern zwischen den Jahren 2010 und 2060 mehr als verdoppeln soll (Krijthe et al., 2013). Patienten mit Vorhofflimmern weisen eine erhöhte Mortalität auf (Andersson et al., 2013; Kannel, Abbott, Savage, & McNamara, 1982; Stewart, Hart, Hole, & McMurray, 2002). Ebenfalls besteht ein erhöhtes Langzeitrisiko für einen Schlaganfall (Stewart et al., 2002). Des Weiteren zeigt sich Vorhofflimmern mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz sowie Klappenerkrankungen assoziiert (Benjamin et al., 1994). Vorhofflimmern führt zu einer großen ökonomischen Belastung für das Gesundheitssystem, die insbesondere durch Kosten in den Bereichen der Hospitalisation und medikamentösen Therapie entsteht (Stewart, Murphy, Walker, McGuire, & McMurray, 2004).

1.1.2 Definition sowie Klassifikation

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch unkoordinierte atriale elektrische Aktivierung mit daraus resultierender ineffektiver atrialer Kontraktion gekennzeichnet ist (Hindricks et al., 2020). Zu den elektrokardiographischen Merkmalen von Vorhofflimmern gehören irreguläre RR-Intervalle, die Abwesenheit von wiederkehrenden P-Wellen sowie irreguläre atriale Aktivierungen (Hindricks et al., 2020). Der folgenden Abbildung ist eine beispielhafte Darstellung von Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm (EKG) zu entnehmen (siehe Abbildung 1).

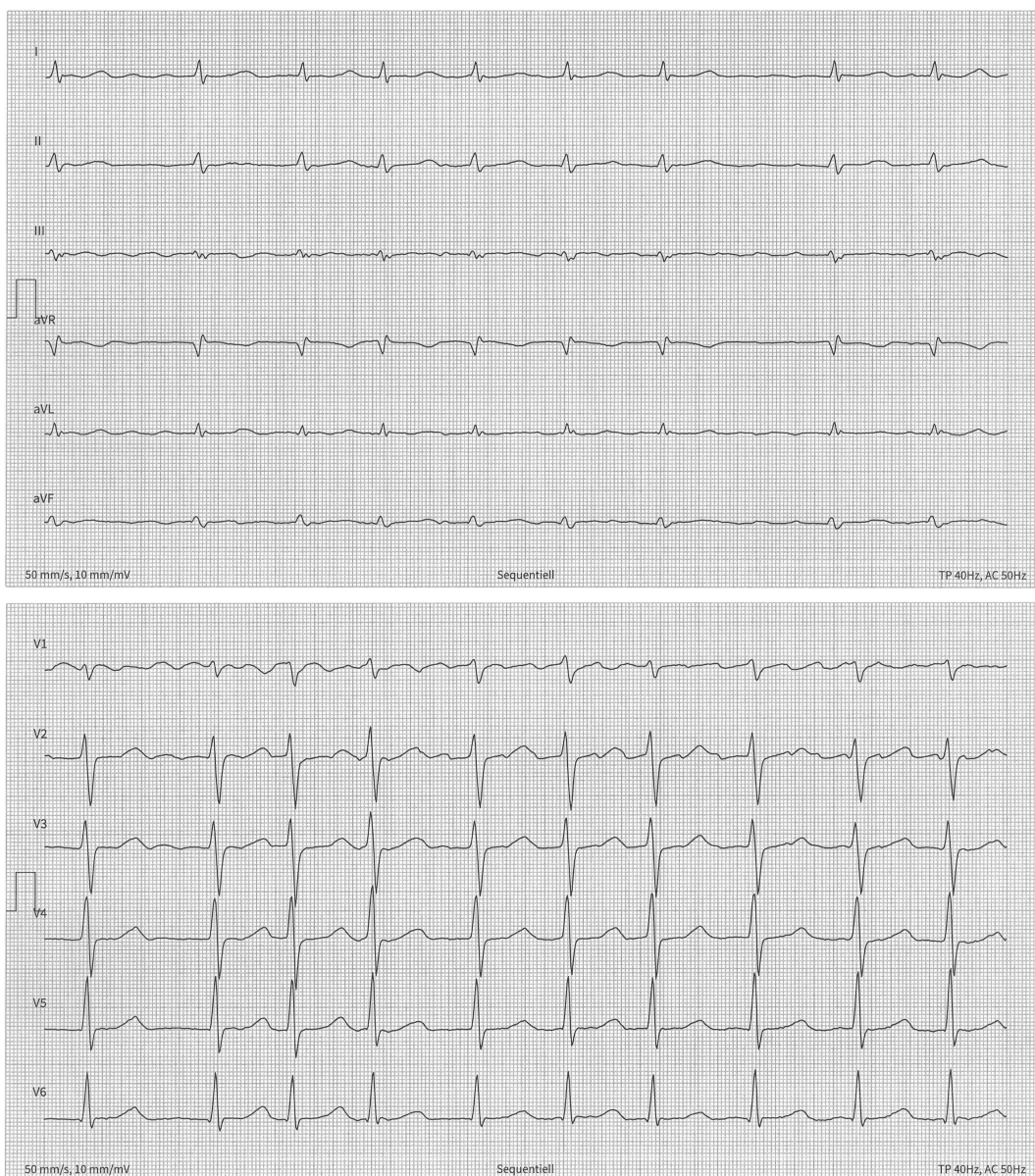


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung von Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm

Gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2020 wird Vorhofflimmern in die Typen erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern (bisher undiagnostiziertes Vorhofflimmern, unabhängig von der Bestehensdauer oder Symptomatik), paroxysmales Vorhofflimmern (innerhalb einer Woche selbstständig oder durch Intervention terminiertes Vorhofflimmern), persistierendes Vorhofflimmern (länger als eine Woche anhaltendes Vorhofflimmern inklusive Episoden, die nach ≥ 7 Tagen mittels Kardioversion terminiert wurden), lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern (Vorhofflimmern, das ≥ 1 Jahr bestand, ehe die Entscheidung zu einer rhythmuskontrollierenden Therapie getroffen wurde) und permanentes Vorhofflimmern (von Patient und Arzt akzeptiertes Vorhofflimmern ohne weiteren Versuch einer Wiederherstellung/Beibehaltung des Sinusrhythmus) eingeteilt (Hindricks et al., 2020).

1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Die Symptomatik von Patienten mit Vorhofflimmern kann sehr vielschichtig sein und sich neben Symptomfreiheit auch in Palpitationen, Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerzen/Schwindel, Brustschmerz oder Synkopen äußern (Dorian et al., 2000; Levy et al., 1999; Steg et al., 2012). Zusätzlich auftretende kardiovaskuläre Ereignisse wie akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, akut dekompensierte Herzinsuffizienz oder Lungenembolie können dabei zu Hospitalisationen der Patienten mit Vorhofflimmern führen (Steg et al., 2012).

Um die Symptomatik von Vorhofflimmern vereinheitlicht zu beschreiben, wurde 2007 die European Heart Rhythm Association (EHRA) Klassifikation vorgestellt (Kirchhof et al., 2007). In dieser werden vier verschiedene EHRA Klassen unterschieden, die jeweils für eine bestimmte Schwere der Symptomatik stehen (Kirchhof et al., 2007). Zur Verbesserung des klinischen Nutzens der Klassifikation wurde 2014 eine leicht modifizierte Version präsentiert (siehe Tabelle 1), um insbesondere die Notwendigkeit von Eingriffen wie einer Ablationsprozedur besser abschätzen zu können (Wynn et al., 2014).

Tabelle 1: Modifizierte EHRA (mEHRA) Klassifikation zur Symptomatik von Vorhofflimmern nach Wynn et al. (Wynn et al., 2014)

mEHRA Score	Symptome	Beschreibung
1	Keine Symptomatik	
2a	Milde Symptomatik	Die normale Alltagsaktivität ist unbeeinträchtigt und der Patient fühlt sich durch die Symptomatik nicht gestört
2b	Moderate Symptomatik	Die normale Alltagsaktivität ist unbeeinträchtigt, jedoch fühlt sich der Patient durch die Symptomatik gestört
3	Starke Symptomatik	Die normale Alltagsaktivität ist beeinträchtigt
4	Behindernde Symptomatik	Die normale Alltagsaktivität ist nicht mehr möglich

1.1.4 Pathophysiologie

1.1.4.1 Vorhofflimmern vorangehende atriale Veränderungen

Strukturelle Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie oder auch Vorhofflimmern selbst können einen Gewebeumbau bedingen, welcher sich im Vorhof insbesondere durch Fibroblastenproliferation, Fibroblastendifferenzierung zu Myofibroblasten, vermehrte Bindegewebsablagerung und Fibrose kennzeichnet (Anne et al., 2005; Ausma et al., 1997; Camm et al., 2010; Chimenti, Russo, Carpi, & Frustaci, 2010; Kirchhof et al., 2016; Nguyen, Fishbein, Chen, Chen, & Masroor, 2009). Die Vorhofveränderungen führen dabei zum Entstehen eines elektroanatomischen Substrates, wobei durch eine aus den Umbauprozessen resultierende elektrische Dissoziation zwischen den Muskelbündeln sowie eine lokale Leitungsheterogenität die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ermöglicht wird (Allessie et al., 2010; Camm et al., 2010).

1.1.4.2 Elektrophysiologische Vorgänge

Neben dem beschriebenen arrhythmiefördernden Substrat spielen im Rahmen der Arrhythmie auch Trigger zur Initiierung von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle (Camm et al., 2010). Solche Vorhofflimmern auslösende Trigger können eine Bradykardie oder andere (supra)ventrikuläre Tachykardien sein (Van Gelder & Hemels, 2006). Zumeist zeigen sich jedoch ektope Foci der Pulmonalvenen für die Initiierung von Vorhofflimmern verantwortlich (Haissaguerre, Jais, Shah, Arentz, et al., 2000; Haissaguerre et al., 1998). Hierbei wird Vorhofflimmern durch eine fokale, rasch impulsgebende Aktivierungsquelle ausgelöst, die durch eine Ablationsprozedur eliminiert werden kann (Haissaguerre et al., 1998; Jais et al., 1997). Bezüglich der Aufrechterhaltung der Erkrankung formulierten Moe und Abildskov bereits 1959 die sogenannte *Multiple-Wavelet-Hypothese*, nach der sich aufrechterhaltendes Vorhofflimmern eine Folge multipler durch den Vorhof wandernder Wellenfronten sei (Moe & Abildskov, 1959). In einem für die Erregungsvorgänge in den Vorhöfen entwickelten Computermodell stellten sie fest, dass sich eine wie Vorhofflimmern präsentierende Vorhoferregung nach vorheriger Initiierung selbst aufrechterhalten kann (Moe, Rheinboldt, & Abildskov, 1964). Dabei war die Aktivität nicht Resultat fixer Impulsgeneratoren oder Kreise, sondern wurde durch irregulär treibende Wirbel aufrechterhalten, die in Position, Anzahl und Größe variierten (Moe et al., 1964).

1.1.4.3 Durch Vorhofflimmern bedingte atriale Umbauvorgänge

In einem Tierversuch an Ziegen wurde 1995 gezeigt, dass anhaltendes Vorhofflimmern mit Veränderungen im Vorhofgewebe einhergeht und selbst zur Persistenz von Vorhofflimmern beiträgt, was unter dem Konzept *atrial fibrillation begets atrial fibrillation* zusammengefasst wurde (Wijffels, Kirchhof, Dorland, & Allesie, 1995). Diesbezüglich zeigte sich, dass künstlich aufrechterhaltendes Vorhofflimmern zu einer verkürzten atrialen effektiven Refraktärzeit, einer Änderung der physiologischen Frequenzanpassung, einer Zunahme der Herzfrequenz und der Induzierbarkeit sowie zu einer höheren Stabilität von Vorhofflimmern führt (Wijffels et al., 1995).

Die sich im Rahmen von Vorhofflimmern ereignenden atrialen Umbauvorgänge finden auf elektrischer, ionaler sowie struktureller Ebene statt (Ausma et al., 1997; Bosch et al., 1999; Wijffels et al., 1995). So führt Vorhofflimmern zu Veränderungen der Kalium- und Calciumströme, die zu einer verkürzten Aktionspotentialdauer und einer verminderten frequenzabhängigen Adaption der Aktionspotentialdauer beitragen (Bosch et al., 1999). Diese Veränderungen tragen zu einem elektrischen Umbau bei und sind somit wichtige Parameter in der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern (Bosch et al., 1999).

In einem weiteren Tierversuch an Ziegen wurde gezeigt, dass anhaltendes Vorhofflimmern ebenfalls zu strukturellen Veränderungen atrialer Myozyten führt (Ausma et al., 1997). Diese umfassen neben einer erhöhten Myozytengröße auch einen Verlust von Myofibrillen, eine Glykogenakkumulation, Veränderungen der mitochondrialen Form und Größe, eine Fragmentierung des sarkoplasmatischen Retikulums sowie eine Dispersion des nuklearen Chromatins (Ausma et al., 1997). Darüber hinaus gibt es auch Hinweise dafür, dass ein Remodeling der Gap-Junctions an der Pathogenese des Vorhofflimmerns beteiligt ist, wobei insbesondere die Erhöhung der Heterogenität in der Connexin 40-Verteilung mit einem Auftreten struktureller Veränderungen (Myolyse) der Myozyten sowie einer erhöhten Stabilität von Vorhofflimmern korreliert (van der Velden et al., 2000). Obwohl anhaltendes Vorhofflimmern zu einer Reihe elektrophysiologischer Veränderungen führt, zeigen sich die im Rahmen anhaltenden Vorhofflimmerns zu beobachtenden elektrophysiologischen Veränderungen nach einer längeren Phase von Sinusrhythmus reversibel (Wijffels et al., 1995).

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Übersicht der Therapieformen

Bei der Therapie von Vorhofflimmern kann zwischen einer frequenz- und rhythmusstabilisierenden Therapie unterschieden werden. Die frequenzstabilisierende Therapie hat das Ziel, die Herzfrequenz auf normwertige Frequenzen zurückzuführen, wohingegen die rhythmusstabilisierende Therapie das Ziel hat, den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Therapeutisch können Ablationsverfahren, chirurgische Interventionen, medikamentöse Therapien und/oder elektrische Kardioversionen eingesetzt werden. Ein weiterer Therapieaspekt liegt in der Prophylaxe von Thromboembolien. Des Weiteren sind die Linderung von Symptomen und die Versorgung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen weitere Therapieziele im langzeitigen Management von Vorhofflimmern. (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2020; Patel, Ali, Hogarth, & Tayebjee, 2017)

1.1.5.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse frequenzstabilisierende Therapie hat das Ziel, die Herzfrequenz mittels Gabe von zumeist Betablockern, Herzglykosiden und Nicht-Dihydropyridin Calciumkanalblockern auf normwertige Frequenzen zurückzuführen (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2020). Dagegen wird mit der rhythmusstabilisierenden Therapie versucht, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2020; Patel et al., 2017). Pharmakologisch können dafür je nach Patient Flecainid, Amiodaron, Propafenon, Ibutilid oder Vernakalant eingesetzt werden (Bash et al., 2012; Camm et al., 2010; Chevalier et al., 2003; Hasun, Gatterer, & Weidinger, 2014; Hindricks et al., 2020; Kirchhof et al., 2016; Nair, George, & Koshy, 2011). Neben der frequenz- und rhythmusstabilisierenden Therapie liegt ein weiterer, sehr wichtiger Therapieaspekt in der medikamentösen Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen wie einem Schlaganfall, wofür sich der Einsatz oraler Antikoagulantien wie Warfarin oder neuer oraler Antikoagulantien bewährt (Hart, Pearce, & Aguilar, 2007; Kirchhof, 2017; Lewalter, 2016; Patel et al., 2017; Ruff et al., 2014; Suarez Fernandez et al., 2015).

1.1.5.3 Chirurgische Therapie

Mit einer Vielzahl gemachter Fortschritte befindet sich die chirurgische Therapie von Vorhofflimmern seit mehr als 30 Jahren in ständiger Weiterentwicklung (Badhwar et al., 2017).

Die Arbeitsgruppe um Cox verfolgte das Ziel, ein intraoperatives Mappingsystem zu entwickeln, um die der Arrhythmie zugrundeliegenden Makroreentries zu lokalisieren. Diese sollten in der Folge mittels chirurgischer Inzisionen durchschnitten werden, um die Arrhythmie zu beenden. Aufbauend auf dieser Idee wurde mit der Maze Operation ein Therapieansatz zur Kompartimentierung der Vorhöfe mittels chirurgischer Schnittführung entwickelt. (Cox, 1991; Cox, Boineau, et al., 1991; Cox, Jaquiss, Schuessler, & Boineau, 1995; Cox, Schuessler, et al., 1991)

In längerer Betrachtung erwies sich insbesondere die seit 1992 verwendete Maze-III Prozedur als eine gute Therapieoption für ein therapierefraktäres Vorhofflimmern (Cox et al., 2000). Trotz der guten Erfolge der Maze-III Operation in der Behandlung von Vorhofflimmern bleibt der Eingriff aufgrund seiner Komplexität mit Risiken für den Patienten verbunden (Sie, Beukema, Elvan, & Ramdat Misier, 2003). Die chirurgische Therapie hat vor allem während operativen Eingriffen Bedeutung und wird nach den Clinical Practice Guidelines der Society of Surgeons von 2017 insbesondere im Rahmen von Herzklappen- (Mitralklappe, Aortenklappe) oder Bypass-Operationen zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus empfohlen (Badhwar et al., 2017).

Ein weiteres chirurgisches Verfahren liegt in dem Verschluss des linken Vorhofohres (Badhwar et al., 2017; Tsai et al., 2015). Dieses ist eine dem linken Atrium anliegende Struktur, in der es erleichtert zu Blutstase und Thrombusbildung kommt (Tsai et al., 2015). Eine Resektion dieser Struktur im Rahmen von Herzoperationen erscheint vielversprechend, um die Inzidenz eines Schlaganfall sowohl kurz- als auch langfristig zu reduzieren (Tsai et al., 2015).

1.1.5.4 Katheterablation

Die Katheterablation ist eine effiziente Therapiemöglichkeit von Vorhofflimmern (Calkins et al., 2012; Medi et al., 2011; Shah et al., 2008; Weerasooriya et al., 2011), die sich in der Erhaltung des Sinusrhythmus im Vergleich zur pharmakologischen Therapie sowohl bei paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern als effektiver erweist (Jais et al., 2008; Mont et al., 2014).

Im Laufe der Zeit entwickelten sich verschiedene Ablationskonzepte, wobei im Allgemeinen über transvenöse Zugänge Ablations- sowie Mappingkatheter in das Herz vorgeschoben werden, mit denen nach erfolgtem Mapping der Vorhöfe ausgewählte Gewebereiche mittels von der Katheterspitze ausgehender Radiofrequenzenergie lokal erhitzt werden (Haissaguerre, Jais, Shah, Garrigue, et al., 2000; Jais et al., 1997; Nademanee et al., 2004; Pappone et al., 2000; Verma, Marrouche, & Natale, 2004). Spezifischer führen die Radiofrequenzenergieabgaben zu ionischer Agitation im Organgewebe, wodurch eine Erhitzung des Gewebes und eine Nekrosenbildung resultiert (Hoffmann & Steinbeck, 1999; Organ, 1976). Alternative Energieformen zu der Radiofrequenzenergie stehen mit der Kryotherapie oder mit Laserverfahren zur Verfügung (Lewalter & Lüderitz, 2010).

Pulmonalvenenisolation

Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre beschrieb 1998, dass die Pulmonalvenen eine sehr häufige Quelle ektooper Foci sind, die Vorhofflimmern initiieren können (Haissaguerre et al., 1998). Dabei stellten sie ebenfalls fest, dass sich die Foci mittels Radiofrequenzablation eliminieren lassen (Haissaguerre et al., 1998). Etwa zwei Jahre später beschrieben Pappone et al. das Vorgehen, die Pulmonalvenen mittels zirkumferentieller Radiofrequenzablation und 3D-Mappings zu isolieren (Pappone et al., 2000). In dieser Methode wird zunächst eine dreidimensionale Konstruktion des linken Vorhofs mitsamt der Pulmonalvenen angefertigt (Pappone et al., 2000). Daraufhin werden alle Pulmonalvenen mittels Radiofrequenzablation isoliert, indem kreisförmig fokale Läsionen in einem Abstand von mindestens 5 mm zu den Ostien gesetzt werden (Pappone et al., 2000). Den Endpunkt der Ablationsprozedur bildet eine zirkumferentielle Leitungsblocklinie um jede Pulmonalvene (Pappone et al., 2000).

Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme

Die Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) geht auf die Arbeitsgruppe um Nademanee zurück, die die Hypothese aufstellte, dass die während des Vorhofflimmerns auftretenden CFAE als Zielpunkte für die Ablation von Vorhofflimmern dienen könnten (Nademanee et al., 2004). Dabei wurden CFAE als vorliegend definiert, wenn atriale Elektrogramme mit fraktionierten Elektrogrammen auftreten, die mindestens zwei Deflexionen und/oder eine Abweichung der isoelektrischen Basislinie mit einem kontinuierlichen Ausschlag eines verlängerten Aktivierungskomplexes während einer zehnssekündigen Betrachtungsperiode aufweisen, oder wenn sich atriale Elektrogramme mit einer gemittelten Zykluslänge von ≤ 120 ms während einer zehnssekündigen Betrachtungsperiode zeigen (Nademanee et al., 2004). Unter Verwendung eines dreidimensionalen Mappingsystems werden die CFAE zunächst lokalisiert und anschließend mittels Radiofrequenzenergie ablatiert (Nademanee et al., 2004).

Ablationslinien

Das Ziehen linearer Ablationslinien ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie von Vorhofflimmern und ist insbesondere für die Beendigung der oft im Rahmen der Vorhofflimmerablationsprozeduren auftretenden Makroreentries wichtig (Jais et al., 2007). Je nach Prozedur kann dabei eine Dachlinie zwischen den oberen Rändern der beiden isolierten oberen Pulmonalvenen, eine Mitralisthmuslinie zwischen dem lateralen Mitralanulus und dem isolierten linken unteren Pulmonalvenenostium und/oder eine anteriore Linie zwischen dem anterioren Mitralanulus und der Dachlinie bzw. der isolierten rechten oder linken oberen Pulmonalvene gezogen werden (Fichtner et al., 2018; Hocini et al., 2005; Jais et al., 2004; Jais et al., 2007; Sanders, Jais, et al., 2004).

1.2 Sick-Sinus-Syndrom und Sinusknotendysfunktion

Der Sinusknoten ist das Schrittmacherzentrum des Herzens und befindet sich an der Verbindung zwischen der Vena cava superior und dem rechten Vorhof unter dem Epikard des Sulcus terminalis (Choudhury, Boyett, & Morris, 2015; James, 1961, 1977; John & Kumar, 2016; Monfredi, Dobrzynski, Mondal, Boyett, & Morris, 2010).

Bei dem Sick-Sinus-Syndrom handelt es sich um eine Sinusknotendysfunktion, die sich als Sinusbradykardie, Sinuspause, Sinusarrest, sinoatrialer Exit-Block und chronotrope Inkompetenz manifestieren kann (Ferrer, 1968; Jensen et al., 2014; John & Kumar, 2016). Die jährliche Inzidenz eines Sick-Sinus-Syndroms wird auf 1/1000 bei den ≥ 45 -Jährigen geschätzt, wobei sich eine im Alter zunehmende Inzidenz zeigt (Jensen et al., 2014). Die klinische Symptomatik kann facettenreich sein, wobei die resultierende Hypoperfusion des Herzens, des Gehirns und der Nieren eine wichtige Rolle in Bezug auf die Symptomatik spielt (Ferrer, 1968, 1973). So können sich bei zerebraler Minderperfusion klinische Manifestationen wie Schwindel, Synkopen, verwaschene Sprache, Paresen, fehlendes Beurteilungsvermögen und Persönlichkeitsveränderungen zeigen (Ferrer, 1968, 1973; Rubenstein, Schulman, Yurchak, & DeSanctis, 1972). Des Weiteren kann es zum Auftreten von Palpitationen, Dyspnoe, Ödemen, Schlaganfällen, Angina, Fatigue und Verdauungsproblemen kommen (Ferrer, 1968, 1973; Rubenstein et al., 1972).

Bei klinischer Symptomatik wird zumeist eine Herzschrittmachertherapie notwendig (Brignole et al., 2013; Epstein et al., 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Durch eine Herzschrittmacherimplantation wird zudem eine wirksame medikamentöse antiarrhythmische Therapie ermöglicht (Lewalter & Lüderitz, 2010). Neben der Implantation eines Herzschrittmachers gibt es bei bradykarden Formen auch die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie mit Parasympatholytika oder Sympathomimetika, wobei mit diesen Therapieoptionen meist kein zufriedenstellender Anstieg der Herzfrequenz erreicht wird (Lewalter & Lüderitz, 2010).

Studien zu Herzschrittmacherimplantationen in den Vereinigten Staaten von Amerika ergaben, dass das Sick-Sinus-Syndrom die Hauptindikation für eine primäre Schrittmacherimplantation gewesen war (Bernstein & Parsonnet, 1996, 2001). So war das Sick-Sinus-Syndrom im Jahr 1993 für 52.6% und im Jahr 1997 für 48.2% aller primären permanenten Schrittmacherimplantationen in den Vereingten Staaten von Amerika verantwortlich (Bernstein & Parsonnet, 1996, 2001). In Deutschland war das Sick-Sinus-Syndrom im Jahre 2017 für 34.9% der Schrittmacherimplantationen verantwortlich und lag damit knapp hinter dem AV-Block, welcher mit 45.7% die Hauptindikation für eine Herzschrittmacherimplantation darstellte (Markewitz & Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren, 2019).

1.3 Atrioventrikuläre Blockierungen

Unter einem AV-Block versteht man eine Erregungsleitungsstörung zwischen den Atrien und den Ventrikeln des Herzens (Lewalter & Lüderitz, 2010). Die atrioventrikulären Blockierungen lassen sich in verschiedene Grade einteilen (Gertsch, 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Beim AV-Block I°, bei dem die Blockierung typischerweise oberhalb des His-Bündels liegt, kommt es zu einer verzögerten Erregungsausbreitung auf die Ventrikel, welche im EKG durch eine Verlängerung der PQ-Zeit über 0.2s sichtbar wird (Gertsch, 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Trotz der verzögerten Erregungsausbreitung wird jede Erregung auf die Ventrikel weitergeleitet (Gertsch, 2008). Dagegen kommt es beim AV-Block II° vom Wenckebach-Typ, der üblicherweise ebenfalls über dem His-Bündel lokalisiert ist, zu einer schrittweisen Verlängerung der PQ-Zeit mit einem anschließenden Ausfall einer ventrikulären Erregung (Gertsch, 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Beim AV-Block II° vom Mobitz-Typ zeigen sich ventrikuläre Erregungsausfälle ohne vorherige, schrittweise Verlängerung der PQ-Zeit (Gertsch, 2008). Dieser ist meist infrahissär lokalisiert und gilt als Vorbote eines kompletten AV-Blocks (Gertsch, 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Bei einem AV-Block III° liegt eine komplette Blockierung der Erregungsleitung zwischen den Atrien und den Ventrikeln des Herzens vor, sodass die Vorhöfe unabhängig von den Ventrikeln erregt werden (Gertsch, 2008). Die Ventrikel werden durch die Blockierung zumeist von einem Ersatzrhythmus gesteuert, der bei suprahissärer Blockierung AV-junktional und bei infrahissärer Blockierung ventrikulär initiiert wird (Gertsch, 2008). Bei ausbleibendem Einsatz eines Ersatzrhythmus kann es zu einem Übergang in eine ventrikuläre Asystolie kommen, die je nach Dauer mit lebensbedrohlichen Schäden einhergehen kann (Gertsch, 2008). Während ein AV-Block I° und ein AV-Block II° vom Wenckebach-Typ meist ungefährlich sind, stellen höhergradige AV-Blockierungen Indikationen zur Schrittmachertherapie dar (Gertsch, 2008). So wird eine permanente Herzschrittmacherimplantation insbesondere bei einem AV-Block III° oder einem fortgeschrittenen AV-Block II° angeraten (Brignole et al., 2013; Epstein et al., 2008). In Deutschland war ein AV-Block im Jahre 2017 die Hauptindikation für eine Schrittmacherimplantation und insgesamt für 45.7% der Implantationen verantwortlich (Markewitz & Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren, 2019).

2 Problemstellung

Nach Ablation von Vorhofflimmern kann das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion beobachtet werden (Chen et al., 2011; Killu et al., 2016; Sunaga et al., 2015). Es wird davon ausgegangen, dass persistierendes Vorhofflimmern eine bisher unbekannte Sinusknoten- oder auch AV-Knotenerkrankung maskieren kann, welche in der Folge durch die Termination des Vorhofflimmerns sichtbar wird (Deshmukh et al., 2016). Kommt es zum Auftreten einer länger anhaltenden Sinusknotendysfunktion oder eines höhergradigen AV-Blocks II° oder III°, wird eine Herzschrittmachertherapie notwendig (Brignole et al., 2013; Epstein et al., 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010).

Mit unserer Studie verfolgten wir die Exploration der Inzidenz, Indikationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, die Charakterisierung der Patienten sowie die Exploration der Frührezidivhäufigkeit im Anschluss an die Ablationsprozedur. Dabei spezifizierten wir die Fragestellungen auf folgenden Punkte:

1. Identifikation und Charakterisierung des Patientenkollektivs (PK)
2. Exploration der Inzidenz einer akuten Herzschrittmachertherapie
3. Exploration der Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie
4. Charakterisierung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs (HSM-PK)
5. Exploration der Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie
6. Exploration der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Unsere Studie ist eine monozentrische, retrospektive Analyse. Das Patientenkollektiv umfasst alle Personen, die aufgrund von persistierendem oder lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern im Zeitraum von März 2011 bis August 2016 im Deutschen Herzzentrum München abladert worden sind. Ausschlusskriterien waren ein bereits in der Vorgeschichte implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher.

Persistierendes Vorhofflimmern wurde nach den ESC Leitlinien von 2010 als vorliegend definiert, wenn eine Episode von Vorhofflimmern entweder länger als eine Woche anhält oder eine Terminierung mittels Kardioversion benötigt (Camm et al., 2010). Ebenfalls nach diesen Leitlinien wurde lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern als vorliegend definiert, wenn Vorhofflimmern ≥ 1 Jahr bestand, ehe die Entscheidung zu einer rhythmuskontrollierenden Therapie getroffen wurde (Camm et al., 2010).

Die Genehmigung zur Studiendurchführung fand durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München statt (Zeichen: 355/17 S).

3.2 Voruntersuchungen

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Am Tag der Krankenhausaufnahme wurden die Patienten anamnestiziert und körperlich untersucht. Hierbei lag der Fokus auf der Rhythmusvorgeschichte (Auftreten, Dauer, Häufigkeit, Bradykardien, Synkopen, Vorbehandlungen). Zusätzlich wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Herzfrequenz, Blutdruck, medikamentöser Therapie, Allergien sowie anderen Vorerkrankungen gewonnen.

3.2.2 Elektrokardiogramm und bildgebende Voruntersuchungen

Zu den Voruntersuchungen zählte ebenfalls das Schreiben eines 12-Kanal-EKGs, welches nach Herzrhythmus, Herzfrequenz, Lagetyp, Erregungsbildung, Erregungsleitung und Erregungsrückbildung beurteilt wurde.

Üblicherweise fand in einer transthorakalen echokardiographischen Untersuchung eine Beurteilung der Klappenfunktionen, der Vorhof- und Kammergröße, der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie möglicher weiterer kardialer Erkrankungen statt. Weiterführend wurde zum Thrombenausschluss eine transösophageale echokardiographische Untersuchung oder eine Computertomographie des Herzens angeschlossen, wobei letztgenannte auch dazu diente, die individuellen anatomischen Verhältnisse abzubilden und eine möglichst genaue Betrachtung der für die Ablationsprozedur relevanten Strukturen zu ermöglichen.

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

3.3.1 Standardmäßige Vorbereitung und allgemeines Ablationsverfahren

Die elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation erfolgte in der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München. Der interventionelle Eingriff fand unter oraler Antikoagulation und Sedierung des Patienten statt. Die International Normalized Ratio des Patienten wurde vor der Ablation kontrolliert und musste in einem Bereich von 2-3 liegen, sofern ein Vitamin-K-Antagonist als Antikoagulans eingenommen wurde. Routinemäßig wurden den Patienten zur Sedierung auf dem Untersuchungstisch Midazolam und Fetanyl verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Sedierung wurde standardmäßig Propofol verwendet. Im Allgemeinen wurde den Patienten vor der Ablationsprozedur Blut zur laborchemischen Bestimmung des Blutbildes, der Herzenzyme, der Gerinnungswerte, der Serumelektrolyte, der Entzündungsparameter, der Leberwerte, des Thyreoidea-stimulierenden Hormons, des Albuminwerts sowie der Nierenparameter entnommen. Üblicherweise wurden alle Medikamente am Tag der Ablation weitergegeben. Die Patienten mussten sich vor dem Eingriff in einem nüchternen Zustand von mindestens 12 Stunden befinden. Die Ablationsprozedur wurde während des Vorhofflimmerns durchgeführt und fand unter steter Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung statt. Intrakardiale Elektrogramme wurden während der Untersuchung mithilfe des Bard Recording Systems (Boston Scientific Corporation) dokumentiert. Zur Gerinnungshemmung wurde den Patienten vor der Ablationsprozedur ein gewichtsadaptierter Heparin-Bolus verabreicht. Während der Intervention wurde Heparin mittels Perfusor infundiert.

Zur Vorbereitung des transfemorale Zugangs wurde den Patienten ein Lokalanästhetikum an der Punktionsstelle injiziert. Daraufhin erfolgte die Punktion der Leistengefäße und das Anlegen mehrerer venöser Schleusen mittels Seldinger Technik (Seldinger, 1953). Über diese Schleusen konnten anschließend Katheter eingeführt werden. Um thromboembolischen Komplikationen vorzubeugen, wurden die eingeführten Schleusen mit heparinisierter Natriumchloridlösung gespült. Nachfolgend wurde ein achtpoliger Elektrodenkatheter in den Koronarvenensinus eingebracht. Mittels einer Brockebrough Nadel erfolgte die transseptale Punktion im Bereich des Foramen ovale.

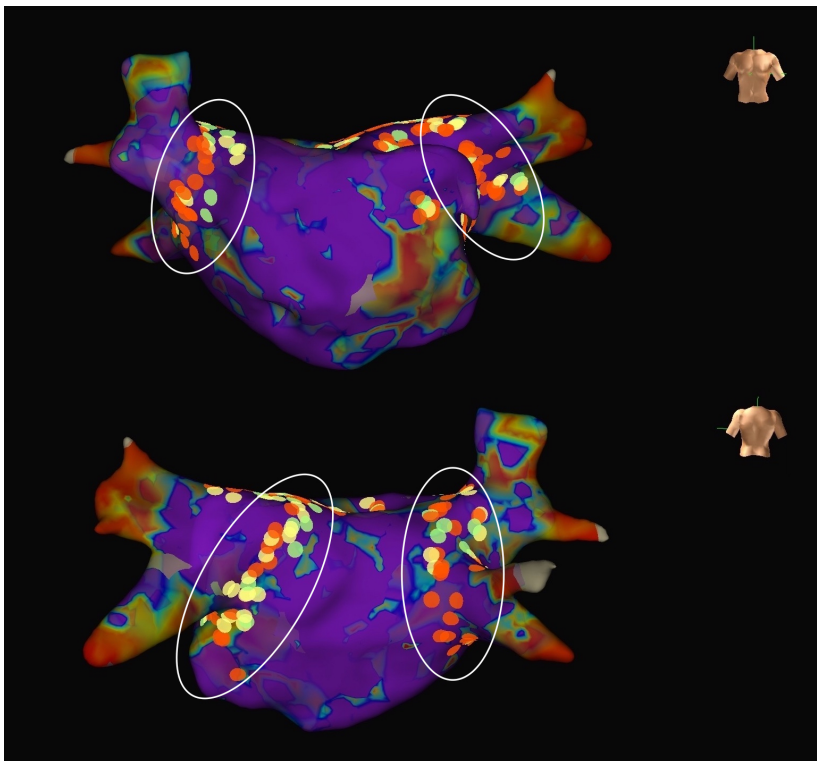
Anschließend wurde ein multipolarer Mappingkatheter (Lasso Nav eco, Biosense Webster Inc.; Orbiter PV, Boston Scientific Corporation) über eine transseptale Schleuse und ein Ablationskatheter ohne Schleuse durch das Septum in den linken Vorhof eingeführt. Die Ablationsprozedur wurde mithilfe eines dreidimensionalen Mapping-systems durchgeführt. Der untersuchungsdurchführende Arzt konnte sich dabei zwischen den Systemen NavX Ensite, Abbot Vascular, CARTO 3 oder Biosense Webster entscheiden. Mittels des steuerbaren, multipolaren Mappingkatheters (Lasso Nav eco, Biosense Webster Inc.; Orbiter PV, Boston Scientific Corporation) wurde das Endokard abgetastet und je nach Prozedur ein dreidimensionales elektroanatomisches Abbild des linken Atriums, der Pulmonalvenen, des rechten Atriums und des Koronarsinus angefertigt. Zusätzlich wurde ein Voltage Map angefertigt und ein CFAE-Map zur Identifizierung von Arealen mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen konstruiert. Das Vorliegen von Niedervoltage (Vorhofsignalamplitude <0.1 mV) wurde von dem behandelnden Arzt dokumentiert. Ebenfalls wurde die Zykluslänge vor der Ablationsprozedur im linken Vorhof gemessen und festgehalten. Die Ablationsprozedur wurde mit einem gespülten 4 mm Katheter durchgeführt. Die verwendete Radiofrequenzenergie lag je nach Prozedur in einem Bereich von 25-40 Watt. Vor der Radiofrequenzabgabe wurde der Ablationskatheter mit heparinierter Natriumchloridlösung gespült, um thromboembolischen Komplikationen vorzubeugen. Nach der Ablationsprozedur wurden alle Antiarrhythmika, ausgenommen der Antiarrhythmika der Klasse II, abgesetzt.

3.3.2 Ablationsprozedurordnung und stepwise approach

Basierend auf dem Erfolg einer schrittweisen Kombination verschiedener Ablationstechniken in der Behandlung von Vorhofflimmern (O'Neill et al., 2006) wurden die Patienten im Deutschen Herzzentrum München standardmäßig mittels eines *stepwise approach* behandelt. Dabei wurden die Patienten zunächst einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation unterzogen. Zeigten sich nach der Pulmonalvenenisolation Areale mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen, wurden diese punktuell ablatiert. Im Falle des Auftretens von Makroreentries bei atypischem Vorhofflimmern wurden Ablationslinien gezogen. Sofern sich Mikroreentries zeigten, wurden diese localized Reentries punktuell ablatiert. Zur Überführung der Herzrhythmusstörung in einen Sinusrhythmus wurde gegebenenfalls eine externe elektrische Kardioversion unter Kurznarkose durchgeführt.

3.3.3 Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation

Nach Fertigstellung des elektroanatomischen, dreidimensionalen Bildes der relevanten Herzstrukturen wurden die Pulmonalvenen elektrisch isoliert. Dabei wurden, mittels von der Katheterspitze ausgehendem Radiofrequenzstrom, zirkuläre Ablationslinien um die jeweils ipsilateralen Pulmonalvenen gezogen, wobei ein Mindestabstand von 5 mm zu den Pulmonalvenenostien gewahrt werden sollte (Pappone et al., 2000). Der Endpunkt der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation bestand in einer vollständigen Isolation aller Pulmonalvenen, welche unter Zuhilfenahme des zirkulären Mappingkatheters durch eine Amplitudenreduktion der abgeleiteten Elektrogramme nachgewiesen wurde. Der folgenden Abbildung ist eine beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Pulmonalvenenisolation aus verschiedenen Blickwinkeln zu entnehmen (siehe Abbildung 2).

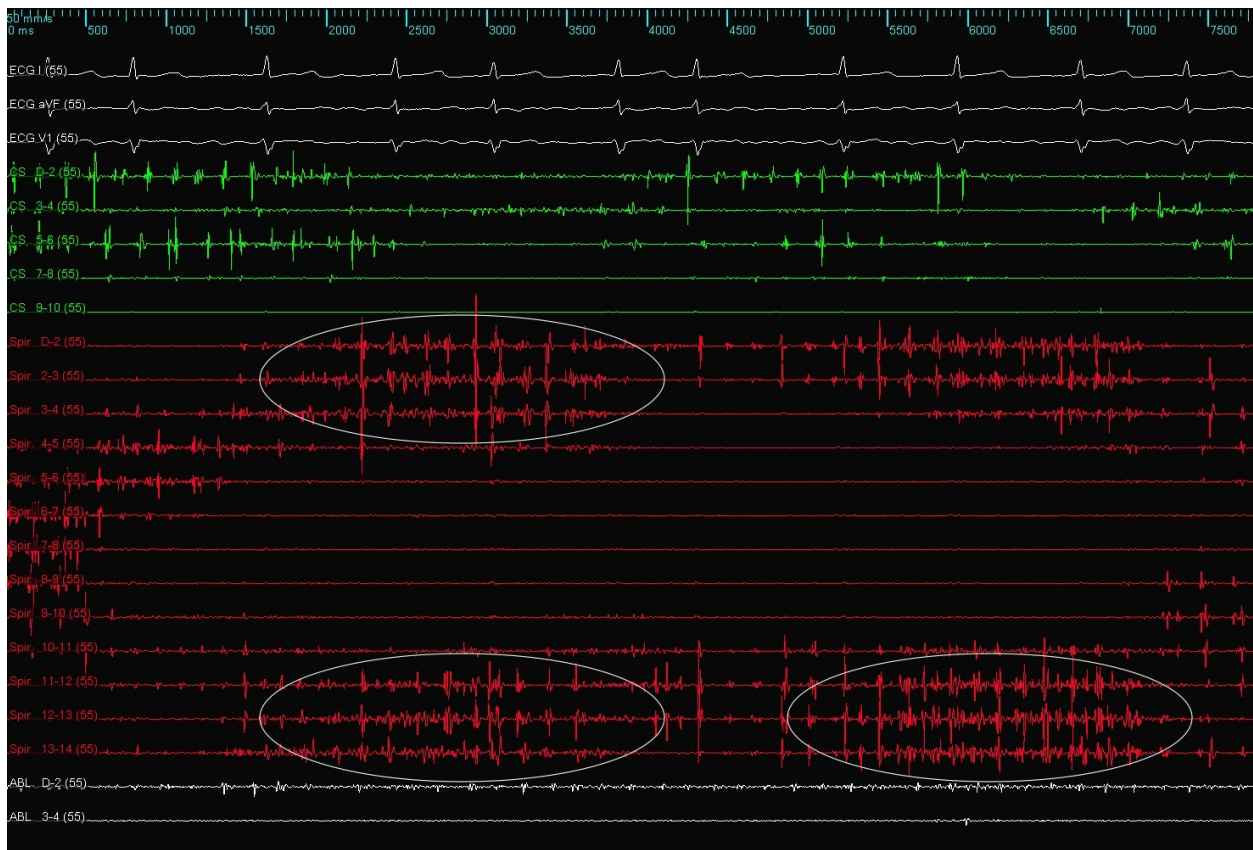


Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln. Die weiß umrandeten Areale entsprechen Arealen, in denen Ablationspunkte im Sinne einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation gesetzt wurden. Zudem sind weitere Ablationspunkte im Sinne einer Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme dargestellt.

Abbildung 2: Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation

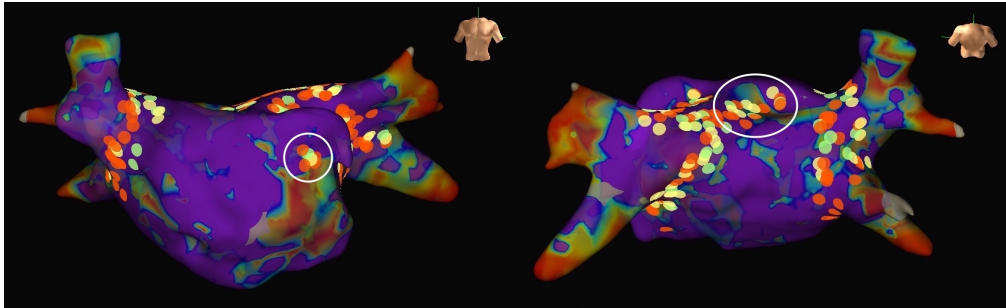
3.3.4 Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme

Die Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme erfolgte unter Verwendung eines dreidimensionalen Mappingsystems. Je nach Prozedur erfolgte eine Visualisierung der Potentiale des linken Vorhofs, des rechten Vorhofs und/oder des Koronarsinus. Die identifizierten Areale wurden durch punktförmige, von der Katheterspitze ausgehenden Radiofrequenzstromabgaben ablatiert, bis das Vorhofflimmern terminiert wurde, sich keine komplex fraktionierten atrialen Elektrogramme mehr zeigten, die atriale Zykluslänge um mehr als 10% verlängert wurde oder eine Regulation zu Vorhofflattern stattfand. In der folgenden Abbildung sind beispielhaft komplex fraktionierte atriale Elektrogramme dargestellt (siehe Abbildung 3). In Abbildung 4 findet sich eine beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Ablationsprozedur an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (siehe Abbildung 4).



In der Abbildung sind komplex fraktionierte atriale Elektrogramme zu erkennen. Diese wurden zur Identifizierung teilweise weiß umrandet.

Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme



Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln. Die weiß umrandeten Areale entsprechen Arealen, in denen Ablationspunkte im Sinne einer Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme gesetzt wurden. Zudem sind weitere Ablationspunkte im Sinne einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation dargestellt.

Abbildung 4: Beispielhafte elektroanatomische Darstellung einer Ablationsprozedur an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme

3.3.5 Ablationslinien

Insbesondere zur Beendigung eines im Rahmen der Ablationsprozedur auftretenden Vorhofflatterns wurden Ablationslinien zur Terminierung der Makroreentries gezogen. An den entwickelten Linienführungen orientierend wurde dabei mittels appliziertem Radiofrequenzstrom je nach Prozedur in Abhängigkeit der Art des Vorhofflatterns eine Dachlinie zwischen den oberen Rändern der beiden isolierten oberen Pulmonalvenen, eine Mitralisthmuslinie zwischen dem lateralen Mitralanulus und dem isolierten linken unteren Pulmonalvenenostium und/oder eine anteriore Linie zwischen dem anterioren Mitralanulus und der Dachlinie bzw. der isolierten linken oberen Pulmonalvene gezogen (Fichtner et al., 2018; Hocini et al., 2005; Jais et al., 2004; Jais et al., 2007; Sanders, Jais, et al., 2004). Um das Ziel eines bidirektionalen Leitungsblocks zu erreichen, wurden die Linien gegebenenfalls durch weitere Läsionen ergänzt. Der Erfolg der Linienführung wurde mittels differential pacing überprüft.

3.3.6 Ablation von localized Reentries

Traten während der Intervention localized Reentries beziehungsweise Mikroreentries bei atypischem Vorhofflattern auf, wurde deren Entstehungsareal identifiziert und anschließend mittels von der Katheterspitze ausgehender Radiofrequenzenergie punktuell ablatiert.

3.3.7 Herzschrittmacherimplantation

Falls im Rahmen der Ablationsprozedur ein höhergradiger AV-Block oder eine Sinusknotendysfunktion mit hämodynamischer Instabilität des Patienten auftrat, wurde den Leitlinien folgend (Brignole et al., 2013; Epstein et al., 2008) eine Schrittmachertherapie als notwendig erachtet und die Patienten mittels eines temporären und/oder permanenten Herzschrittmachers versorgt. Die Gabe von Antiarrhythmika der Klasse II wurde in diesen Fällen sofort unterbrochen, unabhängig davon, ob mittels eines temporären oder permanenten Herzschrittmachers therapiert wurde. Im Anschluss an die Intervention wurden die Patienten intensivmedizinisch unter Monitoring der Hämodynamik überwacht. In der folgenden Abbildung findet sich eine beispielhafte Darstellung einer Sinusknotendysfunktion im Sinne einer Sinusbradykardie (siehe Abbildung 5).

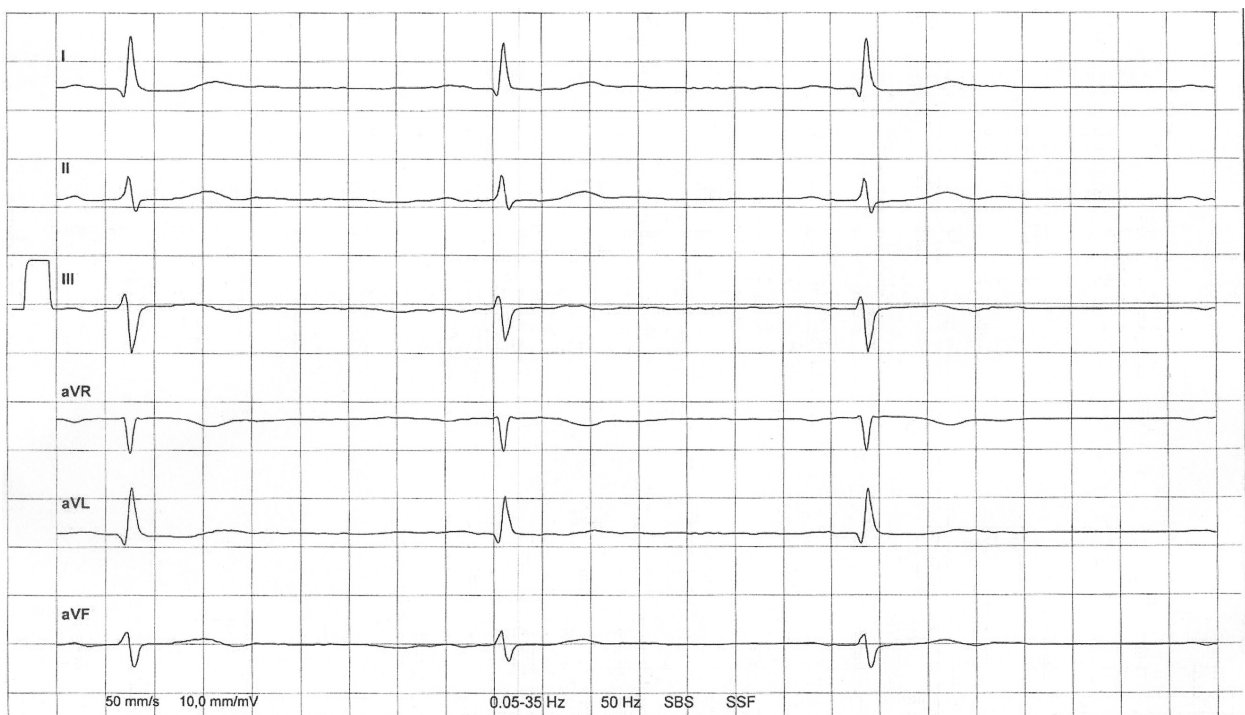


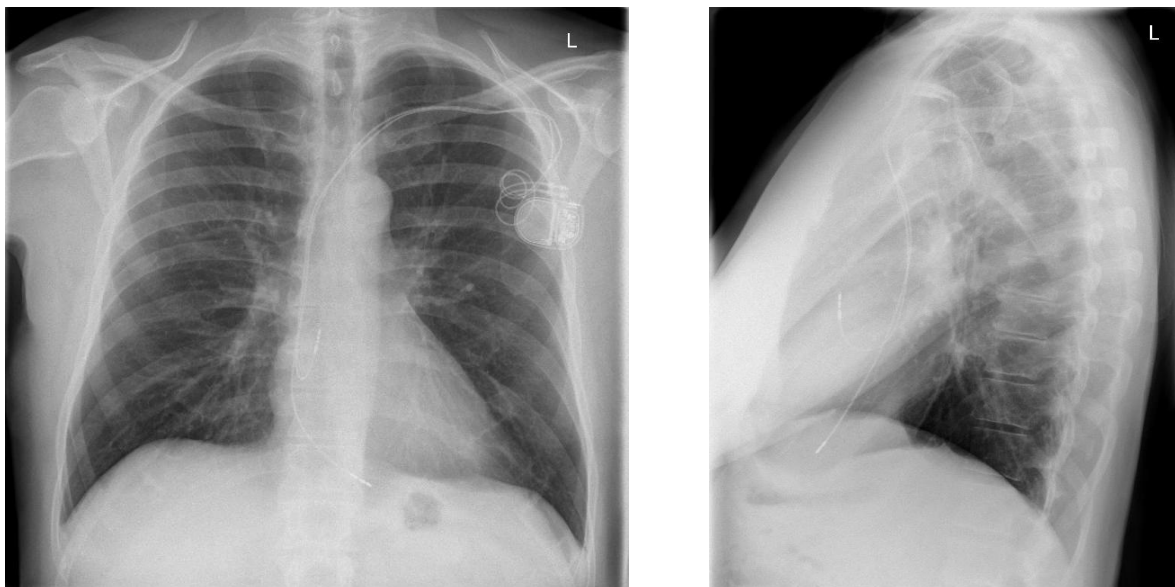
Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung einer Sinusbradykardie sowie eines AV-Blocks I° im Elektrokardiogramm

Installation eines temporären Herzschrittmachers

Zur Installation eines temporären Herzschrittmachers wurde nach Vorbereitung des Patienten eine Schrittmachersonde transvenös in den rechten Vorhof eingebracht und anschließend stabilisiert. Nach Anschließen der Sonde an einen externen Herzschrittmacher erfolgte die Impulsgebung durch eine transvenöse Stimulation über die Kathetersonde.

Installation eines permanenten Herzschrittmachers

Neben der Möglichkeit einer temporären Herzschrittmachertherapie konnte im Verlauf oder auch direkt im Anschluss an die Ablationsprozedur eine Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig werden. Hierzu erfolgte eine transvenöse Positionierung und anschließende Befestigung einer Vorhofsonde im rechten Atrium sowie einer ventrikulären Sonde in der rechten Herzkammer. Zusätzlich erfolgte eine subkutane Implantation eines Herzschrittmacheraggregats, an welches die stabilisierte Vorhof- und Ventrikelsonde angeschlossen wurden. Nachfolgend findet sich eine beispielhafte Darstellung eines implantierten Zweikammerherzschrittmachers in zwei Röntgenaufnahmen (siehe Abbildung 6).



Linksseitig handelt es sich um eine posterior-anterior Aufnahme, rechtsseitig um eine laterale Aufnahme.

Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung eines implantierten Zweikammerherzschrittmachers in zwei Röntgenaufnahmen

In der folgenden Abbildung ist beispielhaft eine atriale Stimulation durch einen implantierten Zweikammerherzschrittmacher im Elektrokardiogramm dargestellt (siehe Abbildung 7).



Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung einer atrialen Stimulation durch einen Zweikammerherzschrittmacher im Elektrokardiogramm

3.4 Generelle Datenerhebung

Alle in dieser Studie gewonnenen Daten entstammen der elektrophysiologischen Datenbank, den Patientenakten, den Archiven und der EKG-Datenbank des Deutschen Herzzentrums München und wurden mithilfe des Softwareprogramms Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) dokumentiert. Die erhobenen Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der Indexablationsprozedur. Fand im betrachteten Zeitraum eine Ablationsprozedur statt, wurde diese als Indexprozedur festgelegt. Wurden bei einem Patienten mehrere Ablationsprozeduren in dem betrachteten Zeitraum durchgeführt, wurde die letzte beziehungsweise die vor der Herzschrittmachertherapie durchgeführte Prozedur als Indexablation definiert. Die verwendeten Grafiken entstammen ebenfalls der elektrophysiologischen Datenbank, den Patientenakten, den Archiven und der EKG-Datenbank des Deutschen Herzzentrums München oder wurden im Rahmen dieser Arbeit gezielt erstellt.

3.5 Vorgehensweise und spezifische Datenerhebung

3.5.1 Identifikation und Charakterisierung des Patientenkollektivs

Vorgehen

Zunächst wurden die Patienten, die aufgrund von persistierendem Vorhofflimmern ablatiert worden sind, nach den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Im Anschluss erfolgte eine Charakterisierung der Patienten nach Basischarakteristika, elektrokardiographischen Daten und Prozedurdaten.

Basischarakteristika

Die Charakterisierung der Patienten im Rahmen der Basischarakteristika erfolgte durch die Erfassung von Alter, Geschlecht und BMI. Zudem wurde die Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns und die Anzahl der stattgefundenen Ablationsprozeduren erhoben.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob und welche relevanten Begleiterkrankungen vorlagen, wobei neben Herzklappenerkrankungen folgende Erkrankungen berücksichtigt wurden: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Niereninsuffizienz,

vorangegangener Schlaganfall, vorangegangene transitorische ischämische Attacke, vorangegangene Synkope, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), obstruktives Schlafapnoesyndrom sowie ischämische und dilatative Kardiomyopathie. In Bezug auf Herzklappenerkrankungen wurde differenziert, ob eine Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz und/oder Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Ablationsprozedur vorlag. Ergänzend wurde betrachtet, ob bereits eine Herzklappenoperation durchgeführt worden war. Zeigte sich zum Zeitpunkt der Ablationsprozedur keine Einschränkung der Herzklappenfunktion, obwohl eine Herzklappenoperation bereits in der Vorgeschichte durchgeführt worden war, wurde dies als keine Herzklappenerkrankung zum Zeitpunkt der Ablation gewertet, jedoch als Herzklappenoperation in der Vorgeschichte dokumentiert.

Ebenfalls in die Erhebung der Basischarakteristika eingeschlossen wurde die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Ablationsprozedur. Hierbei wurde differenziert, ob sich die Patienten unter Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse I-IV und/oder Herzglykosiden befanden. Ergänzend wurden die echokardiographischen Daten linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksatrialer Durchmesser und linksatriale Fläche erfasst.

Elektrokardiographische Daten

Die weitere Charakterisierung der Patienten erfolgte auf Basis elektrokardiographischer Daten. Hierzu charakterisierten wir die Patienten nach Herzfrequenz bei Aufnahme sowie nach Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute (bpm)), Sinuspausen (≥ 3 Sekunden), AV-Block (Grad I-III) und Schenkelblock vor der Ablationsprozedur. Hierbei wurden EKG-Daten mit anamnestischen Angaben der Patienten kombiniert.

Prozedurdaten

Die anschließende Charakterisierung der Patienten erfolgte auf Basis der Prozedurdaten. Hierzu wurde betrachtet, welche Ablationsverfahren bei der Indexablationsprozedur angewendet worden sind, wobei zwischen einer Pulmonalvenenisolation, einer Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme, einer Ablation von localized Reentries sowie dem Ziehen von Ablationslinien unterschieden wurde. In Bezug auf die Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme wurde ferner

differenziert, ob diese im linken Vorhof, rechten Vorhof und/oder Koronarsinus stattgefunden hat. Zur Vervollständigung der Prozedurdaten wurde das Vorliegen einer Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage vor der Ablationsprozedur dokumentiert, welche vom untersuchenden Arzt beurteilt und beschrieben wurde. Ergänzend wurde die Zykluslänge vor der Ablationsprozedur und die Länge der Radiofrequenzzeit während der Ablationsprozedur erfasst.

3.5.2 Exploration der Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie

Weiter galt es, die Inzidenz und Indikationen einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern zu bestimmen. Zur Bestimmung der Inzidenz wurden zunächst alle Patienten, die einen Herzschrittmacher benötigten, identifiziert. Anschließend wurden die Indikationen der Herzschrittmachertherapie im Einzelnen betrachtet. Eine Differenzierung erfolgte zwischen einer temporären und permanenten Herzschrittmachertherapie, um ein genaues Abbild der Inzidenz und Indikationen einer akuten Schrittmachertherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Schrittmacherart zu erlangen.

3.5.3 Charakterisierung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs

Neben der Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs erfolgte eine gesonderte Charakterisierung der Patienten, die eine Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur erhalten haben. Hierbei wurde auf die bereits erhobenen Basischarakteristika, elektrokardiographischen Daten und Prozedurdaten zurückgegriffen, jedoch nur die Patienten betrachtet, die mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden.

3.5.4 Bestimmung der Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie

Zudem galt es, die Assoziationen und Prädiktoren einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur zu identifizieren. Hierzu wurden die Assoziationen zwischen den erhobenen Variablen und einer Schrittmachertherapie mittels einer univariaten Analyse bestimmt. Für die Identifikation der unabhängigen Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie wurde anschließend eine multivariate Analyse angeschlossen, in die signifikante Variablen aus der univariaten Analyse einbezogen wurden.

3.5.5 Exploration der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur

Zur Exploration der Häufigkeit von Frührezidiven atrialer Arrhythmien (Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern) während des stationären Aufenthalts innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur wurde sowohl die Rezidivhäufigkeit bei den Patienten, die einen Herzschrittmacher benötigten, als auch bei den Patienten, die keinen Herzschrittmacher benötigten, bestimmt und die Rezidivhäufigkeit beider Gruppen anschließend miteinander verglichen.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen und mithilfe des Softwareprogramms Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) dokumentierten Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS für Windows Version 22 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika). In den Ergebnissen wurden quantitative Daten als Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie Spannweiten (minimal bis maximal) angegeben und kategoriale Daten als relative sowie absolute Häufigkeiten dargestellt. Um Assoziationen zwischen den bestimmten Variablen und einer Herzschrittmachertherapie zu ermitteln sowie unabhängige Prädiktoren zu bestimmen, wurde eine univariate sowie multivariate Regressionsanalyse angeschlossen. In das multivariate Regressionsmodell wurden nur Variablen mit einem p-Wert < 0.05 in der univariaten Analyse einbezogen. Die statistischen Tests wurden zweiseitig bei einem Signifikanzlevel von $\alpha = 5\%$ durchgeführt, die Odds-Ratios mit einem 95%igen Konfidenzintervall angegeben und die p-Werte bei Werten von < 0.05 als statistisch signifikant gewertet. Zur Bestimmung der Assoziation zwischen einer Herzschrittmachertherapie und dem Wiederauftreten atrialer Arrhythmien (Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern) innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Identifikation und Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.1.1 Identifikation des Patientenkollektivs

Im Deutschen Herzzentrum München wurden im Zeitraum von März 2011 bis August 2016 insgesamt 1363 Patienten aufgrund von persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern ablatiert. Von diesen besaßen 91 Patienten bereits einen implantierten Herzschrittmacher und 38 Patienten bereits einen implantierten Defibrillator vor der Indexablation, sodass diese aus der Studie ausgeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv, auf das sich die folgenden Ergebnisse beziehen, umfasst somit 1234 Patienten.

4.1.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die Patienten, die aufgrund von persistierendem Vorhofflimmern ablatiert wurden, wiesen im Durchschnitt ein Alter von 65.1 ± 10.1 Jahren und einen gemittelten BMI von 28.3 ± 4.8 auf. Mit einer Anzahl von 823 (66.7 %) Personen war das Patientenkollektiv zu etwa 2/3 männlich. Das persistierende Vorhofflimmern bestand im Median seit 13 Monaten. Mit 823 (66.7 %) Personen hatte der Großteil der Patienten noch keine Ablationsprozedur erhalten. Bei 268 (21.7 %) Patienten wurde bereits eine Prozedur, bei 100 (8.1 %) Patienten wurden bereits zwei Prozeduren und bei 43 (3.5 %) Patienten bereits ≥ 3 Prozeduren durchgeführt.

In Betrachtung der Begleiterkrankungen waren 913 (74.0 %) Patienten von einer arteriellen Hypertonie betroffen. Des Weiteren war bei 149 (12.1 %) Patienten ein Diabetes mellitus, bei 575 (46.6 %) Patienten eine Hyperlipidämie, bei 100 (8.1 %) Patienten eine Niereninsuffizienz, bei 66 (5.3 %) Patienten ein vorangegangener Schlaganfall, bei 39 (3.2 %) Patienten eine vorangegangene transitorische ischämische Attacke, bei 78 (6.3 %) Patienten eine vorangegangene Synkope, bei 63 (5.1 %) Patienten eine COPD, bei 92 (7.5 %) Patienten ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, bei 266 (21.6 %) Patienten eine ischämische Kardiomyopathie und bei 47 (3.8 %) Patienten eine dilatative Kardiomyopathie bekannt.

Eine Mitralklappeninsuffizienz lag bei 520 (42.2 %) Patienten vor, was diese Erkrankung zur häufigsten der von uns erhobenen Herzklappenerkrankungen machte. Gefolgt war diese von einer Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 306 (24.8 %) Patienten und einer Aortenklappeninsuffizienz bei 181 (14.6 %) Patienten. Des Weiteren waren 47 (3.8 %) Patienten von einer Aortenklappenstenose und acht (0.6 %) Patienten von einer Mitralklappenstenose betroffen.

Bei 59 (4.8 %) Patienten wurde bereits eine Herzklappenoperation durchgeführt. Mit 1075 (87.1 %) Patienten stand der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Ablation unter medikamentöser Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse II. Herzglykoside wurden von 135 (10.9 %) Patienten, Antiarrhythmika der Klasse III von 47 (3.8 %) Patienten, Antiarrhythmika der Klasse IV von 23 (1.9 %) Patienten und Antiarrhythmika der Klasse I von 19 (1.5 %) Patienten eingenommen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Median bei 60 %, der durchschnittliche linksatriale Durchmesser betrug 47.0 ± 6.8 mm und die durchschnittliche linksatriale Fläche lag bei 27.9 ± 6.1 cm².

In der folgenden Tabelle sind alle Basischarakteristika des Patientenkollektivs dargestellt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Basischarakteristika (n = 1234 Patienten)		
Alter [Jahre], MW ± STABW	65.1 ± 10.1	
Geschlecht männlich n (%)	823	(66.7)
Body-Mass-Index [kg/m ²], MW ± STABW	28.3 ± 4.8	
Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns [Monate], Median (min - max)	13.0	(0 - 270)
Vorangegangene Ablationsprozeduren		
- Keine Prozedur n (%)	823	(66.7)
- 1 Prozedur n (%)	268	(21.7)
- 2 Prozeduren n (%)	100	(8.1)
- ≥ 3 Prozeduren n (%)	43	(3.5)
Begleiterkrankungen		
- Arterielle Hypertonie n (%)	913	(74.0)
- Diabetes mellitus n (%)	149	(12.1)
- Hyperlipidämie n (%)	575	(46.6)
- Niereninsuffizienz n (%)	100	(8.1)
- Vorangegangener Schlaganfall n (%)	66	(5.3)
- Vorangegangene transitorische ischämische Attacke n (%)	39	(3.2)
- Vorangegangene Synkope n (%)	78	(6.3)
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung n (%)	63	(5.1)
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom n (%)	92	(7.5)
- Ischämische Kardiomyopathie n (%)	266	(21.6)
- Dilatative Kardiomyopathie n (%)	47	(3.8)
- Aortenklappenstenose n (%)	47	(3.8)
- Aortenklappeninsuffizienz n (%)	181	(14.6)
- Mitralklappenstenose n (%)	8	(0.6)
- Mitralklappeninsuffizienz n (%)	520	(42.2)
- Trikuspidalklappeninsuffizienz n (%)	306	(24.8)
- Vorherige Herzklappenoperation n (%)	59	(4.8)
Medikamentöse Therapie		
- Antiarrhythmikum Klasse I n (%)	19	(1.5)
- Antiarrhythmikum Klasse II n (%)	1075	(87.1)
- Antiarrhythmikum Klasse III n (%)	47	(3.8)
- Antiarrhythmikum Klasse IV n (%)	23	(1.9)
- Herzglykoside n (%)	135	(10.9)
Echokardiographische Daten		
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%], Median (min - max)	60	(18 - 71)
- Linksatrialer Durchmesser [mm], MW ± STABW	47.0 ± 6.8	
- Linksatriale Fläche [cm ²], MW ± STABW	27.9 ± 6.1	

Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), min (minimal), max (maximal)

Die Herzfrequenz bei Aufnahme lag im Mittel bei 86.3 ± 22.4 bpm. Eine Bradykardie von < 50 bpm vor der Ablationsprozedur war bei 96 (7.8%) Patienten bekannt und Sinuspausen von ≥ 3 Sekunden vor der Ablationsprozedur lagen bei 26 (2.1%) Patienten vor. Ein AV-Block I° vor der Ablationsprozedur war bei 108 (8.8%) Patienten und ein AV-Block II° vor der Ablationsprozedur bei vier (0.3%) Patienten bekannt. Ein AV-Block III° vor der Ablationsprozedur lag bei keinem Patienten vor. Von einem Schenkelblock vor der Ablationsprozedur waren 187 (15.2%) Patienten betroffen. Eine Übersicht der elektrokardiographischen Daten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Elektrokardiographische Daten des Patientenkollektivs

Elektrokardiographische Daten (n = 1234 Patienten)		
Herzfrequenz bei Aufnahme [bpm], MW \pm STABW	86.3 \pm 22.4	
Bradykardie (< 50 bpm) vor der Ablationsprozedur n (%)	96	(7.8)
Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur n (%)	26	(2.1)
AV-Block vor der Ablationsprozedur		
- AV-Block I° n (%)	108	(8.8)
- AV-Block II° n (%)	4	(0.3)
- AV-Block III° n (%)	0	(0.0)
Schenkelblock vor der Ablationsprozedur n (%)	187	(15.2)

Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), bpm (Schläge pro Minute)

Bei 1158 (93.8%) Patienten wurde eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Eine Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme fand bei 1109 (89.9%) Patienten statt, wobei diese bei 1104 (89.5%) Patienten im linken Vorhof, bei 730 (59.2%) Patienten im rechten Vorhof und bei 771 (62.5%) Patienten im Koronarsinus durchgeführt wurde. Ablationslinien wurden bei 524 (42.5%) Patienten gezogen und localized Reentries bei 125 (10.1%) Patienten abladiert.

Eine Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage wiesen 146 (11.8%) Patienten auf und die vor der Intervention im linken Vorhof gemessene Zykluslänge lag im Mittel bei 170.8 ± 26.0 ms. Die Radiofrequenzzeit der Ablationsprozedur betrug durchschnittlich 69.7 ± 28.3 Minuten. Eine Übersicht der Prozedurdaten ist der folgend abgebildeten Tabelle zu entnehmen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Prozedurdaten des Patientenkollektivs

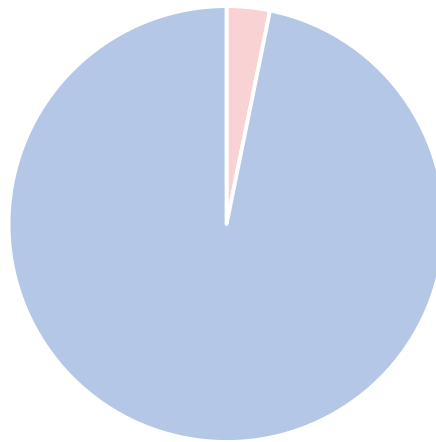
Prozedurdaten (n = 1234 Patienten)		
Ablationsverfahren		
- Pulmonalvenenisolation n (%)	1158	(93.8)
- Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme n (%)	1109	(89.9)
Linker Vorhof n (%)	1104	(89.5)
Rechter Vorhof n (%)	730	(59.2)
Koronarsinus n (%)	771	(62.5)
- Ablationslinien n (%)	524	(42.5)
- Localized Reentry Ablation n (%)	125	(10.1)
Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage n (%)	146	(11.8)
Zykluslänge vor der Ablation [ms], MW ± STABW	170.8 ± 26.0	
Radiofrequenzzeit [min], MW ± STABW	69.7 ± 28.3	

Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung)

4.2 Inzidenz einer akuten Herzschrittmachertherapie

Insgesamt benötigten 40 (3.2%) Patienten des 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs einen temporären und/oder permanenten Herzschrittmacher innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur. Von diesen 40 Patienten erhielten 15 (1.2% des PKs und 37.5% des HSM-PKs) Patienten ausschließlich einen temporären und 13 (1.1% des PKs und 32.5% des HSM-PKs) Patienten ausschließlich einen permanenten Herzschrittmacher. Zwölf (1.0% des PKs und 30.0% des HSM-PKs) Patienten erhielten zunächst einen temporären Herzschrittmacher, der im weiteren Verlauf der Woche durch einen permanenten Herzschrittmacher ersetzt wurde. Somit erhielten insgesamt 27 (2.2% des PKs und 67.5% des HSM-PKs) Patienten einen temporären und 25 (2.0% des PKs und 62.5% des HSM-PKs) Patienten einen permanenten Herzschrittmacher. Eine Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in den folgenden Abbildungen (siehe Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10).

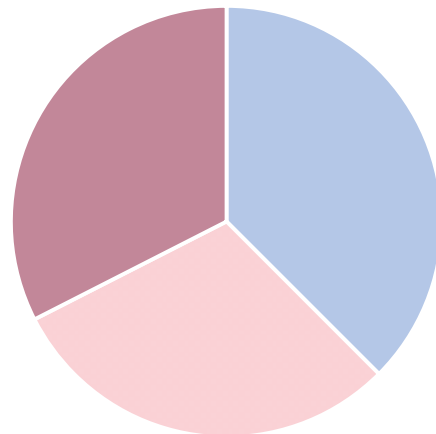
Notwendigkeit einer Herzschrittmachertherapie



- Herzschrittmacher (40 Patienten; 3.2 % des Patientenkollektivs)
- Kein Herzschrittmacher (1194 Patienten; 96.8 % des Patientenkollektivs)

Abbildung 8: Notwendigkeit einer Herzschrittmachertherapie

Eingesetzte Herzschrittmacher



- Temporärer Herzschrittmacher (15 Patienten; 37.5 % des Herzschrittmacherpatientenkollektivs)
- Temporärer und anschließend permanenter Herzschrittmacher (12 Patienten; 30.0 % des Herzschrittmacherpatientenkollektivs)
- Permanenter Herzschrittmacher (13 Patienten; 32.5 % des Herzschrittmacherpatientenkollektivs)

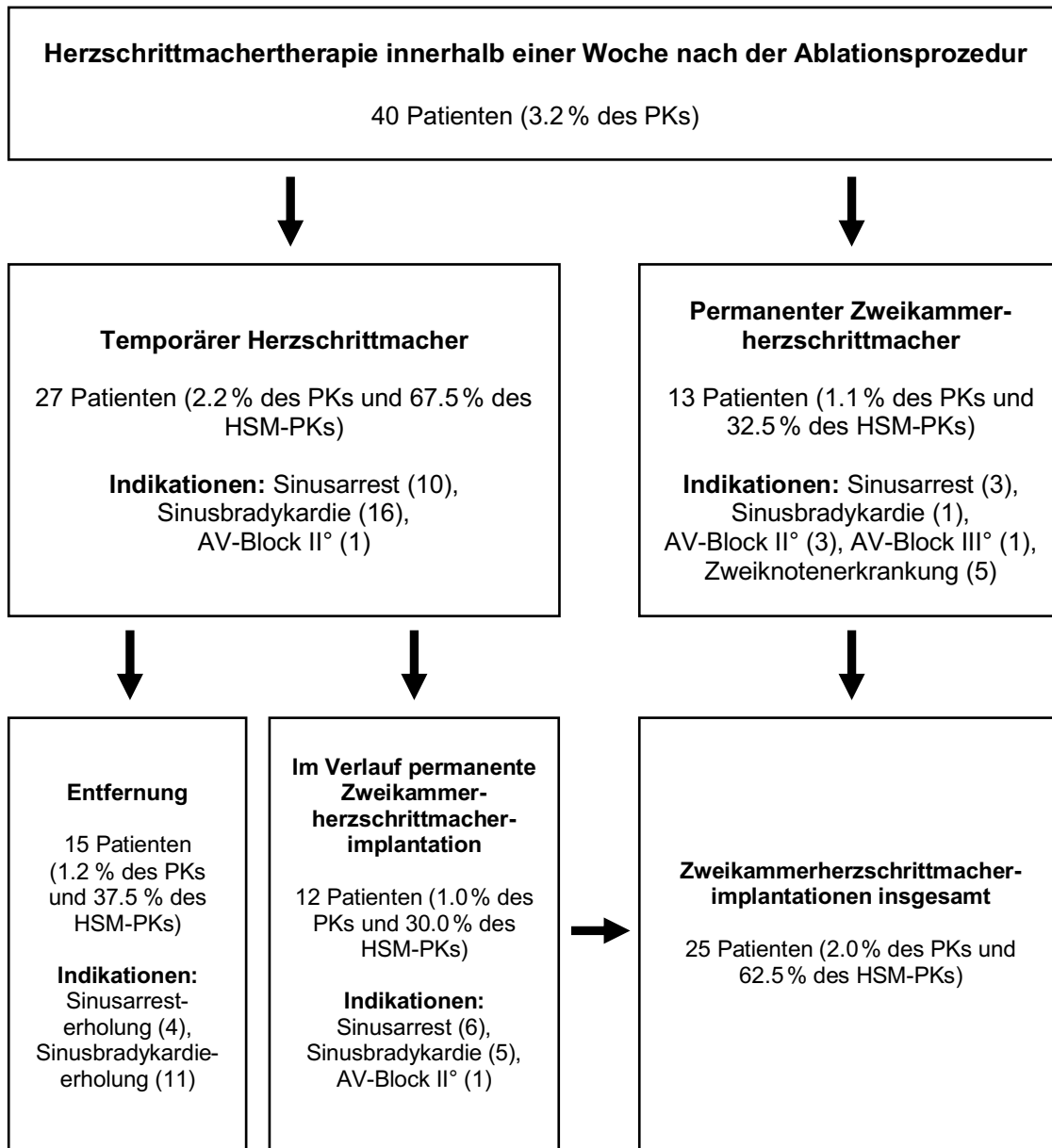
Abbildung 9: Eingesetzte Herzschrittmacher

4.3 Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie

Von den 40 (3.2% des PKs) Patienten, die innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden, erhielten 27 (2.2 % des PKs und 67.5 % des HSM-PKs) postprozedural einen temporären Herzschrittmacher. Gründe hierfür waren ein Sinusarrest bei zehn Patienten, eine Sinusbradykardie bei 16 Patienten und ein AV-Block II° bei einem Patienten. Bei 15 (1.2 % des PKs und 37.5 % des HSM-PKs) dieser 27 Patienten konnte der temporäre Herzschrittmacher aufgrund vier erholter Sinusarreste und elf erholter Sinusbradykardien nach im Mittel 0.9 ± 0.4 Tagen (nach 0.1 (minimal) und 2.0 (maximal) Tagen; Median: 1.0 Tag) entfernt werden. Bei 12 (1.0% des PKs und 30.0% des HSM-PKs) der 27 Patienten wurde im weiteren Verlauf der Woche zusätzlich eine permanente Herzschrittmacherimplantation notwendig, welche nach durchschnittlich 1.6 ± 1.6 Tagen erfolgte (nach 0.1 (minimal) und 5.0 (maximal) Tagen; Median: 1.0 Tag). Hierfür waren ein persistierender Sinusarrest bei sechs Patienten, eine persistierende Sinusbradykardie bei fünf Patienten und ein persistierender AV-Block II° bei einem Patienten ursächlich.

13 (1.1 % des PKs und 32.5 % des HSM-PKs) Patienten erhielten eine direkte permanente Zweikammerschrittmacherimplantation, welche im Mittel nach 2.7 ± 1.6 Tagen (nach 1.0 Tag (minimal) und 6.0 (maximal) Tagen; Median: 2.0 Tage) durchgeführt wurde. Hierfür waren ein Sinusarrest bei drei Patienten, eine Sinusbradykardie bei einem Patienten, ein AV-Block II° bei drei Patienten, ein AV-Block III° bei einem Patienten und eine Zweiknotenerkrankung bei fünf Patienten verantwortlich.

Eine Übersicht der Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Schrittmacherart ist der folgenden Abbildung zu entnehmen (siehe Abbildung 10).



Abkürzungen: Patientenkollektiv (PK), Herzschrittmacherpatientenkollektiv (HSM-PK)

Abbildung 10: Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachtherapie

4.4 Charakterisierung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs

Die Patienten, die einen Herzschrittmacher innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur benötigten, waren im Durchschnitt 71.5 ± 9.9 Jahre alt und wiesen einen gemittelten BMI von 27.5 ± 4.6 auf. Mit 24 Patienten war das Herzschrittmacherpatientenkollektiv zu 60.0 % männlich. Das persistierende Vorhofflimmern bestand im Median seit 23.5 Monaten. Mit 28 (70.0 %) Patienten hatte der Großteil des Herzschrittmacherpatientenkollektivs noch keine Ablationsprozedur erhalten. Bei sieben (17.5 %) Patienten wurde bereits eine und bei fünf (12.5 %) Patienten wurden bereits zwei Ablationsprozeduren vor der Indexablation durchgeführt. Keiner der Patienten hatte drei oder mehr Ablationsprozeduren vor der Indexablation erhalten.

Eine arterielle Hypertonie lag bei 29 (72.5 %) Patienten vor. Des Weiteren waren sechs (15.0 %) Patienten von einem Diabetes mellitus, zwölf (30.0 %) Patienten von einer Hyperlipidämie, acht (20.0 %) Patienten von einer Niereninsuffizienz, ein (2.5 %) Patient von einem vorangegangenen Schlaganfall, ein (2.5 %) Patient von einer vorangegangenen transitorischen ischämischen Attacke, vier (10.0 %) Patienten von einer vorangegangenen Synkope, zwei (5.0 %) Patienten von einer COPD, zehn (25.0 %) Patienten von einer ischämischen Kardiomyopathie und ein (2.5 %) Patient von einer dilatativen Kardiomyopathie betroffen. Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom war bei keinem Patienten bekannt.

Mit 24 (60.0 %) betroffenen Patienten war die Mitralklappeninsuffizienz die häufigste unter den von uns erhobenen Herzklappenerkrankungen, gefolgt von einer Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 15 (38.5 %) Patienten, einer Aortenklappeninsuffizienz bei acht (20.0 %) Patienten und einer Aortenklappenstenose bei zwei (5.0 %) Patienten. Eine Mitralklappenstenose lag bei keiner Person des Herzschrittmacherpatientenkollektivs vor. Eine Herzklappenoperation wurde bereits bei zwei (5.0 %) Patienten durchgeführt.

28 (70.0 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Ablation medikamentös mit Antiarrhythmika der Klasse II eingestellt. Antiarrhythmika der Klasse III, Antiarrhythmika der Klasse IV sowie Herzglykoside wurden von je zwei (5.0 %) Patienten eingenommen.

Kein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Intervention unter medikamentöser Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse I. Bei einem Patienten des HSM-PKs wurde während der Intervention das Infundieren einer Dosis Amiodaron notwendig, um eine Konversion des Herzrhythmus in einen Sinusrhythmus zu erzielen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Median bei 60%, der durchschnittliche linksatriale Durchmesser betrug 48.5 ± 7.3 mm und die durchschnittliche linksatriale Fläche lag bei 29.4 ± 6.4 cm².

Ein Übersicht der Basischarakteristika des HSM-PKs ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Basischarakteristika des Herzschrittmacherpatientenkollektivs

Basischarakteristika (n = 40 Patienten)		
Alter [Jahre], MW ± STABW	71.5 ± 9.9	
Geschlecht männlich n (%)	24	(60.0)
Body-Mass-Index [kg/m ²], MW ± STABW	27.5 ± 4.6	
Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns [Monate], Median (min - max)	23.5	(0 - 198)
Vorangegangene Ablationsprozeduren		
- Keine Prozedur n (%)	28	(70.0)
- 1 Prozedur n (%)	7	(17.5)
- 2 Prozeduren n (%)	5	(12.5)
- ≥ 3 Prozeduren n (%)	0	(0.0)
Begleiterkrankungen		
- Arterielle Hypertonie n (%)	29	(72.5)
- Diabetes mellitus n (%)	6	(15.0)
- Hyperlipidämie n (%)	12	(30.0)
- Niereninsuffizienz n (%)	8	(20.0)
- Vorangegangener Schlaganfall n (%)	1	(2.5)
- Vorangegangene transitorische ischämische Attacke n (%)	1	(2.5)
- Vorangegangene Synkope n (%)	4	(10.0)
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung n (%)	2	(5.0)
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom n (%)	0	(0.0)
- Ischämische Kardiomyopathie n (%)	10	(25.0)
- Dilatative Kardiomyopathie n (%)	1	(2.5)
- Aortenklappenstenose n (%)	2	(5.0)
- Aortenklappeninsuffizienz n (%)	8	(20.0)
- Mitralklappenstenose n (%)	0	(0.0)
- Mitralklappeninsuffizienz n (%)	24	(60.0)
- Trikuspidalklappeninsuffizienz n (%)	15	(38.5)
- Vorherige Herzklappenoperation n (%)	2	(5.0)
Medikamentöse Therapie		
- Antiarrhythmikum Klasse I n (%)	0	(0.0)
- Antiarrhythmikum Klasse II n (%)	28	(70.0)
- Antiarrhythmikum Klasse III n (%)	2	(5.0)
- Antiarrhythmikum Klasse IV n (%)	2	(5.0)
- Herzglykoside n (%)	2	(5.0)
Echokardiographische Daten		
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%], Median (min - max)	60	(18 - 60)
- Linksatrialer Durchmesser [mm], MW ± STABW	48.5 ± 7.3	
- Linksatriale Fläche [cm ²], MW ± STABW	29.4 ± 6.4	

Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), min (minimal), max (maximal)

Die Herzfrequenz bei Aufnahme lag bei den Patienten des HSM-PKs im Mittel bei 81.6 ± 24.3 bpm. Eine Bradykardie von < 50 bpm vor der Ablationsprozedur war bei zehn (25.0%) Patienten bekannt und Sinuspausen von ≥ 3 Sekunden vor der Ablationsprozedur lagen bei sechs (15.0%) Patienten vor. Ein AV-Block I° vor der Ablationsprozedur war bei sechs (15.0%) Patienten, ein AV-Block II° vor der Ablationsprozedur bei einem (2.5%) Patienten und ein AV-Block III° vor der Ablationsprozedur bei keinem Patienten bekannt. Von einem Schenkelblock vor der Ablationsprozedur waren acht (20.0%) Patienten betroffen.

Eine Übersicht aller elektrokardiographischen Daten des HSM-PKs findet sich in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Elektrokardiographische Daten des Herzschrittmacherpatientenkollektivs

Elektrokardiographische Daten (n = 40 Patienten)		
Herzfrequenz bei Aufnahme [bpm], MW \pm STABW	81.6 \pm 24.3	
Bradykardie (< 50 bpm) vor der Ablationsprozedur n (%)	10	(25.0)
Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur n (%)	6	(15.0)
AV-Block vor der Ablationsprozedur		
- AV Block I° n (%)	6	(15.0)
- AV Block II° n (%)	1	(2.5)
- AV Block III° n (%)	0	(0.0)
Schenkelblock vor der Ablationsprozedur n (%)	8	(20.0)

Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), bpm (Schläge pro Minute)

Bei 37 (92.5%) Personen des HSM-PKs wurde eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Eine Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme fand bei 35 (87.5%) Patienten statt, wobei diese bei 34 (85.0%) Patienten im linken Vorhof, bei 20 (50.0%) Patienten im rechten Vorhof und bei 22 (55.0%) Patienten im Koronarsinus durchgeführt wurde. Ablationslinien wurden bei 20 (50.0%) Patienten gezogen und localized Reentries bei sieben (17.5%) Patienten ablatiert.

Eine Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage wiesen 14 (35.0%) Patienten auf und die vor der Intervention gemessene Zykluslänge lag im Mittel bei 181.9 ± 34.9 ms. Die

Radiofrequenzzeit der Ablationsprozedur betrug durchschnittlich 62.6 ± 27.5 Minuten.

Eine Übersicht der gesamten Prozedurdaten des HSM-PKs findet sich in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Prozedurdaten des Herzschrittmacherpatientenkollektivs

Prozedurdaten (n = 40 Patienten)		
Ablationsverfahren		
- Pulmonalvenenisolation n (%)	37	(92.5)
- Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme n (%)	35	(87.5)
Linker Vorhof n (%)	34	(85.0)
Rechter Vorhof n (%)	20	(50.0)
Koronarsinus n (%)	22	(55.0)
- Ablationslinien n (%)	20	(50.0)
- Localized Reentry Ablation n (%)	7	(17.5)
Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (%)	14	(35.0)
Zykluslänge vor der Ablation [ms], MW \pm STABW	181.9 \pm 34.9	
Radiofrequenzzeit [min], MW \pm STABW	62.6 \pm 27.5	
<i>Abkürzungen: n (Anzahl), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung)</i>		

4.5 Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie

Weiter galt es, die Assoziationen und Prädiktoren einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur zu identifizieren. Dazu wurden die Assoziationen zwischen den erhobenen Variablen und einer Herzschrittmachertherapie mittels einer univariaten Analyse bestimmt. Anschließend wurde eine multivariate Analyse zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren einer Herzschrittmachertherapie angeschlossen, in die signifikante Variablen aus der univariaten Analyse einbezogen wurden.

Die durchgeführte univariate Analyse ergab, dass die Variablen Alter (OR 1.09 [1.05 – 1.14], $p < 0.0001$), Hyperlipidämie (OR 0.48 [0.24 – 0.95], $p = 0.036$), Niereninsuffizienz (OR 2.99 [1.34 – 6.69], $p = 0.008$), Mitralklappeninsuffizienz (OR 2.12 [1.10 – 4.08], $p = 0.025$), Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse II (OR 0.32 [0.16 – 0.65], $p = 0.001$), Bradykardie (< 50 bpm) vor der Ablationsprozedur (OR 4.29 [2.03 – 9.06], $p = 0.0001$), Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur (OR 10.34 [3.90 – 27.39], $p < 0.0001$), AV-Block II° vor der Ablationsprozedur (OR 10.16 [1.03 – 99.91], $p = 0.047$), Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (OR 4.33 [2.20 – 8.50], $p < 0.0001$) und Zykluslänge vor der Ablation (OR 1.01 [1.00 – 1.02], $p = 0.006$) signifikante Assoziationen mit einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern aufwiesen. Die Variable AV-Block III° wurde als Herzschrittmacherindikation per se und aufgrund des Nichtvorliegens im Patientenkollektiv aus der univariaten Analyse ausgeschlossen.

Eine vollständige Übersicht der Ergebnisse der univariaten Analyse findet sich in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Analyse

Variable (n = 1234 Patienten)	Univariate Analyse					
	Ja Nein	Kein Herz- schritt- macher	Herz- schritt- macher	OR	95%-KI	p-Wert
Basischarakteristika						
Alter [Jahre], MW ± STABW		64.9 ± 10.1	71.5 ± 9.9	1.09	(1.05 - 1.14)	<0.0001
Geschlecht männlich n (%)	Ja	799	24	0.74	(0.39 - 1.41)	0.363
	Nein	395	16			
Body-Mass-Index [kg/m ²], MW ± STABW		28.4 ± 4.8	27.5 ± 4.6	1.00	(0.90 - 1.03)	0.280
Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns [Monate], Median (min - max)		13 (0 - 270)	23.5 (0 - 198)	1.01	(1.00 - 1.01)	0.162
Vorangegangene Ablationsprozeduren						
- Keine Prozedur n (%)	Ja	795	28	1.17	(0.59 - 2.33)	0.652
	Nein	399	12			
- 1 Prozedur n (%)	Ja	261	7	0.76	(0.33 - 1.73)	0.512
	Nein	933	33			
- 2 Prozeduren n (%)	Ja	95	5	1.65	(0.63 - 4.32)	0.305
	Nein	1099	35			
- ≥ 3 Prozeduren n (%)	Ja	43	0	0.33	(0.02 - 5.40)	0.435
	Nein	1151	40			
Begleiterkrankungen						
- Arterielle Hypertonie n (%)	Ja	884	29	0.92	(0.46 - 1.87)	0.828
	Nein	310	11			
- Diabetes mellitus n (%)	Ja	143	6	1.30	(0.54 - 3.14)	0.565
	Nein	1051	34			
- Hyperlipidämie n (%)	Ja	563	12	0.48	(0.24 - 0.95)	0.036
	Nein	631	28			
- Niereninsuffizienz n (%)	Ja	92	8	2.99	(1.34 - 6.69)	0.008
	Nein	1102	32			
- Vorangegangener Schlaganfall n (%)	Ja	65	1	0.44	(0.06 - 3.26)	0.421
	Nein	1087	38			
- Vorangegangene transitorische ischämische Attacke n (%)	Ja	38	1	0.75	(0.10 - 5.63)	0.829
	Nein	1087	38			
- Vorangegangene Synkope n (%)	Ja	74	4	1.69	(0.58 - 4.88)	0.333
	Nein	1094	35			
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung n (%)	Ja	61	2	1.00	(0.23 - 4.15)	0.976
	Nein	1133	38			
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom n (%)	Ja	92	0	0.15	(0.01 - 2.41)	0.179
	Nein	1102	40			
- Ischämische Kardiomyopathie n (%)	Ja	256	10	1.22	(0.60 - 2.53)	0.591
	Nein	938	30			
- Dilatative Kardiomyopathie n (%)	Ja	46	1	0.64	(0.09 - 4.76)	0.663
	Nein	1184	39			
- Aortenklappenstenose n (%)	Ja	45	2	1.33	(0.31 - 5.70)	0.700
	Nein	1108	37			
- Aortenklappeninsuffizienz n (%)	Ja	173	8	1.46	(0.66 - 3.23)	0.350
	Nein	979	31			
- Mitralklappenstenose n (%)	Ja	8	0	1.70	(0.10 - 30.06)	0.716
	Nein	1144	39			
- Mitralklappeninsuffizienz n (%)	Ja	496	24	2.12	(1.10 - 4.08)	0.025
	Nein	657	15			
- Trikuspidalklappeninsuffizienz n (%)	Ja	291	15	1.85	(0.96 - 3.57)	0.067
	Nein	861	24			
- Vorherige Herzklappenoperation n (%)	Ja	57	2	1.05	(0.25 - 4.46)	0.947
	Nein	1137	38			

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Analyse (Fortsetzung)

Medikamentöse Therapie						
- Antiarrhythmikum Klasse I n (%)	Ja	19	0	0.74	(0.04 - 12.53)	0.837
	Nein	1174	40			
- Antiarrhythmikum Klasse II n (%)	Ja	1047	12	0.32	(0.16 - 0.65)	0.001
	Nein	145	28			
- Antiarrhythmikum Klasse III n (%)	Ja	45	2	1.34	(0.31 - 5.74)	0.069
	Nein	1148	38			
- Antiarrhythmikum Klasse IV n (%)	Ja	21	2	2.94	(0.66 - 12.98)	0.155
	Nein	1172	38			
- Herzglykoside n (%)	Ja	133	2	0.42	(0.10 - 1.76)	0.235
	Nein	1060	38			
Echokardiographische Daten						
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%], Median (min - max)		60 (23 - 71)	60 (18 - 60)	1.00	(0.95 - 1.02)	0.424
- Linksatrialer Durchmesser [mm], MW ± STABW		46.9 ± 6.8	48.5 ± 7.4	1.04	(1.00 - 1.09)	0.160
- Linksatriale Fläche [cm ²], MW ± STABW		27.8 ± 6.1	29.4 ± 6.4	1.04	(1.00 - 1.10)	0.095
Elektrokardiographische Daten						
Herzfrequenz bei Aufnahme [bpm], MW ± STABW		86.5 ± 22.3	81.6 ± 24.3	0.990	(0.98 - 1.00)	0.181
Bradykardie (< 50 bpm) vor der Ablationsprozedur n (%)	Ja	86	10	4.29	(2.03 - 9.06)	0.0001
	Nein	1106	30			
Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur n (%)	Ja	20	6	10.34	(3.90 - 27.39)	< 0.0001
	Nein	1172	34			
AV-Block vor der Ablationsprozedur						
- AV-Block I° n (%)	Ja	102	6	1.89	(0.77 - 4.60)	0.163
	Nein	1090	34			
- AV-Block II° n (%)	Ja	3	1	10.16	(1.03 - 99.91)	0.047
	Nein	1189	39			
- AV-Block III° n (%)	Ja	0	0			
	Nein	1192	40			
Schenkelblock vor der Ablationsprozedur n (%)	Ja	179	8	1.42	(0.64 - 3.13)	0.387
	Nein	1015	32			
Prozedurdaten						
Prozedurverfahren						
- Pulmonalvenenisolation n (%)	Ja	1121	37	0.80	(0.24 - 0.27)	0.720
	Nein	73	3			
- Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme n (%)	Ja	1074	35	0.78	(0.30 - 2.03)	0.614
	Nein	120	5			
Linker Vorhof n (%)	Ja	1070	34	0.66	(0.27 - 1.60)	0.353
	Nein	124	6			
Rechter Vorhof n (%)	Ja	710	20	0.68	(0.36 - 1.28)	0.234
	Nein	484	20			
Koronarsinus n (%)	Ja	749	22	0.73	(0.39 - 1.37)	0.322
	Nein	445	18			
- Ablationslinien n (%)	Ja	504	20	1.37	(0.73 - 2.57)	0.329
	Nein	690	20			
- Localized Reentry Ablation n (%)	Ja	118	7	1.93	(0.84 - 4.47)	0.123
	Nein	1076	33			
Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage n (%)	Ja	132	14	4.33	(2.20 - 8.50)	< 0.0001
	Nein	1062	26			
Zykluslänge vor Ablation [ms], MW ± STABW		169.7 ± 25.6	181.9 ± 34.9	1.01	(1.00 - 1.02)	0.006
Radiofrequenzzeit [min], MW ± STABW		69.9 ± 28.3	62.6 ± 27.5	0.98	(0.98 - 1.00)	0.112

Abkürzungen: n (Anzahl), OR (Odds-Ratio), KI (Konfidenzintervall), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), min (minimal), max (maximal), bpm (Schläge pro Minute)

Zur Bestimmung der unabhängigen Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie wurde nachfolgend eine multivariate Analyse angeschlossen, in welche signifikante Variablen der univariaten Analyse einbezogen wurden. Die Variable AV-Block II° vor der Ablationsprozedur wurde aufgrund eines zu geringen Auftretens bei insgesamt nur vier Patienten ebenso wie die sich als protektiv herausstellende Variable Hyperlipidämie bei fraglicher Zuverlässigkeit nicht in die multivariate Analyse einbezogen.

In der multivariaten Analyse ließen sich die Variablen Alter (OR 1.07 [1.02–1.12], $p=0.006$), Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur (OR 7.97 [2.36–26.88], $p=0.001$) sowie Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (OR 2.83 [1.31–6.11], $p=0.008$) als unabhängige Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie identifizieren. Eine Übersicht der Ergebnisse der multivariaten Analyse findet sich in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse

Variable (n=1234 Patienten)	J N	Kein HSM	HSM	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
				OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Alter [Jahre], MW±STABW		64.9±10.1	71.5±9.9	1.09	(1.05-1.14)	<0.0001	1.07	1.02-1.12	0.006
Niereninsuffizienz n (%)	J N	92 1102	8 32	2.99	(1.34-6.69)	0.008	1.90	0.73-4.96	0.188
Mitralklappeninsuffizienz n (%)	J N	496 657	24 15	2.12	(1.10-4.08)	0.025	1.19	0.58-2.44	0.632
Antiarrhythmikum Klasse II n (%)	J N	1047 145	12 28	0.32	(0.16-0.65)	0.001	0.48	0.21-1.10	0.083
Bradykardie (<50 bpm) vor der Ablationsprozedur n (%)	J N	86 1106	10 30	4.29	(2.03-9.06)	0.0001	1.32	0.66-5.03	0.251
Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur n (%)	J N	20 1172	6 34	10.34	(3.90-27.39)	<0.0001	7.97	2.36-26.88	0.001
Vorhofvernarbung/ Vorhofniedervoltage n (%)	J N	132 1062	14 26	4.33	(2.20-8.50)	<0.0001	2.83	1.31-6.11	0.008
Zykluslänge vor Ablation [ms], MW±STABW		169.7±25.6	181.9±34.9	1.01	(1.00-1.02)	0.006	1.01	1.00-1.02	0.123

Abkürzungen: n (Anzahl), J (Ja), N (Nein), HSM (Herzschrittmacher), OR (Odds-Ratio), KI (Konfidenzintervall), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), bpm (Schläge pro Minute)

4.6 Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur

Bei 1225 Patienten des 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs standen angemessene elektrokardiographische Daten zur Beurteilung der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien während des stationären Aufenthalts innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur zur Verfügung.

In dem HSM-PK traten innerhalb des stationären Aufenthalts bei 36 der 40 (90.0%) Patienten Rezidive von Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern nach der Ablationsprozedur auf, wohingegen die Rezidivhäufigkeit in der Gruppe der Patienten, die keinen Herzschrittmacher benötigten, nur bei 24.0% (bei 284 von 1185 Patienten) lag ($p < 0.0001$).

5 Diskussion

5.1 Stand der Forschung sowie Hauptergebnisse der Studie

Mit unserer Studie konnten wir neue Erkenntnisse zu der Inzidenz, den Indikationen und den Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, zu den Patientenkollektiven sowie zur Frührezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien liefern. Dies ist insbesondere von Relevanz, da in den kommenden Jahren von einem bedeutsamen Anstieg der Anzahl an Personen mit Vorhofflimmern auszugehen ist (Go et al., 2001; Krijthe et al., 2013). Mit dem groß angelegten Patientenkollektiv von 1234 Personen können wir folgende Hauptergebnisse präsentieren:

- 40 (3.2%) Patienten unseres 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs benötigten eine akute Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur von persistierendem Vorhofflimmern.
- Von diesen 40 Patienten erhielten 27 (2.2% des PKs und 67.5% des HSM-PKs) Personen postprozedural einen temporären Herzschrittmacher, wobei die Hauptindikation eine Sinusknotendysfunktion war.
- 13 (1.1% des PKs und 32.5% des HSM-PKs) der 40 Patienten benötigten eine direkte permanente Zweikammerschrittmacherimplantation. Hierbei ließ sich eine Zweiknotenerkrankung als Hauptindikation identifizieren.
- Der temporäre Schrittmacher konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten nach einem Median von einem Tag aufgrund einer Erholung der Sinusknotenfunktion wieder entfernt werden.
- Die Variablen Alter (OR 1.07 [1.02–1.12], $p=0.006$), Sinuspausen von ≥ 3 Sekunden vor der Ablationsprozedur (OR 7.97 [2.36–26.88], $p=0.001$) sowie Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (OR 2.83 [1.31–6.11], $p=0.008$) zeigten sich als unabhängige Prädiktoren einer Herzschrittmachertherapie.
- Im Rahmen des stationären Aufenthalts traten in dem HSM-PK innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur bei 36 von 40 (90.0%) Patienten Rezidive von Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern auf, wohingegen die Rezidivhäufigkeit in der Gruppe der Patienten, die keinen Schrittmacher benötigten, nur bei 24.0% (284 von 1185 Patienten) lag ($p < 0.0001$).

5.2 Beurteilung des Patientenkollektivs

Unser Patientenkollektiv wies ein Durchschnittsalter von etwa 65 Jahren (65.1 ± 10.1) auf und war zu etwa 2/3 männlich (66.7%). Zudem lag eine hohe Rate an Begleiterkrankungen vor, wobei die arterielle Hypertonie mit einem Auftreten von 74.0% am häufigsten vertreten war. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien (Deshmukh et al., 2016; Sunaga et al., 2015). Gleichzeitig sprechen die vergleichsweise ähnlichen Basischarakteristika für eine hohe Gültigkeit der auf Grundlage des Patientenkollektivs getätigten Analysen und Auswertungen im Rahmen unserer Studie.

Mit 823 Patienten hatte etwa 2/3 unseres Patientenkollektivs noch keine Ablationsprozedur vor der Indexablation erhalten. Bei nahezu allen Patienten (93.8%) wurde eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Im Gegensatz zu anderen Studien (Sairaku et al., 2012; Sunaga et al., 2015) wies unsere Studie die Besonderheit auf, dass mit 89.9% ebenfalls bei nahezu allen Patienten eine Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme durchgeführt wurde. Ferner wurden im Rahmen der Ablationsprozedur bei 42.5% der Patienten Ablationslinien gezogen und bei circa 10% localized Reentries ablatiert.

5.3 Beurteilung der Inzidenz und Indikationen einer akuten Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern

Insgesamt benötigten 40 Patienten unseres 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs einen Herzschrittmacher innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur, woraus sich eine Inzidenz von 3.2% ableiten ließ. In anderen Studien lag die Inzidenz einer Herzschrittmachertherapie nach Ablation von Vorhofflimmern bei etwa 0.4-10%, wobei im Vergleich zu diesen Studien andere, teilweise kleinere Kollektivzusammensetzungen, abweichende Ablationsmethoden sowie unterschiedliche Betrachtungszeiträume nach der Ablationsprozedur beachtet werden müssen (Deshmukh et al., 2016; Killu et al., 2016; Masuda et al., 2012; Sairaku et al., 2012). Die Inzidenz unserer Studie reiht sich mit 3.2% im Vergleich zu den genannten Studien (Deshmukh et al., 2016; Killu et al., 2016; Masuda et al., 2012; Sairaku et al., 2012) im unteren Bereich ein.

Von den 40 Patienten, die einen Herzschrittmacher innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur erhalten haben, erhielten 27 einen temporären Schrittmacher direkt nach der Ablationsprozedur. Die Hauptindikation hierfür war eine Sinusknotendysfunktion, die sich bei 16 Patienten in einer Sinusbradykardie und bei zehn Patienten in einem Sinusarrest äußerte. Eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und Sinusknotendysfunktion wurde bereits in verschiedenen Studien beschrieben (Gillis & Morck, 2002; Jackson et al., 2016; Lamas et al., 2002). Patienten mit Sinusknotendysfunktion weisen ausgedehnte atriale Veränderungen auf (Sanders, Morton, et al., 2004). Diese umfassen neben anatomischen und strukturellen Veränderungen (linksatriale Vorhofvergrößerung sowie Funktionsverlust des atrialen Myokards mit Regionen mit Niedervoltage und spontaner Vernarbung) auch eine Leitungsverzögerung sowie eine verlängerte effektive atriale Refraktärzeit (Sanders, Morton, et al., 2004). Es wird davon ausgegangen, dass die der Sinusknotendysfunktion zugrundeliegenden Veränderungen auch solche inkludieren, die zu einem Auftreten von Vorhofflimmern prädisponieren können (Sanders, Morton, et al., 2004). Andererseits zeigt sich auch Evidenz dafür, dass nicht nur zugrundeliegende Veränderungen im

Rahmen einer Sinusknotendysfunktion zu Vorhofflimmern führen können (Sanders, Morton, et al., 2004), sondern auch Vorhofflimmern zu einer Sinusknotendysfunktion führen kann (Elvan, Wylie, & Zipes, 1996). So konnte in einem Tierversuch mit Hunden eine Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit und gleichzeitig ein Abfall der intrinsischen Herzfrequenz unter induziertem chronischen Vorhofflimmern festgestellt werden (Elvan et al., 1996). Dies könnte darin begründet sein, dass persistierendes Vorhofflimmern ein gesamtes atriales Remodeling mitsamt der Sinusknotenstrukturen bewirkt (Masuda et al., 2012; van den Berg & van Gelder, 2001). Zusammenfassend scheint eine gegenseitige Beeinflussung von Vorhofflimmern und Sinusknotendysfunktion vorzuliegen, was durch die Ergebnisse unserer Studie untermauert wird. Eine vereinfachte Grafik der gegenseitigen Beeinflussung von Vorhofflimmern und Sinusknotendysfunktion ist der folgenden Abbildung zu entnehmen (siehe Abbildung 11).

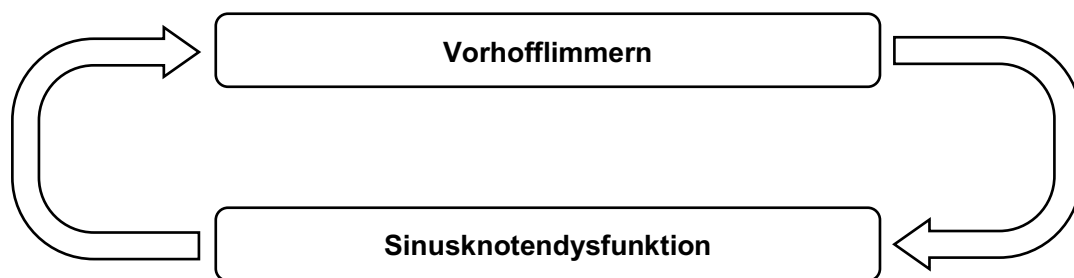


Abbildung 11: Gegenseitige Beeinflussung von Vorhofflimmern und Sinusknotendysfunktion

Der temporäre Herzschrittmacher konnte bei mehr als der Hälfte (15 von 27) der Patienten nach im Mittel 0.94 ± 0.42 Tagen aufgrund einer Erholung der Sinusknotenfunktion wieder entfernt werden, welche sich spezifisch durch vier erholte Sinusarreste und elf erholte Sinusbradykardien äußerte. Eine Erholung der Sinusknotenfunktion nach Ablationsprozeduren von Vorhofflimmern wurde in der Vergangenheit bereits in einigen Studien beschrieben (Hocini et al., 2003; Inada et al., 2014; Khaykin et al., 2004). Hocini et al. wiesen hierbei auf eine Erholung der Sinusknotenfunktion nach der Ablationsprozedur von paroxysmalen Vorhofflimmern im Sinne eines Reverse Remodeling hin, welches durch eine Erhöhung der durchschnittlichen Herzfrequenz, der maximalen Herzfrequenz und des Herzfrequenzbereichs sowie durch eine verminderte Sinusknotenerholungszeit charakterisiert war (Hocini et al., 2003). Dabei schlussfolgerten sie, dass paroxysmales Vorhofflimmern zu einer Unterdrückung der Sinusknotenfunktion führen

kann und dementsprechend nach erfolgreicher Ablation von Vorhofflimmern eine Erholung der Sinusknotenfunktion stattfindet (Hocini et al., 2003). Sparks et al. zeigten, dass sich Reverse Remodeling Prozesse ebenfalls im Rahmen von Vorhofflattern beobachten lassen (Sparks, Jayaprakash, Vohra, & Kalman, 2000). Auch in unserer Studie, die sich ausschließlich mit Patienten mit persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern beschäftigte, ließ sich eine Erholung der Sinusknotenfunktion nach Ablationsprozeduren nachweisen. So konnte der temporäre Schrittmacher bei mehr als der Hälfte der Patienten aufgrund einer erholten Sinusknotenfunktion wieder entfernt werden, wodurch die Notwendigkeit einer permanenten Herzschrittmacherimplantation entfiel. Aufgrund dieser Tatsache erscheint es nach einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern sinnvoll, selbst bei Auftreten eines Sinusarrests abwartend in Bezug auf die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers zu reagieren und den Patienten zunächst mittels eines temporären Schrittmachers unter kontinuierlicher Überwachung zu versorgen.

Neben der postprozeduralen Anlage eines temporären Herzschrittmachers bei 27 Patienten wurde bei 13 der 40 Patienten des HSM-PKs eine direkte Implantation eines permanenten Zweikammerherzschrittmachers durchgeführt. Insgesamt erhielten 25 (2.0 % des PKs) Patienten einen permanenten Zweikammerschrittmacher innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur, da annähernd die Hälfte der Patienten mit einem temporären Schrittmacher (12 von 27) im weiteren Verlauf ebenfalls einen permanenten Schrittmacher benötigte. Anders als die temporäre Herzschrittmachertherapie war die direkte permanente Schrittmacherimplantation nicht hauptsächlich aufgrund einer Sinusknotendysfunktion, sondern vor allem aufgrund einer Zweiknoten-erkrankung indiziert, die sich sowohl aus einer Sinusknotendysfunktion als auch einer AV-Knotenerkrankung zusammensetzt. Masuda et al. haben in der Vergangenheit bereits auf eine enge Verbindung zwischen Sinusknotenfunktion und atrioventrikulärer Überleitung im Rahmen von persistierendem Vorhofflimmern hingewiesen (Masuda et al., 2012). Eine Erklärung für das gleichzeitige Auftreten einer Sinusknotendysfunktion und einer verminderten atrioventrikulären Überleitung könnte darin begründet sein, dass persistierendes Vorhofflimmern ein Remodeling sowie eine Fibrosierung im gesamten Atrium bewirkt (Masuda et al., 2012).

5.4 Beurteilung des Herzschrittmacherpatientenkollektivs sowie der Assoziationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie

5.4.1 Beurteilung anhand der Ergebnisse der multivariaten Analyse

In unserer Studie wurde eine Charakterisierung der Patienten des HSM-PKs vorgenommen und anschließend mittels einer uni- sowie multivariaten Analyse Prädiktoren und Assoziationen einer akuten Herzschrittmachertherapie identifiziert. In der abschließenden multivariaten Analyse erwiesen sich die Variablen Alter (OR 1.07 [1.02 – 1.12], $p=0.006$), Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur (OR 7.97 [2.36–26.88], $p=0.001$) und Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (OR 2.83 [1.31–6.11], $p=0.008$) als signifikant unabhängige Prädiktoren für eine Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern.

Durchschnittlich waren die Patienten, die einen Herzschrittmacher benötigten, 71.5 ± 9.9 Jahre alt und somit etwa sechs Jahre älter als die Patienten, die keinen Herzschrittmacher benötigten (64.9 ± 10.1 Jahre). Fortgeschrittenes Alter wurde bereits von Deshmukh et al. als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion nach Ablation von Vorhofflimmern beschrieben (Deshmukh et al., 2016). Unsere Ergebnisse stärken diese Beobachtung, wobei zu beachten ist, dass sich das Patientenkollektiv der von Deshmukh et al. durchgeführten Studie (Vorhofflimmern ohne nähere Spezifizierung) (Deshmukh et al., 2016) von unserer Studie (nur persistierendes und lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern) unterschied.

Die Patienten, die einen Herzschrittmacher benötigten, wiesen zudem ein häufigeres Auftreten von Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur auf. Einige Studien beschreiben, dass direkte Ablationsverletzungen am Sinusknoten oder auch an der Sinusknotenarterie für Schäden am Sinusknoten verantwortlich sein könnten (Chen et al., 2011; Killu et al., 2016; Sohns, Staab, O'Neill, & Vollmann, 2016), wobei akute Sinusknotendysfunktionen insbesondere bei Ablationen an der Vena cava superior aufzutreten scheinen (Killu et al., 2016). Dieser These steht jedoch die Erkenntnis

gegenüber, dass die Schrittmacherimplantationsrate zwischen Patienten, die mittels Kardioversion behandelt wurden und Patienten, die mittels Ablationsprozedur behandelt wurden, annähernd gleich hoch ist und somit den Schluss zulässt, dass eher eine zugrundeliegende Pathologie als ein direkter Schaden durch die Ablationsprozedur für eine Schrittmacherimplantation verantwortlich ist (Deshmukh et al., 2016). Auch in der von uns durchgeführten Studie ließ sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Herzschrittmachertherapie und dem Ablationsort oder der verwendeten Ablationsmethode identifizieren.

Neben den Variablen Lebensalter und Sinuspausen vor der Ablationsprozedur zeigte sich auch die Variable Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage als unabhängiger Prädiktor für eine Herzschrittmachertherapie. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin begründet sein, dass Patienten mit Sinusknotendysfunktion ausgedehnte atriale Veränderungen mit elektroanatomischen Beeinträchtigungen aufweisen (Sanders, Morton, et al., 2004), wie bereits in Kapitel 5.3 beschrieben. Die Tatsache, dass sich die Variable Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage in unserer Studie als unabhängiger Prädiktor identifizieren ließ und auch im Rahmen einer Sinusknotendysfunktion beobachtet werden konnte (Sanders, Morton, et al., 2004), weist auf die Bedeutsamkeit dieser Variable bei Ablationsprozeduren hin und sollte von den behandelnden Ärzten vor der Intervention stets genau erfasst werden.

5.4.2 Beurteilung anhand der Ergebnisse der univariaten Analyse

Neben den Variablen Lebensalter, Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur sowie Vorhoffernarbung/Vorhofniedervoltage, die sich in der multivariaten Analyse als statistisch signifikant zeigten, wiesen im Rahmen der univariaten Analyse auch die Variablen Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse II, Bradykardie (< 50 bpm) vor der Ablationsprozedur, vorprozedurale Zykluslänge, AV-Block II° vor der Ablationsprozedur, Hyperlipidämie, Mitralklappeninsuffizienz sowie Niereninsuffizienz signifikante Assoziationen mit einer Herzschrittmachertherapie nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern auf. Auf eine Beurteilung und Diskussion der auch in der multivariaten Analyse signifikanten Variablen (Lebensalter, Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur und Vorhoffernarbung/Vorhofniedervoltage) wird in diesem Abschnitt verzichtet, da diese schon im vorangehenden Abschnitt stattgefunden hat (siehe Kapitel 5.4.1).

In einer von Deshmukh et al. durchgeführten Studie zeigten sich neben dem Lebensalter unter anderem auch die Begleiterkrankungen koronare Herzkrankheit, Reizleitungsstörung und Herzinsuffizienz mit einer Herzschrittmacherimplantation nach Ablation assoziiert (Deshmukh et al., 2016). In unserer Studie konnten ebenfalls Assoziationen zwischen einer Herzschrittmachertherapie und Begleiterkrankungen identifiziert werden. Dabei ging eine Mitralklappeninsuffizienz sowie eine Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für eine Herzschrittmachertherapie einher. Eine Hyperlipidämie zeigte sich protektiv, wofür jedoch keine Erklärung auf der Hand lag. Ein Einschluss dieser Variable in die multivariate Analyse fand nicht statt. Die Möglichkeit eines statistischen Phänomens sollte beachtet werden. In der von Deshmukh et al. durchgeführten Studie wurde zudem eine gegenteilige Beobachtung gemacht (Deshmukh et al., 2016).

Deshmukh et al. beschrieben zudem ein erhöhtes Auftreten einer Herzschrittmacherimplantation bei weiblichen Patienten (Deshmukh et al., 2016). In unserer Studie ließ sich dagegen keine Assoziation in Bezug auf das Geschlecht nachweisen.

Bei Betrachtung der medikamentösen Therapie ließ sich feststellen, dass die Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse II in dem HSM-PK deutlicher geringer war als in der Gruppe, die keinen Schrittmacher benötigte (30.0 % gegenüber 87.8 %), woraus sich eine protektive Wirkung der Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse II ableiten lässt. Zu beachten ist jedoch, dass eine solche Assoziation möglicherweise dadurch bedingt sein könnte, dass Antiarrhythmika der Klasse II vornehmlich Patienten ohne rhythmologisch schwerwiegende Erkrankung, wie einer Sinusknoten- oder AV-Knotendysfunktion, verschrieben wurden. Andere medikamentöse Therapien wie die Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse I, III oder IV sowie die Einnahme von Herzglykosiden zeigten im Gegensatz zu der Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse II keine statistisch signifikanten Assoziationen in Bezug auf eine Herzschrittmachertherapie.

Unter echokardiographischen Gesichtspunkten wiesen Sunaga et al. darauf hin, dass auch ein großer linksatrialer Volumenindex ein Prädiktor für eine Sinusknotendysfunktion nach Herstellung eines Sinusrhythmus im Rahmen einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern sei (Sunaga et al., 2015). Die von uns erhobenen echokardiographischen Variablen linksarterialer Durchmesser sowie linksatriale Fläche zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Assoziationen mit einer Herzschrittmachertherapie.

Bezüglich der von uns erhobenen elektrokardiographischen Daten zeigte sich in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen Sinuspausen ≥ 3 Sekunden und einer Herzschrittmachertherapie. In der nachfolgenden multivariaten Analyse ließ sich die Variable Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur ebenfalls als statistisch unabhängiger Prädiktor für eine akute Herzschrittmachertherapie identifizieren. In der univariaten Analyse zeigten sich zudem die Variablen Bradykardie (< 50 bpm) sowie AV-Block II° vor der Ablationsprozedur mit einer Herzschrittmachertherapie assoziiert. Eine Assoziation zwischen einer Reizleitungsstörung und einer Herzschrittmacherimplantation nach Ablation von Vorhofflimmern wurde bereits von Deshmukh et al. beschrieben (Deshmukh et al., 2016). So war eine Reizleitungsstörung in der Gruppe der Patienten, denen ein Herzschrittmacher implantiert wurde, bei 20.2 % bekannt, wohingegen der Prozentsatz in der Gruppe der Patienten, die keinen Schrittmacher benötigten, nur bei 12.0 % lag (Deshmukh et al., 2016). Masuda et al. beschrieben eine

enge Verbindung zwischen der Sinusknotenfunktion und der atrioventrikulären Reizleitung bei persistierendem Vorhofflimmern, wobei eine Erklärung für das gleichzeitige Auftreten einer Sinusknotendysfunktion und einer verminderten atrioventrikulären Reizleitung darin begründet sein könnte, dass persistierendes Vorhofflimmern ein Remodeling sowie eine Fibrosierung im gesamten Atrium bewirkt (Masuda et al., 2012).

Sairaku et al. beschrieben, dass eine längere Zykluslänge des Vorhofflimmerns signifikant mit einer permanenten Herzschrittmacherimplantation aufgrund einer Sinusknotendysfunktion nach Ablation von lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern assoziiert ist (Sairaku et al., 2012). Die Erfassung der Zykluslänge könne somit zur Prädiktion einer Sinusknotendysfunktion mit nachfolgender Schrittmacherimplantation verwendet werden (Sairaku et al., 2012). In unserer Studie erhoben wir im Rahmen der Prozedurdaten ebenfalls die direkt vor der Ablationsprozedur gemessene Zykluslänge. Diese lag in der Gruppe des HSM-PKs bei 181.9 ± 34.9 ms und war somit etwa 12 ms länger als in der Gruppe, die keinen Herzschrittmacher benötigte (169.7 ± 25.6 ms). In der univariaten Analyse zeigte sich eine Assoziation zwischen einer längeren Zykluslänge und einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur. Eine signifikante Unabhängigkeit der Variable Zykluslänge konnte in der nachfolgenden multivariaten Analyse jedoch nicht nachgewiesen werden.

5.5 Beurteilung der Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur

Die Rezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien (Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern) während des stationären Krankenhausaufenthalts innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur lag in der Gruppe des HSM-PKs bei 90.0%, wohingegen die Rezidivhäufigkeit in der Gruppe der Patienten, die keinen Herzschrittmacher benötigten, nur bei 24.0% lag ($p < 0.0001$).

Eine mögliche Erklärung für den Häufigkeitsunterschied könnte darin begründet sein, dass die Herzschrittmachertherapie häufig aufgrund einer Sinusknotendysfunktion indiziert war, welche mit ausgedehnten atrialen Veränderungen einhergeht, die ihrerseits zu Vorhofflimmern prädisponieren können (Sanders, Morton, et al., 2004).

Studienergebnisse weisen zudem darauf hin, dass die Art der Sinusknotendysfunktion das atriale Remodeling sowie klinische Outcome nach Radiofrequenzablation von Vorhofflimmern beeinflussen könne (Chung et al., 2014). So zeigte sich in der von Chung et al. durchgeführten Studie eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer Sinusknotendysfunktion ohne Tachykardie-Bradykardie-Syndrom und einem Rezidiv von Vorhofflimmern (Chung et al., 2014). In dieser Studie wiesen die von Vorhofflimmern betroffenen Patienten mit einer Sinusknotendysfunktion ohne Tachykardie-Bradykardie-Syndrom im Vergleich zu den von Vorhofflimmern betroffenen Patienten mit einer Sinusknotendysfunktion mit Tachykardie-Bradykardie-Syndrom signifikant mehr Bradykardien und eine Korrelation mit ausgeprägten strukturellen sowie elektrischen atrialen Umbauvorgängen auf (Chung et al., 2014).

Aufgrund des deutlichen Unterschieds von Frührezidiven (24.0% gegenüber 90.0%) stellt sich die Frage, warum Patienten mit der Notwendigkeit einer Herzschrittmachertherapie vermehrt zu Rezidiven neigen. Um diesen Zusammenhang zu klären, werden zukünftig weitere Studien benötigt.

5.6 Limitationen

Die von uns durchgeführte Studie zu dem Thema Herzschrittmacherimplantation nach Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern ist eine retrospektive Analyse, die monozentrisch am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt wurde. Die Ergebnisse unserer Studie beziehen sich ausschließlich auf ein Patientenkollektiv von Personen mit persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern, weshalb keine Aussagen über andere Formen von Vorhofflimmern oder andere atriale Arrhythmien getroffen werden können. Die erhobenen Daten unserer Studie gehen auf zuvor dokumentierte Daten und Untersuchungen zurück, die teilweise von unterschiedlichen Personen durchgeführt worden sind, was zu einer leicht abweichenden Dokumentation geführt haben kann. Insbesondere ist die während der Ablationsprozedur erfasste Variable Vorhofvernarbung, die sich als signifikanter Prädiktor einer Schrittmacherimplantation identifizieren ließ, nur von dem Arzt beurteilt worden, der die Ablationsprozedur durchgeführt hat. Auch wurde lediglich das Vorliegen einer Vorhofvernarbung, nicht jedoch das Ausmaß der Vernarbung betrachtet. Da es sich bei der Studie um eine monozentrische Studie handelt, können außerhalb des Deutschen Herzzentrums München gewonnene Daten und Dokumentationen in der Betrachtung der Patienten fehlen. Zudem besteht aufgrund der Tatsache, dass eine Herzschrittmachetherapie bei insgesamt nur 40 Patienten unseres 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs notwendig wurde, die Möglichkeit einer gewissen statistischen Verzerrung.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern weist eine Prävalenz von etwa 3% in der Allgemeinbevölkerung der über 20-Jährigen auf (Bjorck et al., 2013; Haim et al., 2015) und ist zugleich die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Camm et al., 2010). Nach Ablationsprozeduren von Vorhofflimmern kann das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion beobachtet werden (Chen et al., 2011; Killu et al., 2016; Sunaga et al., 2015). Es wird davon ausgegangen, dass persistierendes Vorhofflimmern eine bisher unbekannte Sinusknoten- oder auch AV-Knotenerkrankung maskieren kann, welche in der Folge durch die Termination des Vorhofflimmerns sichtbar wird (Deshmukh et al., 2016). Kommt es zum Auftreten einer länger anhaltenden Sinusknotendysfunktion oder eines höhergradigen AV-Blocks II° oder III° wird eine Herzschrittmachertherapie notwendig (Brignole et al., 2013; Epstein et al., 2008; Lewalter & Lüderitz, 2010). Mit unserer Studie verfolgten wir die Exploration der Inzidenz, Indikationen und Prädiktoren einer akuten Herzschrittmachertherapie nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, die Charakterisierung der Patienten sowie die Exploration der Frührezidivhäufigkeit atrialer Arrhythmien im Anschluss an die Ablationsprozedur. Die Studie ist eine retrospektive Analyse und wurde monozentrisch am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Im Zeitraum von März 2011 bis August 2016 wurden im Deutschen Herzzentrum München, ausgeschlossen der Patienten mit bereits implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator, 1234 Patienten aufgrund von persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern ablatiert. Diese waren zu etwa 2/3 männlich (66.7%) und wiesen gemittelt ein Alter von 65.1 ± 10.1 Jahren auf. Bei 1158 (93.8%) Patienten wurde eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Eine Ablation an Orten komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme fand bei 1109 (89.9%) Patienten statt, Ablationslinien wurden bei 524 (42.5%) Patienten gezogen und localized Reentries wurden bei 125 (10.1%) Patienten ablatiert. 40 (3.2%) Patienten unseres 1234 Personen umfassenden Patientenkollektivs benötigten eine akute Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur. Von diesen 40 Patienten erhielten 27 (2.2% des PKs und 67.5% des HSM-PKs) Patienten postprozedural einen temporären Herzschrittmacher, wobei die Hauptindikation eine Sinusknotendysfunktion war. 13 (1.1% des PKs und 32.5% des HSM-PKs) der 40 Patienten erhielten eine direkte permanente

Zweikammerschrittmacherimplantation. Hierbei ließ sich eine Zweiknotenerkrankung als Hauptindikation identifizieren. Der temporäre Schrittmacher konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten nach einem Median von einem Tag aufgrund einer Erholung der Sinusknotenfunktion wieder entfernt werden. Aufgrund dieser Tatsache erscheint es nach einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern sinnvoll, selbst bei Auftreten eines Sinusarrests abwartend in Bezug auf die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers zu reagieren und den Patienten zunächst mittels eines temporären Schrittmachers unter kontinuierlicher Überwachung zu versorgen. Die Variablen Alter (OR 1.07 [1.02–1.12], $p=0.006$), Sinuspausen (≥ 3 Sekunden) vor der Ablationsprozedur (OR 7.97 [2.36–26.88], $p=0.001$) und Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage (OR 2.83 [1.31–6.11], $p=0.008$) ließen sich als unabhängige Prädiktoren einer Herzschrittmachertherapie innerhalb einer Woche nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern identifizieren. Eine genaue Erfassung der Vorhofvernarbung/Vorhofniedervoltage erscheint vor Beginn des Ablationsverfahrens sinnvoll. Während des stationären Aufenthalts traten innerhalb einer Woche nach der Ablationsprozedur in dem HSM-PK bei 36 von 40 (90.0%) Patienten Rezidive von Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern auf, wohingegen die Rezidivhäufigkeit in der Gruppe ohne Schrittmachertherapie nur bei 24.0% (284 von 1185 Patienten) lag ($p<0.0001$). Zukünftig werden weitere Studien zur Klärung dieses Zusammenhangs benötigt.

Literaturverzeichnis

- Allessie, M. A., de Groot, N. M., Houben, R. P., Schotten, U., Boersma, E., Smeets, J. L., & Crijns, H. J. (2010). Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3(6), 606-615. doi:10.1161/CIRCEP.109.910125
- Andersson, T., Magnuson, A., Bryngelsson, I. L., Frobert, O., Henriksson, K. M., Edvardsson, N., & Poci, D. (2013). All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*, 34(14), 1061-1067. doi:10.1093/eurheartj/ehs469
- Anne, W., Willems, R., Roskams, T., Sergeant, P., Herijgers, P., Holemans, P., . . . Heidbuchel, H. (2005). Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 67(4), 655-666. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.016
- Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., & Borgers, M. (1997). Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 96(9), 3157-3163.
- Badhwar, V., Rankin, J. S., Damiano, R. J., Jr., Gillinov, A. M., Bakaeen, F. G., Edgerton, J. R., . . . Ad, N. (2017). The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 103(1), 329-341. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
- Bash, L. D., Buono, J. L., Davies, G. M., Martin, A., Fahrback, K., Phatak, H., . . . Mwamburi, M. (2012). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 26(2), 167-179. doi:10.1007/s10557-012-6374-4
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271(11), 840-844.
- Bernstein, A. D., & Parsonnet, V. (1996). Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993. *Am J Cardiol*, 78(2), 187-196.
- Bernstein, A. D., & Parsonnet, V. (2001). Survey of cardiac pacing and implanted defibrillator practice patterns in the United States in 1997. *Pacing Clin Electrophysiol*, 24(5), 842-855.
- Bjorck, S., Palaszewski, B., Friberg, L., & Bergfeldt, L. (2013). Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*, 44(11), 3103-3108. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329
- Bosch, R. F., Zeng, X., Grammer, J. B., Popovic, K., Mewis, C., & Kuhlkamp, V. (1999). Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 44(1), 121-131.

- Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O. A., . . . Wilson, C. M. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, *34*(29), 2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/eh150
- Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., . . . Wilber, D. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, *14*(4), 528-606. doi:10.1093/europace/eus027
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., . . . Guidelines, E. S. C. C. f. P. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, *12*(10), 1360-1420. doi:10.1093/europace/euq350
- Chen, G., Dong, J. Z., Liu, X. P., Zhang, X. Y., Long, D. Y., Sang, C. H., . . . Ma, C. S. (2011). Sinus node injury as a result of superior vena cava isolation during catheter ablation for atrial fibrillation and atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*, *34*(2), 163-170. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02903.x
- Chevalier, P., Durand-Dubief, A., Burri, H., Cucherat, M., Kirkorian, G., & Touboul, P. (2003). Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, *41*(2), 255-262. doi:10.1016/s0735-1097(02)02705-5
- Chimenti, C., Russo, M. A., Carpi, A., & Frustaci, A. (2010). Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*, *64*(3), 177-183. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.017
- Choudhury, M., Boyett, M. R., & Morris, G. M. (2015). Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, *4*(1), 28-34. doi:10.15420/aer.2015.4.1.28
- Chung, H., Uhm, J. S., Sung, J. H., Kim, J. Y., Pak, H. N., Lee, M. H., & Joung, B. (2014). The type of sinus node dysfunction might predict the severity of atrial remodeling and clinical outcome after catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, *172*(2), 487-489. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.054
- Cox, J. L. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *101*(4), 584-592.
- Cox, J. L., Ad, N., Palazzo, T., Fitzpatrick, S., Suyderhoud, J. P., DeGroot, K. W., . . . Kim, Y. D. (2000). Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, *12*(1), 15-19.
- Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Ferguson, T. B., Jr., Cain, M. E., Lindsay, B. D., . . . Lappas, D. G. (1991). Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, *266*(14), 1976-1980.

- Cox, J. L., Jaquiss, R. D., Schuessler, R. B., & Boineau, J. P. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110(2), 485-495. doi:10.1016/S0022-5223(95)70245-8
- Cox, J. L., Schuessler, R. B., D'Agostino, H. J., Jr., Stone, C. M., Chang, B. C., Cain, M. E., . . . Boineau, J. P. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101(4), 569-583.
- Deshmukh, A. J., Yao, X., Schilz, S., Van Houten, H., Sangaralingham, L. R., Asirvatham, S. J., . . . Noseworthy, P. A. (2016). Pacemaker implantation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 45(1), 99-105. doi:10.1007/s10840-015-0071-8
- Dorian, P., Jung, W., Newman, D., Paquette, M., Wood, K., Ayers, G. M., . . . Luderitz, B. (2000). The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*, 36(4), 1303-1309.
- Elvan, A., Wylie, K., & Zipes, D. P. (1996). Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation*, 94(11), 2953-2960.
- Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A., 3rd, Freedman, R. A., Gettes, L. S., . . . Society of Thoracic, S. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 51(21), e1-62. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.032
- Ferrer, M. I. (1968). The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA*, 206(3), 645-646.
- Ferrer, M. I. (1973). The sick sinus syndrome. *Circulation*, 47(3), 635-641.
- Fichtner, S., Wakili, R., Rizas, K., Siebermair, J., Sinner, M. F., Wiktor, T., . . . Estner, H. L. (2018). Benefit of Contact Force Sensing Catheter Technology for Successful Left Atrial Anterior Line Formation: A Prospective Randomized Trial. *Biomed Res Int*, 2018, 9784259. doi:10.1155/2018/9784259
- Gertsch, M. (2008). *Das EKG - Auf einen Blick und im Detail*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Gillis, A. M., & Morck, M. (2002). Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13(6), 542-547.
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2001). 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*, 285(18), 2370-2375.

- Haim, M., Hoshen, M., Reges, O., Rabi, Y., Balicer, R., & Leibowitz, M. (2015). Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 4(1), e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Arentz, T., Kalusche, D., Takahashi, A., . . . Clementy, J. (2000). Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11(1), 2-10.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Garrigue, S., Takahashi, A., Lavergne, T., . . . Clementy, J. (2000). Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 101(12), 1409-1417.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., . . . Clementy, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339(10), 659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
- Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146(12), 857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Hasun, M., Gatterer, E., & Weidinger, F. (2014). Atrial fibrillation: state of the art. *Wien Klin Wochenschr*, 126(21-22), 692-704. doi:10.1007/s00508-014-0667-5
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., . . . Group, E. S. C. S. D. (2020). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Hocini, M., Jais, P., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Rostock, T., . . . Haissaguerre, M. (2005). Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*, 112(24), 3688-3696. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541052
- Hocini, M., Sanders, P., Deisenhofer, I., Jais, P., Hsu, L. F., Scavee, C., . . . Haissaguerre, M. (2003). Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation*, 108(10), 1172-1175. doi:10.1161/01.CIR.0000090685.13169.07
- Hoffmann, E., & Steinbeck, G. (1999). *Interventionelle kardiale Elektrophysiologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Inada, K., Yamane, T., Tokutake, K., Yokoyama, K., Mishima, T., Hioki, M., . . . Yoshimura, M. (2014). The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace*, 16(2), 208-213. doi:10.1093/europace/eut159
- Jackson, L. R., 2nd, Kim, S. H., Piccini, J. P., Sr., Gersh, B. J., Naccarelli, G. V., Reiffel, J. A., . . . Kowey, P. R. (2016). Sinus Node Dysfunction Is Associated With Higher

- Symptom Burden and Increased Comorbid Illness: Results From the ORBIT-AF Registry. *Clin Cardiol*, 39(2), 119-125. doi:10.1002/clc.22504
- Jais, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., . . . Haissaguerre, M. (2008). Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118(24), 2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
- Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D. C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., & Clementy, J. (1997). A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 95(3), 572-576.
- Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., . . . Haissaguerre, M. (2004). Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*, 110(19), 2996-3002. doi:10.1161/01.CIR.0000146917.75041.58
- Jais, P., Hocini, M., O'Neill, M. D., Klein, G. J., Knecht, S., Sheiroy, M., . . . Haissaguerre, M. (2007). How to perform linear lesions. *Heart Rhythm*, 4(6), 803-809. doi:10.1016/j.hrthm.2007.01.021
- James, T. N. (1961). Anatomy of the human sinus node. *Anat Rec*, 141, 109-139.
- James, T. N. (1977). The sinus node. *Am J Cardiol*, 40(6), 965-986.
- Jensen, P. N., Gronroos, N. N., Chen, L. Y., Folsom, A. R., deFilippi, C., Heckbert, S. R., & Alonso, A. (2014). Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 64(6), 531-538. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.056
- John, R. M., & Kumar, S. (2016). Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation*, 133(19), 1892-1900. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011
- Kannel, W. B., Abbott, R. D., Savage, D. D., & McNamara, P. M. (1982). Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 306(17), 1018-1022. doi:10.1056/NEJM198204293061703
- Khaykin, Y., Marrouche, N. F., Martin, D. O., Saliba, W., Schweikert, R., Wexman, M., . . . Natale, A. (2004). Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15(7), 784-789. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03279.x
- Killu, A. M., Fender, E. A., Deshmukh, A. J., Munger, T. M., Araoz, P., Brady, P. A., . . . Mulpuru, S. K. (2016). Acute Sinus Node Dysfunction after Atrial Ablation: Incidence, Risk Factors, and Management. *Pacing Clin Electrophysiol*, 39(10), 1116-1125. doi:10.1111/pace.12934
- Kirchhof, P. (2017). Integrated care of patients with atrial fibrillation: the 2016 ESC atrial fibrillation guidelines. *Heart*, 103(10), 729-731. doi:10.1136/heartjnl-2016-310843
- Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H. C., . . . Breithardt, G. (2007). Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 28(22), 2803-2817. doi:10.1093/eurheartj/ehm358
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., . . . Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

- developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y., Franco, O. H., Hofman, A., . . . Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 34(35), 2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eh280
- Lamas, G. A., Lee, K. L., Sweeney, M. O., Silverman, R., Leon, A., Yee, R., . . . Mode Selection Trial in Sinus-Node, D. (2002). Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*, 346(24), 1854-1862. doi:10.1056/NEJMoa013040
- Levy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J. L., & Sebaoun, A. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 99(23), 3028-3035.
- Lewalter, T. (2016). [Atrial fibrillation - Update 2016]. *MMW Fortschr Med*, 158 Spec No 1, 20-28. doi:10.1007/s15006-016-7654-x
- Lewalter, T., & Lüderitz, B. (2010). *Herzrhythmusstörungen - Diagnostik und Therapie*: Springer-Verlag (Berlin Heidelberg New York).
- Majeed, A., Moser, K., & Carroll, K. (2001). Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*, 86(3), 284-288.
- Markewitz, A., & Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren. (2019). [Annual Report 2017 of the German Pacemaker and Defibrillator-Register. Part 1: Cardiac Pacemaker : Working Group on Pacemaker and Defibrillators at the IQTIG-Institute for Quality Assurance and Transparency in Healthcare]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 30(4), 377-388. doi:10.1007/s00399-019-00647-w
- Masuda, M., Inoue, K., Iwakura, K., Okamura, A., Koyama, Y., Kimura, R., . . . Fujii, K. (2012). Preprocedural ventricular rate predicts subsequent sick sinus syndrome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(9), 1074-1080. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03477.x
- Medi, C., Sparks, P. B., Morton, J. B., Kistler, P. M., Halloran, K., Rosso, R., . . . Kalman, J. M. (2011). Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22(2), 137-141. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01885.x
- Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58(1), 59-70.
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 67, 200-220.
- Monfredi, O., Dobrzynski, H., Mondal, T., Boyett, M. R., & Morris, G. M. (2010). The anatomy and physiology of the sinoatrial node--a contemporary review. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33(11), 1392-1406. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x

- Mont, L., Bisbal, F., Hernandez-Madrid, A., Perez-Castellano, N., Vinolas, X., Arenal, A., . . . investigators, S. (2014). Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*, 35(8), 501-507. doi:10.1093/eurheartj/eh457
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., . . . Ngarmukos, T. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43(11), 2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054
- Nair, M., George, L. K., & Koshy, S. K. (2011). Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med*, 24(1), 86-92. doi:10.3122/jabfm.2011.01.080096
- Nguyen, B. L., Fishbein, M. C., Chen, L. S., Chen, P. S., & Masroor, S. (2009). Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*, 6(4), 454-460. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.010
- O'Neill, M. D., Jais, P., Takahashi, Y., Jonsson, A., Sacher, F., Hocini, M., . . . Haissaguerre, M. (2006). The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol*, 16(3), 153-167. doi:10.1007/s10840-006-9045-1
- Organ, L. W. (1976). Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol*, 39(2), 69-76. doi:10.1159/000102478
- Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., . . . Chierchia, S. (2000). Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102(21), 2619-2628.
- Patel, P. A., Ali, N., Hogarth, A., & Tayebjee, M. H. (2017). Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med*, 110(1), 13-22. doi:10.1177/0141076816677857
- Rubenstein, J. J., Schulman, C. L., Yurchak, P. M., & DeSanctis, R. W. (1972). Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation*, 46(1), 5-13.
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., . . . Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sairaku, A., Nakano, Y., Oda, N., Makita, Y., Kajihara, K., Tokuyama, T., . . . Kihara, Y. (2012). Prediction of sinus node dysfunction in patients with long-standing persistent atrial fibrillation using the atrial fibrillatory cycle length. *J Electrocardiol*, 45(2), 141-147. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.01.001
- Sanders, P., Jais, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Scavee, C., Sacher, F., . . . Haissaguerre, M. (2004). Electrophysiologic and clinical consequences of linear catheter ablation to transect the anterior left atrium in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 1(2), 176-184. doi:10.1016/j.hrthm.2004.03.072

- Sanders, P., Morton, J. B., Kistler, P. M., Spence, S. J., Davidson, N. C., Hussin, A., . . . Kalman, J. M. (2004). Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation*, *109*(12), 1514-1522. doi:10.1161/01.CIR.0000121734.47409.AA
- Seldinger, S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*, *39*(5), 368-376.
- Shah, A. N., Mittal, S., Sichrovsky, T. C., Cotiga, D., Arshad, A., Maleki, K., . . . Steinberg, J. S. (2008). Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *19*(7), 661-667. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01101.x
- Sie, H. T., Beukema, W. P., Elvan, A., & Ramdat Misier, A. R. (2003). New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, *58*(3), 501-509.
- Sohns, C., Staab, W., O'Neill, M., & Vollmann, D. (2016). Reversible sinus node injury during circumferential pulmonary vein ablation. *Clin Res Cardiol*, *105*(11), 968-970. doi:10.1007/s00392-016-1016-7
- Sparks, P. B., Jayaprakash, S., Vohra, J. K., & Kalman, J. M. (2000). Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation*, *102*(15), 1807-1813.
- Steg, P. G., Alam, S., Chiang, C. E., Gamra, H., Goethals, M., Inoue, H., . . . Realise, A. F. i. (2012). Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*, *98*(3), 195-201. doi:10.1136/heartjnl-2011-300550
- Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. (2002). A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, *113*(5), 359-364.
- Stewart, S., Murphy, N. F., Walker, A., McGuire, A., & McMurray, J. J. (2004). Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*, *90*(3), 286-292.
- Suarez Fernandez, C., Formiga, F., Camafort, M., Cepeda Rodrigo, M., Diez-Manglano, J., Pose Reino, A., . . . Grupo de trabajo de Riesgo vascular de la, S. (2015). Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*, *15*, 143. doi:10.1186/s12872-015-0137-7
- Sunaga, A., Masuda, M., Kanda, T., Fujita, M., Iida, O., Okamoto, S., . . . Uematsu, M. (2015). A low fibrillatory wave amplitude predicts sinus node dysfunction after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, *43*(3), 253-261. doi:10.1007/s10840-015-0017-1
- Tsai, Y. C., Phan, K., Munkholm-Larsen, S., Tian, D. H., La Meir, M., & Yan, T. D. (2015). Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, *47*(5), 847-854. doi:10.1093/ejcts/ezu291

- van den Berg, M. P., & van Gelder, I. C. (2001). Atrial fibrillation and sinus node dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 38(5), 1585-1586. doi:10.1016/s0735-1097(01)01546-7
- van der Velden, H. M., Ausma, J., Rook, M. B., Hellemons, A. J., van Veen, T. A., Allessie, M. A., & Jongsma, H. J. (2000). Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*, 46(3), 476-486.
- Van Gelder, I. C., & Hemels, M. E. (2006). The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace*, 8(11), 943-949. doi:10.1093/europace/eul107
- Verma, A., Marrouche, N. F., & Natale, A. (2004). Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15(11), 1335-1340. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.04428.x
- Weerasooriya, R., Khairy, P., Litalien, J., Macle, L., Hocini, M., Sacher, F., . . . Jais, P. (2011). Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 57(2), 160-166. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.061
- Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7), 1954-1968.
- Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16(7), 965-972. doi:10.1093/europace/eut395

Liste der Veröffentlichungen

Veröffentlichungen im Rahmen der Studie / des Promotionsprojekts:

10/2017: Freier Vortrag bei den DGK Herztagen 2017 in Berlin; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; Incidence of acute pacemaker implantation after ablation of persistent atrial fibrillation; F. von Krogh, V. Semmler, T. Reents et. al.

03/2018: Posterpräsentation auf dem Jahreskongress der European Heart Rhythm Association 2018 in Barcelona; Incidence of acute pacemaker implantation after ablation of persistent atrial fibrillation; F. von Krogh, V. Semmler, T. Reents et al.

2018/2019: Original Paper in der Fachzeitschrift Clinical Research of Cardiology; The incidence, indications and predictors of acute pacemaker implantation after ablation of persistent atrial fibrillation; Semmler, V., von Krogh, F., Haller, B. et al.; Clin Res Cardiol 108, 651–659 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1393-1>; Veröffentlicht: 20. November 2018, Ausgabedatum: 01. Juni 2019

Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Betreuerin, Frau Professor Isabel Deisenhofer, für ihr Engagement und ihre Förderung herzlich danken. Sie gab mir die Möglichkeit, die Projekte innerhalb der elektrophysiologischen Abteilung kennenzulernen, hatte im Rahmen des Promotionsprojekts stets ein offenes Ohr für meine Belange und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Es war mit eine große Freude, meine Promotion unter ihrer Leitung durchzuführen.

Mein herzlicher Dank gilt ebenfalls meiner Mentorin Frau Dr. Verena Kantenwein, ohne deren Engagement und Erfahrung mein Promotionsprojekt nicht so erfolgreich verlaufen wäre. Durch ihre Förderung konnte ich meine ersten wissenschaftlichen Erfahrungen sammeln und nachfolgend vertiefen.

Zudem möchte ich Herrn Professor Christof Kolb und Herrn Dr. Tilko Reents für die vielen Hilfeleistungen über die Jahre danken. Mein Dank gilt zudem dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Herrn Professor Heribert Schunkert.

Des Weiteren möchte ich dem Team der elektrophysiologischen Abteilung danken, das mir ebenfalls stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Gleiches gilt für alle weiteren Personen und Patienten am Deutschen Herzzentrum München, die mich während meiner Promotion begleitet und unterstützt haben.

Darüber hinaus möchte ich meiner Familie und meinem Freundeskreis danken, denen diese Arbeit gewidmet ist.