

Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

**Langzeiterfolg einer Ablationsbehandlung von persistierendem
Vorhofflimmern bei Patienten mit postprozedural
demaskiertem Sick Sinus Syndrom**

Elisabeth Franziska Maria Martini

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer
2. Priv.-Doz. Dr. Maria Isabell Bernlochner

Die Dissertation wurde am 19.12.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 02.07.2024 angenommen.

Verzeichnis veröffentlichter Daten der Arbeit:

Kongress:

Moderated Poster, Jahreskongress der European Heart Rhythm Association (EHRA),
Kopenhagen, 04.04.2022

Elisabeth Martini, Verena Kantenwein, Bernhard Haller, Marta Telishevskaja, Felix Bourier, Tilko Reents, Marc Kottmaier, Miruna Popa, Elena Risse, Sarah Lengauer, Carsten Lennerz, Gabriele Hessling, Isabel Deisenhofer and Christof Kolb

Long term outcome after ablation of persistent atrial fibrillation in patients with postprocedurally unmasked sinus node disease

Publikation:

Under Review

Verena Kantenwein, Elisabeth Martini, Bernhard Haller, Marta Telishevskaja, Felix Bourier, Tilko Reents, Marc Kottmaier, Sarah Lengauer, Isabel Deisenhofer and Christof Kolb

Long term outcome after ablation of persistent atrial fibrillation in patients with postprocedurally unmasked sinus node disease

Die folgende Arbeit verwendet für den besseren Lesefluss das generische Maskulinum, damit mögen sich dennoch alle Geschlechtsidentitäten eingeschlossen fühlen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Definition und Pathophysiologie.....	2
1.1.3 Klassifikation	3
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	4
1.1.5 Therapiemöglichkeiten.....	5
1.2 Sick Sinus Syndrom	9
1.2.1 Definition	9
1.2.2 Epidemiologie	11
1.2.3 Klinische Symptomatik.....	11
1.2.4 Therapiemöglichkeiten.....	11
1.3 Hintergrund und Ziel der Dissertation	12
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	14
2.2 Aufnahme-Untersuchungen und Elektrophysiologische Behandlung	14
2.2.1 Aufnahme-Untersuchung	14
2.2.2 Elektrophysiologische Behandlung.....	15
2.3 Implantation eines Herzschrittmachers	20
2.3.1 Anlage eines passageren Herzschrittmachers	20
2.3.2 Implantation eines permanenten Herzschrittmachers	20
2.4 Datenerhebung	23

-Inhaltsverzeichnis-

2.4.1	Patientencharakteristika und prozedurale Daten	23
2.4.2	Follow-up	24
2.5	Statistik.....	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Demographie des Patientenkollektivs	26
3.2	Prozedurale Daten	28
3.3	Primärer Endpunkt: Langzeiterfolg der Ablation bei Sick Sinus Syndrom	29
3.4	Sekundäre Endpunkte.....	30
3.4.1	Zusammenhang Ausprägung Sick Sinus Syndrom mit Outcome	30
3.4.2	Assoziation zwischen Sofortrezidiv und Outcome	31
3.4.3	Vergleich der Anzahl an Reablationen.....	32
4	Diskussion	33
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	33
4.2	Beurteilung der Demographie und prozeduralen Daten.....	34
4.3	Beurteilung Langzeiterfolg der Ablationsbehandlung bei Patienten mit postprozeduralem Sick Sinus Syndrom und Kontext aktueller Forschung.....	34
4.3.1	Beurteilung Langzeiterfolg	34
4.3.2	Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom	35
4.4	Beurteilung Ausprägung Sick Sinus Syndrom und Outcome	36
4.5	Beurteilung Sofortrezidiv und Outcome	38
4.6	Beurteilung Anzahl an Nachablationen.....	39
4.7	Schlussfolgerungen aus Ergebnissen der Studie	39
4.8	Limitationen der Studie	40
4.9	Beurteilung des Ziels der Arbeit	41
5	Zusammenfassung.....	42
6	Summary.....	43

-Inhaltsverzeichnis-

7	Abbildungsverzeichnis	44
8	Tabellenverzeichnis	45
9	Literaturverzeichnis	46
10	Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

AV	Atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CFAE	komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CT	Computertomographie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
LAA	linkes Vorhofohr
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
max	maximal
ms	Millisekunden
Min	Minuten
min	minimal
MW	Mittelwert
n	Anzahl
RF	Radiofrequenz
STABW	Standardabweichung
sog.	sogenannt
SSS	Sick Sinus Syndrom

-Abkürzungsverzeichnis-

SR	Sinusrhythmus
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen (Go et al., 2001). Die Prävalenz liegt bei etwa 3,0% in der erwachsenen Bevölkerung (Björck, Palaszewski, Friberg, & Bergfeldt, 2013), wobei das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken mit höherem Alter zunimmt (Haim et al., 2015). So haben Männer jünger als 35 eine Prävalenz von 0,2%, Männer älter als 85 eine Prävalenz von 15,2% (Haim et al., 2015). Auch bei Frauen steigt die Prävalenz mit höherem Alter: Frauen jünger als 35 haben eine Prävalenz von knapp unter 0,2%, älter als 85 eine Prävalenz von 12,6% (Haim et al., 2015).

Es lässt sich nachvollziehen, dass es sich um eine für das Gesundheitssystem und die Allgemeinbevölkerung relevante Erkrankung handelt (Stewart, Murphy, Walker, McGuire, & McMurray, 2004). Vor allem aufgrund der Tatsache, dass durch den demographischen Wandel in Zukunft eine deutliche Steigerung der Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern auf das bis zu 2,5-fache bis 2050 zu erwarten ist (Go et al., 2001). 2010 lag die Anzahl der an Vorhofflimmern erkrankten Erwachsenen in der Europäischen Union bei 8,8 Millionen; Schätzungen zufolge könnte diese Zahl bis 2060 auf 17,9 Millionen ansteigen (Krijthe et al., 2013). Die Kosten für das Gesundheitssystem sind enorm (Stewart et al., 2004).

Dabei ist für an Vorhofflimmern erkrankte Patienten vor allem relevant, dass sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und allgemeiner Mortalität (Stewart, Hart, Hole, & McMurray, 2002), sowie eine verminderte Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit aufweisen (Camm et al., 2010).

Risikofaktoren, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen, sind vor allem arterieller Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen und bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen wie stattgehabter Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (Alonso et al., 2013).

Im Folgenden wird zuerst auf das Krankheitsbild und die Behandlungsmöglichkeiten von Vorhofflimmern weiter eingegangen. Im Anschluss wird das Sick Sinus Syndrom erklärt.

1.1.2 Definition und Pathophysiologie

Vorhofflimmern ist definiert als supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch eine arrhythmische Vorhofaktivierung gekennzeichnet ist, wodurch eine Malfunktion der mechanischen Vorhofaktion entsteht (Fuster et al., 2001).

Im Elektrokardiogramm (EKG) lässt sich Vorhofflimmern anhand nicht-vorhandener P-Wellen und einer irregulären, oft schnellen Herzfrequenz feststellen (Hindricks et al., 2021). Zusätzlich ist die atriale Zykluslänge, die das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen darstellt, kürzer als 200ms und die Vorhoffrequenz liegt bei mehr als 300 pro Minute (Camm et al., 2010). Die Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines EKGs mit Vorhofflimmern.

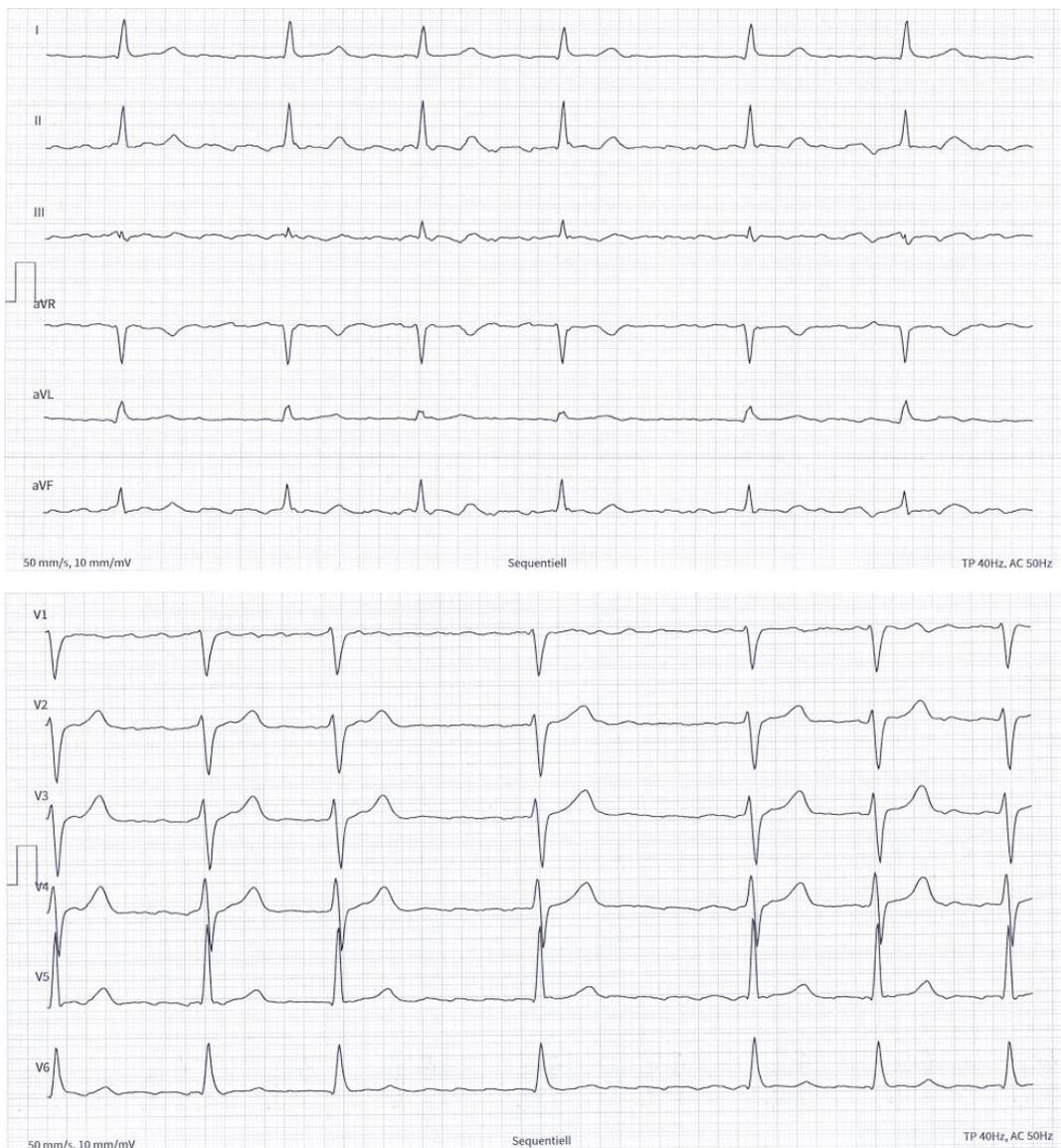


Abbildung 1: Beispiel eines Elektrokardiogramms mit Vorhofflimmern

-Einleitung-

Die Entstehung von Vorhofflimmern ist ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Faktoren, die die Vorhofstruktur verändern, wie z.B. dehnungs-induzierte Fibrose, verminderte Kontraktionsfähigkeit, Fettablagerungen, Inflammation, vaskuläres Remodeling, Ischämien, Ionenkanal-Dysfunktion und Kalzium-Instabilität (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2021). Durch diese Veränderungen kommt es zu Überleitungsstörungen und kreisenden elektrischen Erregungen im Vorhof, wobei vor allem die Trennung elektrischer Impulse zwischen atrialen Muskelbündeln eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Vorhofflimmern darzustellen scheint (Allessie et al., 2010; Camm et al., 2010).

Neben den beschriebenen strukturellen Veränderungen des Vorhofs, die das Substrat für die Aufrechterhaltung der Tachyarrhythmie darstellen, sind außerdem sog. „Trigger“ (Auslöser) für deren Beginn von großer Bedeutung (Camm et al., 2010). Diese Trigger lassen sich auf zellulärer Ebene bis zu 91% den Pulmonalvenen zuordnen, da diese eine kürzere Refraktärzeit aufweisen (Camm et al., 2010; Santangeli et al., 2016). Laut einer Studie aus dem Jahr 2016 wiesen 11% der Patienten Nicht-Pulmonalvenen-Trigger auf. Darunter waren in abnehmender Häufigkeit die Crista Terminalis, der Coronarsinus beziehungsweise der Mitralklappenring, die Vena cava superior und die Hinterwand des linken Vorhofs zu finden (Santangeli et al., 2016).

1.1.3 Klassifikation

Laut den 2020 ESC-Richtlinien lässt sich Vorhofflimmern typischerweise in 5 Typen einteilen (Hindricks et al., 2021):

1. Erst-diagnostiziert: Erstdiagnose, unabhängig von der Dauer der Symptome.
2. Paroxysmal: Vorhofflimmern, welches spontan oder durch Intervention innerhalb von 7 Tagen in Sinusrhythmus konvertiert/konvertiert wird.
3. Persistierend: Vorhofflimmern, welches länger als 7 Tage anhält, bis eine Rhythmuskontrolle erfolgt.
4. Lang-anhaltend persistierend: Vorhofflimmern, welches länger als 12 Monate andauert, bis eine Rhythmuskontrolle erfolgt.
5. Permanent: Vorhofflimmern, welches akzeptiert wird, da Rhythmuskontroll-Versuche nicht erfolgreich waren.

1.1.4 Klinische Symptomatik

Die Symptome von Patienten mit Vorhofflimmern sind sehr vielfältig. Vorhofflimmern kann symptomatisch oder asymptomatisch sein, sogar im gleichen Patienten (Fuster et al., 2001; Hindricks et al., 2021). Symptome variieren abhängig von der Herzfrequenz, dem funktionellen Status, der Dauer des Vorhofflimmerns und der individuellen Wahrnehmung des Patienten (Fuster et al., 2001).

Die meisten Patienten klagen über Palpitationen, gefolgt von Brustschmerzen, Dyspnoe, Fatigue und verminderte körperliche Belastbarkeit (Fuster et al., 2001; Lévy et al., 1999). Eine vermehrte Ausschüttung von natriuretischen Peptiden kann zu Polyurie führen und es kann, bei längerer Dauer, zu einer Tachykardie-vermittelten Kardiomyopathie kommen (Fuster et al., 2001). Synkopen sind seltene, aber sehr schwerwiegende Komplikationen (Fuster et al., 2001).

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern ist das Risiko beinahe um das Fünffache erhöht (Wolf, Abbott, & Kannel, 1991). Durch die veränderte Kontraktion des Vorhofs kommt es zu verminderter Flussgeschwindigkeit des Blutes und dadurch zur Thrombenbildung meist im linken Vorhofohr, was maßgeblich für die hohe Schlaganfallrate verantwortlich ist (Goldman et al., 1999). In einer Studie aus dem Jahr 2002 waren 75% der teilnehmenden Patienten mit Vorhofflimmern mittleren Alters (zwischen 45 und 64 Jahren) innerhalb von 20 Jahren verstorben oder hospitalisiert aufgrund von kardiovaskulären Komplikationen (Stewart et al., 2002). Dies war ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern, wobei der Großteil des erhöhten Risikos Schlaganfällen und Herzinsuffizienzen zuzuschreiben ist (Stewart et al., 2002).

Im klinischen Alltag wird zur Erleichterung der Einordnung der Symptome von Vorhofflimmern der sog. Modifizierte EHRA-Score verwendet (Wynn et al., 2014). Dieser teilt die Klinik der Patienten in 4 Stadien ein: Im Stadium 1 haben Patienten keine Symptome, im Stadium 2a milde Symptome, die die tägliche Aktivität der Patienten nicht beeinträchtigen und diese nicht stören, im Stadium 2b moderate Symptome, die zwar die tägliche Aktivität nicht beeinträchtigen, aber die Patienten stören. Im Stadium 3 haben Patienten starke Symptome, die das tägliche Leben beeinflussen und im Stadium 4 sind die Symptome so behindernd, dass das normale tägliche Leben unterbrochen ist (Wynn et al., 2014).

1.1.5 Therapiemöglichkeiten

Die wichtigen Ziele der Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern sind zum einen direkt mit der Arrhythmie verknüpft und beinhalten Rhythmus- und Frequenzkontrolle, zum anderen umfassen sie das Verhindern von Komplikationen und die Therapie von begleitenden kardiologischen Erkrankungen (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2001).

Das Verhindern von thromboembolischen Ereignissen, wie z.B. Schlaganfällen, geschieht mittels oraler Antikoagulation unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂-VASc-Score, der das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis objektiviert (Gage et al., 2001; Lip, Nieuwlaat, Pisters, Lane, & Crijns, 2010), oder operativ mittels Vorhofohrverschluss (Camm et al., 2010; Holmes et al., 2009). Als orale Antikoagulanzen werden vor allem Vitamin K Antagonisten oder sog. neue orale Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) eingesetzt (Kirchhof, 2017).

Ein weiterer wichtiger Ansatz der Therapie ist die Behandlung der Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht, geringe sportliche Betätigung, koronare Herzerkrankung, Rauchen, Schlafapnoe und weitere, die alle das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen (Hindricks et al., 2021).

Auf die Rhythmus- und Frequenzkontrolle wird ausführlicher eingegangen, da diese die in der Studie angewandte Therapie widerspiegeln.

1.1.5.1 Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle beschreibt die Wiederherstellung und Beibehaltung des Sinusrhythmus und damit eine Wiederherstellung der physiologischen Erregungsausbreitung (Hindricks et al., 2021). Dadurch werden Symptome vermindert, und die Lebensqualität erhöht (Hindricks et al., 2021). Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann auf verschiedene Weise erreicht werden:

Medikamente

Um durch Medikamente einen Sinusrhythmus wiederherzustellen oder beizubehalten, kommen verschiedene Antiarrhythmika zum Einsatz: Darunter Amiodaron, Flecainid, Propafenon und Ibutilid. Die Wahl des Medikaments hängt vom individuellen Risikoprofil des Patienten, den Nebenwirkungen, den Kontraindikationen und den Kosten ab (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016; Li et al., 2020).

Kardioversion

Eine Kardioversion kann sowohl elektiv stattfinden (z.B. im Rahmen von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern) als auch als Notfallbehandlung (z.B. im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz oder kardialen Dekompensation bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern) (Fuster et al., 2001). Die Kardioversion kann medikamentös oder als elektrischer Schock erfolgen, wobei heutzutage die elektrische Kardioversion im klinischen Alltag den Standard darstellt, da sie weniger Nebenwirkungen aufweist und effektiver ist (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2001). Durch einen elektrischen Impuls, der synchronisiert auf den Herzzyklus (in der R-Zacke des EKG) abgegeben wird, wird die Schleife des Vorhofflimmerns unterbrochen und es folgt im besten Fall ein physiologischer Sinusrhythmus (Lown, Perlroth, Kaidbey, Abe, & Harken, 1963). Kardioversion ist die Methode der Wahl bei Patienten die hämodynamisch stark beeinträchtigt sind und bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016).

Katheterablation

Die Katheterablation ist eine weit verbreitete, invasive Therapie von Vorhofflimmern, die sich im Vergleich zu antiarrhythmischen Medikamenten als effektiver erwiesen hat, um den Sinusrhythmus unter ähnlichen Nebenwirkungen beizubehalten. (Kirchhof et al., 2016). Katheterablation ist effektiv bei paroxysmale, persistierendem und vermutlich auch langanhaltendem persistierendem Vorhofflimmern (Deisenhofer, 2014; Kirchhof et al., 2016).

Die heute am meisten verbreitete Technik ist die Radiofrequenzablation (Lewalter et al., 2012). Sie besteht aus der Anwendung transvenöser Mapping- und Ablations-Katheter, die transvasal über die Leiste bis ins Herz vorgeschoben werden und dort nach dem Mapping entsprechende Bereiche der Vorhöfe lokal erhitzen, indem sie Radiofrequenzenergie aus der Katheterspitze abgeben und somit eine Nekrose des Gewebes induzieren (Borggreffe, Hindricks, Haverkamp, & Breithardt, 1990; Haïssaguerre et al., 2000).

Weitere Ablationsformen beinhalten die Kryoablation, Ablation mit Laserlicht (Lewalter et al., 2012) und die Pulsed Field Ablation (Koruth et al., 2020).

Die Pulmonalvenen sind häufig Orte mit einer abnormalen elektrischen Aktivität, was paroxysmales Vorhofflimmern triggern kann, sodass die Ablation der Pulmonalvenen ein primäres Ziel einer Ablationsbehandlung darstellt (Haïssaguerre et al., 2000; Haïssaguerre et al., 1998; Li et al., 2020). Dabei bietet die komplette Pulmonalvenenisolation die besten Erfolgschancen (Kirchhof et al., 2016; Pappone et al., 2000). Dies wird durch Punkt für Punkt

-Einleitung-

Radiofrequenzablation oder lineare Läsionen, die die Pulmonalvenen einkreisen, erreicht (Kirchhof et al., 2016). Obwohl die Pulmonalvenenisolation ursprünglich an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern getestet wurde, scheint sie auch bei persistierendem Vorhofflimmern erfolgsversprechend zu sein (Kirchhof et al., 2016).

2004 konnte die Forschungsgruppe von Nademanee nachweisen, dass Orte mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) als Ziel für eine Ablation dienen, um den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten (Nademanee et al., 2004). Denn durch Mapping von Vorhofflimmern wurde nachgewiesen, dass Orte mit CFAE mit einer verlangsamten Überleitung zusammenhängen und im Mittelpunkt von wiedereintretenden elektrischen Wellen stehen könnten (Konings, Smeets, Penn, Wellens, & Allessie, 1997; Nademanee et al., 2004). CFAE wurden definiert als atriale Elektrogramme, die durch mindestens 2 Ausschläge und oder eine Störung der Grundlinie durch kontinuierliche Ausschläge eines verlängerten Aktivitätsprozesses über eine 10-sekündige Aufzeichnungsperiode unterbrochen sind oder wenn die atrialen Elektrogramme eine sehr kurze Zykluslänge von unter oder gleich 120ms in einer 10-sekündigen Aufzeichnungsperiode aufwiesen (Nademanee et al., 2004). Durch Lokalisieren mit Hilfe von Mappingkathetern und eines dreidimensionalen anatomischen Mapping-Systems konnten CFAE-Areale identifiziert und anschließend punktuell ablatiert werden (Nademanee et al., 2004).

Die Linienablation, also das Ziehen linearer Linien während einer Ablation, ist fundamentaler Bestandteil der Katheterablation bei Vorhofflimmern, da es Makroreentries beenden kann (Jaïs et al., 2007). Während einer Ablation kann es zum Auftreten von atrialen Tachykardien kommen, die zu etwa 50% atypischen Makroreentries zugeschrieben werden, somit durch Linienablation beendet werden und dadurch den Sinusrhythmus wiederherstellen können (Jaïs et al., 2007). Orte für typische Linienablationen sind die Dachlinie des linken Vorhofs zwischen linker und rechter oberer Pulmonalvene, die Mitralisthmuslinie zwischen lateralem Mitralring und linker unterer Pulmonalvene, und die anteriore Linie zwischen vorderem Mitralring und entweder der Dachlinie oder der rechten oberen Pulmonalvene (Jaïs et al., 2004; Jaïs et al., 2007; Sanders, Jaïs, et al., 2004). Im Deutschen Herzzentrum München findet die Ablation der modifizierten anterioren Linie Anwendung, die zwischen vorderem Mitralklappenring und linker oberer Pulmonalvene gezogen wird (Tzeis et al., 2010).

Chirurgie

Neben der Katheterablation gibt es eine weitere invasive Möglichkeit, Vorhofflimmern zu therapieren: die sog. Maze-Operation, die mit Hilfe der Forschungsgruppe von Cox entwickelt wurde und 1987 das erste Mal Anwendung fand (James L. Cox, Boineau, & Schuessler, 1991). Dabei wird ein intraoperatives Mapping des Vorhofs angefertigt, welches sog. Makroentries darstellt, die für die Arrhythmie des Vorhofflimmerns verantwortlich sind. Mit Hilfe des Mappingsystems sollen dann chirurgische Inzisionen erfolgen, die das Auftreten von Makroentries und somit von Vorhofflimmern beenden und gleichzeitig die physiologische Erregungsweiterleitung aufrechterhalten (J. L. Cox, 1991; James L. Cox et al., 1991). Die Maze-Operation wurde weiterentwickelt und seit 1992 wird sie Maze-III-Prozedur genannt (J. L. Cox et al., 2000; Li et al., 2020). Sie zeigt gute Ergebnisse bei Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern (Badhwar et al., 2017; J. L. Cox et al., 2000; Kirchhof et al., 2016). Diese Art der chirurgischen Ablation findet heute allerdings vor allem Anwendung im Rahmen einer zeitgleichen offenen Herzoperation wie Herzklappen- oder Bypass-Operation, da die alleinige chirurgische Ablation mit Risiken und großem Aufwand verbunden ist (Badhwar et al., 2017; Kirchhof et al., 2016; Li et al., 2020; Sie, Beukema, Elvan, & Ramdat Misier, 2003).

1.1.5.2 Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle ist das Kontrollieren der durch Vorhofflimmern häufig tachykarden und unregelmäßigen Herzfrequenz und ist essentieller Bestandteil der Therapie und oftmals bereits ausreichend, um die Symptome der Patienten zu mindern (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2001; Kirchhof et al., 2016). Eine zu schnelle Herzfrequenz kann Symptome und schwerwiegende hämodynamische Komplikationen verursachen (Camm et al., 2010). Die Tachykardie entsteht durch die unregelmäßige Überleitung der schnellen Vorhoffrequenz auf die Herzkammern, vorausgesetzt es liegt ein intakter AV-Knoten vor (Fuster et al., 2001). Es lässt sich die medikamentöse von der invasiven Frequenzkontrolle unterscheiden (Camm et al., 2010).

Medikamente

Die Medikamente, die zur Frequenzkontrolle verwendet werden, sind vor allem Betablocker, Kalzium-Kanal-Antagonisten vom nicht-Dihydropyridintyp wie Verapamil und Diltiazem, und Digitoxin, wobei Betablocker als Monotherapie oft die Erstlinientherapie darstellt (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016). Ziel der Medikation ist dabei, die Herzfrequenz

auf unter 110 pro Minute abzusenken, wobei die optimale Ziel-Herzfrequenz noch unklar ist (Groenveld et al., 2011; Hindricks et al., 2021; Van Gelder et al., 2010).

AV-Ablation und Schrittmacher-Implantation

Sollte die medikamentöse Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontroll-Versuche scheitern, gibt es die Möglichkeit, den AV-Knoten zu abladieren und einen Schrittmacher zu implantieren (Camm et al., 2010; Hindricks et al., 2021). Durch die Ablation des AV-Knotens mittels perkutaner Katheterablation wird die elektrische Überleitung zwischen Vorhöfen und Kammern des Herzens durchtrennt, sodass die schnellen Frequenzen des Vorhofs nicht mehr an die Herzkammer weitergeleitet werden – es entsteht ein kompletter Überleitungsblock (Betts, 2008; Camm et al., 2010). Die Herzkammer bekommt durch den Schrittmacher einen neuen Taktgeber, der die Herzfrequenz vorgibt (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2001).

1.2 Sick Sinus Syndrom

Der Sinusknoten ist der Taktgeber der Herzfrequenz, also das Schrittmacherzentrum des Menschen (James, 1961; John & Kumar, 2016; Oppenheimer & Oppenheimer, 1912). Seine Lage variiert leicht von Mensch zu Mensch, generell befindet er sich an der Kreuzung zwischen der Vena cava superior und dem rechten Herzohr bzw. rechten Vorhof, unter dem Epikard des Sulcus terminalis (Hudson, 1960; James, 1961; John & Kumar, 2016).

1.2.1 Definition

Das Sick Sinus Syndrom ist ein Überbegriff für einen kranken Sinusknoten und umfasst eine Reihe an Symptomen. Es kann sich manifestieren als Sinusbradykardie, Sinusarrest, sinuatrialer Leitungsblock, Tachykardie-Bradykardie-Syndrom oder die unzureichende Anpassung der Herzfrequenz unter physischer Belastung oder Stress (Ferrer, 1968; John & Kumar, 2016).

Ursachen für das Sick Sinus Syndrom sind meist idiopathisch, die häufigste Ursache ist jedoch eine degenerative Fibrose des Gewebes um den Sinusknoten (Adán & Crown, 2003; Akoum et al., 2012). Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sick Sinus Syndroms sind hohes Alter, ein hoher BMI, bekannte arterielle Hypertonie, Rechtsschenkelblock, stattgehabte kardiovaskuläre Events, hohe Level an NT-pro-BNP und Cystatin C, ein langes QRS-Intervall und eine niedrige Herzfrequenz (Jensen et al., 2014).

-Einleitung-

Abbildung 2 zeigt ein Elektrokardiogramm eines Patienten mit krankem Sinusknoten, was sich in Form einer Sinusbradykardie mit junctionalem Ersatzrhythmus manifestiert. Die Frequenz liegt bei etwa 43 Schlägen pro Minute.

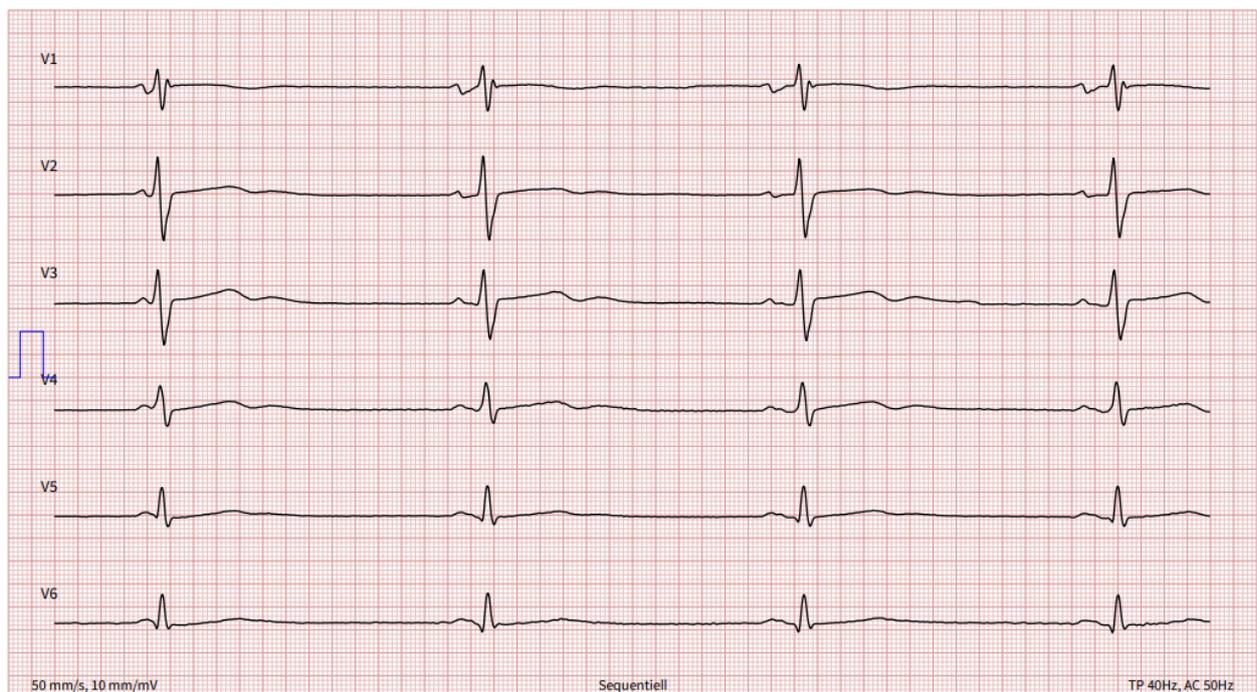
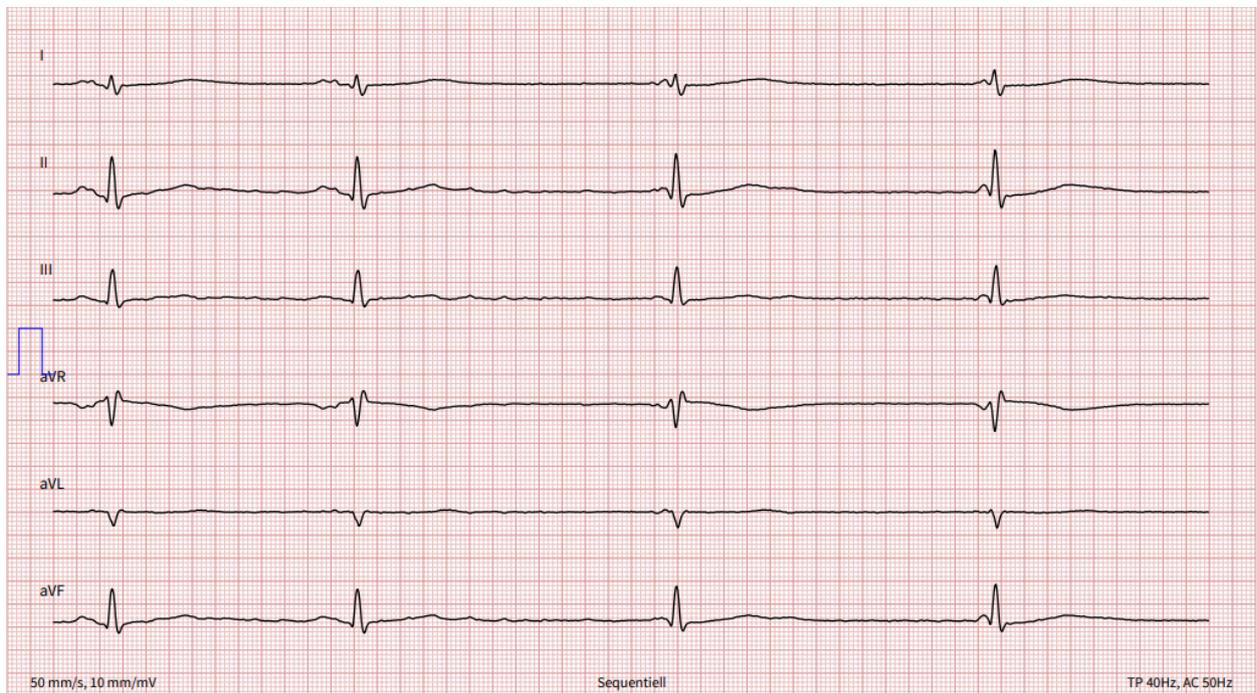


Abbildung 2: Beispiel eines Elektrokardiogramms eines kranken Sinusknotens mit einer Sinusbradykardie und junctionalem Ersatzrhythmus von etwa 43 Schlägen pro Minute

1.2.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenzrate des Sick Sinus Syndroms bei Patienten älter als 45 Jahre liegt bei etwa 0,8 Prozent und nimmt mit dem Alter zu (Jensen et al., 2014).

1.2.3 Klinische Symptomatik

Symptome des Sick Sinus Syndroms haben eine größere Spannbreite und hängen vor allem von der Herzfrequenz und der Dauer des Ausfalls des Sinusknotens ab (Kusumoto et al., 2019). Durch zerebrale Minderperfusion kann es zu Synkopen kommen, weitere Symptome sind leichter Schwindel, Dyspnoe, chronische Fatigue und Konzentrationsschwierigkeiten (Chang & Li, 2022; Kusumoto et al., 2019). Patienten, die schon längere Zeit mit der Erkrankung leben, können auch Zeichen von Endorganschäden (vor allem des Gehirns, des Herzens und der Nieren) durch Minderperfusion aufweisen (Chang & Li, 2022; Ferrer, 1968). Zudem ist es typisch für das Sick Sinus Syndrom, dass die Herzfrequenz auf Stimulation wie z.B. körperliche Betätigung nicht adäquat ansteigt (Chang & Li, 2022). Beim Tachykardie-Bradykardie-Syndrom kommt es zusätzlich zu Symptomen der Tachykardie wie Palpitationen, retrosternalem Druck und dem sog. Flushing, was eine Rötung des Gesichts beschreibt (Chang & Li, 2022).

1.2.4 Therapiemöglichkeiten

Ziel der Therapie des Sick Sinus Syndroms ist es, die Herzfrequenz so zu steigern, dass die Perfusion des Gehirns und anderer Endorgane wieder suffizient gewährleistet ist (Kusumoto et al., 2019). Dabei ist das Ausmaß der Symptome ausschlaggebend für die Entscheidungsfindung zum Beginn einer Therapie (Kusumoto et al., 2019).

Medikamente

Zum Einsatz kommen parasympatholytische Medikamente wie Atropin und Sympathomimetika wie Isoprenalin oder Dopamin, die die Herzfrequenz medikamentös steigern (Kusumoto et al., 2019).

Antibradykarder Herzschrittmacher

Ein Sick Sinus Syndrom kann die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig machen, wenn die Bradykardie symptomatisch ist (Kusumoto et al., 2019). Das Sick Sinus Syndrom war 2019 sogar die häufigste Indikation für die Implantation eines Schrittmachers in den Vereinigten Staaten von Amerika, dicht gefolgt vom atrioventrikulären Leitungsblock (Kusumoto

et al., 2019). Da das Krankheitsbild allerdings nicht lebensgefährlich ist, besteht der größte Nutzen des Schrittmachers in der Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität (Kusumoto et al., 2019). Die Schrittmacherimplantationen in Deutschland waren im Jahr 2019 zu 33,3% auf ein Sick Sinus Syndrom und zu 48,1% auf einen atrioventrikulären Leitungsblock zurückzuführen (Markewitz, 2021).

Passagerer Herzschrittmacher

Zur Behandlung eines akuten Sick Sinus Syndroms mit einer Bradykardie, die eine signifikante hämodynamische Instabilität verursacht, eignet sich ein passagerer Herzschrittmacher, ein Schrittmacher, der nur vorübergehend das Herz stimuliert (Kusumoto et al., 2019). Die vorübergehende Stimulation kann transkutan über den Ösophagus oder transvenös durch eine Schrittmacher-Elektrode, die meist in den rechten Ventrikel vorgeschoben wird, erreicht werden und erfolgt so lange, bis ein dauerhafter Schrittmacher eingesetzt wird oder die Bradykardie endet (Kusumoto et al., 2019).

1.3 Hintergrund und Ziel der Dissertation

Patienten, die an persistierendem Vorhofflimmern leiden, weisen möglicherweise zusätzlich ein Sick Sinus Syndrom auf, welches erst nach der Ablationsprozedur, bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus, demaskiert wird. Es ist wenig beschrieben, wie der Langzeiterfolg einer Ablationsbehandlung dieser Patienten mit postprozeduralem Sick Sinus Syndrom im Vergleich zu Patienten ohne postprozeduralem Sick Sinus Syndrom ausfällt. Diese Frage soll anhand dieser Dissertation beantwortet werden.

Folgende Endpunkte wurden formuliert:

Primärer Endpunkt ist der Langzeiterfolg (ein Jahr nach Indexablation) einer oder mehrerer Ablationsbehandlungen von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach einer solchen Ablation.

-Einleitung-

Sekundäre Endpunkte:

- Langzeitablationserfolge in Abhängigkeit der Ausprägung des Sick Sinus Syndroms
- Langzeitablationserfolge in Abhängigkeit von einem Sofortrezidiv von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern nach der Indexablation
- Vergleich der Anzahl an Ablationsprozeduren in beiden Studiengruppen innerhalb des Follow-up-Jahres

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die folgende Studie stellt eine monozentrische, retrospektive Analyse dar, die anhand des Patientenkollektivs des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt wurde. Dabei wurden die Daten von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erfasst, die im Zeitraum zwischen März 2011 und März 2019 am Deutschen Herzzentrum München ablatiert wurden, und auf ein postprozedural demaskiertes Sick Sinus Syndrom durchsucht. Postprozedural wurde für diesen Zweck definiert als der Zeitraum innerhalb von sieben Tagen nach Ablation.

Patienten mit bereits vor Ablation implantiertem Herzschrittmacher oder implantierbarem Cardioverter-Defibrillator (ICD) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ziel der Studie war es, den Langzeiterfolg einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom mit dem von Patienten ohne Sick Sinus Syndrom nach Ablation zu vergleichen. Die Patienten wurden hierfür 12 Monate lang nachverfolgt. Für den Vergleich wurde ein 2:1-Propensity-Score-Matching von Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom und Patienten ohne demaskiertem Sick Sinus Syndrom angewandt.

Eine Genehmigung der Ethikkommission zur Durchführung der Studie wurde am 16.04.2019 erteilt (Aktenzeichen 192/19S).

2.2 Aufnahme-Untersuchungen und Elektrophysiologische Behandlung

2.2.1 Aufnahme-Untersuchung

Die Patienten wurden üblicherweise einen Tag vor dem Eingriff stationär aufgenommen, anamnestiziert und körperlich untersucht. Zudem wurden allgemeine Daten zu Alter, Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck, Medikamenteneinnahme und Vorerkrankungen erfasst.

Zu den Voruntersuchungen vor einer Ablation zählte außerdem das Schreiben eines 12-Kanal-EKGs mit standardisierter Beurteilung von Rhythmus, Herzfrequenz, Lagetyp, Leitungszeiten und Erregungsrückbildung. Zusätzlich wurde, wenn nicht von extern vom Patienten mitgebracht, eine transthorakale echokardiographische Untersuchung oder eine Computertomographie (CT)

durchgeführt, bei der die allgemeine Pumpfunktion, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Klappenfunktion und die Größe der Kammern und Vorhöfe beurteilt wurden, um ein Verständnis für die Anatomie des Patienten zu erlangen. Vor einer Ablation musste außerdem ein Thrombenausschluss erfolgen. Dies geschah üblicherweise anhand einer transösophagealen Echographie oder, wenn diese ohnehin durchgeführt wurde, mit Hilfe der Computertomographie. Zudem wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Die wichtigsten Parameter für die Ablationsbehandlung sind hierbei das Blutbild, die Gerinnungsparameter, die Serumelektrolyte, Entzündungsparameter, die Herzenzyme, die Schilddrüsenwerte und die Nierenparameter.

2.2.2 Elektrophysiologische Behandlung

Nachfolgend wird die Ablationsprozedur, wie bereits zuvor durch von Krogh beschrieben, näher ausgeführt (von Krogh, 2022).

Die Katheterablation fand in der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München statt. Am Tag der Untersuchung wurde die Medikation fortgeführt, bei Hypotonieneigung wurde auf die Blutdruckmedikation verzichtet. Die orale Antikoagulation wurde ebenso weitergegeben, bei der Einnahme von Vitamin K Antagonisten sollte ein International Normalized Ratio (INR) von 2-3 vorliegen.

Der Eingriff fand am nüchternen Patienten unter ständiger Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung statt. Zur Sedierung wurde den Patienten üblicherweise Propofol, Midazolam und Fentanyl verabreicht, sodass diese sich in „deep sedation“ befanden und nicht mehr auf Schmerzen reagierten (Foerschner et al., 2022).

Der Eingriff erfolgte durch einen transfemorale Zugang. Nach lokaler Desinfektion der Leistenregion und steriler Abdeckung wurde üblicherweise die rechte Vena femoralis in der Leiste punktiert und mehrere Schleusen in das Gefäß vorgeschoben. Dafür wurde nach der Seldinger Technik vorgegangen (Seldinger, 1953). Ein Lokalanästhetikum wurde vor der Punktion appliziert. Die Schleusen wurden zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen mit einer heparinisierten Natriumchlorid-Lösung gespült. Über die Schleusen wurden anschließend die Katheter in das Leistengefäß eingeführt und bis zum Herzen vorgeschoben. In den Coronarvenensinus wurde ein Katheter mit 10 Elektroden eingeführt. Anschließend wurde das intraatriale Septum im Bereich des Foramen ovale punktiert und über die transseptale Verbindung eine Schleuse gelegt. Durch diese Schleuse wurde ein multipolarer Katheter zum Mapping des Vorhofs und ein Ablationskatheter an der Schleuse vorbei in den linken Vorhof eingebracht. Nach

der transeptalen Punktion erfolgte die Gabe eines gewichtsadaptierten Heparin-Bolus, anschließend wurde durch einen Heparin-Perfusor die Gerinnungshemmung aufrechterhalten. Mithilfe des multipolaren Katheters wurde der Vorhof abgetastet und ein dreidimensionales Bild dessen erstellt. Zudem wurde ein 3D-Map für die Voltage und für komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) angefertigt (Deisenhofer, 2018). Lagen Areale mit Niedervoltage mit einer Signalamplitude von unter 0,1mV vor, so wurde dies festgehalten. Vor Beginn der Ablation wurde die Zykluslänge im linken Vorhofohr (LAA) dokumentiert.

Die Ablation erfolgte mit einer Radiofrequenzenergie von 20-40 Watt, ab etwa 2018 wurde auch die Methode des sog. „high power short duration“ mit 70 Watt angewandt (Kottmaier et al., 2020). Die Ablation wurde als stepwise approach durchgeführt (O'Neill et al., 2006). Hierbei wurden verschiedene Orte, die zur Erhaltung des Vorhofflimmerns beitragen, sequentiell abladiert, bis das Vorhofflimmern beendet werden konnte. Es wurden anatomische und elektrophysiologische Informationen in die Prozedur integriert, wodurch die höchste Erfolgsrate für das Beenden von persistierendem Vorhofflimmern erreicht werden konnte (O'Neill et al., 2006). Es wurde mit der Pulmonalvenenisolation begonnen. Waren nach dieser noch Orte von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen in den Vorhöfen vorhanden, wurden diese punktuell abladiert. Anschließend wurden eventuell evolvierende Makroreentries durch das Ziehen von Ablationslinien unterbrochen. Waren anschließend Mikroreentries sichtbar, wurden auch diese localized Reentries abladiert. Konnte die Rhythmusstörung durch die Ablationen nicht beendet werden, wurden eine oder mehrere elektrische Kardioversionen im Anschluss durchgeführt, um den Patienten in den Sinusrhythmus zu überführen.

Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation ist der erste Schritt nach Erstellen des dreidimensionalen Maps des Vorhofs. Ziel war die komplette bidirektionale Isolation aller Pulmonalvenen. Dies wurde durch Punkt-für-Punkt-Ablation erreicht, durch die jeweils die Pulmonalvenen einer Seite mit einer antralen Ablationslinie isoliert wurden (Kirchhof et al., 2016). Während der Ablation lag der multipolare Mappingkatheter in der Pulmonalvene und der Ablationskatheter vor dem Eingang dieser. Als isoliert galten die Pulmonalvenen, wenn die Signalamplituden in diesen sistierten.

-Material und Methoden-

Folgende Abbildung 3 stellt ein Beispiel eines elektroanatomischen Abbilds eines linken Vorhofs dar, links von anterior und rechts von posterior, welches mit der neuesten Version von Abbott (EnSiteX) angefertigt wurde. Lilafarbene Areale besitzen eine gute Voltage, rote Areale eine Voltage von unter 0,1mV. Orangefarbene Punkte sind Orte, an denen ablatiert wurde. Gelb eingekreist sind die Areale, an denen die Pulmonalvenenisolation durchgeführt wurde.

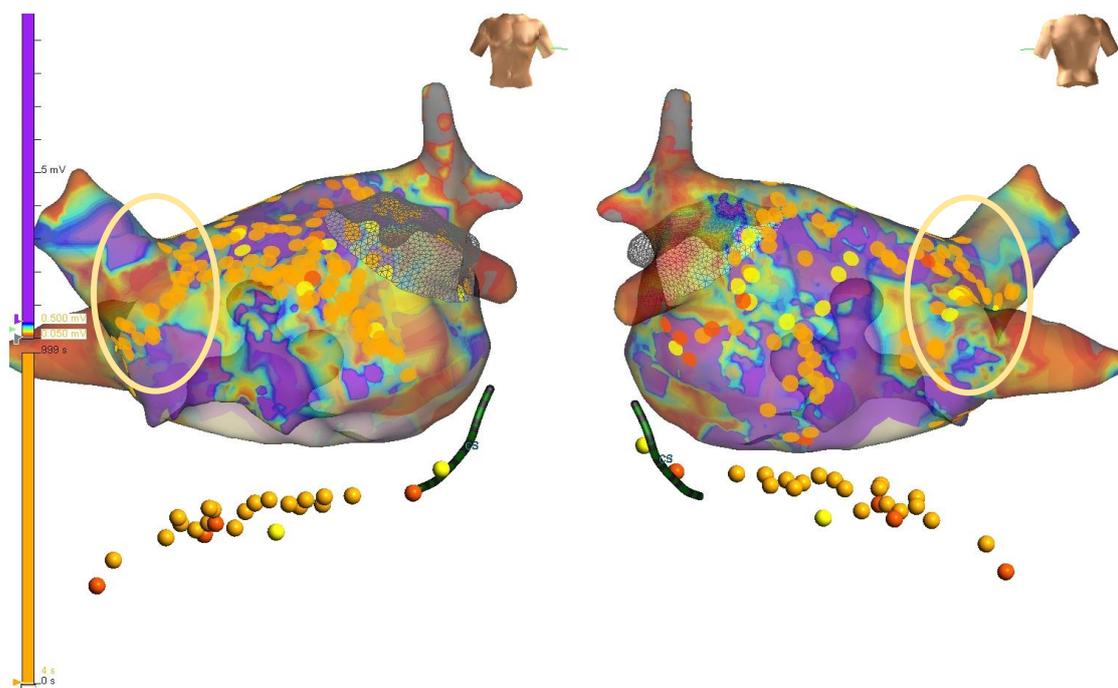


Abbildung 3: Beispiel eines elektroanatomischen Maps eines linken Vorhofs während der Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln (links: anterior, rechts: posterior). Gelb umrandet sind die Areale, die im Sinne einer Pulmonalvenenisolation zirkumferentiell ablatiert wurden.

-Material und Methoden-

Abbildung 4 zeigt beispielhaft die elektrischen Ableitungen der Katheter während Ablation der rechten oberen Pulmonalvene. Der Mappingkatheter liegt in der Pulmonalvene und leitet elektrische Potentiale, die aus dem Vorhof übergeleitet werden (rot umrandet), in der Pulmonalvene ab. Nach Ablation soll eine Reduktion der Signalamplituden erreicht sein (grün umrandet).

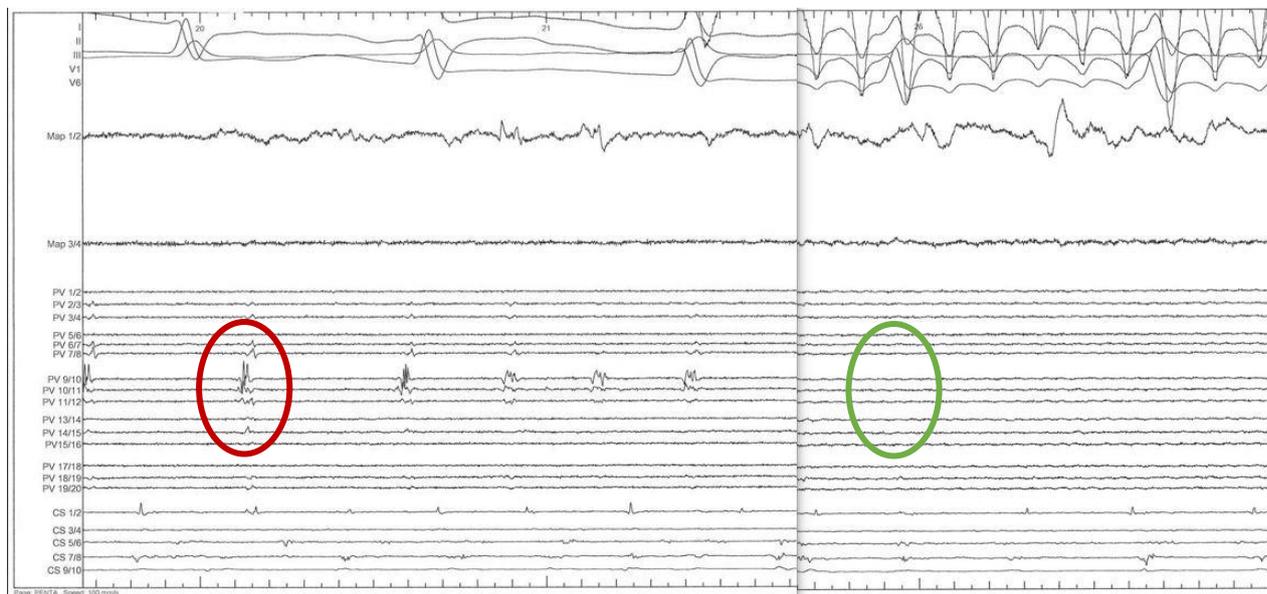


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der Ableitungen der Katheter bei Isolation der rechten oberen Pulmonalvene. Rot umrandet sind beispielhaft elektrische Potentiale, die vor Erreichen der Pulmonalvenenisolation in der rechten oberen Pulmonalvene abgeleitet wurden. Grün umrandet sieht man nach Isolation der rechten Pulmonalvenen das Ausbleiben von elektrischen Potentialen in der rechten oberen Pulmonalvene.

Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE)

Areale mit CFAE waren in den Ableitungen des Mapping-Katheters anhand von lang-anhaltenden Signalen mit kontinuierlicher Aktivität und niedriger Amplitude erkennbar. Sie wurden im linken Vorhof, im rechten Vorhof und/oder im Coronarsinus dargestellt und punktuell mit dem Ablationskatheter ablatiert (Nademanee et al., 2004).

Abbildung 5 zeigt die elektroanatomische Abbildung eines linken Vorhofs. Gelb umrandet sind CFAE-Areale, die punktuell ablatiert wurden (orangefarbene größere Punkte) und beispielhaft die Markierungen der CFAE-Areale, die zu Beginn der Prozedur aufgezeichnet wurden (kleine gelbe Punkte).

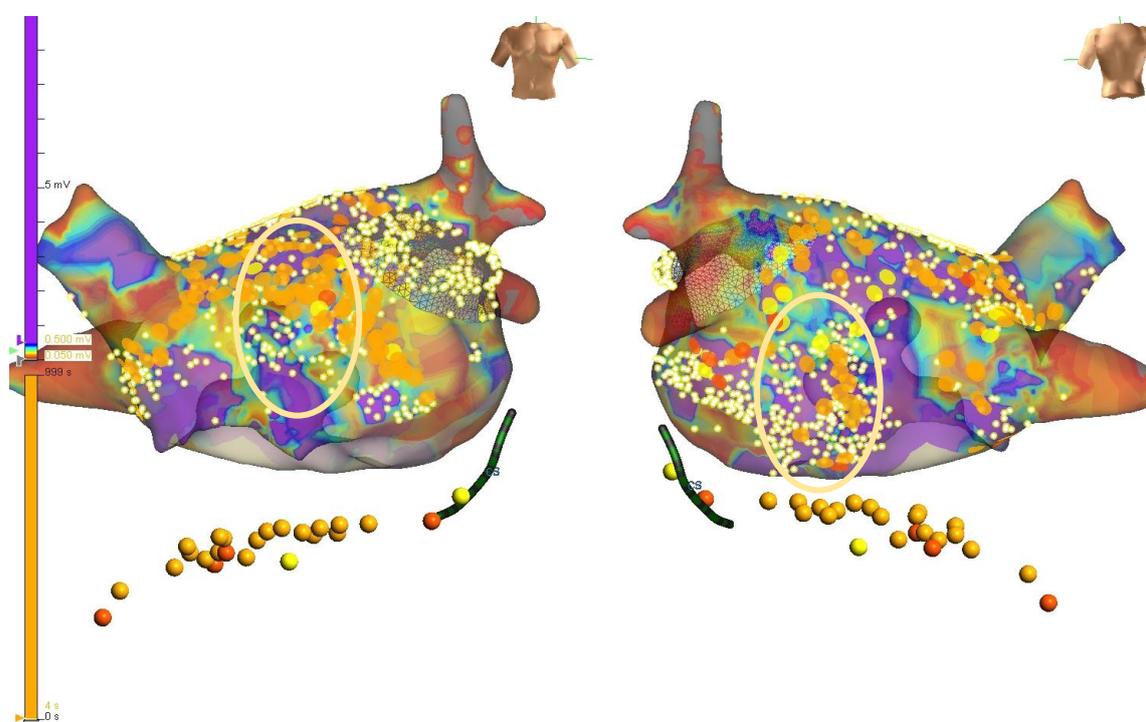


Abbildung 5: Beispiel einer elektroanatomischen Abbildung eines linken Vorhofs während der Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln. Gelb umrandet sind die Areale, die aufgrund von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen ablatiert wurden (orangene dickere Punkte). Die kleinen gelben Punkte sind die Markierungen der CFAE-Areale, die am Anfang der Ablation angefertigt wurden.

Linienablation

Wenn es während einer Ablation von persistierendem Vorhofflimmern, wie in der Einleitung bereits beschrieben, zum Auftreten von Vorhofflattern durch Makroentries kam, konnten diese durch Linienablation beendet und damit der Sinusrhythmus wiederhergestellt werden (Jaïs et al., 2007). Dabei wurde bei dachabhängigem Vorhofflattern eine Dachlinie zwischen linker und

rechter oberer Pulmonalvene gezogen. Bei Vorhofflattern um die Mitralklappe wurde entweder eine modifizierte anteriore Linie zwischen vorderem Mitralklappenring und Dachlinie oder zwischen Mitralklappenring und der isolierten linken Pulmonalvene gezogen, alternativ wurde eine Mitralthmuslinie zwischen lateralem Mitraring und linker unterer Pulmonalvene durchgeführt (Jaïs et al., 2004; Jaïs et al., 2007; Sanders, Jaïs, et al., 2004).

Localized Reentry Ablation

Mikroreentries konnten während der Ablation auftreten. Diese localized Reentries wurden einem Areal zugeschrieben und lokal punktuell ablatiert.

2.3 Implantation eines Herzschrittmachers

2.3.1 Anlage eines passageren Herzschrittmachers

Für den Fall, dass nach Terminierung des Vorhofflimmerns eine anhaltende und hämodynamisch relevante Sinusbradykardie oder ein Sinusarrest auftraten, wurde noch während der Prozedur oder im Verlauf des stationären Aufenthalts ein sog. passagerer Pacer, also ein temporärer Schrittmacher, eingesetzt. Dafür wurde über die Schleuse der elektrophysiologischen Untersuchung in der Vena femoralis oder über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) in die Vena jugularis interna oder selten in die Vena subclavia eine Schrittmacher-Elektrode in den rechten Ventrikel eingebracht. Diese Elektrode wird im Gegensatz zu einer permanenten Schrittmacher-Sonde nicht am Myokard befestigt. Diese Patienten wurden kontinuierlich am Monitor überwacht. Innerhalb von 24 Stunden nach Ablation wurde die Schrittmacher-Frequenz immer wieder abgesenkt, um dem Sinusknoten die Möglichkeit zu geben, sich zu erholen und diesen zu fordern. Wenn sich der Sinusknoten erholte und ein stabiler Sinusrhythmus erkennbar war, wurde der passagere Pacer wieder entfernt. Erholte sich der Sinusknoten nicht, wurde leitliniengerecht ein permanenter Schrittmacher implantiert (Glikson et al., 2022).

2.3.2 Implantation eines permanenten Herzschrittmachers

Ein permanenter Schrittmacher wurde bei komplettem Sinusarrest entweder direkt nach der Ablation oder im Verlauf bei Sick-Sinus-Syndrom, wenn sich der Sinusknoten nicht erholen konnte, leitliniengerecht implantiert (Glikson et al., 2022). Die Implantation eines permanenten Schrittmachers erfolgte in leichter Sedierung mit Propofol, Midazolam und ggf. Fentanyl. Es

-Material und Methoden-

wurde eine Single-Shot-Antibiose Cefuroxim intravenös verabreicht. Es wurde die Präparation des Pektoralismuskels auf der Seite der Implantation vorgenommen. Anschließend folgte die Venotomie der Vena cephalica oder die Punktion der Vena subclavia, um nach der Seldinger Technik zwei Schleusen in das Gefäß einzubringen (Seldinger, 1953). Durch diese Schleusen wurden die Sonden zur Myokard-Stimulation zuerst in den Ventrikel und anschließend in den Vorhof vorgeschoben (Zweikammer-Schrittmacher) und dort mit Hilfe einer kleinen Schraube oder eines Ankers, die jeweils am Ende der Sonde angebracht sind, im Myokard verankert. Nach Entfernung der Schleusen konnten die Sonden festgenäht und der Schrittmacher angeschlossen werden. Dieser wurde subpektoral platziert und die Wunde wurde verschlossen.

Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt beispielhaft einen Herzschrittmacher und zwei, an diesen angeschlossene Sonden zur Myokardstimulation.

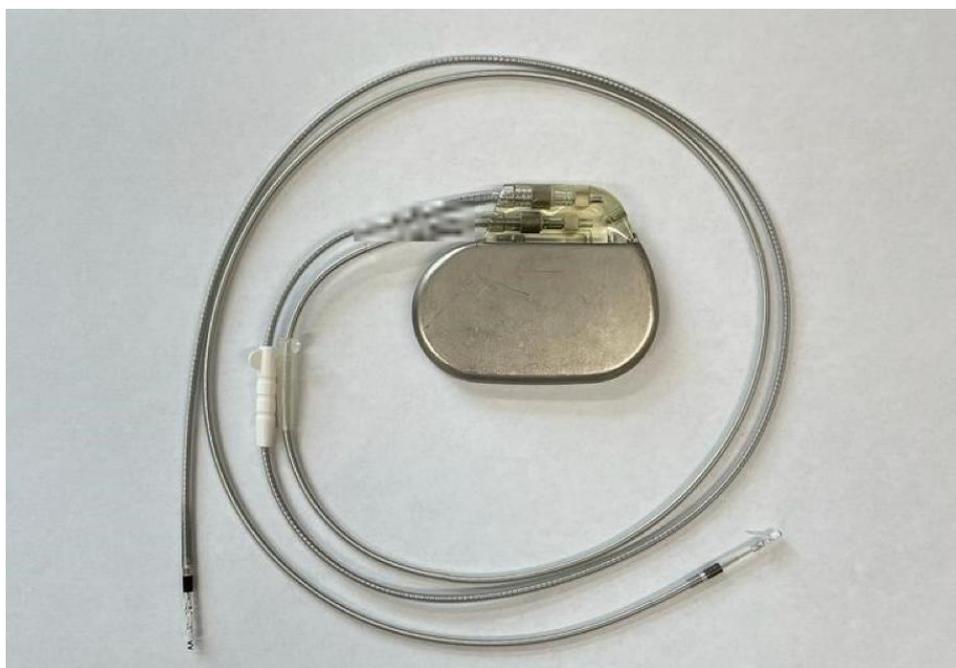


Abbildung 6: Beispiel eines permanenten Schrittmachers mit zwei angeschlossenen Sonden zur Vorhof- und Ventrikel-Stimulation

Im Anschluss an die Operation wurde eine transthorakale Echokardiografie zum Ausschluss eines Perikardergusses und ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss eines Pneumothorax durchgeführt. Nachfolgend sind in Abbildung 7 beispielhaft zwei Röntgenbilder mit einem implantierten Zweikammer-Schrittmacher in zwei Ebenen abgebildet.

-Material und Methoden-

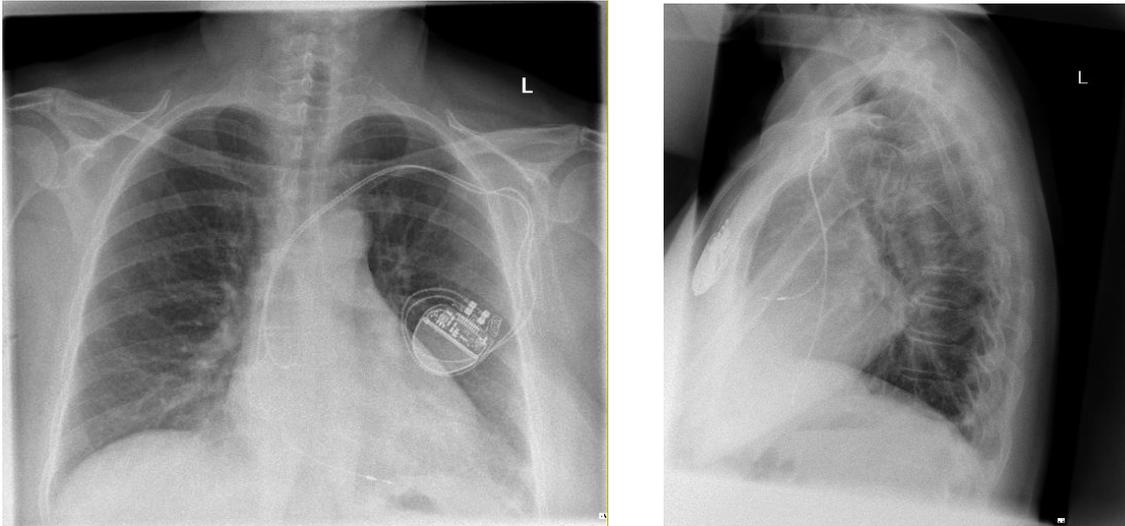


Abbildung 7: Beispiel einer Röntgenaufnahme eines Zweikammer-Schrittmachers in 2 Ebenen (links posterior-anterior, rechts lateral)

Abbildung 8 zeigt beispielhaft ein EKG mit Vorhofstimulation durch einen Schrittmacher.



Abbildung 8: Beispiel eines Elektrokardiogramms mit atrialer Stimulation durch einen Schrittmacher

2.4 Datenerhebung

Die im Rahmen der Studie verarbeiteten Daten entstammen der elektrophysiologischen Datenbank, den elektronischen Patientenakten und dem Archiv und wurden ohnehin im Rahmen der klinischen Routine erhoben. Sie wurden in einer Tabelle des Softwareprogramms Microsoft Excel 2016 (16.0.5356.1000) festgehalten und sortiert. Es wurde eine Indexablation festgelegt, die als Vorlage der erhobenen Daten diente. Bei Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation wurde diejenige Ablation als Indexprozedur festgelegt, nach der das Sick Sinus Syndrom auftrat. In der Kontrollgruppe wurde diejenige Ablation als Indexprozedur festgelegt, die, falls mehrere Ablationen im Datenerhebungszeitraum durchgeführt wurden, als letzte durchgeführt wurde. Ab der individuell festgelegten Indexprozedur begann jeweils der Follow-up-Zeitraum von einem Jahr. Personenbezogene Daten verblieben im Klinikum und wurden zur Datenanalyse in pseudonymisierter Form bearbeitet.

2.4.1 Patientencharakteristika und prozedurale Daten

Die Patientenakten wurden einzeln aufgerufen und es wurden alle wichtigen Daten in einer Tabelle festgehalten:

Grundinformationen: Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlecht.

Prozedurale Daten: Pulmonalvenenisolation, CFAE-Ablation (linker Vorhof, rechter Vorhof, Coronarsinus), Linienablation (anteriore Linie, Dachlinie, Cavotrikuspidale Isthmuslinie), Ablation von lokalisierten Reentries und Anzahl der Vorablationen des Patienten. Das Vorhandensein von Narbenarealen bzw. Arealen mit niedriger Voltage, sowie die Zykluslänge vor Ablation im linken Vorhof und die Länge der Radiofrequenzzeit zum Zeitpunkt der Ablation wurden notiert.

Vorerkrankungen: Dauer des Vorhofflimmerns in Monaten, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Größe des linken Vorhofs anhand einer Echokardiographie, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, stattgehabter Schlaganfall, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, obstruktives Schlafapnoesyndrom, koronare Herzerkrankung, dilatative Kardiomyopathie, stattgehabte Synkopen und Herzklappenerkrankungen.

EKG-Merkmale: Herzfrequenz bei Aufnahme, Überleitungsstörungen wie AV- und Schenkelblock, bekannte Sinusknotenerkrankung, bekannte Bradykardien unter 50 Schlägen pro Minute und bekannte Sinuspausen von länger als drei Sekunden.

-Material und Methoden-

Einnahme von rhythmusstabilisierenden Medikamenten: Natriumkanalblocker, Betablocker, Kaliumkanalblocker, Kalziumkanalblocker und Herzglykoside.

Informationen bezüglich einer Schrittmacherimplantation: vor Ablation, bestehende Indikation in der Vergangenheit, Implantation während Ablation bzw. innerhalb von sieben Tagen nach Ablation, Implantation innerhalb eines Jahres nach Ablation.

Akutrezidive von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern innerhalb des stationären Aufenthaltes wurden protokolliert.

Im Folgejahr nach der Indexprozedur wurde der Rhythmus nach einem bzw. drei, sechs und neun Monaten und nach einem Jahr festgehalten. Dabei wurde unterschieden zwischen Sinusrhythmus, Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Zudem wurde die Dauer der Herzrhythmusableitung (sechs-Sekunden, 24-Stunden oder länger als 24 Stunden) notiert.

Die Einnahme rhythmusstabilisierender Medikamente ein Jahr nach der Ablation und die Anzahl an Nachablationen und Kardioversionen innerhalb des Follow-up-Jahres wurde erfasst.

2.4.2 Follow-up

Die Daten des Langzeiterfolgs ein Jahr nach Ablation wurden anhand der Datenbanken erfasst, da die Patienten zur Follow-up-Untersuchung in das Deutsche Herzzentrum einbestellt wurden. Waren die Patienten zur Follow-up-Untersuchung nicht im Deutschen Herzzentrum, wurden die niedergelassenen Kardiologen und Hausärzte kontaktiert. Damit waren vor allem Informationen inbegriffen, die die Rhythmuskontrolle mittels EKG nach Ablation und eingenommene rhythmusstabilisierende Medikamente innerhalb des Follow-up-Jahres betrafen. Um Patienten und niedergelassene Ärzte kontaktieren zu dürfen, wurde ein Amendment für die Ethikkommission verfasst und eingereicht. Diese erteilte am 24.06.2020 die Erlaubnis, Patienten zu kontaktieren und bezüglich ihres Befindens, ihrer Symptome und Rezidive von Vorhofflimmern ein Jahr nach Ablation zu befragen oder die Hausärzte zu kontaktieren. Somit konnten die nötigen Informationen anhand von EKGs und Berichten der Hausärzte bzw. Kardiologen vervollständigt werden.

2.5 Statistik

Die Auswertung der in Microsoft Excel dokumentierten Daten erfolgte über das Softwareprogramm IBM SPSS Version 24 für Windows (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Es wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichung berechnet, Odds Ratios sind mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Für den Vergleich von kontinuierlichen Variablen zwischen den beiden Gruppen wurden T-Tests verwendet, für das Prüfen eines Zusammenhangs zwischen zwei kategorischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher angewandt. Um die Dachlinie als potentielle Störgröße in Bezug auf das Outcome nach 12 Monaten mit einzubeziehen wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels des Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

Matching

Die Indexpatienten wurden festgelegt als diejenigen, die während oder nach der Ablation innerhalb von sieben Tagen schrittmacherpflichtig wurden.

Alter, Geschlecht, BMI, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vorablationen, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Vorhofvernarbung, Pulmonalvenenisolation und Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme sind Parameter, die aus verschiedenen Studien als Risikofaktoren für ein Rezidiv von Vorhofflimmern nach Ablation hervorgehen (Cai et al., 2013; Fujino et al., 2020; Masuda et al., 2018; Schreiber et al., 2015; Sotomi et al., 2013; Wu, Xu, Shi, & Zhang, 2019), weshalb sie als Matching-Parameter in der Studie verwendet wurden. Es wurde ein Propensity Score mit Hilfe der Software „MatchIt“ von R Core Team (2022) erstellt (Ho, Imai, King, & Stuart, 2011). Anhand des Propensity-Scores, der die Risikofaktoren für ein Rezidiv beinhaltet und somit relevante Störgrößen berücksichtigt, wurde ein 2:1 Matching angewandt, sodass für die Kontrollgruppe 102 Patienten identifiziert werden konnten.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurde ein Patientenkollektiv von 2539 Patienten, die im Zeitraum von März 2011 bis Mai 2019 aufgrund von persistierendem Vorhofflimmern am Deutschen Herzzentrum München ablatiert wurden, betrachtet und nach Patienten durchsucht, die nach der Ablationsprozedur ein Sick Sinus Syndrom demaskierten. 247 (9,7%) Patienten wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen, da bei ihnen bereits vor der Ablationsprozedur ein Herzschrittmacher oder Defibrillator implantiert worden war. Von den verbleibenden 2292 Patienten wurden 72 (3,1%) Patienten identifiziert, bei denen sich nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern ein Sick-Sinus-Syndrom demaskiert hatte. 21 von diesen Patienten konnten aus verschiedenen Gründen nicht weiter analysiert oder gematched werden: Tod (4), keine telefonische/schriftliche Erreichbarkeit (8), nicht erteilte Einverständniserklärung (4), nicht erteilte Einverständniserklärung der Matching-Partner (5). Somit konnten 51 Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom in die Studie eingeschlossen werden. Aus dem Kollektiv der übrigen 2220 Patienten wurden, wie unter 2.5 beschrieben, anhand des Propensity Scores 102 Patienten ohne Sick Sinus Syndrom als Kontrollgruppe identifiziert.

3.1 Demographie des Patientenkollektivs

Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika, die von jedem Patienten erhoben wurden. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wird eine Prädominanz des höheren Lebensalters deutlich und es liegt eine leichte Mehrheit des männlichen Geschlechts vor. 72 Prozent der Patienten litten an einer arteriellen Hypertension, etwa 12 Prozent an Diabetes mellitus. Blau markiert sind in der Tabelle die Parameter, die für das 2:1 Matching verwendet wurden.

–Ergebnisse–

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS

Patientencharakteristika	Kein SSS (n=102)	SSS (n=51)	p-Wert
Alter (Jahre), MW ± STABW	72 ± 8	73±8	0,958
Männlich, n (%)	60 (58,8)	30 (58,8)	1,000
BMI (kg/m ²), MW ± STABW	26,6 ± 4,3	26,9 ± 4,5	0,856
LV-EF (%), MW ± STABW	54,5 ± 10,0	53,3 ± 11,1	0,885
Durchmesser linker Vorhof (mm), MW ± STABW	45,8 ± 6,8	46,4 ± 7,9	0,502
Fläche linker Vorhof (cm ²), MW ± STABW	27,4 ± 7,1	28,0 ± 6,1	0,128
Dauer persistierendes VHF (Monate), Median (min-max)	12,0 (1-312)	19,5 (1-108)	0,399
Vorablationen	Kein SSS	SSS	p-Wert
Keine, n (%)	74 (72,5)	37 (72,5)	1,000
1 Vorablation, n (%)	16 (15,7)	8 (15,7)	1,000
≥2 Vorablationen, n (%)	12 (11,8)	6 (11,8)	1,000
Begleiterkrankungen	Kein SSS	SSS	p-Wert
Arterielle Hypertension, n (%)	74 (72,5)	37 (72,5)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	12 (11,8)	6 (11,8)	1,000
Hyperlipidämie, n (%)	52 (51,0)	19 (37,3)	0,124
Niereninsuffizienz, n (%)	12 (11,8)	8 (15,7)	0,612
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	1 (1,0)	0 (0)	0,337
Vorherige Synkope, n (%)	2 (2,0)	3 (6,0)	0,332
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	4 (3,9)	3 (5,9)	0,687
Obstruktives Schlafapnoesyndrom, n (%)	3 (2,9)	2 (3,9)	1,000
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	26 (25,5)	13 (25,4)	0,834
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	3 (2,9)	2 (3,9)	1,000
Aortenklappenstenose, n (%)	4 (3,9)	1 (2,0)	0,727
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)	22 (21,6)	17 (33,4)	0,091
Mitralklappenstenose, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)	70 (68,7)	38 (74,4)	0,547
Trikuspidalklappeninsuffizienz, n (%)	54 (52,9)	26 (52,0)	0,638
Vorherige Klappenoperation, n (%)	4 (3,9)	3 (5,9)	0,584
Medikation	Kein SSS	SSS	p-Wert
Klasse I Antiarrhythmika, n (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000
Klasse II Antiarrhythmika, n (%)	89 (87,3)	37 (72,5)	0,041
Klasse III Antiarrhythmika, n (%)	2 (2,0)	1 (2,0)	1,000
Klasse IV Antiarrhythmika, n (%)	11 (10,8)	4 (7,8)	0,774
Herzglykoside, n (%)	9 (8,8)	5 (9,8)	1,000

Abkürzungen: SSS (Sick Sinus Syndrom), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), BMI (Body Mass Index), LV-EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), VHF (Vorhofflimmern), n (Anzahl), min (minimal), max (maximal), blau markiert: Matchingparameter

Von den Patienten mit Sick Sinus Syndrom nahmen 43 von 51 (84,3%) nach 12 Monaten Betablocker ein, von der Kontrollgruppe 89 von 96 (92,7%) (Odds Ratio 0,43, 95%-

Konfidenzintervall 0,14 bis 1,24, $p=0,151$). Von 6 Patienten der Kontrollgruppe lagen keine Daten bezüglich der Betablocker-Einnahme nach 12 Monaten vor.

Tabelle 2: Vergleich der Einnahme von Betablockern nach 12 Monaten

	kein SSS (n=96)	SSS (n=51)	p-Wert
Betablocker-Einnahme nach 12 Monaten, n (%)	89 (92,7)	43 (84,3)	0,151
Kein Betablocker nach 12 Monaten, n (%)	7 (7,3)	8 (15,7)	

Abkürzungen: SSS (Sick Sinus Syndrom), n (Anzahl)

3.2 Prozedurale Daten

Tabelle 3 zeigt die prozeduralen Daten. Aus Tabelle 3 wird deutlich, dass die meisten Patienten eine Pulmonalvenenisolation erhielten. Zusätzlich wurde bei dem Großteil der Patienten (82,4%) eine Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) durchgeführt. Linienablationen wurden bei 47,1% der Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und bei 31,4% der Patienten ohne SSS vorgenommen. Die Linienablation wurde noch weiter unterschieden in die Dachlinie und die anteriore Linie. In der Gruppe der Sick Sinus Patienten wurde bei 16 von 51 (31,4%) die Dachlinie gezogen und in der Kontrollgruppe bei 18 von 102 (17,6%) Patienten. Der p-Wert zum Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Dachlinie lag bei 0,065 im exakten zweiseitigen Test nach Fisher. Da hier ein relevanter (wenn auch nicht statistisch signifikanter) Unterschied beobachtet wurde, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei Berücksichtigung der Dachlinie als potentielle Störgröße im Rahmen eines Mantel-Haenszel-Tests für den Vergleich der Sick Sinus Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich eines schlechten Outcomes nach 12 Monaten wurde ein p-Wert von 0,029 ermittelt (Odds Ratio 2,30, 95%- Konfidenzintervall 1,15 bis 4,62, $p=0,029$). Somit ändert sich die Interpretation bei der Bewertung der Gruppenunterschiede nicht, wenn die Dachlinie als potentielle Störgröße im Rahmen einer Stratifizierung berücksichtigt wird. Beide Patientengruppen wiesen zu 49% eine Vorhofvernarbung auf. Blau markiert sind wieder die Parameter für das 2:1 Matching.

Tabelle 3: Vergleich der prozeduralen Daten der Indexablation zwischen Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS

Prozedurale Daten	Kein SSS (n=102)	SSS (n=51)	p-Wert
Pulmonalvenenisolation, n (%)	94 (92,6)	47 (92,2)	1,000
CFAE Ablation, n (%)	84 (82,4)	42 (82,4)	1,000
Ablation von CFAE im linken Vorhof, n (%)	84 (82,4)	42 (82,4)	1,000
Ablation von CFAE im rechten Vorhof, n (%)	60 (58,8)	28 (54,9)	0,729
Ablation von CFAE im Coronarsinus, n (%)	52 (51,0)	29 (56,9)	0,607
Linienablation, n (%)	32 (31,4)	24 (47,1)	0,075
Dachlinie, n (%)	18 (17,6)	16 (31,4)	0,065
Anteriore Linie, n (%)	16 (15,7)	14 (27,4)	0,090
Ablation von lokalisierten Reentries, n (%)	7 (6,9)	9 (17,6)	0,051
Vorhofvernarbung/Niedervoltage, n (%)	50 (49,0)	25 (49,0)	1,000
Zykluslänge (LAA) vor Ablation (ms), MW ± STABW	173 ± 29	185 ± 44	0,488
RF Ablationszeit (Min), MW ± STABW	55 ± 23	60 ± 25	0,516

Abkürzungen: SSS (Sick Sinus Syndrom), CFAE (komplex fraktionierte atriale Elektrogramme), LAA (linkes Vorhofrohr), ms (Millisekunden), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), RF (Radiofrequenz), Min (Minuten), n (Anzahl), blau markiert: Matchingparameter

3.3 Primärer Endpunkt: Langzeiterfolg der Ablation bei Sick Sinus Syndrom

Ein Jahr nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern waren 20 von 51 (39,2%) Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom im Sinusrhythmus, wohingegen von der Kontrollgruppe ohne Sick Sinus Syndrom 61 von 102 (59,8%) einen Sinusrhythmus aufwiesen (Odds Ratio 0,43, 95%- Konfidenzintervall 0,22 bis 0,90, p=0,017).

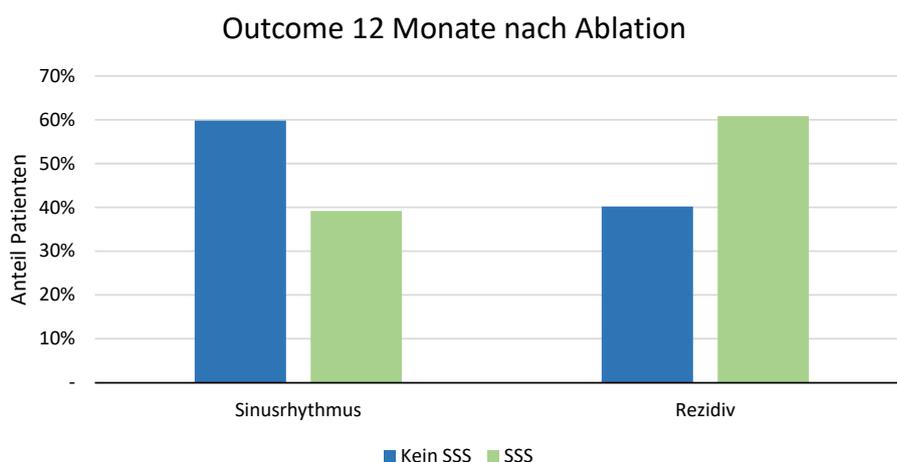


Abbildung 9: Vergleich Outcome 12 Monate nach Ablation zwischen Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS

3.4 Sekundäre Endpunkte

3.4.1 Zusammenhang Ausprägung Sick Sinus Syndrom mit Outcome

Von 51 Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom erhielten 21 (41,2%) einen passageren und 30 (58,8%) einen permanenten Schrittmacher innerhalb der ersten Woche nach Ablation. Von den Patienten mit permanentem Schrittmacher erhielten 17 von 30 zuerst einen passageren und später einen permanenten und 13 direkt einen permanenten Schrittmacher. In Abbildung 10 ist die Verteilung in Prozent aufgezeigt.

Anteil der Patienten mit Passagerem und Permanentem Schrittmacher

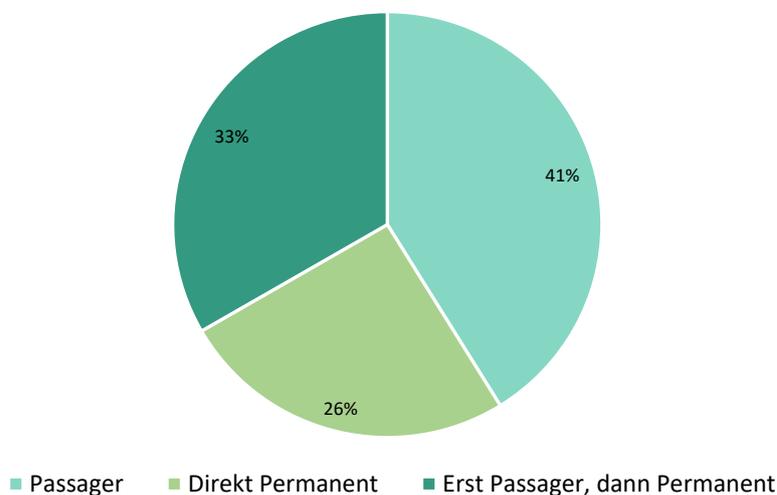


Abbildung 10: Anteile der Patienten mit passagerem, mit permanentem und mit erst passagerem und dann permanentem Schrittmacher nach Ablation

Die unterschiedliche Ausprägung des Sick Sinus Syndroms und der Zusammenhang zu deren Langzeitablationserfolg wurde analysiert anhand der Art der kardialen Stimulation mittels Schrittmacher. Es konnte gezeigt werden, dass von den Patienten mit nur passagerem Schrittmacher nach 12 Monaten 9 von 21 (42,9%) ein Rezidiv von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aufwiesen, von den Patienten mit langfristig permanentem Schrittmacher hingegen 22 von 30 (73,3%) ($p=0,042$).

3.4.2 Assoziation zwischen Sofortrezidiv und Outcome

Neben der Erfassung des Rhythmus 12 Monate nach Ablation wurde außerdem das Auftreten eines Sofortrezidivs von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern während des stationären Aufenthalts nach der Indexablation erfasst. Von den Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation wiesen 25 von 50 (50,0%) ein Rezidiv auf Station auf, während von der Kontrollgruppe nur 28 von 102 (27,5%) der Patienten ein Rezidiv auf Station aufwiesen ($p=0,011$). Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation wiesen demnach signifikant häufiger Sofortrezidive auf Station auf als Patienten ohne Sick Sinus Syndrom. Aus logistischen Gründen konnte ein Patient in diese Analyse nicht einbezogen werden.

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Langzeitablationserfolg und dem Vorkommen eines Sofortrezidivs von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern innerhalb des stationären Aufenthalts nach Indexablation nachgewiesen werden: Von den Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom ohne Rezidiv auf Station wiesen 15 von 25 (60,0%) nach 12 Monaten einen Sinusrhythmus auf, von denjenigen mit stationärem Rezidiv wiesen 4 von 25 (16,0%) nach 12 Monaten einen Sinusrhythmus auf ($p=0,003$).

Die Unterteilung in passagere und dauerhafte Schrittmacher ergab folgendes Ergebnis: Von Patienten mit passagerem Schrittmacher und ohne Rezidiv auf Station, hatten 9 von 11 (81,8%) einen Sinusrhythmus nach 12 Monaten, und von denen mit Rezidiv auf Station 2 von 9 (22,2%) einen Sinusrhythmus nach 12 Monaten ($p=0,022$). Von Patienten mit dauerhaftem Schrittmacher und ohne Rezidiv auf Station, hatten 6 von 14 (42,9%) einen Sinusrhythmus nach 12 Monaten, und von denen mit Rezidiv auf Station 2 von 16 (12,5%) einen Sinusrhythmus nach 12 Monaten ($p=0,101$).

Von den Patienten ohne demaskiertes Sick Sinus Syndrom nach Ablation, die kein Sofortrezidiv auf Station entwickelten, waren 47 von 74 (63,5%) nach 12 Monaten im Sinusrhythmus und von denen mit Sofortrezidiv auf Station waren 14 von 28 (50,0%) nach 12 Monaten im Sinusrhythmus ($p=0,260$).

Bei der Zusammenfassung aller Gruppen waren von den Patienten ohne Sofortrezidiv auf Station 62 von 99 (62,6%) nach 12 Monaten im Sinusrhythmus und von den Patienten mit Sofortrezidiv auf Station waren 18 von 53 (34,0%) nach 12 Monaten im Sinusrhythmus ($p=0,001$).

Während die Häufigkeit eines schlechten Outcomes bei Patienten mit SSS höher war als bei Patienten ohne SSS war der Effekt des Sofortrezidivs auf Station auf das 12-Monatsoutcome

vergleichbar (Mantel-Haenszel-Test: Odds Ratio 0,36, 95%- Konfidenzintervall 0,18 bis 0,73, p=0,007).

Aufgrund der absolut gesehen kleinen Stichprobe von Patienten, kann aus diesen Ergebnissen (signifikant wie nicht signifikant) keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Tabelle 4 zeigt die Assoziation zwischen Sofortrezidiv und Outcome nach 12 Monaten als Übersicht.

Tabelle 4: Vergleich zwischen Rezidiv auf Station und Langzeitablationserfolg zwischen den Gruppen

	Outcome auf Station	Outcome nach 12 Monaten		Gesamt	p-Wert
		Rezidiv	SR		
Kein SSS, n (%)	Kein Rezidiv	27 (36,5)	47 (63,5)	74 (100)	0,260
	Rezidiv	14 (50,0)	14 (50,0)	28 (100)	
SSS Zusammengefasst, n (%)	Kein Rezidiv	10 (40,0)	15 (60,0)	25 (100)	0,003
	Rezidiv	21 (84,0)	4 (16,0)	25 (100)	
Passagerer Schrittmacher, n (%)	Kein Rezidiv	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)	0,022
	Rezidiv	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100)	
Dauerhafter Schrittmacher, n (%)	Kein Rezidiv	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100)	0,101
	Rezidiv	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)	
Gesamt, n (%)	Kein Rezidiv	37 (37,4)	62 (62,6)	99 (100)	0,001
	Rezidiv	35 (66,0)	18 (34,0)	53 (100)	

Abkürzungen: SSS (Sick Sinus Syndrom), SR (Sinusrhythmus), n (Anzahl)

3.4.3 Vergleich der Anzahl an Reablationen

Die Anzahl an wiederholten Ablationsprozeduren innerhalb des Follow-up-Jahres unterschied sich nicht signifikant zwischen den Indexpatienten und deren gematchten Kontrollen. Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) unterzogen sich im Mittel $0,60 \pm 0,68$ Reablationen, die Kontrollgruppe ohne SSS im Mittel $0,53 \pm 0,79$ Reablationen (Rate Ratio 1,14, 95%- Konfidenzintervall 0,72 bis 1,78, p=0,566).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Anhand der Studie konnten neue Ergebnisse in Bezug auf den Langzeiterfolg einer Ablationsbehandlung von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom vorgestellt werden. Die Hauptergebnisse der Studie sind:

- Der Langzeiterfolg von Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom scheint ein Jahr nach Ablation schlechter zu sein, als bei Patienten ohne postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom. 20 von 51 (39,2%) Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom wiesen nach 12 Monaten einen Sinusrhythmus auf, wohingegen 61 von 102 (59,8%) Patienten ohne postprozedurales Sick Sinus Syndrom einen Sinusrhythmus aufwiesen (Odds Ratio 0,43, 95%- Konfidenzintervall 0,22 bis 0,90, $p=0,017$).
- Je ausgeprägter das Sick Sinus Syndrom, desto schlechter scheint der Langzeiterfolg zu sein. Von den Patienten mit passagerem Schrittmacher nach Ablation wiesen nach 12 Monaten 9 von 21 (42,9%) ein Rezidiv auf, von den Patienten mit dauerhaftem Schrittmacher nach Ablation 22 von 30 (73,3%) ($p=0,042$).
- Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom scheinen häufiger Rezidive während des stationären Aufenthaltes zu entwickeln als Patienten ohne postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom (50,0% vs. 27,5%, $p=0,011$). Zudem scheint es eine Assoziation zwischen dem Sofortrezidiv während des stationären Aufenthaltes und dem Langzeiterfolg nach 12 Monaten zu geben. Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation hatten signifikant einen besseren Langzeitablationserfolg nach 12 Monaten, wenn sie während des stationären Aufenthaltes kein Rezidiv aufwiesen (60,0% vs. 16,0%, $p=0,003$).
- Die Anzahl der Reablationen und die Medikamenteneinnahme zwischen den beiden Gruppen waren im Follow-up-Jahr nicht signifikant unterschiedlich. Es fanden im Mittel $0,60 \pm 0,68$ Reablationen in der Gruppe der Patienten mit postprozeduralem Sick Sinus Syndrom statt, die Kontrollgruppe ohne Sick Sinus Syndrom wies im Mittel $0,53 \pm 0,79$ Reablationen auf (Rate Ratio 1,14, 95%- Konfidenzintervall 0,72 bis 1,78, $p=0,566$). Von Patienten mit Sick Sinus Syndrom nahmen 43 von 51 (84,3%) nach 12 Monaten Betablocker ein, von der Kontrollgruppe 89 von 96 (92,7%) (Odds Ratio 0,43, 95%- Konfidenzintervall 0,14 bis 1,24, $p=0,151$).

4.2 Beurteilung der Demographie und prozeduralen Daten

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs der durchgeführten Studie lag bei 72,3 Jahren, ca. 58,8% der Patienten waren männlich und der BMI lag im Mittel bei über 26kg/m². Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 54,1%. 72,5% der Patienten hatten keine Vorablationen, 15,7% hatten eine und 11,8% mehr als eine Vorablation. Zudem litten 72,5% der Patienten an arterieller Hypertension und 11,8% an Diabetes mellitus. Bei im Mittel 92,5% der Patienten erfolgte eine Pulmonalvenenisolation und bei 82,4% eine Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme. Etwa die Hälfte aller Patienten wies eine Vorhofvernarbung auf.

4.3 Beurteilung Langzeiterfolg der Ablationsbehandlung bei Patienten mit postprozeduralem Sick Sinus Syndrom und Kontext aktueller Forschung

4.3.1 Beurteilung Langzeiterfolg

Anhand der Ergebnisse der durchgeführten Studie kann gezeigt werden, dass der Langzeiterfolg der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom insgesamt schlechter zu sein scheint, als bei Patienten ohne Sick Sinus Syndrom. Nach 12 Monaten waren 39,2% der Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom im Sinusrhythmus, wohingegen von der Kontrollgruppe ohne Sick Sinus Syndrom 59,8% einen Sinusrhythmus aufwiesen (p=0,017).

In mehreren Studien mit Patienten mit paroxysmalem und/oder persistierendem Vorhofflimmern kann eine verlängerte Sinusknoten-Erholungszeit nach der Ablation als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv nachgewiesen werden (Z. S. Chen, Tan, Song, Xu, & Liu, 2021; Park et al., 2013; Watanabe et al., 2021; Yamaguchi et al., 2018). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2020 beschreibt, dass nach der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern mit einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom die Patienten, die aufgrund eines Sick Sinus Syndroms einen permanenten Schrittmacher benötigen, eine höhere Rezidivrate haben, als Patienten, die keinen Schrittmacher benötigen (Hwang et al., 2020). Das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom zeichnet sich durch paroxysmales Vorhofflimmern aus, welches beim Übergang in den Sinusrhythmus eine Sinuspause oder Sinusbradykardie aufweist, bis sich der Sinusknoten erholt hat (Jabbour & Kanmanthareddy, 2022). Weitere Studien zeigen, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und bekanntem Sick Sinus Syndrom die Rezidivrate nach Ablation höher ist als bei Patienten ohne

Sick Sinus Syndrom (bei einem Follow-up-Zeitraum von $32,8 \pm 17,5$ Monaten) (Hayashi et al., 2016).

Die Untersuchung von Patienten, bei denen nach der Ablationsbehandlung von persistierendem Vorhofflimmern ein Sick Sinus Syndrom demaskiert wird, und deren Langzeiterfolg scheint erstmalig zu sein.

4.3.2 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom

Die Argumentation liegt nahe, dass während der Ablationsprozedur bestimmte anatomische Strukturen geschädigt werden, die zu einem Funktionsverlust des Sinusknotens führen und dadurch ein Sick Sinus Syndrom hervorrufen. Diese Beobachtung wurde von verschiedenen Studien gemacht, die suggerieren, dass eine Verletzung der Sinusknotenarterie während der Ablation im linken Vorhof, vor allem am vorderen Dachbereich (Dachlinie), zu einem Sick Sinus Syndrom führen kann (Choi, Lee, & Oh, 2013; Chugh et al., 2013; Hai, Mulpuru, Williamson, Foley, & Brady, 2014; Sohns, Staab, O'Neill, & Vollmann, 2016). Zudem scheint ein Sick Sinus Syndrom häufiger bei einer Ablation der Vena cava superior aufzutreten, in deren anatomischer Nachbarschaft sich üblicherweise der Sinusknoten befindet (Killu et al., 2016).

Jedoch kann in einer anderen Studie aus dem Jahr 2016 kein signifikanter Unterschied für das Risiko einer Schrittmacher-Implantation zwischen Patienten nach einer Kardioversion und nach einer Ablation festgestellt werden (Deshmukh et al., 2016), was der Theorie der alleinigen Verletzung anatomischer Strukturen durch die Ablationsbehandlung entgegensteht. Außerdem wurden in der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie die Linienablationen genauer untersucht: Bei den Indexpatienten wurde bei 31,4% die Dachlinie gezogen und bei der Kontrollgruppe bei 17,6%. Der p-Wert lag bei 0,065 im zweiseitigen Test und lag dadurch knapp nicht mehr im Signifikanzbereich. Die zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Tests ergab einen p-Wert von 0,029, wodurch sich die Interpretation der Gruppenunterschiede (zwischen Patienten mit Sick Sinus Syndrom und ohne Sick Sinus Syndrom) in Bezug auf das Outcome nach 12 Monaten nicht ändert, wenn die Dachlinie als potentielle Störgröße im Rahmen einer Stratifizierung berücksichtigt wird.

Es scheint wahrscheinlicher, dass Vorhofflimmern und das Sick Sinus Syndrom durch Veränderungen im Vorhof auf elektrophysiologischer und struktureller Ebene eng zusammenhängen, was zu einer unkoordinierten Impulsgebung und -weiterleitung führen kann (John & Kumar, 2016; Monfredi & Boyett, 2015; Zhao, Liu, & Li, 2014). Die beiden

Erkrankungen scheinen eng miteinander verknüpft zu sein, wobei der genaue Mechanismus der gegenseitigen Beeinflussung noch unklar ist (Monfredi & Boyett, 2015).

Das Sick Sinus Syndrom ist nicht nur eine Erkrankung, die allein den Sinusknotens betrifft; Alterungsprozesse des Sinusknotens und des Vorhofmyokards zusammen mit dem Reizleitungssystem und Vernarbungen bilden ein Substrat für die Entwicklung von Vorhofflimmern (Monfredi & Boyett, 2015). Die elektrische Aktivität im Sinusknoten scheint außerdem arrhythmogene Aktivitäten in den Pulmonalvenen zu modulieren, was ebenfalls zu Vorhofflimmern führen kann (Y. C. Chen et al., 2014). Zudem ist das Sick Sinus Syndrom mit diffusen atrialen Remodeling-Vorgängen assoziiert, die zu Abweichungen der Reizweiterleitung führen und die Refraktärzeit im rechten Vorhof verlängern (Sanders, Morton, et al., 2004). Diese, dem Sick Sinus Syndrom zugrundeliegenden Veränderungen, könnten das Herz für Vorhofflimmern anfällig machen (Chang & Li, 2022; Sanders, Morton, et al., 2004).

Auf der anderen Seite kann Vorhofflimmern durch das Auslösen von atrialem Remodeling auch zu einem Sick Sinus Syndrom führen (Chang & Li, 2022; Elvan, Wylie, & Zipes, 1996; Khaykin et al., 2004). Das Sick Sinus Syndrom und Vorhofflimmern sind also eher ein Resultat aus gemeinsamen pathologischen Veränderungen im Vorhof (Fibrosierung, Vorhofvergrößerung, etc.) und die Ätiologie ist nicht klar voneinander zu trennen (Amasyali, Kilic, & Kilit, 2014; Chang & Li, 2022; Monfredi & Boyett, 2015; Sanders, Morton, et al., 2004). Zusammenfassend kann man sagen, dass das Sick Sinus Syndrom und Vorhofflimmern sich gegenseitig beeinflussen. Es könnte also sein, dass bei Patienten, die aufgrund des Sick Sinus Syndroms nach Ablation einen Schrittmacher benötigen, auch langfristig eine Schädigung des Sinusknotens vorhanden ist, was wiederum das Wiederauftreten von Vorhofflimmern durch die gegenseitige Beeinflussung begünstigt. Dies könnte das schlechtere Outcome der Patienten erklären.

4.4 Beurteilung Ausprägung Sick Sinus Syndrom und Outcome

Hocini, Sanders et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass Reverse Remodeling des Sinusknotens möglich ist, also eine Erholung der Sinusknotenfunktion. Diese Studie wurde an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durchgeführt, die nach einer Episode paroxysmalen Vorhofflimmerns Sinuspausen aufwiesen; diese Sinusknotendysfunktion konnte durch eine kurative Ablation eliminiert werden, da der Sinusknoten zu Reverse Remodeling in der Lage war (Hocini et al., 2003).

In der hier durchgeführten Studie gab es einen Unterschied zwischen dem Outcome der Patienten mit Sick Sinus Syndrom mit passagerem oder mit permanentem Schrittmacher. Von 51 Patienten mit Sick Sinus Syndrom nach Ablation bekamen 21 nur vorübergehend und 30 einen permanenten Schrittmacher. Von den Patienten mit passagerem Schrittmacher nach Ablation wiesen nach 12 Monaten 9 von 21 (42,9%) ein Rezidiv auf, von den Patienten mit dauerhaftem Schrittmacher 22 von 30 (73,3%) ($p=0,042$). Patienten mit dauerhafter Schrittmacher-Implantation nach Ablation scheinen demnach ein schlechteres Langzeitergebnis zu haben, als Patienten, die lediglich mit einem passageren Schrittmacher stimuliert wurden.

Die Art der Stimulation mittels Schrittmacher steht in dieser Studie stellvertretend für die Ausprägung des Sick Sinus Syndroms: Passagere Stimulation bei sich erholendem Sinusknoten steht für das weniger ausgeprägte Sick Sinus Syndrom und dauerhafte Stimulation mittels permanentem Schrittmacher bei sich nicht erholendem Sinusknoten steht für ein stärker ausgeprägtes Sick Sinus Syndrom. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigten, dass der Langzeiterfolg der Ablation nach 12 Monaten schlechter zu sein scheint, je ausgeprägter das Sick Sinus Syndrom ausfiel.

Der Hintergrund dieses Ergebnisses könnte sich wie folgt erklären lassen:

Erholt sich der Sinusknoten nach Ablation und wird dadurch nur ein passagerer anstatt eines dauerhaften Schrittmachers implantiert, so scheint dies laut der hier durchgeführten Studie einen positiven Effekt auf das Langzeitergebnis der Patienten zu haben. Je mehr der Sinusknoten beschädigt ist, desto weniger wahrscheinlich ist es, dass er sich erholt, weshalb ein dauerhafter Schrittmacher implantiert werden muss, was scheinbar ein schlechteres Outcome nach 12 Monaten zur Folge hat. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Sick Sinus Syndrom und Vorhofflimmern: Bis zu 50% der Patienten mit Sick Sinus Syndrom entwickeln auch Vorhofflimmern (Lamas et al., 2000). Ein stark beschädigter Sinusknoten steht im Zusammenhang mit diffusen strukturellen und anatomischen Veränderungen im Vorhof (Chang & Li, 2022; Sanders, Morton, et al., 2004), die wiederum mit einem schlechten Ablationserfolg verknüpft sind und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, Vorhofflimmern bzw. ein Rezidiv dessen zu entwickeln (Amasyali et al., 2014; Monfredi & Boyett, 2015; Sanders, Morton, et al., 2004). Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist der Vorhof meist strukturell noch nicht so stark verändert, was vermuten lässt, dass sich dadurch auch der Sinusknoten wieder leichter erholen kann (z.B. durch Reverse Remodeling) (Hocini et al., 2003).

4.5 Beurteilung Sofortrezidiv und Outcome

Eine vorherige Studie am Deutschen Herzzentrum zeigt, dass die Rezidivhäufigkeit während des stationären Aufenthaltes von Patienten, die nach Ablation einen Schrittmacher bekamen, deutlich höher ist (90,0%), als von Patienten, die keinen Schrittmacher bekamen (24,0%) ($p < 0,0001$) (Semmler et al., 2019). Diese Beobachtung kann durch die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie bestätigt und erweitert werden: Die Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation hatten hier ebenfalls häufiger Rezidive im stationären Aufenthalt, als Patienten ohne Sick Sinus Syndrom (50,0% vs. 27,5%, $p = 0,011$), und wie unter 3.4.2 beschrieben, hatten Patienten mit Sick Sinus Syndrom nach Ablation signifikant einen besseren Langzeitablationserfolg nach 12 Monaten, wenn sie während des stationären Aufenthaltes kein Rezidiv aufwiesen (60,0% vs. 16,0%, $p = 0,003$). Anders formuliert hatten unter den Patienten mit Sick Sinus Syndrom diejenigen einen signifikant schlechteren Langzeitablationserfolg, die ein Sofortrezidiv auf Station entwickelten (84,0% vs. 40,0%, p -Wert 0,003). Daraus könnte geschlossen werden, dass ein Sofortrezidiv während des stationären Aufenthalts bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom mit deren Langzeitablationserfolg zusammenhängt. Dieser Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass, wie unter 4.2.2 beschrieben, Patienten mit Sick Sinus Syndrom durch atriale Veränderungen allgemein eine große Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern aufweisen (Chang & Li, 2022; Sanders, Morton, et al., 2004). Dies könnte sowohl das Sofortrezidiv auf Station, als auch das 12-Monats-Follow-up betreffen. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation (Patienten ohne Sick Sinus Syndrom eingeschlossen), wurde auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Rezidiv auf Station und Rezidiv nach 12 Monaten und denen ohne Rezidiv auf Station und mit Rezidiv nach 12 Monaten festgestellt (66,0% vs. 37,4%, $p = 0,001$). Aus diesem Ergebnis könnte abgeleitet werden, dass Patienten, die schon während ihres stationären Aufenthaltes ein Rezidiv der Rhythmusstörung aufweisen, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten langfristiger Rezidive haben. Weitere Studien stehen im Einklang mit diesem Ergebnis, dass ein Frührezidiv mit einem schlechteren Langzeitablationserfolg assoziiert ist (Amankwah et al., 2022; Calkins et al., 2018; Lellouche et al., 2008; Liang et al., 2015; Numminen et al., 2022; Onishi et al., 2021; Popa et al., 2022; von Olshausen et al., 2020).

Aufgrund der absolut gesehen kleinen Stichprobe kann auf Basis dieser Berechnungen keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Ein Trend ist jedoch sichtbar: Je ausgeprägter das Sick Sinus Syndrom (passagerer oder dauerhafter Schrittmacher), desto schlechter das

Langzeitergebnis nach 12 Monaten. Dieser Trend wird verstärkt, wenn Patienten zusätzlich ein Rezidiv auf Station aufweisen.

4.6 Beurteilung Anzahl an Nachablationen

In einer Metaanalyse der ESC werden im Mittel 1,37 Ablationsprozeduren bei Patienten mit persistierendem oder lang-anhaltendem persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt, was die Erfolgsrate von 43% (bei einer Ablationsprozedur) auf 69% erhöht (Clarnette et al., 2018). Ganesan beschreibt in einer Metaanalyse eine mittlere Anzahl von 1,51 Ablationsprozeduren (95%- Konfidenzintervall 1,31 bis 2,06) pro Patient (Ganesan et al., 2013). In der durchgeführten Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Nachablationen innerhalb des Follow-up-Jahres zwischen den Patientengruppen mit und ohne Sick Sinus Syndrom festgestellt werden. Der Mittelwert der Patienten mit Sick Sinus Syndrom lag bei $0,60 \pm 0,68$ Nachablationen, der Mittelwert der Kontrollgruppe bei $0,53 \pm 0,79$ ($p=0,566$).

4.7 Schlussfolgerungen aus Ergebnissen der Studie

Den Ergebnissen der Studie nach zu urteilen, hatten Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern scheinbar ein schlechteres Langzeitergebnis nach 12 Monaten als Patienten ohne demaskiertem Sick-Sinus-Syndrom, insbesondere, wenn sie im Verlauf des stationären Aufenthaltes ein Frührezidiv von Vorhofflimmern oder atypischem Vorhofflattern entwickelten oder aufgrund einer fortbestehenden Sinusknotendysfunktion postprozedural ein permanenter Schrittmacher implantiert werden musste. Dabei unterschieden sich die Anzahl der Reablationen sowie die Anzahl der Patienten mit Betablocker-Einnahme innerhalb des Follow-up-Jahres zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Schlussfolgernd sollten Patienten, die postprozedural ein Sick Sinus Syndrom entwickeln, im Verlauf über die erhöhte Rezidivrate aufgeklärt werden. Zudem scheint es anhand der Ergebnisse der hier durchgeführten Studie bei Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom umso wichtiger zu sein, sorgfältig einen individualisierten Therapieprozess mit den Patienten abzustimmen und gegebenenfalls weitere Ablationsprozeduren anzubieten.

Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation im Verlauf von weiteren Ablationen profitieren würden. Dies sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

4.8 Limitationen der Studie

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie des Deutschen Herzzentrums München. Daraus ergeben sich die Limitationen, die mit dem Erfassen retrospektiv dokumentierter Daten verbunden sind: Es konnte nur nach Daten gefahndet werden, die zum Zeitpunkt der Ablation erfasst wurden. Nicht erfasste Daten während der Ablation konnten im Nachhinein nicht mehr erhoben werden. Dies gilt auch für Daten außerhalb des Deutschen Herzzentrums, die beim Follow-up der Patienten eingeholt wurden. Wenn Patienten zu dem gewünschten Zeitpunkt (12 Monate nach Indexablation) keine Kontrolle beispielsweise mittels EKG wahrgenommen hatten, konnten diese Patienten nicht mehr in die Studie eingeschlossen werden. Weitere Kriterien für ein sog. „lost to follow-up“ waren das Versterben der Patienten innerhalb des Follow-up-Zeitraums, vergebliche Kontaktaufnahme oder Ablehnung der Befragung beziehungsweise der Teilnahme an der Studie.

Die Parameter, nach denen gematcht wurde sind objektiv, außer der Parameter für die Vorhofvernarbung bzw. niedrige Voltage. Dieser Parameter wurde vom Untersucher subjektiv während der Prozedur erfasst und es lagen keine entsprechenden objektiven Daten zur Auswertung vor.

Des Weiteren handelt es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv von 51 Patienten mit Sick Sinus Syndrom, was die Aussagekraft limitiert. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass diese Erkrankung wie bereits beschrieben vergleichsweise selten nach Ablation von persistierendem Vorhofflimmern auftritt (Semmler et al., 2019).

Das Patientenkollektiv der durchgeführten Studie bestand nur aus Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, weshalb anhand der Ergebnisse keinerlei Rückschlüsse auf Patienten mit anderen Formen von Vorhofflimmern oder Arrhythmien getroffen werden können.

Durch das Vorhandensein einer monozentrischen Studie können keinerlei Aussagen über Patientenkollektive an anderen Zentren außerhalb des Deutschen Herzzentrums München getroffen werden.

Für eine bessere Beurteilbarkeit bzw. eine Bestätigung der Ergebnisse der durchgeführten Studie würden sich weitere Studien anbieten, um ein größeres Patientenkollektiv zu erlangen und den Zeitraum der Beobachtung auf mehr als ein Jahr auszudehnen.

4.9 Beurteilung des Ziels der Arbeit

Das Ziel der Arbeit konnte erreicht werden. Dank der Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach einer Ablationsbehandlung von persistierendem Vorhofflimmern einen schlechteren Langzeiterfolg zu haben scheinen als Patienten ohne Sick Sinus Syndrom. Es bleibt abzuwarten, ob zukünftige Studien zu dem gleichen Ergebnis gelangen.

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. Aufgrund der Tatsache, dass sie vermehrt bei älteren Patienten auftritt und aufgrund des demographischen Wandels, handelt es sich um eine auch in Zukunft relevante Erkrankung. Die meisten Patienten leiden an Palpitationen, gefolgt von Brustschmerzen, Dyspnoe, Fatigue und verminderter körperlicher Belastbarkeit. Zudem besteht ein erheblich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle.

Eine Ablation stellt eine mögliche Behandlung der Rhythmusstörung dar. Hierbei werden transfemoral Katheter in den linken Herzvorhof platziert und mit Radiofrequenzenergie Orte mit arrhythmogenem Potential punktuell ablatiert.

Etwa 3 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern demaskieren postprozedural ein Sick Sinus Syndrom. Dabei handelt es sich um einen Oberbegriff für einen kranken Sinusknoten, was eine Reihe von Symptomen umfasst. Häufig manifestiert sich dies nach Ablation als Sinusbradykardie oder Sinusarrest, was einen vorübergehenden oder dauerhaften Schrittmacher nötig macht.

Mit der durchgeführten Studie soll der Langzeiterfolg der Ablationsbehandlung von persistierendem Vorhofflimmern bei Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus herausgefunden werden.

Mit einer monozentrischen, retrospektiven Analyse am Deutschen Herzzentrum München wurden Daten von insgesamt 2539 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erfasst und 51 Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom näher untersucht. Hierfür wurde anhand des Propensity Scores ein 2:1 Matching angewandt und 102 Patienten ohne Sick Sinus Syndrom als Kontrollgruppe festgelegt.

Ein Jahr nach der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern waren 20 von 51 (39,2%) Patienten mit postprozedural demaskiertem Sick Sinus Syndrom nach Ablation im Sinusrhythmus, wohingegen von der Kontrollgruppe ohne Sick Sinus Syndrom 61 von 102 (59,8%) einen Sinusrhythmus aufwiesen (Odds Ratio 0,43, 95%- Konfidenzintervall 0,22 bis 0,90, $p=0,017$). Somit scheint der Langzeiterfolg der Patienten mit demaskiertem Sick Sinus Syndrom schlechter zu sein, als von Patienten ohne Sick Sinus Syndrom. Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis könnte die gegenseitige Beeinflussung von Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom sein, die auf gemeinsamen Veränderungen im Vorhof auf elektrophysiologischer und anatomischer Ebene beruhen.

6 Summary

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in humans, which is most common in elderly patients. Regarding the demographic changes it is comprehensible that atrial fibrillation is and will be in the future a highly relevant disease. Most patients suffer from palpitations, chest pains, dyspnea, fatigue and have an increased risk for stroke.

A radiofrequency ablation procedure is a possible therapy where transfemoral catheters are being placed in the left atrium and places with arrhythmogenic potential are being ablated.

About three percent of patients with atrial fibrillation suffer from a concealed sinus node disease that can unmask after ablation. Sinus node disease includes various illnesses that can manifest in multiple ways, after ablation most commonly as sinus bradycardia or sinus arrest which makes cardiac pacing necessary.

In this study we tried to determine the long-term-outcome of those patients with a postprocedurally unmasked sinus node disease in comparison with patients without sinus node disease after ablation.

In a monocentric retrospective study at the German Heart Centre in Munich 2539 patients with atrial fibrillation were analysed and 51 patients with postprocedurally unmasked sinus node disease after ablation were identified. In a propensity-score matched case control study the outcome of 51 patients with postprocedurally unmasked sinus node disease was compared to 102 patients without postprocedurally unmasked sinus node disease.

One year after ablation 20 of 51 (39.2%) patients with postprocedurally unmasked sinus node disease were in sinus rhythm, whereas 61 of 102 (59.8%) patients without unmasked sinus node disease after ablation were in sinus rhythm. This makes a significant difference between the two groups (odds ratio 0.43, 95%- confidence interval 0.22 to 0.90, $p=0.017$). This concludes that the long-term outcome of patients with postprocedurally unmasked sinus node disease seems to be worse compared to patients without unmasked sinus node disease. A possible reason for this result might be the mutual changes in the atrium that happen on an anatomical and electrophysiological level and are present in both sinus node disease and atrial fibrillation and that could influence one another.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel eines Elektrokardiogramms mit Vorhofflimmern.....	2
Abbildung 2: Beispiel eines Elektrokardiogramms eines kranken Sinusknotens mit einer Sinusbradykardie und junktionalem Ersatzrhythmus von etwa 43 Schlägen pro Minute ...	10
Abbildung 3: Beispiel eines elektroanatomischen Maps eines linken Vorhofs während der Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln (links: anterior, rechts: posterior). Gelb umrandet sind die Areale, die im Sinne einer Pulmonalvenenisolation zirkumferentiell ablatiert wurden.....	17
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der Ableitungen der Katheter bei Isolation der rechten oberen Pulmonalvene. Rot umrandet sind beispielhaft elektrische Potentiale, die vor Erreichen der Pulmonalvenenisolation in der rechten oberen Pulmonalvene abgeleitet wurden. Grün umrandet sieht man nach Isolation der rechten Pulmonalvenen das Ausbleiben von elektrischen Potentialen in der rechten oberen Pulmonalvene.....	18
Abbildung 5: Beispiel einer elektroanatomischen Abbildung eines linken Vorhofs während der Ablationsprozedur aus verschiedenen Blickwinkeln. Gelb umrandet sind die Areale, die aufgrund von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen ablatiert wurden (orangene dickere Punkte). Die kleinen gelben Punkte sind die Markierungen der CFAE-Areale, die am Anfang der Ablation angefertigt wurden.....	19
Abbildung 6: Beispiel eines permanenten Schrittmachers mit zwei angeschlossenen Sonden zur Vorhof- und Ventrikel-Stimulation	21
Abbildung 7: Beispiel einer Röntgenaufnahme eines Zweikammer-Schrittmachers in 2 Ebenen (links posterior-anterior, rechts lateral)	22
Abbildung 8: Beispiel eines Elektrokardiogramms mit atrialer Stimulation durch einen Schrittmacher	22
Abbildung 9: Vergleich Outcome 12 Monate nach Ablation zwischen Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS	29
Abbildung 10: Anteile der Patienten mit passagerem, mit permanentem und mit erst passagerem und dann permanentem Schrittmacher nach Ablation	30

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS.....	27
Tabelle 2: Vergleich der Einnahme von Betablockern nach 12 Monaten.....	28
Tabelle 3: Vergleich der prozeduralen Daten der Indexablation zwischen Patienten mit Sick Sinus Syndrom (SSS) und ohne SSS	29
Tabelle 4: Vergleich zwischen Rezidiv auf Station und Langzeitablationserfolg zwischen den Gruppen	32

9 Literaturverzeichnis

- Adán, V., & Crown, L. A. (2003). Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician*, 67(8), 1725-1732. Retrieved from <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0415/p1725.html>
- Akoum, N., McGann, C., Vergara, G., Badger, T., Ranjan, R., Mahnkopf, C., . . . Marrouche, N. (2012). Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23(1), 44-50. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02140.x
- 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
- Alonso, A., Krijthe, B. P., Aspelund, T., Stepas, K. A., Pencina, M. J., Moser, C. B., . . . Benjamin, E. J. (2013). Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*, 2(2), e000102. doi:10.1161/jaha.112.000102
- Amankwah, N. A., Pothineni, N. V. K., Guandalini, G., Santangeli, P., Schaller, R., Supple, G. E., . . . Frankel, D. S. (2022). Impact of atrial fibrillation recurrences during the blanking period following catheter ablation on long-term arrhythmia-free survival: a prospective study with continuous monitoring. *J Interv Card Electrophysiol*, 65(2), 519-525. doi:10.1007/s10840-022-01291-0
- Amasyali, B., Kilic, A., & Kilit, C. (2014). Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: which one dominates? *Int J Cardiol*, 175(2), 379-380. doi:10.1016/j.ijcard.2014.05.043
- 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

- Betts, T. R. (2008). Atrioventricular junction ablation and pacemaker implant for atrial fibrillation: still a valid treatment in appropriately selected patients. *Europace*, *10*(4), 425-432. doi:10.1093/europace/eun063
- Björck, 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
- Borggrefe, M., Hindricks, G., Haverkamp, W., & Breithardt, G. (1990). Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol*, *13*(2), 127-131. doi:10.1002/clc.4960130212
- Cai, L., Yin, Y., Ling, Z., Su, L., Liu, Z., Wu, J., . . . Zrenner, B. (2013). Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol*, *164*(1), 82-87. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.094
- Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y. H., Saad, E. B., Aguinaga, L., . . . Yamane, T. (2018). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, *20*(1), e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., . . . Rutten, F. H. (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
- Chang, W., & Li, G. (2022). Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. *Herz*, *47*(3), 244-250. doi:10.1007/s00059-021-05046-x
- Chen, Y. C., Lu, Y. Y., Cheng, C. C., Lin, Y. K., Chen, S. A., & Chen, Y. J. (2014). Sinoatrial node electrical activity modulates pulmonary vein arrhythmogenesis. *Int J Cardiol*, *173*(3), 447-452. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.009
- Chen, Z. S., Tan, H. W., Song, H. M., Xu, W. J., & Liu, X. B. (2021). Impact of corrected sinus node recovery time in predicting recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Int Med Res*, *49*(5), 3000605211010103. doi:10.1177/03000605211010103

- Choi, E. K., Lee, W., & Oh, S. (2013). Reversible sinus node dysfunction after multiple ablations along the course of sinus nodal artery in patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, *15*(10), 1388. doi:10.1093/europace/eut030
- Chugh, A., Makkar, A., Yen Ho, S., Yokokawa, M., Sundaram, B., Pelosi, F., . . . Morady, F. (2013). Manifestations of coronary arterial injury during catheter ablation of atrial fibrillation and related arrhythmias. *Heart Rhythm*, *10*(11), 1638-1645. doi:10.1016/j.hrthm.2013.09.001
- Clarnette, J. A., Brooks, A. G., Mahajan, R., Elliott, A. D., Twomey, D. J., Pathak, R. K., . . . Sanders, P. (2018). Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, *20*(Fi_3), f366-f376. doi:10.1093/europace/eux297
- 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. doi:10.1016/s1043-0679(00)70011-6
- Cox, J. L., Boineau, J. P., & Schuessler, R. B. (1991). *A Review of Surgery for Atrial Fibrillation*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
- Deisenhofer, I. (2014). [Catheter ablation of persistent atrial fibrillation : Current state]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, *25*(4), 220-225. doi:10.1007/s00399-014-0338-2
- Deisenhofer, I. (2018). Mapping of atrial fibrillation: strategies to understand an enigmatic arrhythmia. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, *29*(3), 307-314. doi:10.1007/s00399-018-0586-7
- 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

- 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. doi:10.1161/01.cir.94.11.2953
- Ferrer, M. I. (1968). The sick sinus syndrome in atrial disease. *Jama*, *206*(3), 645-646. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/341374>
- Foerschner, L., Harfoush, N., Thoma, M., Spitzbauer, L., Popa, M., Bourier, F., . . . Kottmaier, M. (2022). Deep sedation with propofol in patients undergoing left atrial ablation procedures-Is it safe? *Heart Rhythm O2*, *3*(3), 288-294. doi:10.1016/j.hroo.2022.02.011
- Fujino, T., Yuzawa, H., Kinoshita, T., Koike, H., Shinohara, M., Akitsu, K., . . . Ikeda, T. (2020). Clinical Factors Associated with a Successful Catheter Ablation Outcome in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Int Heart J*, *61*(1), 21-28. doi:10.1536/ihj.19-226
- Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. L., . . . Torbicki, A. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*, *38*(4), 1231-1266. doi:10.1016/s0735-1097(01)01587-x
- Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W., & Radford, M. J. (2001). Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*, *285*(22), 2864-2870. doi:10.1001/jama.285.22.2864
- Ganesan, A. N., Shipp, N. J., Brooks, A. G., Kuklik, P., Lau, D. H., Lim, H. S., . . . Sanders, P. (2013). Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, *2*(2), e004549. doi:10.1161/jaha.112.004549

- Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., . . . Witte, K. K. (2022). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*, *24*(1), 71-164. doi:10.1093/europace/euab232
- 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. doi:10.1001/jama.285.18.2370
- Goldman, M. E., Pearce, L. A., Hart, R. G., Zabalgoitia, M., Asinger, R. W., Safford, R., & Halperin, J. L. (1999). Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*, *12*(12), 1080-1087. doi:10.1016/s0894-7317(99)70105-7
- Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Van den Berg, M. P., Van Sonderen, E., Alings, A. M., Tijssen, J. G., . . . Van Gelder, I. C. (2011). The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*, *58*(17), 1795-1803. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.055
- Hai, J. J., Mulpuru, S. K., Williamson, E. E., Foley, T. A., & Brady, P. A. (2014). Sinus nodal dysfunction after left atrial flutter ablation: a preventable complication. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *7*(2), 360-361. doi:10.1161/circep.113.001169
- 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
- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Arentz, T., Kalusche, D., Takahashi, A., . . . Clémenty, J. (2000). Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *11*(1), 2-10. doi:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00727.x

- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., . . . Clémenty, 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
- Hayashi, K., Fukunaga, M., Yamaji, K., An, Y., Nagashima, M., Hiroshima, K., . . . Goya, M. (2016). Impact of Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Sick Sinus Syndrome - Important Role of Non-Pulmonary Vein Foci. *Circ J*, 80(4), 887-894. doi:10.1253/circj.CJ-15-1384
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., . . . Watkins, C. L. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42(5), 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Ho, D., Imai, K., King, G., & Stuart, E. A. (2011). MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software*, 42(8), 1 - 28. doi:10.18637/jss.v042.i08
- Hocini, M., Sanders, P., Deisenhofer, I., Jais, P., Hsu, L. F., Scavee, C., . . . Haïssaguerre, 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
- Holmes, D. R., Reddy, V. Y., Turi, Z. G., Doshi, S. K., Sievert, H., Buchbinder, M., . . . Sick, P. (2009). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 374(9689), 534-542. doi:10.1016/s0140-6736(09)61343-x
- Hudson, R. E. (1960). The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J*, 22(2), 153-167. doi:10.1136/hrt.22.2.153

- Hwang, T. H., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Joung, B., . . . Pak, H. N. (2020). Permanent Pacemaker Implantations after Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Underlying Sinus Node Dysfunction. *Korean Circ J*, *50*(4), 346-357. doi:10.4070/kcj.2019.0268
- Jabbour, F., & Kanmanthareddy, A. (2022). Sinus Node Dysfunction. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Jaïs, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., . . . Haïssaguerre, 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
- Jaïs, P., Hocini, M., O'Neill, M. D., Klein, G. J., Knecht, S., Sheihiro, M., . . . Haïssaguerre, 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. doi:10.1002/ar.1091410205
- 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
- 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., 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
- Konings, K. T., Smeets, J. L., Penn, O. C., Wellens, H. J., & Allessie, M. A. (1997). Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, *95*(5), 1231-1241. doi:10.1161/01.cir.95.5.1231
- Koruth, J. S., Kuroki, K., Iwasawa, J., Viswanathan, R., Brose, R., Buck, E. D., . . . Reddy, V. Y. (2020). Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation. *Europace*, *22*(3), 434-439. doi:10.1093/europace/euz341
- Kottmaier, M., Popa, M., Bourier, F., Reents, T., Cifuentes, J., Semmler, V., . . . Deisenhofer, I. (2020). Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, *22*(3), 388-393. doi:10.1093/europace/euz342
- 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/eht280
- Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., . . . Varosy, P. D. (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, *140*(8), e382-e482. doi:10.1161/cir.0000000000000628
- Lamas, G. A., Lee, K., Sweeney, M., Leon, A., Yee, R., Ellenbogen, K., . . . Goldman, L. (2000). The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale,

- and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J*, 140(4), 541-551. doi:10.1067/mhj.2000.109652
- Lellouche, N., Jaïs, P., Nault, I., Wright, M., Bevilacqua, M., Knecht, S., . . . Haïssaguerre, M. (2008). Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(6), 599-605. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01188.x
- Lévy, 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. doi:10.1161/01.cir.99.23.3028
- Lewalter, T., Dobeanu, D., Proclemer, A., Marinskis, G., Pison, L., & Blomström-Lundqvist, C. (2012). Atrial fibrillation ablation techniques. *Europace*, 14(10), 1515-1517. doi:10.1093/europace/eus320
- Li, J., Gao, M., Zhang, M., Liu, D., Li, Z., Du, J., & Hou, Y. (2020). Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*, 31(3), 153-158. doi:10.5830/cvja-2019-064
- Liang, J. J., Elafros, M. A., Chik, W. W., Santangeli, P., Zado, E. S., Frankel, D. S., . . . Dixit, S. (2015). Early recurrence of atrial arrhythmias following pulmonary vein antral isolation: Timing and frequency of early recurrences predicts long-term ablation success. *Heart Rhythm*, 12(12), 2461-2468. doi:10.1016/j.hrthm.2015.07.015
- Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137(2), 263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
- Lown, B., Perlroth, M. G., Kaidbey, S., Abe, T., & Harken, D. E. (1963). "Cardioversion" of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Engl J Med*, 269, 325-331. doi:10.1056/nejm196308152690701

- Markewitz, A. (2021). [Annual report 2019 of the German pacemaker and defibrillator registry-part 1: cardiac pacemakers : Working group on cardiac pacemakers and cardioverter-defibrillators at IQTIG-Institute for Quality Assurance and Transparency in Healthcare]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 32(4), 510-523. doi:10.1007/s00399-021-00796-x
- Masuda, M., Fujita, M., Iida, O., Okamoto, S., Ishihara, T., Nanto, K., . . . Mano, T. (2018). Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 257, 97-101. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.089
- Monfredi, O., & Boyett, M. R. (2015). Sick sinus syndrome and atrial fibrillation in older persons - A view from the sinoatrial nodal myocyte. *J Mol Cell Cardiol*, 83, 88-100. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.02.003
- 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
- Numminen, A., Penttila, T., Arola, O., Inkovaara, J., Oksala, N., Makynen, H., & Hernesniemi, J. (2022). Treatment success and its predictors as well as the complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 63(2), 357-367. doi:10.1007/s10840-021-01011-0
- O'Neill, M. D., Jaïs, P., Takahashi, Y., Jönsson, A., Sacher, F., Hocini, M., . . . Haïssaguerre, 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
- Onishi, N., Kaitani, K., Nakagawa, Y., Inoue, K., Kobori, A., Nakazawa, Y., . . . Investigators, E.-A. (2021). The association between late-phase early recurrence within the blanking period after atrial fibrillation catheter ablation and long-term recurrence: Insights from a large-scale multicenter study. *International Journal of Cardiology*, 341, 39-45. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.053

- Oppenheimer, B. S., & Oppenheimer, A. (1912). NERVE FIBRILS IN THE SINO-AURICULAR NODE. *J Exp Med*, *16*(5), 613-619. doi:10.1084/jem.16.5.613
- 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. doi:10.1161/01.cir.102.21.2619
- Park, J., Shim, J., Uhm, J. S., Joung, B., Lee, M. H., & Pak, H. N. (2013). Post-shock sinus node recovery time is an independent predictor of recurrence after catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, *168*(3), 1937-1942. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.095
- Popa, M. A., Kottmaier, M., Risse, E., Telishevskia, M., Lengauer, S., Wimbauer, K., . . . Bourier, F. (2022). Early arrhythmia recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation: is it predictive for late recurrence? *Clin Res Cardiol*, *111*(1), 85-95. doi:10.1007/s00392-021-01934-8
- Sanders, P., Jaïs, P., Hocini, M., Hsu, L. F., Scavée, C., Sacher, F., . . . Haïssaguerre, 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
- Santangeli, P., Zado, E. S., Hutchinson, M. D., Riley, M. P., Lin, D., Frankel, D. S., . . . Marchlinski, F. E. (2016). Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *13*(2), 374-382. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.023
- Schreiber, D., Rostock, T., Fröhlich, M., Sultan, A., Servatius, H., Hoffmann, B. A., . . . Steven, D. (2015). Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation

- using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8(2), 308-317. doi:10.1161/circep.114.001672
- Seldinger, S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*, 39(5), 368-376. doi:10.3109/00016925309136722
- Semmler, V., von Krogh, F., Haller, B., Reents, T., Bourier, F., Telishevska, M., . . . Deisenhofer, I. (2019). The incidence, indications and predictors of acute pacemaker implantation after ablation of persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 108(6), 651-659. doi:10.1007/s00392-018-1393-1
- 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. doi:10.1016/s0008-6363(03)00350-x
- 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
- Sotomi, Y., Inoue, K., Ito, N., Kimura, R., Toyoshima, Y., Masuda, M., . . . Fujii, K. (2013). Incidence and risk factors for very late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*, 15(11), 1581-1586. doi:10.1093/europace/eut076
- 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. doi:10.1016/s0002-9343(02)01236-6
- 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. doi:10.1136/hrt.2002.008748
- Tzeis, S., Luik, A., Jilek, C., Schmitt, C., Estner, H. L., Wu, J., . . . Deisenhofer, I. (2010). The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21(6), 665-670. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01681.x

- Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G., Alings, A. M., . . . Van den Berg, M. P. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, *362*(15), 1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
- von Krogh, F. (2022). *Herzschrittmacherimplantation nach Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern*. Technische Universität München, Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20220720-1609334-1-8>
- von Olshausen, G., Uijl, A., Jensen-Urstad, M., Schwieler, J., Drca, N., Bastani, H., . . . Braunschweig, F. (2020). Early recurrences of atrial tachyarrhythmias post pulmonary vein isolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *31*(3), 674-681. doi:10.1111/jce.14368
- Watanabe, K., Nagata, Y., Nitta, G., Okata, S., Nagase, M., Miyazaki, R., . . . Sasano, T. (2021). Impact of the sinus node recovery time after termination of atrial fibrillation during catheter ablation on clinical outcomes in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One*, *16*(11), e0259750. doi:10.1371/journal.pone.0259750
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, *22*(8), 983-988. doi:10.1161/01.str.22.8.983
- Wu, C., Xu, Q., Shi, R., & Zhang, G. (2019). [Risk factors for atrial fibrillation recurrence after catheter ablation]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, *44*(10), 1196-1202. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.190326
- 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
- Yamaguchi, N., Okumura, Y., Watanabe, I., Nagashima, K., Takahashi, K., Iso, K., . . . Tosaka, T. (2018). Impact of Sinus Node Recovery Time after Long-Standing Atrial Fibrillation

Termination on the Long-Term Outcome of Catheter Ablation. *Int Heart J*, 59(3), 497-502. doi:10.1536/ihj.17-097

Zhao, J., Liu, T., & Li, G. (2014). Relationship between two arrhythmias: sinus node dysfunction and atrial fibrillation. *Arch Med Res*, 45(4), 351-355. doi:10.1016/j.arcmed.2014.04.005

10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Professor Isabel Deisenhofer, bedanken, die mir das spannende Thema ermöglicht und mich jederzeit unterstützt hat. Ohne sie wäre diese Promotion nicht möglich gewesen und ich freue mich sehr, dass ich diese Erfahrung im wissenschaftlichen Arbeiten unter ihrer Betreuung am Deutschen Herzzentrum sammeln durfte.

Besonderer Dank gilt meiner Mentorin Frau Dr. Verena Kantenwein, die allzeit ein offenes Ohr für mich und unerschöpfliche Geduld mit mir hatte. Ihre Anleitungen, Lob und Kritik haben mich durch diese Dissertation geleitet und ich habe viel von ihr lernen können; sowohl wissenschaftlich, als auch persönlich.

Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Professor Christof Kolb bedanken, der mich auf dem EHRA-Kongress unterstützt hat, den ich bei Schrittmacher-Implantationen begleiten und dem ich all meine Fragen stellen durfte. Danken möchte ich auch dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Herrn Professor Heribert Schunkert.

Zudem möchte ich mich bei Sabine Brandhorst bedanken, die mir immer einen Arbeitsplatz im Herzzentrum ermöglicht hat und mich bei vielen Aufgaben in der Klinik unterstützt hat.

Danke auch an Herrn Dr. Bernhard Haller, der die statistische Auswertung dieser Arbeit betreut hat und sich extra Zeit für mich und meine Fragen genommen hat.

Ebenso ein großes Dankeschön an das gesamte Team der elektrophysiologischen Abteilung, dem Team des Implantations-OPs und allen Ärztinnen und Ärzten, die mir auf Station geholfen haben.

Zuletzt möchte ich mich auch herzlich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und meinen Freunden bedanken, die mir allzeit während des Studiums und der Promotion zur Seite standen und mich immer unterstützt haben.