

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

I. Medizinische Klinik

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

***Linear anatomisch versus punktuell elektrophysiologisch
orientierte Substratablation zur Behandlung von Patienten
mit persistierendem Vorhofflimmern***

Roman Biegler

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

Vorsitzender:

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. I. V. Deisenhofer

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 07.02.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2013 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	7
1.2	DEFINITION UND KLASSIFIKATION	8
1.3	KLINISCHE BEDEUTUNG	10
1.4	PATHOPHYSIOLOGIE	11
1.4.1	Das arrhythmiefördernde Substrat	11
1.4.2	Fokale Triggermechanismen	14
1.5	PHARMAKOLOGISCHE UND CHIRURGISCHE THERAPIE	16
1.5.1	Pharmakologische Therapie	16
1.5.2	Chirurgische Therapie	18
1.6	KATHETERABLATION	19
1.6.1	Fokale Triggerablation	20
1.6.2	Segmentale PV-Ablation	21
1.6.3	Lineare PV-Ablation	21
1.6.4	Lineare PV-Isolation	22
1.6.5	Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme	22
1.6.6	Komplikationen der Katheterablation	23
1.7	RATIONALE DER STUDIE	24
2	MATERIAL UND METHODIK	25
2.1	STUDIENZIEL	25
2.2	STUDIENCHARAKTERISTIK	25
2.3	STUDIENDESIGN	25
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3.2	Randomisierung der Patienten in 2 Gruppen	26
2.3.3	Studienendpunkte	27
2.3.4	Fallzahlkalkulation	27
2.4	STUDIENABLAUF	28
2.4.1	Voruntersuchungen (<i>Voraussetzung vor EPU/Ablation</i>)	28
2.4.2	Ablationsverfahren allgemein	29
2.4.3	Linear anatomisch orientierte Ablation (Gruppe 1)	31
2.4.4	Punktuell elektrophysiologisch orientierte Ablation (Gruppe 2)	33

2.4.5	Nachbehandlung	36
2.4.6	Follow-Up-Untersuchungen.....	37
2.5	DATENVERARBEITUNG	38
2.5.1	Datenerfassung / Datenauswertung	38
2.5.2	Angewandte statistische Verfahren.....	39
3	ERGEBNISSE	40
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	40
3.1.1	VHF-Anamnese	40
3.1.2	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen.....	43
3.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	43
3.1.4	Schilddrüsenerkrankungen.....	44
3.1.5	Rhythmusdokumentation mittels Elektrokardiogramm.....	45
3.1.6	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	45
3.2	ABLATIONSVERFAHREN.....	46
3.2.1	Zugang zum linken Vorhof.....	46
3.2.2	Zirkumferentielle PV Isolation mit zusätzlichen linearen Läsionen (Gruppe 1)	46
3.2.3	Punktuelle Substratablation mit segmentaler PV-Isolation (Gruppe 2).....	47
3.2.4	Technische Daten der Ablationsprozedur	47
3.3	FOLLOW-UP	50
3.3.1	Frührezidive	50
3.3.2	Follow-Up nach einem Monat	50
3.3.3	Follow-Up nach drei Monaten	51
3.3.4	Follow-Up nach sechs Monaten	52
3.3.5	Elektrische Kardioversion im 6-Monate-Follow-Up-Zeitraum	53
3.3.6	Follow-Up nach zwölf Monaten.....	53
3.4	PRIMÄRER ENDPUNKT	55
3.5	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	55
3.6	DIE SICHERHEIT DES VERFAHRENS.....	57
3.7	DIE VERBESSERUNG DER LEBENSQUALITÄT	58
3.8	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	59
4	DISKUSSION	60

4.1	EINFÜHRUNG	60
4.2	AKTUELLER STAND DER KATHETERABLATION BEI PERSISTIERENDEM VHF	61
4.3	FORSCHUNGSERGEBNISSE.....	65
4.3.1	Zirkumferentielles Ablationsverfahren mit linearen Läsionen	66
4.3.2	Ablation Complex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE)	67
4.3.3	Rezidivart und Ausmaß der Substratmodifikation.....	67
4.3.4	Limitationen der Studie.....	68
4.3.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	69
5	ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT).....	70
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	71
7	ANHANG	81
7.1	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	81
8	LEBENS LAUF	82
9	DANKSAGUNG	83

Abkürzungsverzeichnis:

ACS	<i>acute coronary syndrome</i>	Akutes Koronarsyndrom
ACT	<i>activated clotting time</i>	
AVNRT	<i>atrioventricular nodal reentrant tachycardia</i>	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
BMI	<i>body mass index</i>	
bpm	<i>beats per minute</i>	
CFAE	<i>complex fractionated atrial electrogram</i>	Complex Fraktionierte Atriale Elektrogramme
CHA₂DS₂-VASc	<i>cardiac failure, hypertension, age >75 (x2), diabetes, stroke (x2), vascular disease, age (65-74) sex category (female)</i>	
CHADS₂	<i>cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (x2)</i>	
CS	<i>coronary sinus</i>	Koronarsinus
CT		Computertomographie
eCV		elektrische Cardioversion
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>	
EPU		Elektrophysiologische Untersuchung
INR	<i>international normalized ratio</i>	
KHK		Koronare Herzkrankheit
LA	<i>left atrium</i>	linker Vorhof
LAA	<i>left atrial appendage</i>	linkes Herzohr
LIPV	<i>left inferior pulmonary vein</i>	linke untere Pulmonalvene
LSPV	<i>left superior pulmonary vein</i>	linke obere Pulmonalvene
LVEDD		linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV-EF		linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ-EKG		Langzeit-Elektrokardiogramm
MI		Mitralinsuffizienz
NOAK		Neuere Antikoagulanzen
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	
OAK		orale Antikoagulation
PV		Pulmonalvene
RA	<i>right atrium</i>	rechter Vorhof
RF		Radiofrequenz
RIPV	<i>right inferior pulmonary vein</i>	rechte untere Pulmonalvene
RSVP	<i>right superior pulmonary vein</i>	rechte obere Pulmonalvene
SR		Sinusrhythmus
TEE		transösophageale Echokardiographie
TIA		transitorische ischämische Attacke
TSH		Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE		transthorakale Echokardiographie
VES		ventrikuläre Extrasystole
(a)VFL		(atypisches) Vorhofflattern
VHF		Vorhofflimmern
WPW		Wolff-Parkinson-White-Syndrom

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Vorhofflimmern (*VHF*) stellt im klinischen Alltag die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens dar und ist durch eine hohe Mortalität sowie Morbidität gekennzeichnet^{12;18;20;22;24;45;74}. Durch stationäre sowie ambulante Betreuung, medikamentöse Therapie und Ausfall von Arbeitskraft stellt Vorhofflimmern im öffentlichen Gesundheitssystem ein erhebliches gesundheitsökonomisches Problem dar^{85;143}.

Die Prävalenz der allgemeinen Bevölkerung unter 60 Jahren wird derzeit auf 0,5-1% geschätzt, mit dem Alter jedoch steigt diese exponentiell an und beträgt bei 80-90-Jährigen über 10%. Das mediane Alter von Patienten mit Vorhofflimmern beträgt etwa 75 Jahre, 70% sind zwischen 65 und 85 Jahre alt⁴⁵.

Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten von Vorhofflimmern betrug in der Population der Framingham-Studie⁸⁸, für Patienten im Alter von 40 Jahren, 26% für Männer und 23% für Frauen. Die Inzidenz beträgt im Alter zwischen 30 und 39 Jahren 0,2% / Jahr und zwischen 80 und 89 Jahren 2,3% / Jahr⁷⁵.

Vorhofflimmern wird bedingt durch strukturelle Myokardveränderungen oder extra-kardiale Einflüsse. Die am häufigsten mit VHF assoziierten Erkrankungen stellen die essentielle arterielle Hypertonie, die Koronare Herzerkrankung (*KHK*), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Klappenerkrankungen dar¹⁵⁸. Das Langzeitrisiko für zerebrovaskuläre Insulte und Herzinsuffizienz ist bei Patienten mit VHF ebenso erhöht wie die Sterblichkeit^{77;82;142}.

Aus diesem Grund steigt die Bedeutung des Vorhofflimmerns korrelierend zur kontinuierlich steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung, zumal im hohen Lebensalter auch andere, zum Vorhofflimmern prädisponierende Erkrankungen (*siehe Abb. 1*), eine ungleich höhere Prävalenz aufweisen. Mit der steigenden Lebenserwartung und der erhöhten Prävalenz prädisponierender Erkrankungen steigt somit auch die Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern und seiner kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen⁵⁹.

Um die Folgen für die Betroffenen und die Kosten für die Allgemeinheit in Grenzen zu halten ist eine frühzeitige, adäquate Therapie des Vorhofflimmerns und die Prävention von Folgeerkrankungen von entscheidender Bedeutung¹³⁸.

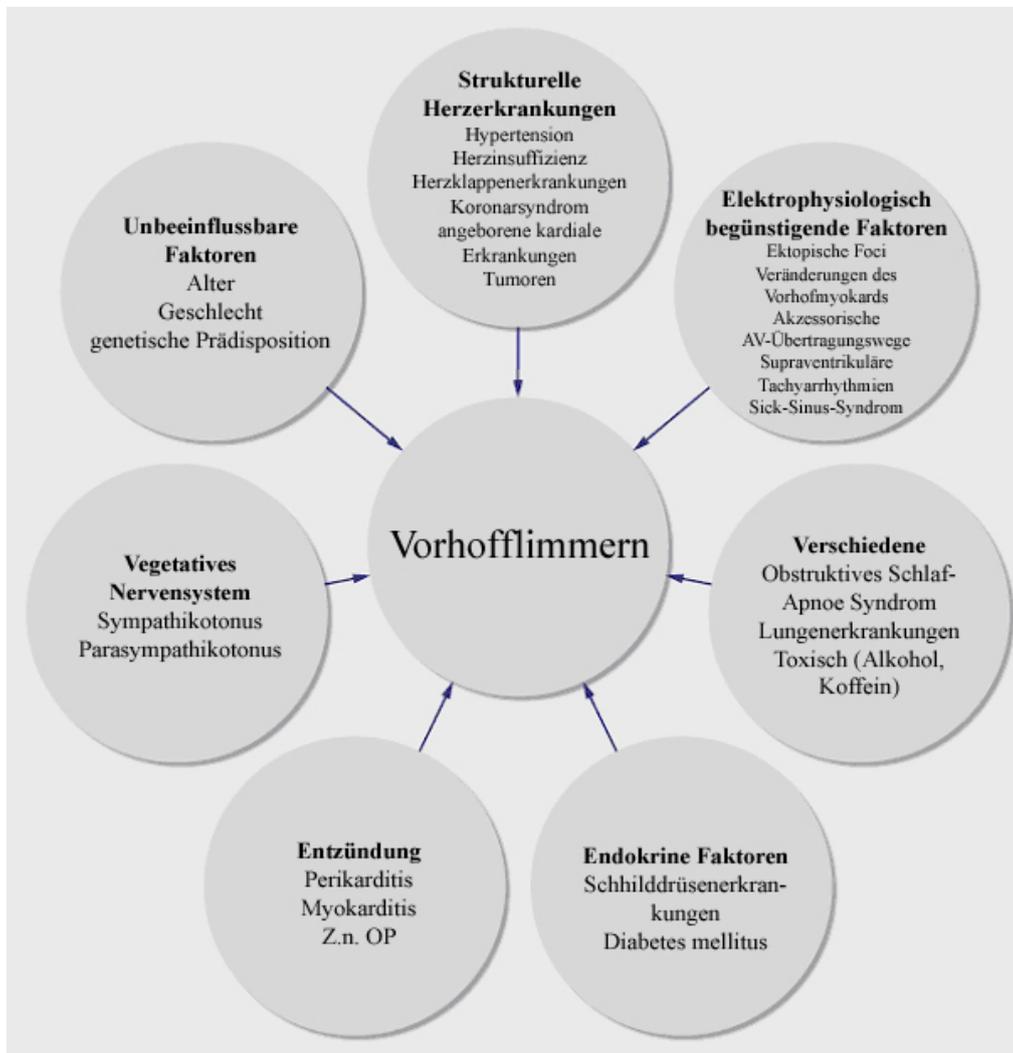


Abbildung 1: Kardiovaskuläre und sonstige VHF-assoziierte Faktoren ⁸⁹

1.2 Definition und Klassifikation

Vorhofflimmern gehört in die Gruppe der supraventrikulären Tachyarrhythmien. Es zeichnet sich durch chaotische und unkoordinierte kreisende Erregungen in den Atrien des Herzens aus. Im Oberflächen-EKG zeigt sich Vorhofflimmern anhand von hochfrequenten Flimmerwellen, unregelmäßig in Form, Amplitude und Frequenz. Anstelle von regelmäßigen P-Wellen zeichnet das EKG eine undulierende Grundlinie mit einer Flimmerfrequenz von 400 bis 600 Schlägen pro Minute auf. Abhängig von den elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens, des vegetativen Nervensystems, dem Vorhandensein von akzessorischen Leitungsbahnen und der Interaktion durch Arzneimittel resultiert eine unregelmäßige Überleitung der elektrischen Impulse auf die Herzkammern. Als Folge davon entsteht eine absolute Arrhythmie, welche sich elektrokardiographisch durch unregelmäßige R-R-Abstände erfassen lässt ^{45;100}.

Gemäß der aktuellen Richtlinien der HRS/EHRA/ECAS (*Heart Rhythm Society / European Heart Rhythm Association / European Cardiac Arrhythmia Society*) von 2012, der ESC

(*European Society of Cardiology*) von 2010/12 basierend auf den Richtlinien der ACC/AHA/ESC (*American College of Cardiology / American Heart Association*) von 2006 unterscheidet man zunächst zwischen erstmalig diagnostiziertem und rezidivierendem VHF. Rezidivierendes oder anhaltendes Vorhofflimmern wird in vier Gruppen eingeteilt^{20;22;24;45}.

1. **Paroxysmales Vorhofflimmern:** Wenn die Episode innerhalb der ersten sieben Tage (*in der Regel <48 Std.*) spontan terminiert.
2. **Persistierendes Vorhofflimmern:** Wenn die Episode länger als sieben Tage dauert und/oder mittels elektrischer bzw. medikamentöser Kardioversion terminiert werden muss.
3. **Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern:** Wenn die Rhythmusstörung beim Start der Rhythmuskontrolle über ein Jahr andauert.
4. **Permanentes Vorhofflimmern:** Wenn die Rhythmusstörung weder medikamentös noch elektrisch konvertierbar ist, bzw. eine Kardioversion als nicht erfolgsversprechend erscheint.

Definitionsgemäß wird ab einer Dauer von 30 Sekunden von Vorhofflimmern gesprochen. In Europa befinden sich rund 28% der Vorhofflimmerpatienten in der paroxysmalen, 22% in der persistierenden und 29% in der permanenten Form¹⁰³.

Sekundäre Formen des Vorhofflimmerns, verursacht durch Erkrankungen wie z.B. den Myokardinfarkt, Peri- oder Myokarditis, Hyperthyreose etc. werden gesondert behandelt, weil in der Regel nach einer adäquaten Therapie des ursächlichen Leidens das VHF terminiert⁴⁵.

Das sogenannte idiopathische Vorhofflimmern oder auch „*lone atrial fibrillation*“ bezieht sich auf Personengruppen unter 60 Jahren ohne klinischen oder echokardiographischen Nachweis einer kardiopulmonalen Erkrankung sowie Bluthochdruck. Diese Patienten haben eine deutlich bessere Prognose⁸¹. In einer 30 Jahre Follow-Up-Studie zeigten sich, im Vergleich zu gesunden Probanden, ähnliche Überlebensraten sowie Inzidenzen für zerebrovaskuläre und thrombembolische Ereignisse⁶⁶. Die Progression und Komplikationen des Vorhofflimmerns werden wesentlich von den Komorbiditäten beeinflusst. Entwickeln sich im fortgeschrittenen Alter Hypertonie oder kardiomorphologische Begleiterkrankungen, steigt das Risiko für thrombembolische Komplikationen und damit auch die Mortalität an⁴⁵.

1.3 Klinische Bedeutung

Vorhofflimmern kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich reduzieren¹⁴⁷. Man geht jedoch davon aus, dass ein bedeutender Anteil der Vorhofflimmerepisoden auch bei symptomatischen Patienten asymptomatisch verläuft^{43;115;137}.

Das Vorhofflimmern verkürzt die atriale Systole, woraufhin es zu einem Verlust der atrioventrikulären Synchronisation und somit zu einer inadäquaten Füllung des Ventrikels kommt. Dies führt zu einer Verminderung des Schlagvolumens um bis zu 15%, abhängig von bestehenden kardialen Vorerkrankungen und der Güte der Ventrikelfunktion kommt es zu hämodynamisch wirksamen kardiopulmonalen Funktionsstörungen¹⁵¹. Die Patienten klagen über Symptome wie Dyspnoe, verringerte Belastbarkeit sowie starke Angst- und Schwindelgefühle, bis hin zu präsynkopalen Zuständen. Aufgrund der unregelmäßigen, meist schnelleren Überleitung verspüren die Betroffenen Herzrasen, Palpitationen sowie ein thorakales Engegefühl, bedingt durch den erhöhten koronaren Sauerstoffverbrauch⁷³. Angelehnt an die NYHA-Klassifikation für Symptome bei Herzinsuffizienz soll der nach der European Heart Rhythm Association benannte „EHRA-Score“ in einem einfachen Schema die Beschwerden kategorisieren, die durch Vorhofflimmern verursacht werden (siehe Tabelle 1)²².

Tabelle 1:EHRA-Score zur Klassifizierung von Symptomen bei Vorhofflimmern

	Schwere der Symptome	Definition
EHRA I	„Keine Beschwerden“	
EHRA II	„Milde Beschwerden“	Die normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst
EHRA III	„Schwere Beschwerden“	Die Alltagstätigkeit ist beeinträchtigt
EHRA IV	„Massiv behindernde Beschwerden“	Die Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden

Aus dem Verlust der atrialen Systole und dem irregulären Ventrikelrhythmus resultiert ein vermindertes Herzminutenvolumen sowie eine Zunahme der Füllungsdrücke im Herzen³⁰. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz zeigt sich eine Verschlechterung der NYHA-Klassifikation, eine Zunahme der Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz, ferner eine Abnahme des Herzindex und der maximalen Sauerstoffaufnahme¹²².

Vorhofflimmern kann nicht nur die Pumpleistung des Herzens vermindern, sondern auch zur Bildung von Thromben im linken Vorhof, insbesondere im linken Herzohr, führen. Durch die verminderte Flussgeschwindigkeit des Blutes im linken Atrium kommt es vermehrt zur Hämostase und gleichzeitig zur gesteigerten Hyperkoagulabilität. Dies erhöht die Bereitschaft

für intrakavitäre Thrombenbildung, was das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden im Vergleich zur Normalbevölkerung auf das 4-8 fache erhöht. In der Population der Framingham-Studie betrug die jährliche Schlaganfallrate durchschnittlich 5%, wobei insgesamt einer von sechs Schlaganfällen auf das Vorhofflimmern als Ursache zurückzuführen war ¹⁶⁴. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Herzklappenerkrankungen und im hohen Alter stieg das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, deutlich an ¹⁶⁴.

Die klinische Relevanz des Vorhofflimmerns ergibt sich aus der deutlich erhöhten Morbidität sowie Mortalität ^{82;142}.

1.4 Pathophysiologie

Die physiologische Grundlage des VHF beruht heute nach allgemein anerkannter Vorstellung auf multiplen kreisenden Erregungen, bedingt durch ein Zusammenwirken von Triggermechanismen, welche die Reentry-Kreisläufe und damit das Vorhofflimmern initiieren und einem arrhythmiefördernden Substrat, dass die Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF begünstigt ^{14;19;45}.

1.4.1 Das arrhythmiefördernde Substrat

Multiple Wavelet Hypothesis

Einen wichtigen Grundstein der pathophysiologischen Ursachenforschung legten 1959 Abildskov und Moe, die experimentell an einem vagal induzierten Modell fokales VHF induzieren konnten ⁹¹. Daraus entstand 1964 die von Moe et.al. aufgestellte Hypothese der multiplen Erregungsfronten („*Multiple Wavelet Hypothesis*“), bei der verschiedene individuelle Wellenfronten dynamisch um ein zentrales Areal zirkulierten ⁹². Zwei Jahrzehnte später gelang es Allesie und seinen Mitarbeitern, die von Moe aufgestellte Hypothese anhand von experimentellen Studien an Hundeherzen zu bestätigen. Hierbei errechnete die Arbeitsgruppe eine kritische Zahl von 3 bis 6 Erregungsfronten, die für die Aufrechterhaltung kontinuierlicher, multipler, elektrischer Kreisläufe bei VHF notwendig sind ³.

Abhängig von lokalen Refraktär- und Leitungseigenschaften des Vorhofgewebes ändern die Reentry-Kreisläufe fortlaufend ihre Lokalisation, ihre Größe und Konfiguration („*spatial heterogeneity*“), dies führt zu alternierenden Bahnen, Kollisionen, Verzweigungen oder Auslöschungen von Kreiserregungen ^{4;79}. Der Erhalt der Rhythmusstörung hängt von der Anzahl gleichzeitig aktiver Erregungskreisläufe ab, wobei die Vorhofgröße und Masse an erregbarem Myokard einen limitierenden Faktor für die maximal mögliche Anzahl der

Kreisläufe darstellt ^{3;93}. Als Voraussetzung für eine stabile Kreiserregung muss gelten, dass die Umlaufzeit des Impulses die längste Refraktärzeit innerhalb der Kreisbahn überdauert. Die Umlaufzeit hängt ihrerseits ab von der Länge der Kreisbahn und der mittleren Leitungsgeschwindigkeit ¹⁴⁰. Also spielt die Wellenlänge für den Pathomechanismus eines Reentry-Kreises eine entscheidende Rolle und damit für die Induzierbarkeit von VHF. Diese besteht aus dem Produkt der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und der Dauer der effektiven Refraktärzeit ($Wellenlänge = Leitungsgeschwindigkeit \times Refraktärzeit$). Je kürzer die Wellenlänge, desto größer die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Reentry-Kreisläufen und damit auch für eine gesteigerte Vulnerabilität des Atriums für Arrhythmien ^{2;48;127}. Folglich begünstigt auch eine verlangsamte Leitungsgeschwindigkeit bzw. eine verkürzte Refraktärzeit das Auftreten von kreisenden Erregungen. Diese Beobachtungen konnten im Verlauf durch zahlreiche Studien belegt werden ^{9;50;126;161}.

Anatomische und pathologische Veränderungen

Ein weiteres nicht unwesentliches, arrhythmieförderndes Substrat für kreisende Erregungen stellt bereits die komplexe heterogene Anatomie der Vorhöfe an sich, insbesondere aber der linke Vorhof, mit seinen Pulmonalvenenmündungen, dem Mitralklappenannulus und den verzweigten sich überlappenden Muskelfasern, dar. In diesem Zusammenhang entdeckten verschiedene Arbeitsgruppen VHF unterhaltende, ultrakurze Erregungskreisläufe (*sog. rotors mit ca. 15 Hz*), vor allem im Bereich der posterioren Wand des LA und an den Mündungen der Pulmonalvenen ^{71;96;102;135}.

Pathologische Größenveränderungen des Vorhofmyokards erleichtern ebenfalls die Manifestation von VHF. Erstmals beschrieb Garrey 1914 den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer „kritischen Masse“ erregbaren Gewebes als Voraussetzung für das Bestehen und die Stabilität fibrillatorischer Rhythmen ⁴⁷. Jahrzehnte später gelang es Boyden durch experimentelle Induktion einer rechtsatrialen Hypertrophie an Hunden, VHF gezielt auszulösen ¹⁷. Seither ist die Assoziation zwischen der atrialen geometrischen Größe und der Existenz von VHF mehrfach wissenschaftlich dokumentiert. Es zeigte sich sowohl in der Framingham-Studie als auch in der Cardiovascular Health Study, dass die linke Vorhofgröße einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern darstellt ^{11;124}.

Atriales Remodeling

Rezidivierende Episoden von VHF führen auf Dauer zu einer progredienten sowohl strukturellen als auch elektrophysiologischen Reorganisation des atrialen Gewebes, was

wiederum das Auftreten und den Erhalt von VHF begünstigt ¹⁶⁰. Die komplexen Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene werden als „*atriales Remodeling*“ bezeichnet und spielen für die Pathogenese von persistierendem sowie permanentem VHF eine Schlüsselrolle. Mit zunehmender Kenntnis der pathophysiologischen Veränderungen kann man heute elektrisches, ionales und strukturelles Remodeling unterscheiden.

Elektrisches Remodeling

Es war die Arbeitsgruppe von Wijffels und Allessie, die 1995 anhand des inzwischen klassischen „*Ziegenmodells*“ eindrucksvoll zeigen konnte, dass VHF im Stande ist, sich selbst aufrechtzuerhalten („*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“) ¹⁶⁰. Durch wiederholte Induktion von VHF mittels Hochfrequenzstimulation konnte zunächst eine fortschreitende Verlängerung der Episoden und schließlich anhaltendes VHF ausgelöst werden. Bereits innerhalb der ersten 24-48h zeigte sich eine progressive Verkürzung und eine verminderte Frequenzadaptation der atrialen Refraktärzeit. Somit wurde der Begriff des „*elektrischen Remodelings*“ geprägt, welcher die Langzeitveränderungen der atrialen Refraktärzeit nach atrialer Überstimulation definiert. Des Weiteren ist die zunehmende Heterogenität der Refraktärzeiten in den Vorhöfen für das elektrische Remodeling bezeichnend. Mit ansteigender Dauer von VHF kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Variabilität der Zykluslänge und führt somit zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber VHF ^{42;48}.

Ionales Remodeling

Elektrophysiologische Veränderungen im Rahmen des VHF führen auf molekularer Ebene zur Modulation von Ionenströmen und damit zu Veränderungen der Aktionspotentialmorphologie als auch der Aktionspotentialdauer ¹⁶. Aufgrund der hohen VHF bedingten Entladungsfrequenzen kommt es zum massiven Kalziumeinstrom in die atrialen Myozyten und damit zu einer intrazellulären Kalziumüberladung. Kompensatorisch werden akut spannungs- und konzentrationsabhängige Kalziumkanäle inaktiviert, später erfolgt die Herabsetzung der Expression der L-Typ-Kalziumkanäle, woraufhin insgesamt der Kalziumgehalt der Zelle sinkt ^{139;154}. Die Kalziumkanäle stellen einen wesentlichen Faktor für die Plateauphase des Aktionspotentials dar, somit führt die Abnahme dieser Kanäle zu einer Aktionspotentialverkürzung und damit zu einer Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärzeit. Dies begünstigt die Initiierung und Aufrechterhaltung von Reentry-Kreisen ^{99;100;165;170}. Im Gegensatz zu morphologisch-strukturellen Veränderungen zeigen sich die elektrisch-ionalen Remodelingvorgänge nach wenigen Tagen nahezu vollständig reversibel ^{36;160}.

Strukturelles Remodeling

Für die Chronifizierung der Rhythmusstörung sind die morphologisch-strukturellen Umbauvorgänge der atrialen Wandstrukturen von entscheidender Bedeutung. Diese treten im Gegensatz zum elektrischen Remodeling allerdings erst nach Wochen bis Monaten anhaltenden VHF auf und sind nicht oder nur partiell reversibel.

Auf dem Boden einer Kalziumdysbalance resultiert eine Hypokontraktilität des Vorhofmyokards, die zu fortschreitender interstitieller Fibrose sowie zu Minderexpression von Connexin-Kanalprotein-Cx40 (*gap junction*), einem wesentlichen Verbindungsprotein für die intrazelluläre Kommunikation, führt¹⁵². Die Folgen innerhalb des Vorhofsubstrates sind Leitungsverzögerung und lokale Refraktärzeitdispersion, die eine weitere Stabilisierung der kreisenden Erregungen begünstigen. Weitere Folgen des strukturellen Remodelings sind atriale und pulmonalvenöse Dilatation, zelluläre Hypertrophie, Apoptose atrialer Myozyten sowie eine interstitielle Fibrose^{1;136}. Diese Faktoren erklären die Vergrößerung der Vorhöfe bei Patienten mit langjährigem Vorhofflimmern und die verzögerte Erholung der atrialen Kontraktilität nach erfolgreicher Kardioversion.

Aufgrund der obigen Erkenntnisse zeigt sich, wie elementar ein Therapieansatz ist, der auf eine andauernde Wiederherstellung des Sinusrhythmus (*SR*) abzielt und damit besonders das strukturelle atriale Remodeling und die Manifestation von VHF frühzeitig verhindern kann.

1.4.2 Fokale Triggermechanismen

In jüngster Zeit trugen vor allem experimentelle Grundlagenarbeiten von Haissaguerre und Mitarbeitern wesentlich zum Verständnis der Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns bei. Anhand von Mappingstudien an 90 Patienten mit medikamentös therapierefraktärem paroxysmalem VHF und im LZ-EKG auffällig häufiger atrialer Extrasystolie (>700 *SVES/24 h*) gelang es, im linken Vorhof erstmals einen fokalen elektrischen Ursprung als Trigger von Vorhofflimmern direkt nachzuweisen^{53;55;58}. Es handelte sich um verfrühte, hochfrequente, spikeartige Potentiale, die in über 95% der Fälle ihren Ursprung in den Pulmonalvenen hatten, wobei mehr als zwei Drittel der untersuchten Patienten multiple arrhythmogene Foki aufwiesen^{52;53}. Diese pulmonalvenösen Depolarisationen breiten sich innerhalb der Pulmonalvenen (*PV*) von distal nach proximal aus, dabei entsteht eine Aktivierungsfront, welche eine vorzeitige Erregung des Vorhofmyokards auslöst⁶⁸.

Diese Erkenntnis rückte sowohl die Pulmonalvenen als auch den linken Vorhof in den Mittelpunkt der elektrophysiologischen Forschung und stellte eine wesentliche Voraussetzung

für die Entwicklung differenzierter interventioneller Konzepte zur therapeutischen Anwendung der Katheterablation dar⁵⁵.

Im Verlauf haben diverse Arbeitsgruppen die initialen Beobachtungen von Haissaguerre bestätigt. Auch hier konnte in mehr als 90% der Fälle das arrhythmogene Potential im Bereich des Übergangs von Pulmonalvenen zum linken Vorhof nachgewiesen werden^{5;27;55;64;148}.

Histologisch stellt sich der Übergang von Vorhofmyokard zu den Pulmonalvenen nicht abrupt dar, vielmehr ziehen Muskelausläufer, sogenannte „*muscular sleeves*“, des Myokards bis zu 4cm in die Pulmonalvenen hinein und ordnen sich innerhalb dieser longitudinal, spiralförmig sowie zirkulär an. Diese Muskelfasern stellen das zugrunde liegende Substrat für die Entstehung hochfrequenter, schneller, repetitiver Depolarisationen im Sinne einer Triggerarrhythmie für Vorhofflimmern dar^{27;53;55;68;149}. Dabei sind die Muskelausläufer der oberen Pulmonalvenen deutlich prominenter und reichen tiefer in die Venen hinein^{27;58;98;131}.

Man geht davon aus, dass es sich hierbei um eingewanderte embryonale Myokardzellen innerhalb der Pulmonalvenen handelt, welche zur Spontandepolarisation fähig sind^{60;72;98}. Es entsteht ein elektrischer Trigger, der entlang der Muskelfaser zum linken Vorhof geleitet wird^{55;68}. Die Triggeraktivität wird jedoch von unterschiedlichen extrakardialen Faktoren arrhythmiefördernd beeinflusst¹⁰¹, eine Rolle spielen z.B. der Tonus des autonomen Nervensystems, die zelluläre Kalziumüberladung oder die Hyperthyreose^{26;45;63}.

Ungeachtet dessen, dass sowohl fokale Triggermechanismen als auch das arrhythmiefördernde Substrat einen entscheidenden Anteil an der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF haben, scheinen Trigger aus den PV eine dominierende Rolle bei jüngeren Patienten mit vergleichsweise strukturell „gesunden“ Herzen und kürzerem paroxysmalem VHF zu spielen, während ein pathologisch verändertes atriales Gewebesubstrat der vorherrschende Pathomechanismus bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und persistierendem oder permanentem VHF zu sein scheint^{95;101;111}.

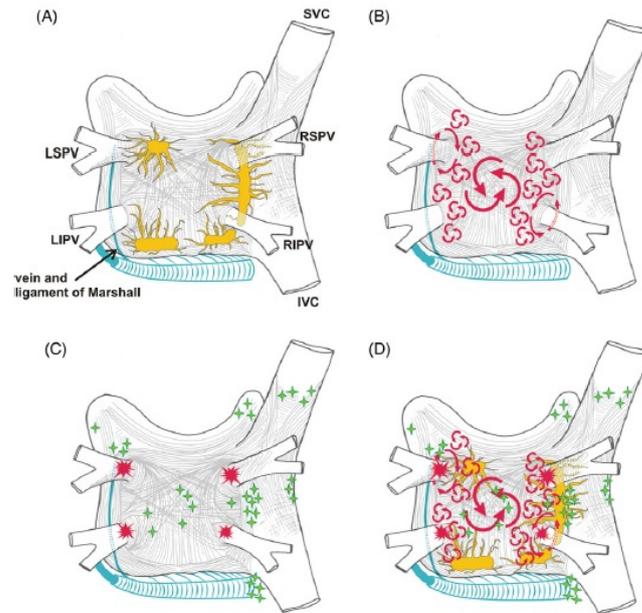


Abbildung 2: Pathophysiologie des VHF anhand einer schematischen Darstellung des linken und rechten Vorhofs²⁰. Autonome Ganglien mit Axonen (gelb), Koronarsinus, Marschall-Vene und -Ligament (blau), große und kleine Reentry-Kreisläufe (Pfeile), häufige PV-trigger (rot) und extra-PV-Trigger (grün).

1.5 Pharmakologische und chirurgische Therapie

1.5.1 Pharmakologische Therapie

Nach wie vor ist die primäre Behandlung von Vorhofflimmern eine Domäne der medikamentösen Therapie. Sie erfordert zwei grundlegende Therapieentscheidungen:

1. Abklärung der Indikation zur oralen Antikoagulation unter Abwägung von thrombembolischem Risiko und Blutungsrisiko.
2. Beantwortung der Frage, ob eine Frequenzkontrolle oder eine Rhythmuskontrolle angestrebt werden soll.

Das Risiko, unter VHF eine thrombembolische Komplikation zu erleiden, variiert beträchtlich (1,9-18.2% pro Jahr)²³. Seit 2011 sind neuere orale Antikoagulantien (NOAK) zur thrombembolischen Prophylaxe bei VHF zugelassen, diese greifen inhibitorisch direkt an einzelne Gerinnungsfaktoren (Rivaroxaban, Faktor Xa bzw. Dabigatranetexilat, Faktor IIa)^{21;121}. Eine individuelle Risikostratifizierung erfolgt auf der Grundlage einer ausführlichen Anamnese bezüglich vorhandener Komorbiditäten sowie einer erweiterten kardiologischen Diagnostik (TTE, TEE, Koronarangiographie etc.). Eine gut validierte Methode ist nach wie

vor der CHADS2-Score ⁴⁵, dieser wurde in den ESC-Guidelines von 2010 bezüglich der Gewichtung der Risikofaktoren modifiziert und erweitert durch den CHA₂DS₂-VASc Score (siehe Tab.2) ²². Die Therapieoptionen orientieren sich am individuellen Risiko für ein thrombembolisches Ereignis und an möglichen Blutungskomplikationen. Patienten ohne bzw. mit nur einem Risikofaktor gemäß dem CHA₂DS₂-VASc-Score wird nach aktuellen Leitlinien (2012) keine bzw. wahlweise eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder oralen Antikoagulantien empfohlen ²⁰, wohingegen Patienten mit mittlerem und hohem Risiko eindeutig von einer dauerhaften oralen Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten mit Ziel-INR 2 bis 3, bzw. von „Neueren Antikoagulantien“, profitieren ^{14;20}.

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Ermittlung des Schlaganfallrisikos nach Camm et al. ²²

	Risikofaktoren	Punkte
C	Herzinsuffizienz, LV-Dysfunktion (Coronary Heart Disease)	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall / TIA / Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankungen	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht (sexual category)	1
		∑ 9

Bei der antiarrhythmischen Therapie des VHF können grundsätzlich zwei Behandlungsstrategien unterschieden werden: Einerseits existiert die Strategie der **Rhythmuskontrolle**, welche die Wiederherstellung des Sinusrhythmus mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion und die Aufrechterhaltung durch Gabe von Anitarrhythmika (*Klasse-Ic-Anitarrhythmika, Amiodaron, Dronedaron, Betablocker*) zum Ziel hat.

Andererseits besteht die Möglichkeit einer **Frequenzkontrolle**, bei der eine Begrenzung der Ventrikelfrequenz in Ruhe (*auf ca. 60-80 Schläge/min*) und bei Belastung (*auf ca. 90-115 Schläge/min*) vorgenommen wird. Welche Therapieform die optimale Behandlung für den

Patienten darstellt, muss individuell anhand der Grunderkrankung, Hämodynamik und klinischer Symptomatik entschieden werden.

In zahlreichen großen, prospektiven Studien konnte bislang weder die Frequenzkontrolle noch die Rhythmuskontrolle als überlegenere der beiden Behandlungsstrategien bezüglich der Prognose (*AFFIRM*) oder in kombinierten Endpunkten wichtiger kardiovaskulärer Ereignisse (*STAF*, *RACE*) nachgewiesen werden ^{153;168}. Jedoch zeigte sich bei Subanalysen ein prognostischer Vorteil bei denjenigen Patienten, die durchgehend im Sinusrhythmus blieben ¹⁴⁶. Da zudem eine erhöhte Rezidivrate nach zeitverzögerter Terminierung besteht, wird aktuell die Empfehlung einer frühzeitigen Behandlung des Vorhofflimmerns ausgesprochen ⁴⁵. Insgesamt brachte die antiarrhythmische Therapie jedoch bis heute lediglich unbefriedigende Ergebnisse bezüglich der Rückfallquoten ^{31;35;168} und der beträchtlichen Nebenwirkungen, bis hin zur erhöhten Mortalität der Klasse Ic und III Antiarrhythmika, aufgrund ihrer proarrhythmischen Wirkung ^{44;84}. In den letzten Jahren wurde aufgrund der beschriebenen Problematik vermehrt die Entwicklung nichtpharmakologischer Therapieformen gefordert.

1.5.2 Chirurgische Therapie

Auf der Grundlage der pathophysiologischen Erkenntnisse von Moe und Allesie ^{3;93} entwarfen Cox und seine Mitarbeiter 1991 Ansätze einer chirurgischen Behandlungsmethode des Vorhofflimmerns durch eine Kompartimentierung beider Vorhöfe (*Substratmodifikation*) mittels einer speziellen Schnitt- und Nahttechnik ^{32;34}. Die Schnittführung ähnelte einem Irrgarten und wurde daher als „*MAZE-Operation*“ bezeichnet (*Abb. 1*). Durch multiple transmurale lineare Inzisionen beider Vorhöfe gelang einerseits die elektrische Isolation der einzelnen Kompartimente und damit die Unterbrechung von Makro-Reentry-Kreisläufen und andererseits die Reduktion der erregbaren „*kritischen Myokardmasse*“ ^{33;34}. Hinsichtlich der primären Erfolgsrate und der Rezidivfreiheit konnte während eines mehrjährigen Follow-Up-Zeitraums in mehr als 90% der Fälle ein stabiler Sinusrhythmus erhalten bleiben ³³. Obwohl im Laufe der Zeit die ursprüngliche MAZE-Operation mehrfach modifiziert wurde, um möglichst geringe Komplikationsraten zu erzielen, ^{123;145} bleibt es dennoch ein ausgedehntes operatives Verfahren unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit entsprechend hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ^{70;123}. Daher wird die Prozedur heutzutage meist nur in Kombination mit anderen herzchirurgischen Eingriffen angewendet.

Diese positiven chirurgischen Erfahrungen führten seit Mitte der 90er Jahre zu Versuchen, mittels Kathetertechnik und Applikation von Hochfrequenz-Energie die chirurgischen Ergebnisse zu reproduzieren ^{54;90;94;118}.

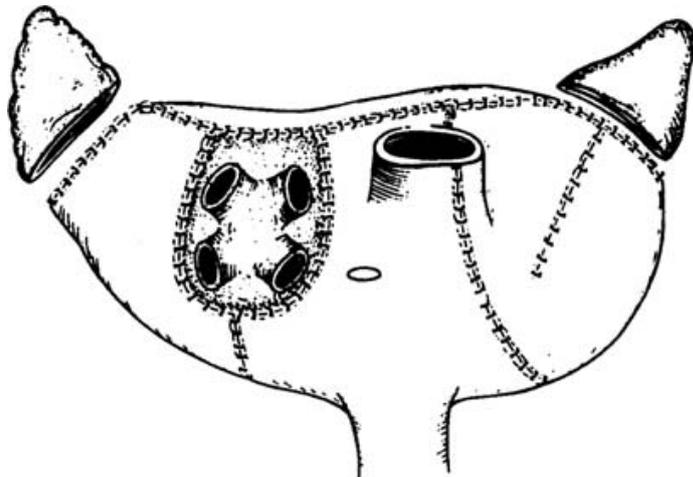


Abbildung 3: Ansicht des Herzens von dorsal mit schematischer Darstellung der MAZE-Operation^{33;34}.

1.6 Katheterablation

Die Hochfrequenzstromablation wurde in den frühen 80er Jahren entwickelt und ist bis heute die Therapie der Wahl bei weniger komplexen elektrophysiologischen Substraten wie: AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, akzessorischen Leitungsbahnen, typischem Vorhofflattern, ektopen atrialen Tachykardien und idiopathischen ventrikulären Tachykardien^{15;65;134}.

In Anlehnung an die erfolgreiche chirurgische MAZE-Operation³⁴ haben interventionelle Elektrophysiologen mit Hilfe der Radiofrequenzenergie Ablationsmethoden entwickelt, in der Hoffnung, ähnliche Ergebnisse in der Behandlung von Vorhofflimmern zu erzielen. Die initialen Ablationsversuche mittels linearer Läsionen in beiden Vorhöfen (*lineare Substratablation*) waren technisch sehr anspruchsvoll, mit hohen Rezidivraten behaftet und reichten bei Weitem nicht an die Erfolgsraten operativer Behandlungsstrategien heran^{41;54;144}.

Wenige Jahre später folgte Haissaguerres innovative Erforschung der Pulmonalvenen als Ort der Triggerentstehung bei paroxysmalem VHF⁵⁵, und definierte damit ein neues, durch Katheterablation behandelbares Substrat. Dadurch rückten sowohl die Pulmonalvenen, als auch der linke Vorhof in den Mittelpunkt des Interesses der invasiven Elektrophysiologen, mit der Konsequenz, dass die Katheterablation zur Behandlung von VHF in den vergangenen Jahren rasante Fortschritte gemacht hat. Verschiedene Ablationsmethoden haben sich zu reproduzierbaren und effektiven Therapieverfahren entwickelt und damit eine kurative Alternative zur bisherigen konventionellen, unbefriedigenden Therapie des VHF geschaffen. Mit dem Fortschritt des letzten Jahrzehnts haben sich die jeweiligen Therapiekonzepte in

kurzen Intervallen verändert, sodass bisher keine einheitliche Vorgehensweise, insbesondere nicht bei persistierendem VHF, existiert ⁸³.

Tabelle 3: Meilensteine der Katheterablationstechniken bei Vorhofflimmern

Ablationstechnik	Veröffentlichung
Maze-Reproduktion	1994 Swartz ¹⁴⁴
Lineare Läsionen im rechten Atrium	1994 Haissaguerre ⁵⁶
Lineare Läsionen im rechten und linken Atrium	1996 Haissaguerre ⁵⁴ 1999 Ernst ⁴¹
Ablation der PV-Foci	1998 Jais / Haissaguerre ^{55;68}
Ostiale PV-Isolation	2000 Haissaguerre ⁵³
Zirkuläre Pulmonalvenenablation	2000 Pappone ¹²⁰
Ablation von Nicht-PV-Foci	2003 Lin ⁸⁷
PV-Cryoablation	2003 Avitall ¹⁰
Antrale PV-Ablation	2004 Marrouche/Natale ¹⁵⁶
Doppellasso Technik	2004 Ouyang/Kuck ¹¹⁴
CFAE-Ablation	2004 Nademanee ⁹⁷

1.6.1 Fokale Triggerablation

Auf dem Boden der pathophysiologischen Erkenntnis, dass atriale Extrasystolen überwiegend aus den Myokardausläufern der Pulmonalvenen (*sog. muscular sleeves*) entspringen und dadurch Reentry-Kreisläufe initiieren, konnten arrhythmogene Foci direkt in den proximalen Pulmonalvenen lokalisiert und mittels Hochfrequenzstromablation eliminiert werden ⁵⁵. Die zunächst erfolgversprechende neue Ablationsmethode ¹³² stellte sich jedoch rasch als ein nebenwirkungsreiches, kompliziertes und unbefriedigendes Verfahren heraus ^{29;49}. Als besondere Komplikation traten postinterventionell nach Radiofrequenz (*RF*) -Energieabgabe hochgradige Pulmonalvenenstenosen mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie, hämorrhagischen Pneumonien und Behinderung des pulmunalvenösen Rückstromes auf. ^{6;125;130;169}. Um die Gefahr der Pulmonalvenenstenosen zu reduzieren, ging man dazu über, weiter proximal gelegene Verbindungsstrukturen am Übergang zum linken Vorhof sowie das

Vorhofsubstrat um die Pulmonalvenen herum zu veröden. Im Zuge dessen haben sich zwei verschiedene Ablationskonzepte durchgesetzt: die segmentale und die zirkumferentielle PV-Ablation.

1.6.2 Segmentale PV-Ablation

Mit Hilfe eines zirkulären, multipolaren Mappingkatheters (*Lasso-, Spiral- oder Basketkatheter*) in den Pulmonalvenen, können sog. Pulmonalvenenpotenziale abgeleitet werden. Punkt- oder segmentförmige Ablation an den elektroanatomischen Verbindungen („*break-throughs*“) am Übergang zum linken Vorhof führen in der Regel zu einer Triggerelimination und damit zur elektrischen Isolation der Pulmonalvene⁵³. Weil die Reproduzierbarkeit der Provokation des Triggers während einer elektrophysiologischen Untersuchung (*EPU*) nicht zuverlässig ist, wird heute die Ablation aller vorhandenen PV empfohlen¹⁹. Diverse Arbeitsgruppen haben mit dieser Methode mittlerweile eine Erfolgsrate von ca. 50–74% erreicht^{28;38;58;95;108}. Jedoch zeigt sich eine hohe Rezidivquote infolge nur vorübergehender Leitungsblockierungen zwischen linkem Vorhof und der Pulmonalvenen. Das größte Problem dieser Technik ist die PV-Stenosierung, da ostium-nah ablatiert wird¹²⁸. Durch geeignete Energiewahl und Vermeidung von Ablationsarealen in den PVs kann das Risiko allerdings deutlich reduziert werden.

1.6.3 Lineare PV-Ablation

Pappone und Mitarbeiter beschrieben erstmals die Unterbrechung der elektrischen Überleitung aus den PV auf den linken Vorhof durch zirkuläre Ablationslinien um die Ostien einzelner bzw. mehrerer Pulmonalvenen¹²⁰. Als bildgebende Unterstützung wurde das elektroanatomische 3D-Mapping-System *Carto®* (*Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA*) zur Visualisierung linksatrialer Radiofrequenzläsionen und zur vereinfachten Linienführung verwendet¹¹⁸. Bei dieser Methode werden zirkumferentielle Ablationslinien im Abstand von ca. 5-10 mm um die ipsilateralen PV gezogen, mit dem Ziel das VHF-Substrat zu modifizieren. Gegebenenfalls wird die elliptische Formation durch eine Verbindungslinie (*siehe Abb.6*) ergänzt. Eine weitere Strategie ist die Anlage zusätzlicher Ablationslinien nach segmentaler bzw. zirkumferentieller PV-Ablation mit der Idee, iatrogenes atypisches Vorhofflattern zu vermeiden und weitere potentielle Reentry-Kreisläufe zu verhindern. Es handelt sich hierbei um eine sog. „*Dachlinie*“, welche die beiden Zirkel am Dach des linken Vorhofs verbindet und eine sog. „*mitrale Isthmuslinie*“ von der linken oberen Pulmonalvene zum lateralen Mitralklappenring^{40;117}.

Als akuter Endpunkt des Verfahrens wird u.a. die Reduktion der lokalen Signalamplitude sowohl entlang als auch innerhalb der Ablationslinie angegeben, jedoch keine Validierung kompletter lückenloser Läsionen¹²⁰. Somit ist eine elektrische Isolation der PV nicht zwingend gegeben. Dies wiederum kann zu undichten Ablationslinien (*den sog. Gaps*) und damit auch zu hohen Rezidivraten, insbesondere von atypischem Vorhofflattern, führen³⁷.

1.6.4 Lineare PV-Isolation

Um eine vollständige, lückenlose Isolation mittels zirkumferentieller Ablationslinien reproduzierbar zu erreichen, wurde ein zusätzlicher Endpunkt der Elimination des typischen PV-Potentials etabliert. Ouyang et al. gelang es mit Hilfe von zwei simultan innerhalb der zu isolierenden Pulmonalvene platzierten sog. *Lasso-Kathetern*, die obige Ablationsstrategie weiter zu entwickeln und damit die Dichtigkeit der zirkulären Läsionen zu objektivieren¹¹⁴.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit anhaltender Vorhoffarrhythmie nach einer primär erfolgreichen PV-Isolation, stabile Reentry-Kreisläufe vorhanden sind, die ihr kritisches Substrat innerhalb der PV-Segmente haben, jedoch in der Lage sind, durch Leitungslücken („*Gaps*“) entlang der Isolationslinie Vorhoffarrhythmien zu triggern¹¹³. Die Komplettierung der Gaps führt in der Regel zu Sinusrhythmus, wobei bei manchen Patienten weiterhin eine PV-Tachykardie innerhalb des PV-Segments zu detektieren war. Dies suggeriert, dass die PV-Ostien nicht einzig für die Entstehung von Trigger, sondern auch als Substrat zur Aufrechterhaltung schneller kreisender Erregungen dienen³⁹.

1.6.5 Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme

Bei Patienten mit persistierendem VHF liegt im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmale VHF ein gänzlich anderes Substrat mit progredientem atrialem Remodeling vor. Hier stellen die Pulmonalvenen nur selten das alleinige Substrat zur Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns dar, sodass bei einem beträchtlichen Anteil der Vorhofflimmerpatienten die PV-Isolation meist nicht ausreicht. Nademanee et al. definierten 2004 einen neuen Ansatzpunkt der Substratmodifikation. Die Arbeitsgruppe befasste sich mit der Ableitung elektrischer Potentiale während des VHF. Dabei fokussierten sie sich mit Hilfe eines dreidimensionalen Mapping-Systems auf die komplexen fraktionierten atrialen Elektrogramme („*complex fractionated atrial electrograms*“, *CFAE*), die in Arealen mit langsamer Leitung und/oder Arealen mit Drehung der Erregungsausbreitungsrichtung insbesondere im Bereich der PV-Ostien und des intraatrialen Septums in beiden Vorhöfen auftraten. Nach der Vorstellung, dass

diese Areale das zu eliminierende Substrat der Arrhythmie repräsentieren, wurden die CFAE gezielt und im Gegensatz zur bisherigen Substratablation, punktuell defragmentiert. Dabei konnte bei 95% der Patienten eine Terminierung von VHF während der Ablation beobachtet werden ⁹⁷.

1.6.6 Komplikationen der Katheterablation

Die verschiedenen Konzepte der VHF-Ablationsprozedur stellen je nach Vorgehen eine komplexe elektrophysiologische Intervention dar. Die Komplikationsrate der alleinigen PV-Isolation, insbesondere die postinterventionelle PV-Stenose, ist in den letzten Jahren in erfahrenen Zentren deutlich rückläufig ($< 0,5\%$) ¹⁵⁷. Ausgedehnte Substratmodifikationen, so wie die linearen Ablationskonzepte bzw. CFAE-Ablation, haben grundsätzlich ein höheres Potential für Komplikationen, insbesondere der Gefahr einer Perikardtamponade oder eines Schlaganfalls ¹³. Eine sehr seltene ($< 0,01\%$), aber oft letal endende Komplikation ist die sog. Atrioösophageale Fistel, eine durch die Hochfrequenzstromapplikation induzierte Verbindung zwischen linksatrialer Hinterwand und anteriorer Wand des Ösophagus. ¹³³.

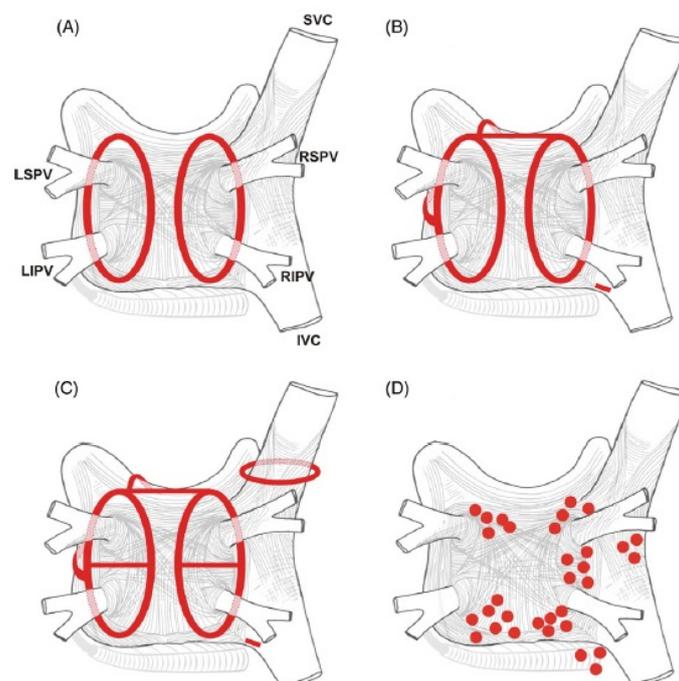


Abbildung 4: Schematische Darstellung des LA mit aktuellen Ablationsstrategien²⁰. (A) Zirkuläre, lineare PV-Isolation. (B) Zirkuläre, lineare PV-Isolation mit zusätzlichen linearen Läsionen (Dachlinie, Mitrale Isthmuslinie, Anteriore Linie). (C) Wie B mit zusätzlichen Ablationslinie als Verbindung eines Zirkels zwischen den ipsilateralen PV, sowie die zirkuläre elektrische Isolation der Vena cava sup. (D) Häufige Ablationslokalisationen bei der Defragmentierung von CFAE.

1.7 Rationale der Studie

Die Behandlung des VHF ist nach wie vor eine Domäne der medikamentösen Therapie. Im Falle von persistierendem, symptomatischem VHF stellt sie jedoch eine derzeit mehr als unbefriedigende Therapieoption dar. Eine dauerhafte Konversion zu Sinusrhythmus ist wegen der Ineffektivität und dem Gefährdungspotential der verfügbaren Antiarrhythmika meist nicht möglich und die elektrische Kardioversion ist mit einer hohen Rezidivrate behaftet.

Nach den heutigen elektrophysiologischen Erkenntnissen weiß man, dass bei Patienten mit persistierendem VHF, im Gegensatz zu Patienten mit paroxysmalem VHF ein gänzlich anderes Substrat mit progredientem atrialem Remodeling vorliegt¹⁶⁰. Hier spielen die Pulmonalvenen nicht mehr die dominierende Rolle als Auslöser und Faktoren zur Aufrechterhaltung des fibrillatorischen Prozesses. Die PV-Isolation als solche reicht bei lange bestehendem VHF in der Regel nicht aus, um dauerhaft einen Sinusrhythmus wiederherzustellen¹⁶⁶.

Die Techniken der Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern haben sich in den letzten Jahren auch zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern bewährt. Die validierten Therapien zur Triggerablation des Vorhofflimmerns (*PV-Isolation bzw. Leitungsmodifikation*) bedürfen allerdings bei der Katheterbehandlung von persistierendem VHF einer Ergänzung durch Techniken, die das Substrat zur Aufrechterhaltung des VHF angehen. Dafür existieren zwei unterschiedliche Ablationsstrategien:

1. Das Ziehen verschiedener linearer Läsionen zur elektrischen Unterbrechung jeglicher kreisender Reentry-Kreisläufe.
2. Eine an der elektrischen Aktivität orientierte punktuelle Ablation des individuellen Vorhofflimmersubstrats.

Wegen der derzeitigen Limitationen der Katheterablation für das Ziehen linearer Läsionen wäre ein zusätzlicher, elektrophysiologisch orientierter Ablationsansatz bei Gleichwertigkeit der Verfahren vorzuziehen. Insbesondere, weil das Konzept technisch einfacher umgesetzt werden kann und mit einem geringeren Ausmaß an Läsionen auskommen kann.

2 Material und Methodik

2.1 Studienziel

Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der zirkumferentiellen linearen PV-Isolation (*nach Ouyang¹¹⁴*), ergänzt durch additive lineare Läsionen (**Gruppe 1**) mit einer potential-orientierten, punktuellen Substratmodifikation der CFAE (*nach Nademanee⁹⁷*) inklusive einer segmentalen PV-Ablation (**Gruppe 2**).

2.2 Studiencharakteristik

Es handelt sich hierbei um eine offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte monozentrische Studie. Sie wurde im Deutschen Herzzentrum München zwischen August 2004 und Mai 2009 durchgeführt und zuvor, gemäß der letzten Revision der Deklaration von Helsinki [1], von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

2.3 Studiendesign

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Patienten (*>18 und < 80 Jahre*) mit symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern (*Dauer mindestens 7 Tage anhaltend*)
- Mindestens ein erfolgloser elektrischer Kardioversionsversuch oder ein Vorhofflimmerrezidiv innerhalb 3 Monate nach Kardioversion unter medikamentöser Rezidivprophylaxe (*Betablocker und/oder Klasse I/III Antiarrhythmika*)
- Antikoagulation (*mindestens 6 Wochen vor Ablation*)

Ausschlusskriterien

- Mäßig- bis hochgradiges Klappenitium (*≥ Grad II*)
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (*Ejektionsfraktion <35%*)
- Koronarintervention oder herzchirurgischer Eingriff in den letzten 3 Monaten
- kongenitale Herzerkrankung (*ASD, VSD usw.*)
- mögliche reversible Ursachen des Vorhofflimmerns wie Hyperthyreose, Elektrolytstörungen, akute Myokarditis oder Perikarditis

- Zustand nach linksatrialer Ablation oder Maze-OP
- Lange Phasen (>30 min) von Vorhofflattern (*typisch oder atypisch*) im Langzeit-EKG
- Linksatrialer Thrombus
- Schwere pulmonale Hypertonie, Pulmonalvenenstenose
- Perikarderguss
- Schwangerschaft

Die Patienten waren ohne Ausnahme aufklärungs- und zustimmungsfähig. Nach ausführlicher Aufklärung willigten die Patienten mittels schriftlicher Einverständniserklärung zur Ablationsprozedur und damit zur freiwilligen Studienteilnahme ein. Den Probanden war es jederzeit möglich auch ohne Angabe von Gründen ihre Teilnahme an der Studie zurückzuziehen.

2.3.2 Randomisierung der Patienten in 2 Gruppen

Voraussetzung zur Aufnahme eines Patienten in das Studienkollektiv war die Erfüllung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Indikationsstellung zu einer Vorhofflimmertherapie mittels RF-Ablation erfolgte durch die zuständigen Oberärzte der rhythmologischen Abteilung (*Prof. Dr.med. Schmitt, PD Dr. med. Deisenhofer und PD Dr.med. Zrenner*) Nach Einschluss eines Patienten in die Studie wurde die Verteilung zufällig per Losverfahren am Tage der Untersuchung auf eine der beiden zu vergleichenden Studiengruppen vorgenommen.

Gruppe 1: Linear anatomisch orientierte Ablation

Zirkumferentielle Ablation um die ipsilateralen PV, mit zusätzlicher Ablationslinie zwischen dem anterioren Mitralklappenannulus und LSPV („*anteriore Linie*“) mit Verlängerung zur RSPV („*Dachlinie*“), ferner eine rechtsatriale cavotricuspidale Isthmusablation.

Gruppe 2: Punktuell elektrophysiologisch orientierte Ablation

Potentialorientierte, punktuelle Substratmodifikation im linken und rechten Vorhof mit nachfolgender segmentaler PV-Ablation mittels multipolarer Mappingkatheter (*LASSO- oder Basketkatheter*).

Die EPU samt der Katheterablation wurde entsprechend dem gruppenspezifischen Ablationsprotokoll durchgeführt. Im Fall einer notwendigen Re-Ablation wurde das ursprünglich zugeteilte Ablationsverfahren beibehalten. Ein Wechsel zwischen den beiden Studiengruppen (*cross-over*) führte zum Studienausschluss.

2.3.3 Studienendpunkte

Primärer Endpunkt:

Der primäre kombinierte Endpunkt dieser Studie besteht aus komplikationsfreiem Überleben und dokumentierter Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien (*Dauer > 30s im 7-Tages Langzeit-EKG*) zum Zeitpunkt 12 Monate nach einer Ablation.

Sekundäre Endpunkte:

1. Die Rezidivfreiheit von persistierendem Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern nach 12 Monaten inklusive Re-Ablationen.
2. Die Sicherheit des Verfahrens (*safety endpoint*), definiert das Auftreten periprozeduraler Komplikationen wie einer Perikardtamponade, thromboembolischer Ereignisse sowie einer PV-Stenose mit Lumenreduktion $\geq 50\%$.
3. Die Verbesserung der Lebensqualität.

2.3.4 Fallzahlkalkulation

Aufgrund veröffentlichter Daten wurde als Studienhypothese die Überlegenheit der punktuellen elektrophysiologisch orientierten Substratablation im Vergleich zur lineargeführten Ablationsmethode angenommen. Basierend auf publizierten Daten zu beiden Ablationsmethoden ergab sich eine angenommene Erfolgsrate von 66% in Gruppe 1¹¹⁴ und von 88% in Gruppe 2⁹⁷. Bei einem angenommenen Fehler der 1. Art von 5 % und einem Fehler der 2. Art von 20% (*80% Power, einseitiger Test*) ergibt sich eine kalkulierte Fallzahl von 58 Patienten pro Untersuchungsgruppe.

2.4 Studienablauf

2.4.1 Voruntersuchungen (*Voraussetzung vor EPU/Ablation*)

Im Vorfeld erfolgte bei jedem Patienten eine ausführliche ärztliche Voruntersuchung in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München. Gegenstand dieser Untersuchung waren eine genaue Erhebung der bisherigen Krankengeschichte, eine gründliche körperliche Untersuchung sowie die Durchführung verschiedener technischer Untersuchungen:

Anamnese

Es wurde eine umfassende Anamnese zum Auftreten, Dauer und Häufigkeit der VHF-Episoden und den damit verbundenen Beschwerden der Patienten im Rahmen eines strukturierten Interviews (*Quality-of-Life*) erhoben und dokumentiert. Ebenso wurden die bisherige antiarrhythmische medikamentöse Therapie, stattgehabte elektrische Kardioversionen sowie Vorablationen berücksichtigt. Bei der Evaluation der allgemeinen Krankengeschichte wurde besonderen Wert auf kardiale Vorerkrankungen (*KHK, Vitien, Kardiomyopathie u.a.*), Schilddrüsenerkrankungen sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil (*Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und familiäre Disposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen*) gelegt. Eine eingehende klinische Untersuchung des Patienten mit Bestimmung der üblichen Parameter (*Gewicht, Körpergröße, Blutdruck, Puls, SaO₂*) und Ausschluss einer kardiopulmonaler Dekompensation bildeten zusammen mit der ausführlich erhobenen Anamnese die Basis der klinischen Datenerhebung.

Technische Untersuchungen

Ein 12-Kanal-Ruhe-EKG wurde bei der Voruntersuchung in der Rhythmusambulanz am Tag der stationären Aufnahme sowie unmittelbar vor der Ablation abgeleitet. Dies wurde bezüglich Rhythmus, Frequenz, Lagetyp, Erregungsleitungszeiten und Erregungsrückbildungsstörungen analysiert und dokumentiert.

Des Weiteren wurde im Vorfeld ein 7-Tage- Langzeit EKG (*in Ausnahmefällen 24-Std.*) abgeleitet und hinsichtlich der Persistenz des VHF, etwaigen Vorhofflatterepisoden (*Ausschluss von Patienten mit Dominanz von VFL über VHF, Vorhofflatterphasen sollten eine Dauer von 30 Minuten nicht überschreiten*) ausgewertet und dokumentiert.

Jeder Patient beider Gruppen wurde mittels TTE bezüglich: atrialer Diameter (*RA+LA im Vierkammerblick, LA in parasternaler langer Achse*), linksventrikulärer Diameter, Wanddicken und LV-Pumpfunktion, ferner zum Ausschluss hochgradiger Klappenvitien echokardiographiert. Zusätzlich erfolgte eine TEE (*< 3 Tage vor Intervention*) zum Ausschluss

rechts- und linksatrialer Thromben sowie zur Darstellung der PV-Verhältnisse und eines möglichen Foramen ovale.

Eine bildgebende Darstellung der PV, nativ und mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel, erfolgte mittels der Multi-Slice-CT des Herzens, in der Röntgenabteilung des Deutschen Herzzentrums München. Im Bereich des Übergangs der PV in das LA wurden die Lungenvenen im axialen und koronaren Schnitt vermessen und in eine Schichtdicke von 1mm rekonstruiert. Wesentlich hierbei war die Beurteilung und Dokumentation der PV-Morphologie bezüglich bestehender Veränderung im Sinne von Normalvarianten (*Stenosen, gemeinsames Ostium, zusätzlich angelegte PV*). Einen Tag vor Ablation wurde zum Ausschluss einer präinterventionellen Lungenstauung, pulmonaler Rundherde etc. eine Röntgenaufnahme des Thorax im dorsoventralen Strahlengang angefertigt.

Vorbereitungsmaßnahmen

Am Tag der stationären Aufnahme erfolgte bei allen Patienten die Kontrolle einer zumindest sechswöchigen, bestehenden oralen Antikoagulation, die in den letzten vier Wochen vor Aufnahme wöchentlich nachgewiesen, im therapeutischen INR-Bereich von 2-3 liegen musste. Laborchemisch wurden den Probanden am Tage vor der Intervention routinemäßig Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Entzündungsparameter, TSH, Nierenretentionswerte, Leberwerte etc., abgenommen. Alle Antiarrhythmika (*außer Amiodaron*) wurden ≥ 5 Halbwertszeiten vor der Ablationsprozedur abgesetzt. Zwölf Stunden vor dem Eingriff durften die Patienten keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

2.4.2 Ablationsverfahren allgemein

Generelles Prozedere

Die elektrophysiologische Untersuchung und die Ablation wurden in einem Katheterlabor der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München unter der Leitung der zuständigen Oberärzte der Rhythmologie (*Prof. Dr.med. Schmitt, PD Dr. med. Deisenhofer und PD Dr.med. Zrenner*) durchgeführt.

Vor der Katheterprozedur erhielten die Patienten auf der Station einen Blasen-Dauerkatheter, der bis zum Tag nach der Untersuchung verweilte, um die Urinausscheidung auf dem Kathetertisch zu ermöglichen und die Ausscheidung zu bilanzieren (*infundiertes Volumen 2500-3500 ml überwiegend durch gekühlte RF-Stromapplikationen*). Bei Positivbilanzen >2000 ml wurde Furosemid i.v. verabreicht.

Der interventionelle Eingriff erfolgte unter 5 mg Diazepam als Prämedikation und falls erforderlich einer Analgosedierung mit Midazolam (2-7,5mg) bzw. Propofol (*initial 0,5-1mg/kg, dann 1,5-4,5mg/kg/h*) und Fentanyl (0,1-0,5mg) unter kontinuierlicher Überwachung von Blutdruck und Sauerstoffsättigung.

Zu Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung wurde ein Bolus bis zu 2.500IE Heparin injiziert, nach transeptaler Punktion und bei normalem Quickwert nochmals ein Bolus von 5000IE Heparin verabreicht. Anschließend wurde Heparin mittels kontinuierlicher Gabe durch einen Perfusor bei einer „*activated clotting time*“ (ACT) von 250 bis 300 Sekunden gehalten.

Nach ausreichender Lokalanästhesie (*Lidocain 1%*) erfolgte eine bilaterale inguinale Punktion mittels Seldinger-Technik, die das Platzieren von arteriellen und venösen transfemorale Schleusen ermöglichte.

Als Orientierungshilfe für die transeptale Punktion und zur kontinuierlichen, invasiven arteriellen Blutdruckmessung wurde über den arteriellen Zugang ein 5Fr.-Pigtail-Katheter (*Cordis Corporation, Miami, FL, USA*) auf der Aortenklappe platziert und nach erfolgter transeptaler Punktion infrarenal in die Bauchaorta zurückgezogen. Anschließend wurde ein steuerbarer 8-poliger Elektodenkatheter (*XPT, C.R. Bard, Lowell, Massachusetts*) wegweisend über einen Amplatzkatheter in den Koronarvenensinus, (*distales Ende wird mindestens bis „3 Uhr“ am Mitralklappenannulus*) vorgeschoben.

Nach einfacher bzw. zweifacher transeptaler Punktion wurden zwei steuerbare Katheter über lange transeptale Schleusen i.d.R. über die rechte V. femoralis communis (*Preface Multipurpose, Biosense Webster, Diamond Bar, California oder SL bzw. Agilis, St. Jude Medical St. Paul, Minnesota*) in den linken Vorhof gelegt: Ein offen-gespülter Ablationskatheter (*Celsius Thermocool, Biosense Webster oder Therapy Cool Path openirrigated Catheter, St. Jude Medical*) sowie ein zirkulärer Mappingkatheter mit 10 oder 14 Polen (*je Imm, Lasso, Biosense Webster oder Orbiter PV, C.R. Bard*). Hierbei blieb es dem Untersucher überlassen, den Ablationskatheter mit oder ohne eine transeptale Schleuse zu verwenden. Sonstige diagnostische Katheter (*max. 2 Katheter*), wie z.B. ein multipolarer Halo-Katheter im rechten Vorhof, wurden i.d.R. über die linke V. femoralis communis eingeführt. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine Spülung der Schleusen mit heparinierter NaCl-Lösung.

Vor und nach der Ablationsprozedur wurde eine selektive, sequentielle Angiographie aller PV durchgeführt und aufgezeichnet. Einerseits um eine Übersicht über die PV-Anatomie zu bekommen und andererseits zum direkten Vergleich bezüglich möglicher postinterventioneller

akuter PV-Stenosingungen. Signifikante PV-Stenosen (*definiert als $\geq 25\%$ Lumeneinengung*) wurden dokumentiert und weiterer Diagnostik zugeföhrt.

Die Untersuchungen wurden mithilfe des elektro-anatomischen 3D-Mapping-Systems Carto (*Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA*) oder mithilfe des impedanzgesteuerten 3D-Navigationssystems NavX (*Endocardial Solutions, St. Paul, MN, USA*) durchgeföhrt. Mit dem Mapping-/Ablations-Katheter wurde eine 3D Rekonstruktion der links-atrialen Anatomie mitsamt den Pulmonalvenen erstellt. Die Ablation erfolgte mit dem oben genannten offen gespülten Katheter (*Spülung mit 0,9%iger NaCl-Lösung mit 20-30ml/min.*) mit einer maximalen Energie von 30-35 Watt bei einem Temperaturlimit von 43°C. Die einzelnen Ablations-Areale wurden im dreidimensionalen Mappingsystem mit sog. Ablations-Tags markiert.

Der Radiofrequenzgenerator sowie alle verwendeten Katheter bzw. Mapping-Systeme besaßen eine CE-Zulassung, wurden nur gemäß ihrem zugelassenen Einsatzgebiet verwendet und routinemäßig auch bei Standardtherapien in der invasiven Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums München eingesetzt. Es erfolgte eine kontinuierliche digitale Aufzeichnung aller Signale von Beginn bis Ende der Ablation.

Externe Kardioversionen konnten in beiden Studiengruppen notwendig werden, diese wurden in Kurzarkose mit Etomidate und Midazolam mittels einer biphasischen Schockabgabe (*200-360Jule*) durchgeföhrt.

2.4.3 Linear anatomisch orientierte Ablation (Gruppe 1)

Mappingssystem

Die Erstellung der dreidimensionalen linksatrialen Geometrie sowie die Rekonstruktion aller Pulmonalvenenabgänge wurde mithilfe des elektroanatomischen Navigationssystems CARTO® (*Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California*) durchgeföhrt ¹¹⁸. Um ein dreidimensionales elektroanatomisches Abbild des LA zu erhalten wurde mit der Katheterspitze sukzessiv das Endokard abgetastet. Dieses Verfahren lieferte einerseits sequentielle Lokalisationspunkte und außerdem konnten bipolare Elektrogramme (*zu einer Referenzelektrode*) abgeleitet werden. Unter Verwendung des so gewonnenen Datensatzes der gesammelten Berührungspunkte wurde mit dem CARTO® System eine 3D-Rekonstruktion der Vorhofgeometrie in Echtzeit (*anatomisches Mapping*) ermöglicht. Die Messung der lokalen Spannungspotentiale befähigte die Erstellung einer *Aktivations-Map*, im Sinne einer

„elektrischer Landkarte“ des Atriums. Diese Map wurde farbcodiert und mit der anatomischen, ct-morphologischen Abbildung des Vorhofs überlagert (*siehe Abbildung 7*).

Zirkumferentielle Pulmonalvenenablation

Nach Vollendung der dreidimensionalen Rekonstruktion des linken Vorhofs wurden mit Hilfe des Mappingkatheters durch sequentielle RF-Stromabgaben lineare, zirkuläre Ablationslinien um die ipsilateralen PV gezogen. Dabei sollte stets ein Mindestabstand von 5 mm zum PV-Ostium eingehalten werden ¹²⁰. Es wurden mit einem gespülten Ablationskatheter Radiofrequenzstromabgaben von bis zu 2 min mit einer Leistung von 30-50 Watt appliziert, eine Begrenzung der Energie auf 20 Watt fand am Ostium der Pulmonalvene statt.

Den Endpunkt der Ablation stellte die komplette Isolation aller vorhandenen PV dar, definiert als eine Amplitudenreduktion der lokalen bipolaren Elektrogramme auf der Ablationslinie um 80% und innerhalb des umzirkelten Areals auf <0.1mV. Dabei wurde nach Komplettierung beider Zirkel jede PV einzeln mit einem zirkulären Mappingkatheter intubiert und damit eine Isolation mittels sog. *entrance block* verifiziert.

Im Falle, dass die Pulmonalvenen nach zirkulärer Ablation noch nicht isoliert waren und ein entsprechend großer Steg an Vorhofmyokard zwischen den ipsilateralen PV vorhanden war, wurde eine weitere Ablationslinie zwischen der oberen und unteren PV hindurch gezogen. Bei komplexer Anatomie - wie einer gemeinsamen oder sehr dichten Mündung der PV (*Abstand < 2 mm*) in den Vorhof oder einer mittleren PV - war diese zusätzliche Ablationslinie nicht applizierbar und die Pulmonalvenen wurden am Ostium segmental „nach“-isoliert.

Um dem Auftreten linksatrialen Flutters post ablationem vorzubeugen, erfolgten zusätzliche Ablationslinien ¹¹⁷.

Zusätzliche Ablationslinien

Durch weitere sequentielle RF-Stromabgaben wurde eine „*anteriore Linie*“ ausgehend von der linken oberen PV zum anterioren Mitralklappenannulus gezogen. Die anteriore Linie wurde der mitralen Isthmuslinie gegenüber bevorzugt, weil hier nach eigenen Erfahrungen ein bidirektionaler Isthmusblock ohne die Notwendigkeit der Ablation im Koronarsinus erzielt werden konnte ¹⁵⁰.

Des Weiteren wurde eine sog. „*Dachlinie*“ mit Verbindung der beiden Zirkel auf Höhe der beiden superioren Pulmonalvenen gezogen. Die beiden additiven, linearen Läsionen wurden durch elektroanatomisches Aktivationsmapping mittels Pacingmanöver vom distalen

Koronarsinuskatheter überprüft und bis zur kompletten Leitungsblockade, soweit nötig ergänzt oder modifiziert.

Zur Unterbindung des Auftretens von typischem Vorhofflattern wurde rechtsatrial eine Ablationslinie vom inferioren Trikuspidalklappenannulus zur inferioren V. cava gezogen. Das Ablationsziel einer bidirektionalen Isthmusleitungsblockade wurde mittels konventioneller Aktivationskriterien durch Pacingmanöver vom Koronarsinusostium und inferolateralen rechten Vorhof bestimmt.

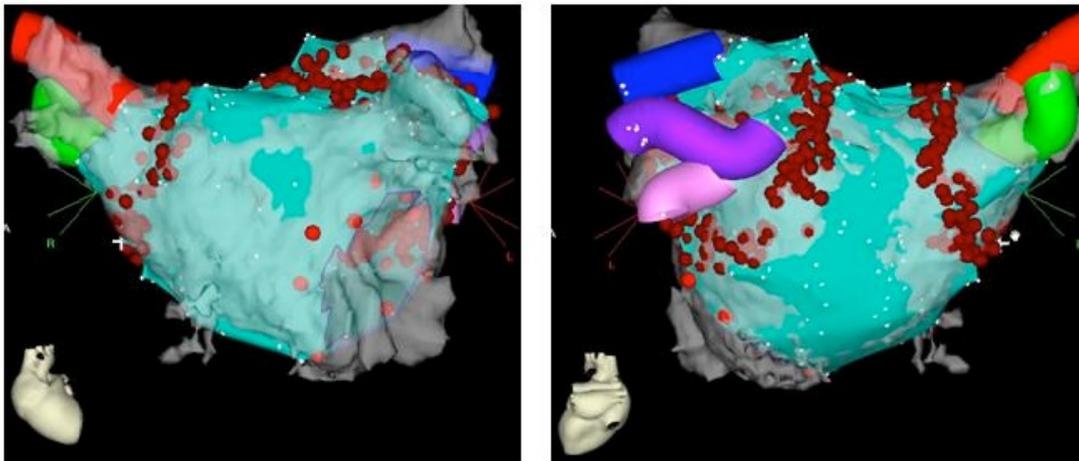


Abbildung 5: Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mithilfe des 3D Mappingsystems CartoMerge. Dargestellt ist das LA in hellblau als elektroanatomische Map, das mit der CT Anatomie in hellgrau „fusioniert“ wurde (links in anterior-posteriorer, rechts in posterior-anteriorer Projektion). Die Pulmonalvenen werden in bunten Röhren dargestellt, der Mitralklappenannulus wird mit hellroten Punkten annotiert. In der p.a. Abbildung gut zu erkennen sind die linken Pulmonalvenen, hiervon verzweigt sich die LIPV kurz nach dem eigentlichen Ostium in zwei Seitäste auf. Mit braunen Punkten werden die Ablationsläsionen dargestellt. Die anteriore Line und die Dachlinie fehlen in diesem Beispiel.

2.4.4 Punktuell elektrophysiologisch orientierte Ablation (Gruppe 2)

Segmentale PV-Ablation

Die Ablationsstrategie der segmentalen PV-Ablation geht auf Haissaguerre et al. zurück und wurde entsprechend früherer Veröffentlichungen durchgeführt^{38;58}.

Zur Darstellung elektrischer Potenziale innerhalb der PV wurde unter angiographischer Kontrolle ein zirkulär konstruierter, steuerbarer, zehnpoliger Mappingkatheter (*Lasso*, *Biosense Webster*) in entsprechender Größe der angegangenen PV so platziert, dass möglichst ein optimaler Wandkontakt innerhalb der PV bestand. Die zirkuläre Anordnung von 10 Elektrodenpaaren auf dem ringförmigen Kopfteil des Lasso-Katheters ermöglichte durch Verschaltung derselben die Erstellung von 10 bipolaren Elektrogrammen im Sinne eines zirkulären Maps (siehe Abb. 8). Nach der Evaluation der segmentalen elektrischen Leitung in

die Pulmonalvenen erfolgte unter Röntgen-Kontrolle die Platzierung des Ablationskatheters am PV-Ostium, proximal der entsprechenden Elektrode mit dem frühesten PV-Signals des zirkumferentiellen Mappingkatheters.



Abbildung 6: Extra- und intrakardiale EKG Ableitungen während PV-Isolation. Gezeigt werden EKG Ableitung I, II und V1 sowie intrakardiale bipolare Ableitungen PV1/2 bis PV 10/1 vom zehnpoligen, zirkumferentiellen Mappingkatheter, der in der LSPV platziert wurde. Unter Ablation kommt es zu einer Verzögerung und schließlich zu einem Verschwinden des PV Potentials. CS 3/4 zeigt die Ableitung eines Elektrodenpaares eines Katheters im Koronarsinus (CS), über den gerade stimuliert wird.

Anschließend erfolgte die Ablation durch wenige punktuelle RF-Strom-Abgaben möglichst ostial positioniert, um Ablationen innerhalb der Pulmonalvenen zu vermeiden. Die Radiofrequenzstromabgaben bewegten sich im Bereich von 20 bis maximal 30 Watt.

Konnte nachweislich die spontane elektrische Aktivität aus den PV (*lokale PV-Potentiale*) eliminiert werden bzw. weder im Sinusrhythmus noch nach atrialer Stimulation die elektrische Fortleitung in die PV hinein mehr erfolgen („*entrance block*“), galt die Ablation als primär erfolgreich. Abschließend folgte eine Angiographie aller PV zum Ausschluss von akuten Pulmonalvenenstenosen.

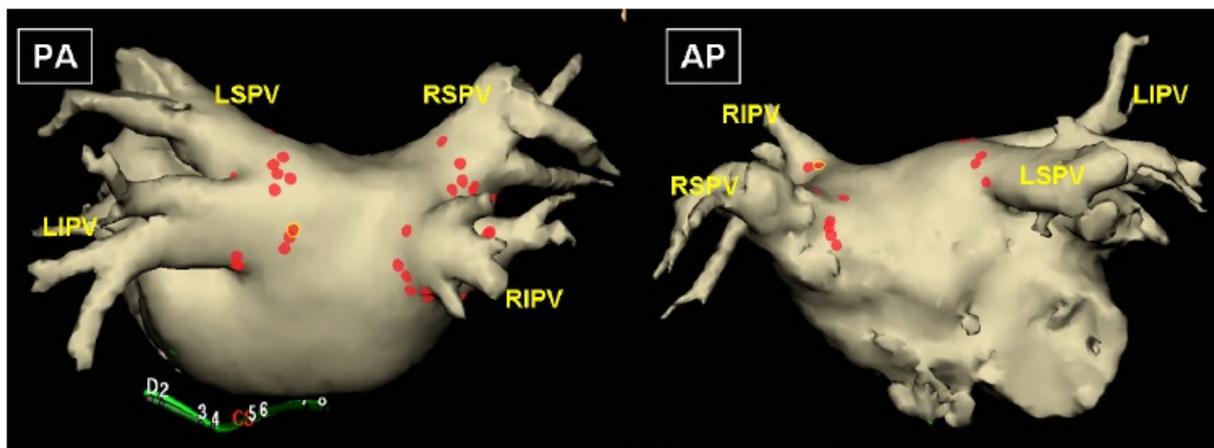


Abbildung 7: Segmentale PV-Ablation mit Hilfe des dreidimensionalen Mappingsystems NavX. Der linke Vorhof wird als Umriss aus dem CT rekonstruiert, dreidimensional dargestellt und mit der Map des LA fusioniert. Die einzelnen RF Applikationen werden am Ostium der Pulmonalvenen abgegeben und mit roten Punkten markiert. Dieses Beispiel veranschaulicht gut die einzelnen, selektiven RF Abgaben am LA-PV Übergang ohne der Intention linearer Läsionen. Der CS-Katheter wird in grün dargestellt.

Punktuelle Ablation des elektrophysiologischen VHF-Substrats (CFAE-Ablation)

Die VHF Substratablation und Visualisierung komplexer fragmentierter atrialer Elektrogramme erfolgte mit Unterstützung von elektroanatomischem 3D-Mappingsystem (*CARTO* bzw. *NavX*). Nach 3D-Rekonstruktion der rechts- sowie linksatrialen Anatomie inklusive Pulmonalvenenabgänge, definierte der jeweilige Untersucher niedrig-amplitudige, hochfraktionierte und hochfrequente Potentiale in diversen Arealen beider Vorhöfe als CFAE. Diese wurden in einem 2,5-sekündigen Beobachtungszeitraum stabil aufgezeichnet und mit farbigen Punkten markiert (sog. "tags"). Anschließend erfolgte die sequentielle punktförmige Ablation der zuvor markierten Areale bis lokal kaum fraktioniertes Potential mehr nachweisbar war (siehe Abb. 10). Innerhalb des CS wurde lediglich im proximalen Anteil und mit limitierter Ablationsenergie ablatiert.

Zur Beurteilung des Ablations-Effektes diente die elektrische Aktivität des Referenz-Katheters im CS. Als Endpunkt wurde eine direkte bzw. indirekte (nach Wechsel zu anderen, typischerweise langsameren, organisierten atrialen Tachykardien) Terminierung des VHF zu Sinusrhythmus definiert. Der Wechsel von VHF zu einer regelmäßigen Tachykardie ohne Übergang in den Sinusrhythmus wurde als Regularisierung definiert und als Teilerfolg gewertet. In diesen Fällen erfolgte zunächst der Versuch einer Überstimulation und falls kein

Wechsel zum Sinusrhythmus gelang, wurde extern biphasisch kardiovertiert. Atriale Tachykardien bzw. Vorhofflattern wurden nicht gemappt und auch nicht gezielt ablatiert. Persistierte das VHF weiterhin, obwohl keine CFAE in beiden Vorhöfen mehr registriert werden konnten bzw. diese nicht abladierbar erschienen, folgte ebenfalls eine externe Kardioversion in den SR.

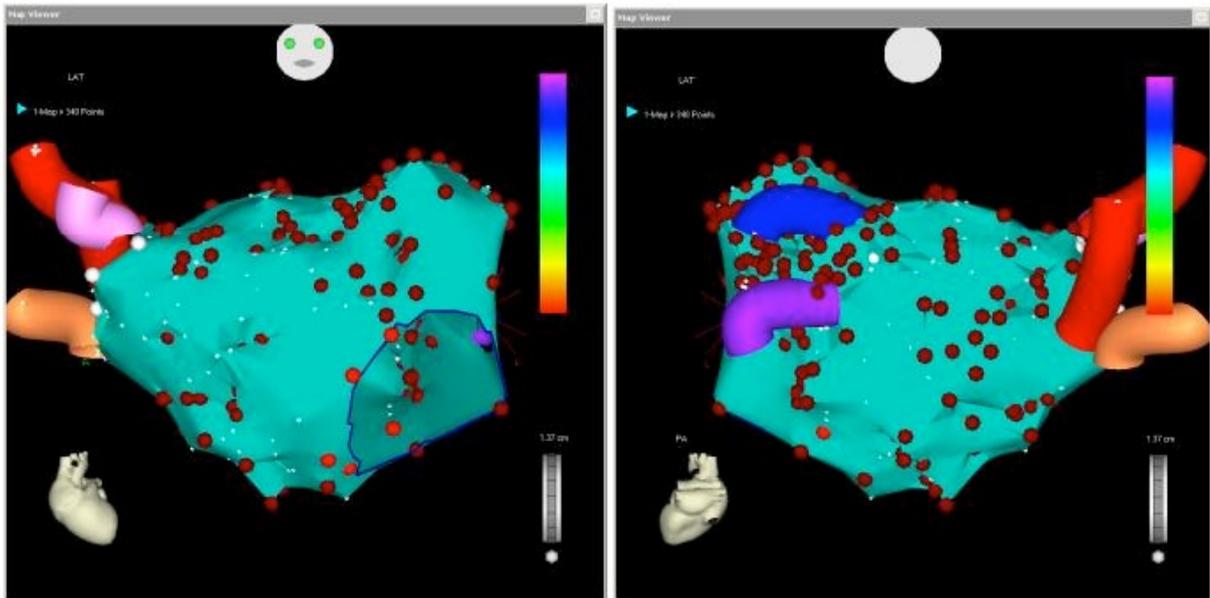


Abbildung 7: Darstellung einer CFAE Ablation im linken Vorhof. (links in a.p.; rechts in p.a.): Mit bunten Röhren werden die Pulmonalvenen dargestellt. Die braunen Punkte markieren Ablationsläsionen an Arealen mit CFAEs. Die Ablationsläsionen sind punktuell zu finden, sie bilden keine linearen Läsionen. Besonders hervorzuheben ist die Häufung der Ablationsläsionen um den LAA und um die Ostien der linken PVs.

2.4.5 Nachbehandlung

Nach der Ablation wurden die Patienten mindestens zwei weitere Tage unter kontinuierlichem Monitoring stationär überwacht.

Sobald eine ACT von 150-200s erreicht worden war, erfolgte das Ziehen der Schleusen. Auf der Überwachungsstation wurde eine 48-stündige aPTT wirksame intravenöse Heparin-gabe mit dem Zielbereich 60-80 Sekunden weitergeführt. Danach erfolgte eine subkutane Heparin-gabe in therapeutischer Dosierung. Überlappend wurde mit einer oralen Antikoagulation mit Marcumar begonnen, welche bei allen Patienten für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten weitergeführt werden sollte mit der Ziel-INR 2,0-3,0. Bei elektrokardiographisch nachgewiesener Rezidivfreiheit von sechs Monaten nach Ablation (*darunter auch in einem aktuellen 7-Tages Langzeit-EKG*) und Fehlen anderer Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis, konnte die Antikoagulation ganz abgesetzt werden.

Postinterventionell wurde nach 2 Std. und nach 24 Std. eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines relevanten Perikardergusses durchgeführt. Des Weiteren wurde im Laufe des stationären Aufenthalts bei allen Patienten eine Duplexsonographie beider Leisten durchgeführt, um ein Aneurysma spurium oder eine arterio-venöse Fistel frühzeitig zu erkennen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Um den Therapieerfolg zu verifizieren wurde neben dem Monitoring am Tag nach der Ablation sowie kurz vor der Entlassung ein 12-Kanal-Ruhe-EKG abgeleitet. Im Falle eines Frührezidivs (*VHF oder atypisches VFL innerhalb der ersten 48h nach Ablation*) wurde spätestens nach zwei Tagen anhaltenden VHF eine elektrische Kardioversion vorgenommen. Soweit verträglich, wurde bei allen Patienten eine β -Blocker-Therapie zur Rezidivprophylaxe angesetzt bzw. fortgesetzt. Auf die Gabe von Antiarrhythmika der Klasse I und III wurde möglichst verzichtet. Des Weiteren erfolgte eine Optimierung der konservativen medikamentösen Therapie.

2.4.6 Follow-Up-Untersuchungen

Ambulante Nachkontrollen im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums von 12 Monaten

Zu regelmäßigen ambulanten Nachkontrollen wurden die Patienten nach 1, 3, 6 und nach 12 Monaten für eine detaillierte Rhythmusanamnese, (*Wiederauftreten von Arrhythmien, Dauer und Häufigkeit dieser Episoden insbesondere im Vergleich zur Situation vor Ablation*) und körperliche Untersuchung in die Rhythmussprechstunde des Deutschen Herzzentrums München einbestellt. Anschließend erfolgte eine jährliche Kontrolle.

Bei jeder Vorstellung wurden Ruhe-EKG, transthorakale Echokardiographie und ein Langzeit-EKG durchgeführt.

Tabelle 4: Zeitplan der Untersuchungen

	vor Ablation	Ablation	1-Mo-FU	3-Mo-FU	6-Mo-FU	12-Mo-FU
Anamnese + (Quality of life)	X	X	X	X	X	X
Untersuchung	X	X	X	X	X	X
Ruhe-EKG	X	X	X	X	X	X
Langzeit-EKG	7-Tage	48 Std.	24Std.	7-Tage	7-Tage	7-Tage
TTE	X	X	X	X	X	X
CT	X					
TEE	< 3 d vor Abl.					

Vorgehen bei Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum

Da in den ersten vier Wochen nach Ablation das Auftreten von Rezidiven nicht selten ist und keine valide Aussage über den Langzeiterfolg zulässt¹⁰⁹, wurden Vorhofflimmerepisoden innerhalb dieser Zeit nicht gewertet („*blanking periode*“). Die Vorstellung nach 4 Wochen diente hauptsächlich dazu, Patienten mit asymptomatischen Rezidiven zu erfassen und einer externen Kardioversion und/oder medikamentösen Therapie zuzuführen.

Zur Konsolidierung der gesetzten atrialen Läsionen benötigt der Organismus mehrere Wochen. Im Laufe dieser Zeitperiode beruhigt sich die Rhythmussituation zusehends. Erst nach Ablauf der 12 Wochen kann eine erste Beurteilung über Erfolg bzw. Misserfolg der Ablation gemacht werden⁹⁵. Deshalb war eine Re-Ablation im Rahmen der Studie erst nach Ablauf von 3 Monaten nach erfolgter Ablation sinnvoll und erlaubt.

Im Rahmen einer Re-Ablation innerhalb des 12-monatigen Nachbehandlungszeitraums war ein Wechsel zwischen den beiden Ablationsprozeduren (*cross-over*) nicht möglich, andernfalls führte dieser zum Studienausschluss. Nach Ablauf der 12 Monate durfte im Falle einer Re-Ablation über die Prozedur frei entschieden werden.

2.5 Datenverarbeitung

2.5.1 Datenerfassung / Datenauswertung

Die für die Auswertung benötigten Daten wurden im Deutschen Herzzentrum München erhoben und von mir mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Office Excel 2003 / 2007® und des Statistikprogramms SPSS 17.0 zusammengetragen und ausgewertet. Die Krankengeschichte der Patienten, die Untersuchungs- und Follow-Up-Daten entnahm ich Arztbriefen und EPU-Berichten aus dem klinikinternen Datenbankmanagementsystem bzw. den Patientenakten.

In einzelnen Fällen war es Patienten nicht möglich, einen vereinbarten Follow-Up-Termin wahrzunehmen, daraufhin wurde ein Ersatztermin telefonisch vereinbart. In Ausnahmefällen wurde von mir eine telefonische Anamnese durchgeführt, verbunden mit der Bitte um die Erlaubnis, eine Fax- bzw. telefonische Anfrage beim behandelnden Kardiologen / Hausarzt bezüglich eines Langzeit-EKGs zur Rhythmus-Dokumentation zu stellen.

Die Auswertung der Ruhe- und Langzeit-EKGs erfolgte durch Ärzte der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums und in Einzelfällen durch mich.

2.5.2 Angewandte statistische Verfahren

Quantitative Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung und ggf. als Spanne oder Medianwerte angegeben. Vergleiche verbundener und unverbundener Stichproben wurden in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Normalverteilung mittels Student's t-test, Wilcoxon-Test oder Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Qualitative Variablen sind in absoluten Zahlen oder Prozenten angegeben. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Test analysiert. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum Juli 2004 bis Mai 2008 wurden am Deutschen Herzzentrum München insgesamt 116 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Falle eines Probanden zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse eine fehlerhafte Zuteilung im Rahmen der Randomisierung, so dass die Verteilung der Studienteilnehmer mit 59 Patienten in Gruppe 1 und mit 57 Patienten in Gruppe 2 ausfiel. Die klinisch charakterisierenden Merkmale der Probanden werden in Tabelle 4 verdeutlicht. Bezüglich des Lebensalters ergab sich in den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0.2$), das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug 59 Jahre in Gruppe 1 (*lineare Ablation*) und 57 Jahre in Gruppe 2 (*punktueller Ablation*). Der Anteil männlicher Studienteilnehmer war mit 69 % in Gruppe 1 etwas niedriger als in Gruppe 2 mit 79% ($p=0.31$) und lag insgesamt deutlich über der weiblichen Teilnehmeranzahl.

3.1.1 VHF-Anamnese

In beiden Gruppen wurde die Erstdiagnose VHF im Schnitt über 6 Jahre vor der Ablation gestellt: 76 (± 58) Monate in Gruppe 1 im Vergleich zu 82 (± 80) Monate in Gruppe 2 ($p=0,66$). Persistierendes VHF bestand seit 24 (± 29) Monaten in Gruppe 1 und 30 (± 41) Monaten in Gruppe 2 ($p=0,48$). Langanhaltend persistierendes VHF zeigten jeweils 18 Probanden beider Studiengruppen auf ($p=0,9$). In der **Gruppe 1** (*linear anatomische PV-Isolation*) wurde bei 8/59 Patienten (14%) vorab bereits eine elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation durchgeführt: 7 Patienten (12%) unterzogen sich einer Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus (*mindestens 3 Monate vor Einschluss in die Studie*), bei einem Patienten erfolgte die Modulation des AV-Knotens bei typischer AV-Knotenreentrytachykardie. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie vor der Ablation bestand im Schnitt aus 1,85 ($\pm 0,8$) antiarrhythmischen Mitteln, meist ein β -Blocker (82%) und ein weiteres Antiarrhythmikum. 20/59 Patienten (34%) aus dieser Gruppe hatten Erfahrungen mit Amiodaron. Es wurden im Durchschnitt 1,8 ($\pm 1,5$) elektrische externe Kardioversionen ohne dauerhaften Erfolg durchgeführt. Die Breite der angegebenen Beschwerden im Zusammenhang mit VHF gliedert sich wie folgt (*siehe Abb.10*): 38 Patienten (64%) mit eingeschränkter körperlicher Belastung, 25 Patienten (42%) mit Belastungsdyspnoe, 12 Patienten (20%) mit Herzrasen, 13 Patienten (22%) mit Palpitationen, 10 Patienten (17%) mit linksthorakalen Beschwerden, 9 Patienten (15%) mit vermehrtem Schwitzen, 6 Patienten (10%) mit Müdigkeit, 5 Patienten (8%) mit Herzstolpern und 5 asymptotische Patienten (8%).

Tabelle 5: Übersicht Patientenmerkmale

	Gruppe 1 Linear anatomisch (n=59)	Gruppe 2 Punktuell elektrophysiologisch (n=57)	P-Wert
Alter (Jahre)	59 ± 10	57 ± 11	0.20
männlicher Probanden	41 (69%)	45 (79%)	0,31
Vorhofflimmeranamnese			
Dauer des VHF (Monate)	76±58	82±80	0.66
Dauer persistierendes VHF (Monate)	24±29	30±41	0,48
Lang anhaltendes VHF	18 (31%)	18 (32%)	0,90
Anzahl erfolgloser Antiarrhythmika vor Ablation	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,9	0,37
Erfolgslose Amiodarontherapie	20 (34%)	25 (44%)	0,34
Elektr. Kardioversionen vor Ablation	1,8 ± 1,5	1,7 ± 1,4	0,74
Vor-Ablationen (Isthmusabl., WPW, AVNRT)	8 (14%)	6 (11%)	0,62
Strukturelle Herzerkrankung			
Koronare Herzerkrankung	8(14%)	6 (11%)	0,60
Mitralklappeninsuffizienz II°	3 (5%)	2 (4%)	0.67
Linksventrikuläre Hypertrophie	6 (10%)	6 (11%)	0.97
Z.n. Myokarditis	5 (8%)	3 (5%)	0,72
Herzinsuffizienz (NYHA II-III)	2 (3%)	4 (7%)	0.64
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	34 (58%)	32 (56%)	0.79
Diabetes mellitus Typ II	5 (8%)	5 (9%)	0.98
Hypercholesterinämie	27 (46%)	27 (47%)	0.93
Nikotinkonsum	14 (24%)	12 (21%)	0.70
Familiäre Disposition	5 (8%)	8 (14%)	0.36
Adipositas	9 (15%)	5 (9%)	0.27
Echokardiographie			
Größe des linken Vorhofs (mm)	47 ± 6	49 ± 6	0,18
Dicke des Septums (mm)	12 ± 2	12 ± 3	0,86
Systolische Durchmesser-Verkürzung (FS%)	31 ± 8	31 ± 8	0,59
Eingeschränkte LV-Funktion	5 (8%)	6 (11%)	0.78
LVEDD (mm)	51 ± 5	51 ± 5	0,85
LVESD (mm)	35 ± 6	36 ± 6	0.71
Schilddrüsenerkrankung in der Anamnese	16 (27%)	13 (23%)	0,56

In der **Gruppe 2** (*punktuell-elektrophysiologische Substratablation*) wurde bei 6/57 Patienten (11%) vorab bereits eine elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation durchgeführt: 5 Patienten (9%) unterzogen sich einer Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus (*mindestens 3 Monate vor Einschluss in die Studie*), ein Patient einer Ablation einer linkslateral gelegenen akzessorischen Leitungsbahn (*14 Jahre vor Einschluss*). Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie vor der Ablation bestand im Schnitt aus 1,70 ($\pm 0,9$) antiarrhythmischen Mitteln, meist ein β -Blocker (76%) und ein weiteres Antiarrhythmikum. 25/57 Patienten (44%) aus dieser Gruppe hatten Erfahrungen mit Amiodaron. Bei den Patienten wurden $1,7 \pm 1,4$ elektrische, externe Kardioversionen durchgeführt. In Gruppe 2 gaben die Probanden folgende Beschwerden unter VHF an (*siehe Abb.10*): 36 Patienten (63%) eingeschränkte körperliche Belastung, 25 Patienten (44%) Belastungsdyspnoe, 9 Patienten (16%) Herzrasen, 13 Patienten (23%) Palpitationen, 11 Patienten (19%) linksthorakale Beschwerden, 7 Patienten (12%) vermehrtes Schwitzen, 7 Patienten (12%) Müdigkeit, 8 Patienten (14%) Herzstolpern und 6 Patienten (11%) ohne jegliche Symptome.

Die obigen Resultate zeigten in keiner Rubrik einen signifikanten Unterschied auf.

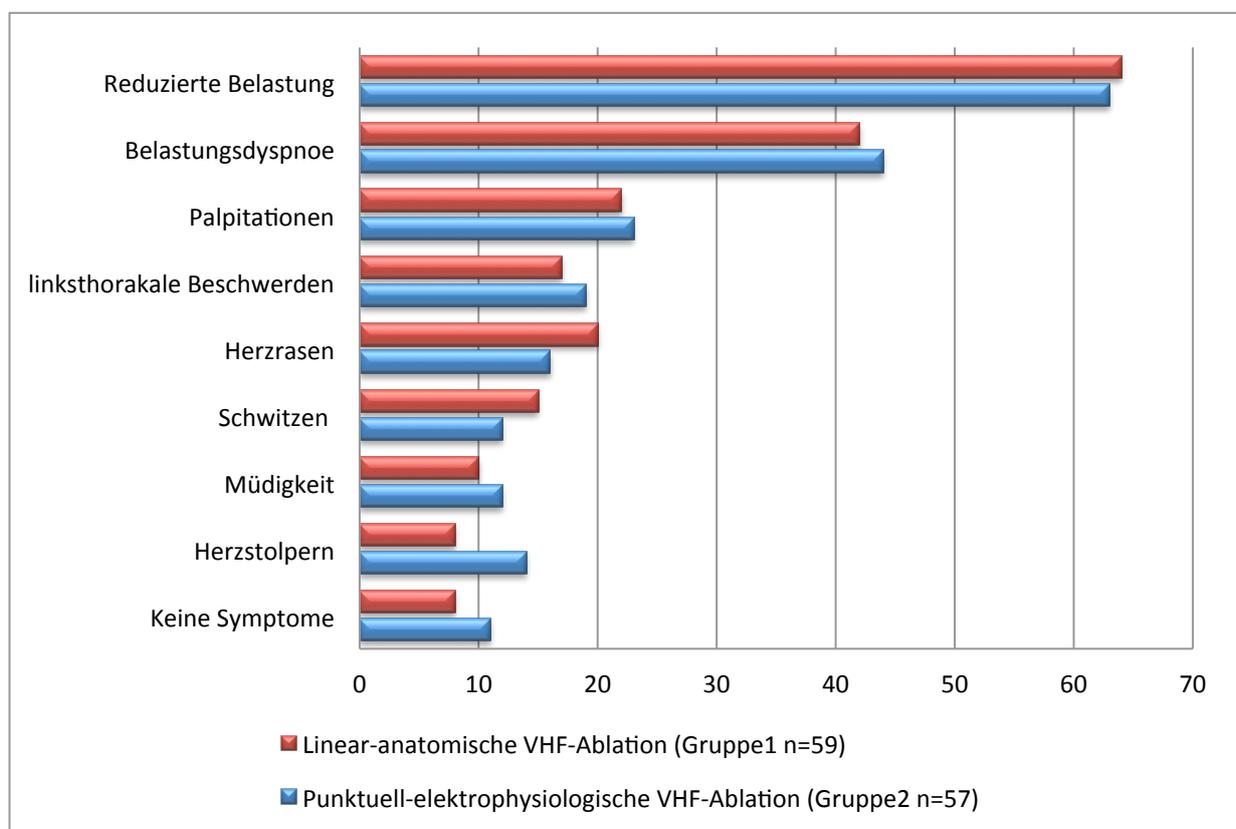


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der VHF- Beschwerden der Studienteilnehmer

3.1.2 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Unter diesem Punkt wurden kardiovaskuläre Vorerkrankungen zusammengefasst, die als Risikofaktoren für VHF gelten. Bezüglich der Häufigkeit vorhandener struktureller Herzerkrankungen gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (*Siehe Tabelle 4*).

In der **Gruppe 1** bestand bei 8 Patienten (14%) eine koronare Herzkrankheit, 2 Patienten davon erlitten bereits einen Myokardinfarkt. Bei 3 Patienten wurde eine PTCA- / Stenting-Procedure durchgeführt. 25 Patienten (42%) wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades und 3 Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz zweiten Grades auf. Ferner hatten 4 Patienten (7%) eine Aortenklappeninsuffizienz ersten Grades und 4 Patienten (7%) eine Aortenklappenstenose ersten Grades. Ein Patient unterzog sich 1996 einer Mitralklappenrekonstruktion mit Ringplastik aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz III° infolge eines Sehnenabrisses. 3 Patienten (5%) trugen einen implantierten Schrittmacher. 5 Patienten (8%) hatten in der Vergangenheit eine Myokarditis durchgemacht. Bei 6 Patienten (10%) war im Vorfeld eine linksventrikuläre Hypertrophie beschrieben. Eine Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA II-III wiesen 2 Probanden (3%) auf.

In der **Gruppe 2** bestand bei 6 Patienten (11%) eine koronare Herzkrankheit, 2 Patienten davon erlitten bereits einen Myokardinfarkt. Bei einem Patienten wurde bereits eine PTCA- / Stent-Implantation durchgeführt. 26 Patienten (46%) wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades auf, 2 Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz zweiten Grades. Ferner hatten 2 Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz ersten Grades und ein Patient eine Aortenklappenstenose ersten Grades. 2 Patienten trugen einen implantierten Schrittmacher. 3 Patienten (5%) hatten in der Vergangenheit eine Myokarditis durchgemacht. Bei 6 Patienten (10%) war im Vorfeld eine linksventrikuläre Hypertrophie beschrieben. Eine Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA II-III wiesen 4 Probanden (7%) auf.

3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In beiden Patientengruppen wurden vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktoren einzeln erfasst und graphisch einander gegenübergestellt (*siehe Abb. 11*).

In der **Gruppe 1** bestand bei 34 Patienten (58%) eine arterielle Hypertonie, bei 27 Patienten (46%) eine Hypercholesterinämie, bei 14 Patienten (24%) bekannter Nikotinkonsum, 9 Patienten (15%) wiesen eine Adipositas auf. 5 Probanden (8%) litten unter Diabetes mellitus

Typ-II und bei weiteren 5 Patienten (8%) war eine familiäre Disposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt.

In der **Gruppe 2** hatten 32 Patienten (56%) eine arterielle Hypertonie, 27 Patienten (47%) eine Hypercholesterinämie und 12 Patienten (21%) gaben regelmäßigen Nikotinkonsum an. Bei 8 Patienten (14 %) war eine familiäre Disposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt. 5 Probanden (9%) litten unter Diabetes mellitus Typ-II und weitere 5 Patienten (9%) wiesen eine Adipositas auf.

3.1.4 Schilddrüsenerkrankungen

Bei 16 Patienten (27%) aus Gruppe 1 und bei 13 Patienten (23%) aus Gruppe 2 konnte eine Schilddrüsenerkrankung in der Vorgeschichte diagnostiziert werden. Unter diesem Sammelbegriff befanden sich: 7 (*Gruppe 1*) und 6 Patienten (*Gruppe 2*) mit einem Zustand nach Hyperthyreose verschiedener Ätiologie (*insgesamt in 4 Fällen Amiodaron assoziiert*), diese wurde medikamentös, operativ oder mittels Radiojodtherapie behandelt. Jeweils ein Patient mit Hashimoto-Thyreoiditis befand sich in jeder Gruppe. Des Weiteren konnte anamnestisch mehrfach eine Struma nodosa und eine latente Hypothyreose nach Strumektomie erfragt werden.

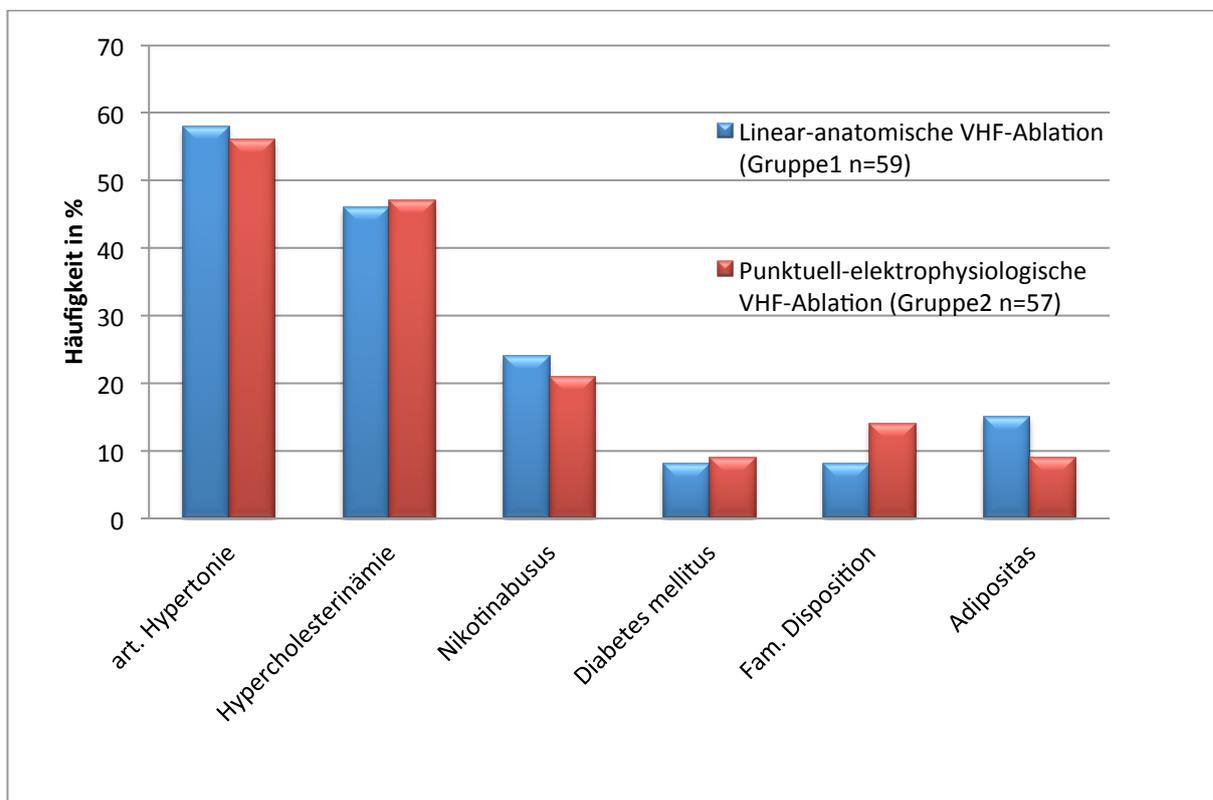


Abbildung 8: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren der Studienpopulation

3.1.5 Rhythmusdokumentation mittels Elektrokardiogramm

Vor der Ablation wurde mit Hilfe eines Langzeit-Elektrokardiogramms (*LZ-EKG*) das persistierende Vorhofflimmern registriert. Die oben aufgeführten anamnestischen Angaben konnten im Mittel über eine Zeitspanne von 116 Stunden (± 68) in Gruppe 1 und 128 Stunden (± 64) in Gruppe 2 mittels 24h- bzw. 7-Tage-LZ-EKG bestätigt werden. Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte unmittelbar vor der Ablation bei 56 Patienten (95%) in Gruppe 1 und bei 55 Patienten (96%) in der Gruppe 2 Vorhofflimmern abgeleitet werden. Bei 3 Patienten der ersten Gruppe und bei einem Patienten der zweiten Gruppe bestand Sinusrhythmus. Ein Patient aus Gruppe 2 hatte unmittelbar vor Ablation Vorhofflattern.

3.1.6 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

In der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung vor Ablation wurden die Größe des linken Vorhofs, der Durchmesser des Septums, die prozentuale systolische Durchmesser-Verkürzung (FS%), die linksventrikuläre Funktion, der LVEDD sowie der LVESD beurteilt und in einander gegenübergestellt (*siehe Tabelle 4*). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der einzelnen echokardiographischen Messparameter.

Die Größe des linken Vorhofs betrug im Durchschnitt 47mm (± 6 mm) in Gruppe 1 und 49mm (± 6 mm) in Gruppe 2. Die Dicke des Septums betrug 12mm (± 2 mm) in der Studiengruppe der zirkumferentiellen Ablation (*Gruppe 1*) und 12mm (± 3 mm) in der Studiengruppe der CFAE-Ablation (*Gruppe 2*). Die prozentuale systolische Durchmesser-Verkürzung (FS%) betrug 31% (± 8 %) in Gruppe 1 und 31% (± 8 %) in Gruppe 2. Die linksventrikuläre Funktion wurde bei 54 Patienten (91%) der ersten Gruppe als „normal“ beurteilt, bei 5 Patienten (8%) konnte eine eingeschränkte LV-Funktion registriert werden. In der zweiten Gruppe war die LV-Funktion bei 51 Patienten (89%) im Normalbereich, bei 6 Patienten (11%) war diese eingeschränkt.

In Gruppe 1 betrug der LVEDD 51mm (± 5 mm) und der LVESD 35mm (± 6 mm) gegenüber 51mm (± 5 mm) und 36mm (± 6 mm) der Gruppe 2.

3.2 Ablationsverfahren

3.2.1 Zugang zum linken Vorhof

In der Gruppe der zirkumferentiellen PV Isolation konnte der linksatriale Zugang bei vier Patienten über ein persistierendes Foramen ovale erreicht werden, bei 3 Patienten erfolgte eine singuläre transseptale Punktion, bei 51 Patienten (86%) eine doppelte transseptale Punktion.

In der Gruppe der CFAE Ablation konnte der linksatriale Zugang bei 3 Patienten über ein persistierendes Foramen ovale erreicht werden, bei 17 Patienten (30%) wurde eine singuläre transseptale Punktion notwendig, bei 38 Patienten (67%) eine doppelte transseptale Punktion.

3.2.2 Zirkumferentielle PV Isolation mit zusätzlichen linearen Läsionen (Gruppe 1)

Durch Ablation des rechten Zirkels konnte bei 51 Patienten (86%) eine komplette Isolation aller ipsilateralen Pulmonalvenen erzielt werden, bei 3 Patienten musste eine der Pulmonalvenen segmental angegangen werden. Bei 5 Patienten ist es nicht gelungen, die rechten Pulmonalvenen zu isolieren. Der linke Zirkel erzielte bei 54 Patienten (92%) eine Isolation der ipsilateralen linken Pulmonalvenen, bei 6 Patienten mussten hierzu die Pulmonalvenen einzeln, segmental isoliert werden. Bei 3 Patienten konnte keine Isolation der linken Pulmonalvenen erzielt werden. Bei einem Patienten konnte weder links noch rechts eine Isolation erzielt werden. Insgesamt wurden von 232 Pulmonalvenen 217 (94%) erfolgreich isoliert. Bei 40 Patienten (68%) wurde eine sogenannte *Dachlinie*, bei 37 Patienten (63%) zusätzlich eine *anteriore Linie* ablatiert. Der cavotrikuspidale Isthmus wurde bei 29 Patienten (49%) ablatiert, bei vier Patienten lag bereits ein bidirektionaler Isthmusblock vor. Als häufigster Grund für den Verzicht auf die additiven Linien wurde eine zunehmende Unruhe des Patienten durch die lange Prozedurzeit angegeben. Während der Ablation kam es bei 5 Patienten (8%) zu einer Termination des Vorhofflimmerns in Sinusrhythmus, wobei bei 3 Patienten als Übergangsstufe eine Regularisierung in eine atriale Tachykardie beobachtet werden konnte. Bei weiteren 15 Patienten (25%) kam es zu einer Regularisierung des VHF. Während bzw. am Ende der Untersuchung erfolgte insgesamt bei 50 Patienten (85%) eine elektrische Kardioversion, im Schnitt durch 1-2 Schockabgaben je 200J. Am Ende der Prozedur befanden sich 54 Patienten (92%) im Sinusrhythmus.

3.2.3 Punktuelle Substratablation mit segmentaler PV-Isolation (Gruppe 2)

Bei 57 Patienten wurden insgesamt von 221 Pulmonalvenen 193 (87%) erfolgreich isoliert. Nach PV Isolation bestand bei allen Patienten weiterhin Vorhofflimmern. Bei allen Patienten wurden CFAEs im linken Vorhof ablatiert und bei 44 Patienten (77%) auch im rechten Vorhof. Trotz vorangegangener PV Isolation fanden sich noch bei 49 Patienten (86%) CFAEs um die PV Ostien, die auch ablatiert wurden.

Bei der CFAE-Ablation wurden 14 anatomische Bereiche definiert: LA-Septum, LA-Dach, LA-Appendage, anterior-, posterior-, lateral-Wand des linken Vorhofs, anteriorer-, posteriorer-, lateraler- und septaler Mitralklappenannulus, Koronarsinus-Bereich, RA-Septum, RA-laterale Wand, Sinus-Vena-Cava-Bereich und cavotrikuspidale Isthmus. Es wurden 7,1 ($\pm 3,7$) Regionen pro Patient ablatiert, zusätzlich wurde in 6 Fällen die Crista terminalis ablatiert. Hierbei kam es in folgenden Bereichen am häufigsten zum Auffinden und zur Ablation von CFAEs: Anteriore LA-Wand (n=46), LA- Septum (n=41), LA-Appendage (n=39) und LA-Hinterwand (n=37) (*siehe Abb. 12*).

Während der Ablation kam es bei 47 Patienten (82%) zu einer Änderung der Rhythmussituation, teils direkt in Sinusrhythmus (5 Patienten; 9%), teils über eine Regularisierung des Vorhofflimmerns in atriale Tachykardien (42 Patienten 74%), welche dann mittels weiterer Ablation (16 Patienten; 28%) in Sinusrhythmus überführt werden konnten. Bei 5 Patienten musste eine anteriore Linie durchgeführt werden, um perimitrales Vorhofflattern zu therapieren, bei 2 Patienten wurde eine Dachlinie gezogen, um atypisches Vorhofflattern um die linkslaterale Pulmonalvenen zu unterbinden. Während bzw. am Ende der Untersuchung erfolgte insgesamt bei 47 Patienten (82%) eine externe elektrische Kardioversion, im Schnitt durch 1-2 Schockabgaben je 200J. Am Ende der Prozedur befanden sich 53 Patienten (93%) im Sinusrhythmus.

3.2.4 Technische Daten der Ablationsprozedur

Die mittlere Dauer der Prozedur betrug 305 (± 93) Minuten für die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation und 317 (± 101) Minuten für die CFAE Ablation (P = 0,50). Als mittlere Durchleuchtungszeit wurden 66 (± 23) Minuten für die zirkumferentielle und 71 (± 26) Minuten für die CFAE Ablation (P = 0,28) gemessen. Die linksatriale Prozedurzeit betrug 246 (± 79) Minuten für die zirkumferentielle PV Isolation und 251 (± 71) Minuten für die CFAE-Ablation (p=0,53). Die Dauer der Radiofrequenzapplikation betrug 4118 (± 1843) Sekunden für die zirkumferentielle PV Isolation und 4691 (± 2310) Sekunden für die CFAE Ablation

($p=0,22$). Die Strahlungs dosis während der Ablationsprozedur betrug pro Patient im Durchschnitt 6719 (± 4385) cGy in Gruppe 1 und 9190 (± 8582) cGy in Gruppe 2 ($p=0,06$).

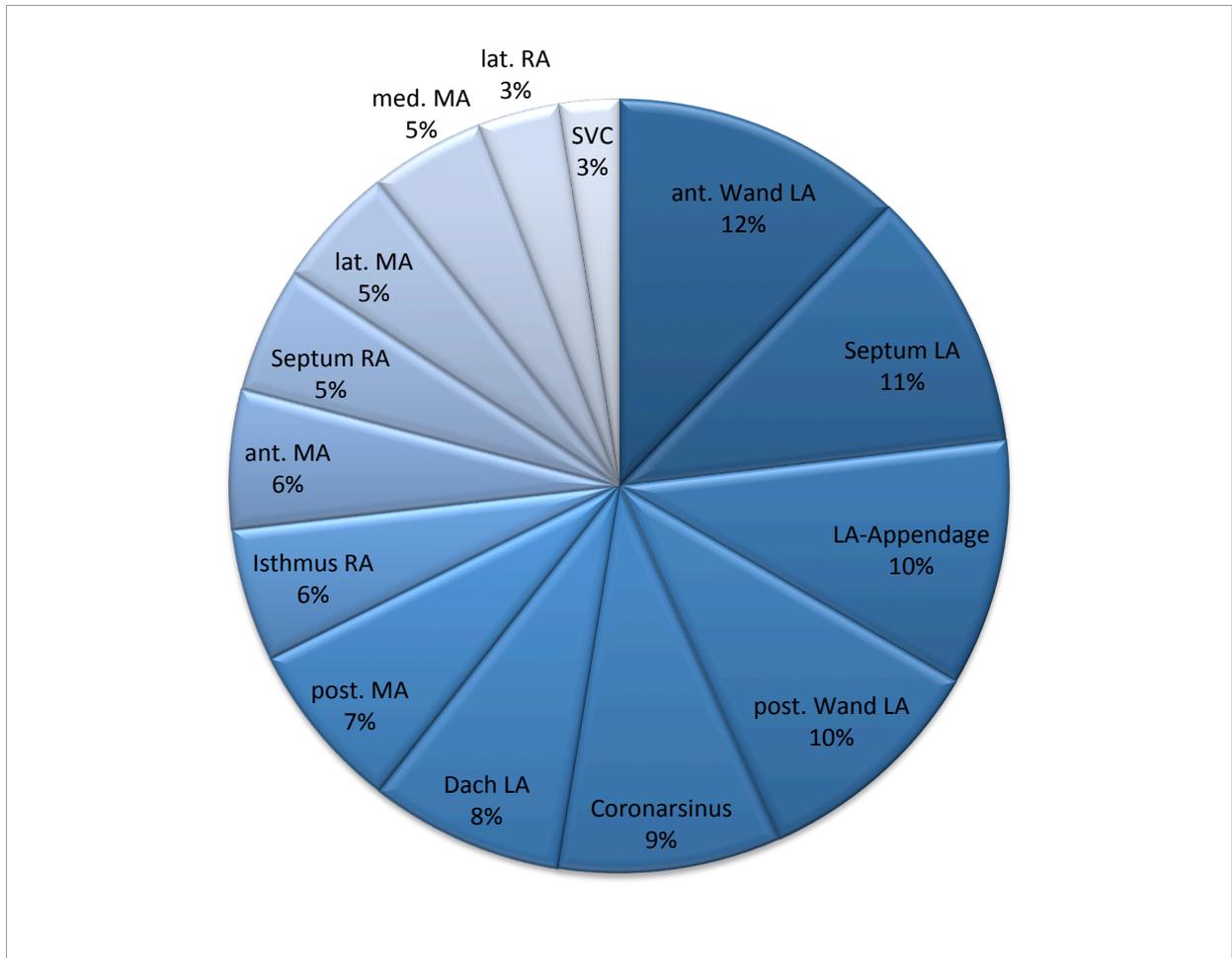


Abbildung 9: Häufige CFAE-Ablationsareale (Gruppe 2). LA = linkes Atrium, RA = rechtes Atrium, MA = Mitralklappenannulus, SVC = Sinus vena cava

Tabelle 6: Übersicht Ablationsprozedur

	Gruppe 1 Linear anatomisch (n=59)	Gruppe 2 Punktuell elektrophysiologisch (n=57)	P-Wert
Rhythmus			
Vor Beginn der Ablation VHF	55 (93%)	56 (98%)	0.18
Regularisierung während Ablationsprozedur	15 (25%)	42 (74%)	0.001
Terminierung von VHF direkt	2 (3%)	3 (5%)	0.65
Elektrische KV während EPU bzw. am Ende	48 (81%)	47 (82%)	0.78
Sinusrhythmus am Ende der Prozedur	54 (92%)	53 (93%)	0.71
Pulmonalvenen-Isolation			
Isolierte Pulmonalvenen	217/232 (94%)	193/221 (87%)	0.18
PV-Stenosen vor Ablation (25%-50%)	1 (2%)	2 (4%)	0.55
Ablationsprozedur			
Cavotrikuspidale Isthmus-Ablation	29 (49%)	21 (37%)	0.16
Postinterventionelle Komplikationen			
Akute PV-Stenosen nach Ablation (25%-50%)	2 (2%)	2 (3%)	0.98
Ausgeprägtes Leistenhämatom	2 (3%)	3 (5%)	0.63
Mäßiger Perikarderguss	2 (3%)	3 (5%)	0.63
Pseudoaneurysma (A. femoralis)	0 (0%)	3 (5%)	0.08
Notwendigkeit eines Schrittmachers	1 (2%)	1 (2%)	0.97
Technische Daten			
Dauer der Prozedur (min.)	305 ± 93	317 ± 101	0.50
Linksatriale Prozedurzeit (min.)	246 ± 79	251 ± 71	0.53
Durchleuchtungszeit (min)	66 ± 23	71 ± 26	0.28
Strahlungsdosis (cGy)	6719 ± 4235	9190 ± 8582	0.06
Radiofrequenzapplikation (sec.)	4118 ± 1843	4691 ± 2310	0.22

3.3 Follow-Up

3.3.1 Frührezidive

In der Gruppe der zirkumferentiellen PV Isolation zeigte sich bei 13 Patienten (22%) ein VHF-Frührezidiv und bei 2 Patienten (3%) ein atypisches Vorhofflattern-Frührezidiv. In der Gruppe der CFAE Ablation hingegen konnte bei 12 Patienten (21%) Vorhofflimmern und bei 6 Patienten (11%) atypisches Vorhofflattern dokumentiert werden.

3.3.2 Follow-Up nach einem Monat

Die Patienten stellten sich 4 Wochen nach Ablation erneut vor. Es ist bekannt, dass in den ersten vier Wochen nach Ablation das Auftreten von Rezidiven nicht selten vorkommt, daher ist die Aussagekraft für den Langzeiterfolg als eher unzureichend einzustufen.¹⁰⁹ In dieser Studie wurden die ersten vier Wochen nach Ablation als sogenannte *Blanking-Periode* definiert. Diese Resultate werden im Folgenden nicht in weitere Analysen einbezogen, an dieser Stelle jedoch dargestellt:

Vier Wochen nach der Ablation zeigte sich bei 34 Patienten (58%) aus der **Gruppe I** ein Rezidiv der Rhythmusstörung, davon handelte es sich bei 26/34 Patienten (76%) um eine persistierende atriale Tachyarrhythmie (*22/26 Patienten mit persistierendem VHF und 4/26 Patienten mit persistierendem aVFL*) und bei 8/34 Patienten (24%) um eine paroxysmale atriale Tachyarrhythmie. Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 30/59 Patienten (51%) ein Sinusrhythmus und bei 17/59 Patienten (29%) Vorhofflimmern abgeleitet werden. Im LZ-EKG konnte über eine mittlere Dauer von 41 Std. (± 48) pro Patient bei 33 Probanden (56%) ein durchgehender Sinusrhythmus aufgezeichnet werden. Anamnestisch gaben auch 34/59 Probanden (58%) eine spürbare Besserung der Beschwerdesymptomatik an.

In der **CFAE Gruppe** gab es bei 37/57 Patienten (65%) ein Rezidiv der Rhythmusstörung, wobei dies bei 26/37 Patienten (70%) persistierend auftrat (*20 Patienten mit persistierendem VHF und 6 Patienten mit persistierendem aVFL*). Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 27/57 Patienten (47%) ein Sinusrhythmus und bei 23/57 Patienten (40%) Vorhofflimmern abgeleitet werden. Im LZ-EKG konnte über eine mittlere Dauer von 60 Std. (± 64) pro Patient bei 26 Probanden (46%) ein durchgehender Sinusrhythmus aufgezeichnet werden. Anamnestisch gaben 29/57 Patienten (51%) eine spürbare Besserung der Beschwerdesymptomatik an.

3.3.3 Follow-Up nach drei Monaten

Die Studienteilnehmer stellten sich 3 Monate nach Ablation erneut vor. Zu diesem Zeitpunkt hatten 30/59 Patienten (51%) in der **Gruppe 1**, mit zuvor persistierendem VHF, einen stabilen Sinusrhythmus, 29/59 Patienten (49%) ein Rezidiv. Davon handelte es sich bei 17/29 Patienten (59%) um persistierendes VHF, bei 10/29 Patienten (34%) um parox. VHF und bei 2/29 Patienten (7%) um eine atriale Tachykardie. Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 34/59 Patienten (58%) ein Sinusrhythmus abgeleitet werden, während im LZ-EKG über eine mittlere Dauer von 129 Std. (± 67) pro Patient bei 26/44 Probanden (59%) ein durchgehender Sinusrhythmus zu verzeichnen war. Anamnestisch gaben 35 Studienteilnehmer (59%) eine spürbare Besserung der Beschwerden an.

In der **Gruppe 2** waren 27/57 Patienten (47%) in stabilem Sinusrhythmus. Bei 30/57 Patienten (53%) kam es zu einem Rezidiv, wobei es sich bei 13 Patienten (43%) um persistierendes VHF, bei 9 Patienten (30%) um parox. VHF und bei 8 Patienten (27%) um eine atriale Tachykardie handelte. Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 33/57 Patienten (58%) ein Sinusrhythmus abgeleitet werden, während im LZ-EKG über eine mittlere Dauer von 154 Std. (± 40) pro Patient bei 23/39 Probanden (59%) ein durchgehender Sinusrhythmus zu verzeichnen war. Anamnestisch gaben 30/57 Probanden (53%) subjektiv eine spürbare Besserung der Beschwerden an.

Nach zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation kam es bei 2/29 Patienten (7%) (*ein Pat. persistierend, ein Pat. paroxysmal*) und nach CFAE Ablation bei 8/30 Patienten (27%) (*5 Pat. persistierend, 3 Pat. paroxysmal*) zu dokumentierten atrialen Tachykardien ($p=0,06$).

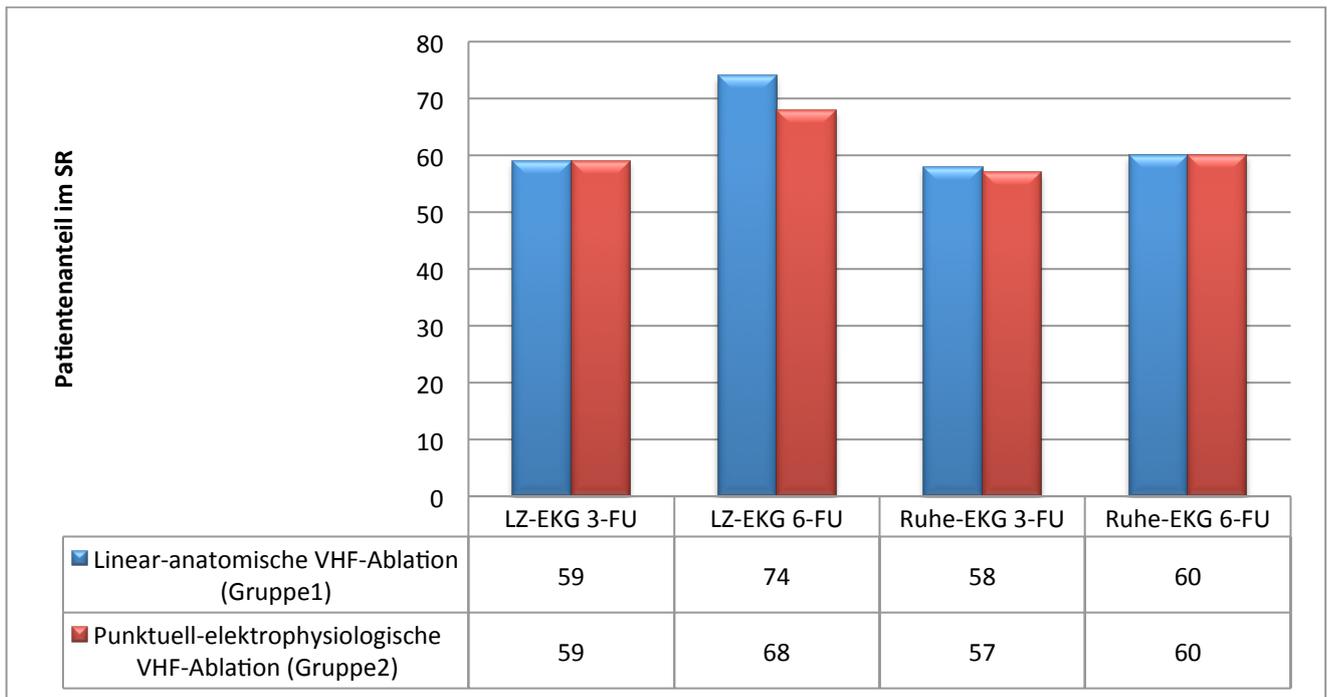


Abbildung 10: Prozentuale Angabe der Studienteilnehmer im stabilen Sinusrhythmus (SR).
Elektrokardiographische Rhythmusdokumentation mittels 7-Tage-Langzeit-EKG und 12-Kanal-Ruhe-EKG während des 3- und 6-Monate-Follow-Up (FU).

3.3.4 Follow-Up nach sechs Monaten

6 Monate nach der Ablation stellten sich die Probanden zum geplanten Follow-Up Termin in der rhythmologischen Ambulanz vor. Zu diesem Zeitpunkt waren 30/59 Patienten (51%) der **Gruppe 1** in stabilem Sinusrhythmus. 29/59 Patienten (49%) hatten ein Rezidiv, davon handelte es sich bei 20/29 Patienten(69%) um eine persistierende atriale Tachyarrhythmie (*18 Patienten mit persistierendem VHF, 2 Patienten mit persistierendem aVFL*) und bei 9/29 Patienten (31%) um ein Rezidiv in Form von paroxysmalem VHF. Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 35/59 Patienten (59%) ein Sinusrhythmus abgeleitet werden. Im LZ-EKGs über eine mittlere Dauer von 105 Std. (± 70) pro Patient war bei 29/39 Probanden (74%) ein durchgehender Sinusrhythmus zu verzeichnen und bei 8 Patienten durchgehendes VHF. Anamnestisch gaben 35 Probanden (59%) eine spürbare Besserung der Beschwerden an.

In der **Gruppe 2** waren 30/57 Patienten (53%) sechs Monate nach Ablation in stabilem Sinusrhythmus. Bei 27/57 Patienten (47%) kam es zu einem Rezidiv, wobei es sich davon bei 14/27 Patienten (52%) um eine persistierende atriale Tachyarrhythmie handelte (*12 Pat. mit persistierendem VHF, 2 Pat mit persistierendem aVFL*) und bei 13/27 Patienten (48%) um eine paroxysmale atriale Tachyarrhythmie (*10 Pat. mit paroxysmalem VHF und 3 Pat. mit*

paroxysmalem aVFL) Im 12-Kanal-Ruhe-EKG konnte am Untersuchungstag bei 35/57 Patienten (61%) ein Sinusrhythmus und in 13 Fällen VHF abgeleitet werden. Im LZ-EKG wurde über eine mittlere Dauer von 131 Std. (± 58) pro Patient bei 28/41 Probanden (68%) ein durchgehender Sinusrhythmus aufgezeichnet werden, bei 9 Patienten handelte sich es um VHF und bei 4 Patienten um VFL. Anamnestisch gaben 34/57 Probanden (60%) subjektiv eine spürbare Besserung der Beschwerden an.

3.3.5 Elektrische Kardioversion im 6-Monate-Follow-Up-Zeitraum

Im Zeitraum von 6 Monaten nach Ablation wurden in **Gruppe 1** insgesamt 37/59 Patienten (63%) elektrisch kardiovertiert (*exklusive der Kardioversionen bei Re-Ablation*), davon wurden 8 Patienten im Laufe der sechs Monate zweimal kardiovertiert. Auf die einzelnen Follow-Up-Abschnitte bezogen, wurden 23 Patienten im 1. Monat, 14 Patienten zwischen dem 2. und 3. Monat und 8 Patienten zwischen dem 3. und dem 6. Follow-Up Monat elektrisch kardiovertiert. In **Gruppe 2** wurden insgesamt 33/57 Patienten (59%) elektrisch kardiovertiert (*exklusive der Kardioversionen bei Re-Ablation*), davon benötigten im Verlauf der sechs Monate 4 Patienten eine weitere elektrische Kardioversion und 3 Patienten zwei weitere Kardioversionen. Auf die einzelnen Follow-Up-Abschnitte bezogen wurden 23 Patienten im 1. Monat, 13 Patienten zwischen dem 2. und 3. Monat und 7 Patienten zwischen dem 3. und dem 6. Follow-Up Monat elektrisch kardiovertiert.

3.3.6 Follow-Up nach zwölf Monaten

Ein Jahr nach der Ablation befanden sich sowohl aus der Gruppe der zirkumferentiellen PV-Isolation inklusive additiver linearer Läsionen als auch aus der Gruppe der punktuellen Substratablation in Kombination mit segmentaler PV-Ablation 32 Patienten (54% vs. 56%) im stabilen Sinusrhythmus. Zum Zeitpunkt des 12-Monate-Follow-Up konnte bei 27 Patienten aus der ersten Gruppe (46%) und bei 25 Patienten aus der zweiten Gruppe (44%) ein Rezidiv festgestellt werden. Die Rezidivart verteilte sich in **Gruppe 1** wie folgt: 18/27 Patienten (67%) mit persistierender atrialer Arrhythmie (*17 Patienten mit persistierendem VHF, 1 Patient mit persistierendem VFL*) und 9/27 Patienten (33%) mit paroxysmaler atrialer Arrhythmie (*8 Patienten mit paroxysmalem VHF, 1 Patient mit paroxysmalem VFL*). In **Gruppe 2**: 15/25 Patienten (60%) mit persistierender atrialer Arrhythmie (*13 Patienten mit persistierendem VHF, 2 Patient mit persistierendem VFL*) und 10/25 Patienten (40%) mit paroxysmaler atrialer Arrhythmie (*7 Patienten mit paroxysmalem VHF, 3 Patienten mit paroxysmalem VFL*).

Tabelle 7: Übersicht Follow-Up Ergebnisse

	Gruppe 1 Linear anatomisch (n=59)	Gruppe 2 Punktuell elektrophysiologisch (n=57)	P-Wert
Follow-Up nach 3 Monaten			
Stabiler Sinusrhythmus (%)	30 (51%)	27 (47%)	0.64
Rezidiv (VHF, VFL) (%)	29 (49%)	30 (53%)	0.78
Persistierendes VHF (% der Rezidive)	17 (59%)	13 (43%)	0.64
Paroxysmales VHF (% der Rezidive)	10 (34%)	9 (30%)	0.72
Atriale Tachykardie (% der Rezidive)	2 (7%)	8 (27%)	0.06
Sinusrhythmus im 12-Kanal-EKG (%)	34 (58%)	33 (58%)	0.94
Subjektive anamnestische Besserung (%)	35 (59%)	32 (56%)	0.78
Follow-Up nach 6 Monaten			
Stabiler Sinusrhythmus (%)	30 (51%)	30 (53%)	0.92
Rezidiv (VHF, VFL) (%)	29 (49%)	27 (47%)	0.78
Persistierendes VHF (% der Rezidive)	18 (62%)	12 (44%)	0.23
Paroxysmales VHF (% der Rezidive)	9 (31%)	10(37%)	0.93
Atriale Tachykardie (% der Rezidive)	2 (7%)	5 (19%)	0.22
Sinusrhythmus im 12-Kanal-EKG (%)	35 (59%)	35 (61%)	0.90
Subjektive anamnestische Besserung (%)	35 (59%)	34 (60%)	0.84
Follow-Up nach 12 Monaten			
Stabiler Sinusrhythmus (%)	32 (54%)	32 (56%)	0.80
Rezidiv (VHF, VFL) (%)	27 (46%)	25 (43%)	0.77
Persistierendes VHF ((% der Rezidive)	17 (63%)	13 (52%)	0.43
Paroxysmales VHF (% der Rezidive)	8 (30%)	7 (28%)	0.82
Atriale Tachykardie (% der Rezidive)	2 (7%)	5 (20%)	0.23
Sinusrhythmus zum Zeitpunkt 12 Monate-Follow-Up nach nur einer Ablation	22 (37%)	22 (39%)	0.90
Gesamt-Rezidive nach nur einer Ablation bis zum Zeitpunkt des 12-Monate-Follow-Up (%)	37 (63%)	35 (61%)	0.89
Persistierendes VHF ((% der Rezidive)	21(57%)	11 (31%)	0.03
Paroxysmales VHF (% der Rezidive)	12 (32%)	14 (40%)	0.51
Atriale Tachykardie (% der Rezidive)	4 (11%)	10 (29%)	0.03
Re-Ablationen (%)	15 (25%)	16(28%)	0.7
Zeitraum nach Initial-Ablation (Monate)	6,5 ± 2,5	6,1 ± 3	0.57

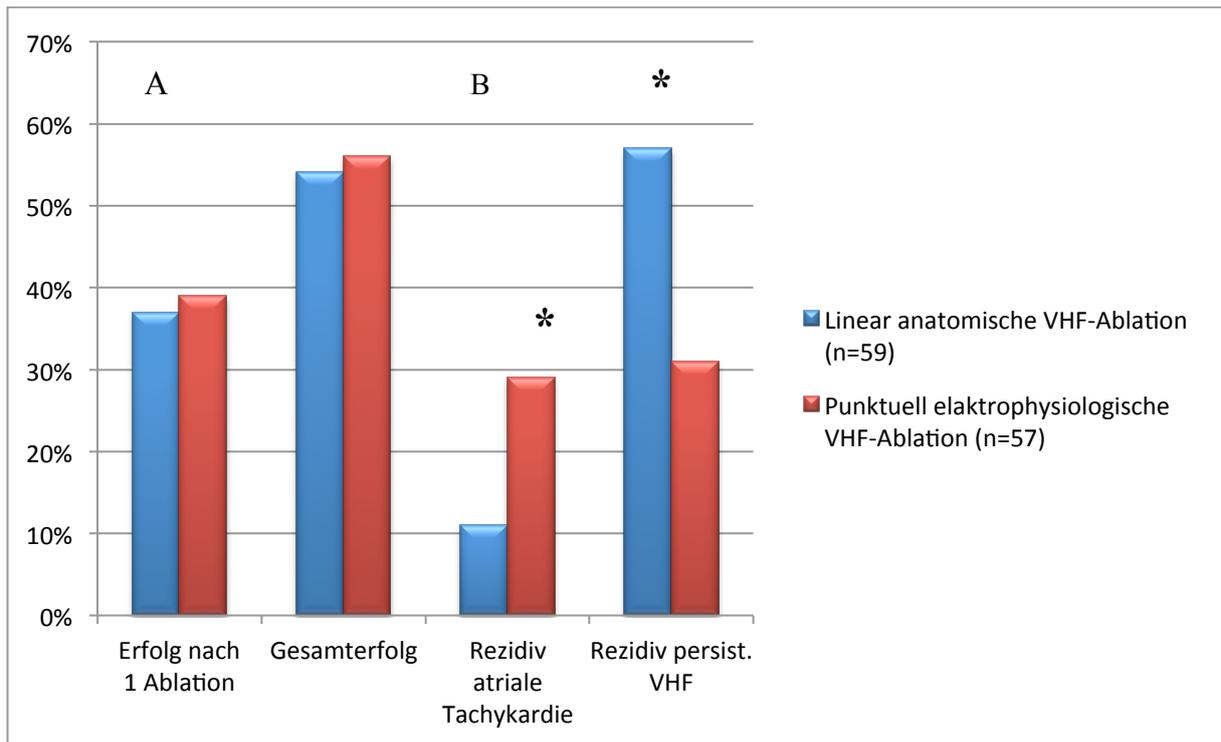


Abbildung 11: Erfolgsraten und Rezidivraten; A) der Gesamterfolgsrate im Vergleich zum Resultat nach der Initial-Ablationstherapie. B) des signifikanten Unterschieds (* $p < 0,05$) betreffend der Art der Rezidivrate nach einer Ablationprozedur zwischen Gruppe I und Gruppe II.

3.4 Primärer Endpunkt

Den primären kombinierten Endpunkt der Studie (*komplikationsfreies Überleben und im 7-Tages-Langzeit-EKG dokumentierte Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien zum Zeitpunkt 12 Monate nach einer Ablation*) erreichten 22/59 Patienten (37%) in der Gruppe der linear anatomischen Ablationsmethode vs. 22/57 Patienten (39%) in der Gruppe der punktuell-elektrophysiologischen Ablationsstrategie ($p=0,9$). Somit zeigten sich nach einem Jahr und einer Ablation insgesamt bei 37/59 Patienten (63%) der Gruppe 1 im Vergleich zu 35/57 Patienten (61%) der Gruppe 2 mit einem Rezidiv der Rhythmusstörung.

3.5 Sekundäre Endpunkte

Erfolgsergebnisse inklusive Re-Ablationen

Zur Konsolidierung der gesetzten atrialen endokardialen Läsionen benötigt der Organismus einige Wochen. Im Laufe dieser Zeitperiode stabilisiert sich die Rhythmussituation zunehmend. Erst nach Ablauf von 12 Wochen kann eine erste Beurteilung über Erfolg bzw. Misserfolg der Ablation gemacht werden⁹⁵. Deshalb war eine Re-Ablation im Rahmen der

Studie erst nach Ablauf von 3 Monaten nach erfolgter Ablation sinnvoll und möglich. Innerhalb des 12-monatigen Nachbehandlungszeitraums gab es keinen geplanten Wechsel zwischen den beiden Ablationsprozeduren. Nach Ablauf der 12 Monate durfte im Falle einer Re-Ablation über die Prozedur frei entschieden werden. Bei einem Patienten aus Gruppe 1 erfolgte bereits nach 1 Monat eine geplante weitere Ablation aufgrund der Tatsache, dass die erste Ablation wegen fortgeschrittener Untersuchungsdauer und zunehmender Unruhe des Patienten aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden musste.

Während des 12 monatigen Nachuntersuchungszeitraums haben sich in der Gruppe der zirkumferentiellen PV-Isolation insgesamt 15/59 Patienten (25%) mindestens einer weiteren Ablation unterzogen, im Mittel nach 6,5 Monaten ($\pm 2,5$). In der Gruppe der punktuellen Substratablation waren es hingegen 16/57 Patienten (28%), welche sich für mindestens eine weitere Ablationstherapie entschieden, im Durchschnitt nach 6,1 Monaten (± 3). Diesbezüglich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.7$).

Das primäre Ziel einer wiederholten Ablation war es, die initiale Ablationsstrategie ggf. zu wiederholen und zu ergänzen. Dies beinhaltete u.a. die Isolation von elektrophysiologisch erneut leitenden Pulmonalvenen, das Mapping und die Ablation von auftretenden atrialen Tachyarhythmien. Der angestrebte Endpunkt einer Re-Ablationsprozedur war das Erreichen eines Sinusrhythmus' noch während der Intervention, daher wurden lineare Läsionen in Gruppe II bzw. punktuelle Substratmodifikationen in Gruppe I, als erweiterte Prozedur zugelassen.

In der **Gruppe 1** wurde bei 5/15 Patienten (33%) eine zirkumferentielle Re-Ablation vorgenommen. In 10/15 Fällen (67%) erfolgte eine punktuelle Nachisolation der Pulmonalvenen. Während der Re-Ablationsprozedur wurden insgesamt bei 11/15 Patienten (73%) zusätzliche Ablationslinien („anteriore“- bzw. „Dachlinie“) gezogen. Der rechtsatriale Isthmus wurde insgesamt in 7/15 Fällen (47%) verödet. In 4/15 Fällen (26%) wurde zusätzlich eine punktuelle potentialorientierte Substratmodifikation (CAFE) durchgeführt.

In der **Gruppe 2** erfolgte insgesamt bei 14/16 Patienten (87%) eine Re-Isolation der Pulmonalvenen. In 7/16 Fällen (44%) wurde zusätzlich zur segmentalen PV-Isolation eine potentialorientierte punktuelle Substratmodifikation durchgeführt. Bei 11/16 Patienten (69%) wurden zusätzlich linksatriale lineare Läsionen gezogen, um atypisches Vorhofflattern zu terminieren bzw. diesem präventiv vorzubeugen. Bei 2 Patienten wurde der cavotricuspidale Isthmus ablatiert. In zwei Fällen mussten lineare Läsionen gezogen werden um die Pulmonalvenen erfolgreich zu isolieren. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund einer Kreislaufdekompensation eine AV-Knotenablation bei vorhandenem Schrittmacher.

Inklusive der Reablationen zeigten sich beim 12-Monats-Follow-Up insgesamt 32 Patienten aus beiden Untersuchungsgruppen im Sinusrhythmus (Gruppe I 54% vs. Gruppe II 56%, $p=0,8$).

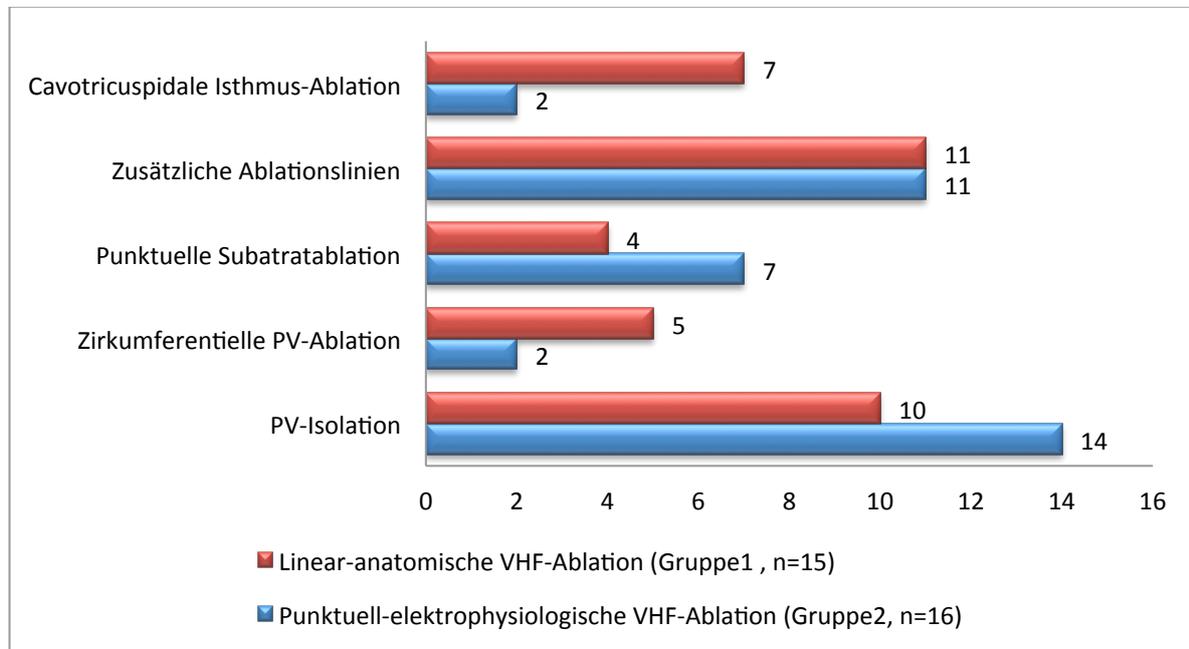


Abbildung 12: Graphische Darstellung der angewandten Re-Ablationsmethoden. Angegeben ist die tatsächliche Patientenanzahl beider Studiengruppen.

3.6 Die Sicherheit des Verfahrens

Bezüglich der peri- als auch der postinterventionellen Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (*siehe auch Tabelle 5*).

In der **Gruppe 1** kam es in zwei Fällen zu einer frühen nicht hämodynamisch relevanten PV-Stenose (25-50% *LSPV*), ferner bei 2 Patienten zu einem mäßigen, nicht interventionsbedürftigen Perikarderguss und einem deutlichen Leistenhämatom. Bei einem Patienten musste postinterventionell aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms ein DDD-Schrittmacher implantiert werden. In **Gruppe 2** trat ebenfalls in 2 Fällen eine interventionsbedingte asymptomatische PV-Stenosierung (25-50% *LIPV*) auf. In 3 Fällen kam es zu einem deutlichen Leistenhämatom und einem mäßigen Perikarderguss. Bei 3 Patienten wurde postinterventionell ein Pseudoaneurysma der Femoralgefäße diagnostiziert, bei einem Patienten entwickelte sich eine AV-Fistel zwischen A. und V. femoralis superficialis. Bei

einem Patienten musste aufgrund eines Sinusarrests ein passagerer Schrittmacher eingesetzt werden

3.7 Die Verbesserung der Lebensqualität

In den jeweiligen Nachsorge-Untersuchungen wurde jeder Patient bezüglich seiner Beschwerden im Verlauf der Studie anamnestiziert. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen der subjektiven Wahrnehmung der Beschwerdeverbesserung und der elektrokardiographischen Dokumentation des Therapieerfolgs (siehe Abbildung 16).

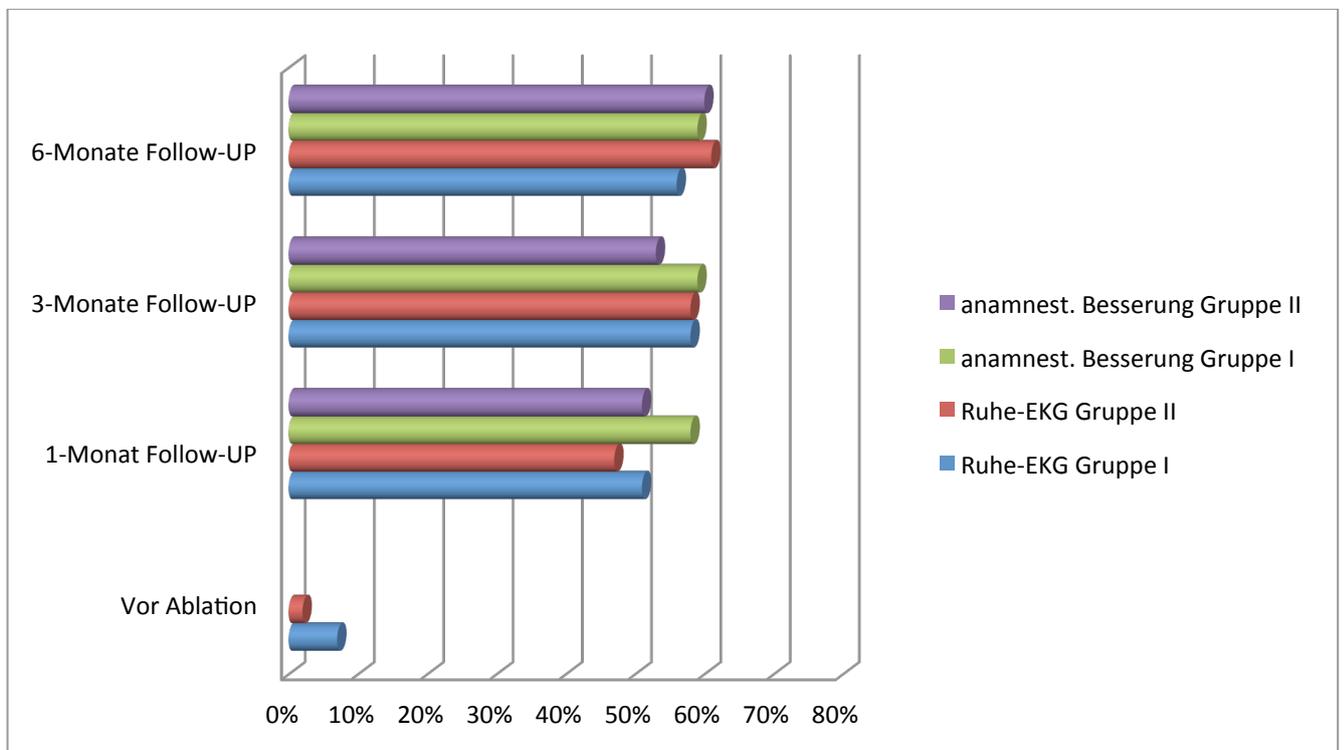


Abbildung 13: Darstellung der Sinusrhythmusdokumentation mittels EKG im Vergleich zur subjektiven Wahrnehmung der Beschwerdeverbesserung der Studienteilnehmer.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die charakteristischen Merkmale der Studienteilnehmer waren sowohl in der Gruppe 1 (*linear anatomische Ablationsmethode*) als auch in der Gruppe 2 (*punktuell elektrophysiologische Ablationsmethode*) vergleichbar. Keine signifikanten Unterschiede gab es bezüglich der Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung, der Anzahl und der Dauer der Radiofrequenzstrom-Applikationen. In der Gruppe II fiel eine erhöhte periprozedurale Strahlungs-dosis, mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0.06$), im Vergleich zur Ablationsgruppe mit dem linearen Ansatz auf. Durch beide Ablationsverfahren konnte ein hoher Prozentsatz der Pulmonalvenen isoliert werden. Zu einer ablationsbedingten Rhythmusänderung kam es in der Gruppe 2 signifikant häufiger als in der ersten Gruppe ($p=0,001$). Auch eine ablationsbedingte Termination des Vorhofflimmerns in Sinusrhythmus wurde in der Gruppe deutlich häufiger registriert als in der Vergleichsgruppe.

Im Laufe des ersten Jahres nach primärer Ablation belief sich die Rezidivquote in Gruppe 1 auf 63% im Vergleich zur Gruppe 2 mit 61% ($p=0.89$). Bezüglich der Art des Rezidivs fand sich in der Gruppe der linearen Ablation ein signifikant höheres Auftreten von persistierendem VHF, während es nach einer substratorientierten Ablation zu signifikant häufigerem Vorkommen von atrialen Tachyarhythmien im Vergleich kam ($p=0.03$). Während des 12 monatigen Nachuntersuchungszeitraums haben sich in der Gruppe 1 insgesamt 25% und in der Gruppe 2 28% der Patienten mindestens einer weiteren Ablation unterzogen, im Mittel nach 6,5 Monaten ($p=0.7$). Den primären kombinierten Endpunkt der Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach einer Ablation erreichten 37% der Patienten in der Gruppe der linear anatomischen Ablationsmethode vs. 39% der Patienten in der Gruppe der punktuell-elektrophysiologischen Ablationsstrategie ($p=0,9$). Inklusiv der Reablationen zeigten sich beim 12-Monats-Follow-Up insgesamt 32 Patienten aus beiden Untersuchungsgruppen in stabilem Sinusrhythmus ($p=0.8$). Postinterventionelle Komplikationen wurden insgesamt in ca. 5% der Fälle beobachtet, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens fand sich hier nicht.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Aktuell betrifft diese im Durchschnitt 1-2% der europäischen Bevölkerung, wobei die Prävalenz mit steigendem Lebensalter deutlich zunimmt. Neben einer häufig deutlich eingeschränkten Lebensqualität ist die Rhythmusstörung mit einer Verdoppelung der Mortalität und einem erhöhten Risiko für thrombembolische zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Herzinsuffizienz vergesellschaftet ²².

Nach wie vor ist die derzeitige Behandlung des Vorhofflimmerns eine Domäne der medikamentösen Therapie. Beim symptomatischen persistierenden VHF stellt diese dauerhaft jedoch eine eher unbefriedigende Therapieoption dar. Eine Konversion in einen anhaltenden stabilen Sinusrhythmus ist wegen der Ineffektivität und dem Gefährdungspotential durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen der verfügbaren Antiarrhythmika meist sehr schwierig und die elektrische Kardioversion ist mit einer hohen Rezidivrate behaftet. Deshalb kommt der Katheterablation als eine kurative Therapieoption bei VHF in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung zu ^{105;112;116;141;142;159}.

Nach dem heutigen elektrophysiologischen Wissensstand reicht bei der Mehrheit der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine Pulmonalvenenablation zur erfolgreichen, dauerhaften Wiederherstellung des Sinusrhythmus meist schon aus ^{8;38;76;95;104;110}. Das persistierende VHF stellt aufgrund des progredienten atrialen Remodelings und der strukturellen Umwandlungen (*myokardiale Fibrosierung, verlängerte Leitungszeiten, Vorhofdilatation*) eine deutlich komplexere und multifaktorielle Form der Rhythmusstörung dar und ist daher interventionell wesentlich schwieriger anzugehen ^{19;89;106;163;166}.

Die Techniken der Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern haben sich in den letzten Jahren auch zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern bewährt. Die validierten Therapien zur Triggerablation des Vorhofflimmerns (*PV-Isolation bzw. Leitungsmodifikation*) bedürfen allerdings bei der Katheterbehandlung von persistierendem VHF einer Ergänzung durch Techniken, die das Substrat zur Aufrechterhaltung des VHF angehen.

4.2 Aktueller Stand der Katheterablation bei persistierendem VHF

Derzeit existieren zwei verschiedene RF-Ablationsmethoden der Substratmodifikation:

1. Das Ziehen verschiedener linearer Läsionen zur elektrischen Unterbrechung jeglicher kreisender Reentry-Kreisläufe ^{114;120}
2. Eine an der elektrischen Aktivität orientierte punktuelle Ablation des individuellen Vorhofflimmersubstrats ^{57;97}

Bereits 2001 beschreiben Pappone und Mitarbeiter den Erfolg der anatomisch orientierten, zirkumferentiellen Ablationsmethode anhand von 251 Patienten mit Vorhofflimmern, wovon bei 72 Patienten permanentes Vorhofflimmern vorlag. Während einer Follow-Up-Dauer von 10,4 (\pm 4,5) Monaten blieben 68% der Patienten mit initial chronischem Vorhofflimmern frei von Arrhythmien ¹¹⁹. Oral et al. beschreiben 2002, trotz einer 94%-igen Isolation aller angegangenen Pulmonalvenen, eine deutlich verminderte Erfolgsrate bei Patienten mit persistierendem VHF (22%) im Vergleich zu paroxysmalem VHF (70%) ¹¹⁰. Mit dem Gebrauch von einem „Basket-Katheter“ erreichte die Arbeitsgruppe 2003 um Arentz et al. eine 100% Isolation der Pulmonalvenen, die Rezidivfreiheit nach 1 Jahr war mit 44% bei Patienten mit persistierendem signifikant geringer als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit 70% ⁷.

Die Arbeitsgruppe um Morady zeigte anhand eines Patientenkollektivs von 60 Probanden (39 mit paroxysmalem und 21 mit persistierendem Vorhofflimmern), dass eine komplette Isolation der Pulmonalvenen keine Voraussetzung für eine erfolgreiche linksatrial-zirkumferentielle Substratmodifikation darstellt. In 80% der Fälle zeigte sich postprozedural keine vollständige elektrische Isolation der PV. Nach einem Beobachtungszeitraum von 11 (\pm 1) Monaten blieben ca. 80 % der Patienten ohne begleitende antiarrhythmische medikamentöse Therapie rezidivfrei, bei 17% des Kollektivs trat während der Beobachtungszeit ein atypisches linksatriales Vorhofflattern auf ⁸⁶. 2006 zeigte die gleiche Arbeitsgruppe (Oral et al.) in einer randomisierten klinischen Studie ähnliche Resultate: 74% der Patienten ($n=77$) mit chronischem VHF zeigten nach zirkumferentieller PV-Ablation und einer begleitenden postinterventionell 3-monatigen Amiodaron-Therapie keinen Hinweis auf ein Rezidiv der Rhythmusstörung. Einer Re-Ablation haben sich 26% der Patienten aufgrund eines VHF-Rezidivs und 6,5% aufgrund von aVFL, im Laufe des 12-Monats-Follow-Ups unterzogen ¹¹².

Tabelle 8: Literaturübersicht Katheterablation persistierendes VHF

Studie	N	Follow-Up/Mo.	Technik	PVI	Linien	CFAE	Erfolg	Komplikationen
Kanagaratnam et al. Pacing Clin Electrophysiol. 2001	71	29 ± 8	EAM, Lasso	ja (31%)	nein	nein	21%	5x PVS (>75%)
Pappone et al. Circulation 2001	72	10,4 ± 4,5	EAM	75%	ja	nein	68%	
Arentz et al. Circulation 2003	18	12 ± 0	EAM	ja	nein	nein	44%	2x PVS (>25%)
Vasamreddy et al. Heart Rhythm 2004	33	11 ± 8	Lasso	ja	CTI	nein	21%	2x PVS, 1x Insult
Nademane et al. J Am Coll Cardiol. 2004	64	12 ± 0	EAM	nein	nein	ja	91%	1x Insult, 2x PT, 1x AV-Block-III°, 1x AV-Fistel
Hsu et al. N Engl J Med.2004	106	12 ± 7	Lasso	ja	Dach, MI	nein	71%	1x Insult , 2x PT
Ouyang et al. Circulation 2005	40	8 ± 2	2xlasso, EAM	ja	CCL	nein	95%	
Haïssaguerre et al. J Cardiovasc Electroph.2005	60	11 ± 6	Lasso	ja	ja	ja	95%	1x LAA-Isolation
Oral et al. Heart Rhythm 2005	80	9 ± 4	EAM	nein	ja	ja	68%	
Oral et al. N Engl J Med. 2006	77	12 ± 0	EAM	nein	Dach, CTI,MI	nein	74%	
Willems et al. Eur Heart J. 2006	62	14	EAM, Lasso	98%	Dach, MI	nein	69%	1x Insult , 1x PT
Lim et al. Pacing Clin Electrophysiol. 2006	51	17 ± 9	PVI	ja	nein	nein	45%	1x PVS, 1x Insult
Calo et al. J Am Coll Cardiol. 2006	80	14 ± 5	EAM	nein	MI	nein	85%	1x RPH, 1xHämatothorax
Bertaglia et al. Pacing Clin Electrophysiol. 2006	74	20 ± 6	EAM	nein	MI	nein	70%	
Oral at al. Circulation 2007	100	14 ± 7	EAM	nein	nein	ja	33%	2x PT, 1x Insult

N=Patientenanzahl, EAM= elektroanatomisches Mapping, PVI=Pulmonalvenen-Isolation (geprüft), MI=Mitralisthmus, PT=Perikardtampnade, RPH=Retroperitoneales Hämatom, PVS=Pulmonalvenen-Stenose, CFAE=Complex fraktionierte atriale Elektrogramme, CCL=Kontinuierliche zirkuläre Läsionen, CTI=Cavotrikuspidaler Isthmus,

Konings et al. beobachtete 1997 bei 25 WPW-Patienten mittels intraoperativem Mapping der rechtsatrialen Vorderwand bei elektrisch induziertem Vorhofflimmern komplex fraktionierte Elektrogramme^{79;80}. Auf der Grundlage dieser und weiterer Arbeiten⁶⁷ veröffentlichte Nademanee et al. 2004 in einer Studie mit 121 VHF-Patienten (57 Pat. mit paroxysmalem und 63 Pat. mit chronischem VHF) die alleinige Ablationsmethode der komplex fraktionierten atrialen Elektrogramme (CFAE) als ein erfolgreiches RF-Ablationsverfahren bei persistierendem und paroxysmalem VHF⁹⁷. Diese Elektrogramme wurden durch mehrere Deflektionen mit Fraktionierung, kurzer Zykluslänge (<120 ms) bis hin zu einer kontinuierlichen lokalen Aktivität charakterisiert. Die Hochfrequenzstrom-Modifikation von Arealen mit diesen Charakteristika erfolgte mit Hilfe des CARTO Mapping-Systems in sieben verschiedenen Regionen beider Vorhöfe. Bei 95% der Patienten konnte ohne externe elektrische Kardioversion eine Terminierung des Vorhofflimmerns erreicht werden, 28% benötigten hierfür jedoch zusätzliche Klasse-III-Antiarrhythmika (*Ibutilide*). Nach einer Follow-Up-Zeitdauer von 12 Monaten blieben insgesamt 91% der Probanden arrhythmie- und beschwerdefrei, wobei 29 Patienten (24%) aufgrund eines Rezidivs (5x *aVFL*, 10x *VFL*, 5x *AT* und 9x *VHF*) sich einer zweiten Ablationsprozedur unterzogen⁹⁷.

Auch andere Studien zeigen, dass in mehr als in der Hälfte der Fälle einer CFAE-Ablation eine rechtsatriale Substratmodifikation erforderlich ist¹²⁹. Meistens erfolgt unter Ablation zunächst eine Regularisierung der Rhythmusstörung in eine geordnete Vorhoftachykardie (*AT*), welche dann lokalisiert und in einem weiteren Ablationsschritt terminiert wird. Je nach Mechanismus der Vorhoftachykardie werden z.B. lineare Läsionen am Dach und am Mitralisthmus des linken Vorhofes angelegt⁵⁴. Hocini et al. zeigten hierbei die Wichtigkeit der Lückenlosigkeit der linearen Läsionen als eine Grundvoraussetzung für den zu erwartenden Nutzen dieser Therapieform, da anderenfalls im Verlauf häufig atriale Reentrytachykardien auftreten⁶¹.

Oral et al. konnte 2007 mit einer alleinigen CFAE-Ablation die Erfolgsraten von Nademanee⁹⁷ nicht reproduzieren. Bei 100 Patienten mit persistierendem VHF erfolgte die Ablation komplex fraktionierter Elektrogramme in verschiedenen anatomischen Regionen beider Vorhöfe inklusive der Pulmonalvenen, bis das VHF terminierte bzw. die angegangenen komplexen Potentiale eliminiert worden sind. Nach einer Nachbeobachtungsperiode von 14 (±7) Monaten blieben nach einer Ablationsprozedur lediglich 33% der Studienteilnehmer im Sinusrhythmus ohne antiarrhythmische Medikation. 44% der Patienten haben sich nach 9 (±5) Monaten einer weiteren RF-Ablation unterzogen (davon 61% mit *VHF*, 18% *VFL*, 21% *VHF/VFL*). Während der zweiten Ablationsprozedur zeigte sich bei allen Patienten eine PV-Tachykardie mit komplex fraktionierten Potentialen in bisher abladierten und nicht abladierten PV-Arealen.

Ferner stellten sich bei der Mehrheit der Patienten mit Vorhofflattern multiple Makroentrykreisläufe dar. Schließlich zeigte sich 13 (\pm 7) Monate nach der letzten Ablationssitzung bei 57% der Probanden ein stabiler Sinusrhythmus ohne begleitende antiarrhythmische Medikation¹⁰⁷.

Mithilfe der „*Double-Lasso-Technik*“ untersuchte Ouyang et al. bei 40 Patienten mit symptomatischem persistierendem VHF die elektrophysiologischen Vorgänge während einer ipsilateralen zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation. Im Anschluss an die komplette lineare Isolation beider Seiten zeigte sich bei 30% der Patienten eine direkte Terminierung des Vorhofflimmerns in stabilen Sinusrhythmus. Eine Regularisation in eine geordnete atriale Tachykardie wurde in 25% der Fälle beschrieben, diese konnte anschließend durch weitere RF-Applikationen terminiert werden. Am Ende der Ablationsprozedur konnte bei insgesamt 55% der Patienten direkt oder über eine atriale Tachykardie ein Sinusrhythmus durch RF-Ablation dokumentiert werden. Bei 45% der Patienten bestand nach wie vor VHF, welches durch eine externe elektrische Kardioversion in Sinusrhythmus konvertiert werden konnte. Eine Re-Ablation wurde, im Mittel bereits nach einem Monat, bei 35% der Studienteilnehmer durchgeführt. In der zweiten Sitzung zeigten sich bei fast allen Probanden sich wiedererholte PV-Leitungsbahnen, die sogenannten Gaps konnten detektiert und mittels fokaler RF-Stromabgaben in der bestehenden zirkulären Läsion erfolgreich beseitigt werden. Nach einem Beobachtungszeitraum von 8 (\pm 2) Monaten wird insgesamt über eine Arrhythmiefreiheit in 95% der Fälle berichtet.

Die französische Arbeitsgruppe um Michel Haissaguerre veröffentlichte 2005 die erstmalige Kombination einer PV-Isolation mit einer gezielten links- und zum Teil auch rechtsatrialen Defragmentierungsablation im Bereich komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme bei Patienten mit chronisch anhaltendem Vorhofflimmern. Bei weiter bestehendem periprozeduralem Vorhofflimmern führte Haissaguerre als einen dritten Ablationsschritt lineare Läsionen im Bereich des Daches und des Mitralisthmus durch. Der akute Erfolg der Ablation wurde anhand zunehmender Zykluslänge des Vorhofflimmerns am Koronarsinus und den Appendages gemessen. Zwischenzeitlich aufgetretene fokale, atriale Tachykardien oder Makroentry-Tachykardien wurden mittels Entrainment-Manöver und Aktivations-Mapping detektiert und ebenfalls ablatiert. Zu einer periprozeduralen Rhythmusänderung kam es insgesamt bei 87% der Probanden, bei 11% direkt von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus und bei 75% über Terminierung von atrialen Tachykardien. Den größten Effekt im Rahmen der Substratmodulation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beschreibt die Arbeitsgruppe in den Bereichen der Pulmonalvenen, des anterioren linksatrialen Areal, des

linken Herzohres und des Koronarsinus. Im Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr wird von einer Rezidivfreiheit in 95% der Fälle berichtet ^{51;57}.

Willems et al. verglichen 2007 erstmals in einer kontrolliert randomisierten Studie die Auswirkung einer PV-Isolation als solche gegenüber einer zusätzlichen linearen Substratmodifikation bei 62 Patienten mit symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern ¹⁶³. In beiden Studienarmen konnten die angegangenen Pulmonalvenen in 98% der Fälle isoliert werden. Die Substratablation beinhaltete eine Dachlinie, eine anteriore Linie sowie die rechtsatriale Isthmusablation (*siehe Abb. 6*) und wurde mit Hilfe eines 3D-Mapping-Systems (*EnSite NavX*) durchgeführt. Nach einem Monat traten nach der alleinigen PV-Isolation 77% VHF-Rezidive auf. Bei Patienten mit PV-Isolation und zusätzlicher linearer Substratmodifikation kam es in 44% der Fälle zum Vorhofflimmerrezidiv. Nach durchschnittlich 16 Monaten Nachbeobachtungszeit zeigten sich nach alleiniger PV-Isolation lediglich 20% der Studienteilnehmer im Sinusrhythmus, gegenüber 69% mit additiver Substratmodifikation. Willems bestätigt hiermit die Hypothese, dass eine PV-Isolation in Kombination mit einer linearen Substratmodifikation die Vorhofflimmerrezidivrate im Vergleich zur alleinigen PV-Isolation signifikant senkt und damit den Erfolg einer kombinierten Katheterablation bei Patienten mit persistierendem VHF erhöht ¹⁶³.

4.3 Forschungsergebnisse

In unserer prospektiven randomisierten Studie untersuchten wir Patienten mit persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern. Die CFAE-Ablation mit additiver ostial-segmentaler PV-Isolation und die zirkumferentielle PV-Ablation mit zusätzlichen anatomischen Linien erzielten nach einer einzigen Ablation im Rahmen der Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten ähnliche Erfolgsergebnisse (39% vs 37%). Einschließlich der Resultate nach einer Re-Ablation stieg der Behandlungserfolg (56% vs 54%). Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Rezidiven von persistierendem Vorhofflimmern in der Gruppe der linearen Ablationsbehandlung, wohingegen sich eine statistisch signifikante Tendenz zu atrialen Tachykardien nach punktuell elektrophysiologisch orientierter Substratmodifikation manifestierte. Die Arbeitsgruppe um Gaita bezifferte eine Erfolgsrate von 45% bei Patienten mit persistierendem VHF nach PV-Isolation mit linksatrialen linearen Läsionen nach 12 Monaten ⁴⁶.

Haissaguerre publizierte 2005 bei Patienten mit persistierendem VHF inklusive Reablation eine Erfolgsrate von 52%⁵¹. Während in einer neulich veröffentlichten randomisierten Studie selbst bei paroxysmalem VHF ein Behandlungserfolg nach Re-Ablation auf 66% beziffert wurde¹⁶². Vor diesem Hintergrund fand sich in unserer Studie ein mäßiger Erfolg nach singulärer Ablationsanwendung von etwa 38% in beiden Untersuchungs- und Therapieverfahren. Zu berücksichtigen ist jedoch die Tatsache, dass mehr als ein Drittel der Studienteilnehmer langanhaltendes Vorhofflimmern, eine deutliche linksatriale Dilatation, sowie eine Refraktivität gegenüber Amiodaron aufwiesen, als Zeichen einer fortgeschrittenen komplexen Arrhythmie.

4.3.1 Zirkumferentielles Ablationsverfahren mit linearen Läsionen

Ablationsansätze mit ipsilateralen zirkulären Läsionen ggf. inklusive linearer Ablationslinien des linksatrialen Daches sowie des Mitralisthmus wiesen bereits in oben genannten Studien eine deutliche Verbesserung einer Ablationsbehandlung bei Patienten mit persistierendem VHF nach¹¹⁷. Bei persistierendem VHF wird in 53-69% von Arrhythmiefreiheit ohne zusätzliche antiarrhythmische Medikation im Laufe eines Jahres nach einer bzw. zwei Ablationsprozeduren berichtet^{155,163}. In der Anwendung der zirkumferentiellen Ablationsmethode in Kombination mit dem Ziehen einer „Anterioren Linie“ bzw. einer „Dachlinie“ erreichten wir nach einer Ablationssitzung 37% Arrhythmiefreiheit innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten. Die Erfolgsrate konnte nach einer Re-Ablation mittels gleicher Methode auf 54% gesteigert werden. Die angenommene Wirkungsweise der zirkumferentiellen Ablation bei persistierendem VHF wird einerseits auf die Elimination bzw. Isolation von arrhythmogenem antralem Pulmonalvenengewebe und andererseits auf das präventive Verhindern sowohl von Makroreentrykreisläufen als auch von Mikroreentrykreisläufen in der unmittelbaren Nachbarschaft zu den linearen Vorhofmyokardläsionen zurückgeführt⁶⁹. Hierbei wurden lineare Radiofrequenzstrom-Läsionen in festgelegten anatomischen Arealen unabhängig von den eigentlichen elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofgewebes gezogen. In unserer Studie führte die linear anatomische Ablationsstrategie lediglich in 29% der Fälle zu einer direkten Termination des Vorhofflimmerns im Sinne einer möglicherweise ungenügenden Substratmodifikation.

4.3.2 Ablation Complex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE)

Unter der Annahme, dass örtliche und zeitliche elektrische Heterogenität des Vorhofmyokards eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und insbesondere bei der Aufrechterhaltung von persistierendem Vorhofflimmern haben, stellte Nademanee und Mitarbeiter ⁹⁷ die Hypothese auf, dass diese, als komplex fraktionierte Vorhofpotentiale messbar, das arrhythmogene Substrat darstellen und daher auch Ablationsgrundlage sind. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten in diesem Zusammenhang eine signifikant höhere Assoziation zur ablationsbedingten interventionellen Termination des VHF, in atriale Tachykardie bzw. Sinusrhythmus, im Vergleich zur linearen Ablationsmethode (82% vs 29%). Interessanterweise erforderte hierbei der hohe Anteil von VHF-Konversionen in der CFAE-Gruppe keine signifikant vermehrte Radiofrequenzstromapplikationen im Vergleich zur zirkumferentiellen Ablation. Es zeigte sich jedoch in der Gruppe der punktuell elektrophysiologisch orientierten Ablationsmethode eine erhöhte periprozedurale Strahlungsdosis, mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0.06$), im Vergleich zur Ablationsgruppe mit dem linearen Ansatz. Nach 12 Monaten Follow-Up fanden sich nach einer Ablationsprozedur 39% der Studienteilnehmer arrhythmiefrei ähnlich des linearen Ablationsverfahren (37%). Die Erfolgsrate konnte nach einer Reablation mittels gleicher Methode auf 56% gesteigert werden.

4.3.3 Rezidivart und Ausmaß der Substratmodifikation

Während das Wiederauftreten von paroxysmalem VHF als Folge einer ungenügenden bzw. nur einer vorübergehenden Isolierung der Arrhythmieherde im Bereich der PV angesehen wird, ist ein Rezidiv des persistierenden VHF auf eine Erholung bzw. Persistenz des arrhythmieaufrechterhaltenden Substrats zurückzuführen. Unsere 12-Monate Follow-Up-Daten zeigen, dass beide Ablationsmethoden, inklusive der Re-Ablationen, vergleichbar moderate Erfolgsergebnisse bei der Elimination bzw. Modifikation des VHF-Substrates aufweisen. Auffallend stellte sich die unterschiedliche Art eines Rezidivs der Arrhythmie beider Ablationsverfahren dar. In der linear anatomischen Untersuchungsgruppe zeigte sich im Vergleich eine signifikant höhere Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern, hingegen konnten in der Gruppe der elektrophysiologisch orientierten Substratmodifikation vermehrt auftretende atriale Tachykardien beobachtet werden. In der Gruppe der linear zirkumferentiellen Ablationsmethode scheinen atriale Tachykardien eher keine Rolle zu spielen. Es kann spekuliert werden, dass die initiale Substratmodifikation durch eine CFAE-Ablation effektiver als lineare Ablationsansätze ist.

Das postinterventionelle Auftreten von atrialen Tachykardien nach einer punktuellen Substratablation stellt klinisch eine Herausforderung dar. Bisher wurde das Problem einer möglicherweise iatrogen verursachten atrialen Tachykardie nur im Zusammenhang mit unvollständigen linearen Läsionen (*sog. Gaps*), als arrhythmogene Quelle, beschrieben^{25;62;163}. Dieses pathophysiologische Modell kann nicht ohne Weiteres auf eine CFAE-Ablation übertragen werden, denn es stellt sich die Frage, inwiefern man eine CFAE-Ablation als unvollständig ansehen kann. Ferner wurde das ablationsbedingte, akut beobachtete Auftreten einer atrialen Tachykardie, im Rahmen der CFAE-Ablation, von uns als ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer erfolgreichen Substratmodifikation angesehen. Trotz der zunächst zufriedenstellenden akuten Ablationserfolge einer atrialen Tachykardie nach VHF-Termination, scheinen die Langzeitergebnisse durch Rezidive heterogener Formen atrialer Tachykardien limitiert zu sein.

Die Arbeitsgruppe von Knecht untermauerte 2008 die Bedeutung zusätzlicher linksatrialer linearer Läsionen (*Dachlinie und Mitralisthmuslinie*) nach einer CFAE-Ablation für ein gutes Langzeitergebnis bei Patienten mit persistierendem VHF. Während eines 28-monatigen Follow-Up-Zeitraumes zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Makroreentry-Tachykardie (76% vs 33%) bei Patienten, bei denen während der Primärprozedur keine zusätzlichen Linien im LA zur Termination des Vorhofflimmerns benötigt wurden⁷⁸.

Auch unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die CFAE-Ablation mit zusätzlichen linearen Läsionen im Sinne einer erweiterten Ablationsstrategie, insbesondere zur Prävention von atrialen Makroreentry-Tachykardien, diskutiert werden sollte. Jedoch muss bedacht werden, dass das Ausmaß iatrogenen atrialer Vernarbung möglicherweise negative Auswirkungen auf die mechanische Vorhofmyokardfunktion haben könnte, sodass aus unserer Sicht der erweiterte Ablationsansatz zunächst für Patienten mit einem VHF/AT-Rezidiv nach einer punktuellen Substratablation diskutiert werden sollte. Unsere Beobachtungen zeigten des Weiteren bei 15% der Patienten Spätrezidive außerhalb des 6-Monate Follow-Up-Zeitraums, sodass eine Mindestbeobachtungszeit von 12 Monaten zu empfehlen ist.

4.3.4 Limitationen der Studie

Im Rahmen der Intervention erfolgte die Identifizierung und somit die Indikation zur Ablation komplex fraktionierter Vorhofpotentiale jeweils durch den Untersucher ohne die automatische Analyse mit Hilfe von CFAE-Maps. Beim Vergleich von automatisch detektierten CFAEs mit

denen von erfahrenen Elektrophysiologen konnte im Rahmen einer separaten Studie unserer Arbeitsgruppe eine deutliche Übereinstimmung nachgewiesen werden ¹⁶⁷.

Eine weitere Limitation stellt einerseits die begrenzte Patientenzahl und andererseits die Tatsache, dass es sich hierbei um eine Single-Center-Studie handelt, dar.

Bei der punktuellen elektrophysiologischen Substratablation kam es in 76% der Fälle zu einer Konversion des VHF in eine atrialen Tachykardie. Hier kann spekuliert werden, ob es möglich wäre, mit größerem Bestreben, zum Beispiel durch ein Mapping der Makroentry-Kreisläufe und zusätzlicher Untersuchungsdauer zur Ablation derselben, sowohl eine höhere Akut-Konversionsrate als auch eine niedrigere Rezidivrate in dieser Gruppe zu erreichen.

4.3.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen unserer Studie konnte eine vergleichbare Erfolgsquote beider Ablationsmethoden (*segmentale PV-Isolation + CFAE und zirkumferentielle PV-Ablation inkl. zusätzlicher linearer linksatrialer Läsionen*) bezüglich der Arrhythmiefreiheit im 12-Monate Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden. Das postinterventionelle Auftreten von regelmäßigen atrialen Tachykardien scheint ein Problem der punktuell-elektrophysiologischen Ablation zu sein, während das Wiederkehren von persistierendem Vorhofflimmern eher der linear anatomischen Ablationsmethode zuzuschreiben ist. Eine mögliche Kombination beider Ablationsstrategien könnte sowohl den direkten als auch den Langzeiterfolg der Katheterablation dieser Population positiv beeinflussen.

5 Zusammenfassung (Abstract)

In der vorliegenden randomisierten prospektiven kontrollierten Studie wurden zwei verschiedene Radiofrequenzstrom-Therapiemethoden zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern miteinander verglichen. Als Hypothese wurde die Überlegenheit der punktuellen elektrophysiologischen Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) gegenüber einer linear anatomisch geführten Ablationsstrategie angenommen.

Es wurden 116 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in die Studie eingeschlossen, 59 in der Gruppe der zirkumferentiellen Pulmonalvenen-Isolation inklusive additiver linearer Läsionen (*Gruppe 1*) und 57 in der Gruppe der CFAE-Ablation inklusive segmentaler Pulmonalvenen-Isolation (*Gruppe 2*). Der primäre kombinierte Endpunkt dieser Studie bestand aus dokumentierter Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien zum Zeitpunkt 12 Monate nach einer Ablationsbehandlung ohne zusätzliche antiarrhythmische Medikation. Dieser wurde von 37% der Patienten in Gruppe 1 und von 39% in Gruppe 2 erreicht. Inklusiv einer Re-Ablationsbehandlung stieg der Therapieerfolg auf 54% in der Gruppe 1 im Vergleich zu 56% in der Gruppe 2.

Im Rahmen dieser Studie konnte eine vergleichbare Erfolgsquote beider Ablationsmethoden bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erreicht werden. Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Rezidiven von persistierendem Vorhofflimmern in der Gruppe der linearen Ablationsbehandlung, wohingegen sich eine statistisch signifikante Tendenz zu atrialen Tachykardien nach punktuell elektrophysiologisch orientierter Substratmodifikation manifestierte. Eine mögliche Kombination beider Ablationsstrategien könnte in Zukunft sowohl den direkten als auch den Langzeiterfolg der Katheterablation bei Patienten mit persistierendem und langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern positiv beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

1. Allesie M, Ausma J, Schotten U: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 2002; 54: 230-46
2. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ.Res.* 1977; 41: 9-18
3. Allesie MA, Lammers WJ, Bonke IM, Hollen J: Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. *Circulation* 1984; 70: 123-35
4. Allesie MA, Wijffels MC, Kirchhof CJ: Experimental models of arrhythmias: toys or truth? *Eur.Heart J.* 1994; 15 Suppl A: 2-8
5. Arentz T, Blum T, von Rosenthal J, Peters K, Kalusche D: [Focal paroxysmal atrial fibrillation. Experiences with treatment using high frequency catheter ablation]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2000; 125: 479-83
6. Arentz T, Jander N, Von Rosenthal J, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, Josef NF, Kalusche D: Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur.Heart J* 2003; 24: 963-9
7. Arentz T, von Rosenthal J, Blum T, Stockinger J, Burkle G, Weber R, Jander N, Neumann FJ, Kalusche D: Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 2484-90
8. Arentz T, Weber R, Burkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D: Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3057-63
9. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P: Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int.J.Cardiol.* 1982; 2: 179-97
10. Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A: New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2003; 14: 281-6
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4
12. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52
13. Bertaglia E, Zerbo F, Zoppo F, Trivellato M, Favaro A, Pascotto P: Pulmonary vein isolation predicts freedom from arrhythmia after circumferential antral ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Med.(Hagerstown.)* 2007; 8: 896-903
14. Binggeli C, Brunckhorst CB: [Anticoagulation in atrial fibrillation]. *Herz* 2008; 33: 13-9
15. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--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 (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 42: 1493-531
16. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V: Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 1999; 44: 121-31
17. Boyden PA, Hoffman BF: The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ.Res.* 1981; 49: 1319-31

18. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-53
19. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ: HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 816-61
20. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D: 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 632-96
21. Camm AJ: The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur.Heart J.* 2009; 30: 2554-5
22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur.Heart J.* 2010; 31: 2369-429
23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlof B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJ, Kose S, McMurray J, Perrone FP, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uuetoa H, Zamorano JL, Zupan I: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12: 1360-420
24. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De SJ, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Haldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14: 1385-413
25. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin JF, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A: Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007; 50: 1781-7
26. Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI: Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2003; 26: 1576-82
27. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-86

28. Chen SA, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Ding YA, Chang MS: Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000; 11: 218-27
29. Chen SA, Tai CT, Yeh HI, Chen YJ, Lin CI: Controversies in the mechanisms and ablation of pulmonary vein atrial fibrillation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2003; 26: 1301-7
30. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997; 30: 1039-45
31. Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JG: Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur.J Heart Fail.* 2002; 4: 381-8
32. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Jr., Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG: Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976-80
33. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG: Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann.Thorac.Surg.* 1993; 56: 814-23
34. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1991; 101: 569-83
35. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI: Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am.J.Cardiol.* 1991; 68: 335-41
36. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F: Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-6
37. Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, Schrieck J, Weyerbrock S, Hessling G, Scharf K, Karch MR, Schmitt C: Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace.* 2006; 8: 573-82
38. Deisenhofer I, Schneider MA, Bohlen-Knauf M, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmieder S, Weber S, Schrieck JJ, Weyerbrock S, Schmitt C: Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 159-63
39. Ernst S, Kuck KH: [Current status of catheter ablation for atrial fibrillation]. *Herz* 2006; 31: 113-7
40. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH: Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 42: 1271-82
41. Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH: Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085-92
42. Farih S, Villemain C, Nattel S: Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998; 98: 2202-9
43. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G: Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur.Heart J.* 2004; 25: 1385-94
44. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll.Cardiol.* 1992; 20: 527-32
45. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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 (Writing Committee to

Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354

46. Gaita F, Caponi D, Scaglione M, Montefusco A, Corleto A, Di MF, Coin D, Di DP, Giustetto C: Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circ.Arrhythm.Electrophysiol.* 2008; 1: 269-75
47. Garrey WE: The nature of fibrillary contraction of the heart. *Am J Physiol* 1914; 33: 397-414
48. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S: Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997; 96: 4027-35
49. Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, Hattori K, Lesh MD: Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2001; 12: 900-8
50. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-74
51. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2005; 16: 1138-47
52. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, Garrigue S, Hocini M, Peng JT, Clementy J: Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000; 11: 2-10
53. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17
54. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J: Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1996; 7: 1132-44
55. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66
56. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J: Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1994; 5: 743-51
57. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2005; 16: 1125-37
58. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-5
59. Hennersdorf MG, Strauer BE: [Atrial fibrillation]. *Internist (Berl)* 2006; 47: 990, 992-0,1000
60. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH: Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1999; 10: 1525-33
61. Hocini M, Jais P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Sacher F, Reuter S, Clementy J, Haissaguerre M: Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005; 112: 3688-96
62. Hocini M, Sanders P, Jais P, Hsu LF, Weerasoriya R, Scavee C, Takahashi Y, Rotter M, Raybaud F, Macle L, Clementy J, Haissaguerre M: Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical ablation for atrial fibrillation: consequences of wide atrial encircling of the pulmonary veins. *Eur.Heart J.* 2005; 26: 696-704
63. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I: Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 2003; 107: 1937-43

64. Hsieh MH, Chen SA, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Liu CC, Ding YA, Chang MS: Double multielectrode mapping catheters facilitate radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1999; 10: 136-44
65. Huang SK: Radio-frequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: appraisal of an evolving therapeutic modality. *Am Heart J* 1989; 118: 1317-23
66. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ: Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050-6
67. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Clementy J: Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1996; 19: 1998-2003
68. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6
69. Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M: Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110: 2996-3002
70. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M: Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2479-85
71. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M: Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 2002; 54: 204-16
72. Jongbloed MR, Schaliij MJ, Poelmann RE, Blom NA, Fekkes ML, Wang Z, Fishman GI, Gittenberger-de Groot AC: Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004; 15: 349-55
73. Jung W, Luderitz B: Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1998; 9: S177-S186
74. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N.Engl.J.Med.* 1982; 306: 1018-22
75. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am.J.Cardiol.* 1998; 82: 2N-9N
76. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, Lamprecht K, Barthel P, Luciani E, Schomig A, Schmitt C: Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005; 111: 2875-80
77. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur.Heart J* 2007; 28: 2803-17
78. Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Derval N, Bordachar P, Jais P, Clementy J, Haissaguerre M: Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur.Heart J.* 2008; 29: 2359-66
79. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA: High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-80
80. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA: Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1231-41
81. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, Frye RL: The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N.Engl.J.Med.* 1987; 317: 669-74
82. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am.J.Med.* 1995; 98: 476-84

83. Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Tebbenjohanns J, Kottkamp H: [Guidelines for catheter ablation]. *Clin.Res.Cardiol.* 2007; 96: 833-49
84. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF: Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch.Intern.Med.* 2006; 166: 719-28
85. Le Heuzey JY, Paziud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L: Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am.Heart J.* 2004; 147: 121-6
86. Lemola K, Oral H, Chugh A, Hall B, Cheung P, Han J, Tamirisa K, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F: Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll.Cardiol.* 2005; 46: 1060-6
87. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107: 3176-83
88. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6
89. Lubitz SA, Fischer A, Fuster V: Catheter ablation for atrial fibrillation. *Bmj* 2008; 336: 819-26
90. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira M, Timoteo A, Santiago T, Ribeiras R, Canada M: Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur.J Cardiothorac.Surg.* 2000; 18: 182-6
91. MOE GK, ABILDSKOV JA: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am.Heart J.* 1959; 58: 59-70
92. MOE GK, RHEINBOLDT WC, ABILDSKOV JA: A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am.Heart J.* 1964; 67: 200-20
93. MOE GK, RHEINBOLDT WC, ABILDSKOV JA: A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am.Heart J.* 1964; 67: 200-20
94. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, Diegeler A, Kottkamp H, Hindricks G: Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2002; 123: 919-27
95. Morady F: Treatment of paroxysmal atrial fibrillation by pulmonary vein isolation. *Circ.J.* 2003; 67: 567-71
96. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM: Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91: 1588-95
97. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004; 43: 2044-53
98. Nathan H, Eliakim M: The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-22
99. Nattel S: Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 1999; 42: 298-308
100. Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26
101. Nattel S: Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation: precipitators, perpetuators, and perplexers. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2003; 14: 1372-5
102. Ndrepepa G, Karch MR, Schneider MA, Weyerbrock S, Schreieck J, Deisenhofer I, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C: Characterization of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium during initiation and sustained episodes. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2002; 13: 525-32

103. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijs HJ: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur.Heart J.* 2005; 26: 2422-34
104. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Kober L, Hilden J, Svendsen JH: Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J* 2006; 152: 537-8
105. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., Josephson ME: Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch.Intern.Med.* 2008; 168: 581-6
106. O'Neill MD, Jais P, Hocini M, Sacher F, Klein GJ, Clementy J, Haissaguerre M: Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 116: 1515-23
107. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F: Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007; 115: 2606-12
108. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F: Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 2002; 106: 1256-62
109. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F: Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll.Cardiol.* 2002; 40: 100-4
110. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F: Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-81
111. Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, Lai S, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Knight BP, Strickberger SA, Morady F: Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2002; 13: 645-50
112. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F: Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2006; 354: 934-41
113. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bansch D, Kuck KH: Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005; 111: 127-35
114. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH: Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 2090-6
115. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL: Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-5
116. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V: A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll.Cardiol.* 2006; 48: 2340-7
117. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, Gulletta S, Sala S, Sora N, Paglino G, Augello G, Agricola E, Zangrillo A, Alfieri O, Santinelli V: Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004; 110: 3036-42
118. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben Haim SA, Cappato R, Chierchia S: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-8

119. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O: Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-44
120. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S: Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-28
121. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2011; 365: 883-91
122. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L: Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998; 32: 197-204
123. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, III, Cox JL, Damiano RJ, Jr.: The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003; 126: 1822-8
124. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61
125. Purerfellner H, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ, Cihal R, Gschwendtner M, Diener J: Incidence, management, and outcome in significant pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1428-31, A10
126. Ravelli F, Allesie M: Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; 96: 1686-95
127. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ.Res.* 1988; 62: 395-410
128. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN: Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1769-75
129. Rostock T, Steven D, Hoffmann B, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, Mullerleile K, Ventura R, Wegscheider K, Meinertz T, Willems S: Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ.Arrhythm.Electrophysiol.* 2008; 1: 344-53
130. Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, Ha E, Bash D, White RD, Rhodes J, Prieto L, Martin DO, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A: Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. *Ann.Intern.Med.* 2003; 138: 634-8
131. Saito T, Waki K, Becker AE: Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000; 11: 888-94
132. Sanders P, Morton JB, Deen VR, Davidson NC, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM: Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. *Intern.Med.J* 2002; 32: 202-7
133. Scanavacca MI, D'avila A, Parga J, Sosa E: Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004; 15: 960-2
134. Schmitt C, Karch M, Plewan A, Montero M, Schomig A: [Radiofrequency ablation in permanent ectopic left atrial tachycardia]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1995; 120: 1538-42
135. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schrieck J, Zrenner B, Schomig A: Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am.J.Cardiol.* 2002; 89: 1381-7
136. Schotten U, Neuberger HR, Allesie MA: The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog.Biophys.Mol.Biol.* 2003; 82: 151-62

137. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M: Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2005; 45: 873-6
138. Sinha AM, Brachmann J, Schmidt M: [Pharmaceutical treatment of atrial fibrillation.]. *Herzschrittmacherther.Elektrophysiol.* 2008; 19: 4-13
139. Skasa M, Jungling E, Picht E, Schondube F, Luckhoff A: L-type calcium currents in atrial myocytes from patients with persistent and non-persistent atrial fibrillation. *Basic Res.Cardiol.* 2001; 96: 151-9
140. Smeets JL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J: The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ.Res.* 1986; 58: 96-108
141. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF: Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur.Heart J* 2006; 27: 216-21
142. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ: 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.* 2002; 113: 359-64
143. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ: Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-92
144. Swartz J, Pellersels, Silvers J: A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: 335
145. Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP: Midterm results after the Mini-Maze procedure. *Eur.J Cardiothorac.Surg.* 1999; 16: 306-11
146. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello RA, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F: Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur.Heart J* 2005; 26: 2000-6
147. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY: Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am.J.Med.* 2006; 119: 448-19
148. Tse HF, Lau CP, Kou W, Pelosi F, Oral H, Kim M, Michaud GF, Knight BP, Moscucci M, Strickberger SA, Morady F: Comparison of endocardial activation times at effective and ineffective ablation sites within the pulmonary veins. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000; 11: 155-9
149. Tse HF, Lau CP, Kou W, Pelosi F, Oral H, Kim M, Michaud GF, Knight BP, Moscucci M, Strickberger SA, Morady F: Prevalence and significance of exit block during arrhythmias arising in pulmonary veins. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000; 11: 379-86
150. Tzeis S, Luik A, Jilek C, Schmitt C, Estner HL, Wu J, Reents T, Fichtner S, Kolb C, Karch MR, Hessling G, Deisenhofer I: The Modified Anterior Line: An Alternative Linear Lesion in Perimitral Flutter. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2009;
151. Upshaw CB, Jr.: Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch.Intern.Med.* 1997; 157: 1070-6
152. van der Velden HM, Jongsma HJ: Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc.Res.* 2002; 54: 270-9
153. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 1834-40
154. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM: Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ.Res.* 1999; 85: 428-36
155. Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, Dickfeld T, Jayam VK, Henrickson C, Meininger G, Dong J, Lickfett L, Berger R, Calkins H: Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005; 2: 42-8

156. Verma A, Marrouche NF, Natale A: Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004; 15: 1335-40
157. Verma A, Natale A: Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 2005; 112: 1214-22
158. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB: Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-6
159. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-40
160. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68
161. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA: Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96: 3710-20
162. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De PA, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-40
163. Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomskey B, Meinertz T: Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur.Heart J* 2006; 27: 2871-8
164. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8
165. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC: The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 2001; 52: 226-35
166. Wright M, Haissaguerre M, Knecht S, Matsuo S, O'Neill MD, Nault I, Lellouche N, Hocini M, Sacher F, Jais P: State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2008; 19: 583-92
167. Wu J, Estner H, Luik A, Ucer E, Reents T, Pflaumer A, Zrenner B, Hessling G, Deisenhofer I: Automatic 3D mapping of complex fractionated atrial electrograms (CFAE) in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2008; 19: 897-903
168. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 1825-33
169. Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Ding YA, Chang MS, Chen SA: Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 2001; 12: 887-92
170. Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S: Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ.Res.* 1999; 84: 776-84

1. *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects.* Bull World Health Organ, 2001. 79(4): p. 373-4.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Kardiovaskuläre und sonstige VHF-assoziierte Faktoren ⁸⁹	8
Abbildung 2: Pathophysiologie des VHF anhand einer schem. Darstellung des linken und rechten Vorhofs ²⁰	16
Abbildung 3: Ansicht des Herzens von dorsal mit schematischer Darstellung der MAZE-Operation ^{33;34} .	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung des LA mit aktuellen Ablationsstrategien ²⁰	23
Abbildung 5: Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mithilfe des 3D Mappingsystems CartoMerge	34
Abbildung 6: Extra- und intrakardiale EKG Ableitungen während PV-Isolation	34
Abbildung 7: Segmentale PV-Ablation mit Hilfe des dreidimensionalen Mappingsystems NavX	35
Abbildung 8: Darstellung einer CFAE Ablation im linken Vorhof	36
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der VHF- Beschwerden der Studienteilnehmer	42
Abbildung 10: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren der Studienpopulation	44
Abbildung 11: Häufige CFAE-Ablationsareale	48
Abbildung 12: Prozentuale Angabe der Studienteilnehmer im stabilen Sinusrhythmus	52
Abbildung 13: Erfolgsraten und Rezidivraten	55
Abbildung 14: Graphische Darstellung der angewandten Re-Ablationsmethoden	57
Abbildung 15: Darstellung der Sinusrhythmusdokumentation	58
Tabelle 1: EHRA-Score zur Klassifizierung von Symptomen bei Vorhofflimmern	10
Tabelle 2: CHA2DS2-VASc-Score zur Ermittlung des Schlaganfallrisikos nach Camm et al. 22	17
Tabelle 3: Meilensteine der Katheterablationstechniken bei Vorhofflimmern	20
Tabelle 4: Zeitplan der Untersuchungen	37
Tabelle 5: Übersicht Patientenmerkmale	41
Tabelle 6: Übersicht Ablationsprozedur	49
Tabelle 7: Übersicht Follow-Up Ergebnisse	54
Tabelle 8: Literaturübersicht Katheterablation persistierendes VHF	62

8 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Roman Biegler
Geburtsdatum	25.05.1979
Geburtsort	Naltschik
Nationalität	deutsch

AUSBILDUNG

1991 - 1999	Freie Waldorfschule Freiburg St. Georgen
Juni 1999	Abitur
Aug. 1999 - Sept. 2000	Zivildienst, Rettungsdienst, DRK Emmendingen,
Aug. 1999 - Juli 2000	Ausbildung zum Rettungssanitäter
Okt. 2001 - März 2002	Physikstudium, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
April 2003 - Sept. 2005	Medizinstudium (Vorklinik), LMU-München
August 2005	Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote 1,6
Okt. 2005 - Nov. 2009	Medizinstudium (Klinik), TU-München
November 2009	Ärztliche Prüfung, Gesamtnote 2,0

BERUF

Sept. 2000- Sept. 2003	Rettungssanitäter, DRK Emmendingen
Seit April 2010	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Bogenhausen, München

PUBLIKATIONEN

Estner HL, Hessling G, Biegler R, Schreieck J, Fichtner S, Wu J, Jilek C, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmitt C, Deisenhofer I.: Complex fractionated atrial electrogram or linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation- a prospective randomized study. Pacing Clin Electrophysiol. 2011 Aug;34(8):939-48

9 Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich an alle, die zum Gelingen meiner Dissertationsarbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. Schömig als Direktor des Deutschen Herzzentrums München für die Möglichkeit zur klinischen Forschung im Rahmen der Dissertation an seinem Institut.

Des Weiteren geht ein großer Dank an Frau PD Dr. med. Isabel Deisenhofer für die Stellung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. med. Heidi Estner, meiner wissenschaftlichen Betreuerin, die mir während der gesamten Arbeit immer offen und freundlich mit konstruktiven Ratschlägen und Ideen zur Seite stand.

Ferner bedanke ich mich herzlich bei dem gesamten Team der Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums für die engagierte Zusammenarbeit.