

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin  
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie

DISSERTATION

Intraprozedurale Darstellung des linken Vorhofs  
und der Pulmonalvenen für die Ablation von  
Vorhofflimmern: ein Vergleich zwischen  
Rotationsangiographie und kardialer  
Computertomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sotirios Nedios  
aus Drama, Griechenland

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. E. Fleck
2. Prof. Dr. med. A. Bollmann
3. Priv.-Doz. Dr. med. I. Deisenhofer

Datum der Promotion: 03.06.2012

Meinen lieben Eltern,  
Theokleia und Georgios Negios

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1. Vorhofflimmern .....	10
1.1.1. Definition .....	10
1.1.2. Klassifikation .....	10
1.1.3. Epidemiologie .....	11
1.1.4. Ätiologie .....	12
1.1.5. Elektrophysiologischer Mechanismus.....	13
1.2. Symptomatik .....	16
1.3. Klinischer Verlauf und Prognose.....	16
1.4. Therapie .....	17
1.4.1. Upstream-Therapie .....	18
1.4.2. Antithrombotische Therapie .....	18
1.4.3. Frequenzlimitierende und rhythmuserhaltene Therapie .....	19
1.4.4. Chirurgische Behandlung.....	20
1.4.5. Katheterablation .....	21
1.5. Bildgebende Verfahren zur Katheterablation .....	23
<b>2. Fragestellung der Arbeit .....</b>	<b>25</b>
<b>3. Methode und Patienten.....</b>	<b>26</b>
3.1. Übersicht .....	26
3.2. Patientenkollektiv .....	26
3.3. Präoperative Echokardiographie .....	27
3.3.1. Transthorakale Echokardiographie .....	27
3.3.2. Transösophageale Echokardiographie .....	27
3.4. Präoperative Computertomographie .....	28
3.5. Ablationsverfahren.....	28
3.6. Intraoperative Rotationsatriographie .....	29
3.6.1. Rotationsatriographie nach Adenosin-Gabe .....	30

3.6.2.	Rotationsatriographie während ventrikulärer Stimulation.....	31
3.6.3.	Dreidimensionale Rekonstruktion .....	32
3.6.4.	Qualitative Auswertung .....	34
3.6.5.	Quantitative Auswertung .....	34
3.7.	Postoperative Magnetresonanztomographie .....	36
3.8.	Strahlenbelastung und Verfahrenszeit .....	36
3.9.	Statistische Auswertung.....	37
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.1.	Patientencharakteristika .....	39
4.2.	Ablationsmethoden .....	39
4.3.	Qualitative Auswertung .....	39
4.4.	Quantitative Auswertung .....	44
4.4.1.	Lineare Messungen: Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG....	44
4.4.2.	Lineare Messungen: Vergleich zwischen den RTA-Methoden .....	45
4.4.3.	Volumina: Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG .....	45
4.4.4.	Volumina: Vergleich der RTA-Methoden .....	45
4.5.	Strahlenbelastung und Verfahrenszeit der Bildgebung.....	51
4.5.1.	Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG .....	51
4.5.2.	Vergleich der RTA-Methoden .....	51
4.6.	Strahlendosis, Kontrastmitteldosis und Gesamtdauer der PVI .....	52
4.7.	Komplikationen – Sicherheit .....	53
4.8.	Nachbeobachtung.....	53
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
5.1.	Cardio-CT und verschiedene RTA Methoden für 3D-ATG .....	55
5.2.	Strahlung und Patientensicherheit.....	59
5.3.	Zeitlicher Aufwand der 3D-ATG.....	59
5.4.	3D-ATG und elektroanatomische Mapping-Systeme (EAM) .....	60
5.5.	Methodenkritik.....	61
5.6.	Neue Perspektiven .....	61
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Finanzierung.....</b>	<b>86</b>

<b>Danksagung .....</b>	<b>86</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>88</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>89</b>
<b>Publikationen: .....</b>	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
ACC	American College of Cardiology
ACT	Aktivierte Koagulationszeit
Ad.-RTA	Rotationsangiographie mit Adenosin-Gabe
AHA	American Heart Association
AP	Anteroposteriore (Röntgen-Projektion)
ATG	Atriographie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVN	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body Mass Index
CABANA	Catheter Ablation vs ANtiarrhythmics for Atrial fibrillation Trial
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Risiko-Punkt-System für die Einschätzung von Schlaganfallrisiko [Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq 75$ (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74 and female Sex]
CT	Computertomographie
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
DFP ( <i>DAP</i> )	Dosis-Flächen-Produkt (Maßeinheit der Röntgen-Strahlenbelastung)
DLP	Dosis-Längen-Produkt (Maßeinheit der Strahlenbelastung von CT)
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Electroanatomisches Mapping-System
EAST	Early treatment of AF for Stroke prevention Trial

EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
HAS-BLED	Blutungsrisiko-Score entsprechend: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly >65, Drugs/alcohol
HR	Herzfrequenz
ICE	Intrakardiale Echokardiographie
IVC	Inferiore Vena Cava
IVSD	Interventrikuläre Septumdicke
KG	Körpergewicht
KHE	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Vorhofohr
LAO	Left Anterior Oblique, linksanteriore Schrägaufnahme (Röntgen)
LEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LIPV	Linke Inferiore Pulmonalvene
LSPV	Linke Superiore Pulmonalvene
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA(I-IV)	Einteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten nach der New York Heart Association Klassifikation
PV	Pulmonalvenen
PVAC	Dekapolarer Ablationskatheter (Medtronic)
PVI	Pulmonalvenenisolation



RAO	Right Anterior Oblique, rechtsanteriore Schrägaufnahme (Röntgen)
RF	Radiofrequenz
RIPV	Rechte Inferiore Pulmonalvene
RSPV	Rechte Superiore Pulmonalvene
RTA	Rotationsangiographie
RVA	Rechtsventrikulärer Apex
SPM	Schläge pro Minute
SSFP	Steady-State Free Precession (SSFP) Imaging in MRT
SVC	Superiore Vena Cava
TE	Echo Time, Echozeit des Refokussierungspulses in MRT
TR	Repetition Time, Zeit bis zur Wiederholung der Aufnahme in MRT
VHF	Vorhofflimmern
-py VHF	paroxysmales Vorhofflimmern
-ps VHF	persistierendes Vorhofflimmern
-pm VHF	permanentes Vorhofflimmern
VP-RTA	Rotationsangiographie mit ventrikulärer Stimulation (Pacing)

# 1. Einleitung

## 1.1. Vorhofflimmern

### 1.1.1. Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die durch völlig unregelmäßige atriale Impulse (300-600/min), unkoordinierte atriale Kontraktion und fehlende P-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG) gekennzeichnet ist [1, 2]. Die Herzfrequenz und die ventrikulären Kontraktionen hängen von der Filterfunktion des AV-Knotens, vom vegetativen Nervensystem und von Medikamenten ab. Die QRS-Komplexe variieren meistens hinsichtlich der Amplitude, der Morphologie und der Zykluslänge (absolute Arrhythmie), aber regelmäßige RR-Intervalle sind beim AV-Block III° und bei ventrikulären Tachykardien möglich. Die resultierende Reduktion der mechanischen Funktion und der unregelmäßige Puls führen zu einer Symptomatik der Patienten, die bis Anfang des 20. Jahrhunderts als „delirium cordis“ (Herzdelirium) bezeichnet wurde [3]. Die erste EKG-Dokumentation von VHF wurde 1906 von W. Einthoven [4] (Leiden, NL) erstellt. Das Verständnis von Vorhofflimmern hat sich seitdem grundlegend geändert.

### 1.1.2. Klassifikation

Das Vorhofflimmern wird gemäß der Leitlinien der American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) und European Society of Cardiology (ESC) [1, 2] in drei Gruppen eingeteilt:

- i) Paroxysmales Vorhofflimmern: wenn das Vorhofflimmern mindestens 30 sec andauert und innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem Beginn spontan endet.
- ii) Persistierendes Vorhofflimmern: wenn es länger als sieben Tage anhält oder durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet wird.
- iii) Permanentes Vorhofflimmern: wenn eine Kardioversion erfolglos blieb oder nicht erfolgreich erscheint, besonders wenn die Episode für längere Zeit (z.B. länger als 1 Jahr) besteht.

Außerdem gilt noch der Begriff "lone AF" für junge Menschen mit VHF ohne begleitende Herzerkrankung, einschließlich Bluthochdruck, welche eine bessere Prognose haben [5]. Eine weitere Bezeichnung nach den ESC Leitlinien von 2010 [2] definiert die Diagnose von lang anhaltendem VHF (länger als 1 Jahr), bei dem eine Rhythmus-Wiederherstellung noch versucht wird, als „chronisch persistierendes Vorhofflimmern“.

Diese Klassifikation betrifft das idiopathische VHF, ohne aufhebbare oder reversible Ursachen. Das sekundäre VHF im Rahmen von Myokardinfarkt, Herzoperationen, Perikarditis, Myokarditis, Hyperthyreose oder einer Lungenerkrankung (z.B. Lungenembolie) ist separat zu betrachten. In diesen Fällen ist das VHF nicht das primäre Problem. Die Arrhythmie wird meistens ohne Rezidiv beseitigt, wenn die Therapie der Grunderkrankung gleichzeitig mit der Behandlung von VHF stattfindet.

### **1.1.3. Epidemiologie**

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und eine der häufigsten Ursachen für ambulante Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte. Nach aktuellen Schätzungen betrifft diese Erkrankung über 2,6 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und 4,4 Millionen Menschen in Europa, davon 800.000 Menschen allein in Deutschland [1]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt circa 1-2% der Gesamtbevölkerung und steigt von <0,5% zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, bis zu 8-15% nach dem 80. Lebensjahr [6-8]. Das lebenslange Risiko für einen vierzigjährigen Kaukasier beträgt 25% [9], wobei das Risiko für einen Nicht-Kaukasier weniger als 12% beträgt [10].

Die Inzidenz von VHF ist höher bei Klappenvitien und Herzinsuffizienz [11] und nimmt kontinuierlich weiter zu. In den letzten 20 Jahren haben die Krankenhauseinweisungen aufgrund von VHF um 66% zugenommen [12-14]. Die Ursachen entstehen durch eine Kombination von Faktoren, wie z.B. die Alterung der Bevölkerung, die Zunahme von chronischen Herzkrankheiten und die häufigere Diagnose durch die verbesserte ambulante Kontrolle. In den nächsten 50 Jahren ist eine Verdoppelung der Betroffenen zu erwarten [8, 15].

Vorhofflimmern ist mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Dazu zählen hauptsächlich die Hospitalisations- (52%), die Medikamenten- (23%), die Beratungs- (9%), Untersuchungs- (8%) und Interventions-(2%) kosten. Weltweit

betragen die Kosten pro Patient rund € 3.000 pro Jahr, welche eine Leistung von €13.5 Milliarden in Europa und rund \$15.7 Milliarden in den Vereinigten Staaten von Amerika entsprechen [16]. Diese Kosten nehmen ständig zu [17] und beinhalten nicht die Kosten der VHF-bedingten Schlaganfälle. Vorhofflimmern stellt also ein bedeutendes Problem im Gesundheitswesen dar und nimmt weiter an Bedeutung zu.

#### 1.1.4. Ätiologie

Vorhofflimmern geht mit einer Reihe von Erkrankungen einher, die ein VHF-begünstigtes Substrat weiter fördern (Tab. 1). Fast 70% der Patienten mit VHF haben mindestens einen begleitenden kardiovaskulären Risikofaktor. Am häufigsten ist die Hypertonie (bei ca.50% der Patienten), gefolgt von Herzklappenvitien (>30%), Herzinsuffizienz (30%), Adipositas (25%) und Koronarherzerkrankung (20%) [11, 18, 19]. Weitere mitwirkende Risikofaktoren sind Diabetes mellitus (20%) [20], Hyperthyreose [21, 22], männliches Geschlecht, Schlafapnoe-Syndrom, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) [23], supraventrikuläre Tachykardien (z.B.

<b>Erhöhter LA Druck</b>	<b>Drogen</b>
Mitral-oder Trikuspidalklappenvitien	Alkohol
Herzinsuffizienz	Koffein
Systemische/pulmonale Hypertonie	<b>Endokrine Erkrankungen</b>
Intrakardiale Tumoren oder Thromben	Hyperthyreose
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	Phäochromozytom
<b>Entzündung oder Infiltration</b>	<b>Neurogen</b>
Altersbedingte Fibrose	Subarachnoidalblutung
Pericarditis	Schwerer Schlaganfall
Amyloidose	<b>Postoperativ nach</b>
Myokarditis	Herz-, Lungen-, Ösophagus-Operation
<b>Instabilität des autonomen Tonus</b>	<b>Vorhoftumoren</b> primär oder metastasiert
<b>Angeborene Herzerkrankungen</b>	<b>Elektrophysiologische Veränderungen</b>
<b>Idiopathisch (lone AF)</b>	Erhöhte Automatie und Reentries
<b>Familiär</b>	Heterogene Leitungseigenschaften

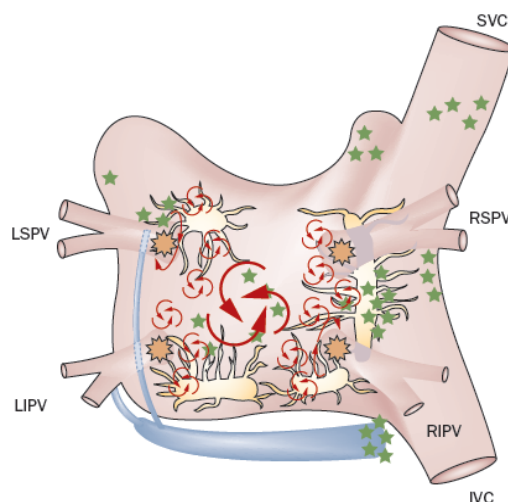
**Tabelle 1.** Risikofaktoren und Ursachen von Vorhofflimmern.

WPW, AVNRT, Vorhofflattern) [24-26], Niereninsuffizienz und hohes Alter [27]. Postoperatives VHF nach Herz- oder Thorax-Operationen ist ebenfalls von großer klinischer Bedeutung [28-30]. Bekannt ist noch die Verbindung zwischen Alkoholkonsum, vegetativen Reaktionen und VHF, das so genannte „holiday heart“ Syndrom [31, 32]. Des weiteren treten einige familiäre Formen des VHF auf, die auf einen Gen-Lokus (KCNQ1) mit autosomal-dominantem Vererbungsmodus oder auf RAAS Gen Polymorphismen zurückzuführen sind [33, 34]. In fast 30% der Patienten aber tritt Vorhofflimmern ohne feststellbare Ätiologie auf und wird als idiopathisch („lone AF“) bezeichnet [5].

### **1.1.5. Elektrophysiologischer Mechanismus**

Die Entstehung von Vorhofflimmern erfolgt durch Auslöser und seine Aufrechterhaltung erfolgt durch das Vorhandensein eines Substrats. Als Auslöser zählen atriale ektopische Foci, die spontane Aktivität nachweisen und schneller als der Sinus-Knoten sind. In einer wegweisenden Arbeit konnte Haissaguerre 1998 zum ersten Mal nachweisen, dass intermittierendes Vorhofflimmern mit häufigen supra-ventrikulären Extrasystolen assoziiert ist. Der Ursprung dieser ektopen Erregungen war reproduzierbar in Foci, die in den proximalen Abschnitten der Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind [35]. Diese Foci stammen von den einstrahlenden myokardialen Faserbündeln der Pulmonalvenen. Eine solche Aktivität kommt am häufigsten in den superioren Pulmonalvenen vor, kann aber auch in der oberen Hohlvene, dem Ligamentum Marshallis, der hinteren linken freien Wand, der Crista terminalis und dem Koronarsinus festgestellt werden [34, 36-38]. Die Ablation dieser Stellen könnte das Auftreten von Vorhofflimmern unterdrücken [39].

Die Theorie zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern gründet sich auf die Arbeiten von Garrey et al. [40] und wurde erst im Jahr 1959 als „multiple wavelet reentry“ Hypothese von Moe et al. etabliert [41]. Vorhofflimmern besteht demzufolge aus multiplen, unabhängigen, mobilen Erregungswellen, die um refraktäre Gewebssareale kreisen. Einmal initiiert, verändern diese Erregungskreise ihr Bewegungsmuster nach den lokalen Leitungseigenschaften des Gewebes. Diese chaotischen Wellen können zufällig fusionieren, in mehrere Erregungsfronten zerfallen und sich durch Wellenabbruch vermehren oder verringern. Solange ihre Anzahl eine kritische Menge nicht unterschreitet, wird das Vorhofflimmern fortgesetzt.

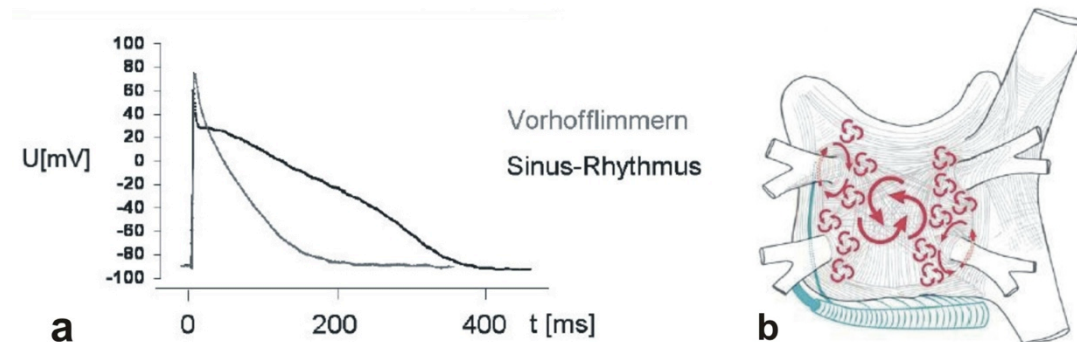


**Abbildung 1.** Anatomische und elektrophysiologische Mechanismen der ungerichteten kreisenden Erregungswellen. Bezeichnet sind die ektopen Auslöser (grün), die kreisenden Erregungswellen (rot), der Coronarsinus (blau) und die vegetativen Ganglien (weiß). Nach Calkins et al. 2007 [42]

### 1.1.6. Pathophysiologie

Vorhofflimmern wird mit elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen der Vorhöfe assoziiert, die die Initiierung und das Wiederauftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Dieser Prozess wird als „atriales Remodeling“ bezeichnet und ist hauptsächlich mit Fibrose, Myokardverlust und Vorhofdilatation verbunden. Als Adaption an die extrem hohe-elektrische Aktivität der Vorhöfen werden die Aktionspotentialdauer und die effektive Refraktärzeit verkürzt [43-45]. Auf zellulärer Ebene wird aufgrund einer erhöhten Calciumhomöostase der L-Typ  $\text{Ca}^+$  Einstrom vermindert und der gleichrichtende  $\text{K}^+$  Einstrom hochreguliert [46]. Zusätzliche Adaptions-Prozesse der Myozyten (Hypertrophie, Apoptose, Dedifferenzierung, Zell-Zell-Kanäle-Umverteilung) und struktureller Umbau (Vorhofdilatation, interstitielle Fibrose) führen zur elektrischen Dissoziation zwischen Muskelbündeln und zur Heterogenität der lokalen Leitungseigenschaften [47]. Infolgedessen kommt es zu funktionellen oder anatomischen Hindernissen, die die Ausbreitung einer ektopen Erregung in mehreren kreisenden Wegen dauerhaft unterhalten [47, 48]. Erst 1995 zeigten Wijffels et al., dass bereits 48 Stunden Vorhofflimmern die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards derart verändern, dass die Arrhythmie in der Lage ist, sich selbst zu

unterhalten („AF begets AF“) [49]. Längere Zeiten von VHF reduzieren die Wahrscheinlichkeit für eine Sinusrhythmus-Wiederherstellung. Somit wurden neue Perspektiven in der Pathophysiologie von VHF eröffnet, die eine frühzeitige Rhythmusbehandlung der Arrhythmie begünstigten.



**Abbildung 2. a.** Aktionspotentiale humaner Vorhofzellen bei Sinusrhythmus und bei Vorhofflimmern. Nach Bosch et al. 1999 [46]. **b.** Die verkürzten Aktionspotentiale führen zu verkürzter Refraktärzeit, die mehr Erregungswellen und somit die Aufrechterhaltung von VHF erlauben. Nach Calkins et al. 2007 [42]

Wesentliche Folgen des Vorhofflimmerns sind ein schneller unregelmäßiger Puls und eine Einschränkung der Herzfunktion durch die fehlende Vorhofkontraktion. Die kompromittierte prä systolische Füllung der Ventrikel und die Irregularität der Kontraktionen führt zu einer Einschränkung des Herzzeitvolumens von 15-30%. Die Füllungszeit, das Füllungsvolumen, die myokardiale Vordehnung und die Auswurfraction (EF) werden reduziert. Der pulmonalarterielle Druck und der Füllungsdruck können ansteigen und der systolische Blutdruck kann signifikant abfallen. Die Diastolendauer kann sich bei schneller Überleitung stark verkürzen und die Koronardurchblutung einschränken. Dies kann, besonderes beim vorgeschädigten Herzen oder extremen Herzfrequenzen, zu einer pectanginösen Symptomatik oder zu einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz führen [50-52].

Schließlich ergibt sich aufgrund des veränderten Blutflusses und der endothelialen Schäden im Endokard ein erhöhtes Risiko für Embolien [53]. Blutgerinnsel können sich in den Vorhöfen (bevorzugt im linken Herzohr) bilden, sich lösen und dann im Körper Gefäßverschlüsse verursachen. Am häufigsten werden Schlaganfälle durch

HirneMBOLIEN verursacht [54]. Seltener aber möglich sind andere Gefäßverschlüsse, die zum Beispiel zu Nieren-, Mesenterial-, oder Herzinfarkte führen können [55].

## **1.2. Symptomatik**

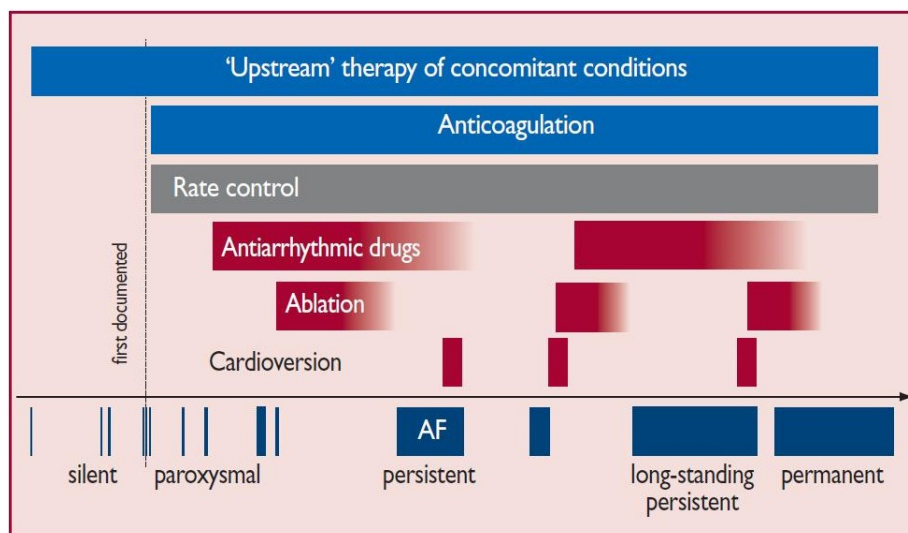
Vorhofflimmern ist eine progrediente Erkrankung mit großer Heterogenität von Manifestationen, zeitlich und klinisch. In der Regel klagen die Patienten über Episoden mit Palpitationen, Schweißausbrüche, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Angina pectoris oder weisen Symptome von Herzinsuffizienz wie Luftnot und Ödeme auf. Einige Episoden von Vorhofflimmern können aber auch asymptomatisch auftreten, so dass ein Teil der Patienten überhaupt keine Episode wahrnehmen kann [56]. Manchmal wird die Arrhythmie nur nach einem Schlaganfall, einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einer Synkope identifiziert. Bei anderen wird es durch eine routinemäßige körperliche Untersuchung oder einem EKG festgestellt. Dieser schwankende oder manchmal schweigende Verlauf erschwert die Früherkennung von VHF und die Schätzung der kumulativen tatsächlichen Zeit in VHF, der sogenannten VHF-Last [1]. Im Gegensatz dazu ist ein sekundäres Vorhofflimmern meistens frühzeitig durch Symptome der primären Ursache, zum Beispiel Angina pectoris (KHE), erkennbar.

## **1.3. Klinischer Verlauf und Prognose**

Vorhofflimmern schreitet von kurzen, seltenen Episoden auf längere und häufigere Anfälle fort. Im Laufe der Zeit (in Jahren) entwickeln viele Patienten persistierende Vorhofflimmerformen und nur ein kleiner Teil (2-3%) bleibt im paroxysmalen Vorhofflimmern über mehrere Jahrzehnte [57] (Abb. 3).

Vorhofflimmern selbst ist nicht lebensbedrohlich, kann aber zu gravierenden Komplikationen führen. VHF verleiht ein fünffach erhöhtes Risiko für Schlaganfall (5% pro Jahr) und einer von fünf Schlaganfällen ist auf diese Arrhythmie zurückzuführen. Die Körperbehinderung und das Risiko für erneute Episoden sind beim VHF höher als bei anderen Ursachen für einen Schlaganfall. Das Todesfallrisiko ist verdoppelt und die Kosten der Pflege sind 1,5-fach erhöht [54, 58-60]. Zusätzlich, verschlechtern sich beim VHF signifikant Lebensqualität und Leistungsfähigkeit im





**Abbildung 3.** Klinischer Verlauf und therapeutische Möglichkeiten beim Vorhofflimmern: Basis-Upstream-Therapie von Nebenerkrankungen und Antikoagulation (blau), frequenzlimitierende (grau) und rhythmusanhaltende (rot) Therapie. Nach Camm et al. 2010 [2]

Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen oder Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Sinusrhythmus [61]. Die Verminderung der Lebensqualität und Lebenserwartung bei VHF erfordern eine akute und langzeitige Therapie.

#### 1.4. Therapie

Die VHF-Therapie hat die Verhinderung von VHF und VHF-Komplikationen sowie auch auf die Linderung der Symptome zum Ziel, in vier Punkten zusammengefasst:

1. Basistherapie von Begleiterkrankungen („upstream therapy“),
2. Vorbeugung von Embolien,
3. Kontrolle der Herzfrequenz, oder
4. Erhaltung des Sinusrhythmus.

Die adäquate Behandlung von Begleiterkrankungen und die Prävention von Embolien sind Grundsteine der Therapie. Die Symptome können mit einer Frequenzlimitierung oder, wenn es nicht gelingt, mit einer zusätzlichen Rhythmus-Therapie wie Kardioversion, Antiarrhythmika oder linksatriale Ablationen gelindert werden (Abb.

3). Die Strategie der Therapie hängt von Typ und Dauer von VHF, Nebendiagnosen, Alter, Symptomen und nicht zuletzt den Wünschen des Patienten ab.

#### **1.4.1. Upstream-Therapie**

Als Upstream-Therapie bezeichnet man die medikamentöse Prävention von Remodeling, assoziiert mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Ischämie oder Inflammation. Dadurch wird VHF (primär) oder VHF-Wiederauftreten (sekundär) unterdrückt. Angiotensin II fördert VHF durch die atriale Fibrose, die Hypertrophie und die Veränderung von Gap-Junctions und Ionenkanälen [62]. Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms und Angiotensin-Rezeptor-Blockers verhindern die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von VHF [63-65]. Die präventive Wirkung von Statinen ist auf ihren antioxidativen Aktionen und die insgesamt Verbesserung des Fettstoffwechsels, der Membran und Ionenkanalfunktion zurückzuführen. Statine führen zur Abnahme von VHF-Last und Remodelling [66]. Die Wirkung von polyungesättigten  $\Omega$ -3 Fettsäuren bleibt dagegen kontrovers [66, 67] und ihre regelmäßige Einnahme wird aktuell nicht empfohlen.

#### **1.4.2. Antithrombotische Therapie**

Die antithrombotische Therapie ist nach Einschätzung der Risikofaktoren ist grundlegend erforderlich. Die Schlaganfallrisikofaktoren bei VHF sind durch viele Studien untersucht [68, 69]. Dafür wurde hauptsächlich nach der SPAF-Studie, ein einfaches Risiko-Punkt-System entwickelt [70]. Nach aktueller Neudefinition heißt es: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq$ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, female Sex]. Zwei Punkte sind für je einen Schlaganfall, TIA oder Alter  $\geq$ 75 zugeordnet und je ein Punkt für Alter 65-74 Jahre, weibliches Geschlecht oder Anamnese von Bluthochdruck, Diabetes, Herz-Insuffizienz oder Gefäßerkrankungen. Jeder Patient mit mehr als einem Punkt, sollte dauerhaft mit Dicumarol-Derivaten (Marcumar, Falithrom) und mit einem international normalisierten Ratio (INR) von 2-3 antikoaguliert werden. Bei einem Score von null überwiegt das Risiko einer Blutung, demnach sollte höchstens eine Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure (100-300 mg/Tag) erfolgen [2, 71, 72].

Die Hemmung der Blutgerinnung, geht andererseits jedoch mit einem erhöhten Risiko für spontane und lebensbedrohliche Blutungen einher. Die Euro Heart Survey hat hierzu einen neuen, einfachen Blutungsrisiko-Score entwickelt: HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly > 65, drugs/alcohol) [73]. Mit je einem Punkt für jeden Risikofaktor, sollte bei mehr als zwei Punkten eine Alternative zur Antikoagulation überlegt werden. Hierzu stehen neue Medikamente (z.B. Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) oder LAA Verschlussysteme zur Verfügung, deren Effektivität und Sicherheit nach aktuellen Studien der OAK nicht zu unterlegen ist [74-78].

### **1.4.3. Frequenzlimitierende und rhythmuserhaltene Therapie**

Der erste Therapieansatz nach der Antikoagulation ist die frequenzlimitierende Behandlung zur Unterdrückung der VHF-Symptomatik. Die Frequenzkontrolle erfolgt durch Medikamente wie Beta-Blocker, Kalziumkanal-Antagonisten oder Herzglykoside. Eine Konversion in einen stabilen Sinusrhythmus ist dadurch aber nur selten zu erreichen [1].

Die Konversion in Sinusrhythmus ist entweder durch Antiarrhythmika oder durch einen elektrischen Schock durchzuführen. Ziel ist die Unterbrechung von dem Circulus vitiosus, der das Vorhofflimmern zum elektrischen Remodeling und wiederum zu seiner Aufrechterhaltung führt. Bei lang bestehendem Vorhofflimmern muss immer vor der Kardioversion ein Thrombus im linken Vorhof ausgeschlossen werden, denn seine Dislokation könnte einen Schlaganfall verursachen. Die Erfolgsaussichten einer SR-Wiederherstellung hängen von der Dauer des Vorhofflimmerns ab [79] und sollte so früh wie möglich angestrebt werden.

Die Effektivität der Antiarrhythmika, die hier zum Einsatz kommen, variiert von 67-92% für Klasse IC (Propafenon oder Flecainid als einfache „pill in the pocket“ Therapie) bis auf 80–90% für Klasse III (z.B. Amiodarone, Ibutilide) [80]. Höhere Dosen sind effektiver, können aber zu toxischen Nebenwirkungen (z.B. verlängerte QT-Zeit, Schilddrüsendysfunktion), Bradykardien oder ventrikulären Arrhythmien führen. Eine elektrische Kardioversion hat höhere Erfolgsraten und ist bei ausgeprägter Symptomatik vorzuziehen [81, 82].

Die langfristige Erhaltung des Sinusrhythmus erfordert eine dauerhafte antiarrhythmische Therapie, die aber mit einem höheren Risiko für Toxizität und

proarrhythmische Eigenschaften einher geht. Die Therapie beginnt mit sicheren, wenn auch möglicherweise weniger wirksamen Medikamenten, bevor wirksamere, aber weniger sichere Substanzen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]. Beta-Blocker und Calciumkanal-Blocker kommen als sichere Basistherapie zum Einsatz. Flecainid und Propafenon (Klasse IC) verdoppeln die Wahrscheinlichkeit, Sinusrhythmus zu erhalten, sollten aber nie bei koronarer Herzerkrankung oder eingeschränkter LVEF verwendet werden [83, 84]. Sotalol (Klasse III) ist weniger wirksam als Amiodarone (Klasse III) [85, 86]. Beide können bei herzkranken Patienten eingesetzt werden, sollten aber bei QT-Verlängerung abgesetzt oder reduziert werden [87]. Obwohl Amiodarone sehr effektiv ist, schränken seine Nebenwirkungen (Schilddrüsenfunktionsstörung, Lichtempfindlichkeit, Polyneuropathie, interstitielle Lungenfibrose) seinen Einsatz erheblich ein. Dronedarone (Klasse III) ist ein neues Antiarrhythmikum mit nicht so hoher Effizienz, dafür aber weniger Nebenwirkungen. Eine medikamentöse rhythmusanhaltende Strategie hat sich in mehreren Studien (AF-CHF, PIAF, AFFIRM, RACE, STAF) als prognostisch gleichwertig gegenüber einer frequenzlimitierenden Therapie herausgestellt [88-93]. Aber bei unbefriedigendem Verlauf, insbesondere bei symptomatischen Patienten, besteht noch die Möglichkeit einer rhythmuserhaltenden ablativen Behandlung.

Post-hoc-Analysen deuten darauf hin, dass ein länger anhaltender Sinusrhythmus mit einem verbesserten Überleben und einer besseren Lebensqualität einhergeht [89, 94]. Große, kontrollierte und randomisierte Studien müssen aber noch die Wichtigkeit und Sicherheit dieser Interventionen überprüfen.

#### **1.4.4. Chirurgische Behandlung**

Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, können gleichzeitig ein Myokard-Narbenlabyrinth fertig erstellen lassen, wodurch nur ein gerichteter und koordinierter Erregungsablauf von Sinus-Knoten bis zum AV-Knoten möglich ist. Diese Prozedur heißt MAZE („Irrgarten“) und basiert sich auf einer erweiterten Schnitt- und Nahttechnik der Vorhöfe, die Reentry-Wellen mit transmuralen Narben verhindert. Die chirurgischen Schnitte wurden ab 1996 durch Verödungslinien ersetzt. Diese sog. Mini-MAZE-Prozeduren sind einfacher, schneller, komplikationsärmer und somit auch ohne gleichzeitige Bypass- oder Klappen-Operation durchführbar [95, 96]. Die Erfolgsraten variieren von 67% bis 91% [97-

101]. Insgesamt bleiben alle diese Verfahren mit einem höheren Risiko als bei einer Katheterablation belastet und haben deswegen bis heute eine hohe Akzeptanz nicht erreicht [102].

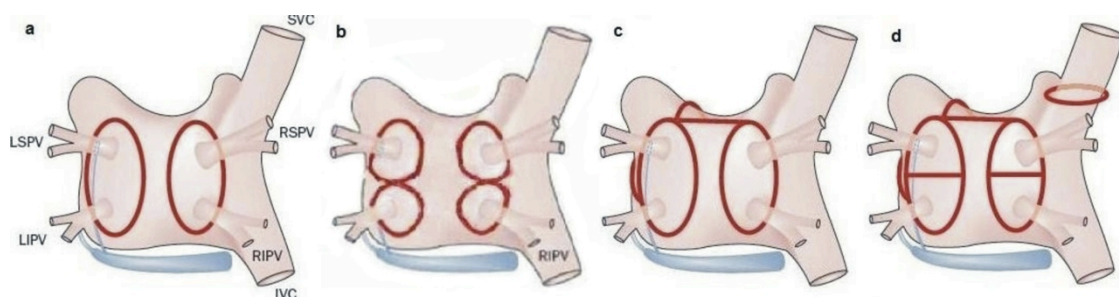
#### **1.4.5. Katheterablation**

Die Verödung mit einem Katheter am Endokard des linken Vorhofes ist heutzutage der Standard der interventionellen Rhythmustherapie [102]. Spezielle Katheter werden dazu von peripheren Venen und nach einer transseptalen Punktion in den linken Vorhof eingeführt. Dann werden die in die PV einstrahlenden myokardialen Muskelbündeln mit verschiedenen Energie-Formen ablatiert, so dass eine Isolationslinie entsteht. Um eine narbenbedingte Pulmonalvenenstenose zu vermeiden, werden diese Linien antral, um jede Pulmonalvene herum (ostial) [103] oder um beiden seitengleichen Pulmonalvenen herum (zirkumferentiell) [104] angesetzt. Die Kontrolle erfolgt mit Hilfe eines zirkumferenziellen (Lasso-) Mapping-Katheters, der die Abschaffung der scharfen lokalen PV-Potentialen neben dem lokalen atrialen Elektrokardiogrammen registriert [102].

Die „Punkt für Punkt“-Methode der Radiofrequenzablation wird durch die unmittelbare Gefahr unvollständiger Isolationslinien limitiert. Zur Optimierung wurden mehrere Einzelschuss("single-shot")-Geräte entwickelt. Diese Geräte haben eine größere Kontaktfläche mit dem Atrium, können erweiterte Isolationslinien schaffen und eine Pulmonalvenenisolation mit einer oder wenigen Anwendungen pro Pulmonalvene erreichen. Hierzu zählt z.B. der MESH-Katheter (C. R. Bard Inc., Murray Hill, N.J., USA), welcher einem Regenschirm mit mehreren Ablationsdrähten ähnelt, die sich zusammenfallen oder aufspannen lassen (Abb. 12). Der PVAC-Katheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ist zirkulär und ermöglicht die gleichzeitige Ablation über 10 Pole, anstatt der konventionellen Ablation nur über die Spitze des Katheters (Abb. 12). Der Kryo-Ballonkatheter (Arctic Front CryoCath, Medtronic, Kirkland, QC, Canada) erreicht umlaufende Vereisungslinien mit tiefer Abkühlung bis zu  $-90^{\circ}$  C durch Freigabe und Expansion von komprimiertem Stickstoff oder Argon (Abb. 11). Weitere Einzelschussgeräte mit Laser- (experimentell) oder Ultraschallenergie [105] (HIFU-Ballon, ProRhythm Inc., Ronkonkoma, NY, USA) sind im Entwicklungsstadium. Obwohl ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Ablation noch nicht nachgewiesen ist, haben sich

diese Einzelschussgeräte wegen ihrer Anwenderfreundlichkeit bereits weit verbreitet.

Unabhängig von der Methode, bleibt das primäre Endziel der Ablation die elektrische Trennung von LA und Pulmonalvenen. Die meisten Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern benötigen jedoch eine zusätzliche Substrat-Modifikation. Lineare Läsionen zwischen anatomischen und funktionell elektrischen Hindernisse werden angesetzt, um die kreisende Erregung zu verhindern (Abb. 4). Eine Vielzahl von unterschiedlichen linearen Konfigurationen wurde untersucht, es ist aber noch nicht eindeutig, welche Patienten von welcher Linien-Kombination profitieren könnten. Außerdem ist ein vollständiger Reizleitungsblock oft schwer zu erreichen [106]. Als Zusatztherapie wurde die Ablation von Arealen mit komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAEs: entsprechend langsamer Leitung, Kollision von Wellenfronten, Ankerpunkte für Wellenbrechungen oder Reentry Kreise und fibrillatorische Leitung) [107] oder die Ablation von ganglionären epikardialen Plexi (Modulation des autonomen Tonus) [108] versucht. Die Relevanz dieser Zusatzablationen konnte aber noch nicht bestimmt werden. Somit bleiben die einfache ostiale oder zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation die am häufigsten angewendeten Methoden.



**Abbildung 4.** Pulmonalvenenisolation **a.** zirkumferentiell, **b.** ostial oder mit zusätzlichen Linien wie z.B. **c.** LA-Dach-Linie oder **d.** Ablationslinie der oberen Hohlvene (Vena cava superior). Nach HRS/EHRA/ECAS expert Consensus, Calkins et al. 2007 [42]

Diese Verfahren sind aufwändig und durch mögliche Komplikationen belastet [109-112]. Punktionshämatome, Pulmonalvenenstenosen (< 5%), Thrombembolien (1%), atriale Tachykardien und Tamponade (1%) treten am häufigsten auf, gefolgt von

Aneurysmen, atrioösophagealen oder arteriovenösen Fisteln (<1%). Aus diesen Gründen steht die Indikation strikt nur für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und mindestens einem fehlgeschlagenen Antiarrhythmikum fest. Ausgewählte Patienten werden aber früh behandelt, denn LA-Ablation im Rahmen einer umfassenden Rhythmus-Therapie scheint am wirksamsten und am vorteilhaftesten früh im Verlauf der Erkrankung zu sein [113]. Der klinische Nutzen dieser Strategie und die eigentliche Auswirkung von PVI auf die Mortalität sind noch nicht nachgewiesen und werden voraussichtlich erst im Jahr 2015 mit den Berichten von zwei großen Studien (EAST, CABANA) festgestellt.

Viele randomisierte klinische Studien und Meta-Analysen haben aber eine signifikante Überlegenheit der Katheterablation gegenüber der Antiarrhythmika für die SR-Erhaltung gezeigt (ca. 77% vs. 52%) [112, 114-118]. Die Langzeit-Ergebnisse zeigten, dass Spät-Rezidive nicht ungewöhnlich sind [119] und die Wiederholung der Ablation (Redo-PVI) häufig nötig ist, um bessere Ergebnisse zu erreichen [120]. Die Rezidivfreiheit liegt bei ca. 70% ohne Antiarrhythmika und bei bis zu 80% mit früher fehlgeschlagenen Antiarrhythmika. Die entsprechenden Werte für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern sind um ca. 10% weniger mit 60% Rezidivfreiheit ohne und 70% mit Antiarrhythmika [109, 110, 121]. Für die therapierefraktären Patienten stellt letztendlich die Ablation des AV-Knotens unter Schrittmacherschutz eine folgerichtige Behandlungsoption dar, die Lebensqualität verbessern kann [122].

### **1.5. Bildgebende Verfahren zur Katheterablation**

Die präoperative Evaluation von Patienten umfasst typischerweise den Ausschluss von LA-Thromben durch transösophageale Echokardiographie (TEE), die Beurteilung von LA-Größe oder von Klappenvitien durch transthorakale Echokardiographie (TTE) und gegebenenfalls die Untersuchung von begleitenden Krankheiten wie koronare Herzerkrankung (KHE) durch Koronarangiographie.

Die Röntgendurchleuchtung ist das meist angewendete bildgebende Verfahren für die Navigation der Ablation. Bei der sequenziellen selektiven Angiographie werden alle Pulmonalvene separat aufgesucht, mit einem Angiographie-Katheter sondiert und mit Kontrastmittel (KM) dargestellt. Dieses Verfahren ist aber zeitaufwendig und die KM-Darstellung erfolgt nur in vorgegebenen Projektionen (in der Regel eine RAO- und eine LAO-Projektion), die nicht nach der Anatomie und der individuellen

räumlichen Orientierung der Pulmonalvenen ausgewählt wurden. Somit, könnte die Darstellung von wichtigen Regionen wie der Übergang der linken superioren Pulmonalvene zum Herzohr ("LAA Ridge") oder die Sondierung von akzessorischen Pulmonalvenen unzureichend bleiben oder völlig ausfallen.

Die Komplexität und Variation der LA-PV-Anatomie kann sehr anspruchsvoll sein und benötigt eine dreidimensionale (3D) Darstellung [123]. Hierfür kann die Cardio Computertomographie (Cardio-CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) sehr hilfreich sein [124]. Die zusätzliche Integration dieser 3D-Bilder mit Durchleuchtung [125-127], intraoperativen elektroanatomischen Mapping-Systemen (EAM) [128-130] oder sogar in Kombination mit intrakardialer Echokardiographie (ICE) [131] kann weitere echtzeitige Navigation anbieten. Die EAM-Systeme ermöglichen die Lokalisierung von Kathetern in magnetischen (CARTO, Biosense-Webster) oder elektrischen Felder (EnSite, St. Jude Medical) und erlauben eine Punkt-für-Punkt 3D-Rekonstruktion der kardialen Anatomie. ICE kann den Katheter-Gewebe-Kontakt sowie auch Komplikationen wie Perikarderguss oder Mikroblasen-Bildung (lokale Verdampfung und Bildung von Luftblasen wegen Erhitzung über den Siedepunkt) besser und echtzeitig beurteilen. Diese beiden Verfahren haben aber eine eingeschränkte bildgebende Genauigkeit und werden oft mit CT oder MRT zusammengestellt, um die Ergebnisse zu verbessern [129]. Diese präprozedurale Bildgebung kann jedoch von der intraprozeduralen Anatomie aufgrund von Lage des Patienten, seinem Wasservolumen-Status oder von physiologischen Veränderungen sehr unterschiedlich sein. Außerdem bleiben alle diese Verfahren relativ zeitaufwendig und mit einem hohen finanziellen und administrativen Aufwand verbunden.

Die Rotations-Angiographie (RTA) nach Kontrastmittel-Gabe ist eine neuartige Methode, die anatomische Information und eine optimale Projektion der Pulmonalvenen-Ostien während des Verfahrens bietet. Mit dem Einsatz einer spezialisierten Software wird die 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen (dreidimensionale Atriographie, 3D-ATG) ermöglicht, die dann in die Durchleuchtung integriert werden kann und die Navigation des Ablations-Katheters unterstützen kann. Die Wichtigkeit dieser Methode wurde in einigen Studien beschrieben [132-139]. Bisher ist allerdings die Datenlage in Bezug auf die Genauigkeit, den Aufwand und die Sicherheit unzureichend.



## **2. Fragestellung der Arbeit**

Die Computertomographie ist aufgrund der Genauigkeit und der verbreiteten Verfügbarkeit die häufigste 3D-Methode, die mit EAM integriert wird. Aus diesem Grund gilt sie als bildgebender „Gold Standard“ im Vergleich zur Rotationsangiographie (RTA) und der daraus entstandene 3D-ATG.

In diesem Rahmen wurden beide Methoden in einem prospektiven Patientenkollektiv angewandt, um folgende Fragestellungen bezüglich der Rolle der RTA für die Pulmonalvenenisolation zu beantworten:

1. Welche Genauigkeit hat die Rotationsatriographie im Vergleich zur Computertomographie bezüglich linearer Messungen der ostialen Pulmonalvenen-Diameter?
2. Welche Genauigkeit hat die Rotationsangiographie im Vergleich zur Computertomographie in volumetrischen Messungen von LA-Volumina?
3. Gibt es einen Unterschied zwischen RTA und Cardio-CT bezüglich der Komplexität und dem zeitlichen Aufwand für die Durchführung der Methode?
4. Wie hoch ist die Sicherheit der RTA im Vergleich zur Cardio-CT, beziehungsweise wie gestalten sich Strahlendosis und Komplikationsraten? Gibt es einen Unterschied zur Computertomographie?

### **3. Methode und Patienten**

#### **3.1. Übersicht**

Von Mai 2007 bis Juni 2009 wurden 101 konsekutive Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern und einer leitliniengerechten Indikation mit einer linksatrialen Ablation behandelt und prospektiv beobachtet. Alle Patienten wurden ausführlich über ihre Therapieoptionen und mögliche Komplikationen der Prozedur sowie der bildgebenden Verfahren aufgeklärt und angehalten, der Behandlung mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff schriftlich zuzustimmen, wobei die Einverständniserklärung jederzeit zurückgenommen werden konnte. Bei allen Patienten wurde eine präprozedurale Cardio-CT und eine intraoperative Rotationsangiographie (RTA) als Basis der Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt. Die Nachbeobachtung erfolgte mit regelmäßigen Terminen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Zum Ausschluss von VHF-Rezidiven und zur Erfassung von möglichen Komplikationen wurden jeweils regelmäßige 24-Stunden Langzeit-EKGs und eine MRT-Untersuchung nach drei Monaten durchgeführt.

#### **3.2. Patientenkollektiv**

Symptomatische Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern (VHF) und mindestens einem fehlgeschlagenen Medikament wurden berücksichtigt. Für Patienten mit sekundärem Vorhofflimmern im Rahmen einer akuten Herz-, Lungen- oder Schilddrüsenerkrankung oder im Alter unter 18 Jahren erfolgte primär die medikamentöse Behandlung von VHF und die Therapie der Grunderkrankung. Weiterhin wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min oder Kreatinin > 1,6 mg/dl), Jod-Allergie, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma wegen möglicher medikamentöser Komplikationen, wie zum Beispiel die Gefahr eines akuten Bronchospasmus nach Gabe von Adenosin, ohne Rotationsangiographie behandelt. Außerdem wurden keine Patienten mit schwerer myokardialen Ischämie oder mit Präexzitationssyndrom anhand dieser Bildgebung behandelt. Schließlich wurden alle Patienten mit

Klappenvitien schweren Grades und entsprechender Indikation vorzugsweise für eine chirurgische Behandlung eingewiesen.

### **3.3. Präoperative Echokardiographie**

#### **3.3.1. Transthorakale Echokardiographie**

Zur Bestimmung von Herzstrukturen und Pumpfunktion sowie möglicher Klappenvitien wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Der antero-posteriore systolische maximale Durchmesser des linken Vorhofs, der enddiastolische (LEDD) und endsystolische (LESD) Durchmesser des linken Ventrikels und die endsystolische Wanddicke des interventrikularen Septums (IVSD) wurden im M-Modus nach Standardverfahren in parasternaler Anlotung ausgemessen. Im 2D-Modus wurde die planimetrische Fläche des linken Vorhofs (LAS) sowie auch Form, Größe, Kontraktilität und volumetrische Ejektionsfraktion (EF) der linken Kammer ausgewertet. Zum Schluss wurden im Farbdoppler die diastolische Funktion und die Klappenvitien mit drei entsprechenden Schweregraden (leicht, mittelschwer und schwer) geprüft.

#### **3.3.2. Transösophageale Echokardiographie**

Bei Patienten aktuell im Sinusrhythmus, Vorhofflattern oder Vorhofflimmern und mit CHADS<sub>2</sub> Score  $\geq 1$  und bei denen keine ausreichende Markumarisierung stattgefunden hatte, wurde zum Ausschluss intrakardialer Thromben eine transösophageale Echokardiographie unter Rachen-anästhesie durchgeführt. Schnittbilder in verschiedenen Ebenen mit einer besseren Ortsauflösung (5–10 MHz), gegenüber der transthorakalen Echokardiographie dienten zur genauen Beurteilung von Thromben, Vorhofseptumdefekten, Lungenvenen, Klappenvitien oder Prothesen sowie auch von Herzkammern.

### **3.4. Präoperative Computertomographie**

Alle Patienten erhielten  $1 \pm 2$  Tage präoperativ eine Cardio-CT mit Kontrastmittel bei einem Dual-Source-, 64 Mehrschicht-Scanner (Somatom Definition, Siemens AG, Deutschland). Imaging-Parameter enthalten: 120 kV, 850 mAs, 0,6 mm Strahlkollimation und 0,32 sec Rotationszeit. Die Schichtdicke der rekonstruierten Bilder betrug 0,76 mm und das Sichtfeld 20 x 20 cm. Zur Optimierung der Kontrastierung wurde die Scannverzögerung (Scandelay) von der Injektion bis zum linken Vorhof durch eine Bolus-Injektion (20 ml, 5 ml/s) jodhaltigen Kontrastmittels (Imeron 400, Altana Pharma Wesel, Deutschland), bestimmt. Dann erfolgte die Gabe von 100 ml Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/s bei einem endinspiratorischen Atemanhalten von ca. 20 sec. Die endsystolischen Bilddaten wurden ausgewählt und auf eine CD-ROM gespeichert. Anhand dieser Daten erfolgte schließlich die dreidimensionale Rekonstruktion des Herzens mit einer Auflösung von 512 x 512 Bildelementen und der Nutzung von der spezialisierten EP-Navigator Workstation (Philips Medical Systems, Best, NL).

### **3.5. Ablationsverfahren**

Die orale Antikoagulation wurde 3-7 Tage vor der geplanten Ablation abgesetzt. Bei einem INR von unter 1,8 wurde der Patient auf subkutanes, niedermolekulares Heparin bis einen Tag vor dem Eingriff umgestellt.

Am Anfang der Prozedur wurden unter lokaler Narkose mit Lidocaine (Xylocaine 4% Lösung, AstraZeneca, Deutschland) fünf venöse Zugänge an den Femoralvenen gelegt. Darüber erfolgte die Einführung von Sonden sowie auch die Überwachung des Herzkreislaufs und die Gabe von Propofol zur Sedierung (Propofol-Lipuro 5 mg/ml Emulsion, B. Braun, Melsungen, Deutschland).

Initial wurde ein vierpoliger Katheter (Josephson-Typ, Bard, Lowell, MA, USA) über die V. femoralis im rechten Ventrikel platziert, sodass eine stabile Stelle mit einer Reizschwelle von mindestens 1,5 mA/1,0 ms erreicht wurde. Ein diagnostischer zehnpoliger Katheter (Inquiry, St JudeMedical, St Paul, MN, USA) wurde dann in den Koronarsinus eingefügt. Zwei transseptale Punktionen wurden durchgeführt, um einen Ablationskatheter und einen zweiten zehnpoligen Mapping-Katheter (Lasso, Biosense

Webster, Diamond Bar, CA, USA) über zwei SL1-Schleusen (8.5 F, St Jude Medical) in den linken Vorhof einzuführen. Heparin wurde danach intravenös über einen Perfusor verabreicht, so dass die aktivierte Koagulationszeit (ACT) mit regelmäßiger Kontrolle zwischen 250 und 350 Sekunden aufrechterhalten werden konnte.

Die 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramme und die intrakardialen Elektrokardiogramme zwischen den Polen der Katheter wurden mit einem spezifischen Programm (Ep Medsystem, St Jude Medical Inc, West Berlin, NJ, USA) bildgebend dargestellt. Der primäre Endpunkt des Verfahrens war die elektrische Isolation aller Pulmonalvenen, die als Eingangsblock der elektrische Erregung in den Pulmonalvenen (Beseitigung der PV-Potentiale auf dem zehnpoligen Lasso-Katheter) bestimmt wurde.

Für die Ausführung der ostialen Pulmonalvenenisolation sind die folgende Energieformen und Methoden zum Einsatz gekommen: einfacher zweipoliger gekühlter Ablationskatheter mit Hochfrequenzstrom (Navistar, Thermocool, Biosense-Webster, 50°C, 40 Watt, Spülflüssigkeit: NaCl 17 ml/min), zirkumferenzieller zehnpoliger Ablationskatheter PVAC (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), multiwire drahtgeflechter MESH-Ablationskatheter (Regenschirm-ähnlich, C. R. Bard Inc., Murray Hill, N.J., USA) oder Kryoballon (ArcticFront CryoCath, Medtronic, Chemin, Kirkland, QC, Canada).

### **3.6. Intraoperative Rotationsatriographie**

Die Prozedur erfolgte mit der Führung der Fluoroskopie und der Überlagerung der 3D-Darstellung des Herzens aus der Rotationsatriographie. Alle bildegebenden Verfahren wurden mit einem X-ray-FD10-Flachbild-Detektor-System (Allura Xper, Philips Healthcare, Best, NL) durchgeführt.

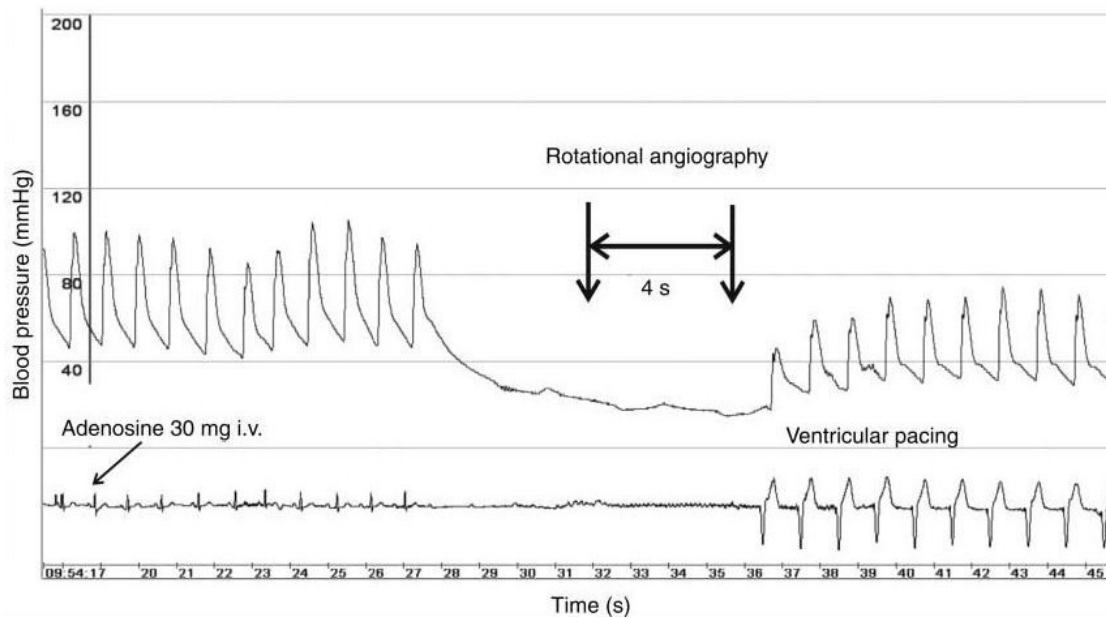
Für die RTA wurde ein 6F-Pigtail-Katheter in den linken Vorhof eingeführt, der mit einer automatisierten Kontrastmittelpumpe (Angio Power Injector, Angiomatic Illumena, Cincinnati, OH, USA) verbunden war. Der Untersuchungstisch wurde angepasst, um den linken Vorhof und die Pulmonalvenen ins Isozentrum des Röntgenfeldes zu bringen. Das Röntgenfeld wurde in vier Quadrate aufgeteilt, worauf das distale Ende des Pigtail-Katheters in das obere rechte Quadrat nahe des Bildzentrums (etwa ein Drittel des Abstandes zwischen Mitte und dem rechten oberen

Winkel des Röntgen-Bildschirms) platziert wurde. Die Lage des Pigtail-Katheters wurde in drei Projektionen bestätigt: 55° RAO (rechtsanteriore Schräg-), AP (antero-posteriore) und 55° LAO (linksanteriore Schräg-)Projektion.

Während der Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels (Menge: 60 ml, 20 ml/sec, Ultravist, Bayer-Schering, Berlin, Deutschland) und einer Röhrenrotation des C-Bogens von RAO 120° bis LAO 120° erfolgte die Datenaufnahme mit einer Rate von 30 Röntgenbildern pro Sekunde für eine Gesamtdauer von 4 Sekunden. Um die Opazität der darstellenden Strukturen zu verbessern und die Kontrastmitteldosis zu limitieren wurden zwei verschiedene Techniken entwickelt. Ihre Anwendung verhindert den Blutfluss durch die Herzkammer und die Auswaschung von Kontrastmittel aus den Pulmonalvenen. Beide Methoden erzeugen also einen künstlichen Herzstillstand und erhöhen den linksventrikulären Druck, so dass mehr Kontrastmittel in dem linken Vorhof stehend bleibt, die Röntgen-Undurchsichtigkeit verstärkt wird und eine klare Bildgebung erreicht wird.

### **3.6.1. Rotationsatriographie nach Adenosin-Gabe**

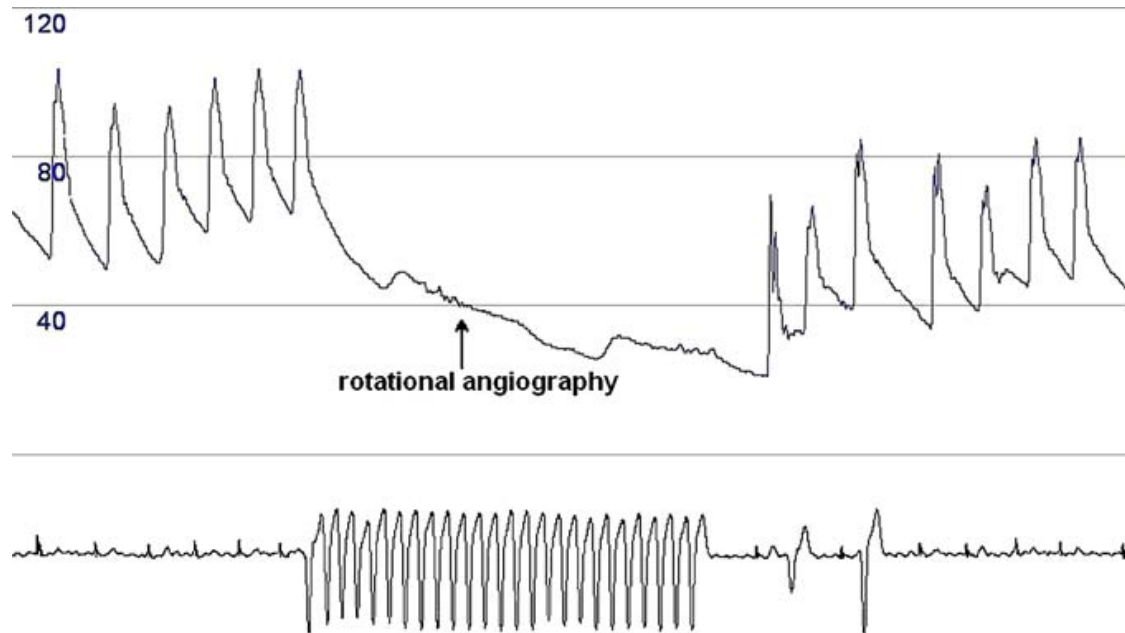
Die erste Methode der Rotationsangiographie (Ad-RTA, n = 68) hat die erregungsunterdrückende Wirkung von Adenosin auf die Myokardialzellen ausgenutzt. Die Aktivierung von Gi-modulierten Kaliumkanälen über A1-Adenosin-Rezeptoren verringert die Herzaktionen und verlängert die Überleitungszeit im atrio-ventrikulären (AV) Knoten bis zum kompletten Block. Direkt vor der Rotationsangiographie wurde bei 68 Patienten ein Bolus von Adenosin, 30 mg bei weniger als 70 Kg Körpergewicht oder 40 mg bei mehr Gewicht (0,42 mg/KG durchschnittlich) über eine periphere Vene verabreicht. Unmittelbar nach dem Auftreten der Kammerasystolie erfolgte die Kontrastmittelinjektion (60 ml, 20 ml/sec) direkt in den linken Vorhof. Nach einer Verzögerung von einer Sekunde erfolgte die Röhrenrotation mit der Datenaufnahme und anschließend die ventrikuläre Stimulation (mit 60 Stimuli pro Minute) bis zur spontanen Erholung der AV-Überleitung (Abb. 5, Video 1).



**Abbildung 5.** Rotationsangiographie während einer Adenosin-induzierten kompletten atrioventrikulären (AV) Blockierung. Invasiv gemessener aortaler Blutdruck und EKG-Aufzeichnung mit einer ventrikulären Asystolie von 9 s. Nach Kriatselis et al. 2009 [133]

### 3.6.2. Rotationsatriographie während ventrikulärer Stimulation

Die zweite Methode der Rotationsangiographie (VP-RTA, n = 33) erfolgte mit der schnellen ventrikulären Stimulation des rechten Ventrikels (RVP) für 6-8 Sekunden. Initial wurde als Test für 2-3 Sekunden die Spannung (mindestens das Doppelte der Reizschwelle) und die Frequenz der Stimulation (180-200 Schläge pro Minute, entsprechend einer Zykluslänge 300-330 ms) angepasst, um zuverlässig den systolischen arteriellen Druck unter 50 mmHg zu erhalten. Zwei Sekunden nach dem Beginn der rechtsventrikulären Stimulation wurde Kontrastmittel (60 ml, 20 ml/sec) gegeben und die isozentrische Drehung des Röntgen-Bogens initiiert. Gleich nach der Rotationsangiographie wurde die Stimulation gestoppt. Die eigene Herzaktion hat anschließend übernommen und führte zum Anstieg des Blutdrucks im normalen Bereich (Abb. 6, Video 2).



**Abbildung 6.** Rotationsangiographie mit schneller ventrikulärer Stimulation. Der femoralarterielle Druck und das EKG werden angezeigt. Schnelle ventrikuläre Stimulation (RVP, 300 ms) für 7,5 s reduziert den Blutfluss und die Rotationsangiographie startet, wenn der Blutdruck unter 50 mmHg (Pfeil) gesenkt wird. Nach Gerds-Li et.al 2009 [134]

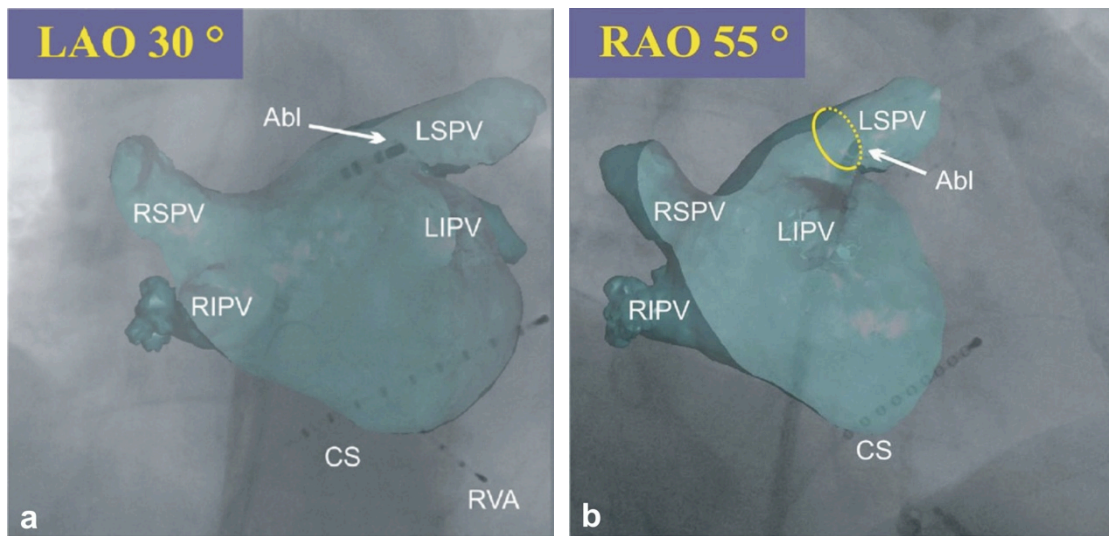
### **3.6.3. Dreidimensionale Rekonstruktion**

Die dreidimensionale Rekonstruktion der aus der Rotationsangiographie erworbenen Imaging-Daten erfolgte mittels Standardalgorithmen auf der EP-Navigator-2.2-Workstation (Philips Medical Systems, Best, NL). Die daraus resultierenden segmentierten Daten wurden manuell mit Farbanreicherung oder -entfernung der Herzkontur entsprechend korrigiert. Das 3D-Modell wurde dann auf dem Bildschirm mit der Echtzeitdurchleuchtung zusammengeführt und als einzige Navigation für die Ablation benutzt. Eine Schnittebene des 3D-Modells erlaubte eine klare Innenansicht vom Übergang der Pulmonalvenen zum linken Vorhof und konnte so an die relevante Struktur sowie an die jeweilige Projektion angepasst werden (Abb. 7).

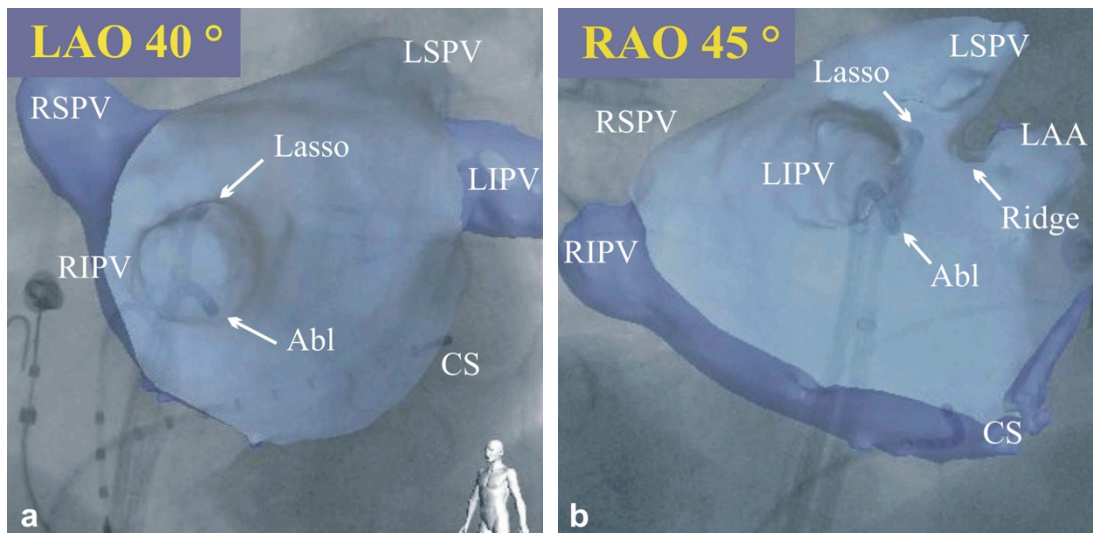
Die Anpassung der Registrierung und die Überlagerung wurden automatisch vom Programm durchgeführt, denn beide Fluoroskopie- und Rotationsangiographiebilder wurden von dem gleichen Röntgen-Bogen erworben. Falls erforderlich, etwa bei einer Tisch- oder Patientenbewegung, wurde die Registrierung anhand von identifizierbaren



anatomischen Referenzpunkten und Katheterpositionen manuell neu angepasst und in drei verschiedenen Projektionen überprüft (Abb. 8).



**Abbildung 7.** Innenansicht 3D-ATG und Navigation des Ablationskatheters (Abl) **a.** am Ostium der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) in der Projektion LAO 30°. **b.** Die Projektion RAO 55° unterscheidet das inferiore Ostium (gelbe durchgezogene Linie) vom anterioren Ostium mit der Abl-Stelle (gelb gestrichelte Linie). [138]



**Abbildung 8.** Registrierung der 3D-ATG und Anpassung nach der Stelle des Lasso-Katheters **a.** am Ostium der RIPV in LAO 40° (Echtzeit-Monitor) und **b.** gleichzeitig am Ostium der LIPV in RAO 45° (Referenz-Monitor). Klare Darstellung des Übergangs der LSPV zum linken Herzohr (sogenanntes „LAA-Ridge“).

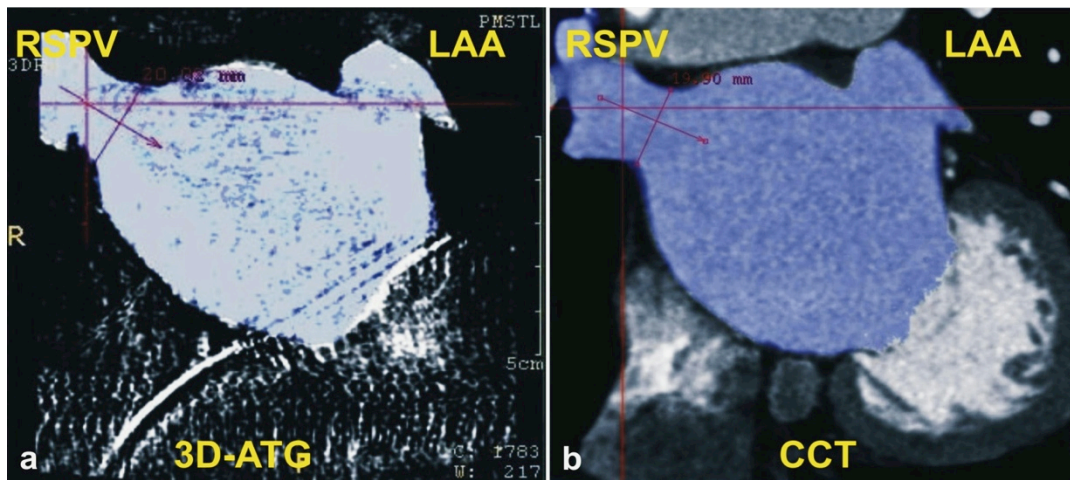
### **3.6.4. Qualitative Auswertung**

Die Qualität der rekonstruierten dreidimensionalen Atriographie (3D-ATG) wurde auf einer Skala von 1-3 mit Hilfe der folgenden Kriterien ausgewertet: (1) "Nicht-diagnostisch", wenn die Einmündung vom linken Vorhof (LA) und der Pulmonalvene (PV) nicht sichtbar ist; (2) "Nützlich", wenn die LA-PV-Einmündung in mindestens einer LAO- (linksanteriore Schräg-) oder RAO- (rechtsanteriore Schräg-) Projektion identifizierbar ist; (3) "Optimal", wenn sie mindestens in einer LAO- und einer RAO- Projektion klar erkennbar ist.

Für das linke Vorhofohr (LAA) erfolgte die folgende Einstufung: (1) "Nicht diagnostisch", wenn die LA-LAA-Einmündung nicht sichtbar ist; (2) "Nützlich", wenn die LA-LAA-Einmündung in mindestens einer LAO- oder RAO-Projektion sichtbar ist, aber ohne vollständige LAA-Füllung mit Kontrastmittel oder ohne klare Darstellung des LSPV-LAA Übergangs („LAA Ridge“) und (3) "Optimal", bei guter Darstellung der LA-LAA-Einmündung und des LAA-Ridges, sowie auch bei vollständiger Kontrastfüllung von LAA.

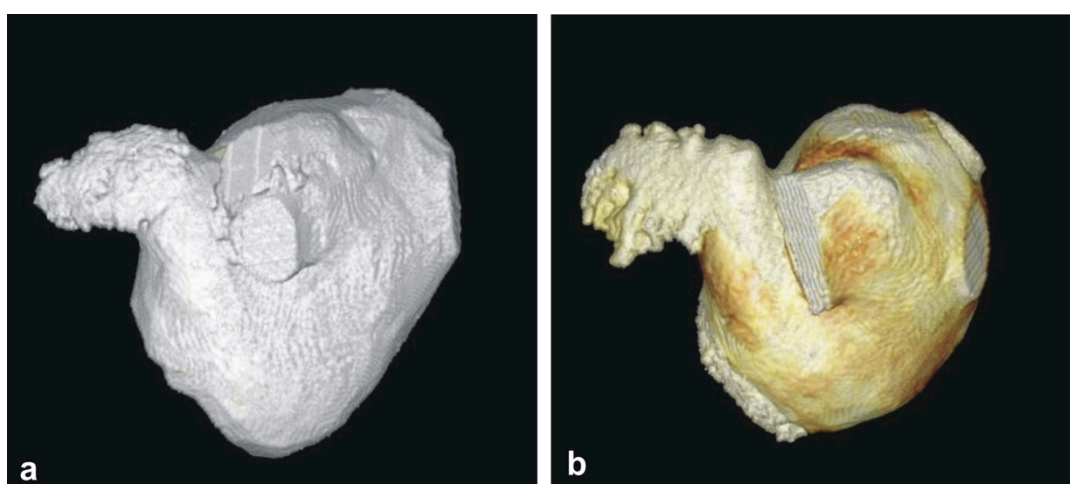
### **3.6.5. Quantitative Auswertung**

Die Bemessung und Auswertung der 3D-rekonstruierten Bilder von beiden bildegebenden Methoden, ATG und Cardio-CT, wurden durch zwei voneinander unabhängigen Ärzten sowie mit der gleichen Software (EP Navigator 2.2) durchgeführt. Initial wurden alle drei Schnittebenen (sagittal, koronar und transversal) auf das Ostium der jeweiligen PV zentriert und der maximale Durchmesser wurde anteroposterior (AP) in sagittaler Schnittebene sowie (vertikal) superoinferior (SI) in Frontalschnitt (koronare Ebene) gemessen. Als PV-Ostium wurde die Einmündung vom linken Vorhof (LA) und der Pulmonalvene (PV) definiert. War diese Verbindung undeutlich, wurde die Linie mit senkrechtem Verlauf zur Längsachse der Pulmonalvene und durch den einzigen erkennbaren LA-PV-Trennpunkt verwendet, um den Durchmesser zu bestimmen. Wenn beiden Seiten des Ostium unklar dargestellt waren, wurde eine dünne Trennebene auf dem dreidimensionalen Modell angewandt, um die LA- und PV-Volumina zu trennen und darauf den Durchmesser zu messen (Abb. 9).



**Abbildung 9.** Messung vom vertikalen superoinferioren (SI) RSPV-Ostium in Fontalschnitt in **a.** 3D-ATG (20,02 mm) und **b.** Cardio-CT (19,90 mm) auf parallele Schnittebenen. Die Länge der Linie mit senkrechtem Verlauf auf die Längsachse der RSPV wurde als vertikaler Diameter bestimmt. Kriatselis, Nedios 2010 [140]

Schließlich wurden die Pulmonalvenen anhand des Modells dreidimensional ausgeschnitten und das LA-Volumen einschließlich des Volumens von LAA durch automatische Algorithmen von EP-Software gemessen. Anschließend wurde das LAA-Volumen gleichfalls separat bestimmt. Abweichungen zwischen den beiden PV- oder LA-Messungen wurden schließlich von einem dritten unabhängigen Arzt überprüft und in gemeinsamer Übereinstimmung korrigiert (Abb. 10).



**Abbildung 10.** 3D-Messung von Volumina nach Ausschluss der Pulmonalvenen bei einem Patienten **a.** in 3D-ATG (163 ml) und **b.** in Cardio-CT (167 ml).

### **3.7. Postoperative Magnetresonanztomographie**

Eine Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT) drei Monate nach dem Eingriff wurde für alle Patienten zum Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose oder einer Okklusion geplant. Eine Verengung von mindestens 20% des luminalen Durchmessers wurde als PV-Stenose definiert. Die Untersuchung wurde an einem 3-Tesla-MR-Scanner-System (Philips Achieva, Best, NL) mit einem Quasar-Dual-Gradienten-System (40 mT/m, 200 mT/m/ms) durchgeführt. Der Signalempfang erfolgte mit einer 6-Element-Herzspule. Zur Synchronisierung der Aufnahmen mit dem Herzschlag wurde ein Vektor-EKG verwendet.

Nach der Bestimmung der Herzachsen wurden lückenlose Schichten in 4-Kammer-Orientierung vom ganzen linken Vorhof und den Pulmonalvenen gemessen. Die Cineaufnahmen erfolgten mit einer balanced SSFP-(Steady-State Free Precession Imaging)-Sequenz mit der folgenden Konfiguration: TR/TE=3.6ms/1.8ms, Flip 45%, in-plane-Auflösung 1.8 x 1.8 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 8 mm, 50 Herzphasen.

### **3.8. Strahlenbelastung und Verfahrenszeit**

Die Strahlenbelastung bei der Cardio-Computertomographie (Cardio-CT) wurde als Dosislängenprodukt (DLP, mGy\*cm) gemessen und zu der effektiven Dosis (ED, mSv) mit einem standardisierten Umrechnungsfaktor von 0,017 mSv mGy<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> konvertiert [141]. Die Strahlenexposition bei der RTA wurde als Dosis-Flächen-Produkt (DFP, mGy \* cm<sup>2</sup>) gemessen und wurde als effektive Strahlungsdosis mit einem Umrechnungsfaktor von 0.186 mSv mGy<sup>-1</sup> cm<sup>-2</sup> berechnet [141, 142], um einen Vergleich der Methoden zu ermöglichen.

Die Verfahrenszeit für die dreidimensionale Atriographie (3D-ATG) wurde als die Zeit von der Einführung des Katheters in den linken Vorhof bis zum Ende der Angiographie und Überlagerung der 3D-ATG und der Durchleuchtung definiert. Die entsprechende Verfahrenszeit für die Cardio-CT war der totale Zeitaufwand für die Durchführung und Analyse der relevanten Bilddaten.

### **3.9. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der unterschiedlichen Parameter erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Daten sind für numerische Messungen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder für Häufigkeiten als absolute und prozentuale Werte dargestellt.

Alle Variablen wurden nach einer Normalverteilung mit den Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests getestet. Für nicht normale Verteilung wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test überprüft, der von einer Normalverteilung und ungleicher Varianz unabhängig ist. Für normalverteilte numerische Daten wurde der gepaarte Student's-T-Test und für kategorische Variablen der Chi-Quadrat- $(\chi^2)$ -Test nach Pearson oder nach Fisher verwendet. Der Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen wurde mit der ANOVA-Analyse (Analysis of Variance) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) kleiner oder gleich 0,05 festgelegt.

Die Gegenüberstellung der beiden Methoden erfolgte zusätzlich mit einer Bland-Altman-Analyse und die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r). Die Bland-Altman-Analyse ist eine graphische Darstellungsmethode, wobei die Differenzen (S1-S2) der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden auf einen kartesischen Punktdiagramm aufgetragen werden. Diese Methode bietet eine optische Beurteilung, wie hoch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung ist, ob eine Methode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere (systematischer Messfehler), und ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Werte abhängig ist.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei intervallskalierten normalverteilten Parametern, unabhängig vom systematischen Messfehler. Die lineare Korrelation kann positiv ( $0 < r \leq 1$ ), negativ ( $-1 \leq r < 0$ ) oder statistisch nicht signifikant ( $r=0$ ) sein und auf ein Punktdiagramm dargestellt werden. Ein t-Test zeigt, ob die Abweichung des ermittelten Korrelationskoeffizienten von Null signifikant unterschiedlich ist. Das Quadrat des Korrelationskoeffizienten ( $r^2$ ) entspricht einem Bestimmtheitsmaß, wie viel Prozent der Varianz, nämlich an Unterschieden der einen Variable durch die

Unterschiede der anderen Variable, erklärt werden könnte. Bei  $r = 0,3$  bzw.  $0,8$  zum Beispiel werden 9% bzw. 64% der gesamten Varianz im Hinblick auf einen statistischen Zusammenhang erklärt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Daten sind nach der Rotationsangiographie-Methode in zwei Gruppen unterteilt, entweder der rechtsventrikulären (RV) Stimulation (VP-RTA) oder der Adenosin-Gabe (Ad.-RTA). Die meisten der Patienten hatten paroxysmales Vorhofflimmern und eine normale linksventrikuläre Funktion (LVEF). Mehr als die Hälfte der Patienten litt unter einer arteriellen Hypertonie und ein Drittel unter Adipositas mit BMI über 30. Der durchschnittliche BMI war  $28 \pm 3,8$ . Kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) wurde zwischen den Untergruppen im Hinblick auf Alter, Geschlechterverteilung, Nebendiagnosen oder echokardiographischen Kriterien gefunden (Tab. 2).

### **4.2. Ablationsmethoden**

Die Ablationsmethode wurde den anatomischen Ergebnissen angepasst. Die Pulmonalvenenisolation erfolgte mit Hilfe der Radiofrequenz-(RF) Ablation entweder unmittelbar am Ostium jeder einzelnen Pulmonalvene (54%) oder mit erweiterten zirkumferentiellen Ablationslinien um beide ipsilateralen Pulmonalvenen (20%). Bei 14 Patienten (14%) wurde eine Kryoballon-basierte Ablation (ArticFront CryoCath, Medtronic, Kirkland, QC, Canada) durchgeführt (Abb. 11). Bei sieben Patienten (7%) erfolgte die PVI mit Hilfe eines zirkumferenziellen zehnpoligen PVAC-Ablationskatheters (Medtronic, MN, USA) und bei den übrigen fünf Patienten (5%) mit einem MESH Basket-Katheter (C.R. Bard Inc., Murray Hill, N.J., USA, Abb. 12).

### **4.3. Qualitative Auswertung**

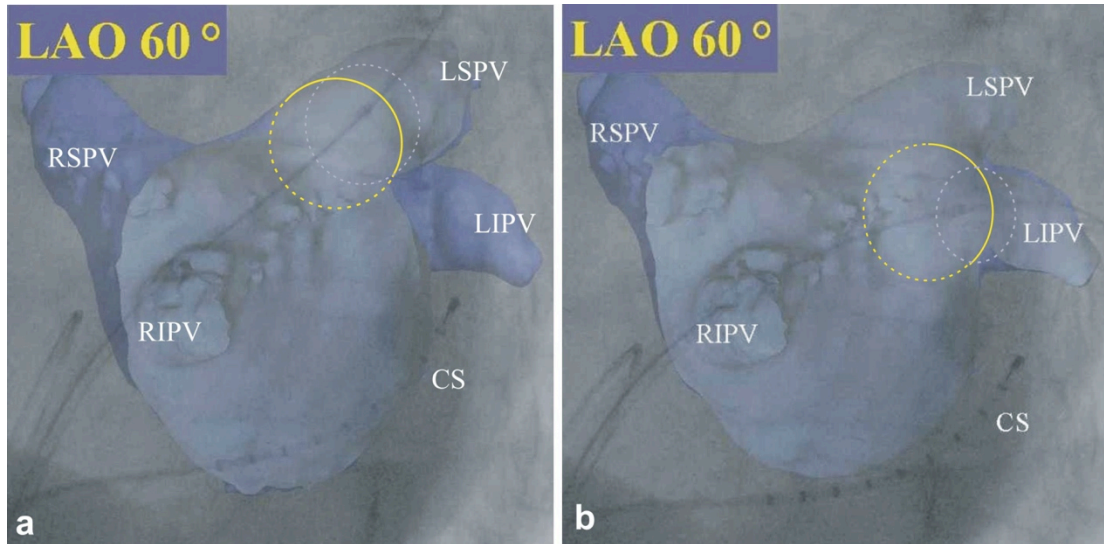
Die Bewertung der Bilder erfolgte in 98 rechten superioren (RSPV) und 98 rechten inferioren Pulmonalvenen (RIPV), 99 linken superioren (LSPV) und 99 linken inferioren Pulmonalvenen (LIPV), sechs gemeinsamen Ostien (LCPV) links, 13 mittleren Ostien (RMPV) rechts und 100 linken Auricula (LAA).

Die Ostien der Pulmonalvenen und des LAA waren außer in zwei Fällen der RIPV stets sichtbar ("optimal" oder "nützlich"). Bilder von PV-Ostien wurden als "optimal"

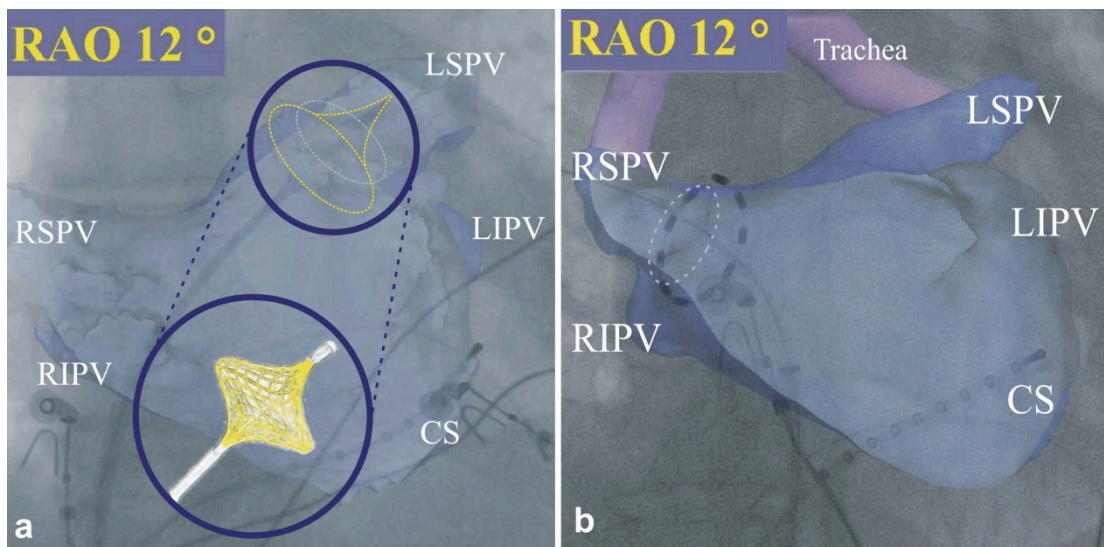
	VP-RTA	Ad.-RTA	P
Typ des Vorhofflimmerns:	33	68	
- Paroxysmal	21 (63%)	32 (47%)	
- Persistierend	10 (30%)	24 (35%)	
- Permanent	2 (7%)	12 (18%)	
Alter (Jahre)	59 ± 12	58 ± 11	0,79
Geschlecht: männlich/weiblich	25/8 (24%)	44 / 24 (35%)	0,36
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	28,5 ± 4	28,1 ± 4	0,62
Adipositas	13 (39%)	24 (35%)	0,83
Arterielle Hypertonie	18 (55%)	37 (54%)	0,86
Diabetes mellitus	3 (9%)	5 (7%)	0,73
Herzklappenfehler	5 (15%)	9 (13%)	0,29
Herzkranz-Gefäßerkrankung	10 (30%)	12 (18%)	0,25
Kardiomyopathie	1 (3%)	6 (8%)	0,30
<b>Echokardiographie:</b>			
- LA-Diameter (mm)	47 ± 6	48 ± 8	0,75
- LA-Fläche (qmm)	26 ± 6	26 ± 8	0,96
- LV-Ejektionsfraktion (EF, %)	60 ± 12	62 ± 11	0,43
- LVEDD (mm)	51 ± 6	51 ± 5	0,55
- LVESD (mm)	35 ± 7	33 ± 8	0,41
- IVSD (mm)	12 ± 3	12 ± 2	0,34

**Tabelle 2.** Patientencharakteristika verteilt nach der durchgeführten RTA Methode. BMI: Body Mass Index, LA: linker Vorhof, LV: linke Ventrikel, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Diameter, IVSD: Interventrikuläre end-diastolische Septumdicke.





**Abbildung 11.** Innenansicht der dreidimensionalen Atriographie (3D-ATG) bei ostialer Kryo-Ablation **a.** der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) und **b.** der linken unteren Pulmonalvene (LIPV) in der Projektion LAO 60°. Die graue gestrichelte Linie bezeichnet das Ostium der PV, die gelbe gestrichelte Linie die Kontur des ausgedehnten Kryo-Ballons und die gelbe durchgezogene Linie die Kontaktfläche der Ablation.



**Abbildung 12.** Innenansicht der 3D-ATG in der Projektion RAO 12° **a.** bei Ablation der LSPV mit einem MESH-Katheter (gelbe gestrichelte Linie, blauer vergrößernder Kreis) und **b.** bei Ablation der RSPV mit einem PVAC-Katheter (zehn schwarze röntgendichte Ablationselektroden). Die graue gestrichelte Linie zeigt das Ostium der Pulmonalvene und die rosafarbene Struktur die Bifurkation der Trachea (Carina).

	Methode	N	nützlich	optimal	nützlich + optimal
RSPV	Ad.-RTA	66	11 (17%)	55 (83%)	68 (100%)
	VP-RTA	32	2 (6%)	30 (94%)	32 (100%)
RIPV	Ad.-RTA	64	16 (25%)	48 (74%)	65 (98%)
	VP-RTA	30	5 (16%)	25 (81%)	31 (97%)
RMPV	Ad.-RTA	10	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
	VP-RTA	3	1 (33%)	2 (66%)	3 (100%)
LSPV	Ad.-RTA	66	11 (17%)	55 (83%)	66 (100%)
	VP-RTA	33	5 (15%)	28 (85%)	33 (100%)
LIPV	Ad.-RTA	66	8 (12%)	58 (88%)	66 (100%)
	VP-RTA	33	12 (21%)	88 (76%)	33 (100%)
LCPV	Ad.-RTA	6	1 (17%)	5 (83%)	6 (100%)
	VP-RTA	0	-	-	-
LAA	Ad.-RTA	67	18 (27%)	49 (73%)	68 (100%)
	VP-RTA	33	2 (6%)	31 (94%)	33 (100%)

**Tabelle 3.** Qualitative Auswertung der Pulmonalvenenostien und des linken Herzohrs.

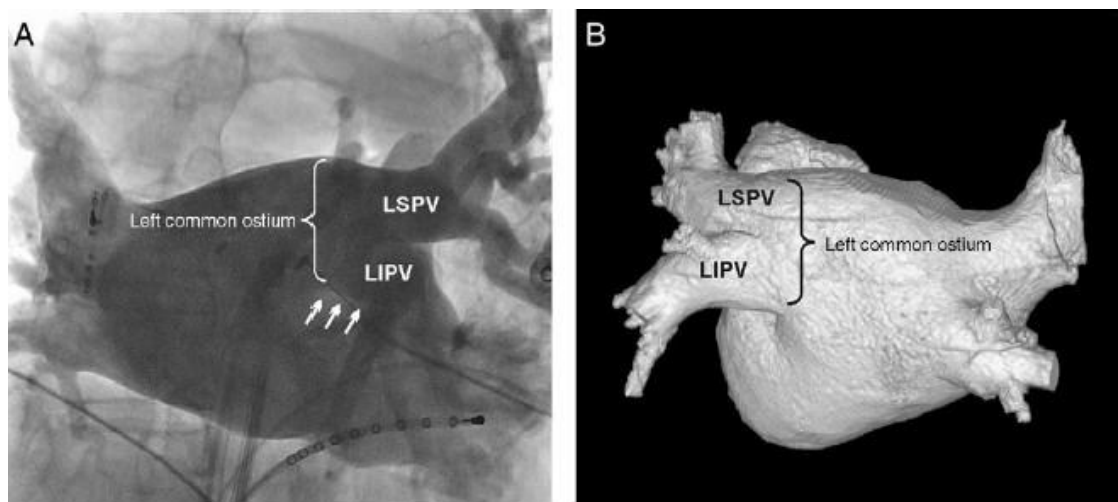
bei 85 (86,7%) der RSPVs, bei 75 (76,5%) der RIPVs, bei 83 (83,8%) der LSPVs und bei 87 (87,9%) der LIPVs ( $p=0,57$  nach Chi-Quadrat) eingestuft. Die Bilder von PV-Ostien wurden als "nützlich" bei 13 (13,3%) der RSPVs, bei 21 (21,4%) der RIPVs, bei 16 (16,2%) der LSPVs und bei 12 (12,1%) der LIPVs ( $p=0,051$  nach Chi-Quadrat) klassifiziert (Tab. 3).

Die RIPV wurde bei zwei Patienten der Ad-RTA-Gruppe (3%) als nicht diagnostisch eingestuft. Bei diesen Patienten führte eine ventrikuläre Kontraktion zu einem schnellen Abfluss des Kontrastmittels in den linken Ventrikel und die Aorta ascendens, sodass die Kontrastierung der RIPV unvollständig war. Die durchschnittliche Asystolie bis zur ersten spontanen Kontraktion war mit einer Dauer

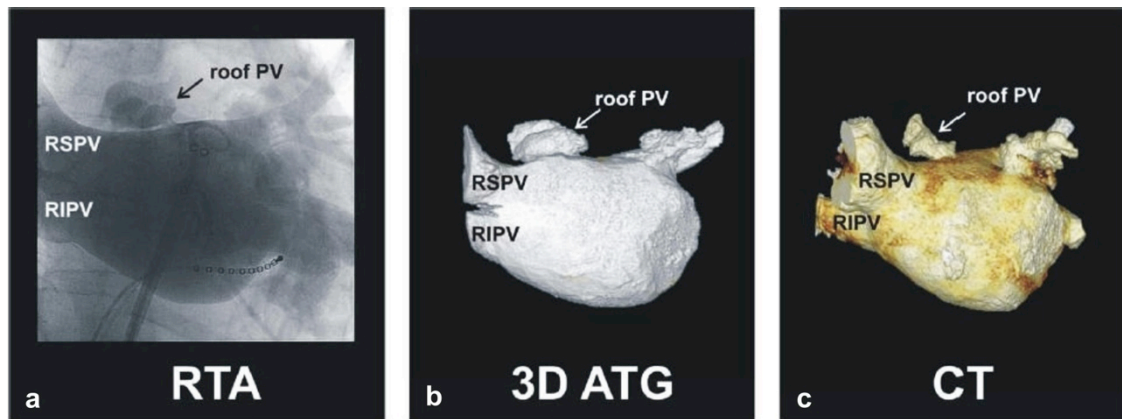
von  $2,8 \pm 1$  sec signifikant kürzer als bei allen anderen Patienten ( $> 6$  sec,  $p=0,01$ ). Das hat jedoch die Darstellung der anderen Pulmonalvenen und des Herzohrs in diesen zwei Patienten nicht beeinflusst.

Bei sechs Patienten wurde ein gemeinsames Ostium der LSPV und LIPV identifiziert und in fünf Fällen als „optimal“ darstellbar eingestuft (Abb. 13). Das linke gemeinsame Ostium der Pulmonalvenen (LCPV) bei einem Patienten wurde trotz einer Ventrikelkontraktion und einer Asystolie von weniger als 3 sec als „nützlich“ eingeordnet. Dreizehn Patienten hatten eine mittlere rechte Pulmonalvene (RMPV), die in den meisten Fällen (10 von 13, 77%) „optimal“ dargestellt wurde. Zusätzlich konnte bei zwei Patienten eine akzessorische Pulmonalvene am Dach des linken Vorhofs in beiden Abbildungsverfahren klar und optimal identifiziert werden. Es gab keine akzessorische Pulmonalvene, welche in der Computertomographie nicht aber in der Rotationsangiographie identifiziert werden konnte (Abb. 14).

Die Klassifikation vom linken Herzohr (LAA) und der LAA-Carina (Übergang von der LSPV zum LAA) war „optimal“ in 80% der Fälle (80/100) und „nützlich“ in 20 Fällen (20%). Bei einem Patienten wurde das linke Herzohr bei einer Mitralklappen-Operation 3 Jahren vor der Pulmonalvenenisolation entfernt (Tab. 3).



**Abbildung 13.** Gemeinsames Ostium (LCPV) der LSPV und der LIPV **a.** in der Rotationsangiographie und **b.** in der Cardio-Computertomographie. Nach Kriatselis 2009 [138]



**Abbildung 14.** Akzessorische Pulmonalvene am Dach des linken Vorhofs **a.** in der Rotationsangiographie (RTA), **b.** in der dreidimensionalen Atriographie (3D-ATG) und **c.** in der Cardio-Computertomographie (Cardio-CT). Nach Kriatselis et al. 2009 [138]

#### 4.4. Quantitative Auswertung

##### 4.4.1. Lineare Messungen: Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG

Der Unterschied zwischen Cardio-CT und 3D-ATG für die Messungen der vertikalen supero-inferioren (SI) Durchmesser war  $0,1 \pm 1,6$  mm (Mittelwert  $\pm$  Standard-Abweichung) für die RSPV,  $-0,1 \pm 2,1$  mm für die RIPV,  $0,3 \pm 1$  mm für die RMPV,  $0,6 \pm 1,6$  mm für die LSPV,  $0,1 \pm 1,9$  mm für die LIPV,  $0 \pm 3$  mm für LCPV und  $-0,4 \pm 6,2$  mm für den linken Vorhof (LA). Der Vergleich der Daten zwischen CARDIO-CT und 3D-ATG und die Subanalyse der Untergruppen nach der RTA-Methode konnten keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Die entsprechende Korrelation zwischen Messwerten der Cardio-CT und der 3D-ATG war 0,83 für die RSPV, 0,81 für die RIPV, 0,82 für die RMPV, 0,86 für die LSPV, 0,75 für die LIPV, 0,92 für die LCPV und 0,62 für den LA ( $p < 0,05$  für beide RTA-Methoden, Tab. 4). Die Intra- und Interobservervariabilität war sehr gut mit Korrelation von  $r \geq 0,94$  [133].

Die anteroposterioren (AP) ostialen Durchmesser zeigten ebenfalls einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von  $0,4 \pm 1,9$  mm für die RSPV,  $0,4 \pm 2$  mm für die RIPV,  $0,5 \pm 1,5$  mm für die RMPV,  $0,8 \pm 3,8$  mm für die LSPV,  $-0,3 \pm 2,4$  mm für die LIPV,  $-0,4 \pm 0,7$  mm für die LCPV und  $-0,2 \pm 4,9$  mm für den LA. Die entsprechende Korrelation war 0,76 (RSPV), 0,79 (RIPV), 0,73 (RMPV), 0,67 (LSPV), 0,75 (LIPV), 0,98 (LCPV) und 0,82 LA ( $p < 0,05$  für beide RTA Methoden, Tab. 5)

#### 4.4.2. Lineare Messungen: Vergleich zwischen den RTA-Methoden

Der Vergleich zwischen den zwei Rotationsangiographie-Methoden für alle Messwerte der Pulmonalvenenostien in der Cardio-CT und der 3D-ATG zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der SI-Durchmesser in der VP-RTA-Gruppe war  $18,8 \pm 2,8$  mm in der Cardio-CT und  $18,7 \pm 2,7$  mm in der 3D-ATG ( $p=0,36$ ). In der Ad.-RTA war der SI-Durchmesser  $19 \pm 3,1$  mm in der Cardio-CT und  $18,8 \pm 3,2$  mm in der 3D-ATG ( $p=0,07$ ). Der entsprechende Unterschied war  $0,2 \pm 1,8$  mm für die VP-RTA und  $0,2 \pm 1,8$  mm für die Ad.-RTA ( $p=0,76$ ) und die Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) waren  $0,80$  für die VP-RTA ( $p<0,01$ ) und  $0,82$  für die Ad.-RTA ( $p<0,01$ ). Die AP-Durchmesser in der VP-RTA waren  $16,8 \pm 3,7$  mm in der Cardio-CT und  $17 \pm 3,5$  mm in der 3D-ATG ( $p=0,23$ ). In der Ad.-RTA-Gruppe waren die Diameter  $16,2 \pm 3,4$  mm in der Cardio-CT und  $15,7 \pm 3,1$  mm in der 3D-ATG ( $p=0,06$ ). Der sich daraus ergebende Unterschied war  $-0,03 \pm 2,8$  mm für die VP-RTA und  $0,5 \pm 2,4$  mm für die Ad.-RTA ( $p=0,11$ ). Die relevante Korrelationskoeffizienten waren  $0,84$  für die VP-RTA ( $p<0,01$ ) und  $0,84$  für die Ad.-RTA ( $p<0,01$ ). Die graphische Darstellung aller Messwerte erfolgte mit der Bland-Altman Analyse (Abb. 15, 16).

#### 4.4.3. Volumina: Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG

Der Unterschied zwischen Cardio-CT ( $141 \pm 41,7$  ml) und 3D-ATG ( $144 \pm 41,2$  ml) für die Volumina des linken Vorhofs war mit  $0,26 \pm 25,8$  ml statistisch nicht signifikant ( $p=0,93$ ). Der Korrelationskoeffizient zwischen den zwei bildgebenden Verfahren war mit einem Wert von  $0,83$  ( $p<0,01$ ) statistisch signifikant (Tab. 4). Die Intra- und Interobservervariabilität war sehr gut mit Korrelation von  $r \geq 0,89$  [143].

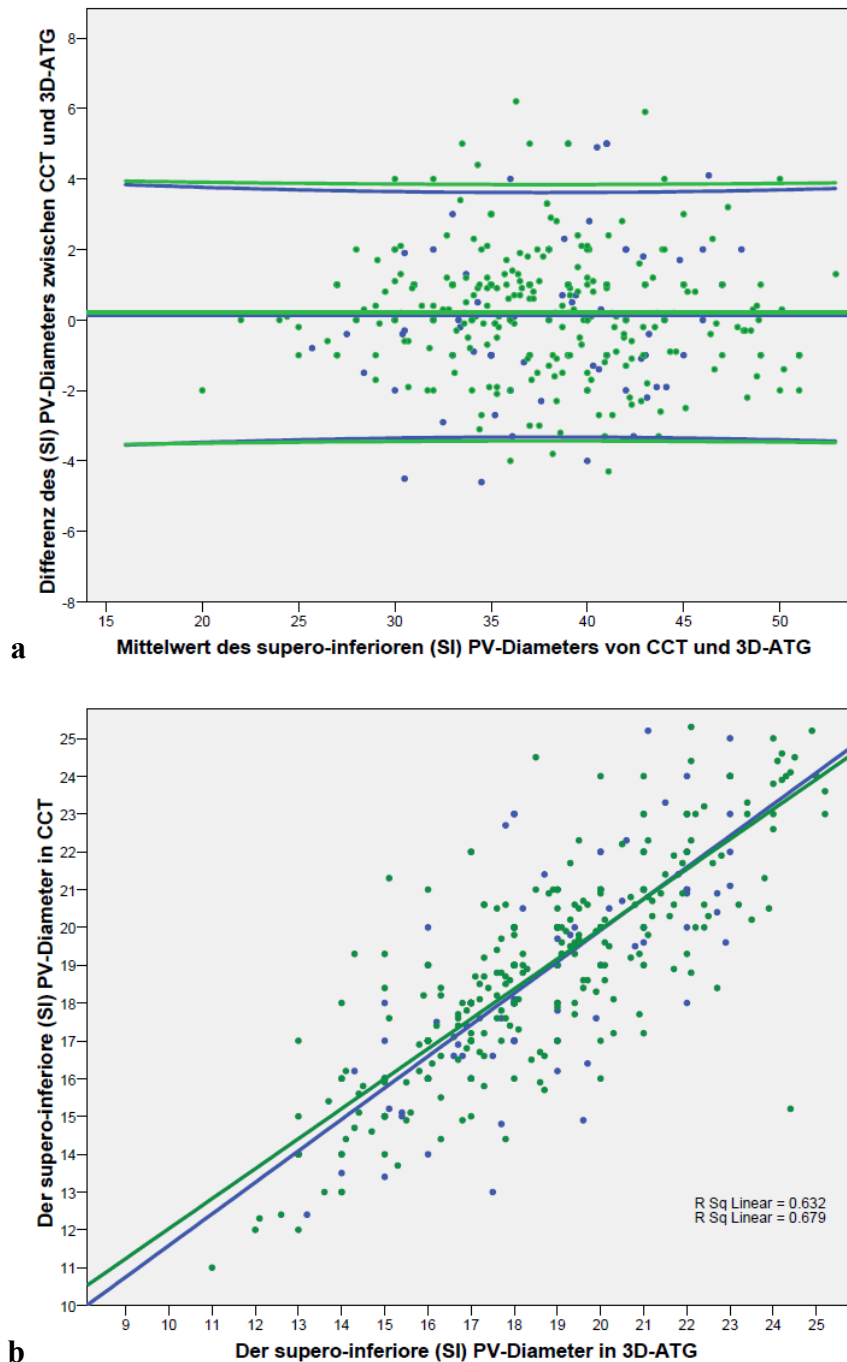
#### 4.4.4. Volumina: Vergleich der RTA-Methoden

Ein Vergleich der Daten zwischen Cardio-CT und 3D-ATG und Subgruppenanalyse nach der RTA-Methode zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. In der VP-RTA-Gruppe war das linksatriale Volumen  $143 \pm 30$  ml für die Cardio-CT und  $148 \pm 29$  ml für die 3D-ATG ( $p=0,22$ ). In der Ad.-RTA Gruppe war das linksatriale Volumen  $145 \pm 53$  ml für die Cardio-CT und  $142 \pm 48$  ml für die 3D-ATG ( $p=0,51$ ). Der entsprechende Unterschied war  $3,1 \pm 29,7$  ml in der Ad.-RTA-Gruppe und  $-4,3 \pm$

17,2 ml in der VP-RTA-Gruppe ( $p=0,20$ ). Die relevante Korrelation ( $r$ ) für die LA Volumina zwischen Cardio-CT und 3D-ATG war 0,83 sowohl für die VP-RTA ( $p<0,01$ ) als auch für die Ad.-RTA-Gruppe ( $p<0,01$ , Abb. 17).

	Method	n	Cardio-CT	3D-ATG	p	r	p für r
RSPV (SI)	Ad.-RTA	66	19,4 ± 2,5	19,3 ± 2,9	0,66	0,82	<0,01
	VP-RTA	32	19,7 ± 2,8	19,5 ± 2,7	0,51	0,86	<0,01
RIPV (SI)	Ad.-RTA	64	19 ± 3,4	19 ± 3,3	0,8	0,82	<0,01
	VP-RTA	30	18,2 ± 3,3	18,3 ± 2,9	0,7	0,77	<0,01
RMPV(SI)	Ad.-RTA	10	9,2 ± 2	8,8 ± 1,6	0,34	0,85	0,02
	VP-RTA	3	9,4 ± 0,3	9,3 ± 1,1	-	-	-
LSPV (SI)	Ad.-RTA	66	19,4 ± 3	18,9 ± 3,1	0,06	0,89	<0,01
	VP-RTA	33	19,4 ± 2,7	18,8 ± 2,7	0,06	0,78	<0,01
LIPV (SI)	Ad.-RTA	66	18,3 ± 3,1	18 ± 3,1	0,32	0,76	<0,01
	VP-RTA	33	18,1 ± 1,9	18,2 ± 2,3	0,69	0,76	<0,01
LCPV (SI)	Ad.-RTA	6	26,3 ± 2,4	26,3 ± 5,1	0,99	0,92	0,03
	VP-RTA	0	-	-	-	-	-
LA (SI)	Ad.-RTA	68	64,7 ± 7,1	65,3 ± 7,2	0,55	0,58	<0,01
	VP-RTA	33	62,6 ± 7,3	62,1 ± 7,4	0,72	0,75	<0,01
LA Vol.	Ad.-RTA	67	145 ± 53	142 ± 48	0,51	0,83	<0,01
	VP-RTA	33	143 ± 30	148 ± 29	0,22	0,83	<0,01

**Tabelle 4.** Messwerte der vertikalen superoinferioren (SI) ostialen Diameter der Pulmonalvenen (mm) und des linken Vorhofs (LA) in Fontalschnitt (koronare Ebene) sowie des linksatrialen (LA-)Volumens. Vergleich zwischen Cardio-CT und RTA für die zwei verschiedenen durchgeführten RTA-Methoden, mit Adenosin-induzierter Asystolie (Ad-RTA) oder mit schneller rechts-ventrikulärer Stimulation (VP-RTA).

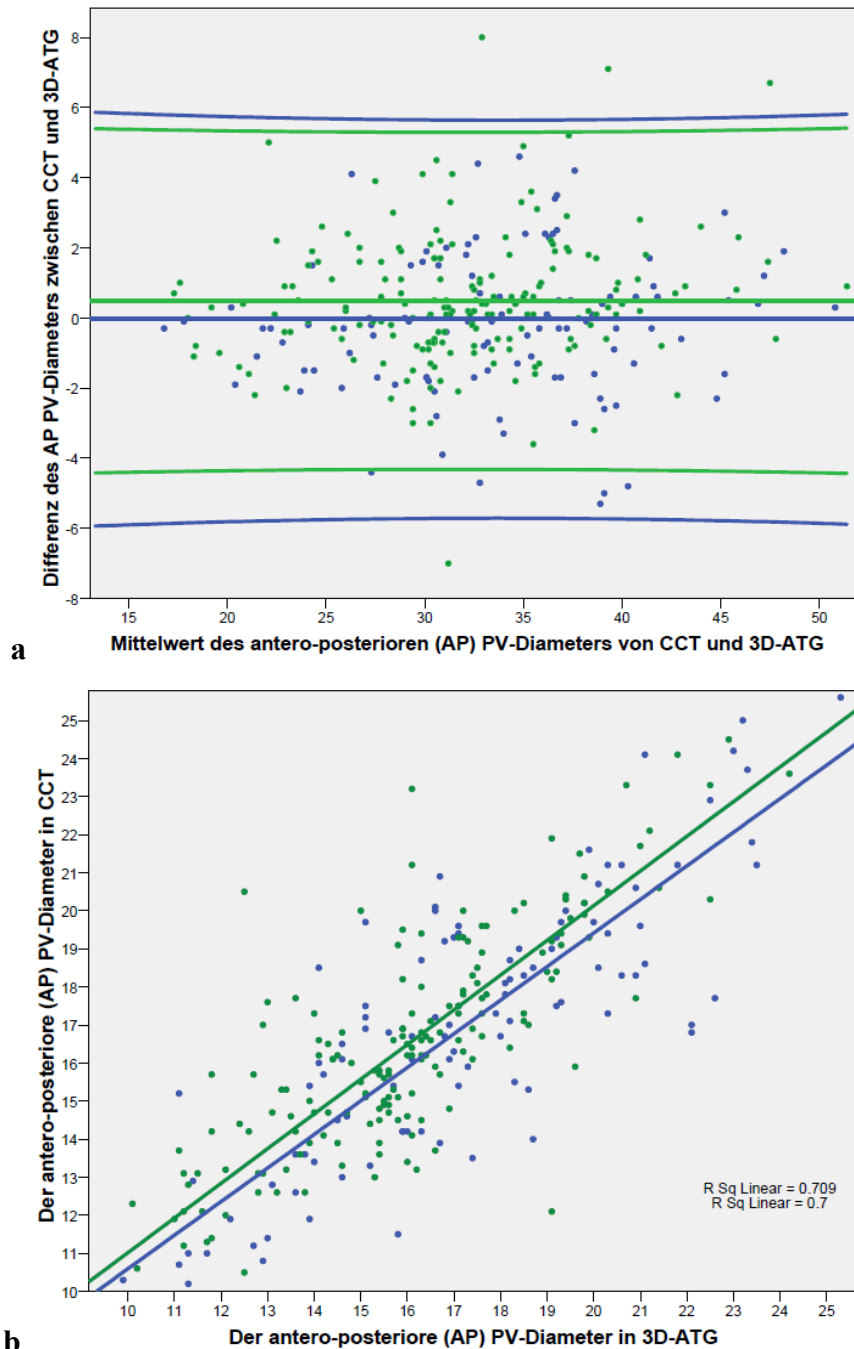


**Abbildung 15.** **a.** Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz der supero-inferioren (SI) ostialen PV-Diameter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zwischen Cardio-CT und 3D-ATG (y-Achse) in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der beiden Modalitäten (x-Achse). **b.** Korrelation zwischen den entsprechenden Messwerten von Cardio-CT (y-Achse) und 3D-ATG (x-Achse) für die verschiedenen RTA-Methoden. Grün entspricht der RTA während einer Adenosin-induzierten Asystolie (Ad-RTA) und blau entspricht der RTA mit schneller rechts-ventrikulärer Stimulation (VP-RTA).

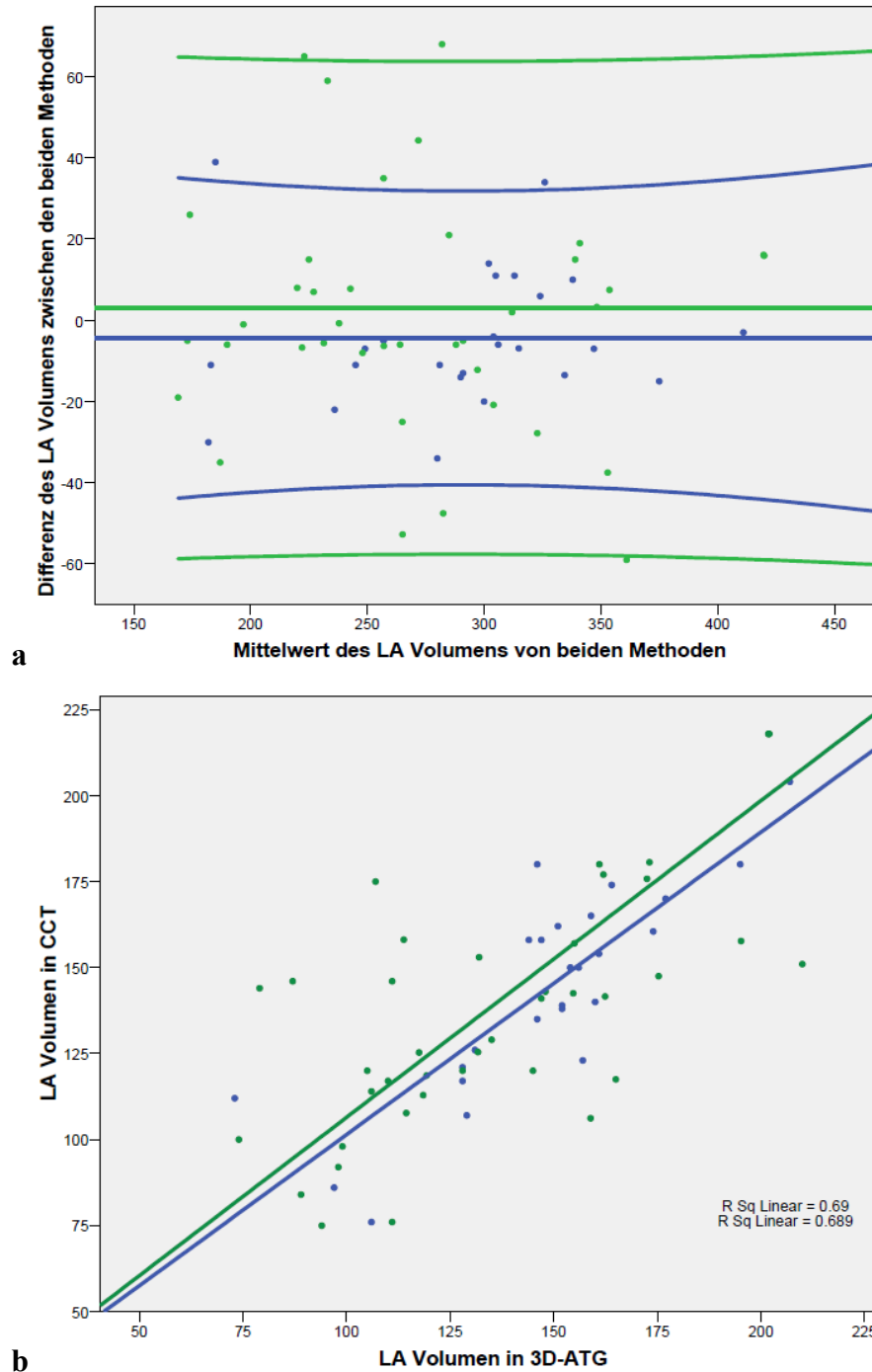
	Methoden	n	Cardio-CT	3D-ATG	P	r	P for r
RSPV (AP)	Ad.-RTA	66	17,8 ± 2,7	17,0 ± 2,8	0,06	0,79	<0,01
	VP-RTA	32	18,2 ± 2,7	18,5 ± 2,7	0,54	0,72	<0,01
RIPV (AP)	Ad.-RTA	64	17,2 ± 3,0	16,7 ± 2,9	0,06	0,81	<0,01
	VP-RTA	30	18,2 ± 3,5	17,9 ± 3,4	0,61	0,81	<0,01
RMPV(AP)	Ad.-RTA	10	8,6 ± 2,2	8,0 ± 1,5	0,28	0,71	0,04
	VP-RTA	3	9,4 ± 2,3	9,5 ± 1,4	-	-	-
LSPV (AP)	Ad.-RTA	66	16,6 ± 3,0	16,2 ± 2,3	0,23	0,59	<0,01
	VP-RTA	33	17,1 ± 3,4	17,5 ± 3,3	0,36	0,85	<0,01
LIPV (AP)	Ad.-RTA	66	13,5 ± 3,4	13,3 ± 3,2	0,19	0,92	<0,01
	VP-RTA	33	14,4 ± 3,5	15,1 ± 3,5	0,06	0,89	<0,01
LCPV(AP)	Ad.-RTA	6	13,9 ± 3,2	14,3 ± 3,3	0,39	0,98	0,02
	VP-RTA	0	-	-	-	-	-
LA (AP)	Ad.-RTA	67	49,9 ± 8,9	50,1 ± 8,2	0,79	0,83	<0,01
	VP-RTA	33	47,3 ± 3,3	47,1 ± 6,7	0,94	0,56	0,02

**Tabelle 5.** Messwerte der anteroposterioren (AP) ostialen Diameter der Pulmonalvenen (mm) und des linken Vorhofs (LA) in sagittaler Schnittebene. Vergleich zwischen Cardio-CT und RTA für die beiden durchgeführten RTA-Methoden, mit Adenosin-induzierter Asystolie (Ad-RTA) oder mit schneller rechtsventrikulärer Stimulation (VP-RTA).





**Abbildung 16. a.** Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz der antero-posterioren (AP) ostialen PV-Diameter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zwischen Cardio-CT und 3D-ATG (y-Achse) in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der beiden Modalitäten (x-Achse). **b.** Korrelation der entsprechenden Messwerte von Cardio-CT (y-Achse) und 3D-ATG (x-Achse) für die verschiedenen RTA-Methoden. Grün entspricht der RTA während einer Adenosin-induzierten Asystolie (Ad-RTA) und blau entspricht der RTA mit schneller rechtsventrikulärer Stimulation (VP-RTA).



**Abbildung 17. a.** Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz der Volumina des linken Vorhofs (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zwischen Cardio-CT und 3D-ATG (y-Achse) in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der beiden Modalitäten (x-Achse). **b.** Korrelation der entsprechenden Messwerte von Cardio-CT (y-Achse) und 3D-ATG (x-Achse) für die verschiedenen RTA-Methoden. Grün entspricht der RTA während einer Adenosin-induzierten Asystolie (Ad-RTA) und blau entspricht der RTA mit schneller rechtsventrikulärer Stimulation (VP-RTA).

## **4.5. Strahlenbelastung und Verfahrenszeit der Bildgebung.**

### **4.5.1. Vergleich zwischen Cardio-CT und 3D-ATG**

Die totale Strahlenbelastung der präoperativen Cardio-CT wurde im Dosis-Längen-Produkt (DLP) auf  $1638 \pm 350,9$  mGy\*cm und in der effektiven Dosis (ED) auf  $27,8 \pm 5,97$  mSv berechnet. Die entsprechende Strahlenexposition der RTA wurde als Dosis-Flächen-Produkt (DAP) von  $12,1 \pm 1$  mGy\*cm<sup>2</sup> und als effektive Dosis von  $2,2 \pm 0,2$  mSv berechnet. Die effektive Dosis der Cardio-Computertomographie war statistisch höher als die effektive Dosis der 3D-ATG ( $p < 0,01$ ). Der Zeitaufwand für die Vorbereitung und Durchführung einschließlich der Segmentierung der rekonstruierten Bilder und der Röntgenüberlagerung betrug  $46 \pm 11$  min für die Cardio-CT. Die Zeit für die 3D-ATG, von der Vorbereitung und Durchführung der RTA bis zum Overlay, war mit  $13 \pm 5$  min signifikant kürzer ( $p < 0,05$ ).

### **4.5.2. Vergleich der RTA-Methoden**

Subanalyse und Vergleich der Untergruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei RTA-Methoden. Die Röntgenbelastung der Patienten in der Cardio-CT ( $p=0,82$ ) und der zeitliche Aufwand ( $p=0,12$ ) waren für beide Methoden durchschnittlich gleich. Der Vergleich der beiden Methoden bezüglich der Strahlenbelastung ( $p=0,29$ ) und der Zeit der RTA ( $p=0,48$ ) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Jedoch war der Unterschied zwischen Cardio-CT und 3D-ATG im Bezug auf diese zwei Parameter (Zeit und Bestrahlung) signifikant größer in der Cardio-CT für jede einzelne Methode ( $p < 0,01$ , Tab. 6)

	Methode	Cardio-CT	3D-ATG	P
Effektive Röntgen-Dosis [mSv]	Ad.-RTA	27,9 ± 6	2,3 ± 0,23	<0,01
	VP-RTA	27,7 ± 6	2,2 ± 0,15	<0,01
Zeitlicher Aufwand [min]	Ad.-RTA	40 ± 11	11 ± 6	<0,01
	VP-RTA	46 ± 12	12 ± 5	<0,01

**Tabelle 6.** Verfahrenstechnische Charakteristika für Cardio-CT und 3D-ATG.

#### 4.6. Strahlendosis, Kontrastmitteldosis und Gesamtdauer der PVI

Die Gesamtbestrahlung während der Pulmonalvenenisolation in der VP-RTA-Gruppe wurde auf  $241,4 \pm 165,6$  mGy \* cm<sup>2</sup> als Dosis-Flächen-Produkt (DAP) und auf  $44,9 \pm 30,8$  mSv als effektive Dosis (ED) berechnet. Die Ad-RTA-Gruppe zeigte mit  $196,8 \pm 100,5$  mGy \* cm<sup>2</sup> als DAP und  $36,6 \pm 18,7$  mSv als ED keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Strahlenbelastung ( $p=0,16$ ). Die Gesamtdauer der PVI betrug  $184 \pm 48$  min in der VP-RTA-Gruppe und  $196 \pm 48$  min in der Ad-RTA-Gruppe ( $p=0,08$ ). Die durchschnittliche Strahlenbelastung einer RTA entsprach somit bei  $2,2 \pm 0,2$  mSv effektiver Röntgen-Dosis einem Anteil von 1,2 % der gesamten Strahlendosis der Ablation. Die Zeit die Durchführung einer Rotationsangiographie ( $12 \pm 5$  Min) entsprach  $6 \pm 4$  % der gesamten PVI-Dauer, unabhängig von der RTA-Methode ( $p=0,22$ , Tab. 7)

Die durchschnittliche Kontrastmitteldosis, inklusive Bolus-Testgabe, betrug  $167 \pm 16$  ml ( $63 \pm 14$  ml für die 3D-ATG,  $102 \pm 8$  ml für die Cardio-CT) für die VP-RTA-Gruppe und  $169 \pm 18$  ml ( $62 \pm 15$  ml für die 3D-ATG,  $104 \pm 9$  ml für die Cardio-CT) für die Ad-RTA Gruppe. Die beiden Gruppen waren bei einem p Wert von 0,51 (0,43 und 0,29 für die entsprechenden Untergruppen) vergleichbar. Die Rotationsangiographie und die resultierende 3D-ATG waren jedoch insgesamt mit signifikant weniger Kontrastmittelgabe ( $62 \pm 15$  ml) als bei der Cardio-CT ( $103 \pm 9$  ml) verbunden ( $p<0,01$ , Tab. 7)

Parameter /Methode:	Ad.-RTA	VP-RTA	P
Dauer der PVI-Prozedur (min)	196 ± 48	184 ± 48	0,08
RTA als Anteil der PVI-Dauer	6 ± 3 %	8 ± 4 %	0,22
Effektive Gesamtdosis (mSv)	36,6 ± 18,7	44,9 ± 30,8	0,16
RTA als Anteil der Gesamtdosis	1,2 %	1,4 %	0,18
Kontrastmitteldosis für 3D-ATG (ml)	62 ± 15	63 ± 14	0,43
Kontrastmitteldosis für Cardio-CT (ml)	104 ± 9	102 ± 8	0,29

**Tabelle 7.** Verfahrenstechnische Charakteristika für die Pulmonalvenenisolation nach der RTA-Methode.

#### **4.7. Komplikationen – Sicherheit**

Bei einem Patient (< 1%) trat ein Adenosin-induziertes Vorhofflimmern auf, welches spontan nach zwei Minuten sistierte. Durch eine schnelle ventrikuläre Stimulation wurde in einem Fall (< 1%) Kammerflimmern induziert, so dass externe elektrische Kardioversion zur Terminierung nötig war. Keine weitere periprozedurale Komplikation trat während einer Rotationsangiographie oder während einer Pulmonalvenenisolation auf. Diese Komplikationsraten sind in Übereinstimmung mit Berichten von relevanten Ablations-Studien [109, 110, 132, 136, 139].

#### **4.8. Nachbeobachtung**

Eine MRT-Untersuchung bei 94 Patienten drei Monate nach der Ablation konnte eine signifikante Pulmonalvenenokklusion oder -Stenose (definiert als Reduktion des ostialen Durchmessers von mindestens 20%) ausschließen. Zwei Patienten hatten einen MRT-unzulässigen Herzschrittmacher, zwei lehnten die Untersuchung ab und zwei nahmen an keiner Verlaufskontrolle teil. Alle sechs Patienten ohne MRT-Kontrolle blieben im Verlauf völlig asymptomatisch.

Ein Patient hatte eine asymptomatische Pulmonalvenenstenose von 25% in der rechten superioren Pulmonalvene (RSPV) entwickelt. Die Isolation dieser

Pulmonalvene wurde mittels ostialer Radiofrequenzablation durchgeführt und dauerte länger als 20 Minuten. Der Patient war im Verlauf asymptomatisch und die Wiederholung der MRT sechs und neun Monate nach der Ablation zeigte keine Progredienz.

In der Verlaufskontrolle nach der Pulmonalvenenisolation traten keine weiteren Spätkomplikationen bei den 99 Patienten auf, die an den Nachbeobachtungsterminen teilgenommen haben.

## **5. Diskussion**

Bei dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die anatomischen Besonderheiten des linken Vorhofs unter Anwendung der 3D-ATG vergleichbar mit der Computer Tomographie abgebildet werden können. Ausserdem bietet die 3D-ATG den Vorteil, dass sie intrapozedural durchgeführt werden kann, sodass auf die Planung zusätzlicher bildgebender Untersuchungen vor der Intervention verzichtet werden kann. Alle diese Vorteile sprechen für die Nutzung von RTA und 3D-ATG anstelle von selektiver Angiographie und Cardio-CT für die Führung der Pulmonalvenenisolation.

### **5.1. Cardio-CT und verschiedene RTA Methoden für 3D-ATG**

Als wichtigstes Ergebnis hat sich herauskristallisiert, dass die Bildgebung der 3D-ATG eine hohe Genauigkeit für die Messung der ostialen Pulmonalvenen-Durchmessern und des linksatrialen Volumens ergibt, gleichzeitig einhergehend mit geringerer Strahlendosis und kürzerer Ausführungszeit. Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass die Genauigkeit der 3D-ATG, unabhängig von der Durchführungsmethode der RTA, entweder mit Adenosin oder mit schneller rechtsventrikulärer Stimulation gleich hoch ist.

Die Abbildung aller Pulmonalvenen-Ostien, einschließlich akzessorischer Pulmonalvenen und wichtiger Ablationsstellen, erfolgt in den meisten Fällen komplikationslos. Eine unzureichende Bildqualität kann auf ungenügende Adenosin-Dosierung und kurze atrioventrikuläre (AV) Blockierung (< 6 sec, 2/66: 3% in unserem Patientenkollektiv) oder auf uneffektive Stimulation beim rechtsventrikulären (RV) Pacing zurückgeführt werden. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit anderen Studien, die gezeigt haben, dass die Rotationsangiographie bei den meisten Patienten eine mindestens nützliche Rekonstruktion ausliefert [135-139].

Obwohl beide RTA-Methoden vergleichbare Ergebnisse in Qualität und Quantität aufweisen, bleiben spezifische Besonderheiten mit jedem einzelnen Verfahren verbunden. Diese Methode-bezogenen Einflussfaktoren sollten sorgfältig

berücksichtigt werden, so dass für jeden Patienten eine geeignete individuelle Entscheidung für die Bildgebung erfolgen kann.

Adenosin ist ein natürlich vorkommendes Nukleosid, das Acetyl-Cholin-abhängige  $K^+$  Kanäle sowohl im Vorhof als auch im Sinus- und AV-knoten durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aktiviert. Dies führt zu einer Unterdrückung der Sinusknoten-Funktion, einer Verlängerung der AV-Überleitung, einer Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit von atrialen Myozyten sowie auch zur Unterdrückung der Katecholaminen-Wirkung auf das Myokard [144-146]. Adenosin wird meistens bei der Behandlung von supraventrikulären Tachykardien angewendet. Die übliche Dosis liegt bei 6-12 mg als intravenöser Bolus und in der Literatur wurde eine Anwendung von bis zu 90 mg als sicher beschrieben [147].

Adenosin kann aber atriale oder ventrikuläre Arrhythmien insbesondere in Zusammenhang mit einer schweren Herzerkrankung auslösen [133, 148]. Die Inzidenz von Adenosin-induziertem Vorhofflimmern liegt bei 1% [149] bis 12% [150], wenn es für die Terminierung einer akuten supraventrikulären Tachykardie verwendet wird, oder bei bis zu 2% [147], wenn es bei Sinusrhythmus verabreicht wird. In unserem Patientenkollektiv, wurde Vorhofflimmern nach Adenosin-Gabe in einem Patient (1/66, 1,5% der Ad.-RTA-Gruppe) induziert. Eine spontane Konversion in Sinusrhythmus in weniger als 8 Minuten hat das VHF terminiert, so dass die medikamentöse oder elektrische Kardioversion nicht erforderlich war. Polymorphe ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern nach Adenosin-Gabe wurden im Rahmen einer schweren myokardialen Ischämie [150] oder bei Patienten mit Präexzitationssyndrom beschrieben [148]. In unserem Kollektiv trat keine ventrikuläre Arrhythmie auf. Bei zwei Patienten wurde jedoch ein zum ersten Mal beschriebener dramatischer Anstieg der rechtsventrikulären Reizschwelle beobachtet. Eine effektive ventrikuläre Stimulation konnte aber mit direkter Umstellung der Stimulus-Amplitude bei beiden Patienten erreicht werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Adenosin (wenige Sekunden) ist es unwahrscheinlich, dass eine übermäßig lange ventrikuläre Asystolie mit Komplikationen auftreten könnte. In Zusammenhang mit der Anwendung von Adenosin ist keine weitere signifikante Arrhythmie aufgetreten.

Aufgrund der Gefahr eines akuten Bronchospasmus sollte die Anwendung von Adenosin bei Asthma oder fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) vermieden werden. Patienten mit diesem Krankheitsbild wurden ohne



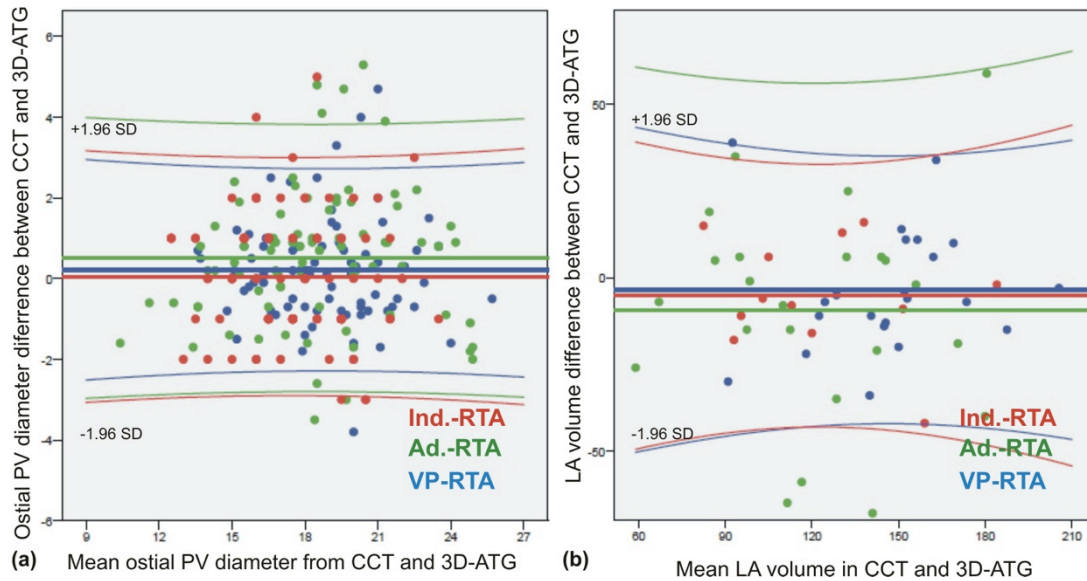
Adenosine-Gabe behandelt, um entsprechende Komplikationen zu vermeiden. Adenosin verursacht Dyspnoe und stimuliert starke Atmung und Husten durch Karotis-Chemorezeptoren [151] oder Rezeptoren der vagalen C-Fasern in der Lunge [152]. Aus diesem Grund sollten hohe Dosen von Adenosin nur tief sedierten Patienten verabreicht werden. Die Anwendung von Adenosin in unserem Patientenkollektiv (0,42 mg/kg KG) hat keine signifikanten respiratorischen Probleme verursacht.

Vorsichtig angewendet werden sollte eine schnelle ventrikuläre Stimulation bei Patienten mit organischen Herzerkrankungen, denn sie kann anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern induzieren, die dann eine sofortige elektrische Kardioversion erfordern [134]. Eine effiziente Behandlung von ventrikulären Arrhythmien in einem Elektrophysiologie-Labor ist aber jederzeit möglich.

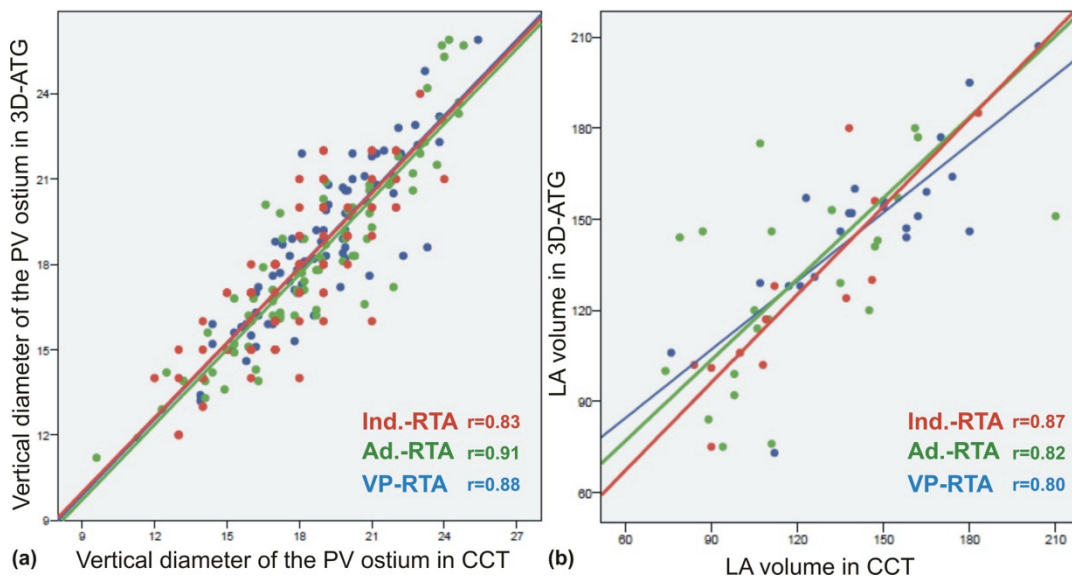
Eine dritte RTA-Methode ohne transeptale Punktion, Adenosin oder rechtsventrikuläre Stimulation wurde von der Arbeitsgruppe von M. Orlov et al. (Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston, MA, USA) entwickelt [132, 136]. Bei diesem indirekten RTA (Ind.-RTA) werden 60-100 ml Kontrastmittel in die untere Hohlvene oder in den rechten Vorhof eingespritzt. Um Gliederschatten-Überlagerung und Artefakte zu reduzieren, muss der Patient die Arme hinter den Kopf halten und den Atem während der Rotationsangiographie anhalten. Um diese Zusammenarbeit mit dem Patient zu ermöglichen, wird keine Narkose angewendet. Durch eine Verzögerung von ca. 9 Sekunden zwischen Kontrastmittelinjektion und RTA-Initiierung kann das Kontrastmittel durch die Lunge bis zum linken Vorhof durchlaufen [153]. Das Ergebnis von 3D-Rekonstruktionen in 25 Patienten ( $n_1 = 25$ ) wurde mit einem Teil von unserem Patientenkollektiv verglichen und hat eine gleich hohe Genauigkeit wie die direkten RTA-Methoden, VP-RTA ( $n_2 = 23$ ) und Ad.-RTA ( $n_3 = 23$ ), gezeigt [140]. (Abb. 18,19)

Die indirekte Einspritzung benötigte mehr Kontrastmittel und bei einigen Patienten erzielte sie eine weniger dichte linksatriale Kontrastierung im Vergleich zu direkten Methoden. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Kontrastmittel-Unverträglichkeit davon Abstand genommen werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei annähernd gleicher Genauigkeit aller drei Methoden für die Durchführung der Rotationsangiographie die Entscheidung für eine von ihnen von der Berücksichtigung möglicher Einschränkungen und nicht zuletzt von den individuellen Erfahrungen des Operateurs abhängt.



**Abbildung 18.** Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz **a.** der ostialen Pulmonalevenen-Diametern und **b.** der Volumina des linken Vorhofs zwischen Cardio-CT und 3D-ATG (y-Achse) in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der beiden Modalitäten (x-Achse). Grün entspricht RTA mit Adenosin (Ad-RTA), blau RTA mit schneller ventrikulärer Stimulation (VP-RTA) und rot mit indirekter Einspritzung in den rechten Vorhof (Ind.-RTA). Kriatselis, Nedios et al. 2010 [140].



**Abbildung 19.** Korrelation von **a.** Pulmonalvenen-Diametern und **b.** LA-Volumen zwischen Cardio-CT (x-Achse) und 3D-ATG (y-Achse). Grün entspricht RTA mit Adenosin (Ad-RTA), blau RTA mit schneller rechtventrikulärer Stimulation (VP-RTA) und rot RTA mit indirekter Einspritzung in den rechten Vorhof (Ind.-RTA). Kriatselis, Nedios et al. 2010 [140].

## **5.2. Strahlung und Patientensicherheit**

Die prä-interventionelle Bildgebung bietet eine hilfreiche Darstellung der LA-PV-Anatomie, erlaubt die Vorplanung und Anpassung der Ablations-Strategie und somit die Vermeidung von Komplikationen. Die Daten jedoch über ihre Effektivität, Vorteile und Verbesserung durch die Integration von Cardio-CT- oder EAM-Bildern in der Durchleuchtung sind nicht übereinstimmend. Die erste Studien zeigten, dass Bild-Integration die Strahlenexposition und die Dauer der Prozedur signifikant senkt und zugleich den klinischen Erfolg nach der Pulmonalvenenisolation verbessert [127, 129, 130, 154, 155]. Eine aktuelle randomisierte prospektive Studie von Kistler et al. [156] jedoch hat keine Überlegenheit der Cardio-CT-Integration im Hinblick auf die Verkürzung der Prozedur oder die Verbesserung der klinischen Ergebnisse aufgewiesen. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch, dass die intraprozedurale Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Lungenvenen (3D-ATG) eine vergleichbare Genauigkeit zu Cardio-CT aufweist, obwohl sie in kürzerer Zeit und mit geringerer Strahlendosis durchgeführt wird. Da eine durchschnittliche Strahlendosis von 20mSv das Risiko einer tödlichen Krebserkrankung in einem von 2000 strahlenexponierten Patienten birgt [157], könnte die Reduktion der effektiven Strahlendosis auf etwa 2 mSv für 3D-ATG das Risiko der Karzinogenese um mehr als 80% reduzieren. Die dreidimensionale Atriographie als Bildgebung für die Vorhofflimmern-Ablationen könnte also die Cardio-Computertomographie zuverlässig und mit einem signifikant geringerem Krebsrisiko ersetzen.

## **5.3. Zeitlicher Aufwand der 3D-ATG**

Ein weiterer Vorteil der 3D-ATG ist die kürzere Zeit von Vorbereitung und Durchführung im Vergleich zu Cardio-CT. Die Dauer bis zum Overlay bei 3D-ATG ist vier Mal kürzer als bei Cardio-CT und betrifft nur einen kleinen Anteil ( $6 \pm 4 \%$ ) der Gesamtdauer der Prozedur. Zusätzlich fallen interne Logistikkosten für die Planung und Durchführung einer prä-interventionellen Bildgebung weg. Das bedeutet weniger Zeitaufwand, denn eine Cardio-CT benötigt für Durchführung und Interpretation einen zusätzlichen Besuchstermin und zusätzliches Fachpersonal.

#### **5.4. 3D-ATG und elektroanatomische Mapping-Systeme (EAM)**

Die elektroanatomischen Mapping-Systeme (EAM) waren das erste bildgebende dreidimensionale Verfahren, das die Katheter-Navigation unterstützt hat, um die Strahlenexposition der Patienten zu reduzieren. Diese Technologie basiert auf einer Punkt-für-Punkt-Rekonstruktion der Herzkammer und bleibt damit sehr zeitaufwendig. Die Integration von früher durchgeführten Cardio-CT oder MRT [128-130] konnte diesen Nachteil nicht ausgleichen und die Methode blieb weiterhin mit hohem zeitlichem und finanziellem Aufwand verbunden.

Die dreidimensionale Atriographie (3D-ATG) ermöglicht die Rekonstruktion von RTA-Daten, die dann mit echtzeitigen Röntgenbildern der gleichen Anatomie oder sogar mit EAM-Systemen kombiniert werden kann. Die Röntgendurchleuchtung, die traditionell zur Kathetermanipulation benutzt wird, wird nicht beseitigt, sondern bleibt jederzeit auf einem dafür designierten Bildschirm zur Verfügung. Eine Studie von G. Nölker et al. [158] zeigte, dass die Integration von 3D-ATG und EAM-Systemen (Carto) möglich und zuverlässig für die Führung der Pulmonalvenenisolation ist. Demzufolge ist 3D-ATG eine einfache alternative Bildgebung zur EAM-Integration anstelle von Cardio-CT oder MRT.

Die 3D-ATG kann aber auch als einzige Bildgebung und ohne zusätzliche Bestrahlung gleiche klinische Ergebnisse wie die EAM-Systeme allein erreichen. Eine prospektive randomisierte Studie von S. Knecht et al. [159] hat nachgewiesen, dass die EAM-geführte Ablation (Carto ohne Cardio-CT-/MRT-Integration) keine Überlegenheit gegenüber der 3D-ATG im Hinblick auf Strahlenbelastung und primäre (direkt nach der Prozedur) oder langfristige Erfolgsraten zeigt. Zusätzliche Durchleuchtung bleibt trotz elektroanatomischer Führung oft notwendig, um die Katheterposition zu bestätigen, das dreidimensionale EAM-Modell zu erstellen oder bei Bewegungen des Patienten erneut zu konstruieren. Im Gegensatz dazu bietet die 3D-ATG eine schnellere und präzisere Darstellung des linken Vorhofs, aber ohne erweiterte Mapping-Funktionen. Die Kontrastmittel-Gabe bleibt zwar erforderlich, es besteht aber nicht die Beschränkung wie bei manchen EAM-Systemen, bestimmte Mapping- oder Ablationskatheter zu verwenden. Die Registrierung erfolgt automatisch und bei Patienten-Verschiebung kann sie neu angepasst werden, ohne die

Abbildung neu durchführen müssen. Diese Vorteile definieren die 3D-ATG als eine sinnvolle Alternative zu herkömmlichen elektroanatomischen Mapping-Systemen für Patienten ohne Kontraindikationen für Kontrastmittelgabe wie schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz.

### **5.5. Methodenkritik**

Diese Arbeit weist einige Limitierungen auf. Bei dem klinisch-orientierten Vorgang wurde nicht berücksichtigt, die Auswirkungen von 3D-ATG- oder Cardio-CT-Integration auf die langfristigen klinischen Ergebnisse zu bewerten. Aus diesem Grund muss noch nachgewiesen werden, dass die Pulmonalvenenisolation mit der 3D-ATG-Integration als einzige Bildgebung im Hinblick auf den langfristigen Erfolg und die Spätkomplikationen im Vergleich zu der PVI mit nur Cardio-CT-Integration nicht unterlegen ist. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Ablation für Vorhofflimmern mit Hilfe von 3D-ATG allein ein sicheres Verfahren ist und eine hohe Wirksamkeit für die primäre Pulmonalvenenisolation sowie die Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus aufweist [138, 159].

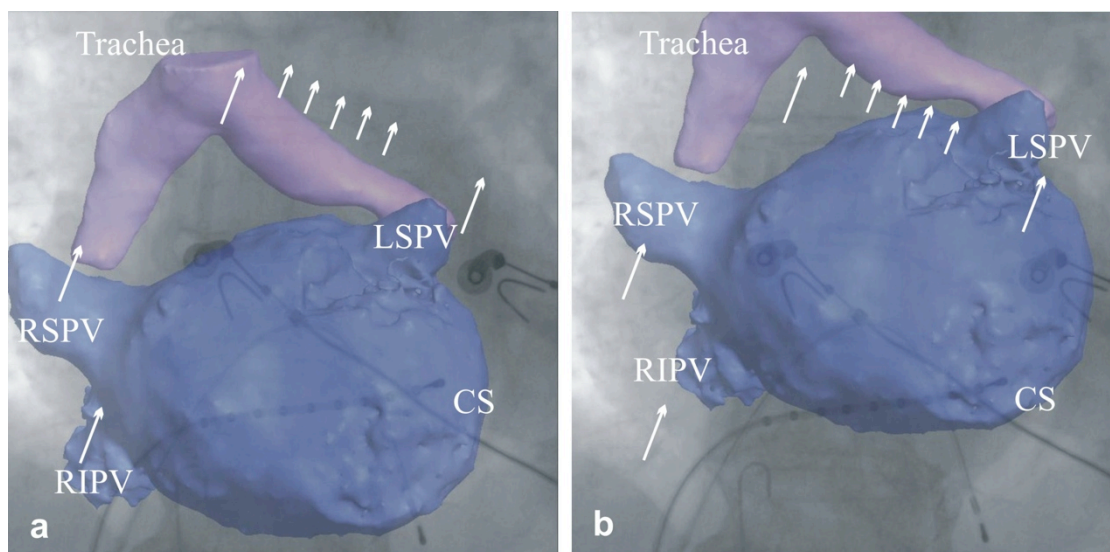
Um eine hohe Qualität der Cardio-CT-Bilder zu erreichen, wurde auf Techniken zur Strahlungsreduktion verzichtet. Infolgedessen war die Röntgen-Exposition für unser Patientenkollektiv höher als bei den neusten Cardio-CT-Methoden in aktuellen Studien. Die Anwendung neuerer Techniken wie Anpassung der Röhrenspannung, inkrementale Röntgenbestrahlung („dose pulsing“) oder EKG-Gating könnte die signifikante Reduktion der effektiven Strahlendosis auf 11 mSv oder noch niedriger ermöglichen [160, 161]. Dies gilt insbesondere für Patienten, die während der Cardio-CT-Untersuchung im Sinusrhythmus sind.

### **5.6. Neue Perspektiven**

Die Entwicklung der dreidimensionalen Atriographie (3D-ATG) hat experimentell erst 2004 begonnen. Der erste Prototyp von EP Navigator mit 3D-Atriographie wurde 2007 in Betrieb genommen und mehrere EP-Labors wurden Ende 2008 mit 3D-ATG ausgestattet oder aufgerüstet. Ein ähnliches bildgebendes Verfahren (Dyna CT Cardio, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Cardio-CT-vergleichbaren Genauigkeit

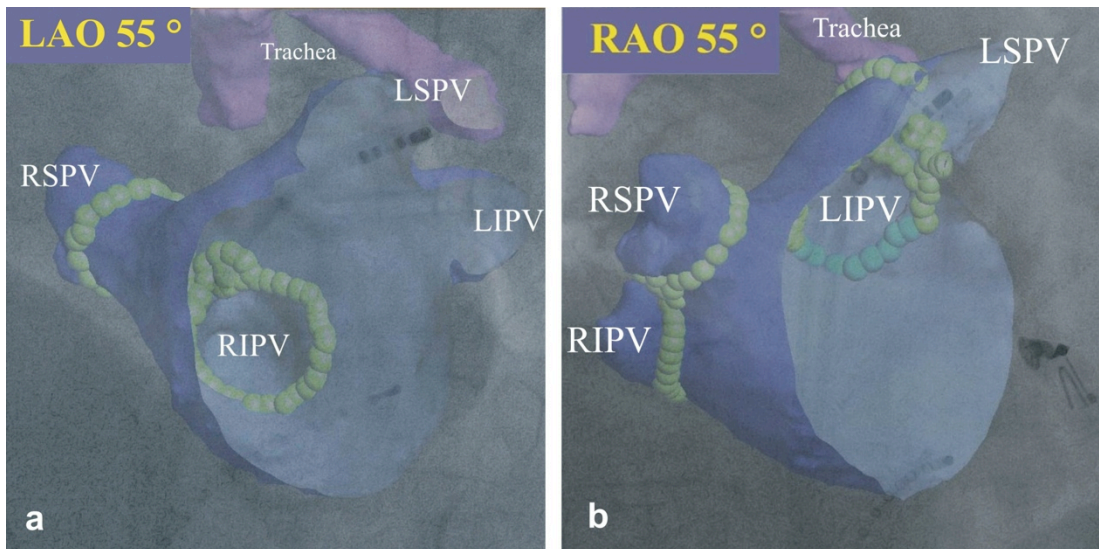
[137, 158] und einer effektiven Strahlendosis von  $6,6 + 1,8$  mSv hat die Verbreitung der Methode gefördert [162]. Seitdem hat sich dieses Verfahren weiter etabliert und verbreitet, mit einer Verdoppelung der Zentren (8 in 2008, >16 in 2009), die diese bildgebenden Methoden zur Vorhofflimmern-Ablation verwenden.

Eine weitere Verbesserung und neue Funktionen wie die Kompensation von Atem- und Herz-Bewegungen, die automatische Registrierung nach der Stelle der Bifurkation der Trachea (Carina) oder die Darstellung von lokalen Elektrogramm-Daten auf das 3D-Modell werden zur weiteren Verbreitung dieser Verfahren beitragen. (Abb. 20, 21)



**Abbildung 20. a.** Versetzung der 3D-ATG aufgrund einer Patienten-Bewegung. **b.** Automatische Registrierung mit Hilfe der Bifurkation der Trachea (rosa Carina) in anteroposteriorer Projektion (LAO 0°).

Außerdem wird noch die Durchführung der Rotationsangiographie weiter vereinfacht und von 240 Grad auf 150 Grad Drehungsbreite verkürzt. Diese Verkürzung wird die Rotationszeit von 6,3 sec (122 Bilder in 240 Grad) auf 4,8 sec (105 Bilder in 150 Grad) und die Strahlungsbelastungszeit von 4,1 sec auf 3,5 sec einschränken. Das könnte zusätzlich noch ein Problem der Patientenlage lösen: da das Herz mehr auf der linken Seite des Thorax liegt, wird der Patient oft aus dem Isozentrum weggeschoben,



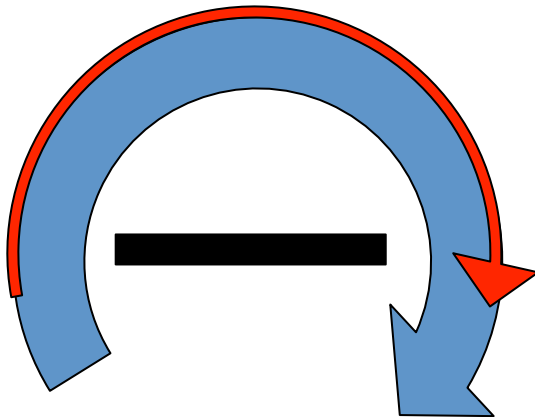
**Abbildung 21.** Darstellung der Ablationspunkten am 3D-ATG Modell während der PVI: **a.** Die Isolationslinie um die RSPV und RIPV in der Projektion LAO 55° und **b.** die Ablationspunkte um die LSPV und LIPV in der Projektion RAO 55°. Die türkisfarbenen Punkte bezeichnen ein Segment der LIPV, wo eine lange Ablationszeit für die PVI erforderlich war.

so dass der linke Vorhof im Isozentrum zu liegen kommt. Demzufolge kommt der C-Bogen in die Nähe des Patienten, wenn der Röntgen-Detektor auf der rechten Seite vom Operationstisch ist. Ein automatischer Mechanismus wird aus diesem Grund meistens bei übergewichtigen Patienten aktiviert und die Rotationsangiographie wird dann behindert, um einen Zusammenstoß zu vermeiden.

Die Rotation von 240 Grad basiert auf der Theorie, dass dieser Winkelbereich in Kombination mit der Größe des Detektors eine ausreichende Seitenabbildung des gesamten Objekts bietet, um eine optimale 3D-Rekonstruktion zu erhalten. Es wurde jedoch beobachtet, dass kürzere Winkelbereiche bis zu 150 Grad (RAO 60° – LAO 100°) nur minimal Auswirkung auf die 3D-Bildqualität der Rekonstruktion haben. (Abb. 22)

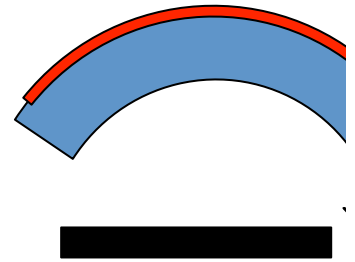
Der Vergleich der Qualität zwischen Bilder von vollem Winkelbereich und Rekonstruktionen von kleinerem Winkelbereich anhand von früher erstellten klinischen Rotations-Scann-Daten, hat bestätigt, dass der Bereich zwischen 150 und 220 Grad eine ausreichende 3D-Darstellung ausliefert (Video 3).





### 3DRA Product

Trajectory:  $-120^{\circ}..120^{\circ}$  (RAO120 – LAO120)  
Images recorded:  $-105^{\circ}..105^{\circ}$  (RAO105 – LAO105)  
Cine frame speed: 30 fps  
Rotation time: 6.3s  
Exposure time: 4.1s  
Number of images: 122



### Short 3DRA 150deg

Trajectory:  $-59^{\circ}..100^{\circ}$  (RAO60 – LAO100)  
Images recorded:  $-57^{\circ}..100^{\circ}$  (RAO60 – LAO100)  
Cine frame speed: 30 fps  
Rotation time: 4.8s  
Exposure time: 3.5s  
Number of images: 105

**Abbildung 22.** Verkürzung der Rotationsangiographie von 240 Grad (RAO  $120^{\circ}$  – LAO  $120^{\circ}$ ) auf 150 Grad (RAO  $60^{\circ}$  - LAO  $100^{\circ}$ ) wird die Rotationszeit von 6,3 sec (122 Bilder) auf 4,8 sec (105 Bilder) und die Strahlungsbelastung Zeit von 4,1 sec auf 3,5 sec einschränken. (© Phillips 2010, NL)

Alle diese günstige Charakteristika und die Fortschritte an seiner Anwendung machen 3D-ATG zu einem vielversprechenden bildgebenden Verfahren für die Darstellung von linkem Vorhof, Pulmonalvenen oder anderen Herz-Kammern [139, 162].



## **6. Zusammenfassung**

Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung und eine der häufigsten Ursachen für ambulante Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte. Die hohe Morbidität sowie die steigende Inzidenz und Prävalenz im zunehmenden Alter sind bei einer alternden Bevölkerung von großer sozioökonomischer Bedeutung. Die Pulmonalvenenisolation (PVI) durch Katheterablation hat die Behandlung von Vorhofflimmern verbessert und sich in den letzten Jahren exponentiell verbreitet.

Dieses Verfahren bleibt jedoch aufgrund der besonderen LA-PV-Anatomie sehr anspruchsvoll und erfordert außer der Röntgendurchleuchtung eine dreidimensionale Darstellung. Verschiedene bildgebende Verfahren wie die Cardio-Computertomographie (Cardio-CT), die Kernspintomographie (MRT) oder das intraoperative elektroanatomische Mapping (EAM) sind hierzu zum Einsatz gekommen, bleiben aber zeitaufwendig und kostenintensiv.

Für die Patienten der vorliegenden Arbeit wurde die Rotations-Angiographie (RTA) und die daraus resultierende dreidimensionale Atriographie (3D-ATG) als eine neuartige bildgebende Methode für die Pulmonalvenenisolation angewandt. Dabei wurde die 3D-ATG mit der herkömmlichen Cardio-CT als Goldstandard im Hinblick auf Genauigkeit und Sicherheit verglichen. Dazu wurden bei 101 konsekutiven Patienten mit medikamentös refraktärem Vorhofflimmern und Indikation zur Pulmonalvenenablation beide bildgebenden Verfahren durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine präoperative Cardio-CT und eine linksatriale Ablation anhand einer intraoperativen 3D-ATG.

Die Abbildung der Pulmonalvenen bei 3D-ATG war in den meisten Fällen qualitativ nützlich oder optimal. Zwei rechte inferiore Pulmonalvenen (RIPV) von den ersten 30 Patienten wurden als nicht diagnostisch ausgewertet aber nach Optimierung des entsprechenden Protokolls alle Rekonstruktionen waren erfolgreich.

Ein Vergleich von linearen Messungen der Pulmonalvenen und des linken Vorhofs konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Methoden feststellen. Ein weiterer Vergleich von volumetrischen Messungen zeigte ebenfalls gleiche Genauigkeit. Die Subanalyse der Patienten für die verschiedenen 3D-ATG-Protokolle, nämlich die RTA nach Adenosin-Gabe (Ad-RTA) oder die RTA mit schneller rechtshertikulärer Stimulation (VP-RTA), zeigte hohe Übereinstimmung zwischen Cardio-CT und 3D-ATG für jede einzelne Untergruppe. Die Besonderheiten jeder Methode beschränken die Anwendung der RTA bei Patienten ohne obstruktive Lungenerkrankung (Ad-RTA) ohne schwergradige koronare Herzerkrankung (VP-RTA) oder ohne Kontrastmittelkontraindikationen (beide) und sollten vom Operateur berücksichtigt werden.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die 3D-ATG unabhängig vom RTA-Protokoll eine vergleichbare Abbildung liefert, und zwar in kürzerer Zeit und mit weniger Strahlenexposition als die Cardio-CT. Somit wird die Strahlenbelastung der Patienten signifikant reduziert: Birgt eine durchschnittliche Cardio-CT-Strahlendosis das Risiko einer tödlichen Krebserkrankung in einem Verhältnis von 1 zu 2.000 [157], verringert es sich bei der Strahlendosis für eine 3D-ATG auf weniger als 1 zu 10.000. Außerdem wird die 3D-ATG am Tag der Prozedur und nicht an einem präoperativen Tag durchgeführt. Dieser zusätzlicher Termin und die Beschäftigung von spezialisiertem Personal bedeuten zusätzlichen Aufwand.

Die Nicht-Unterlegenheit der 3D-ATG im Vergleich zu Cardio-CT zusammen mit der niedrigeren Strahlendosis und dem geringeren Aufwand definieren die 3D-ATG als eine vernünftige Alternative zu Cardio-CT für die Führung der Pulmonalvenenisolation. Aufgrund dieser überzeugenden Resultate wurde in unserer Klinik die Cardio-CT Untersuchung aus dem Programm unserer Ablations-Verfahren genommen und die Pulmonalvenenisolation seitdem nur anhand der 3D-ATG durchgeführt.

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Anatomische und elektrophysiologische Mechanismen der.....  
ungerichteten kreisenden Erregungswellen. Nach Calkins et al. 2007 [42] ..14
- Abbildung 2. a.** Aktionspotentiale humaner Vorhofzellen bei Sinusrhythmus und .....  
bei Vorhofflimmern. Nach Bosch et al. 1999 [46].....  
**b.** Die verkürzten Aktionspotentiale führen zur Aufrechterhaltung .....  
von VHF erlauben. Nach Calkins et al. 2007 [42]..... 15
- Abbildung 3.** Klinischer Verlauf und therapeutische Möglichkeiten beim.....  
Vorhofflimmern. Nach Camm et al. 2010 [2]..... 17
- Abbildung 4.** Verschiedene Verfahren für die Pulmonalvenenisolation: .....  
**a.** zirkumferentiell, **b.** ostial oder mit zusätzlichen Linien wie z.B.....  
**c.** LA-Dach-Linie oder **d.** Ablationslinie der oberen Hohlvene (Vena.....  
cava superior). Nach Experten Consensus, Calkins et al. 2007 [42] .....22
- Abbildung 5.** Rotationsangiographie während einer Adenosininduzierten.....

kompletten AV-Blockierung. Nach Kriatselis et al. 2009 [133] .....	31
<b>Abbildung 6.</b> Rotationsangiographie mit schneller ventrikulärer Stimulation. ....	
Nach Gerds-Li et.al 2009 [134].....	32
<b>Abbildung 7.</b> Innenansicht 3D-ATG und Navigation des Ablationskatheters (Abl) .....	
<b>a.</b> am Ostium der linken oberen Pulmonalvene (LSPV),LAO 30°.....	33
<b>b.</b> Die Projektion RAO 55° unterscheidet das inferiore Ostium vom.....	
anterioren Ostium mit der Abl-Stelle (gelb gestrichelte Linie). [138].....	33
<b>Abbildung 8.</b> 3D-ATG-Registrierung nach der Stelle des Lasso-Katheters:.....	
<b>a.</b> am Ostium der RIPV in LAO 40° (Echtzeit-Monitor) und .....	33
<b>b.</b> gleichzeitig am Ostium der LIPV in RAO 45° (Referenz-Monitor) .....	
Klare Darstellung der LAA-LSPV Carina (Ridge) .....	33
<b>Abbildung 9.</b> Messung des vertikalen supero-inferioren (SI) RSPV Ostium.....	
in Frontalschnitt <b>a.</b> in 3D-ATG und <b>b.</b> in Cardio-CT auf parallelen.....	
Schnittebenen. Nach Kriatselis, Nedios et al. 2010 [140] .....	35
<b>Abbildung 10.</b> 3D-Messung von Volumina nach Ausschluss der Pulmonalvenen.....	
<b>a.</b> in 3D-ATG (163 ml) und <b>b.</b> in Cardio-CT (167 ml) .....	35
<b>Abbildung 11.</b> Innenansicht der dreidimensionalen Atriographie (3D-ATG) bei.....	
ostialer Kryo-Ablation <b>a.</b> der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) und.....	
<b>b.</b> der linken unteren Pulmonalvene (LIPV) in LAO 60°. ....	41
<b>Abbildung 12.</b> Innenansicht der 3D-ATG in RAO 12°.....	
<b>a.</b> bei Ablation der LSPV mit einem MESH-Katheter und.....	

<b>b.</b> bei Ablation der RSPV mit PVAC-Katheter.....	41
<b>Abbildung 13.</b> Gemeinsames Ostium (LCPV) der LSPV und der LIPV in.....	
<b>a.</b> RTA und in <b>b.</b> Cardio-CT. Nach Kriatselis et al. 2009 [138].....	43
<b>Abbildung 14.</b> Akzessorische Pulmonalvene am Dach des linken Vorhofs in <b>a.</b> RTA...	
und in <b>b.</b> 3D-ATG und <b>c.</b> Cardio-CT. Nach Kriatselis et al.2009 [138] ..	44
<b>Abbildung 15. a.</b> Bland-Altman-Analyse für die Differenz der supero-inferioren (SI)...	
ostialen Pulmonalvenen-Diameter zwischen Cardio-CT und 3DATG .....	
<b>b.</b> Korrelation zwischen den entsprechenden Messwerten von.....	
Cardio-CT und 3D-ATG für die verschiedenen RTA-Methoden. ....	47
<b>Abbildung 16. a.</b> Bland-Altman-Analyse für die Differenz der antero-posterioren AP..	
ostialen Pulmonalvenen-Diameter zwischen Cardio-CT und 3DATG.....	
<b>b.</b> Korrelation zwischen den entsprechenden Messwerten von.....	
Cardio-CT und 3D-ATG für die verschiedenen RTA-Methoden. ....	49
<b>Abbildung 17. a.</b> Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz der.....	
Volumina des linken Vorhofs zwischen Cardio-CT und 3D-ATG.....	
<b>b.</b> Korrelation zwischen den entsprechenden Messwerten von Cardio-CT...	
und 3D-ATG für die verschiedenen RTA-Methoden. ....	50
<b>Abbildung 18.</b> Bland-Altman-Analyse für die Darstellung der Differenz.....	
<b>a.</b> der ostialen PV-Diameter und <b>b.</b> der Volumina des linken.....	
Vorhofs zwischen Cardio-CT und 3D-ATG für die verschiedenen.....	

RTA-Methoden (Ad-RTA, VP-RTA, Ind.-RTA). .....	
Kriatselis, Nedios et al. 2010 [140]. .....	58
<b>Abbildung 19.</b> Korrelation von <b>a.</b> PV-Diametern und <b>b.</b> LA-Volumen zwischen.....	
Cardio-CT und 3D-ATG für die verschiedenen RTA-Methoden (Ad-RTA, VP-RTA, Ind.-RTA). Kriatselis, Nedios et al. 2010 [140]. .....	58
<b>Abbildung 20. a.</b> Versetzung der 3D-ATG aufgrund einer Patienten-Bewegung.....	
<b>b.</b> Automatische Registrierung mit Hilfe der Bifurkation der.....	
Trachea (rosa Carina) in anteroposteriorer Projektion (LAO 0°). .....	62
<b>Abbildung 21.</b> Darstellung der Ablationspunkten an das 3D-ATG Model.....	
während der PVI: <b>a.</b> um die RSPV und RIPV in LAO 55° und.....	
<b>b.</b> um die LSPV und LIPV in RAO 55° .....	63
<b>Abbildung 22.</b> Verkürzung der Rotationsangiographie von 240 Grad (RAO 120° -.....	
LAO 120°) auf 150 Grad (RAO 60°- LAO 100°). (Phillips 2010, NL) ..	64

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Risikofaktoren und Ursachen von Vorhofflimmern.....	12
<b>Tabelle 2.</b> Patienten-Charakteristika nach der RTA-Methode. ....	40
<b>Tabelle 3.</b> Qualitative Auswertung der PV Ostia und des linken Herzohrs .....	42
<b>Tabelle 4.</b> Vertikale supero-inferiore (SI) Messungen auf koronare Ebene von ..... Cardio-CT und RTA für die zwei RTA Methoden (Ad-RTA, VP-RTA)...	46
<b>Tabelle 5.</b> Antero-posteriore (AP) Messungen auf sagittale Schnittebene von ..... Cardio-CT und RTA für die zwei RTA Methoden (Ad-RTA, VP-RTA)....	48
<b>Tabelle 6.</b> Verfahrenstechnische Charakteristika für Cardio-CT und 3D-ATG.....	52
<b>Tabelle 7.</b> Verfahrenstechnische Charakteristika für die PVI nach RTA Methode. ...	53

## **9. Literaturverzeichnis**

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 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(7):e257-354.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. 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.
3. Nothnagel CWH. Über arhythmische Herztätigkeit. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1876;17:199-220.
4. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Archives Internationales de Physiologie* 1906;4:132.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317(11):669-74.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469-73.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke



- prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285(18):2370-5.
9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
  10. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):429-35.
  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(11):840-4.
  12. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14(6):666-72.
  13. 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(6):711-6.
  14. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. *Eur Heart J* 2001;22(8):693-701.
  15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.
  16. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147(1):121-6.
  17. 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(3):286-92.
  18. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-34.
  19. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11(4):423-34.
  20. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105(3):315-8.

21. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36(10):2302-10.
22. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama* 2006;295(9):1033-41.
23. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep* 2005;28(12):1543-6.
24. Bauernfeind RA, Wyndham CR, Swiryn SP, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1981;47(3):562-9.
25. Hurwitz JL, German LD, Packer DL, et al. Occurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(6):705-10.
26. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro-Lopez F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;79(5):681-2.
27. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17):1018-22.
28. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992;36(3):253-61.
29. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1996;276(4):300-6.
30. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):779-86.
31. Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(3):317-22.
32. Balbao CE, de Paola AA, Fenelon G. Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(1):53-63.
33. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336(13):905-11.

34. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102(1):67-74.
35. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
36. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(3):328-35.
37. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107(25):3176-83.
38. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1381-7.
39. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95(3):572-6.
40. Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4:215-50.
41. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58(1):59-70.
42. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. 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 developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9(6):335-79.
43. 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(2):179-97.
44. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94(7):1600-6.

45. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9(6 Pt 2):1095-100.
46. 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(1):121-31.
47. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230-46.
48. Dobrev D. [Molecular basis of remodelling in atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(15):827-30.
49. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
50. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;106(2):284-91.
51. Maier WD, Neuss H, Bilgin Y, Gigler G, Thormann J, Schlepper M. [Modification of hemodynamics in tachycardiac atrial fibrillation by metoprolol and verapamil]. *Z Kardiol* 1983;72(8):465-70.
52. 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(4):1039-45.
53. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;346(8986):1313-4.
54. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
55. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):292-9.
56. Patten M, Maas R, Karim A, Muller HW, Simonovsky R, Meinertz T. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(11):1216-20.
57. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-6.

58. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9(11):1006-23.
59. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1(8532):526-9.
60. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57.
61. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119(5):448 e1-19.
62. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-77.
63. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(21):2299-307.
64. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1832-9.
65. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15(1):36-43.
66. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381(3):1-13.
67. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;3(1):46-53.
68. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546-54.
69. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99(2):295-304.

70. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001;285(22):2864-70.
71. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
72. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
73. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010.
74. Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(27):2673-4; author reply 4-5.
75. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42.
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
77. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340-7 e1.
78. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006;151(5):956-61.
79. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68(1):41-6.
80. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):255-62.
81. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1275-9.

82. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):167-73.
83. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
84. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(3):698-707.
85. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25(16):1385-94.
86. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-72.
87. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100(19):2025-34.
88. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-94.
89. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
90. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
91. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-6.
92. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126(2):476-86.
93. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-77.
94. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-78.

95. 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(3):306-11.
96. Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP. [The maze operation--surgical therapy of chronic atrial fibrillation: modification to mini-maze operation]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 10:29-34.
97. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):258-65.
98. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):797-802.
99. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1289-95.
100. Wudel JH, Chaudhuri P, Hiller JJ. Video-assisted epicardial ablation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation: extended follow-up. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):34-8.
101. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):803-9.
102. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):816-61.
103. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86(9A):9K-19K.
104. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(21):2619-28.
105. Schmidt B, Antz M, Ernst S, et al. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm* 2007;4(5):575-84.
106. 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(7):1271-82.



107. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):843-9.
108. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1257-64.
109. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111(9):1100-5.
110. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(1):32-8.
111. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(19):1798-803.
112. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(4):349-61.
113. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30(24):2969-77c.
114. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama* 2005;293(21):2634-40.
115. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005;111(2):136-42.
116. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2340-7.
117. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118(24):2498-505.
118. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303(4):333-40.

119. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(7):661-7.
120. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol* 2005;96(12A):59L-64L.
121. Hunter RJ, Schilling RJ. Long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: safety, efficacy and impact on prognosis. *Heart* 2010;96(16):1259-63.
122. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1697-702.
123. Lickfett L, Lewalter T, Nickenig G. Katheterablation von Vorhofflimmern: Pulmonalvenen-Anatomie und interventionelle Implikationen. *J Kardiol* 2007;14((Suppl A, Forum Rhythmologie)):10-3.
124. Wongcharoen W, Tsao HM, Wu MH, et al. Morphologic characteristics of the left atrial appendage, roof, and septum: implications for the ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(9):951-6.
125. Knecht S, Skali H, O'Neill MD, et al. Computed tomography-fluoroscopy overlay evaluation during catheter ablation of left atrial arrhythmia. *Europace* 2008;10(8):931-8.
126. Ector J, De Buck S, Adams J, et al. Cardiac three-dimensional magnetic resonance imaging and fluoroscopy merging: a new approach for electroanatomic mapping to assist catheter ablation. *Circulation* 2005;112(24):3769-76.
127. Sra J, Narayan G, Krum D, et al. Computed tomography-fluoroscopy image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):409-14.
128. Dong J, Dickfeld T, Dalal D, et al. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(5):459-66.
129. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(10):1093-101.
130. Martinek M, Nesser HJ, Aichinger J, Boehm G, Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and

- efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(10):1215-23.
131. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003;107(21):2710-6.
132. Orlov MV, Hoffmeister P, Chaudhry GM, et al. Three-dimensional rotational angiography of the left atrium and esophagus--A virtual computed tomography scan in the electrophysiology lab? *Heart Rhythm* 2007;4(1):37-43.
133. Kriatselis C, Tang M, Roser M, Fleck E, Gerds-Li H. A new approach for contrast-enhanced X-ray imaging of the left atrium and pulmonary veins for atrial fibrillation ablation: rotational angiography during adenosine-induced asystole. *Europace* 2009;11(1):35-41.
134. Gerds-Li JH, Tang M, Kriatselis C, et al. Rapid ventricular pacing to optimize rotational angiography in atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26(2):101-7.
135. Thiagalingam A, Manzke R, D'Avila A, et al. Intraprocedural volume imaging of the left atrium and pulmonary veins with rotational X-ray angiography: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(3):293-300.
136. Li JH, Haim M, Movassaghi B, et al. Segmentation and registration of three-dimensional rotational angiogram on live fluoroscopy to guide atrial fibrillation ablation: a new online imaging tool. *Heart Rhythm* 2009;6(2):231-7.
137. Nolker G, Gutleben KJ, Marschang H, et al. Three-dimensional left atrial and esophagus reconstruction using cardiac C-arm computed tomography with image integration into fluoroscopic views for ablation of atrial fibrillation: accuracy of a novel modality in comparison with multislice computed tomography. *Heart Rhythm* 2008;5(12):1651-7.
138. Kriatselis C, Tang M, Nedios S, Roser M, Gerds-Li H, Fleck E. Intraprocedural reconstruction of the left atrium and pulmonary veins as a single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: a feasibility, efficacy, and safety study. *Heart Rhythm* 2009;6(6):733-41.
139. Ector J, De Buck S, Nuyens D, et al. Adenosine-induced ventricular asystole or rapid ventricular pacing to enhance three-dimensional rotational imaging during cardiac ablation procedures. *Europace* 2009;11(6):751-62.
140. Kriatselis C, Nedios S, Akrivakis S, et al. Intraprocedural Imaging of Left Atrium and Pulmonary Veins: A Comparison Study between Rotational Angiography and Cardiac Computed Tomography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010.

141. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):234-42.
142. Schultz FW, Zoetelief J. Dose conversion coefficients for interventional procedures. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;117(1-3):225-30.
143. Nedios S, Tang M, Roser M, et al. Characteristic changes of volume and three-dimensional structure of the left atrium in different forms of atrial fibrillation: predictive value after ablative treatment. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;32(2):87-94.
144. Camm AJ, Garratt CJ. Adenosine and supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1991;325(23):1621-9.
145. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83(5):1499-509.
146. Freilich A, Tepper D. Adenosine and its cardiovascular effects. *Am Heart J* 1992;123(5):1324-8.
147. Kahn RA, Moskowitz DM, Marin ML, et al. Safety and efficacy of high-dose adenosine-induced asystole during endovascular AAA repair. *J Endovasc Ther* 2000;7(4):292-6.
148. Kaplan IV, Kaplan AV, Fisher JD. Adenosine induced atrial fibrillation precipitating polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(1):140-1.
149. Camaiti A, Pieralli F, Olivotto I, et al. Prospective evaluation of adenosine-induced proarrhythmia in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 2001;8(2):99-105.
150. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Intern Med* 1997;127(6):417-22.
151. Engelstein ED, Lerman BB, Somers VK, Rea RF. Role of arterial chemoreceptors in mediating the effects of endogenous adenosine on sympathetic nerve activity. *Circulation* 1994;90(6):2919-26.
152. Burki NK, Dale WJ, Lee LY. Intravenous adenosine and dyspnea in humans. *J Appl Physiol* 2005;98(1):180-5.
153. Merchan AJ BI, Chaudhry MG, Tahir S, Almasry I, Sweck T, Gijssbers GH, Movassaghi B, Haffajee CI, Orlov MV. Lung transit time and three-dimensional rotational angiography of the left atrium: Imaging to guide ablation of atrial fibrillation. (abstr.). *Heart Rhythm* 2007;4(5):S321.

154. Bertaglia E, Bella PD, Tondo C, et al. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from the CartoMerge Italian Registry. *Europace* 2009;11(8):1004-10.
155. Ector J, De Buck S, Huybrechts W, et al. Biplane three-dimensional augmented fluoroscopy as single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: accuracy and clinical value. *Heart Rhythm* 2008;5(7):957-64.
156. Kistler PM, Rajappan K, Harris S, et al. The impact of image integration on catheter ablation of atrial fibrillation using electroanatomic mapping: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008;29(24):3029-36.
157. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009;119(7):1056-65.
158. Nolker G, Asbach S, Gutleben KJ, et al. Image-integration of intraprocedural rotational angiography-based 3D reconstructions of left atrium and pulmonary veins into electroanatomical mapping: accuracy of a novel modality in atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(3):278-83.
159. Knecht S, Wright M, Akrivakis S, et al. Prospective randomized comparison between the conventional electroanatomical system and three-dimensional rotational angiography during catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7(4):459-65.
160. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation* 2006;113(10):1305-10.
161. Paul JF, Abada HT. Strategies for reduction of radiation dose in cardiac multislice CT. *Eur Radiol* 2007;17(8):2028-37.
162. Wielandts JY, De Buck S, Ector J, et al. Three-dimensional cardiac rotational angiography: effective radiation dose and image quality implications. *Europace* 2010;12(2):194-201.

## **Finanzierung**

Die Durchführung dieser Dissertation wurde durch ein Stipendium der Griechischen staatlichen Stipendien-Stiftung (IKY) ermöglicht.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Eckart Fleck, der mir die wissenschaftliche Tätigkeit in der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie im Deutschen Herzzentrum Berlin und damit den Weg zur Promotion ermöglichte. Seine wissenschaftliche Arbeit in der Kardiologie und sein beruflicher Werdegang sind für mich ein leuchtendes Vorbild.

Aufrichtigen Dank möchte ich auch an Herrn Dr. med. Jin-Hong Gerds-Li für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie aussprechen. Während meiner Zeit in der Forschungsgruppe hatte ich die Gelegenheit, einen wertvollen Einblick in die klinische Kardiologie und in die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, insbesondere im Bereich der Elektrophysiologie, zu gewinnen.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Dr. med. Charalampos Kriatselis für die Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation danken. Seine kontinuierliche und profunde Unterstützung hat meine wissenschaftliche Arbeiten gefördert und geprägt. Er hat mir mit seiner Motivation, Tatkraft und wissenschaftlichen Brillanz jederzeit zur Seite gestanden und war mir ein sehr guter Lehrer beim Verfassen von wissenschaftlichen Texten und Veröffentlichungen.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. Min Tang (Abteilung für Rhythmologie, Fuwai Krankenhaus und Herzzentrum, Chinesische Akademie für Medizin, Beijing, Volksrepublik China) für meine Einarbeitung in die Elektrophysiologie und seine nette Betreuung, Anleitung und Unterstützung bei allen Projekten bedanken.

Ganz herzlich möchte ich noch Rini Maas (Philips, NL) für seine technische Unterstützung und allen Mitarbeitern des elektrophysiologischen Herzkatheter-Labors im Deutschen Herzzentrum Berlin für ihre Freundlichkeit, ihre fröhlich zupackende Art, ihre Hilfsbereitschaft, ihre Geduld und die produktive Zusammenarbeit danken.

Letztlich möchte ich meinen herzlichsten Dank meinen lieben Eltern, Theolkeia Nediou und Georgios Nedios aussprechen, die für mein wissenschaftliches Interesse und meine Ziele immer Geduld und Verständnis aufbrachten und mich in allem liebevoll und tatkräftig unterstützten. Durch ihre Unterstützung, Erziehung und Beratung wurde mein privater und beruflicher Werdegang sehr positiv geprägt.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hier vorliegende Arbeit von mir selbst ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die verwendeten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 01.05.2012

Sotirios Nedios



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationen:**

1. **Nedios S**, Tang M, Roser M, Solowjowa N, Gerds-Li JH, Fleck E, Kriatselis C. Characteristic changes of volume and three-dimensional structure of the left atrium in different forms of atrial fibrillation: predictive value after ablative treatment. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Nov;32(2):87-94.
2. Kriatselis C, **Nedios S**, Akrivakis S, Tang M, Roser M, Gerds-Li JH, Fleck E, Orlov M. Intraprocedural Imaging of Left Atrium and Pulmonary Veins: A Comparison Study between Rotational Angiography and Cardiac Computed Tomography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010 Nov 18.
3. Tang M, Kriatselis C, **Nedios S**, Ye G, Roser M, Fleck E, Gerds-Li JH. A novel cryoballoon technique for mapping and isolating pulmonary veins: a feasibility and efficacy study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Jun 1;21(6):626-31.
4. Tang M, Kriatselis C, **Nedios S**, Roser M, Goetze S, Fleck E, Gerds-Li JH. Combined use of three-dimensional rotational angiogram of left atrium and circular multi-electrode ablation catheter for pulmonary vein isolation. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(1):144-8.
5. Tang M, Kriatselis C, Ye G, **Nedios S**, Roser M, Solowjowa N, Fleck E, Gerds-Li JH. Reconstructing and registering three-dimensional rotational angiogram of left atrium during ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Nov;32(11):1407-16.
6. Kriatselis C, Tang M, **Nedios S**, Roser M, Gerds-Li H, Fleck E. Intraprocedural reconstruction of the left atrium and pulmonary veins as a single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: a feasibility, efficacy, and safety study. *Heart Rhythm*. 2009 Jun;6(6):733-41.
7. Tang M, Gerds-Li JH, **Nedios S**, Roser M, Fleck E, Kriatselis C. Optimal fluoroscopic projections for angiographic imaging of the pulmonary vein ostia: lessons learned from the intraprocedural reconstruction of the left atrium and pulmonary veins. *Europace*. 2010 Jan;12(1):37-44.
8. Kriatselis CD, **Nedios S**, Kelle S, Helbig S, Gottwik M, von Bary C. Oxygen Kinetics and Heart Rate Response during Early Recovery from Exercise in Patients with Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:512857. Epub 2012 Jan 24.
9. von Bary C, Dornia C, Eissnert C, **Nedios S**, Roser M, Hamer OW, Gerds-Li JH, Paetsch I, Jahnke C, Gebker R, Weber S, Fleck E, Kriatselis C. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Jan 8.

10. Kriatselis C, **Nedios S**, Wellens H.J. A Narrow QRS Tachycardia with Irregular Atrial and Ventricular Intervals and VA Dissociation: What is the Mechanism? *Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Sep 28.
11. Kriatselis C, **Nedios S**, Roser M, Gerds-Li JH. Letter to the Editor: Differentiation of orthodromic reciprocating tachycardia from atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011 Jan 5. [Epub ahead of print]
12. **Nedios S**, Tang M, Yi G, Gerds-Li JH, Fleck E, Karabinos I, Kriatselis C. Small loop re-entry tachycardia between left atrium and left superior pulmonary vein: a late arrhythmogenic complication after pulmonary vein ablation isolation. How useful is P-wave morphology? *Hellenic J Cardiol*. 2009 Jul-Aug;50(4):324-9.
13. **Nedios S.**, Tang M., G. Ye, J.-H. Gerds-Li, E. Fleck, C. Kriatselis Adenosine-resistance in patients receiving amiodaron. *European Heart Journal* 2009, 30-31.