

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Mapping und dreidimensionale Rekonstruktion des
linksseitigen Phrenikusnervenverlaufs im Rahmen der
Katheterablation von Vorhofflimmern**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Martin Huemer

aus Wien

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
 2. Prof. Dr. med. D. Bänsch
 3. Prof. Dr. med. L. Eckardt

Datum der Promotion: 25.10.2013

Danksagung

Bedanken möchte ich mich vorab bei allen Patienten, die an der Phrenikusmapping Studie teilgenommen haben. Ohne ihr Zutun wäre die Durchführung dieser Studie nie möglich gewesen. Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Haverkamp, sowie Herrn Dr. med. Boldt, die mich stets durch eine engagierte Betreuung und Geduld auf dem Wege dieser Arbeit unterstützt haben. Danken möchte ich ebenso meinen Kollegen der gesamten Arbeitsgruppe Rhythmologie der Kardiologie (Charité Campus Virchow Klinikum), die diese Studie mit ermöglichten und meinen Anliegen stets mit äußerster Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit begegneten.

Zum Abschluss möchte ich noch meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Definition.....	6
1.2 Klassifikation.....	7
1.3 Epidemiologie	8
1.4 Ätiologie und Pathogenese.....	9
1.5 Prinzipielle Therapiestrategien	11
1.6 Die Katheterablation von Vorhofflimmern	17
1.7 Komplikationen der Katheterablation und Präventionsstrategien	25
1.8 Phrenikusläsionen und deren Prävention	29
2. Fragestellung.....	33
3. Methoden.....	36
3.1 Studiendesign.....	36
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	36
3.3 Endpunkte	36
3.4 Datenschutz, Patienteninformation und ethische Aspekte.....	36
3.5 Erhebung der allgemeinen Patientencharakteristika	37
3.6 Patientenvorbereitung	37
3.7 Sedierung, Katheterpositionierung und elektroanatomisches Mapping	37
3.8 Pacemappingtechnik und Rekonstruktion des Phrenikusnervenverlaufes ..	38
3.9 Katheterablation	38
3.10 Follow Up.....	39
3.11 Statistische Analyse	40
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Patientencharakteristika und Rahmendaten	41
4.2 Phrenikusmapping.....	43
4.3 Katheterablation	47
4.4 Follow Up und Komplikationen	48

5. Diskussion	49
5.1 Wesentliche Untersuchungsergebnisse	49
5.2 Ablationsbedingte Verletzungen anatomisch benachbarter Strukturen	49
5.3 Präventionsstrategien der Phrenikusverletzung in anderen Studien	50
5.4 Lokalisationen des atrialen Anteils des linksseitigen Phrenikusnervs	52
5.5 Klinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse.....	53
5.6 Limitationen	55
5.7 Schlussfolgerungen	57
6. Zusammenfassung	58
7. Tabellenverzeichnis	60
8. Abbildungsverzeichnis	61
9. Literatur	62
10. Curriculum Vitae	72
11. Publikationsliste.....	73
12. Selbstständigkeitserklärung.....	74

1. Einleitung

1.1. Definition

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die sich durch eine unkoordinierte atriale elektrische Erregung auszeichnet. Im EKG stellt sich die Vorhofaktivität nicht durch regelmäßige P-Wellen, sondern durch in Form, Amplitude und Dauer variierende Flimmerwellen dar, die bei vorhandener AV-Überleitung von einer zeitlich unregelmäßigen ventrikulären Erregung gefolgt wird (Abbildung 1).¹

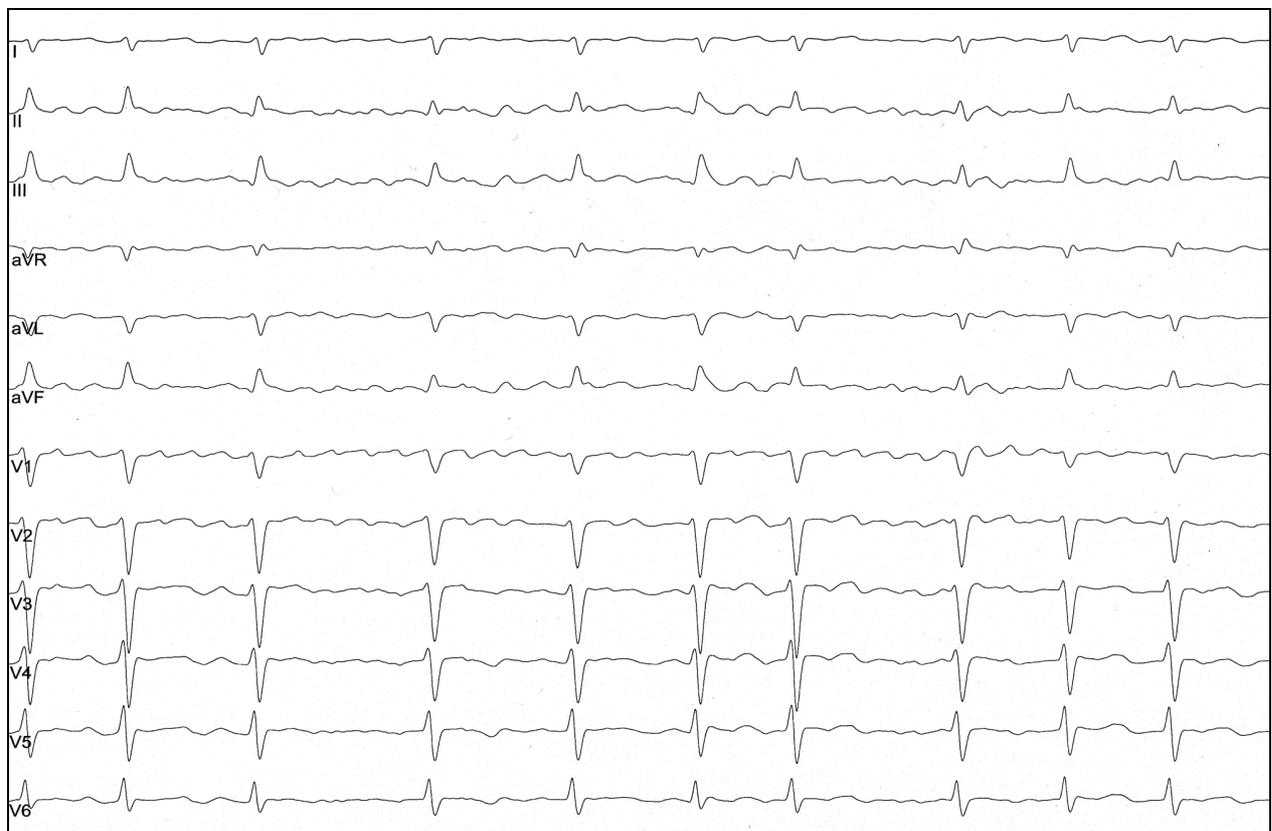


Abbildung 1: Elektrokardiogramm eines Patienten mit tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern. Es zeigen sich unkoordinierte Flimmerwellen gefolgt von in absoluter Arrhythmie auftretenden QRS-Komplexen.

Die Herzfrequenz und damit die Frequenz der ventrikulären Erregung hängen von der AV-Knotenfunktion ab. Diese wird unter anderem durch Alter, autonomen Status, Medikamente und das Vorliegen struktureller und rhythmologischer Herzerkrankungen

beeinflusst. Man unterscheidet daher normofrequent, tachykard und bradykard übergeleitetes Vorhofflimmern.

Die elektrisch verändert ablaufende Vorhoferregung und die unregelmäßig folgende Ventrikelkontraktion können veränderte hämodynamische Kontraktionsabläufe verursachen. Unter Vorhofflimmern treten unterschiedlichste Symptome auf, die in ihrer Intensität interindividuell stark variieren. Häufig finden sich Palpitationen, Herzrasen, Schwindel, Angina pectoris, Dyspnoe, allgemeine Leistungsminderung, innere Unruhe oder Synkopen.

1.2. Klassifikation

Vorhofflimmern wird nach Dauer der auftretenden Episoden in paroxysmales, persistierendes, chronisch persistierendes und permanentes Vorhofflimmern unterteilt (Tabelle 1).² Bei paroxysmalem Vorhofflimmern dauern definitionsgemäß die einzelnen Episoden nicht länger als 7 Tage durchgehend an. Bei persistierendem Vorhofflimmern dauert die Arrhythmie länger als 7 Tage, aber maximal 12 Monate an. Chronisch persistierendes Vorhofflimmern zeichnet sich durch einen länger als 12 Monate dauernden Verlauf aus, soll jedoch prinzipiell noch in den Sinusrhythmus überführt werden. Permanentes Vorhofflimmern ist fortwährend vorhanden. Ein Rhythmisierungsversuch wird nicht (mehr) angestrebt. Die Dauer der einzelnen Episoden nimmt bei einer Vielzahl der Patienten im Lauf der Jahre zu, sodass ein Progress von anfänglich paroxysmalem zu später persistierendem Vorhofflimmern nicht ungewöhnlich ist.³

Paroxysmal	≤ 7 Tage
Persistierend	> 7 Tage; prinzipiell wird eine Rhythmisierung angestrebt
Lang bestehend persistierend	> 12 Monate; prinzipiell wird eine Rhythmisierung angestrebt
Permanent	> 12 Monate oder mittels Kardioversion nicht mehr terminierbar; es wird keine Rhythmisierung mehr angestrebt

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Dauer der aufgetretenen Episoden

1.3. Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung.¹ Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Prävalenz dieser Erkrankung stetig zu.⁴ In der Normalbevölkerung findet man im Alter von 60 Jahren bei 1% der Menschen Vorhofflimmern, bei über 80-jährigen steigt die Zahl der Betroffenen auf 8% an.^{1, 5} Da die Prävalenz altersabhängig deutlich steigt, ist eine Zunahme des Vorhofflimmerns in Zusammenhang mit der derzeitigen Bevölkerungspyramide zu erwarten. Insgesamt stellt Vorhofflimmern ein bedeutsames gesundheitspolitisches und medizinisches Problem dar. Die meisten epidemiologischen Daten liegen aus den USA und Westeuropa vor. Nach Schätzungen haben 2,2 Millionen Menschen in den USA und 4,5 Millionen Menschen in der Europäischen Union Vorhofflimmern.¹ Die Hospitalisierungsrate hat in den letzten 20 Jahren mit 66% deutlich zugenommen.⁶ Die durch Vorhofflimmern entstehenden Kosten belaufen sich jährlich auf 3600 Dollar pro Patient und sind aufgrund der hohen Prävalenz dieser Erkrankung damit beträchtlich.⁷

1.3.1 Prognose

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.⁸ Die Angaben zur genauen Mortalitätsrate schwanken nach je Studienkollektiv. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die Gesamtmortalität in etwa doppelt so hoch im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus.⁸ Neben der erhöhten Gesamtmortalität ist Vorhofflimmern mit einem erhöhten Langzeitrisiko für Schlaganfall und Herzinsuffizienz als schwerwiegende Begleitmorbiditäten assoziiert.⁹

Schlaganfälle treten bei Patienten mit Vorhofflimmern 2-7 mal häufiger als bei Patienten ohne Vorhofflimmern auf.^{5, 10} Ursache ist die durch die irreguläre Vorhoferregung bedingte Blutstase, die insbesondere im Gebiet des linken Vorhofohres zur intrakardialen Thrombusformation führt.¹¹ Kardioembolische Schlaganfälle, die in Zusammenhang mit Vorhofflimmern auftreten, zeichnen sich durch eine zumeist schlechte Prognose aus und resultieren in bis zu 70% in Tod oder bleibenden Behinderungen.¹²

Zudem kann Vorhofflimmern, insbesondere bei tachykarder Überleitung durch die unregelmäßige Ventrikelerregung und die fehlende Vorhofkontraktion zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen und die Symptomatik bei vorbestehender Herzinsuffizienz aggravieren. Vice versa begünstigt eine vorbestehende Herzinsuffizienz aufgrund struktureller atrialer Veränderungen bei vielen Patienten das

Auftreten von Vorhofflimmern.^{13, 14} Auch im Rahmen großer Herzinsuffizienzstudien war Vorhofflimmern zumeist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert¹⁵.

1.4. Ätiologie und Pathogenese

Unterschiedlichste Ursachen führen zum Auftreten dieses Krankheitsbildes. Vorhofflimmern kann ohne vorhandene strukturelle oder elektrisch vorbestehende Ursachen auftreten. Diese Form der Rhythmusstörung ist als „lone atrial fibrillation“ definiert und tritt mit einem Anteil von unter 12% der Patienten mit Vorhofflimmern insgesamt eher selten auf.^{4, 16} Die Prognose von Patienten mit lone atrial fibrillation wird auch im Langzeitverlauf insgesamt günstig eingeschätzt.¹⁶ Bei den meisten Patienten finden sich strukturelle und funktionelle Veränderungen im Vorhofmyokard, die ursächlich an der Entstehung dieser Rhythmusstörung beteiligt sind.

1.4.1 Trigger und Substrat

Im Zusammenhang mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern wird zum einen von sogenannten Triggern, also auslösenden Extrasystolen, atrialen Tachykardien und Vorhofflimmer“drivern“ gesprochen¹⁷, die insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern und strukturell herzgesunden Patienten von Bedeutung sind. Die Arbeitsgruppe um Haissaguerre zeigte, dass bei über 90% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die auslösenden Trigger Extrasystolen und Tachykardien aus dem Bereich der Pulmonalvenen sind.¹⁸ Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete als eine der ersten, dass sich mittels Katheterablation im Bereich der Pulmonalvenen ein Großteil der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern kurativ behandeln lässt.

1.4.2 „Multiple Wavelet“ - Hypothese

Grundlage dieses Erklärungsmodells sind elektrische Erregungswellen, die sich über das Vorhofmyokard ausbreiten. An Stellen, an denen es bedingt durch Leitungsinhomogenitäten zu Wellenbrechungen kommt, teilen sich die Erregungswellen in weitere kleinere Tochterwellen. Diese persistieren und tragen zur Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung bei.¹⁹ Diese Hypothese erklärt, warum Vorhofflimmern zum Teil trotz fehlender oder bereits therapierter Trigger auslösbar bleibt oder auch über die Dauer der triggernden Extrasystolen und Tachykardien hinaus persistiert. Vorhofdilatation, Verkürzung atrialer Refraktärzeiten und atriale Leitungsverzögerung,

die alle im Rahmen der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern Einfluss haben, erleichtern letztlich das Auftreten solcher multipler elektrischer Wellen, Wellenbrechungen, Tochterwellen und kreisende Erregungen (Macro- und Microreentries).²⁰

1.4.3 Strukturelle Veränderungen

Grundlage der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind bei den meisten Patienten vor allem Umbauprozesse auf struktureller Ebene, die zur Entwicklung eines arrhythmogenen Substrates im Bereich des Vorhofmyokards führen.^{21, 22} Linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofdruckerhöhung, Herzinsuffizienz und Alter begünstigen strukturelle Veränderungen im Bereich der Vorhöfe, die sich durch zunehmende Fibrosierung, Myolyse und inflammatorische Prozesse manifestieren. Dies führt im Weiteren zu Leitungsinhomogenitäten und verlängerten Leitungszeiten, was die Induktion kreisender Erregungen erleichtert.²³ Erhöhter Vorhofdruck und Wanddehnung führen zu einer erhöhten Vulnerabilität für Vorhofflimmern, die mit einer zugleich beobachteten Verkürzung der atrialen Refraktärzeit korreliert.²⁴ Zudem kommt es durch vermehrte Separation aufgrund interstitieller Fibrose zu fortwährenden elektrischen Wiedereintrittserregungen aufzutreten.²⁵ Hierbei stellen insbesondere Kollagenfasern, die quer zur regulären Muskelbündelstruktur liegen, relevante Leitungsbarrieren dar.²⁶

Atriale strukturelle Veränderungen führen letztlich häufig dazu, dass Vorhofflimmerepisoden persistieren und im Verlauf auch schwieriger zu behandeln sind.

1.4.4 Elektrische (funktionelle) Veränderungen

Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern spielen neben strukturellen Veränderungen auch Änderungen der Leitungseigenschaften im Bereich der Vorhöfe, die unter dem Begriff elektrisches Remodelling subsumiert werden, eine wichtige Rolle. Hierbei sind insbesondere eine Reduktion des L-Typ Ca^{++} Einwärtsstroms, Verkürzung der atrialen Refraktärperioden, fehlende Anpassung der Aktionspotentialdauer an Veränderungen der Herzfrequenz und Verlängerung atrialer Leitungszeiten von Bedeutung.^{27, 28} Diese Mechanismen bewirken in Kombination mit zunehmender Vorhofgröße eine höhere Wahrscheinlichkeit für Reentry- Erregungen und damit der Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.²⁹

1.4.5 Inflammation als Ursache

In den letzten Jahren stieg die Evidenz, dass Vorhofflimmern pathogenetisch mit inflammatorischen Prozessen zusammenhängt.³⁰ Neben der schon lange beobachteten Tatsache, dass Vorhofflimmern bei inflammatorischen Prozessen wie Myokarditis, Perikarditis oder postoperativ vermehrt auftritt, wiesen zahlreiche Studien auf den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Entzündung an sich hin. Bei histologischen Untersuchungen des Vorhofmyokards zeigten sich in Präparaten von Patienten mit Vorhofflimmern vermehrt Infiltrationen mit inflammatorischen Zellen und Anzeichen für die Anwesenheit von oxidativem Stress.^{22, 31} In einer Vielzahl an Studien fanden sich Hinweise für diesen Zusammenhang anhand von erhöhten Serum Entzündungsmarkern. Zu den am häufigsten gemessenen hierunter zählen high sensitive C-reaktives Protein (hsCRP)³² und Interleukin (IL)-6.³³

1.4.6 Beeinflussung durch das autonome Nervensystem

Sowohl erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, als auch gesteigerte vagale Einflüsse, insbesondere beeinflussen die Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern in bedeutendem Maß. Klinisch korreliert dies mit der Beobachtung, dass bei vielen Patienten Episoden von Vorhofflimmern nachts und in den frühen Morgenstunden auftreten. Dabei kommt es häufig zu einem Anstieg des adrenergen Tonus, gefolgt von einem abrupten Übergang zum Vagus.³⁴ Derartige abrupte Änderungen des autonomen Status wurden in Untersuchungen, die Herzfrequenzvariabilitätsparameter als Indikator für einen erhöhten vagalen Tonus verwendeten, nachgewiesen.³⁴ Schauerte et al. fanden heraus, dass unter elektrischer Stimulation autonomer Ganglien aus Bereichen der anterioren epikardialen Fettpads, Vorhofflimmern aus dem Bereich der Pulmonalvenen induzierbar ist.³⁵ Atropin konnte diese Induzierbarkeit aufheben.

1.5 Prinzipielle Therapiestrategien

1.5.1 Prävention thrombembolischer Komplikationen

Bei der Therapie von Vorhofflimmern sollten mehrere grundsätzliche Therapieziele beachtet werden. Allen voran steht die Verhinderung von thrombembolischen Schlaganfällen. Bedingt durch den unter Vorhofflimmern verlangsamten Blutstrom, insbesondere im Bereich des linken Vorhofohres, kommt es zur Bildung von

linksatrialen Thromben. Diese können im weiteren Verlauf zu thrombembolischen Komplikationen und vor allem Schlaganfällen führen.^{11, 12} Zur Prävention thrombembolischer Komplikationen stehen unterschiedliche orale Antikoagulantien zur Verfügung. Bereits seit Jahren wird Phenprocoumon und Warfarin in diesem Zusammenhang erfolgreich angewendet.³⁶ Aktuell wurden mehrere neue Substanzen für diese Indikation zugelassen. Zum einen steht Dabigatran, aus der Gruppe der direkten Thrombininhibitoren und zum anderen Rivaroxaban und Apixaban aus der Gruppe der Faktor-Xa-Antagonisten zur Verfügung.³⁷⁻³⁹ Die Indikation zur oralen Antikoagulation wird anhand von Risikostratifizierungsscores gestellt. Aktuell ist der am meisten in diesem Zusammenhang angewendete Score der CHADS₂-Score (Tabelle 2) oder der etwas differenziertere CHA₂DS₂-VASC-Score.⁴⁰ Je nach erreichtem Punktescore wird eine orale Antikoagulation empfohlen. Ab 2 Punkten sollte diese erfolgen, bei 0 Punkten ist sie nicht notwendig, bei einem Punkt sollte individuell abgewogen werden.¹

CHADS ₂ -Score Risiko Kriterium	Punktescore	Riskokategorie	Empfohlene Therapie
Früherer Schlaganfall oder TIA	2	0 Punkte	Aspirin 81-325 mg/d
Alter ≥75 Jahre	1	1 Punkt	Aspirin 81-325 mg/d <u>oder</u> orale Antikoagulation (INR 2,0-3,0)
Hypertonus	1	≥2 Punkte	Orale Antikoagulation (INR 2,0-3,0)
Diabetes mellitus	1		
Herzinsuffizienz	1		

Tabelle 2: CHADS₂-Score zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern

Alternativ zur oralen Antikoagulation besteht die Möglichkeit des interventionellen Verschlusses des linksseitigen Vorhofohres. Da mehr als 90% der kardialen Thromben

unter Vorhofflimmern im Bereich des linken Vorhofohres entstehen¹¹, kann durch Verschluss desselben mit einem Occuldersystem die Bildung von Thromben und in weiterer Konsequenz das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen signifikant verringert werden.⁴¹ Aktuell stellt der Vorhofohrverschluss insbesondere für Patienten, die für eine orale Antikoagulation aufgrund von Blutungskomplikationen ungeeignet scheinen, eine sinnvolle Alternative dar.

1.5.2 Frequenz- oder Rhythmuskontrolle

Neben der prognosebeeinflussenden Entscheidung über die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation muss sowohl bei der Akuttherapie des Vorhofflimmerns, als auch im Rahmen der chronischen Therapie die Entscheidung zur frequenzkontrollierenden oder alternativ zur rhythmuskontrollierenden Therapie getroffen werden. Im Rahmen der Frequenzkontrolle wird Vorhofflimmern belassen. Durch pharmakologische und interventionelle Maßnahmen wird eine normofrequente Überleitung angestrebt. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Rhythmuskontrolle durch eine Wiederherstellung und möglichst stabile Beibehaltung des Sinusrhythmus aus. Beide Therapiestrategien zielen letztlich auf eine möglichst vollständige Symptombefreiung ab.

Bereits seit vielen Jahren ist die grundsätzliche Debatte, welcher der beiden Therapiestrategien der Vorzug zu geben ist, nicht vollständig geklärt. In den zahlreich durchgeführten Studien konnte bislang kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden gefunden werden.⁴² Dennoch fand sich in der bislang größten zu diesem Thema durchgeführten Studie, der AFFIRM-Studie, in der 4060 Patienten eingeschlossen wurden, ein Trend hin zu einem Mortalitätsvorteil im Frequenzkontrollarm.⁴³ Einschränkend hierzu muss gesagt werden, dass in der AFFIRM-Studie einige Patienten, insbesondere jüngere und Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz deutlich unterrepräsentiert waren. Ebenso spielte in dieser Studie die Katheterablation als rhythmuskontrollierende Therapieoptionen noch keine Rolle. Vor allem das Auftreten schwerer Schlaganfälle beeinflusste die Mortalitätsergebnisse. Schlaganfälle wiederum waren mit dem frühzeitigen Absetzen der oralen Antikoagulation assoziiert, was insbesondere bei Patienten, die relativ effektiv im Sinusrhythmus blieben, passierte.⁴³ In einer späteren On-treatment-Analyse der AFFIRM Studie zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil bei Patienten, die effektiv im Sinusrhythmus gehalten wurden. Sodass möglicherweise die Vorteile einer effektiven rhythmuserhaltenden Therapie durch die Nachteile der potenzieller Nebenwirkungen der Antiarrhythmika und deren Ineffektivität

eingebüßt werden.⁴⁴ Letztlich muss in der klinischen Praxis die Entscheidung für die jeweilige grundsätzliche Therapiestrategie individuell aufgrund klinischer Parameter wie der Symptomatik, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, Alter und auch Erfolgsaussicht der jeweiligen Option getroffen werden.

1.5.3 Frequenzkontrolle

Vor allem bei Patienten höheren Alters, Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern, Patienten mit geringer Symptomatik und Patienten mit ausgeprägten strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards sollte eine frequenzkontrollierende Therapie erwogen werden.¹ Ziel einer effektiven Frequenzkontrolle ist sowohl eine zu schnelle, als auch eine zu langsame Ventrikelfrequenz zu vermeiden und den betroffenen Patienten möglichst symptomfrei zu machen. Die Ventrikelfrequenz unter Vorhofflimmern hängt primär von der Überleitungsfunktion des AV-Knotens ab. Es finden sich bei einem Patienten mit normaler Überleitung im Tagesverlauf häufig stark schwankende Frequenzen in Bereichen von 80-180/Minute. Die ideale Zielfrequenz ist bislang nicht geklärt, ebenso wenig, ob neben der Ruhefrequenz auch die Belastungsfrequenz eine Rolle spielt. Bei größeren Studien zur Frequenzkontrolle wurden unterschiedliche Zielfrequenzen (unter 80/Minute, AFFIRM⁴³ und unter 100/Minute, RACE⁴⁵) intendiert, ohne jedoch bei Patienten mit erreichter Zielfrequenz einen Überlebensvorteil zu zeigen. Im klinischen Alltag wird versucht tachykarde Ruhefrequenzen über 100/Minute zu vermeiden und zumeist eine Ruhefrequenz um 60-80/Minute zu erreichen.¹

Bei der zumeist eher tachykarden Überleitung des Vorhofflimmerns ist der Einsatz von negativ dromotropen Substanzen notwendig. Hierfür werden Betablocker, Digitalispräparate und Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp angewendet. Bei Ineffektivität der Einzelsubstanzen werden Kombinationen derselben eingesetzt. Ist auch dadurch die Zielfrequenz nicht realisierbar, wird in Einzelfällen zur dauerhaften Frequenzkontrolle ein sogenanntes „Pace and Ablate“ Konzept verfolgt, bei dem nach vorheriger Schrittmacherimplantation die AV-Knotenüberleitung mittels Katheterablation irreversibel unterbrochen wird.⁴⁶ Dieses Verfahren wird aufgrund seiner Invasivität und Irreversibilität bei an sich weitestgehend herzgesunden jungen Patienten kaum eingesetzt, findet jedoch zunehmend Anwendung im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie.⁴⁷ Hierbei ist ein möglichst 100%iger ventrikulärer

Stimulationanteil zur Erreichung einer Symptom- und Prognoseverbesserung des Patienten essenziell. Dieser lässt sich bei intermittierend tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern letztlich dauerhaft oft erst durch eine AV-Knoten-Ablation erreichen.⁴⁷

1.5.4 Rhythmuskontrolle

Viele Patienten werden erst durch stabilen Erhalt des Sinusrhythmus längerfristig symptomfrei.⁴⁸ Daneben profitieren einige Patienten von der verbesserten Hämodynamik, die sich unter erhaltener AV-Synchronizität häufig findet.⁴⁹ Grundvoraussetzung einer rhythmuskontrollierenden Therapie stellt eine ausreichend hohe Erfolgswahrscheinlichkeit eines solchen Therapiekonzeptes dar. Obwohl keine absoluten Grenzen bestehen, scheint eine massive Vorhofdilatation, ein sehr hohes Alter, schwere Mitralklappenvitien und schwere strukturelle Herzerkrankungen eher mit einer längerfristig nur unzuverlässig erreichbaren Rhythmisierung assoziiert zu sein.²

Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei detektierten Episoden von Vorhofflimmern wird eine Kardioversion durchgeführt. Diese kann sowohl durch die intravenöse Gabe antiarrhythmisch wirksamer Medikamente pharmakologisch erfolgen, als auch elektrisch durchgeführt werden. Zur pharmakologischen Kardioversion stehen Antiarrhythmika der Vaughan/Williams Klassen I (Flecainid und Propafenon) und der Klasse III (Amiodaron und Vernacalant) zur Verfügung.^{50, 51} In der klinischen Praxis wird der elektrischen Kardioversion meist der Vorzug gegeben. Diese ist insgesamt sehr risikoarm, schnell durchführbar und auch bei bereits länger persistierenden Episoden effektiv.⁵⁰ Hierbei erfolgt durch monophasische oder biphasische Abgabe eines elektrischen Stromstoßes eine gleichzeitige vollständige Erregung des gesamten Vorhofmyokards mit anschließender Wiedererregbarkeit durch die Sinusknotenaktivität.

Zum längerfristig stabilen Erhalt des Sinusrhythmus werden bei Patienten mit rezidivierenden Vorhofflimmerepisoden prophylaktisch antiarrhythmische Medikamente oder die Katheterablation von Vorhofflimmern eingesetzt.⁴⁰ Antiarrhythmika führen zur Verlängerung atrialer Refraktärzeiten und Verlangsamung atrialer Leitungseigenschaften. In Konsequenz wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten atrialer Macro- und Microentries, sowie fokaler Arrhythmien vermindert.⁵² Derzeit stehen für diese Indikation mehrere antiarrhythmische Medikamente zur Verfügung. Betablocker besitzen eine gewisse rhythmusstabilisierende Wirkung und stehen

zumeist am Anfang der Therapie.⁵³ Bei Ineffektivität derselben wird in der Regel zum Rhythmus erhalten ein spezifisches Antiarrhythmikum hinzugenommen. Für strukturell herzgesunde Patienten werden vor allem Flecainid und Propafenon eingesetzt.^{54, 55} Diese wirken primär aufgrund ihrer Na-Kanal-Blockade. Bei strukturell herzkranken Patienten steht vor allem Amiodaron^{1, 56}, im Einzelfall auch Dronedaron oder Sotalol, zur Verfügung. Die drei letztgenannten Antiarrhythmika werden bei strukturell herzgesunden Patienten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils in der Regel nicht im Rahmen der Primärtherapie eingesetzt. Bei Ineffektivität der medikamentösen Primärtherapie ist die Katheterablation die nächste sinnvolle Therapieoption.⁴⁰ In letzten Jahren wird die Katheterablation zunehmend als Primärtherapie vor einer spezifischen pharmakologischen antiarrhythmischen Therapie eingesetzt. Vor allem bei Patienten, die unter paroxysmale Vorhofflimmern leiden und sich durch fehlende oder nur gering ausgeprägte strukturelle Herzerkrankungen auszeichnen, wird häufig bereits relativ frühzeitig die Indikation zur Katheterablation gestellt (Abbildung 2).⁴⁰

1.5.5 Upstreamtherapie – Begleittherapie des zugrunde liegenden strukturellen Substrates

Ein in den letzten Jahren zusätzlich aufgegriffenes Therapiekonzept setzt sich mit der Beeinflussung des strukturellen Substrates von Vorhofflimmern auseinander. Strukturelle Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie, Alter, linksventrikuläre Hypertrophie und ähnliche Faktoren führen zu Veränderungen der Vorhofmuskelstruktur. Ziel der sogenannten Upstream-Therapie ist das entstandene strukturelle Remodelling aufzuhalten. In diesem Zusammenhang scheint insbesondere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System von Bedeutung zu sein.⁵⁷ Die Gabe von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor Blocker zeigte sich vor allem im Rahmen der Primärprävention bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung vorteilhaft. Im Rahmen der sekundären Prävention bei fehlendem strukturellem Substrat liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor.⁴⁰ Die Gabe von Substanzen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, stellt daher derzeit keine spezifische antiarrhythmische Therapie für Patienten ohne strukturelles Substrat und entsprechende Risikofaktoren dar.⁴⁰ Es scheint jedoch sinnvoll Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zusätzlich mit derartigen Substanzen zu behandeln.

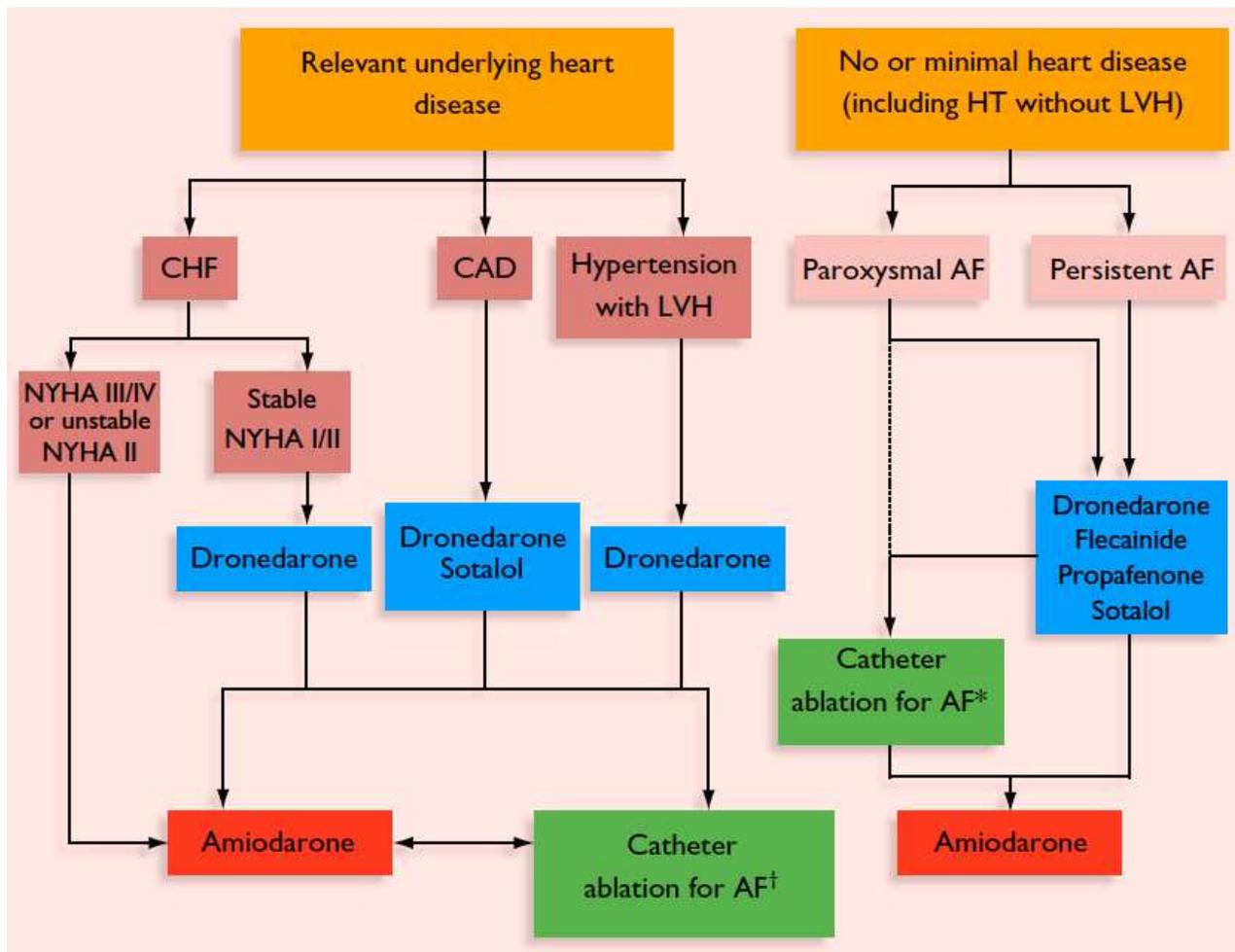


Abbildung 2: Therapieschema zur Rhythmuskontrolle aus den ESC-Leitlinien 2010.⁴⁰ In grün ist die Katheterablation aufgeführt. Diese kann bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vor einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie erwogen werden.

1.6 Die Katheterablation von Vorhofflimmern

Aufgrund des zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungsprofils und der oft fehlenden Effektivität medikamentöser antiarrhythmischer Substanzen, besteht der Bedarf an alternativen Therapieverfahren zur Rhythmuskontrolle. Die Katheterablation an sich stellt im Gegensatz zur medikamentösen Rhythmuskontrolle ein potenziell kuratives Verfahren dar.² Die Mehrzahl der Studien, die zum Vergleich einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie mit der Katheterablation durchgeführt wurden, zeigte deutlich bessere Erfolgsraten unter der Katheterablation.² Die genauen Angaben zu Erfolgsraten variieren nach Studienprotokollen. Mit der alleinigen Pulmonalvenenisolation zeigten sich in großen multizentrischen Registern bei paroxysmalem Vorhofflimmern ohne zusätzliche Antiarrhythmikagabe Erfolgsraten um

75%.⁵⁸ Die meisten dieser Studien schlossen Patienten nach mindestens einem vorangehenden ineffektiven medikamentösen Therapieversuch ein. Studien zur Katheterablation als First-line-Therapie sind insgesamt selten.⁵⁹⁻⁶¹ Bereits in den ESC-Leitlinien zur Therapie von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2010 wird jedoch aufgrund der Effektivität und Sicherheit die Katheterablation diese als mögliche Firstline-Therapie für ausgewählte Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern diskutiert (Abbildung 2).⁴⁰ Wenngleich bei vielen Patienten der längerfristig stabile Sinusrhythmus erhalten besser erreicht werden kann als durch medikamentöse Therapien, treten auch nach erfolgreicher Katheterablation zum Teil Spätrezidive auf.⁶² Langzeit-Follow-Up Daten über mehr als 5 Jahre gibt es bislang nur wenige. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und geringer ausgeprägtem strukturellem Substrat eignen sich aufgrund der höheren Erfolgsraten und geringerer Prozedurdauern meist besser zur Durchführung einer Katheterablation.⁴⁰ Die Ablationszielgebiete, Endpunkte der Katheterablation, wie auch die verwendeten Techniken und Energieformen variieren deutlich.² Grundlage fast aller Ablationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die sogenannte Pulmonalvenenisolation.¹⁸

1.6.1 Pulmonalvenenisolation

Vorhofflimmern, insbesondere paroxysmales Vorhofflimmern, wird bei den meisten aller Patienten durch fokale Extrasystolen und fokale atriale Tachykardien initiiert. Diese Beobachtung machte man zum einen im Rahmen von Langzeit-EKG-Studien, die zeigten, dass Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern zumeist atriale Extrasystolen, Salven und Tachykardien vorangehen.⁶³ Zum anderen während linksatrialer Kathetermappingstudien, bei denen man bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten als Ursprungsort der initiiierenden Foci die Pulmonalvenen ausmachte²² (Abbildung 3). Fußend auf dieser Beobachtung wurde die Technik der Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von Vorhofflimmern entwickelt.⁶⁴

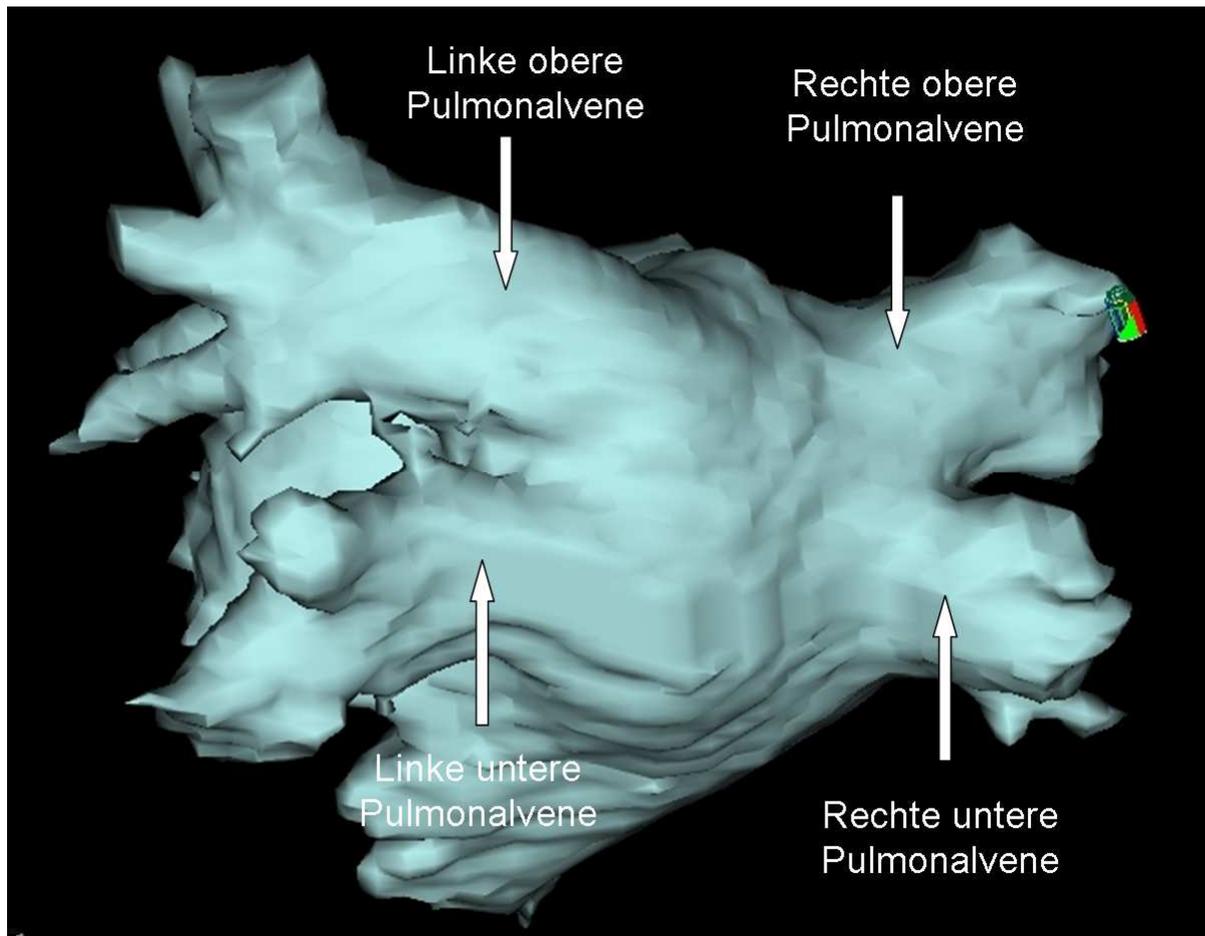


Abbildung 3: Eine CT-Rekonstruktion des linken Vorhofes und der Pulmonalvenen. Ansicht von posterior. Ektope Foci im Bereich der Pulmonalvenenostien (durch Pfeile gekennzeichnet) induzieren Vorhofflimmern.

Im Rahmen der Pulmonalvenenisolation wird mittels unterschiedlicher Energieformen versucht die elektrische Erregungsleitung aus den Pulmonalvenen zu unterbrechen. Von der anfänglich vermehrt durchgeführten segmentalen Pulmonalvenenisolation, die weiter an der Innenseite der Pulmonalvenen erfolgte und deren Ziel es war lediglich die einzelnen muskulären Verbindungsfasern aus den Pulmonalvenen zu abladieren, ging man zunehmend zu einer weiteren antral geführten zirkumferenziellen Ablation über (Abbildung 4).⁶⁵ Hierunter traten im Verlauf seltener ablationsassoziierte Pulmonalvenenstenosen als Komplikation auf und die Erfolgsraten waren besser.⁶⁵ Eine mögliche Erklärung ergibt sich daraus, dass insbesondere das Gebiet um die Pulmonalvenenostien aufgrund vermehrter anisotroper Erregungsleitung und Heterogenität der Repolarisation basierend auf abrupten Änderungen der

Gewebefaserorientierung zu vermehrter Entstehung von Micro- und Macroreentries beiträgt.^{66, 67} Durch die weite zirkumferenzielle

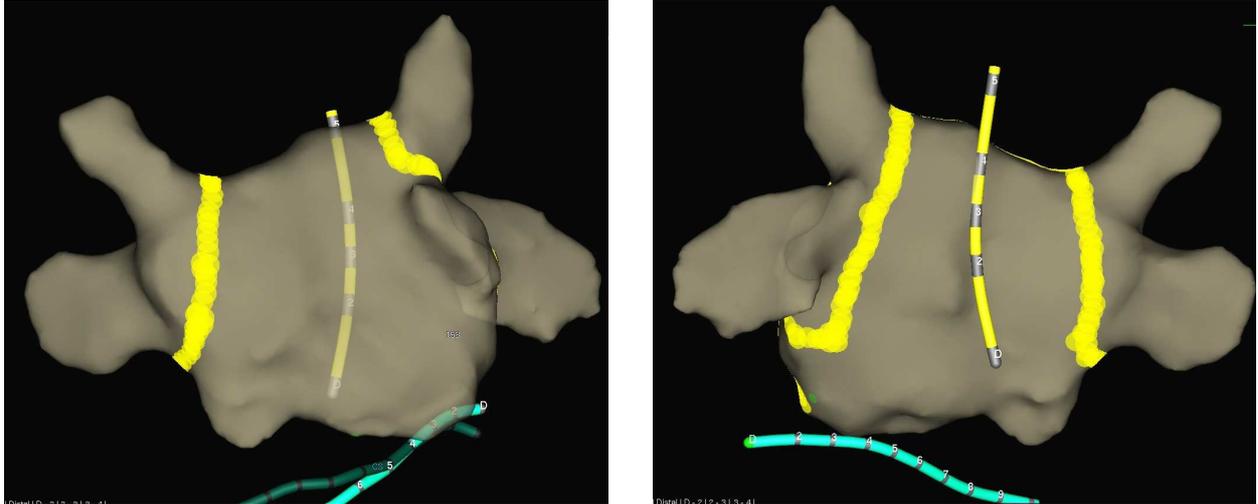


Abbildung 4: NavX-Rekonstruktion des linken Vorhofes. In gelb sind Ablationsläsionspunkte einer zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation eingezeichnet.

Pulmonalvenenisolation wird damit neben einer einfachen Triggerelimination eine zusätzliche Substratmodifikation im Bereich des Pulmonalvenenantrums durchgeführt². Endpunkt der Ablation ist das Erreichen eines bidirektionalen Erregungsleitungsblock aus und in die Pulmonalvenen. Ermittelt wird dieser mit speziellen mehrpoligen Pulmonalvenenmappingkathetern, die im Bereich der Pulmonalvenenostien eingebracht werden und dort lokale Erregungsleitung messen (Abbildung 5).⁶⁸ Mit diesem Katheter lassen sich atriale Farfield-Signale und lokale Pulmonalvenenpotenziale ableiten. Letztere sollen im Rahmen der Ablation eliminiert werden (Abbildung 6).²

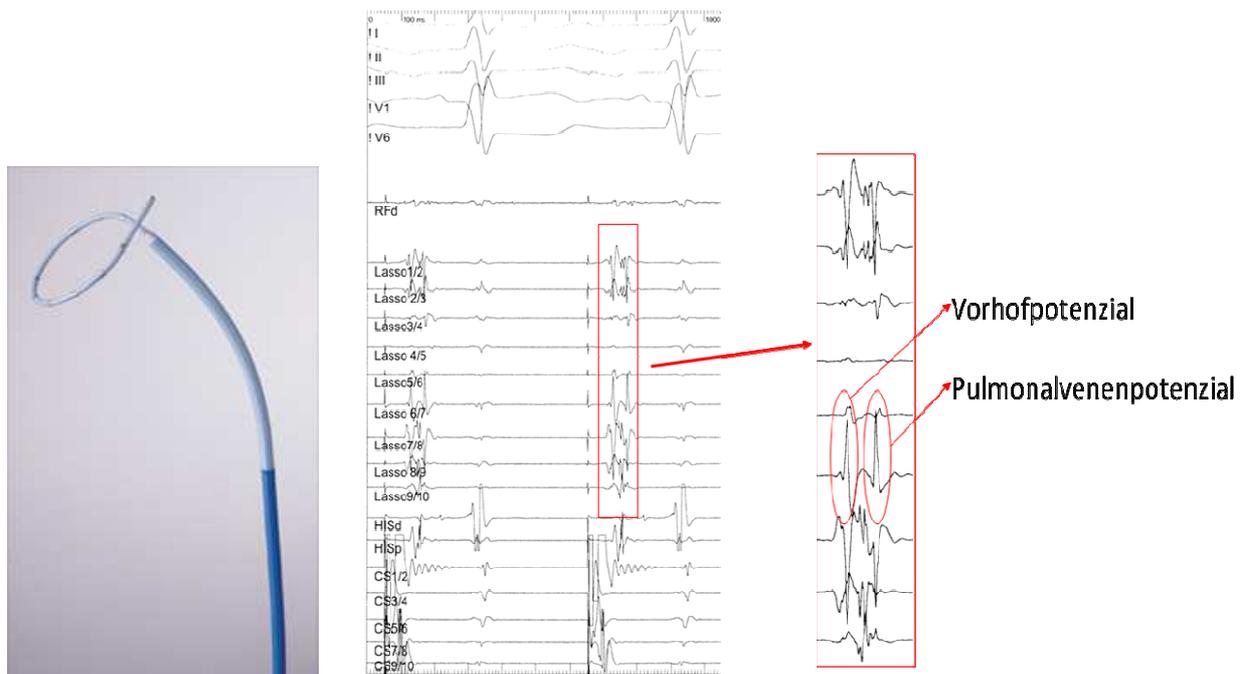


Abbildung 5 und 6: Links: Multipolarer Pulmonalvenen Mappingkatheter mit zehn eingearbeiteten Elektroden zur Messung und Stimulation. Rechts: Elektrische Signale auf einem zehnpoligen Pulmonalvenenmappingkatheter. Dieser ist in der linken oberen Pulmonalvene positioniert. Die bipolaren intrakardialen Signale zeigen 2 voneinander getrennte Potenziale, das Vorhofpotenzial und das Pulmonalvenenpotenzial. Unter Ablation verschwindet das Pulmonalvenenpotenzial, was eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen anzeigt.

1.6.2 Ablation linearer Läsionen

Insbesondere bei Patienten mit persistierendem und chronisch persistierendem Vorhofflimmern spielt neben arrhythmogenen Triggern aus den Pulmonalvenen auch das zunehmende strukturelle Substrat im Bereich des Vorhofmyokards pathophysiologisch eine entscheidende Rolle.⁶⁹ Klinisch lässt sich dies auch an der verminderten Effektivität der alleinigen Pulmonalvenenisolation in diesem Patientenkollektiv ermessen.⁷⁰ Im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe, wird bei Patienten mit Vorhofflimmern bereits seit Jahren die Maze-Operation durchgeführt.¹⁹ Diese wurde im Verlauf weiter abgewandelt.⁷¹ Grundlage der Maze-Operation ist aber weiterhin durch multiple lineare Inzisionen im Bereich der Vorhöfe nicht leitende atriale Strukturen zu verbinden und damit das Substrat möglicher Makroreentries zu unterbrechen. Basierend auf den kardiochirurgischen Erfahrungen wurde im Rahmen der Katheterablation das Konzept der linearen Ablationen entwickelt. Verschiedene lineare Läsionen wurden in diesem Zusammenhang beschrieben.⁷² Die derzeit am

häufigsten angewendeten linearen Läsionen sind die linksatriale Dachlinie⁷³, die die rechte und linke obere Pulmonalvene verbindet und die Linie zum Mitralklappenannulus.^{2, 74, 75} Für die Mitralklappenannuluslinie wurden zwei verschiedene Methoden beschrieben. Zum einen die häufiger angewendete und besser untersuchte posteriore Mitralthmuslinie, die die linke inferiore Pulmonalvene mit dem Mitralklappenannulus verbindet⁷⁴ und hinter dem linken Vorhofohr verläuft. Zum anderen die anteriore Mitralklappenannuluslinie, die die linke superiore Pulmonalvene mit dem Mitralklappenannulus verbindet und vor dem linken Vorhofohr gezogen wird.⁷⁵ Beide Linien verlaufen in unmittelbarer Nähe zum linken Vorhofohr.

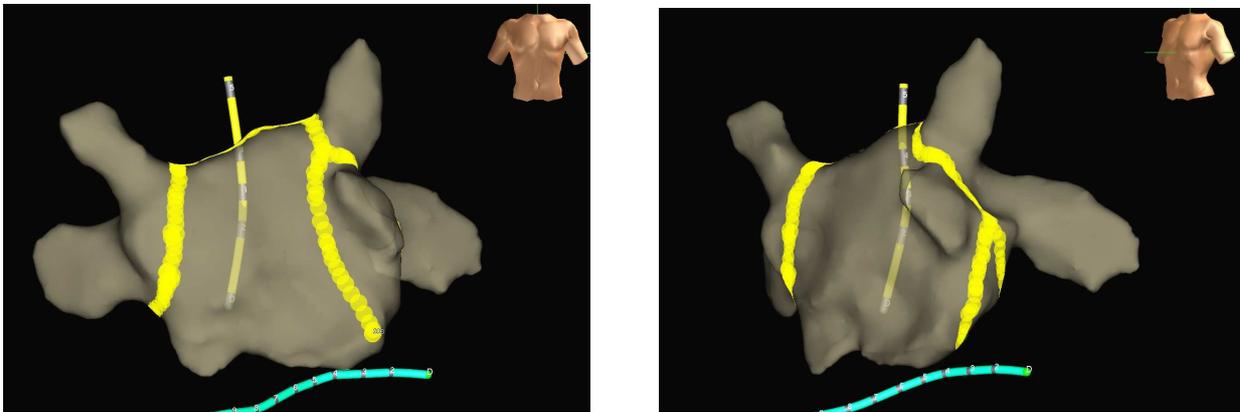


Abbildung 7a,b: Dreidimensionale Rekonstruktion des linken Vorhofs, des linken Vorhofohres und der Pulmonalvenen mit dem NavX-Mapping System (St. Jude Medical). Abbildung 7a zeigt eine Ansicht von septal, bei der Verlauf der anterioren Mitralklappenannuluslinie zu sehen ist. In Abbildung 7b ist in gelb der Verlauf der posterioren Mitralthmuslinie dargestellt. Beide Linien verlaufen in unmittelbarer Nähe zum linken Vorhofohr.

Im Rahmen randomisierter prospektiver Studien führte die Ablation linearer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern zu einer höheren Rezidivfreiheit.^{75, 76} Voraussetzung für eine längerfristige Rezidivfreiheit ist jedoch das Erreichen einer kompletten Leitungsblockierung entlang der gesamten ablatierten Linien.⁷⁶ Inkomplette Linien führen zu Zonen verlangsamer Erregungsleitung und stellen damit ein Substrat für im Verlauf auftretende regelmäßige atriale Reentrytachykardien dar (Abbildung 8).⁷⁷

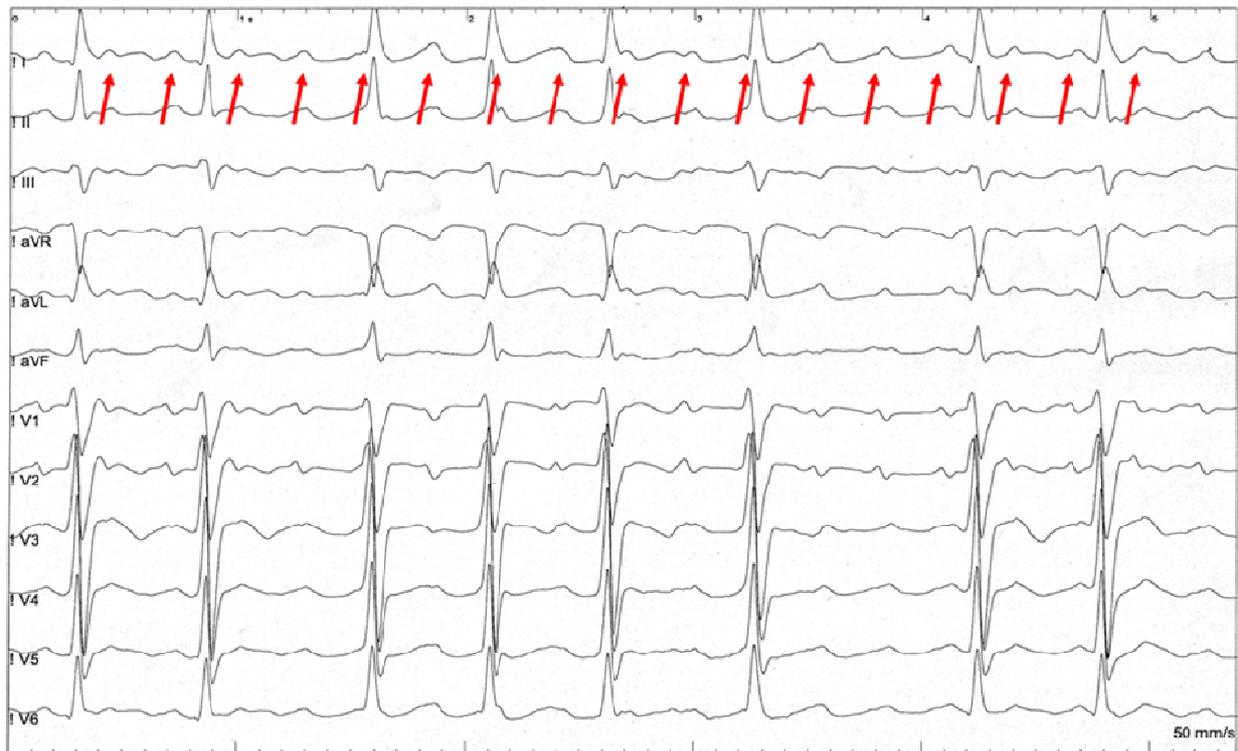


Abbildung 8: 12-Kanal-EKG eines Patienten mit rezidivierenden Tachykardien nach vorangegangener Katheterablation von Vorhofflimmern. Es zeigt sich eine regelmäßige atriale Tachykardie mit variabler Überleitung. Ein endokardiales Mapping der Tachykardie zeigte später einen Makroreentry um den Mitralklappenannulus.

1.6.3 Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen

Während des endokardialen Mappings unter Vorhofflimmern findet man bei den meisten Patienten Gebiete mit sogenannten komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAEs). Diese zeichnen sich durch einen hohen Fraktionierungsgrad, niedrige Amplituden und sehr kurze Zykluslängen aus (Abbildung 9).⁷⁸ Letztlich ist bislang nicht endgültig geklärt, welches strukturelle oder funktionelle Substrat Grundlage dieser Potenziale darstellt. Diskutiert werden lokalisierte Rotorerregungen und sogenannte Driver, die durch hochfrequente Erregung zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beitragen.⁷⁹ Zudem scheinen atriale Fibrose⁸⁰ und die nicht uniforme Muskelfaseranordnung einen Einfluss auf das Auftreten dieser Signale zu haben.⁷⁹ Die Arbeitsgruppe um Nademanee beschrieb als erste CFAE Signale als mögliches Ablationsziel bei Patienten mit Vorhofflimmern.⁷⁸ Zur Ablation der genannten Signale wird zumeist im Rahmen einer elektroanatomischen Rekonstruktion des linken Vorhofes ein CFAE-Map erstellt (Abbildung 10). In diesem werden die fraktionierten Signale farblich nach Zykluslängen aufgetragen. Ablationsziele sind zumeist Signale mit

Zykluslängen unter 120ms. Endpunkt der Ablation ist entweder die Ablation aller CFAE-Signale oder die Konversion von Vorhofflimmern in eine regelmäßige atriale Tachykardie oder Sinusrhythmus.² Obwohl die Ergebnisse zur CFAE-Ablation zum Teil widersprüchlich sind, wird diese insbesondere bei Patienten mit persistierendem und chronisch persistierendem Vorhofflimmern häufig angewandt.² Hohe Erfolgsraten wurden in diesem Zusammenhang unter Anwendung der sogenannten „step-wise“ Methode verzeichnet.⁸¹ Diese beschreibt eine sequenzielle Eskalation der Ablationsorte beginnend mit der Pulmonalvenenisolation und Isolation weiterer thorakaler Venen, Anschließend CFAE-Ablation und zuletzt zusätzlichen Ablation linearer Läsionen.



Abbildung 9: Oberflächen- und intrakardiale EKG-Signale eines Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern. Während die Signale auf dem Koronarsinuskatheter (CS) relativ regularisiert sind, zeigen die Signale auf Lassokatheter eine ausgeprägte niedrigamplitudige Fraktionierung, sogenannte komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE).

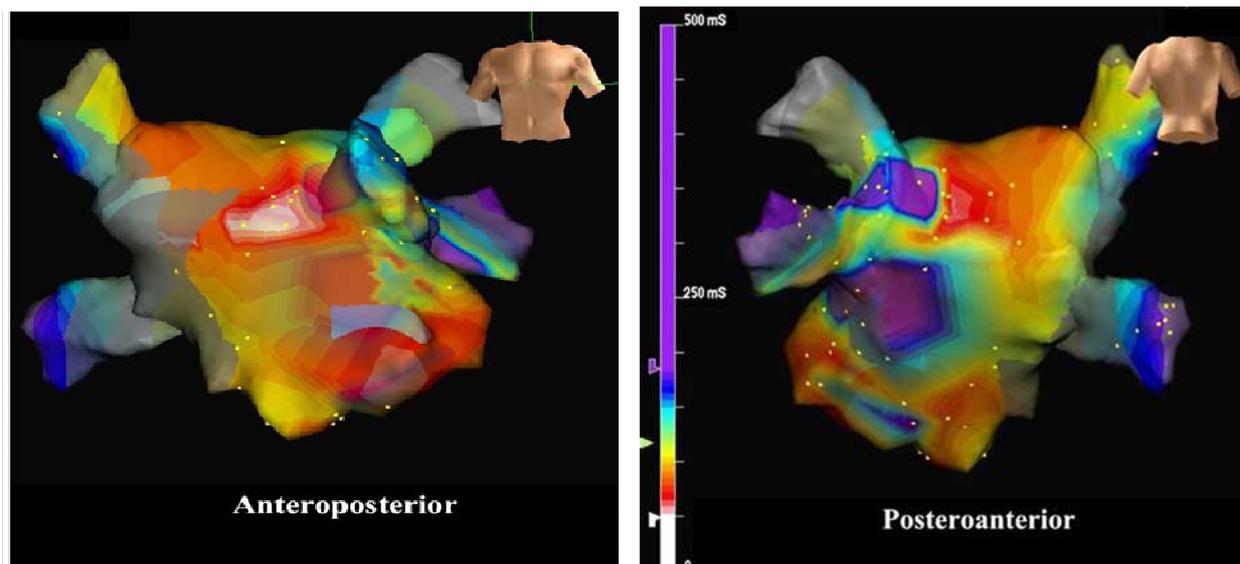


Abbildung 10: Dreidimensionales Map des linken Atriums mit farblicher Aufschlüsselung der CFAE-Signalfrequenzen. Die schnellsten Signalfrequenzen sind in weiß und rot dargestellt.

1.6.4 Energieformen der Katheterablation von Vorhofflimmern

Ziel der Katheterablation ist es letztlich an vordefinierten Ablationszielen möglichst transmurale Läsionen zu schaffen, die eine Blockierung der elektrischen Leitung in diesem Gebiet zur Folge haben. Die im Rahmen der Ablation von Vorhofflimmern am meisten angewendete Energieform ist Radiofrequenzenergie, bei der es am Übergang zum Myokard durch elektrischen Widerstand zur Wärmebildung kommt. Dies wiederum führt zur Koagulation in der betreffenden Region.⁸² Bei der Ablation von Vorhofflimmern werden zumeist Katheter mit einer zusätzlichen externen Spülung verwendet. Dadurch wird die zum einen eine bessere Leistungsabgabe des Katheters bewirkt, zum anderen lässt sich die Thrombus und Kohleformation, die ein Risiko für embolische Komplikationen darstellt vermeiden.⁸³ Neben der Radiofrequenzenergie ist die zweite häufig angewandte Energieform die Kryoablation.⁸⁴

Hierbei wird in einen ballonförmigen Katheter, der im ostialen Bereich der einzelnen Pulmonalvenen positioniert wird flüssiger Stickstoff eingebracht, der durch Einfrieren des angrenzenden Gewebes eine Nekrose und Ablationsläsion erzeugt.⁸⁵

1.7 Komplikationen der Katheterablation und Präventionsstrategien

Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt insgesamt eine der komplexesten elektrophysiologischen Interventionen dar.² In größeren multizentrischen Ablationsregistern lag die Rate schwerer Komplikationen bei 4,5% der Eingriffe.⁵⁸ Die

Rate an Todesfällen in Zusammenhang mit der Katheterablation von Vorhofflimmern ist insgesamt gering. In einer großen weltweiten multizentrischen Untersuchung bei an 32569 Patienten, die sich 45115 Ablationseingriffen unterzogen, traten 32 (0,1%) Todesfälle auf.⁸⁶ Die meisten davon wurden durch Perikardtamponaden, Schlaganfälle und atrioösophageale Fisteln hervorgerufen.

Neben diesen schwerwiegenden Komplikationen ist insbesondere aufgrund der Tiefenwirkung der angewandten Energieformen eine Verletzung von Strukturen, die in unmittelbarer anatomischer Beziehung zum linken Atrium stehen, möglich.

1.7.2 Pulmonalvenenstenosen

Pulmonalvenenstenosen stellen insgesamt eine bereits seit mehreren Jahren bekannte Komplikation der Pulmonalvenenisolation dar.⁸⁷ Bislang sind die genauen Pathomechanismen die zur Entstehung derselben führen noch nicht gänzlich geklärt.² Anhand von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass es nach ausgeprägter Ablation in den Pulmonalvenen zu einer Gefäßerverletzung, die sich durch Intimaproliferation, Ersatz des nekrotischen Myokardgewebes durch Kollagenfasern und Proliferation der elastischen Lamina auszeichnet, kommt.⁸⁸ Insbesondere in den anfänglichen Jahren der Pulmonalvenenisolation trat diese Komplikation gehäuft auf. Vermutet wird ein Zusammenhang mit der anfänglich vermehrt durchgeführten Ablation in den Venen und Nahe dem Ostium derselben. Im weiteren Verlauf wurden Ablationslinien vermehrt in einem weiteren Radius um die Pulmonalvenenostien gezogen. Mit dieser Strategie treten Pulmonalvenenstenosen heute deutlich seltener auf. Die Häufigkeit wurde im Rahmen des weltweiten Capato-Registers mit 1,3% angegeben.⁵⁸ Von diesen musste etwa ein Viertel interventionell mittels Angioplastie oder Stentimplantation behandelt werden.

1.7.3 Ösophagusverletzungen

Eine seltene, jedoch aufgrund ihres häufig fatalen Verlaufes, gefürchtete Komplikation stellen Ösophagusverletzungen dar. Diese beinhalten Ulcerationen, Perorationen und atrio-ösophageale Fistelbildung.² Hintergrund dieser Komplikation ist die direkte anatomische Beziehung des Ösophagus zur Hinterwand des linken Vorhofes.⁸⁹ Diese ist letztlich variabel und kann einseitig die Pulmonalvenenostien tangieren, in weiterer Entfernung liegen oder alle Ostien betreffen.⁸⁹ Durch thermische Läsionen, Reflux von Magensäure und zusätzliche Infektionen kommt es im schlimmsten Fall zur Bildung

atrio-ösophagealer Fisteln. Diese sind insgesamt selten (0,1-0,25%) verlaufen jedoch aufgrund ihrer Assoziation mit dem Auftreten von Luftembolien, Mediastinitis, Schlaganfällen und Sepsis in mehr als 80% der Fälle fatal.² Kleinere Ulzerationen des Ösophagus zeigen sich deutlich häufiger (15-20%)² und sind in erster Linie mit der direkten räumlichen Distanz zum Ösophagus assoziiert, nicht mit der gewählten Ablationsleistung.⁹⁰ Unterschiedliche Strategien, die zur Vermeidung von Fistelbildungen entwickelt wurden, beinhalten direkte und indirekte Visualisierung des Ösophagus, endoluminale Temperaturmessungen und prophylaktische Protonenpumpenhemmung.^{2, 91, 92} Die bisherigen Fallberichte zeichnen sich zumeist durch ein spätes Auftreten, 2-4 Wochen postinterventionell, häufig assoziiert mit Fieber, Entzündungszeichen und neurologischen Symptomen aus. Bei einzelnen Patienten konnte durch eine schnelle chirurgische Intervention oder endoluminales Ösophagusstenting eine Restitution as integrum erreicht werden.² Insgesamt ist das rechtzeitige Erkennen und die Therapie dieser Komplikation jedoch sehr schwierig und eine effektive Prophylaxe ösophagealer Verletzungen damit umso wichtiger.

1.7.4 Verletzungen vagaler Nerveninnervation

Entlang des anterioren Ösophagus verlaufen Fasern des Vagusnerves, die in diesem Gebiet Plexus bilden, die an der Intervention der Magenkontraktion und –entleerung durch Pylorusrelaxation beteiligt sind.⁹³ Ebenso wie der Ösophagus selbst können vagale Fasern, insbesondere im Bereich der Hinterwand des linken Atriums im Rahmen der Katheterablation durch thermische Läsionen verletzt werden. Verletzungen derselben äußern sich häufig in Form eines akuten Pylorusspasmus und einer Magenhypomotilität, teilweise auch durch persistierende Sinustachykardien.^{94, 95} Da insgesamt zu diesem Thema nur kleinere Untersuchungsserien und Fallberichte vorliegen, ist die genaue Anzahl betroffener Patienten aufgrund eines möglichen Underreportings bislang nicht klar. Sie wird jedoch auf bis zu 1% der Patienten geschätzt.^{94, 95} Die Behandlung von derartigen gastrointestinalen Motilitätsstörungen reicht von Verlaufskontrollen, über die Gabe prokinetisch wirkender Substanzen und Botulinuminjektionen bis hin zu chirurgischen Interventionen und Magenstimulation.^{95, 96} Ähnlich wie die Ösophagusverletzung selbst, lassen sich Magenmotilitätsstörungen nur schwer vorhersehen. Weitestgehende Vermeidung einer exzessiven Ablation im Bereich der linksatrialen Hinterwand und Darstellungen des Ösophagusverlaufes sind für zur Verhinderung späterer Vagusnervenverletzungen essenziell.²

1.7.5 Schlaganfälle und Embolien

Embolische Komplikationen, die peri- und postinterventionell auftreten, stellen eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar. Diese werden in der Regel durch Thromboembolien oder durch Luftembolien hervorgerufen und manifestieren sich in Form von ischämischen Insulten, Myokardinfarkten und peripheren vaskulären Gefäßverschlüssen und –ischämien. Die Inzidenz variiert je nach Studie zwischen 0% und 7%.² Neben manifesten embolischen Komplikationen lassen sich asymptomatische mikorembolische Ereignisse bei einer weitaus höheren Anzahl der Patienten nachweisen. Eine kürzlich publizierte kraniale MRT-Studie zeigte embolische Hirnläsionen bei 14% der untersuchten Patienten.⁹⁷ Wobei eine Verlaufsuntersuchung in einem anderen Studienkollektiv zeigte, dass 94 solcher Läsionen sich im Verlauf wieder auflösen.² Thrombosen wirken Fremdmaterialien wie Katheter und Katheterschleusen, außerdem überhitzte Ablationselektroden. Zudem können bereits vorbestehende Thromben im Rahmen der Kathetermanipulation von der Wand gelöst werden. Zur Vermeidung embolischer Ereignisse im Zusammenhang mit Katheterablation sollten unterschiedliche Vorkehrungen getroffen werden: eine effektive Antikoagulation vor, während und nach der Ablationsprozedur, der Ausschluss bereits bestehender linksatrialer Thromben vor der Prozedur, die kontinuierliche Spülung der linksatrial positionierten Schleusen und Katheter, die Wahl einer sicheren Ablationsleistung und –energie und der bedachte Umgang beim Spülen der Katheterlumen, um Luftinjektionen zu vermeiden.²

1.7.6 Vaskuläre Komplikationen im Bereich der Leistenpunktion

Insgesamt sind vaskuläre Komplikationen im Bereich der Leistenpunktionsstellen die häufigsten prozedurbezogenen Komplikationen. Insbesondere Hämatome, Aneurysmata und atrio-venöse Fisteln treten auf. Häufigkeitsangaben variieren. Hämatome unterschiedlichen Schweregrades wurden bei bis zu 13% der Patienten festgestellt.² Pseudoaneurysmata der Arteria femoralis wurden im Rahmen des weltweiten Ablationsregisters mit 0,93% und atrerio-venöse Fisteln mit 0,54% angegeben. Mehrere Faktoren beeinflussen das Auftreten dieser Komplikation.⁵⁸ Dazu gehört die individuelle Untersuchererfahrung, das jeweilige periprozedurale Antikoagulationsregime und die Anzahl und Dicke der verwendeten Zugangsschleusen.

1.7.7 Perikardtampnaden

Perikardtampnaden stellen eine potenziell lebensbedrohliche akute intraprozedurale Komplikation dar. Sie treten insbesondere im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern gehäuft auf. Mehrere Ursachen scheinen hierfür eine Rolle zu spielen. Zum einen stellt die Notwendigkeit einer doppelten transseptalen Punktion einen Risikofaktor dar. Zudem spielen die Prozedurdauer, die notwendige aufwendige Manipulation aufgrund der langen Ablationsläsionen, die periprozedurale Antikoagulation und die Ablationsenergieeinstellungen eine bedeutende Rolle.² Prozentuale Häufigkeitsangaben variieren zwischen 1% und 6%.^{58, 98} Vor allem lineare Ablationen im Bereich des linksatrialen Daches und des Mitralisthmus, wie auch epikardiale Ablationen im distalen Koronarsinus scheinen gehäuft mit dieser Komplikation assoziiert zu sein.⁹⁸ Zudem erhöhen eine hohe angestrebte Ablationsenergie und das damit teilweise verbundene Überhitzen der Ablationselektrode das Risiko. Dieser wiederum führt bei vielen Patienten zum Auftreten von sogenannten Steem-pops. Diese traten in bis zu 8 von 10 Fällen bei intraprozeduralen Perikardtampnaden auf.⁹⁹ Neben intraprozedural auftretenden Perikardtampnaden wurden zuletzt auch vermehrt verzögert auftretende Tamponaden, welche innerhalb der ersten Stunden bis Tage nach der Ablation klinisch manifest wurden, berichtet.¹⁰⁰ Aufgrund der häufig relativ akut verlaufenden und potenziell lebensbedrohlichen Situation sind ein rechtzeitiges Erkennen und eine schnelle zielgerichtete Therapie essenziell. Akut auftretende Perikardtampnaden sind mit 25%igem Anteil die häufigste Ursache für periprozedural auftretende fatale Verläufe.⁸⁶ In der Regel stellt eine kontinuierlich progrediente, teilweise auch relativ plötzlich auftretende Hypotension das erste klinische Zeichen dar.² Daher sollte bei jeder unklaren anhaltenden intraprozeduralen Hypotension eine echokardiographische Kontrolle erfolgen. In der Regel kann die Mehrzahl der Perikardtampnaden durch sofortige Perikardpunktion und –drainage bei begleitender Antagonisierung der Antikoagulation unkompliziert beherrscht werden.^{98, 99} Falls dies nicht gelingt ist eine kardiochirurgische Intervention notwendig.

1.8 Phrenikusläsionen und deren Prävention

Katheterablationen kardialer Arrhythmien wurde in unterschiedlichen anatomischen Regionen mit dem Auftreten von Phrenikusnervenläsionen assoziiert.

Verletzungen des rechtsseitigen Phrenikusnerves traten früher vor allem im Zusammenhang mit Ablationen im Bereich des posterioren rechten Atriums auf.¹⁰¹ Im rechten Atrium spielt insbesondere bei Ablationen von atrialen Tachykardien nahe der Christa terminalis und der Vena cava superior die räumliche Nähe zum rechtsseitigen Phrenikusnerv eine wichtige Rolle.¹⁰² In den letzten Jahren kam es vor allem während der Katheterablation von Vorhofflimmern zu Verletzungen des rechtsseitigen Phrenikusnerves. Diese traten insbesondere bei Ablationen nahen den rechten Pulmonalvenen auf.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Vor allem im Rahmen der Kryoballon-geführten rechtsseitigen Pulmonalvenenisolation stellen dadurch verursachte Phrenikusläsionen ein klinisches Problem dar¹⁰⁷. In diesem Zusammenhang treten eine Phrenikusverletzungen in bis zu 7,5% der Fälle auf.¹⁰⁸ Die Rate an berichteten rechtsseitigen Phrenikusnervenverletzungen nach Katheterablation mittels Radifrequenzenergie ist mit ca. 0,4% deutlich geringer.^{103, 105}

Linksseitige Phrenikusnervenläsionen fanden im Rahmen der Katheterablation linksgelegener akzessorischer Leitungsbahnen erstmalig Erwähnung.¹⁰⁹ Zudem können diese bei epikardialen Katheterablationen linksventrikulärer Tachykardien auftreten.¹¹⁰

Darüber hinaus wurde zuletzt linksseitige Phrenikusnervenläsionen vor allem auch bei Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen beobachtet.¹⁰³

Auch in diesem Zusammenhang kann es aufgrund der Tiefenwirkung der verwendeten Ablationsenergie und der direkten anatomischen Nachbarschaft des linken Phrenikusnerves zu Gebieten, die möglich Ablationsziele darstellen zu Verletzungen kommen kommen.¹¹¹

Verletzungen des Phrenikusnerves können von gering ausgeprägten Zwerchfellbewegungsstörungen bis zu vollständigen Zwerchfellparesen führen. Die Symptomatik der betroffenen Patienten ist sehr variabel und kann von asymptomatischen Zufallsbefunden bis zur notwendigen maschinellen Beatmung reichen.¹⁰³ Häufig sind vor allem Beschwerden wie Dyspnoe in Ruhe oder unter Belastung, Reizhusten, Schluckauf und Thoraxschmerzen.^{103, 105} Sekundär können aufgrund der resultierenden Zwerchfellparese Pleuraergüsse, pulmonale Infektionen und Atelektasen auftreten. Aufgrund der teilweise auch asymptomatischen Verläufe und den fehlenden großen prospektiven Untersuchungen zu dieser Komplikation wird die Zahl der betroffenen Patienten eventuell unterschätzt.

Die Diagnose erfolgt mittels Röntgendurchleuchtung des Zwerchfells oder alternativ einer Röntgenthoraxaufnahme in In- und Expiration. Hierbei zeigt sich der charakteristische einseitige Zwerchfellhochstand (Abbildung 11).

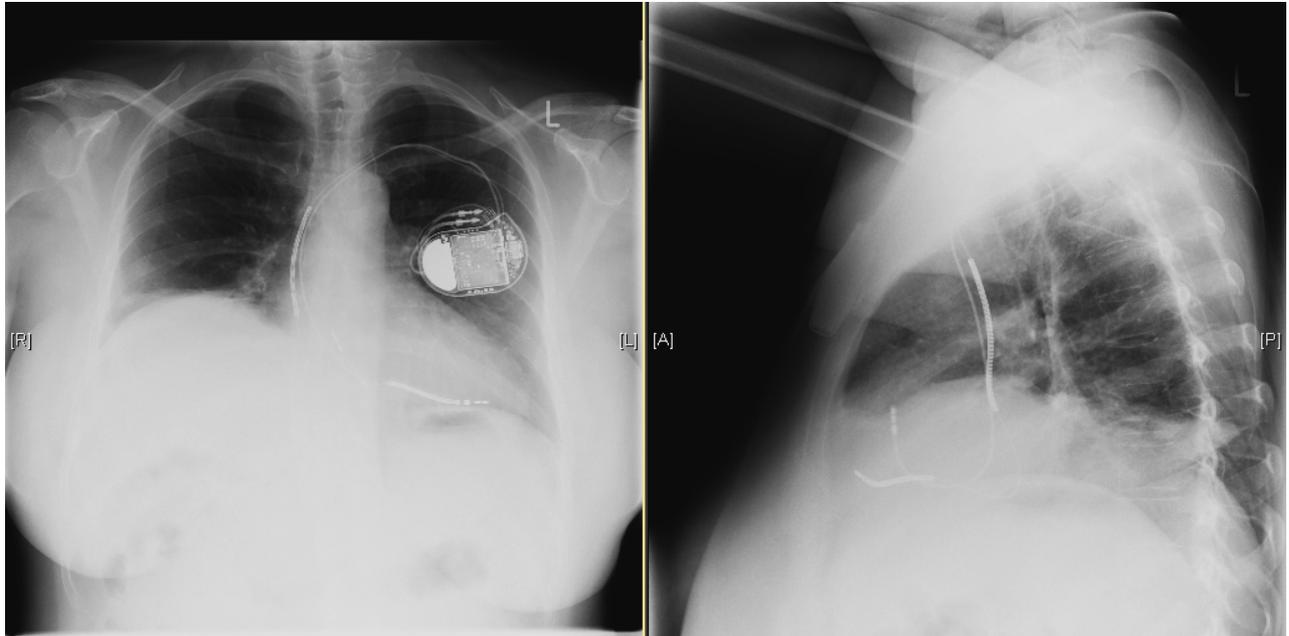


Abbildung 11: Röntgen Thorax in antero-posteriorer und seitlicher Projektion einer Patientin mit einer rechtsseitigen Zwerchfellparese nach Pulmonalvenenisolation. Rechtsseitig zeigt sich ein deutlicher Zwerchfellhochstand.

Der Verlauf der Phrenikusnervenläsion ist variabel und reicht von einer bereits nach wenigen Minuten intraprozedural stattfindender Erholung der Zwerchfellbewegung über eine späte Erholung, die bis zu 12 Monaten nach der Katheterablation auftreten kann, bis hin zu permanenten Zwerchfellparesen.^{103, 105} Nach den bisherigen Erfahrungen weisen Paresen, die bereits unter Ablation auffallen und zu einem sofortigen Aussetzen der Energieabgabe in der betroffenen Region führen die besten Heilungsraten auf.^{103, 105}

Bislang existiert keine Therapie, die zu einer Heilungsbeschleunigung der verursachten Läsionen führt.² In Einzelfällen wurden Patienten mit bleibenden Zwerchfellparesen anderer Genese mittels Nervenrekonstruktionen und Diaphragmaplikatur erfolgreich therapiert.^{112, 113}

Aufgrund der langwierigen Verläufe der zum Teil ausgeprägten Symptomatik und der schwierigen Therapierbarkeit dieser Komplikation muss der primären Vermeidung ein umso höherer Stellenwert eingeräumt werden. Unterschiedliche Strategien wurden

hierzu entwickelt. Bislang wurden diese vorrangig für die den rechtsseitigen Phrenikusnerv beschreiben. Diese beinhalten zum einen ein Mapping inklusive einer elektroanatomischen Rekonstruktion des Phrenikusnervenverlaufes zum anderen ein Monitoring der Funktion des Phrenikusnerves mittels Pacemapping unter Ablation. Letztere Strategie wird vor allem bei Patienten, die sich einer Kryoablation unterziehen angewandt.^{2, 114} Zum linksseitigen Phrenikusnervenmapping liegt eine kleine Fallstudie an 10 Patienten vor, bei denen der ventrikelnah gelegene Teil im Rahmen einer epikardialen Ablation von Kammertachykardien untersucht wurde.¹¹⁰ Zum atrialen Anteil des linksseitigen Phrenikusnerves liegen bislang keine Daten zu einer möglichen Mapbarkeit vor, obwohl in anatomischen Studien die enge räumliche Beziehung zwischen linkem Vorhofohr und linkem Phrenikusnerv dargestellt wurde.¹¹⁵

2. Fragestellung

Vorhofflimmern ist eine häufige, die Prognose der Patienten beeinflussende und zum Teil mit ausgeprägten Symptomen assoziierte Herzrhythmusstörung. Neben der medikamentösen Therapie stellt die Katheterablation heutzutage einen Grundpfeiler der Behandlungsoptionen betroffener Patienten dar. Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist ein komplexer Eingriff, der bei insgesamt guten Erfolgsraten auch das Risiko von möglichen Verletzungen und Komplikationen birgt.² Insbesondere Strukturen, die sich in direkter anatomischer Nachbarschaft zum linken Vorhof befinden, können durch die Katheterablation beeinflusst werden. Neben Ösophagusverletzungen, Verletzungen vagaler Nervenfasern und Perikardtamponaden finden sich Phrenikusnervenläsionen als mögliche Komplikation.

Phrenikusnervenpareesen stellen trotz des insgesamt seltenen Auftretens aufgrund der mangelnden Therapiemöglichkeit und der teilweise schweren Symptomatik der betroffenen Patienten ein klinisches Problem dar. Sie betreffen häufiger den rechtsseitigen Phrenikusnerv und treten hier insbesondere im Rahmen der Ablation im Bereich der rechten oberen Pulmonalvene auf.¹⁰³ Verletzungen des linksseitigen Phrenikusnerves wurden jedoch ebenfalls beschrieben. Diese traten unter Ablation linksseitiger akzessorischer Leitungsbahnen, im Rahmen der epikardialen Ablation von Kammertachykardien und bei der Katheterablation von Vorhofflimmern auf.¹⁰³ Anatomische Studien stellten die teilweise sehr kurze Distanz von nur wenigen Millimetern des linksseitigen Phrenikusnervenverlaufes zum linken Vorhof dar.¹¹⁵ Die kurze Distanz erhöht aufgrund der Tiefenwirkung der eingesetzten Ablationsenergie das Risiko für Verletzungen des Phrenikusnerves in diesem Gebiet. Spontanerholungen zeigen sich im Verlauf insbesondere bei Patienten, bei denen bereits während der Ablationsprozedur die Phrenikusparese registriert wurde. Umso wichtiger wäre daher bereits intraprozedural den Verlauf des Phrenikusnerves zu kennen. Aufgrund der beim einzelnen Patienten sehr unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse ist ein Mapping des individuellen Phrenikusnervenverlaufes vor der Ablation sinnvoll.

Vorbestehende Studien untersuchten in diesem Zusammenhang bereits die Möglichkeit einer Rekonstruktion des rechtsseitigen Phrenikusnervenverlaufes bei Vorhofflimmerablationen¹¹⁴, sowie des linksseitigen Phrenikusnervenverlaufes bei epikardialen Katheterablationen von Kammertachykardien. Zu Mapping und

Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnervenverlaufes entlang des linken Atriums existieren bislang keine Studien. Anatomische Studien konnten die direkte Beziehung des linken Phrenikusnerves zum linken Vorhofohr darstellen. Insgesamt steigt bei Vorhofflimmern mit der Ausweitung der Indikation und den zunehmenden Erfolgsraten der Bedarf an aufwendigeren Katheterablationen, die neben der einfachen Pulmonalvenenisolation zusätzliche Ablationen in der Nähe des linken Vorhofohres notwendig machen können. Dies ist insbesondere für die Katheterablation von persistierendem und chronisch persistierendem Vorhofflimmern wichtig. Die Therapie dieser Formen von Vorhofflimmern beinhaltet zusätzliche lineare Ablationsläsionen, die Ablation von CFAEs und fokale Ablationen auslösender Foci. All diese Ablationsstrategien involvieren häufig Gebiete am linken Vorhofohr und können damit potenziell zu Verletzungen des linken Phrenikusnerves führen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es ein Mapping und eine dreidimensionale Rekonstruktion des individuellen linksseitigen Phrenikusnervenverlaufes entlang des linken Atriums bei Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterziehen, durchzuführen.

Es soll geklärt werden,

- inwieweit das Mapping des Phrenikusnerves in diesem Bereich machbar ist.
- wie häufig die jeweiligen Gebiete in direkter Nachbarschaft zum Phrenikusnerv stehen.
- welcher zusätzliche Zeitaufwand für die Durchführung notwendig ist.
- in welchen anatomischen Gebieten der Phrenikusnerv nahe an endokardiale Strukturen des linken Vorhofes kommt.
- in welchen anatomischen Gebieten der Phrenikusnerv nahe an den Koronarvenensinus kommt.
- wie häufig aufgrund eines nachweisbaren Phrenikusnervencaptures der geplante Ablationsort geändert werden muss.

Es soll in der anschließenden Diskussion erörtert werden, Inwieweit sich die intraprozeduralen Ergebnisse sich mit denen anatomischer Studien decken, welchen

zusätzlichen Vorteil ein linksseitiges Phrenikusnervenmapping bietet und welche klinischen Konsequenzen sich daraus ergeben.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, nicht interventionelle, single-center Studie zur Evaluation der Durchführbarkeit von Mapping und Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnervenverlaufs bei Patienten, die sich einer linksatrialen Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen. Im Zeitraum von April bis August 2012 wurden 22 Patienten in der Kardiologie der Charité, Campus Virchow Klinikum in die Studie eingeschlossen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die älter als 18 Jahre, einwilligungsfähig und nicht schwanger waren konnten an dieser Studie teilnehmen. Grundvoraussetzung war eine geplante linksatriale Katheterablation von Vorhofflimmern oder Vorhofflimmern assoziierten atrialen Tachykardien. Ausgeschlossen wurden Patienten die keine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gaben.

3.3 Endpunkte

Endpunkte der Studie waren:

- nachweisbares Capture des linken Phrenikusnerves durch High Output Stimulation
- die Machbarkeit eines linksatrialen Phrenikusmappings
- darauf basierend die Vermeidung einer Radiofrequenzenergieabgabe in Gebieten mit nachweisbarem Phrenikuscapture
- die Verhinderung einer Phrenikusnervenläsion

3.4 Datenschutz, Patienteninformation und ethische Aspekte

Die Studie wurde nach den aktuell geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen durchgeführt. Personenbezogene Daten wurden pseudonymisiert mittels Nummerncode vom Studienpersonal ausgewertet. Nur Patienten mit vorliegender freiwillig gegebener mündlicher und schriftlicher Einwilligungserklärung wurden nach vorangehender entsprechender Aufklärung eingeschlossen. Die Ethikkommission der Charité,

Universitätmedizin Berlin, erteilte für die Durchführung dieser Studie ein positives Votum.

3.5 Erhebung der allgemeinen Patientencharakteristika

Von jedem Patienten wurden allgemeine Daten zur Dauer der Vorhofflimmerepisoden, Vorablationen, Beschwerdesymptomatik, kardialen Grunderkrankung, klinischen Präsentation, echokardiographischen Parametern und Begleitmedikation erfasst.

3.6 Patientenvorbereitung

Alle Patienten wurden am Tag vor der geplanten Katheterablation mittels transösophagealer Echokardiographie zum Ausschluss linksatrialer Thromben untersucht. Antiarrhythmische wirksame Medikamente außer Amiodaron wurden mindestens 5 Halbwertszeiten vor der Prozedur pausiert.

3.7 Sedierung, Katheterpositionierung und elektroanatomisches Mapping

Die Prozeduren erfolgten unter Spontanatmungsnarkose durch Midazolamgabe und kontinuierliche Propofolinfusion. Zur Analgesie wurde bei Bedarf zusätzlich Piritramid verabreicht. Zu Beginn wurde ein steuerbarer zehnpoliger Mappingkatheter (Inquiry, St Jude Medical, Connecticut, USA) im Bereich des Koronarvenensinus positioniert. Nach der anschließenden doppelten transseptalen Punktion, die unter Anwendung der Standard-Brokenbrough-Nadel-Technik erfolgte, wurden 2 lange Schleusen, eine steuerbare (Agilis, St Jude Medical, Connecticut, USA) und eine nicht steuerbare (SL0, St Jude Medical, Connecticut, USA) im linken Vorhof platziert. Beide Schleusen wurden kontinuierlich, nachdem die linksatriale Katheterisierung erfolgt war, zur Vermeidung von Thrombenbildung mit physiologischer NaCl-Lösung gespült. Ein zehnpoliger zirkulärer Pulmonalvenenmappingkatheter (Inquiry Optima, St Jude Medical, Connecticut, USA) wurde daraufhin durch die nicht steuerbare Schleuse eingebracht und ein Mapping- und Ablationskatheter mit einer gekühlten 4mm Spitze (CoolPath Duo, IBI/St. St Jude Medical, Connecticut, USA) durch die steuerbare Schleuse. Die gesamte linksatriale Mapping und Ablationsprozedur fand unter kontinuierlicher Herparingabe mit einer anvisierten aktivierten Koagulationszeit von 300 bis 400 Sekunden statt. Die dreidimensionale elektroanatomische Rekonstruktion des linken Atriums und der Pulmonalvenen erfolgte mit Hilfe eines elektroanatomischen Mappingsystems (NavX[®], St Jude Medical, Connecticut, USA). Die anatomische

Punkteakquirierung des linken Atriums und der Pulmonalvenen wurde mit dem Pulmonalvenenmappingkatheter durchgeführt. Eine zusätzliche Rekonstruktion des Koronarvenensinus wurde mit dem Mappingkatheter bewerkstelligt.

3.8 Pacemappingtechnik und Rekonstruktion des Phrenikusnervenverlaufes

Der Phrenikusnervenverlauf wurde mittels High-Output Pacemapping ermittelt. Dieses wurde über die beiden distalen Elektroden des Mapping- und Ablationskatheters (4 und 1mm Elektrodengröße, 0,5-5-2mm Spacing) durchgeführt. Für die Stimulation wurde ein Universal Heart Stimulator (UHS 20, Biotronik, Germany) verwendet. Die Stimulation erfolgte als bipolare Stimulation mit einem Output von 10V, einer Stimuluslänge von 2,9ms und einer Stimulationszykluslänge von 800ms. Nach Protokoll erfolgte, beginnend im distalen Vorhofrohr ein Punkt für Punkt durchgeführtes Stimulationsmapping des gesamten linken Vorhofrohres. Anschließend wurde das Vorhofhrostium, der Ridgebereich und im Weiteren der Übergang zum LA Dach und zum Mitralklappenannulus gemappt. Darauf folgend wurde der Mappingkatheter in den rechten Vorhof zurückgezogen und in den Koronarvenensinus eingebracht. Hier erfolgte dann ein detailliertes Mapping des distalen und mittleren Koronarsinus. Capture des Phrenikusnerves wurde durch spürbare und von außen oder via Fluoroskopie sichtbare ruckartige Kontraktionen des linksseitigen Zwerchfells simultan zur Stimulationszykluslänge, ermittelt. An Punkten mit Phrenikuscapture wurde im NavX-Map ein dreidimensionaler, farbiger Punkt markiert. Anschließend wurde der Mappingkatheter zentrikufal um die Stelle weiterbewegt bis das Phrenikuscapture verschwand. Alle weiteren Capturepunkte wurden ebenfalls eingezeichnet. Auf diese Weise wurde Punkt für Punkt eine dreidimensionale Rekonstruktion des individuellen Nervenverlaufes entlang des linken Atriums erstellt.

3.9 Katheterablation

Die Katheterablation wurde mit dem zuvor erwähnten Mapping- und Ablationskatheter (CoolPath Duo, IBI/St. St. Jude Medical, Connecticut, USA) und einem Radiofrequenzenergie Generator (Stockert Shuttle RF generator, Stockert GmbH, Freiburg, Germany) durchgeführt. Die Ablationsleistung wurde auf 35 Watt limitiert, die Pulsdauer betrug 60 Sekunden, die maximale Zieltemperatur 43 Grad Celsius. Die Spülungsrate unter Ablation war auf 20ml in der Minute festgelegt. Bei allen Patienten erfolgte eine zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation. Diese wurde in einem weiten

Kreis in ca. 1cm Abstand vom Ostium der Pulmonalvenen durchgeführt. Endpunkt der Ablation war der Nachweis eines bidirektionalen Leitungsblocks in und aus den Pulmonalvenen. Im Falle einer Reablation wurden lediglich Pulmonalvenen mit wiederholter Erregungsleitung reisoliert. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erhielten zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation entweder linksatriale lineare Läsionen oder eine Ablation von Gebieten mit CFAE. Im Rahmen der Ablation linearer Läsionen wurde jeweils eine zusätzliche Linie am Dach des linken Vorhofes, als Verbindungslinie der beiden oberen Lungenvenen und eine Linie von der linken oberen Lungenvene zum Mitralklappenannulus gezogen. Die Mitralklappenannuluslinie wurde entweder anterior, vor dem Vorhofohr, oder posterior, hinter dem Vorhofohr durchgeführt. Endpunkt der linearen Ablation war ein nachgewiesener bidirektionaler Leitungsblock entlang der gesamten Linien. Im Rahmen der Ablation CFAEs wurde ein Map der Elektrogramme mit farblicher Auflösung der Vorhofflimmerzykluslängen angefertigt. Ablationsziel waren Gebiete mit einer Flimmerzykluslänge kleiner als 120ms. Endpunkt dieser Ablation war entweder die Ablation aller CFAE Signale, oder die Regularisierung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie oder Sinusrhythmus. Im Falle eines dokumentierten Phrenikuscaptures in Gebieten geplanter Ablationen wurde das Ablationszielgebiet soweit verschoben bis kein Capture mehr nachweisbar war. Am Ende der Ablationsprozedur wurde unter Röntgendurchleuchtung die beidseitige Zwerchfellbewegung ermittelt.

3.10 Follow-Up

Die Patienten blieben nach der Katheterablation bei normalem Verlauf für 2 weitere Tage hospitalisiert. Anschließend wurden die Patienten im Rahmen von Standard-Verlaufskontrollen nach 3 Monaten in der rhythmologischen Ambulanz gesehen. Im Fall von neu auftretenden Symptomen fand eine frühere Kontrolle statt. Neben einer kontinuierlichen telemetrischen Überwachung während des stationären Aufenthaltes und dreitägigen Holter-EKGs bei den ambulanten Besuchen wurden alle Patienten nach Symptomen, die mit Vorhofflimmern assoziiert sein könnten, gefragt. Zudem wurden die Patienten bei jeder Kontrolle nach Symptomen, die als möglicher Indikator für eine Phrenikusparese dienen könnten, befragt. Dies beinhaltete Dyspnoe, Husten, Schluckauf und das Gefühl plötzlicher ungewollter Zwerchfellkontraktionen. Bei Auftreten solcher Symptome wurde ein Thoraxröntgen in In- und Expiration angefertigt, um ein mögliches Hemidiaphragma zu sehen.

3.11 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung und unter Angabe der Minima und Maxima aufgeführt. Kategorische Variablen wurden absolut und prozentual angegeben. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS für Windows, Version 19 (SPSS Inc.) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und Rahmendaten

Insgesamt wurden 22 Patienten in einem Zeitraum von April 2012 bis August 2012 in die Studie eingeschlossen. Die allgemeinen Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt. 14 (63,6%) der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Das mittlere Patientenalter lag bei $63,9 \pm 8,4$ (49-80) Jahren. Paroxysmales Vorhofflimmern fand sich bei 8 (36,4%) der Patienten, persistierendes bei 10 (45,5%) und linksatriale Tachykardien nach vorheriger Vorhofflimmerablation bei 4 (18,2%) der Patienten.

Bei 18 (81,8%) der Patienten bestand ein arterieller Hypertonus, 1 (4,5%) Patient hatte eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung. Die linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion lag im Mittel bei $54,8 \pm 6,5$ (38-60)%. Eine linksventrikuläre Hypertrophie fand sich bei 12 (54,5%) der Patienten; bei 14 (63,6%) ließ sich eine diastolische Dysfunktion nachweisen. Bei 4 (18,2%) der Patienten zeigte sich ein mindestens mäßiggradige Mitralklappeninsuffizienz. Der linksatriale Durchmesser betrug im Mittel $43,8 \pm 4,7$ (35-53)mm.

	Gesamt (n = 22)
Alter (Jahre)	63,9 ± 8,4 (49-80)
Männliches Geschlecht, n(%)	14 (63,6)
Body Mass Index	29,1 ± 5,9 (21,4-45,7)
Arterielle Hypertonie, n(%)	18 (81,8)
Strukturelle Herzerkrankung, n(%)	12 (54,5)
Linksventrikuläre Hypertrophie, n(%)	12 (54,5)
Diastolische Dysfunktion, n(%)	14 (63,6)
Zustand nach Stroke oder TIA	3 (13,6)
Koronare Herzerkrankung, n(%)	1 (4,5)
Links ventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (%)	54,8 ± 6,5 (38-60)
LA-Diameter (mm)	43,8 ± 4,7 (35-53)
Mitralklappeninsuffizienz, Grad II oder höher, n(%)	4 (18,2)
Paroxysmales Vorhofflimmern, n(%)	8 (36,4)
Persistierendes Vorhofflimmern, n(%)	10 (45,5)
Linksatriale Tachykardie nach Vorhofflimmerablation, n(%)	4 (18,2)

Tabelle 3: Allgemeine Patientencharakteristika

4.2. Phrenikusmapping

Daten zum Phrenikusmapping sind in Tabelle 4 dargestellt. Die mittlere Dauer für Mapping und Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnerves betrug 4 ± 1 (3-9) Minuten. Bei einer mittleren Dauer der dreidimensionalen Rekonstruktion der gesamten Vorhofanatomie von 10 ± 3 (5-15) Minuten nahm das Phrenikusmapping somit zusätzlich 40% an Mappingdauer in Anspruch. Im Mittel wurden $5,5 \pm 3,1$ (2-10) dreidimensionale Punkte pro Patient an Stellen, an denen Phrenikuscapture beobachtet wurde im Map eingefügt. (Abbildung 12).

Bei 13 (59,1%) aller Patienten wurde insgesamt ein Capture des linksseitigen Phrenikusnerves beobachtet (Abbildung 13).

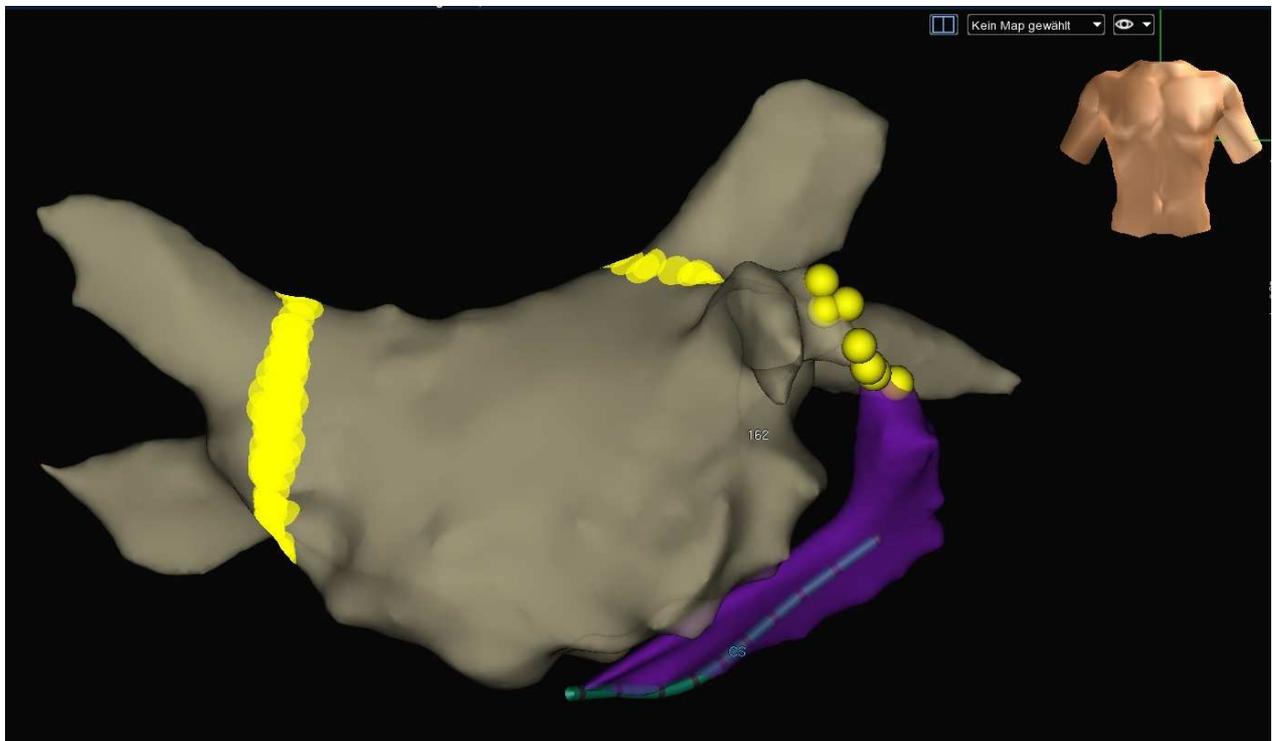


Abbildung 12: Phrenikusnervenrekonstruktion: Dreidimensionales elektroanamisches Map des linken Vorhofes (NavX) in einer Ansicht von antero-posterior. Neben linkem Vorhof und Pulmonalvenen wurde das Vorhofohr und der Koronarvenensinus rekonstruiert. Mittels gelben dreidimensionalen Punkten wurde an Orten mit Phrenikuscapture der individuelle Nervenverlauf entlang dem linken Vorhof erfasst. Dieser ließ sich sowohl im Vorhofohr als auch im distalen Koronarvenensinus capturen.

	Gesamt (n = 22)
Gesamt dreidimensionale Mapping Zeit (Minuten)	10 ± 3 (5-15)
Phrenikusnerven Mapping Zeit (Minuten)	4 ± 1 (3-9)
Phrenikus Mapping Punkte	5,5 ± 3,1 (2-10)
Phrenikus Capture (gesamt), n(%)	13 (59,1)
Phrenikus Capture (linkes Atrium), n(%)	1 (4,5)
Phrenikus Capture (linkes Vorhofohr), n(%)	13 (59,1)
Phrenikus Capture (distaler Koronarsinus), n(%)	2 (9,1)
Koronarsinus distal kanalüsierbar, n(%)	17 (77,3)
Änderung des Ablationsortes aufgrund von Phrenikuscapture, n(%)	3 (13,6)

Tabelle 4: Phrenikusmappingdaten

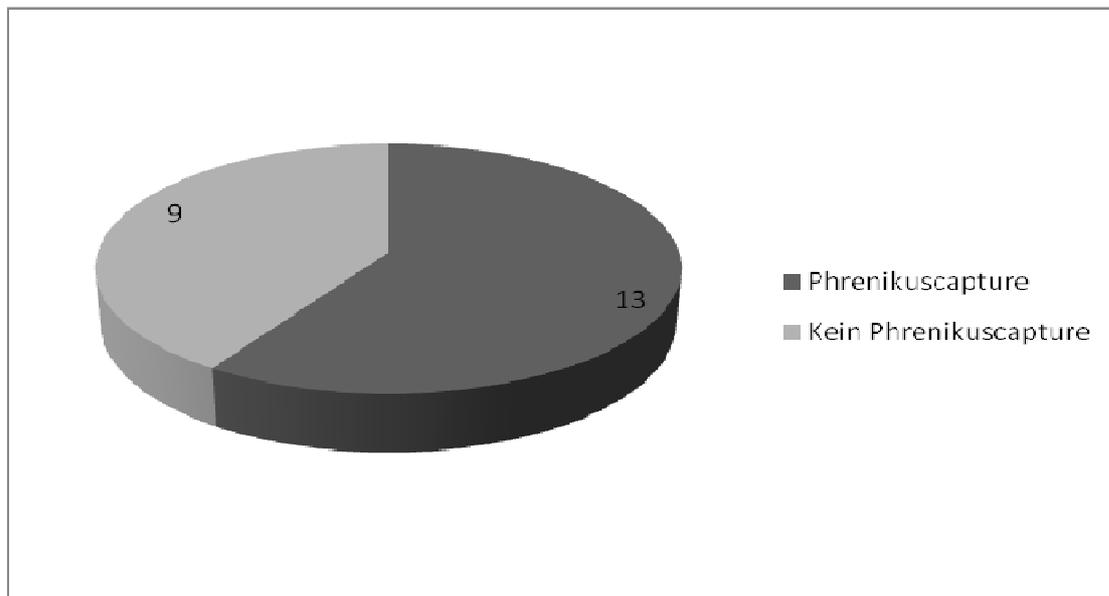


Abbildung 13: Darstellung der Patienten mit und ohne nachweisbares Capture des linksseitigen Phrenikusnerves. Es wurden insgesamt 22 Patienten untersucht. Bei 13 (59,1%) dieser Patienten fand sich Capture des linksseitigen Phrenikusnerves während des intraprozeduralen Phrenikusmappings.

Von den Patienten, die Phrenikuscapture zeigten, zeigten alle 13 (59,1%) Patienten Capture im Bereich des linken Vorhofohres. 1 (4,5%) Patient zeigt Capture von endokardial im linken Atrium am Übergang des Vorhofohres zum Mitralisthmus und 2 (9,1%) Patienten wiesen Phrenikuscapture im distalen Koronarsinus auf (Abbildung 14).

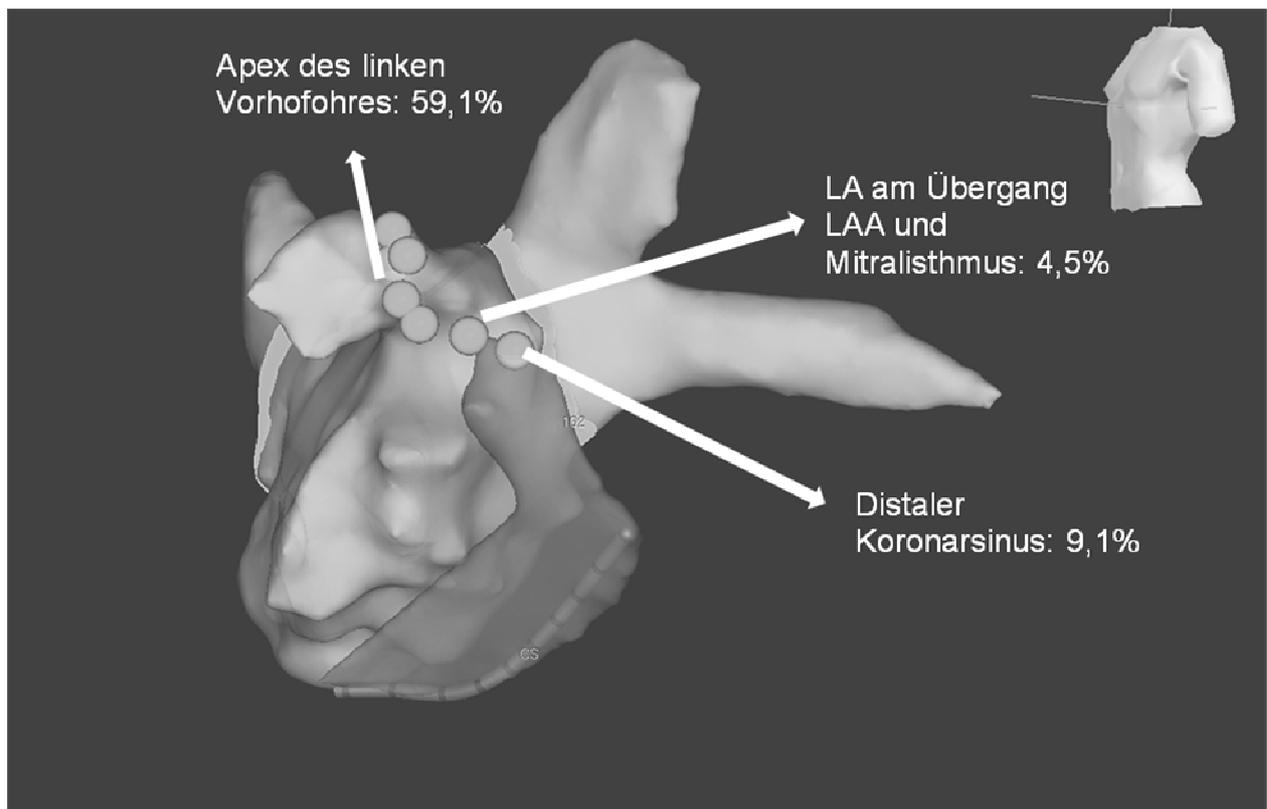


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Phrenikuscapturegebiete: Dreidimensionales elektroanamisches Map des linken Vorhofes (NavX) in einer Ansicht von LAO 60°. Gezeigt sind die Gebiete um linkes Vorhofohr, Koronarvenensinus, Ridge, Mitralklappenannulus und linksseitige Pulmonalvenen. Im Bild ist die prozentuale Verteilung der Phrenikuscapturegebiete aufgetragen.

13 (59,1%) aller Patienten bzw. 100% der Patienten mit Phrenikuscapture zeigten das Phrenikusnervencapture im Bereich der Spitze des distalen linken Vorhofohres. 12 (54,5%) aller Patienten bzw. 92,3% der Patienten mit Phrenikuscapture zeigten das Phrenikusnervencapture im Bereich des proximaleren linken Vorhofohres. Am ostialen Anteil des linken Vorhofohres zeigten 2 (9,1%) der untersuchten Patienten Phrenikuscapture (Abbildung 15).

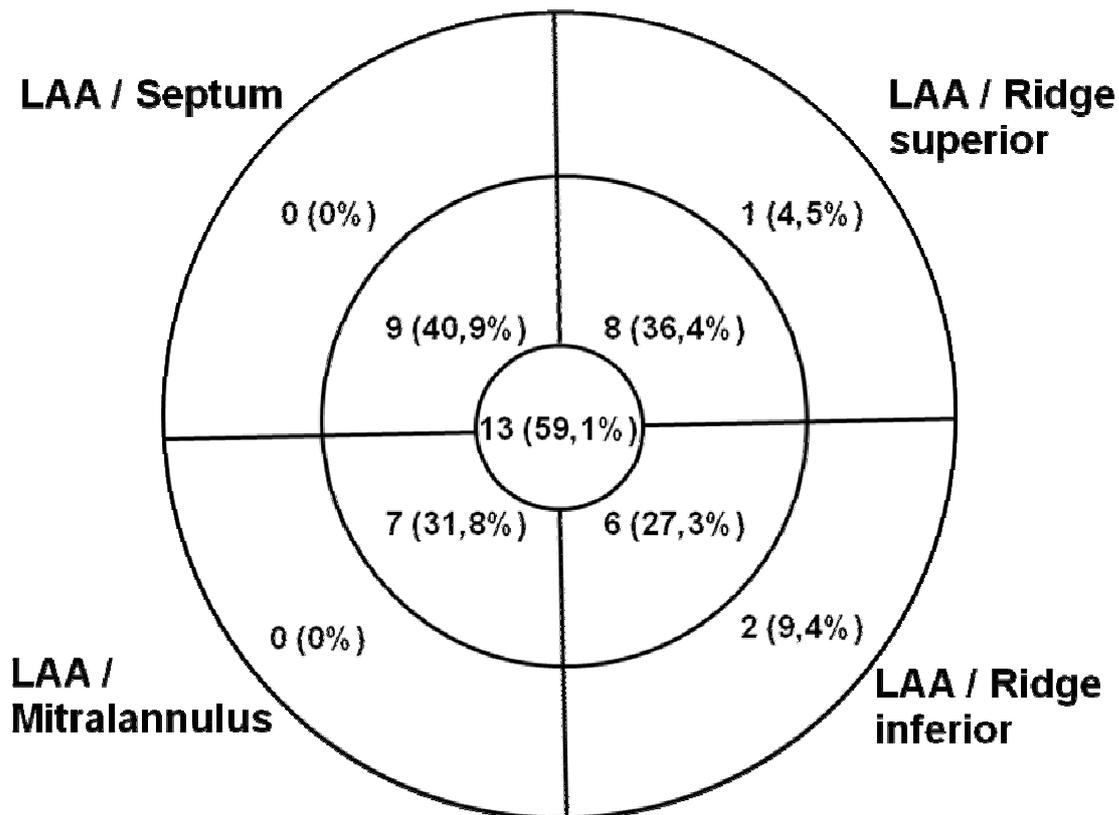


Abbildung 15: Phrenikuscapturegebiete im linken Vorhofohr: Schematische Darstellung des linken Vorhofohres als Zielscheibendiagramm. Zur Orientierung wurden die angrenzenden anatomischen Strukturen angeführt. Dargestellt sind die Gebiete, in denen Phrenikuscapture nachgewiesen werden konnte in absoluter Angabe und prozentualem Anteil an allen Patienten. Der Großteil der Captureorte im linken Vorhofohr lag im Bereich des Apex und des mittleren Anteils des Vorhofohres.

Bei 5 (22,7%) Patienten war die sehr distale Kanülierung des atrialen Anteils des Koronarsinus technisch nicht durchführbar. Aufgrund nachweisbaren Phrenikuscaptures wurde bei 3 (13,6%) der Patienten ein initial angestrebter Ablationsort geändert. Dies betraf bei einem Patienten eine fokale Ablation am Vorhofohrostium. Nach Modifizierung des Ablationsortes konnte der Fokus erfolgreich ablatiert werden. Beim zweiten Patienten wurde vor bei einer notwendigen Vervollständigung der posterioren Mitralisthmuslinie der Phrenikusnerv im distalen Koronarsinus gefunden. Unter Modifizierung des Ablationsortes konnte auch hier Ablation erfolgreich fortgeführt werden. Bei beiden Patienten erfolgte die Radiofrequenzenergieabgabe unter Röntgendurchleuchtung und Überwachung der Zwerchfellbewegung. Beim dritten Patienten fanden sich ausgeprägte CFAE-Signale im Rahmen der CFAE-Ablation im

gesamten linken Vorhofohr. Bei diesem Patienten wurde bei nachweislichem Phrenikuscapture in diesem Bereich auf die Ablation dieses CFAE-Gebietes verzichtet.

	Gesamt (n = 22)
Erste Katheterablation von Vorhofflimmern, n(%)	12 (54,5)
Zweite Katheterablation von Vorhofflimmern, n(%)	8 (36,4)
Dritte Katheterablation von Vorhofflimmern, n(%)	2 (9,1)
Paroxysmales Vorhofflimmern, n(%)	8 (36,4)
Persistierendes Vorhofflimmern, n(%)	10 (45,5)
Linksatriale Tachykardie nach Vorhofflimmerablation, n(%)	4 (18,2)
Alleinige zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation, n(%)	12 (54,5)
Pulmonalvenenisolation und Ablation linearer Läsionen, n(%)	7 (31,8)
Pulmonalvenenisolation und Ablation CFAEs, n(%)	2 (9,1)
Pulmonalvenenisolation und fokale Trigger Ablation, n(%)	1 (4,5)

Tabelle 5: Katheterablationsdaten

4.3 Katheterablation

Von den eingeschlossenen Patienten wurden 12(54,5%) erstmalig wegen Vorhofflimmerns ablatiert, 8 (36,4%) zum 2. Mal und 2 (9,1%) erhielten ihre 3. Katheterablation. Die Daten zur Katheterablation werden in Tabelle 5 angegeben. Bei allen Patienten wurde eine zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation, bzw. eine Pulmonalvenenreiosolation durchgeführt. 4 (18,2%) der Patienten erhielten zudem eine linksatriale lineare Ablation, die eine Dachlinie und eine Mitralklappenannuluslinie beinhaltete. 2 (9,1%) der Patienten wurden mittels Katheterablation von CFAEs therapiert. Bei 1 (4,5%) Patienten fand sich ein extrapulmonaler triggernder Fokus, der als zusätzliches Ablationsziel diente.

4.4 Follow-Up und Komplikationen

Intraprozedural trat bei keinem der therapierten Patienten eine Zwerchfellparese auf. Während des Follow-Up Zeitraumes klagten 4 der Patienten über Beschwerden von Dyspnoe. Bei keinem dieser Patienten zeigte sich ein Zwerchfellhochstand als Hinweis für eine Phrenikusnervenläsion im Thoaxröntgen.

Im Rahmen des High-Output Phrenikusmapping trat bei keinem der Patienten eine Komplikation auf. Während der Katheterablationsprozedur kam es bei keinem der untersuchten Patienten zu relevanten Komplikationen. Bei einem Patienten trat 6 Wochen nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation eine transitorische Ischämische Attacke auf.

5. Diskussion

5.1 Wesentliche Untersuchungsergebnisse

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde erstmalig der Verlauf des linksseitigen Phrenikusnerves entlang atrialer Strukturen im Rahmen linksatrialer Katheterablationsprozeduren untersucht.

Zu den wichtigsten Ergebnissen dieser detailliert durchgeführten Pacemappingstudie mit anschließender dreidimensionaler Rekonstruktion des individuellen Nervenverlaufes zählt folgendes:

- Das Pacemapping des linksseitigen Phrenikusnerves ist technisch einfach und komplikationsarm durchzuführen.
- Der zeitliche Mehraufwand für das Phrenikuspacemapping ist gering.
- Es fand sich eine sehr enge räumliche Beziehung linksatrialer Strukturen zum linksseitigen Phrenikusnerv bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten.
- Der Phrenikusnerv ist insbesondere im Bereich des distalen linken Vorhofohres, wie auch von epikardial im Bereich des distalen Koronarvenensinus bei einer Vielzahl der Patienten detektierbar.
- Insgesamt ist der Verlauf des Phrenikusnerves interindividuell sehr variabel.

5.2 Ablationsbedingte Verletzungen anatomisch benachbarter Strukturen

Die Katheterablation von einer Vielzahl an Herzrhythmusstörungen ist mittlerweile Standardtherapieoption und ist für viele Indikationen bereits einer längerfristigen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie vorzuziehen.^{40, 116} Insbesondere im Rahmen der Therapie von paroxysmalem und zunehmend auch persistierendem Vorhofflimmern wächst die Bedeutung und der Einsatz dieser Therapiemethode. Neben der potenziell kurativen Wirksamkeit dieser Therapieform, kamen in den letzten Jahren mit der vermehrten Anwendung dieser Technik auch zunehmend Berichte über potenzielle Nebenwirkungen auf.² Vor allem aufgrund der Tiefenwirkung der verwendeten Ablationsenergie können Verletzungen anatomisch benachbarter Strukturen auftreten. Zur Gruppe dieser Verletzungen zählen atrioösophageale Fisteln, die eine seltene, jedoch häufig fatal verlaufende Komplikation darstellen.⁹⁰ Auch Verletzungen der Koronararterien, die vor allem den Ramus zirkumflexus bei der

Ablation im distalen Koronarvenensinus betrafen, wurden beschrieben.¹¹⁷ Durch Ablationen im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes können Schäden der vagalen Innervation und in Folge der gastralen Motilität auftreten.⁹⁴

Eine weitere gehäuft beobachtete Komplikation, die ebenfalls durch die Tiefenwirkung der verwendeten Ablationsenergien verursacht wird, ist die Phrenikusnervenverletzung.¹⁰³ Diese wurde bislang im Rahmen von Einzelfallberichten und in kleineren Fallserien geschildert. Die resultierende Zwerchfelllähmung stellt eine mögliche schwere Komplikation dar.² Eine Erholung ablationbedingter Phrenikuspareesen ist zum Teil erst nach einer Dauer von mehreren Monaten möglich und teilweise auch nicht vollständig zu erreichen.¹⁰³ Umso mehr müssen Strategien, die bereits zur bestmöglichen Vermeidung dieser Komplikation beitragen, eingesetzt werden.

5.3 Präventionsstrategien der Phrenikusverletzung in anderen Studien

Bereits seit vielen Jahren ist die Komplikation der ablationsbedingten Phrenikusläsion bekannt. Ein erster Fallbericht findet sich über eine Verletzung des linksseitigen Nerves bei einer Katheterablation einer links gelegenen akzessorischen Leitungsbahn.¹⁰⁹ Gehäuft wurden im Verlauf rechtsseitige Phrenikusnervenverletzungen nach rechtsatrialen Ablationen berichtet.¹⁰¹ Diese traten insbesondere im Rahmen von Ablationen atrialer Tachykardien nahe der Crista terminalis auf.¹⁰² In den letzten Jahren kam es vor allem bei Pulmonalvenenisolationen und der Isolation der Vena cava superior zu rechtsseitigen Phrenikusnervenpareesen.^{103, 118} Insbesondere im Rahmen der Kryoballonablation und der mittels Ultraschallenergie durchgeführten Pulmonalvenenisolation kam es zu dieser Komplikation.¹⁰⁷

Neben den angeführten rechtsseitigen Nervenverletzungen traten häufig auch linksseitige Phrenikusnervenverletzungen auf. Diese fanden sich gehäuft bei Vorhofflimmerablationen und bei Katheterablationen ventrikulärer Tachykardien auch linksseitige Phrenikusverletzungen auf.^{103, 110}

Bereits seit dem ersten Auftreten von Phrenikusläsionen ist man auf der Suche nach möglichen Vermeidungsstrategien. Die Beobachtung, dass eine antral geführte weite zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation seltener mit dem Auftreten dieser Komplikation assoziiert ist, führte dazu auch aus diesem Grund möglichst auf die früher häufiger erfolgte sehr ostiale oder intrapulmonale Isolation weitestgehend zu verzichten.²

Außerdem bestehen Strategien zur Darstellung des Phrenikusverlaufes und im weiteren zum Monitoring der Nervenfunktion unter Ablation. Die klinisch am meisten angewendete Methode zur Detektion des Phrenikusnervenverlaufes ist die Durchführung eines Pacemappings, bei dem unter High-Output-Stimulation von endokardial der in direkter anatomischer Nachbarschaft verlaufende Phrenikusnerv gecaptured wird. An Orten mit nachgewiesenem Phrenikusnervencapture wird die Ablationenergieabgabe möglichst vermieden. In einer detaillierten Studie wurde die Technik des Pacemappings des rechtsseitigen Phrenikusnerves und im Weiteren die dreidimensionale Rekonstruktion desselben beschrieben.¹¹⁴ Dieser lässt sich sowohl von rechts- als auch linksatrial capturen. Insbesondere bei der kathetergeführten Isolation der rechtsseitigen Pulmonalvenen und bei Isolation der Vena cava superior kann eine Darstellung des individuellen Verlaufes und darauf basierend eine Vermeidung der Ablationsenergieabgabe in unmittelbarer Nähe des Nerven spätere Komplikationen verhindern.

Es wurde auch die Möglichkeit einer präinterventionellen computertomographischen Darstellung der Vorhöfe und des Phrenikusnervs beschrieben.¹¹⁹ Diese ist jedoch nicht immer in der Lage bildgebend den jeweiligen Nervenverlauf genau zu differenzieren und ist mit einer zusätzlichen Strahlungsbelastung für den betroffenen Patienten assoziiert. Zudem bleibt die Unsicherheit der intraprozeduralen genauen Vorstellung über den individuellen Verlauf.

Im Rahmen der Isolation der rechten Pulmonalvenen, wie auch der Vena cava superior kann außerdem durch kontinuierlich Phrenikusstimulation im Bereich der Vena cava superior die Funktion des rechten Phrenikusnerves überwacht. Unter Ablationsenergieabgabe sollten dabei kontinuierlich die ruckartigen Zwerchfellbewegungen palpiert oder radiologisch dargestellt werden. Die Energieabgabe wird unter dieser Stimulation durchgeführt und unmittelbar mit dem Auftreten ersten Zeichen einer Zwerchfellbewegungsstörung unterbrochen.² Eine bereits intraprozedural bemerkte Zwerchfelllähmung ist in Regel mit einem besseren Outcome und einer schnelleren funktionellen Erholung assoziiert.¹⁰³ Dieses Vorgehen wird als Standardvorgehen im Rahmen der Kryoablation der rechtsseitigen Pulmonalvenen diskutiert.

Eine noch sensitivere Methode zum funktionellen intraprozeduralen Monitoring wendet die Darstellung der Myopotenziale des rechtsseitigen Zwerchfells an.

Amplitudenveringerungen unter Energieabgabe gehen häufig einer später palpierbaren funktionellen Einschränkung voraus.¹²⁰

Im Gegensatz zu dem bereits besser untersuchten Verlauf und dem intraprozuduralen Mapping der rechtsseitigen Phrenikusnerves existieren zu Darstellung und Monitoring des linksseitigen Phrenikusnerves bislang nur Fallberichte während ventrikulärer Ablation.

5.4 Lokalisationen des atrialen Anteils des linksseitigen Phrenikusnervs

In der vorliegenden Studie wurde erstmals das Pacemapping des linksseitigen Phrenikusnerves im Rahmen atrialer Ablationsprozeduren untersucht. Dieses war bei allen Patienten insgesamt technisch einfach durchzuführen. Unter dem High Output Pacemapping trat bei keinem der untersuchten Patienten eine Komplikation auf. Mittels dreidimensionaler Mappingpunkte erfolgte anschließend die Rekonstruktion des atriumnahen Verlaufes des linken Phrenikusnerves. Der gesamte zeitliche Mehraufwand für Pacemapping und anatomische Rekonstruktion war mit im Mittel 4 ± 1 (3-9) Minuten bezogen auf eine mittlere Gesamtprozedurdauer von 10 ± 3 (5-15) Minuten gering.

Bei 13 (59,1%) und somit der Mehrzahl der untersuchten Patienten fand sich an mindestens einer der getesteten Stellen Capture des linksseitigen Phrenikusnerves. Dieser Befund weist auf die doch sehr häufig zu findende sehr enge räumliche Beziehung linksatrialer Strukturen zum linksseitigen Phrenikusnerv hin. Korrelierend zu den hier gefundenen intraprozuduralen Mappingdaten beschreiben Sánchez-Quintana et al. in einer anatomischen Studie an 22 humanen Kadavern bei 40% der untersuchten Präparate eine direkte anatomische Beziehung von weniger als 4mm zum linksseitigen Vorhofohr.¹¹⁵

Von allen untersuchten Stellen zeigte sich am häufigsten Phrenikuscapture im Apex des linken Vorhofohres. Dieses Ergebnis korreliert ebenfalls mit den Ergebnissen der Untersuchung von Sánchez-Quintana et al., die bei 31% der untersuchten anatomischen Präparate den linksseitigen Phrenikusnerv weniger als 2,5mm vom Apex des linken Vorhofohres entfernt fanden. In einer anderen Studie an 106 Patienten konnte mittels Computertomographie bei 78 (74%) der untersuchten Patienten der linksseitige Phrenikusnerv identifiziert werden.¹¹⁹

Bei 72 (91%) dieser Patienten fand man eine anatomische Überkreuzung desselben im Bereich des linksseitigen Vorhofohres.

In den medialen Gebieten des linken Vorhofohres ließ sich bei 12 (54,5%) und damit weniger Patienten der Phrenikusnerv nachweisen. Dennoch besitzt gerade dieser Befund klinische Relevanz. In Regel wird eine sehr distale Ablation im Vorhofohr aufgrund der möglichen Perforationsgefahr und des durch die ineffektivere Katheterkühlung bedingten Risikos der Überhitzung und dadurch hervorgerufener Steam-pops vermieden. Eine Ablation in ostialeren und medialeren Bereichen kann in einzelnen Situationen durchaus notwendig sein.

Insgesamt ist der Verlauf des Phrenikusnerves interindividuell sehr variabel. Sánchez-Quintana et al. beschreiben drei unterschiedliche Verlaufsvariationen des linksseitigen Phrenikusnervs: eine anteriore, eine laterale und eine posteroinferiore.¹¹⁵ Insbesondere die am häufigsten auftretende laterale Variante verläuft in der Nähe des Vorhofohrapex. Die inferiore Variante nimmt ihren Weg zumeist über das Dach und ostialere Anteile des linken Vorhofohres.¹¹⁵

Neben dem vorhofohnnahen Phrenikusverlauf fand sich bei 2 (9,1%) der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten Phrenikuscapture im distalen Koronarvenensinus. Bei einem Teil der untersuchten Patienten (5 (22,7%)) war die sehr distale Kanülierung des atrial verlaufenden Koronarsinusanteils technisch nicht möglich. Dies schloss jedoch in Folge auch die Radiofrequenz-Energieabgabe und damit möglich Verletzungen in diesem Bereich mit aus. Die Nähe des Koronarvenensinus zum Phrenikusnerv wurde in den bisherigen anatomischen und computertomographischen Studien nicht beschrieben. Seit längerem bekannt ist dagegen die Möglichkeit der ungewollten linksseitigen Phrenikusstimulation im Bereich ventrikulärer kardialer Venen im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie.¹²¹ In der vorliegenden Studie wird erstmalig geringe anatomische Distanz zwischen atrialen Anteilen des distalen Koronarvenensinus und dem Phrenikusnerv dargestellt.

5.5 Klinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse

Die klinische Relevanz der Ergebnisse der vorliegenden Mappingstudie ergibt sich aus der Notwendigkeit der Ablation in Gebieten, die dem Verlauf des linksseitigen Phrenikusnerves angrenzen können. Linksseitige Phrenikusnervenverletzungen treten in der klinischen Routine insgesamt selten auf. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie und bisherigen Fallberichten besteht das Risiko einer solchen Verletzung

insbesondere im Rahmen von Ablationen im und um das linke Vorhofohr, im distalen Koronarsinus, im Bereich der anterioren Mitralannuluslinie und des posterioren Mitralisthmus. Zudem basierend auf Einzelfallberichten bei epikardialen Ablationen ventrikulärer Tachykardien, und selten auch bei linksgelegenen akzessorischen Leitungsbahnen.^{103, 110} Ein routinemäßig durchgeführtes Mapping des linksseitigen Phrenikusnerves erscheint demzufolge im Rahmen der Standardprozedur der alleinigen zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation nicht notwendig. Es erscheint aber sinnvoll, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie vor allem bei Ablationen nahe dem linken Vorhofohr und bei der Ablation einer der beiden Mitralannuluslinien letztgenanntes durchzuführen.

Die posteriore Mitralisthmuslinie involviert häufig sowohl Gebiete am inferioren Rand des linken Vorhofohres als auch die Ablation im distalen Koronarsinus. Zum Erreichen einer kompletten bidirektionalen Leitungsblockade als Endpunkt dieser Ablation ist bei ca. 2 Drittel der Patienten eine zusätzliche epikardiale Ablation via den distalen Koronarvenensinus notwendig.⁷⁴ Die Ablation in diesem Bereich kann mit unterschiedlichen thermal bedingten Verletzungen anatomisch benachbarter Strukturen verbunden sein. Es traten sowohl Ösophagus-, als auch Koronararterienverletzungen und Perikardtampnaden in diesem Bereich auf.^{74, 117, 122} Bei 7 (31,8%) Patienten in der vorliegenden Studie wurde eine lineare Ablation am Mitralannulus durchgeführt. Von diesen erhielt 1 Patient eine anteriore Mitralannuluslinie (vor dem linken Vorhofohr). Die anderen 6 Patienten wurden am posterioren Mitralisthmus ablatiert. Bei 3 (50%) dieser Patienten war eine epikardiale Ablation über den Koronarsinus zur Erreichung einer bidirektionalen Leitungsblockade über der Linie notwendig. Bei 1 (16,7%) dieser Patienten ließ sich der Phrenikusnerv im distalen Koronarsinus an einem initial angestrebten Ablationsort capturen. Nach Änderung der Ablationsposition trat dies nicht mehr auf und unter weiterer Ablation in entfernteren Gebieten konnte dennoch eine bidirektionale Leitungsblockade erzielt werden. Bei keinem dieser Patienten kam es im Verlauf zur Phrenikusläsion. Zu beachten ist außerdem, dass sich bei 2 weiteren Patienten der Phrenikusnerv in Gebieten, die potenziell die posteriore Mitralisthmuslinie involvieren nachweisen ließ. Beide Patienten wurden jedoch nicht in diesen Bereichen ablatiert. Bei 1 (4,5%) dieser Patienten war der Phrenikusnerv außerhalb des Vorhofohres am Übergang zum posterioren Mitralisthmus von endokardial nachzuweisen. Beim 2. im distalen Koronarsinus. Bei dem einen Patienten, der in

dieser Studie eine Ablation zum anterioren Mitralannulus erhielt, ergab sich keine Interferenz mit dem Phrenikusnerv.

Neben der Ablation am anterioren oder posterioren Mitralklappenannulus sollte auch bei Ablationen im Bereich des linken Vorhofohres auf die möglich Nähe des Phrenikusnerves geachtet werden. Die Ablation von persistierendem und chronisch persistierendem Vorhofflimmern, macht häufig zusätzlich zur Pulmonalvenenantrumisolation weitere Ablationsläsionen notwendig.⁷⁰ In letzter Zeit wurde in diesem Zusammenhang vermehrt die Notwendigkeit einer Ablation im Gebiet des linken Vorhofohres diskutiert. Di Base et al. zeigten bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach zusätzlicher Isolation des linken Vorhofohres besseres Langzeitergebnisse bezogen auf die Freiheit von Arrhythmien.¹²³ Auch in Arbeiten der Gruppe um Haïssaguerre et al. wird die oftmals notwendige Ablation lokalisierter Reentries und triggernder Tachykardien im linken Vorhofohr während der Ablation von Vorhofflimmern diskutiert.¹²⁴ Von anderen Arbeitsgruppen wurden typische CFAE Signale bei der Mehrzahl der Patienten im Bereich des linken Vorhofohres beobachtet.¹²⁵ In diesem Zusammenhang scheint die vorherige Phrenikusnervenlokalisierung sinnvoll. In der einzigen multizentrischen Fallstudie zum Auftreten von Phrenikusläsionen nach Katheterablationen von Vorhofflimmern traten linksseitige Ablationen im Zusammenhang mit fokalen Ablationen im linken Vorhofohr auf.¹⁰³

In der hier vorliegenden Studie wurde bei 2 (9,1%) Patienten die Ablation von CFAEs durchgeführt. Bei 1 (4,5%) Patienten lagen Gebiete mit typischen Signalen im gesamten linken Vorhofohr. Es wurde bei diesem Patienten auf die Katheterablation im genannten Bereich verzichtet.

Eine fokale atriale Tachykardie als extrapulmonaler Trigger aus dem linken Vorhofohr wurde in dieser Studie nur bei 1 (4,5%) der Patienten gesehen. Der initial angestrebte Ablationsort wurde modifiziert bis kein Capture mehr nachweisbar war. Unter Überwachung der Zwerchfellbewegung während Radiofrequenzenergieabgabe konnte die fokale Tachykardie anschließend erfolgreich terminiert werden.

5.6 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurde ein vollständiges Mapping aller atrialen Gebiete mit möglicher anatomischer Beziehung zum linksseitigen Phrenikusnerv durchgeführt. Das

gesamte Mapping beanspruchte eine mittlere Zeitdauer von 4 Minuten. Um den zeitlichen Aufwand im Rahmen der klinischen Routineanwendung möglichst weiter zu verringern, wäre ein verkürztes Pacemapping einzelner Punkte, die in Folge als Ablationsziel dienen, ohne die vollständige in dieser Studie durchgeführte dreidimensionale Phrenikusnervenrekonstruktion vorzuziehen.

Die vorliegende Studie ist eine unverblindete Singlecenter Studie mit allen damit assoziierten möglichen Einschränkungen wie beispielsweise einem potenziellen Bias in der Interpretation der Untersuchungsergebnisse. Zudem wird die Aussagekraft aufgrund geringeren Fallzahl verringert.

Wenn geplante Ablationpunkte an Phrenicuscapturepunkten lagen, wurde der initiale Ablationsort modifiziert bis kein Phrenikuscapture mehr nachweisbar war. Die Distanz des dann gesetzten Ablationpunktes zum Phrenicuscapturepunkt wurde in dieser Studie nicht ermittelt. Bisher existiert keine größere Studie, in der eine sichere Distanz zwischen angestrebten Ablationspunkten und Punkten mit Phrenicuscapture evaluiert wurde. Im Rahmen einer kleineren Fallserie an 10 Patienten, die sich einer epikardialen Ablation ventrikulärer Tachykardien unterzogen, lag der mittlere Abstand zwischen Ablations- und Phrenicuscapturepunkten bei 8mm.¹¹⁰ In dieser Serie traten keine Phrenikusverletzungen auf.

In ähnlicher Weise ist bislang unklar, welches Stimulationssetting am geeignetsten ist. Die in dieser Studie verwendeten Einstellungen mit einem Output von 10V, einer Stimuluslänge von 2,9ms und einer Stimulationszykluslänge von 800ms ähneln denen, die in anderen Studien verwendet wurden (10 V und 2.9 ms¹¹⁴ bzw. von 10mA und 2ms¹¹⁰).

Dennoch wurde in einer Studie zur Isolation der Vena cava superior berichtet, dass es trotz fehlendem Phrenicuscaptures mit einer Stimulationsoutput von 10mA bei 2 von 19 Patienten zur transienten rechtsseitigen Phrenikusnervenverletzung kam. Nach weiterer Steigerung auf 30mA traten diese im Verlauf nicht mehr auf.¹¹⁸

Insgesamt können die bislang vorliegenden Daten lediglich als Anhalt zur sicheren Umsetzung in der klinischen Praxis dienen. Aufgrund der insgesamt sehr geringen Fallzahl, möglicher anatomischer und untersucherabhängiger Unterschiede sind weitere Studien notwendig, um sichere Einstellungen für Stimulationsoutput und Ablationsabstand zu evaluieren.

5.7 Schlussfolgerungen

Das Pacemapping und die anschließende dreidimensionale Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnerves sind technisch einfach durchzuführen und lassen sich in einem vertretbaren Zeitrahmen bewerkstelligen. Die Durchführung desselben sollte im Rahmen linksatrialer Ablationsprozeduren erwogen werden. Bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten fand sich Capture des linksseitigen Phrenikusnerves im Rahmen der vorliegenden linksatrialen Ablationsprozedur. Der jeweilige Verlauf des Phrenikusnerves ist interindividuell sehr variabel und lässt sich von endokardial und epikardial über den Koronarvenensinus an unterschiedlichen Stellen unterschiedlich gut nachweisen.

Phrenikuscapture im Bereich des linken Vorhofohres, hier insbesondere im Bereich des Apex auf. Zudem auch in medialen und seltener in ostialen Bereichen im Vorhofohr. Außerdem fand sich Phrenicuscapture im distalen Koronarsinus. Im Bereich der linken Pulmonalvenen, am intraatrialen Septum und an der linksatrialen Hinterwand ließ sich bei keinem der untersuchten Patienten eine direkte anatomische Beziehung zum Phrenikusnerv nachweisen. Folglich sollte bei linksatrialen Katheterprozeduren vor allem bei Ablationen in Bereichen nahe zum linken Vorhofohr und bei Ablationen die den anterioren oder posterioren Mitralklappenannulus involvieren eine Highoutput-Stimulation vor Ablationsenergieabgabe durchgeführt werden. Dies betrifft im Grunde zumeist Ablationen von persistierendem Vorhofflimmern und linksatrialen Tachykardien. In diesem Zusammenhang könnten bei der Ablation linearer Läsionen am posterioren Mitralisthmus, bei epikardialen Ablationen im distalen Koronarsinus, bei Ablationen komplexfraktionierter atrialer Elektrogramme und fokaler Tachykardien in Arealen, die das linke Vorhofohr und angrenzende Strukturen involvieren Verletzungen des linken Phrenikusnerves auftreten.

Da bislang keine effektive Therapie dieser potenziell schweren und zum Teil folgenreichen Komplikation besteht, ist die Durchführung primär vermeidender Strategien wie dem Pacemapping des Phrenikusnerves umso wichtiger.

6. Zusammenfassung

Die Katheterablation von Vorhofflimmern hat sich zu einem wichtigen und in den letzten Jahren in zunehmend angewendeten, potenziell kurativen Therapieverfahren etabliert. Die dabei lokal applizierte Radiofrequenzenergie birgt das Risiko durch Tiefenwirkung zur Verletzung von dem Herzen anliegenden Strukturen und Organen zu führen. Eine seltene aber aufgrund ihrer ausgeprägten Symptomatik und zum Teil schwierigen Therapierbarkeit relevante Komplikation ist in diesem Zusammenhang die Phrenikusparese. Während die rechtsseitige Parese und mögliche Vermeidungsstrategien bereits relativ gut beschrieben wurden, liegen zur linksseitigen Parese nur wenige Daten vor. Die linksseitige Phrenikusparese wurde im Rahmen epikardialer ventrikulärer Ablation, sowie bei linksatrialen Vorhofflimmerablationen und Ablationen von akzessorischen Leitungsbahnen beschrieben.

Ziel der vorliegenden Studie war die Durchführbarkeit einer intraprozeduralen dreidimensionalen Rekonstruktion des linken Phrenikusnervenverlaufes während Katheterablationen von Vorhofflimmern zu untersuchen. Zudem sollten anatomische Gebiete, die am häufigsten in direkter räumlicher Beziehung zum linken Phrenikusnerv stehen, identifiziert werden.

Bei Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen, wurde intraprozedural ein dreidimensionales elektroanatomisches Map des linken Vorhofes, der Pulmonalvenen und des Koronarsinus erstellt. Anschließend wurde mittels High-Output-Pacemapping der linksseitige Phrenikusnervenverlauf ermittelt. In Gebieten mit Phrenikuscapture wurde dieser im dreidimensionalen Map rekonstruiert.

Insgesamt wurden 22 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (36,4%), persistierendem Vorhofflimmern (45,5%) oder linksatrialen Tachykardien(18,2%) in die Studie eingeschlossen. Das Phrenikusmapping benötigte im Mittel 4 ± 1 Minuten. Capture des linksseitigen Phrenikusnerves war bei 13 (59,1%) der Patienten möglich. Davon lag der Phrenikusnerv bei 13 (59,1%) in direkter anatomischer Beziehung zum distalen Vorhofohr, bei 2 (9,1%) zum Vorhofohrostium und bei 2 (9,1%) zum distalen Koronarsinus. Ein initial anvisierter Ablationsort wurde aufgrund von nachweislichem Phrenikuscapture in diesem Gebiet bei 3 (13,6%) der Patienten geändert. Unter Verwendung des linksseitigen Phrenikusmappings trat bei keinem der eingeschlossenen Patienten eine linksseitige Phrenikusparese auf.

Schlussfolgerung

Mapping und dreidimensionale Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnerves sind einfach und lassen sich in einem vertretbaren Zeitrahmen durchführen. Capture des linksseitigen Phrenikusnerves fand sich im Bereich des linken Vorhofohres, sowie des distalen Koronarsinus in der Mehrheit der Patienten. Pacemapping des linksseitigen Phrenikusnerves sollte insbesondere bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und atrialen Tachykardien, vor einer Katheterablation in diesen Bereichen erwogen werden, um die potenziell schwere Komplikation einer Phrenikusnervenparese zu verhindern.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Episodendauer	7
Tabelle 2: CHADS ₂ -Score	12
Tabelle 3: Allgemeine Patientencharakteristika	42
Tabelle 4: Phrenikusmappingdaten	44
Tabelle 5: Katheterablationsdaten	47

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG mit tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern	6
Abbildung 2: Therapieschema zur Rhythmuskontrolle (ESC-Leitlinien 2010)	17
Abbildung 3: CT-Rekonstruktion des linken Vorhofes und der Pulmonalvenen.....	19
Abbildung 4: Rekonstruktion der zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation	20
Abbildung 5: Multipolarer Pulmonalvenen Mappingkatheter.....	21
Abbildung 6: Pulmonalvenenpotenziale.....	21
Abbildung 7: Lineare Läsionen am Mitralklappenannulus	22
Abbildung 8: EKG mit atrialer Tachykardie nach Vorhofflimmerablation	23
Abbildung 9: Intrakardiale Signale komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme....	24
Abbildung 10: Mapping komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme.....	25
Abbildung 11: Thoraxröntgen bei rechtsseitiger Zwerchfellparese	31
Abbildung 12: Phrenikusnervenrekonstruktion	43
Abbildung 13: Diagramm – Phrenikuscapture gesamt.....	44
Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Phrenikuscapturegebiete.....	45
Abbildung 15: Phrenikuscapturegebiete im linken Vorhofohr	46

9. Literatur

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* Mar 15 2011;123:e269-367.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Apr 2012;9:632-696 e621.
3. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* Feb 23 2010;55:725-731.
4. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* Dec 27 1985;254:3449-3453.
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology* Aug 1 1994;74:236-241.
6. 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* Aug 12 2003;108:711-716.
7. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *American heart journal* Jan 2004;147:121-126.
8. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *American heart journal* Aug 1983;106:389-396.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine* Oct 1 2002;113:359-364.

10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* Aug 1991;22:983-988.
11. Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, Pehrson S, Dixen U. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Heart* Jun 2012;98:900-907.
12. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke; a journal of cerebral circulation* May 2000;31:1062-1068.
13. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* Jun 17 2003;107:2920-2925.
14. Boldt LH, Schwenke C, Parwani AS, Huemer M, Wutzler A, Haverkamp W. Determinants of mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation during long-term follow-up. *Acta cardiologica* Dec 2011;66:751-757.
15. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American heart journal* Mar 2005;149:548-557.
16. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *The New England journal of medicine* Sep 10 1987;317:669-674.
17. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2010;59:1-12.
18. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine* Sep 3 1998;339:659-666.
19. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Mar 1991;101:406-426.
20. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American heart journal* Jul 1959;58:59-70.
21. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Apr 2009;6:454-460.
22. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* Aug 19 1997;96:1180-1184.
23. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovascular research* May 2002;54:361-379.

24. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* Sep 2 1997;96:1686-1695.
25. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circulation research* Mar 1986;58:356-371.
26. Kawara T, Derksen R, de Groot JR, et al. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation* Dec 18 2001;104:3069-3075.
27. Lau CP, Tse HF. Electrical remodelling of chronic atrial fibrillation. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* Dec 1997;24:982-983.
28. Hertervig EJ, Yuan S, Carlson J, Kongstad-Rasmussen O, Olsson SB. Evidence for electrical remodelling of the atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. A study using the monophasic action potential recording technique. *Clinical physiology and functional imaging* Jan 2002;22:8-12.
29. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* Oct 1 1995;92:1954-1968.
30. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Sep 2010;21:1064-1070.
31. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* Jul 10 2001;104:174-180.
32. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* Dec 16 2003;108:3006-3010.
33. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* Mar 15 2005;95:764-767.
34. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* Jun 11 2002;105:2753-2759.
35. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *Journal of cardiovascular electrophysiology* May 2001;12:592-599.
36. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine* Nov 29 1990;323:1505-1511.
37. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet neurology* Apr 2012;11:315-322.

38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* Sep 17 2009;361:1139-1151.
39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* Sep 15 2011;365:981-992.
40. 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). *European heart journal* Oct 2010;31:2369-2429.
41. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* Feb 1 2011;123:417-424.
42. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of internal medicine* Oct 2011;22:448-455.
43. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* Dec 5 2002;347:1825-1833.
44. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* Mar 2012;42 Suppl 18:23-34.
45. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* Dec 5 2002;347:1834-1840.
46. Rosenqvist M, Lee MA, Moulinier L, et al. Long-term follow-up of patients after transcatheter direct current ablation of the atrioventricular junction. *Journal of the American College of Cardiology* Nov 1990;16:1467-1474.
47. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* Aug 15 2006;48:734-743.
48. Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* Jan 21 2004;43:241-247.
49. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *British heart journal* Aug 1994;72:161-166.
50. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *The American journal of cardiology* Nov 4 1999;84:147R-151R.

51. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* Jan 18 2011;57:313-321.
52. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* Nov 15 2011;124:2264-2274.
53. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* Jul 2000;36:139-146.
54. Clementy J, Dulhoste MN, Laiter C, Denjoy I, Dos Santos P. Flecainide acetate in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a nine-month follow-up of more than 500 patients. *The American journal of cardiology* Aug 20 1992;70:44A-49A.
55. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. UK Propafenone PSVT Study Group. *Circulation* Nov 1 1995;92:2550-2557.
56. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine* Mar 30 2000;342:913-920.
57. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 7 2005;45:1832-1839.
58. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* Feb 2010;3:32-38.
59. 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. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* Aug 2009;2:349-361.
60. 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 : the journal of the American Medical Association* Jun 1 2005;293:2634-2640.
61. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* Dec 9 2008;118:2498-2505.
62. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Jul 2008;19:661-667.
63. Kolb C, Nurnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *The American journal of cardiology* Oct 15 2001;88:853-857.
64. O'Neill MD, Jais P, Hocini M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* Sep 25 2007;116:1515-1523.

65. Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007101.
66. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* May 21 2002;105:2442-2448.
67. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *Journal of the American College of Cardiology* Jul 4 2006;48:132-143.
68. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* Oct 12 2004;110:2090-2096.
69. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circulation Cardiovascular imaging* May 2010;3:231-239.
70. Willems S, Klemm H, Rostock T, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *European heart journal* Dec 2006;27:2871-2878.
71. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* Dec 2003;126:1822-1828.
72. 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. *Journal of the American College of Cardiology* Oct 1 2003;42:1271-1282.
73. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* Dec 13 2005;112:3688-3696.
74. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* Nov 9 2004;110:2996-3002.
75. Tzeis S, Luik A, Jilek C, et al. The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Jun 1 2010;21:665-670.
76. Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *European heart journal* Oct 2008;29:2359-2366.
77. Matsuo S, Wright M, Knecht S, et al. Peri-mitral atrial flutter in patients with atrial fibrillation ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Jan 2010;7:2-8.
78. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 2 2004;43:2044-2053.

79. de Bakker JM, Wittkamp FH. The pathophysiologic basis of fractionated and complex electrograms and the impact of recording techniques on their detection and interpretation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* Apr 2010;3:204-213.
80. Liu X, Shi HF, Tan HW, Wang XH, Zhou L, Gu JN. Decreased connexin 43 and increased fibrosis in atrial regions susceptible to complex fractionated atrial electrograms. *Cardiology* 2009;114:22-29.
81. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Nov 2005;16:1138-1147.
82. Haverkamp W, Hindricks G, Gulker H, et al. Coagulation of ventricular myocardium using radiofrequency alternating current: bio-physical aspects and experimental findings. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* Jan 1989;12:187-195.
83. Haines D. Biophysics of ablation: application to technology. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Oct 2004;15:S2-S11.
84. Tse HF, Reek S, Timmermans C, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* Aug 20 2003;42:752-758.
85. Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *Journal of the American College of Cardiology* Nov 15 2005;46:1902-1912.
86. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* May 12 2009;53:1798-1803.
87. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Aug 2005;16:845-852.
88. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* Apr 11 2000;101:1736-1742.
89. Tsao HM, Wu MH, Higa S, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest* Oct 2005;128:2581-2587.
90. Martinek M, Meyer C, Hassanein S, et al. Identification of a high-risk population for esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: procedural and anatomical considerations. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Sep 2010;7:1224-1230.
91. Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, et al. Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac*

electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology Jun 2011;13:796-802.

92. Ren JF, Lin D, Marchlinski FE, Callans DJ, Patel V. Esophageal imaging and strategies for avoiding injury during left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Oct 2006;3:1156-1161.
93. Cury RC, Abbara S, Schmidt S, et al. Relationship of the esophagus and aorta to the left atrium and pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Dec 2005;2:1317-1323.
94. Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Sep 2008;5:1327-1330.
95. Pisani CF, Hachul D, Sosa E, Scanavacca M. Gastric hypomotility following epicardial vagal denervation ablation to treat atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Feb 2008;19:211-213.
96. Dumonceau JM, Giostra E, Bech C, Spahr L, Schroft A, Shah D. Acute delayed gastric emptying after ablation of atrial fibrillation: treatment with botulinum toxin injection. *Endoscopy* May 2006;38:543.
97. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* Oct 26 2010;122:1667-1673.
98. Hsu LF, Jais P, Hocini M, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* Jan 2005;28 Suppl 1:S106-109.
99. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, et al. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Nov 2005;16:1172-1179.
100. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *Journal of the American College of Cardiology* Dec 13 2011;58:2696-2697.
101. Durante-Mangoni E, Del Vecchio D, Ruggiero G. Right diaphragm paralysis following cardiac radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* Mar 2003;26:783-784.
102. Lee JC, Steven D, Roberts-Thomson KC, Raymond JM, Stevenson WG, Tedrow UB. Atrial tachycardias adjacent to the phrenic nerve: recognition, potential problems, and solutions. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Aug 2009;6:1186-1191.
103. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 20 2006;47:2498-2503.
104. Lee BK, Choi KJ, Kim J, Rhee KS, Nam GB, Kim YH. Right phrenic nerve injury following electrical disconnection of the right superior pulmonary vein. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* Oct 2004;27:1444-1446.

105. Bai R, Patel D, Di Biase L, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *Journal of cardiovascular electrophysiology* Sep 2006;17:944-948.
106. Sacher F, Jais P, Stephenson K, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2007;7:1-6.
107. Kuck KH, Furnkranz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Dec 2010;21:1427-1431.
108. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *Journal of the American College of Cardiology* Jul 22 2008;52:273-278.
109. Rumbak MJ, Chokshi SK, Abel N, et al. Left phrenic nerve paresis complicating catheter radiofrequency ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. *American heart journal* Dec 1996;132:1281-1285.
110. Fan R, Cano O, Ho SY, et al. Characterization of the phrenic nerve course within the epicardial substrate of patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Jan 2009;6:59-64.
111. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Mar 2005;16:309-313.
112. Celik S, Celik M, Aydemir B, Tunckaya C, Okay T, Dogusoy I. Long-term results of diaphragmatic plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *Journal of cardiothoracic surgery* 2010;5:111.
113. Kaufman MR, Elkwood AI, Rose MI, et al. Reinnervation of the paralyzed diaphragm: application of nerve surgery techniques following unilateral phrenic nerve injury. *Chest* Jul 2011;140:191-197.
114. Schmidt B, Chun KR, Ouyang F, Metzner A, Antz M, Kuck KH. Three-dimensional reconstruction of the anatomic course of the right phrenic nerve in humans by pace mapping. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Aug 2008;5:1120-1126.
115. Sanchez-Quintana D, Ho SY, Climent V, Murillo M, Cabrera JA. Anatomic evaluation of the left phrenic nerve relevant to epicardial and endocardial catheter ablation: implications for phrenic nerve injury. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Jun 2009;6:764-768.
116. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* Oct 14 2003;108:1871-1909.
117. Wong KC, Lim C, Sadarmin PP, et al. High incidence of acute sub-clinical circumflex artery 'injury' following mitral isthmus ablation. *European heart journal* Aug 2011;32:1881-1890.

118. Arruda M, Mlcochova H, Prasad SK, et al. Electrical isolation of the superior vena cava: an adjunctive strategy to pulmonary vein antrum isolation improving the outcome of AF ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Dec 2007;18:1261-1266.
119. Matsumoto Y, Krishnan S, Fowler SJ, et al. Detection of phrenic nerves and their relation to cardiac anatomy using 64-slice multidetector computed tomography. *The American journal of cardiology* Jul 1 2007;100:133-137.
120. Franceschi F, Dubuc M, Guerra PG, et al. Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Jun 2011;8:885-891.
121. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* Jun 2005;28:483-488.
122. Tsao HM, Wu MH, Chern MS, et al. Anatomic proximity of the esophagus to the coronary sinus: implication for catheter ablation within the coronary sinus. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Mar 2006;17:266-269.
123. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation* Jul 13 2010;122:109-118.
124. Hocini M, Shah AJ, Nault I, et al. Localized reentry within the left atrial appendage: arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* Dec 2011;8:1853-1861.
125. Park JH, Pak HN, Kim SK, et al. Electrophysiologic characteristics of complex fractionated atrial electrograms in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* Mar 2009;20:266-272.

10. Curriculum vitae

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

11. Publikationsliste

Originalarbeiten als Co-Autor

1. Boldt LH, Schwenke C, Parwani AS, Huemer M, Wutzler A, Haverkamp W. Determinants of mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation during long-term follow-up. *Acta Cardiol.* 2011 Dec;66(6):751-7.
2. Wutzler A, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, Herberger E, Hohenbichler K, Dietz R, Haverkamp W. Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Jan;35(1):38-43.
3. Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, Wutzler A, Huemer M, Blaschke D, Herberger E, Haverkamp W. Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2011 Jun;13(6):796-802.
4. Boldt LH, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Luft FC, Dietz R, Haverkamp W. Optimal heart failure therapy and successful cardioversion in heart failure patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2008 May;155(5):890-5.

Übersichtsarbeiten (Erst- und Co-autor)

5. Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, Haverkamp W. Vorhofflimmern - Neue Aspekte zu Therapie und Prävention, *CME Inn Med* 2009; 2(1):28-42
6. Blaschke D, Rolf S, Parwani AS, Huemer M, Dietz R, Garbe E, Haverkamp W. Drug-induced valvular heart disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Feb;134(8):365-70.

Case Reports (Erst- und Co-autor)

7. Huemer M, Boldt LH, Wutzler A, Parwani A, Rolf S, Blaschke D, Haverkamp W. Polymorphic ventricular tachycardia in a patient with herpes encephalitis. *J Clin Neurosci.* 2012 Mar;19(3):483-4.
8. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, Haverkamp W. Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry.* 2007 Nov;40(6):294-5.
9. Huemer M, Boldt LH, Rolf S, Blaschke D, Parwani A, Haverkamp W. Sustained monomorphic ventricular tachycardia after adenosine infusion. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 24;131(3):e97-100.

12. Selbständigkeitserklärung

Ich, Dr. med. univ. Martin Huemer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Mapping und dreidimensionale Rekonstruktion des linksseitigen Phrenikusnervenverlaufes im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den

.....