

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vor- und Nachteile der einfachen transseptalen Punktion im
Vergleich zur doppelten transseptalen Punktion bei
Pulmonalvenenisolation (eine retrospektive Analyse)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pola Oriana von Ristok
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Kurzzusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1 Vorhofflimmern	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Vorhofflimmertypen	5
1.1.4 Ätiopathogenese	6
1.1.5 Klinische Symptomatik	7
1.1.6 Diagnostik	8
1.1.7 Akuttherapie	8
1.1.8 Langzeittherapie	9
1.1.9 Komplikationen	12
1.1.10 Prognose	13
1.2 Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern	13
1.2.1 Prinzip	13
1.2.2 Indikationen	14
1.2.3 Methodik	14
1.2.4 Ergebnisse	18
1.2.5 Kosten	19

1.2.6	Komplikationen durch die Ablationsprozedur	20
1.2.7	Weitere Komplikationen	21
1.2.8	Iatrogene Atriumseptumdefekte	21
2	Zielsetzung der Arbeit	23
3	Material und Methoden	25
3.1	Die Pulmonalvenenisolation in der Rhythmologie des Charité Campus Virchow . . .	25
3.1.1	Vorbereitung	25
3.1.2	Transfemoraler Gefäßzugang	25
3.1.3	Transseptale Punktion	26
3.1.4	Anlegen der diagnostischen Katheter und Lokalisierung der Pulmonalvenen .	27
3.1.5	Ablation	29
3.1.6	Nachsorge	30
3.1.7	Dokumentation der Befunde	30
3.2	Studiendesign und Studienkollektiv	31
3.2.1	Studiendesign	31
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.2.3	Patientenkollektiv und Datenerhebung	31
3.2.4	Definition der erhobenen Parameter	32
3.2.5	Umgang mit fehlenden Werten	34
3.3	Statistische Methoden	34
3.3.1	Statistische Tests	34
3.3.2	Darstellung der Ergebnisse	35
3.3.3	Gruppierung von Variablen	35
3.3.4	Umgang mit inhomogenen Basischarakteristika	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Ergebnisse des Selektionsprozesses	36
4.2	Ergebnisse der statistischen Analyse	37
4.2.1	Basischarakteristika der selektierten Patienten	37
4.2.2	Echokardiographische Basischarakteristika	41
4.2.3	Charakteristika der Ablationsprozedur	41
4.2.4	Follow-up Zeit	43
4.2.5	Iatrogene Atriumseptumdefekte	45

4.2.6	Komplikationen	49
4.2.7	Erschwerte transeptale Punktionen	53
4.2.8	Bestrahlungsdauer, Bestrahlungsdosis und Untersuchungsdauer	56
4.2.9	Kostensparnis	62
5	Diskussion	63
5.1	Zusammenfassung und Einordnung der Hauptergebnisse	63
5.1.1	Basisdaten	63
5.1.2	Iatrogene Atriumseptumdefekte	64
5.1.3	Komplikationen	68
5.1.4	Erschwerte transeptale Punktionen	69
5.1.5	Bestrahlungsdauer und Bestrahlungsdosis	70
5.1.6	Untersuchungsdauer	72
5.1.7	Kostensparnis	72
5.2	Limitationen der Arbeit	73
5.3	Klinische Relevanz	74
5.4	Schlussfolgerungen	74
	Literatur	VI
	Eidesstattliche Versicherung	XVII
	Lebenslauf	XVIII
	Danksagung	XX

Tabellenverzeichnis

1.1	CHA2DS2-VASc-Score	10
1.2	HAS-BLED-Score	11
1.3	Kosten für transseptale Nadeln und Schleusen	19
1.4	Komplikationen der Pulmonalvenenisolation	20
3.1	Verwendete transseptale Nadeln und Schleusen	27
3.2	Verwendete Ablationskatheter	30
4.1	Normalverteilung und Varianzanalyse der Basischarakteristika	37
4.2	Basischarakteristika der Patienten vor der ersten Ablation	39
4.3	Einfluss inhomogener Basischarakteristika auf später zu testende Variablen	40
4.4	Echokardiographische Parameter der ersten Ablation	41
4.5	Charakteristika der Ablationsprozedur	42
4.6	Normalverteilung und Varianzanalyse der Follow-up Zeiten	43
4.7	Gruppierte Variablen	43
4.8	Follow-up Zeiten	44
4.9	Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte	46
4.10	Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte in Abhängigkeit der Follow-up Zeit	47
4.11	Follow-up-Zeit bei Patienten mit und ohne iASD	48
4.12	Komplikationen der ersten Ablation	50
4.13	Komplikationen der zweiten Ablation	50
4.14	Vergleich der Komplikationen der ersten und zweiten Ablation	53
4.15	Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der ersten Ablation	53
4.16	Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der zweiten Ablation	54
4.17	Vergleich der Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der ersten und zweiten Ablation	55
4.18	Komplikationen der ersten Ablation bei Patienten mit und ohne erschwerte transseptale Punktion	55

4.19	Komplikationen der zweiten Ablation bei Patienten mit und ohne erschwerte transseptale Punktion	56
4.20	Normalverteilung und Varianzanalyse der Ablationsparameter	56
4.21	Vergleich der Bestrahlungszeiten und -Dosen	58
4.22	Zeitliche Entwicklung der Bestrahlungsdauer und -Dosis	59
4.23	Untersuchungszeiten	60
4.24	Zeitliche Entwicklung der Untersuchungszeiten	61
4.25	Kosten der transseptalen Punktion	62
5.1	Iatrogene Atriumseptumdefekte nach transseptaler Punktion bei PVI in der Literatur	65
5.2	Komplikationen bei iatrogenen Atriumseptumdefekten bei PVI in der Literatur . . .	66
5.3	Komplikationen der transseptalen Punktion bei PVI in der Literatur	68

Abbildungsverzeichnis

1.1	Übersicht der Mechanismen des Vorhofflimmerns	6
1.2	Schemata der verschiedenen Ablationslinien	17
3.1	Echokardiographische Darstellung eines Atriumseptumdefektes	26
3.2	Fluoroskopische Darstellung der einfachen transeptalen Punktion, links-anteriore Projektion	28
3.3	Fluoroskopische Darstellung der doppelten transeptalen Punktion, links-anteriore Projektion	28
3.4	Mapping des linken Vorhofs	29
4.1	Ergebnisse des Selektionsprozesses	36
4.2	Angewendete Ablationsverfahren	42
4.3	Verteilung der Follow-up Zeiten der Patienten mit einfacher transeptaler Punktion .	44
4.4	Verteilung der Follow-up Zeiten der Patienten mit doppelter transeptaler Punktion	45
4.5	Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte	46
4.6	Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte in Abhängigkeit der Follow-up Zeit	47
4.7	Komplikationen der ersten Ablation	49
4.8	Komplikationen der zweiten Ablation	51
4.9	Vergleich der vaskulären Komplikationen der ersten und zweiten Ablation	52
4.10	Vergleich der erschwerten transeptalen Punktion der ersten und zweiten Ablation .	54
4.11	Vergleich der Bestrahlungszeiten	57
4.12	Vergleich der Bestrahlungsdosen	58
4.13	Vergleich der Untersuchungs-Dauer	60
4.14	Zeitlicher Verlauf der Bestrahlungsdauer und -Dosis und der Untersuchungs-Dauer .	61

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Inhibitoren Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren

ACT Aktivierte Blutgerinnungszeit

ADP-Blocker Adenosin-Diphosphat-Rezeptorblocker

ASD Vorhofseptumdefekt

ASS Acetylsalizylsäure

Betablocker Beta-Rezeptorenblocker

BMI Body-Maß-Index

CFAE Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme

cGy*cm² Zenti-Gray*cm²

CPVI Zirkumferente Pulmonalvenenisolation

CUK Charité Campus Virchow

CT Computertomographie

EKG Elektrokardiogramm

ESC European Society of Cardiology

FU Follow-up

iASD iatrogener Vorhofseptumdefekt

KHK Koronare Herzkrankheit

L-Test Levene-Test

LAD Linksatrialer Durchmesser

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LIPV Linke inferiore Pulmonalvene

LPVI Lineare Pulmonalvenenisolation

LSPV Linke superiore Pulmonalvene

Min. Minuten

MW Arithmetisches Mittel

PFO Persistierendes Foramen ovale

PV-Stenose Pulmonalvenenstenose

PVI Pulmonalvenenisolation

RIPV Rechte inferiore Pulmonalvene

RSPV Rechte superiore Pulmonalvene

SPVI Segmentale Pulmonalvenenisolation

SD Standardabweichung

SW-Test Shapiro-Wilk-Test

TEE transösophageales Echokardiogramm

TIA transitorisch ischämische Attacke

TSH thyreotropes Hormon

TSP transseptale Punktion

TTE transthorakales Echokardiogramm

Kurzzusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Vorhofflimmern ist weltweit die häufigste Herzrhythmusstörung.

Die PVI stellt eine Therapiealternative bei symptomatischem Vorhofflimmern dar.

Zur Durchführung der PVI ist die Platzierung eines Ablations- und eines Navigationskatheters im linken Vorhof des Herzens nötig; diese Katheter können den linken Vorhof entweder über zwei separate Punktionskanäle des Vorhofseptums (doppelte TSP) oder durch einen gemeinsamen Punktionskanal (einfache TSP) erreichen.

Die Auswirkungen der Technik der TSP wurden bisher nur in wenigen Studien untersucht.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der positiven und negativen Auswirkungen der einfachen TSP zur Durchführung einer PVI im Vergleich zur doppelten TSP.

Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse mit Patienten durchgeführt, die zwischen den Jahren 2008 bis 2016 mindestens zwei PVI's mittels Radiofrequenz-Energie bei Vorhofflimmern im CUK in Berlin erhalten hatten.

Patienten, die eine einfache TSP erhalten hatten, wurden im Hinblick auf die iASD-Rate, Komplikationen, erschwerte TSP's, Untersuchungsdauer, Bestrahlungsdauer und -dosis sowie die Kosten der Untersuchung mit Patienten verglichen, die eine doppelte TSP erhalten hatten.

Ergebnisse

In die Studie wurden 98 Patienten mit einfacher TSP und 196 Patienten mit doppelter TSP eingeschlossen.

Mit insgesamt 14,3% iASD's unterschied sich die iASD-Rate von Patienten mit einfacher TSP nicht signifikant von der Rate der Patienten mit doppelter TSP mit insgesamt 9,7% iASD's. Bei Patienten mit einfacher TSP fand bei Zunahme der FU-Zeit eine signifikante Abnahme der iASD's statt.

Komplikationen waren in beiden Gruppen selten; mit insgesamt 4,1% Komplikationen bei Patienten mit einfacher TSP und insgesamt 4,6% Komplikationen bei Patienten mit doppelter TSP traten keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten auf. Bei Patienten mit doppelter TSP trat, mit 4,6% gegenüber 5,6% Komplikationen, eine signifikant höhere Komplikationsrate bei der zweiten PVI auf.

Beim Vergleich der Ablationsparameter zeigte sich eine signifikant kürzere Gesamtdauer der PVI bei Patienten mit einfacher TSP im Vergleich zu Patienten mit doppelter TSP (149,3 gegenüber 201 Minuten), eine signifikant kürzere Bestrahlungszeit (24,63 gegenüber 45,38 Minuten) sowie eine signifikant niedrigere Bestrahlungsdosis (1570 gegenüber 3158 cGy*cm²).

Der Vergleich der Kosten zeigte, dass durch Anwendung der einfachen TSP in einem Jahr Kosten im fünfstelligen Bereich eingespart werden können.

Schlussfolgerungen

Mögliche Vorteile der einfachen TSP ergeben sich aus einer niedrigeren Rate an Komplikationen bei der zweiten PVI sowie aus einer kürzeren Untersuchungsdauer und einer geringeren Bestrahlungsexposition.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bedürfen unter Berücksichtigung der Limitation, die sich aus dem retrospektiven Design der Arbeit ergeben, einer Verifizierung durch größere, prospektive Studien.

Abstract

Introduction and Goals

Atrial Fibrillation is the most common cardiac arrhythmia worldwide. Pulmonary vein isolation PVI can be used to treat symptomatic atrial fibrillation.

In order to perform PVI, both an ablation catheter and a catheter navigation system need to be applied to the left atrium. These catheters require transseptal puncture TSP to reach the left atrium. They can be applied through either two separate channels (double TSP), or one shared channel (single TSP).

This dissertation scrutinizes both the positive and negative effects of using single TSP for PVI as compared to using double TSP.

Material and Methods

A retrospective analysis was conducted with patients who received at least two PVI treatments using radiofrequency energy for atrial fibrillation at CUK in Berlin between 2008 and 2016. Patients who received a single TSP were compared with patients who received a double TSP with regards to iASD (iatrogenic atrial septal defect) rates, complications, complicated TSP's, duration of the procedure, duration and dose of radiation treatment, and the cost of care.

Results

98 patients with single TSP and 196 patients with double TSP were included.

At 14.3%, the iASD rates of the patients with single TSP did not significantly differ from the 9.7% iASD rates of patients with double TSP. With increasing follow-up time, however, patients with single TSP showed a significant decrease in iASDs. 4.1% of patients with single TSP and 4.6% of patients with double TSP experienced complications. Significant differences in complication rates could not be determined. However, during their second PVI, patients with double TSP experienced

a significantly higher frequency of complications compared to those with single TSP, 5.6% complication rates for those with double TSP compared to 4.6% for those with single TSP.

The duration of the PVI was shorter with patients receiving single TSP treatment compared to patients receiving double TSP treatment (149.3 compared to 201 minutes). Patients with single TSP also received significantly shorter radiation times (24.63 compared to 45.38 minutes) and significantly lower radiation doses (1570 compared to 3158 eGy*cm²).

Using single TSP can save tens of thousands of Euros over the course of one year.

Conclusion

Potential benefits of using single TSP include significantly lower frequency of complications during the second PVI, shorter duration of the procedures and reduced exposure to radiation.

The results of this study are limited by its retrospective design and require further investigation using larger prospective studies.

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition

Das Vorhofflimmern ist definiert als supraventrikuläre Herzrhythmusstörung. Charakteristisch im EKG ist eine absolute unregelmäßige Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammern.

1.1.2 Epidemiologie

Das Vorhofflimmern ist die häufigste Form aller Herzrhythmusstörungen. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter; während sie bei den über 50-Jährigen noch bei 1% liegt, steigt sie bei den über 70-Jährigen auf bis zu 10% an [1]. Im Jahr 2010 waren weltweit 33,5 Millionen Menschen an Vorhofflimmern erkrankt [2], wobei Männer häufiger erkrankten als Frauen [1, 3].

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2012 prognostizierten eine Zunahme des Vorhofflimmerns um das 2,5-fache innerhalb der nächsten 50 Jahre [4].

1.1.3 Vorhofflimmertypen

Je nach Dauer der Rhythmusstörung werden drei Typen des Vorhofflimmerns unterschieden: Paroxysmales Vorhofflimmern konvertiert innerhalb von sieben Tagen spontan in den Sinusrhythmus; zumeist erfolgt die Konvertierung innerhalb von 48 Stunden. Als persistierendes Vorhofflimmern werden Episoden bezeichnet, die über sieben Tage andauern oder durch ärztliche Intervention beendet wurden. Ein permanentes Vorhofflimmern ist definiert als chronisch persistierendes Vorhofflimmern, welches nicht in den Sinusrhythmus überführt werden kann [4].

Die Klassifikation der Dauer der Flimmerepisoden ist von prognostischer Bedeutung für den zu erwartenden Erfolg der Therapie [4].

1.1.4 Ätiopathogenese

Das Vorhofflimmern entsteht durch multiple kleine elektrische Kreiserregungen (Mikro-Reentry-Kreisläufe) im Bereich der Vorhöfe, die zu einer unkoordinierten, insuffizienten mechanischen Aktivität der Vorhofmuskeln mit einer Frequenz von 350- 600 Schlägen/Minute führen (Abbildung 1.1). Die Erregung der Vorhöfe wird, über den AV-Knoten, mit unterschiedlicher Frequenz auf das Kammermyokard weitergeleitet, mit der Folge einer absoluten Arrhythmie [5]. Zusätzlich bewirkt die unzureichende Kontraktion der Vorhöfe eine Verminderung der Kammerfüllung, was zu einem reduzierten Herzzeitvolumen von 15% bis 40% (bei Patienten mit Herzinsuffizienz) führt [1].

Die Ursache der Mikro-Reentries liegt in ektopten Erregungsherden, die zumeist (> 90 %) im Bereich der Pulmonalvenenmündungen liegen [6]. Sowohl die Entstehung dieser ektopten Erregungsherde als auch der Erhalt der Mikro-Reentries wird durch Veränderung der elektrischen und strukturellen Eigenschaften der Vorhofmyozyten getriggert; dieser Vorgang wird als Remodelling bezeichnet.

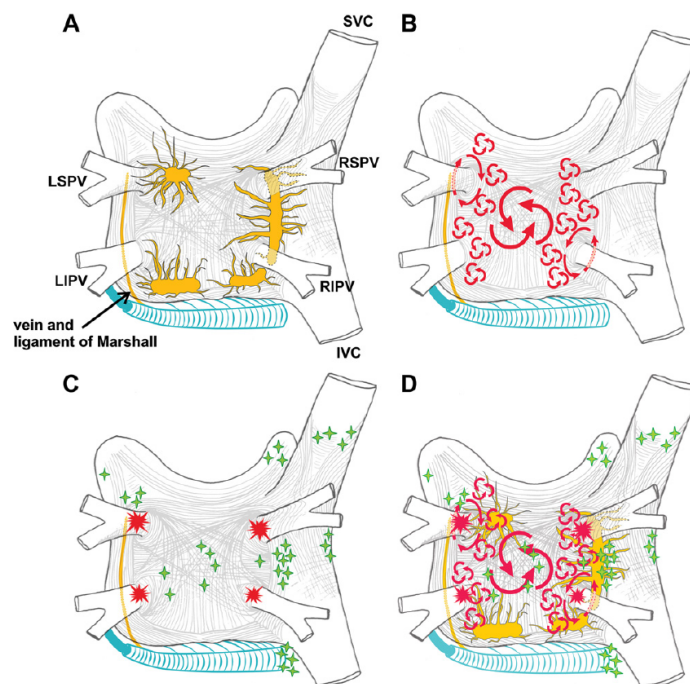


Abbildung 1.1: Übersicht der Mechanismen des Vorhofflimmerns (Calkins, et al [7], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

Erläuterungen: A: Autonome Ganglienplexi (gelb), Koronarsinus und Ligament von Marshall (blau); B: Große und kleine Reentry-Kreisläufe; C: Lokalisation der Pulmonalvenen (rot) und Trigger außerhalb der Pulmonalvenen (grün); D: Zusammenfassung der Mechanismen des Vorhofflimmerns. Abkürzungen: LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene, LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene

Das elektrische Remodelling verändert die Leitfähigkeiten der Ionenkanäle und -pumpen, die elektrische Potenziale erzeugen und leiten, sowie die der Gap-Junktions, die die Vorhofmyozyten

elektrisch koppeln, während das strukturelle Remodelling zu einer Fibrosierung der Vorhofmyozyten führt, was zur Unterbrechung der Kontinuität des atrialen Reizleitungssystems führt [8].

Des Weiteren steigern eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und Veränderungen der Calciumhomöostase die Entstehung des Vorhofflimmerns [8].

Gleichzeitig führt aber auch das Vorhofflimmern selbst, wenn es länger andauert, zu elektrischen und strukturellen Veränderungen der Vorhofmyozyten, in Form eines Remodellings. Dies führt seinerseits wieder zur Begünstigung des Vorhofflimmerns [9].

Begünstigende Faktoren für die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines Vorhofflimmerns sind strukturelle Veränderungen des Herzens wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, Myokarditis, Mitralklappenvitien sowie extrakardiale Trigger wie Hyperthyreose, Lungenembolie, Medikamente (unter anderem Thyroxin, Betasympathomimetika, Sumatriptan, Theophyllin, Fluoxetin, Clozapin, Sildenafil, Gemcitabin und Cisplatin), Elektrolytentgleisungen (besonders Hypokaliämie) und Alkoholkonsum [1].

Außerdem scheint eine genetische Komponente des Vorhofflimmerns zu existieren; es wurden mehrere Genmutationen identifiziert, die mit einer familiären Form des Vorhofflimmerns assoziiert sind. Diese Mutationen betreffen vorwiegend Gene, die für die Kodierung der Ionenkanäle der Vorhofmyozyten zuständig sind [10].

Tritt das Vorhofflimmern bei ansonsten gesunden Patienten auf, wird es als "lone atrial fibrillation" bezeichnet. Lone atrial fibrillation tritt in 15% der Fälle auf [1].

1.1.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik bei Vorhofflimmern ist variabel. Sie beinhaltet sowohl vollkommen asymptomatische Fälle als auch Fälle mit schwerer, leistungslimitierender Symptomatik.

Im Allgemeinen ist das Ausmaß und die Art der Symptomatik von der Herzfrequenz, der Dauer der Rhythmusstörung und der kardialen Vorbelastung abhängig [9]. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, kardialer Vorbelastung und hohen Herzfrequenzen leiden daher öfter unter symptomatischem Vorhofflimmern [1].

Häufig treten Symptome wie Palpitationen, Luftnot, Herzrasen und eingeschränkte Belastbarkeit auf. Bei sehr hohen Herzfrequenzen sind auch Symptome wie Schwindel und Synkopen möglich. Des Weiteren kann es, bei sehr hohen Frequenzen, mit folglich mangelnder Durchblutung der Koronararterien, zu Symptomen einer Angina pectoris kommen [9]. Im schlechtesten Fall manifestiert sich das Vorhofflimmern initial als thromboembolisches Ereignis oder in Form einer kardialen Dekompensation, als Folge der Tachyarrhythmie [9].

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose des Vorhofflimmerns kann nur anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) gestellt werden. Zum sicheren Nachweis sollte ein 12-Kanal-EKG angefertigt werden. Klassische Befunde sind eine Tachyarrhythmia absoluta, fehlende P-Wellen sowie Flimmerwellen. Wenn die Diagnose anhand des 12-Kanal-EKGs nicht gesichert werden kann, kann ein Langzeit-EKG angefertigt werden [5].

Bei erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern sollte, zur Ursachensuche, außerdem immer eine Bestimmung des thyreotropen Hormons (TSH) sowie eine Bestimmung des Serum-Kaliumspiegels erfolgen. Zusätzlich empfiehlt sich die Erstellung eines transthorakalen Echokardiogramms (TTE), um die Auswirkungen des Vorhofflimmerns auf das Myokard und die Herzklappen abschätzen zu können [5].

1.1.7 Akuttherapie

Die Akuttherapie des Vorhofflimmerns verfolgt hauptsächlich das Ziel, die Herzfrequenz zu senken. In erster Linie erfolgt dies medikamentös. Empfohlen wird die intravenöse Gabe kardioselektiver Beta-Rezeptoren-Blocker (Betablocker) und Calciumkanalantagonisten vom Diltiazem- und Verapamiltyp. Digitalisglykoside werden nur noch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 40%, in Kombination oder als Alternative zu Beta-Rezeptorenblockern, empfohlen. Bei kritisch kranken Patienten kommt die intravenöse Gabe von Amiodaron in Frage [3].

Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus können antiarrhythmische Medikamente, bevorzugt Flecainid und Propafenon, als intravenöse Gabe verwendet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, strukturellen Herzkrankheiten und koronarer Herzkrankheit sollte nur Amiodaron gegeben werden [3]. Die Erfolgsrate der medikamentösen antiarrhythmischen Akuttherapie wird mit 51% [11] bis 69% [12] angegeben.

Die effektivste Methode der akuten Rhythmuskontrolle ist jedoch die elektrische Kardioversion, ihre Erfolgsrate wird mit 90% [12] bis 93% [11] angegeben. Eine begleitende antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron oder Sotalol erhöht die Erfolgsrate [13]. Die elektrische Kardioversion birgt das Risiko einer Thromboembolie durch sich aus den Vorhöfen freisetzende Thromben. Bei geplanter Kardioversion und Vorhofflimmern, das über 48 Stunden andauert, muss daher entweder eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erfolgen, um mögliche Thromben der Vorhöfe auszuschließen, oder mindestens drei Wochen zuvor eine antithrombotische Therapie begonnen werden [3].

Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte schnellstmöglich eine Kardioversion erfolgen [3].

1.1.8 Langzeittherapie

Neben der Therapie einer möglicherweise vorliegenden Grunderkrankung besteht die Langzeittherapie des Vorhofflimmern aus drei Komponenten: der Kontrolle der Herzfrequenz und des Herzrhythmus sowie der Vermeidung thromboembolischer Ereignisse [3].

Allgemein sollte eine Frequenzkontrolle bei allen Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern erfolgen, eine Kontrolle des Herzrhythmus nur bei symptomatischem Vorhofflimmern [3]. Die Langzeitergebnisse beider Strategien, in Bezug auf Rezidivraten und schwerwiegende Komplikationen, scheinen sich nicht signifikant zu unterscheiden [14].

Die Sinnhaftigkeit der Prävention von Vorhofflimmern, in Form der sogenannten Upstreamtherapie, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt [3].

Kausale Therapie

Erkrankungen, die ein Vorhofflimmern auslösen oder zu dessen Progredienz führen, sollten, begleitend zu weiteren therapeutischen Maßnahmen bei Vorhofflimmern, therapiert werden.

Dies umfasst die optimale Einstellung einer arteriellen Hypertonie, die Blutzuckereinstellung beim Diabetes mellitus, eine Gewichtsabnahme bei Übergewicht, sowie die Therapie von Herzinsuffizienz ab NYHA-Klasse II, Kardiomyopathien, koronarer Herzkrankheit, Klappenvitien und angeborener Herzfehler, manifester Hyperthyreose, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Schlafapnoe-Syndrom und chronischer Niereninsuffizienz [4].

Thromboembolieprophylaxe

Da das Vorhofflimmern mit einer erhöhten Rate thromboembolischer Komplikationen, insbesondere der für Schlaganfälle, einhergeht, muss der Einsatz einer antithrombotischen Therapie erwogen werden [4]. Anwendung und Form dieser Therapie richtet sich nach dem individuellen Risiko-Profil des Patienten. Zur Ermittlung des Schlaganfall- und Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern eignet sich der CHA2DS2-VASc-Score, der es ermöglicht, systematisch Risikofaktoren zu erfassen [15] (*Tabelle 1.1*).

Frauen mit einem CHA2DS2-VASc-Score über zwei und Männer mit einem CHA2DS2-VASc-Score über eins sollten eine antithrombotische Therapie erhalten. Erwogen werden sollte die Therapie mit oralen Antikoagulantien bereits ab einem CHA2DS2-VASc-Score von zwei bei Frauen und eins bei Männern [3].

Für die antithrombotische Therapie stehen mehrere Präparate zur Verfügung. Die oralen Vitamin-K-Antagonisten Warfarin und Phenprocoumon waren lange die einzige Möglichkeit der oralen Antikoagulation; sie haben sich im klinische Alltag bewährt und führen zu einer deutlichen Reduktion von Schlaganfällen (75%) und Mortalität (25%) [16].

Tabelle 1.1: CHA2DS2-VASc-Score

CHA2DS2-VASc-Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz (symptomatische Herzinsuffizienz oder reduzierte LVEF)	1
arterielle Hypertonie (Blutdruck >140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)	1
Alter > 75 Jahre	2
Alter 65-75 Jahre	1
Diabetes mellitus (Blutzucker >125 mg/dL oder antidiabetische Therapie)	1
vorausgegangenes thromboembolisches Ereignis (Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Thromboembolie)	2
Gefäßkrankheiten (vorausgegangener Myokardinfarkt, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Artherosklerose)	1
weibliches Geschlecht	1

Abkürzungen: LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Aufgrund des geringeren intrazerebralen Blutungsrisikos und der besseren Thromboembolieprophylaxe [17, 18, 19, 20] werden derzeit die sogenannten direkten oralen Antikoagulanzen als Therapie der ersten Wahl empfohlen [3]. Zur Verfügung stehen der Thrombinantagonist Dabigatran sowie die Faktor-10-Antagonisten Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban.

Lediglich bei moderater bis schwerer Mitralklappenstenose und mechanischem Herzklappenersatz sollten bevorzugt Vitamin-K-Antagonisten angewendet werden [3].

Eine alleinige Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, wie Acetylsalizylsäure (ASS) oder Clopidogrel, wird nur empfohlen, wenn andere Möglichkeiten seitens des Patienten abgelehnt werden oder rezidivierende Blutungen aufgetreten sind [3].

Dem Ziel der Therapie, thromboembolische Ereignisse zu verhindern, steht das Risiko von Blutungen unter derselben gegenüber. Daher sollte vor Therapiebeginn das individuelle Blutungsrisiko ermittelt und, wenn möglich, reduziert werden. Der HAS-BLED-Score [4] kann zur Einschätzung des Blutungsrisikos genutzt werden (Tabelle 1.2). Ab einer Punktzahl über drei sollten regelmäßig Blutungen ausgeschlossen werden [3].

Tabelle 1.2: HAS-BLED-Score

Risikofaktor	Punkte
arterielle Hypertonie	1
gestörte Leber- und/oder Nierenfunktion	1 oder 2
Schlaganfall	2
Blutung	1
labiler INR	1
Alter > 65 Jahre	1
Thrombozytenaggregationshemmer / Nichtsteroidale Antirheumatika und/oder Alkoholabusus	1 oder 2

Frequenzkontrolle

Zum Erreichen eines normofrequenten Herzrhythmus werden hauptsächlich bradykardisierende Medikamente eingesetzt. Die Zielfrequenz liegt bei < 110 Schlägen/Minute [3]. Die Wahl der Medikamente ist abhängig von der An- oder Abwesenheit einer Herzinsuffizienz. Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz werden Beta-Rezeptorenblocker oder Kalziumkanalantagonisten vom Diltiazem- und Verapamiltyp empfohlen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF unter 40% sollten nur Beta-Rezeptorenblocker eingesetzt werden. Amiodaron wird nur empfohlen wenn alle anderen Medikamente versagt haben [3].

Bei Versagen der medikamentösen Therapie kann die AV-Knoten-Ablation zum Einsatz kommen, mit anschließender Unterbindung der Weiterleitung der atrialen Erregung auf die Ventrikel [3]. Die AV-Knotenablation erfordert immer die vorherige Implantation eines Herzschrittmachers [5].

Rhythmuskontrolle

Ziel der Rhythmuskontrolle ist die dauerhafte Erhaltung des Sinusrhythmus. Zur Einstellung des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern stehen die medikamentöse und die elektrische Kardioversion zur Verfügung. Des Weiteren existiert die Möglichkeit der kathetergestützten oder chirurgischen Ablation [3].

Die Wahl des Antiarrhythmikums orientiert sich vorwiegend an der Grunderkrankung des Patienten und den zu erwartenden Nebenwirkungen der Medikamente.

Zur Verfügung stehen in Deutschland die Medikamente Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Sotalol [3]. Bei Patienten ohne strukturelle Herzkrankheiten, Herzklappenerkrankungen, koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz können alle Medikamente verwendet werden. Wegen des besseren Risikoprofils sollte eine initiale Therapie zunächst mit Dronedaron, Flecainid und

Propafenon erfolgen; Amiodaron kann bei Versagen dieser Medikamente gegeben werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist Amiodaron die einzige medikamentöse Therapieoption. Patienten mit strukturellen Herzkrankheiten, Herzklappenerkrankungen oder KHK sollten bevorzugt Dronedaron oder Amiodaron, als zweite Wahl, erhalten [3].

Die elektrische Kardioversion, auch bei länger andauerndem Vorhofflimmern, sollte bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität erfolgen. Es gelten die selben Voraussetzungen wie bei der elektrischen Kardioversion in der Akuttherapie [3].

Die Ablation der Pulmonalvenen (Pulmonalvenenisolation, PVI) ist eine effektive Therapie, insbesondere bei paroxysmale und persistierendem Vorhofflimmern. Sie wird momentan vor allem als Therapie der zweiten Wahl, bei Versagen der konservativen Rhythmuskontrolle, empfohlen [3]. Eine primäre PVI, als Alternative zu antiarrhythmischen Medikamenten, kommt bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern in Frage [3].

Bei der chirurgische Ablation (Maze-Operation) werden entlang des Vorhofmyokards mittels Hochfrequenzstrom oder Kälte multiple Läsionen erzeugt, die durch Vernarbung die elektrische Weiterleitung unterbinden sollen. Die Maze-Operation hat eine Erfolgsrate von 80% [5], jedoch stellt sie einen invasiven Eingriff dar und wird daher nur bei Patienten empfohlen, die sich im Rahmen von anderen Herzerkrankungen ohnehin einer Herzoperation unterziehen müssen [3].

Upstream-Therapie

Die Upstream-Therapie soll die Entstehung eines Vorhofflimmerns bei prädispositionierten Patienten verhindern oder die Rezidivrate dieser Patienten minimieren. In Frage kommen hierfür Patienten, bei denen auf Grund einer bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankung das Risiko eines kardialen Remodellings besteht [4].

Aufgrund fehlender Evidenz für andere Präparate, werden derzeit hierfür lediglich Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) und Angiotensin-Rezeptorblocker, bei bestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF und bei arterieller Hypertonie, empfohlen [3].

1.1.9 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen bei Vorhofflimmern sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle. Ursächlich ist die unzureichende Kontraktion der Vorhöfe, die zur Stase des Blutes und damit zur Bildung von Thromben, bevorzugt im linken Vorhof, führen. Des Weiteren führt das strukturelle Remodelling zu endokardialen Veränderungen, die die Bildung von Thromben begünstigen [3].

Das Risiko einen Schlaganfall, auf dem Boden eines Vorhofflimmern zu erleiden, ist sowohl bei paroxysmale Vorhofflimmern [21] als auch bei permanentem Vorhofflimmern signifikant erhöht [22]. 15-25% aller Schlaganfälle basieren auf einem Vorhofflimmern [23].

Weitere Komplikationen sind Einschränkungen der Lebensqualität [24] und Linksherzinsuffizienz [25].

Das Vorhofflimmern hat außerdem direkte Auswirkungen auf die Struktur und Funktion des Herzens. So kann bei länger anhaltendem Vorhofflimmern die Auswurfleistung des linken Herzens (LVEF) sinken [26] und die häufige inadäquate Kontraktion des linken Vorhofs führt zu dessen Dilatation [27]. Daher ist das Vorhofflimmern die häufigste Ursache einer Tachykardiomyopathie [26].

Aufgrund besagter Komplikationen haben Patienten mit Vorhofflimmern eine deutlich reduzierte Lebenserwartung, mit einer, im Vergleich zur Normalbevölkerung, verdoppelten Mortalität [22].

1.1.10 Prognose

Das Vorhofflimmern ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Aufgrund des atrialen Remodellings bei Vorhofflimmern geht ein initial paroxysmales Vorhofflimmern in späteren Episoden oft in eine persistierende oder chronisch persistierende Form über. Die Prognose ist in hohem Maße abhängig vom Ausmaß einer strukturellen Veränderung des Myokards und vom Erfolg der Vermeidung thromboembolischer Ereignisse [5].

Begleiterkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Erkrankungen der Herzklappen, Diabetes mellitus und Übergewicht, verschlechtern die Prognose. Die Ursache hierfür ist einerseits die Progression des kardialen Remodellings und andererseits die Erhöhung des Risikos für Komplikationen [5].

1.2 Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern

1.2.1 Prinzip

Die PVI bei Vorhofflimmern ist eines der etabliertesten Ablationsverfahren in der Rhythmologie [28]. Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1998 [6] hat die Zahl der durchgeführten Ablationen weltweit kontinuierlich zugenommen [29].

Der Eingriff erfolgt in minimal-invasiver Technik über einen Katheter, der über die Vena femoralis bis zum rechten Vorhof des Herzens vorgeschoben wird. Durch Punktion des Herzseptums wird schließlich der linke Vorhof mit den Pulmonalvenenmündungen erreicht, deren Gewebe durch kleine

Läsionen mittels Hochfrequenzstrom, Kälte oder Laserenergie, ablatiert wird [30].

Der Eingriff verfolgt das Ziel, den Ursprung der ektopen Erregungen zu isolieren und so die elektrische Weiterleitung dieser Erregungen dauerhaft zu unterbinden. Angestrebt wird eine komplette Isolation aller vier Pulmonalvenenmündungen [30].

1.2.2 Indikationen

Neben der Therapie eines therapierefraktären Vorhofflimmerns, als sekundäre Therapieoption, ist eine primäre Ablation, als Alternative zu antiarrhythmischen Medikamenten, bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern eine Option. Die Entscheidung für eine primäre PVI bei diesen Patienten sollte nur dann getroffen werden, wenn dies der ausdrückliche Wille des Patienten ist [3].

Eine PVI sollte in einem spezialisierten Zentrum, von einem erfahrenen Rhythmologen, durchgeführt werden [3].

1.2.3 Methodik

Präablative Diagnostik

Die PVI ist ein komplexer Eingriff, der eine sorgfältige Vorbereitung zur Identifizierung von Risikofaktoren und zur Planung des Eingriffs erfordert.

Vor dem Eingriff müssen zunächst Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Übergewicht, Herzinsuffizienz und KHK, die den Eingriff gefährden, erkannt und bei der Planung des Eingriffs bedacht werden [31].

Zur Erfassung der kardialen Funktionalität sollte vor dem Eingriff eine TTE durchgeführt werden. Eine TEE muss vor jeder Pulmonalvenenisolation, zum Ausschluss von Thromben der Vorhöfe, durchgeführt werden.

Im Zusammenhang mit der Ablationsprozedur ist besonders die Beurteilung der Existenz von Atriumseptumdefekten (ASD) und persistierenden Foramina ovalia (PFO) relevant. Durch das Foramen ovale wird in der Fetalzeit sauerstoffreiches Blut vom rechten in den linken Vorhof geleitet, im Normalfall verschließt es sich innerhalb des ersten Lebensjahres. Persistierende Foramina ovalia sind angeborene Entwicklungsstörungen des Vorhofseptums, in deren Folge es zu einer Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof des Herzens kommt; insbesondere bei Erhöhung des rechtsatrialen Drucks (beispielsweise beim Tauchen oder bei Valsava-Manövern) kommt es zu einem Shuntfluss vom rechten in den linken Vorhof [34]. Atriumseptumdefekte sind angeborene Defekte des Vorhofseptums im Bereich der Fossa ovalis (Ostium-sekundum-Defekt) oder kranial der Atrio-

ventrikulärebene (Ostium-primum-Defekt) oder außerhalb der Fossa ovalis (Sinus-venosus-Defekt), oft mit einem Shunt zwischen linkem und rechtem Vorhof des Herzens [32]. Atriumseptumdefekte können auch als Folge der TSP bei PVI auftreten, ihre Lokalisation entspricht am ehesten einem Ostium-sekundum-Defekt [33].

Im Falle von vorhandenen Atriumseptumdefekten können diese als Zugangsweg zum linken Vorhof dienen.

Periablative Antikoagulation

Um das Risiko einer Thromboembolie während der Ablationsprozedur zu verringern, sollte bereits vor der Ablation mit einer antithrombotischen Therapie begonnen werden [7]. Bei Patienten, die vor der Ablation keine antithrombotische Therapie erhalten haben, wird die Gabe von niedermolekularem Heparin bis zur Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie empfohlen. Einige Tage vor der Ablation sollte in der Gabe der oralen Antikoagulantien pausiert werden.

Während der Ablation sollte vom Zeitpunkt der Punktion des Vorhofseptums bis zum Ende der Prozedur außerdem intravenös Heparin verabreicht werden. Gesteuert werden sollte die Heparin-gabe anhand der aktivierten Blutgerinnungszeit (ACT), der Zielwert der ACT liegt bei 300-400 Sekunden [7].

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen kann der Heparinantagonist Protamin nach der Ablation verabreicht werden [7].

Transseptale Punktion

Der Zugang zum Interventionsgebiet erfolgt üblicher Weise über die Vena Femoralis, die in Seldinger-Technik mehrfach punktiert wird. Initial wird ein Kunststoffschlauch (Schleuse) in der Vena femoralis platziert, durch das Lumen der Schleuse erfolgt dann die Anlage eines Führungsdrahtes; dieser wird unter angiographischer Kontrolle bis zur Vena Cava superior vorgeschoben. Nach Anlage des Führungsdrahtes wird die initiale Schleuse entfernt und durch eine spezielle transseptale lange Schleuse ersetzt. Die Schleuse ermöglicht das Verschieben weiterer Katheter sowie die Applikation von Kontrastmittel im Verlauf der weiteren Untersuchung. Der Führungsdraht wird anschließend entfernt. Es folgt das Einführen der transseptalen Nadel über die Schleuse, meist eine "Brockenbrough-Nadel"; diese wird dann gemeinsam mit der Schleuse bis zum linken Vorhof des Herzens geschoben [35].

Nach Kontrolle der Lage des Punktionskatheters, die mittels eines intrakardialen Echokardiogramms durch einen Ultraschallkatheter oder radiologisch mittels Fluoroskopie erfolgt, wird das Vorhofsep-

tum im Bereich der Fossa ovalis punktiert (transseptale Punktion, TSP). Die korrekte Lage der Nadel im linken Vorhof des Herzens wird anschließend radiologisch und anhand von Druckmessungen über den Punktionskatheter ermittelt. Sobald die Nadel ordnungsgemäß positioniert ist, wird die Schleuse in den Punktionskanal vorgeschoben [36]).

Nach der Punktion des Vorhofseptums erfolgt zur Vermeidung intrakardialer Thromben eine systemische Heparin-gabe [35].

Für die anschließende Ablationsprozedur werden zwei Katheter im linken Vorhof benötigt: ein Ablationskatheter und ein Navigationskatheter. Diese können entweder über zwei separate Punktionen im Bereich der Fossa ovalis positioniert werden (doppelte TSP), oder über eine einzelne Punktion (einfache TSP), die dann beiden Kathetern als Zugangsweg dient [35].

Lokalisierung der Pulmonalvenen

Für eine sichere Isolation der Pulmonalvenen ist es zunächst erforderlich, diese zu lokalisieren. Es stehen hierzu mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zumeist werden die Mündungen der Pulmonalvenen mittels dreidimensionaler Navigations-Programme (Mapping) aufgesucht, welche mittels spezieller Navigations-Katheter (Mapping-Katheter) eine Rekonstruktion der linksatrialen Anatomie sowie die Identifizierung des Ursprungs der ektopen Erregungsherde zulassen [30]. Dreidimensionale Navigations-Programme reduzieren die Anwendung von ionisierender Strahlung und erhöhen die Sicherheit der Ablation [7]. Die gängigsten Navigationssysteme sind das CARTO-Mappingsystem CARTO-3® (Biosense Webster), welches magnetische Wechselfelder zur Rekonstruktion benutzt, und das Ensite NavX® System (St. Jude Medical), welches mit elektrischer Impedanz arbeitet [7]. Weitere Möglichkeiten sind die Kontrastmittel-gestützte Radiologie (Fluoroskopie) und die intrakardiale Echokardiographie. Die verschiedenen Methoden können prinzipiell auch in Kombination eingesetzt werden [30].

Ablation

Da die PVI für den Patienten schmerzhaft sein kann, erfolgt sie in tiefer Sedierung. Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Atemwegsobstruktion oder eines Lungenödems und Patienten mit Schlafapnoe sollten eine Vollnarkose erhalten [7].

Die Ablation der Pulmonalvenen kann segmental, linear oder zirkumferentiell erfolgen.

Bei der zirkumferentiellen PVI (CPVI) wird ein kontinuierlicher Kreis kleiner Läsionen gezogen. Hierbei kann entweder jede Pulmonalvenenmündung einzeln oder die beiden rechten und die beiden linken Pulmonalvenenmündungen über je eine gemeinsame Ablationslinie werden [30]. Die CPVI

ist momentan die Methode der ersten Wahl [7].

Bei der segmentalen PVI (SPVI) werden einzelne Läsionen gesetzt, die Ablation erfolgt unterhalb der letzten noch nachweisbaren ektopen Erregung der jeweiligen Pulmonalvene [7].

Die lineare PVI (LPVI) erfordert die Ablation von festgelegten Ablationslinien innerhalb des linken Vorhofs. Übliche lineare Läsionen sind die sogenannte Dachlinie, zwischen den zirkumferentiellen Läsionen der linken und rechten Pulmonalvenenmündungen, die Mitralisthmuslinie, zwischen Mitralklappe und den linken zirkumferentiellen Läsionen, und die anteriore lineare Läsion, die entweder die Dachlinie oder die zirkumferentiellen Läsionen über die Vorderseite des linken Vorhofs mit dem Mitralling verbindet [7].

Bei Identifizierung komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (stark fraktionierte Potenziale mit niedriger Spannung (CFAE)), müssen diese zusätzlich elektrisch isoliert werden [7] (Abbildung 1.2.).

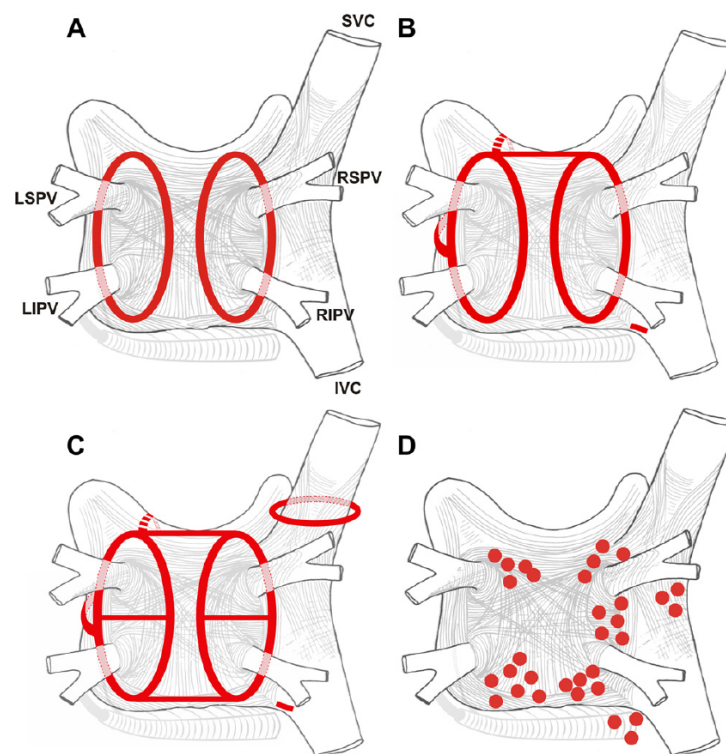


Abbildung 1.2: Schemata der verschiedenen Ablationslinien (Calkins, et al [7], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

Erläuterungen: A: zirkumferentielle Ablationslinien; B: Typische Ablationslinien (Dachlinie, Mitralisthmuslinie und cavothrikuspedale Isthmuslinie); C: Typische Ablationslinien und zusätzliche lineare Ablation; D: Typische Ablationspunkte von komplex fraktionierten Elektrogrammen. Abkürzungen: LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene, LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene, RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene

Das Ziel der Ablation ist die komplette elektrische Isolation aller vier Pulmonalvenenmündun-

gen: die Mündung der linken superioren Pulmonalvene (LSPV), der linken inferioren Pulmonalvene (LIPV), der rechten superioren Pulmonalvene (RSPV) und der rechten inferioren Pulmonalvene (RIPV). Nach Ablation der Pulmonalvenenmündungen wird über elektrische Reizung der Pulmonalvenenmündungen versucht, ein Vorhofflimmern auszulösen. Gelingt dies nicht, kann davon ausgegangen werden, dass alle Pulmonalvenenmündungen elektrisch isoliert wurden [7].

Es existieren verschiedene Energiequellen, die eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen ermöglichen. Zumeist erfolgt die Ablation mittels Hochfrequenzstrom (Radiofrequenzenergie); dieser wird über die Spitze des Ablationskatheters appliziert und führt zu einer Erwärmung des Vorhofmyokards, mit anschließender Gewebenekrose. Die Katheterspitze benötigt hierfür einen direkten Gewebekontakt über 60 – 90 Sekunden für jede Läsion. Für eine sichere elektrische Isolation muss das Gewebe eine Temperatur von mindestens 50 Grad Celsius erreichen [7].

Für die Ablation durch Kälteenergie wird, mittels eines sogenannten Kryoballon-Katheters, Kälte über einen mit flüssigem Stickstoffoxidgefüllten Ballon an der Katheterspitze appliziert, mit der Folge einer Gewebenekrose [7].

Eine weitere, seltener angewandte, mögliche Energiequelle ist Laserenergie [7].

Postablatives Management

Das postablativ Management verfolgt hauptsächlich die Ziele des Erhalts des Sinusrhythmus, der Komplikationsvermeidung sowie der Erkennung und Behandlung von Frührezidiven.

Es wird empfohlen, die Patienten in regelmäßigen Abständen auf eventuelle Komplikationen und Frührezidive mittels in Form eines 12-Kanal-EKGs zu untersuchen. Die erste Untersuchung sollte spätestens drei Monate nach der Ablation erfolgen, in den darauffolgenden zwei Jahren sollten die Patienten alle sechs Monate untersucht werden [7].

Eine zweite Ablation, im Falle eines Frührezidivs, sollte frühestens nach drei Monaten erfolgen [7].

1.2.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Ablation der Pulmonalvenen, in Bezug auf die dauerhafte Überführung in einen Sinusrhythmus, sind im Allgemeinen abhängig von der Form des Vorhofflimmerns und dem gesundheitlichen Zustand der Patienten [3].

Die besten Ergebnisse sind bei paroxysmalem Vorhofflimmern zu erwarten. Eine dauerhafte Überführung in den Sinusrhythmus erfolgt hier bei bis zu 70% der Patienten, bei mindestens 30% der Patienten ist mindestens eine weitere Ablation nötig [3]. Die Erfolgsrate der PVI, insbesondere die Dauer der vorhofflimmerfreien Episoden, liegt damit etwas höher als bei der medikamentösen anti-

arrhythmischen Therapie [38, 39]. Relevante Unterschiede in der Erfolgsrate der Therapien scheint es auch bei der Bewertung der Lebensqualität zu Gunsten der PVI zu geben [38].

Die Mortalitätsrate und die Rate schwerer thromboembolischer Ereignisse beider Therapieformen weisen keine signifikanten Unterschiede auf [38]. Bei persistierendem Vorhofflimmern muss mit einer Reablationsrate von mindestens 50% gerechnet werden [3]; auch die zusätzliche Ablation linearer Läsionen oder komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) scheint dies nicht signifikant zu ändern [40].

Die zusätzliche Gabe antiarrhythmischer Medikamente kann die Erfolgsrate, sowohl bei paroxysmalem als auch bei persistierendem Vorhofflimmern, eventuell erhöhen [41], jedoch ist ihr Nutzen in diesem Kontext noch nicht abschließend geklärt [3, 7].

Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere Übergewicht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen und exzessiver Alkoholkonsum, scheinen die Ergebnisse der PVI, in Bezug auf die Notwendigkeit einer Reablation, die Dauer der Zeit zwischen den Ablationen und die Schwere der Symptome des wieder aufgetretenen Vorhofflimmerns, zu verschlechtern [42].

Die Erfolgsrate eines Zentrums, welches interventionelle kardiologische Eingriffe, wie PVI's, durchführt, korreliert außerdem mit der Anzahl der dort durchgeführten Ablationen [29].

1.2.5 Kosten

Die PVI ist ein kostenintensiver Eingriff, allein die Materialkosten betragen von 6637 \$ bis 22284 \$ pro durchgeführter Prozedur, in Abhängigkeit der verwendeten Katheter und Navigationssysteme.

Tabelle 1.3: Kosten für transseptale Nadeln und Schleusen

	Biosense Webster	St. Jude Medical	Bayliss	Medtronic
Nadeln				
Transseptale Nadel	175 \$	240 \$	495 \$	
Schleusen				
Transseptale Schleuse	175 \$	225 \$		
Steuerbare transseptale Schleuse		999 \$		
Transseptale Kryoballon Schleuse				1800 \$
Fokale Kryoballon Schleuse				1200 \$

Die Kosten für transseptale Nadeln liegen bei 175 \$ - 495 \$ pro Stück, die Kosten der transseptalen Schleusen variieren zwischen 175 \$ - 1800 \$ pro Stück [37] (Tabelle 1.4).

1.2.6 Komplikationen durch die Ablationsprozedur

Die PVI ist ein invasiver Eingriff und birgt Risiken, die bedacht werden müssen.

Komplikationen als Folge der PVI sind insgesamt eher selten (3,4-5%) [43, 44, 45].

Die häufigsten Komplikationen sind vaskuläre Komplikationen (1,3 %-1,9%), meist in Form von Nachblutungen oder Pseudoaneurysmen der punktierten Vena femoralis [43, 44, 45], Perikardtamponaden (0,25%-1,3%) [43, 44, 45] und thromboembolische Ereignisse, wie transitorisch ischämische Attacken (TIA) oder Schlaganfall (0,2%-1,1%) [43, 44, 45].

Seltene Komplikationen sind atrioösophageale Fisteln, durch thermische Verletzung des Ösophagus als Spätkomplikation (0,08%-0,2%) [43, 44, 45], Endo -und Perikarditis oder Sepsis (0,2%-1,1%) [43, 44, 45], Verletzungen der Lunge und der Pleura (0,1%-0,2%) [43, 44, 45], der Herzklappen (0,1%-0,2%) [43, 44, 45] oder des Nervus Phrenikus (0,1%-0,4%) [43, 44, 45], Herzrhythmusstörungen (0,1%-0,2%) [43, 44, 45] und Stenosen der Pulmonalvenen (PV-Stenose) (0,01%-0,5%) [43, 44, 45]. Ursächlich für Perikardtamponaden ist zumeist eine Fehlpunktion des atrialen Septums, seltener können direkte mechanische Traumen oder Überhitzung, durch zu hohe Ablationsenergie, zu Perikardtamponaden führen [7].

Thromboembolische Ereignisse entstehen hauptsächlich durch Bildung von Thromben an Untersuchungskathetern, durch die TSP können diese in den linken Vorhof und die hirnversorgenden Arterien gelangen und dort zu Schlaganfällen durch Embolie führen [7].

Die Ursache für Endo- und Perikarditiden liegt in einer Einschleppung von Pathogenen durch kontaminierte Untersuchungskatheter [7].

Tabelle 1.4: Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Komplikation	Rate (%)
Gesamt	3,4-5%
vaskuläre Komplikationen	1,3%-1,9%
Perikardtamponaden	0,25%-1,3%
thromboembolische Ereignisse (TIA oder Schlaganfall)	0,2%-1,1%
Ösophagusfisteln	0,08%-0,2%
Verletzungen von Lunge oder Pleura	0,1%-0,2%
Verletzungen der Herzklappen	0,1%-0,2%
Verletzungen des Nervus Phrenikus	0,1%-0,4%
Herzrhythmusstörungen	0,1%-0,2%
Stenosen der Pulmonalvenen	0,01%-0,5%
Endo- und Perikarditis	0,01%-0,5%

Abkürzungen: TIA: Transitorisch ischämische Attacke

Verletzungen von kardialen und perikardialen Strukturen können entweder durch Fehlpunktionen oder durch Traumata nach falscher Katheterplatzierung oder durch Überhitzung bei zu hoher Ablationsenergie entstehen [7].

Die genauen Mechanismen der PV-Stenosen sind nicht abschließend geklärt, vermutlich entstehen sie durch eine übermäßige Kollagenbildung nach Verödung der Pulmonalvenenmündung [7]. Insbesondere die Perikardtamponade und atrioösophageale Fisteln haben ein hohes Potenzial letal zu verlaufen [46]. Die Mortalitätsrate der Ablation liegt bei 0,1% [47] bis 0,2% [46] (Tabelle 1.3).

Einige Studien weisen darauf hin, dass im Falle einer zweiten Ablationsprozedur die Rate der Komplikationen wesentlich höher liegen kann [48, 49].

1.2.7 Weitere Komplikationen

Neben den Risiken, die direkt mit der Ablation assoziiert sind, existiert die Gefahr von Schäden der Patienten und medizinischem Personal durch ionisierende Strahlung [30]. Da für die Untersuchung die Verabreichung von Röntgenkontrastmittel erforderlich ist, existiert das Risiko für Nierenschäden, thyreotoxische Krisen (bei bestehender Hyperthyreose) sowie für Allergien gegen Kontrastmittel [50]. Auch durch die intraprozedurale Lagerung bedingte Schäden sind möglich. Des Weiteren drohen Komplikationen im Falle einer Sedierung [7].

1.2.8 Iatrogene Atriumseptumdefekte

Da für den Eingriff die Punktion des Vorhofseptums erforderlich ist, besteht außerdem die Gefahr von bleibenden iatrogenen Atriumseptumdefekten (iASD) [33, 51, 52, 53, 54, 55, 56] im Bereich der punktierten Fossa ovalis.

Bleibende Atriumseptumdefekte bergen zumindest theoretisch das Risiko thromboembolischer Ereignisse, da durch einen möglichen Shunt-Fluss des Blutes, zwischen rechten und linken Vorhof des Herzens, Thromben aus dem rechten Vorhof direkt in den linken Vorhof und von dort in den großen Kreislauf gelangen können (paradoxe Embolie). Persistierende Foramina ovalia mit Rechts-Links-Shunt werden als Auslöser für Schlaganfälle durch paradoxe Embolie beschrieben [57, 58].

Ein großer Atriumseptumdefekt (≥ 10 mm) mit lange bestehendem Links-Rechts-Shunt der Vorhöfe kann zu einer Dilatation des rechten Vorhofs, mit der möglichen Folge eines Rechtsherzversagens oder einer pulmonalen Hypertonie, oder von Herzrhythmusstörungen, führen [59, 60]. Komplikationen durch einen Links-Rechts-Shunt nach TSP werden bei Patienten beschrieben, denen ein Mitraclip-System implantiert wurde [61].

Weiterhin werden iASD's als Auslöser für Migräneanfälle diskutiert [62, 63].

Die Rate an iASD's nach TSP ist bisher nur selten untersucht worden. Die wenigen Studien, die dies untersuchten, kamen zu kontroversen Ergebnissen bezüglich der Rate an iASD's. Die Angaben schwanken zwischen Werten von 0% und 95%, nicht ausschließlich, aber auch, in Abhängigkeit davon, zu welchem Zeitpunkt nach der Punktion die iASD's erfasst wurden. Denn darüber, dass sich die meisten iASD's nach einiger Zeit spontan verschließen, herrscht weitgehende Einigkeit [52, 53, 54, 55, 56].

2 Zielsetzung der Arbeit

Die Isolation der Pulmonalvenenmündungen ist inzwischen ein etabliertes Verfahren in der Langzeittherapie des Vorhofflimmerns. Sie geht mit einer niedrigen Rate an Komplikationen und einer hohen Erfolgsquote einher. Die Anzahl der durchgeführten PVI's nimmt kontinuierlich zu und mit Zunahme der Zahl der Patienten, die an Vorhofflimmern erkranken, wird vermutlich auch die Zahl der durchgeführten Ablationen weiterhin steigen.

Die medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité ist ein erfahrenes Zentrum in der Durchführung interventioneller kardiologischer Prozeduren. Seit dem Jahr 2013 wird hier die PVI bei Vorhofflimmern mittels einfacher TSP, anstelle der doppelten TSP, durchgeführt.

Über die Vor- und Nachteile der einfachen TSP bei PVI, im Vergleich zur doppelten TSP, ist zum jetzigen Zeitpunkt wenig bekannt. Die Studien, die sich bisher mit den Auswirkungen der TSP beschäftigen, differenzieren häufig nicht zwischen einfacher und doppelter TSP oder es fehlt der direkte Vergleich der Techniken.

Da zur Durchführung einer einfachen TSP ein Punktionskanal mit größerem Durchmesser benötigt wird als zur Durchführung der doppelten TSP, besteht die Befürchtung, eine einfache TSP könne zu einer höheren Rate an iASD's, mit größerem Durchmesser, führen. Diese Befürchtung konnte bisher weder widerlegt noch bestätigt werden. Studien, die die Rate von iASD's nach TSP evaluiert haben, zeigen kontroverse Ergebnisse [53, 55, 54, 33, 56].

Viele Komplikationen der PVI werden durch die TSP verursacht; es wäre daher zumindest denkbar, dass hier Unterschiede zwischen der einfachen und der doppelten TSP bestehen. Es existieren keine Studien, die die Komplikationen der PVI mittels einfacher und doppelter TSP verglichen haben.

Einige Studien konnten im Falle einer zweiten Ablationsprozedur eine höhere Rate an Komplikationen nachweisen [48, 49]; auch hier existieren keine direkten Vergleiche zwischen einfacher und doppelter TSP.

Bei einer PVI wird nach Punktion des atrialen Septums die korrekte Lage der Nadel im linken Atrium fluoroskopisch kontrolliert. Da bei einfacher TSP lediglich eine Kontrolle (anstelle von zwei Kontrollen) nötig ist, wäre eine Reduktion ionisierender Strahlung theoretisch möglich. Auch ei-

ne Verkürzung der Untersuchungsdauer bei einfacher TSP liegt im Bereich des Denkbaren. Ein Vergleich der Bestrahlungsdosen und Untersuchungszeiten bei einfacher und doppelter TSP wurde bisher nie durchgeführt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Vor- und Nachteile der einfachen TSP bei PVI, im Vergleich zur doppelten TSP, zu untersuchen. Unter diesem Aspekt sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

- Führt die einfache TSP zu einer erhöhten Rate an iASD's und sind bei einfacher TSP größere iASD's zu erwarten?
- Führt die einfache TSP zu einer erhöhten Rate an Komplikationen?
- Treten bei einfacher TSP vermehrt erschwerte transseptale Punktionen auf?
- Beeinflusst die Technik der TSP Komplikationsraten und erschwerte transseptale Punktionen bei einer erneuten PVI?
- Gibt es Unterschiede in der Bestrahlungsdauer und Dosis zwischen einfacher und doppelter TSP?
- Gibt es Unterschiede in der Untersuchungsdauer zwischen einfacher und doppelter TSP?
- Wie hoch ist der Kostenvorteil der einfachen TSP?

3 Material und Methoden

Zur Erstellung der Arbeit wurde die „Satzung der Charité zur Sicherung guter Wissenschaftlicher Praxis“ beachtet.

3.1 Die Pulmonalvenenisolation in der Rhythmologie des Charité Campus Virchow

3.1.1 Vorbereitung

Die Durchführung der PVI in der Rhythmologie des Charité Campus Virchow (CUK) erforderte im Allgemeinen einen stationären Krankenhausaufenthalt von etwa drei Tagen.

Am Tag vor der Ablationsprozedur wurde, zum Ausschluss intrakardialer Thromben, eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Hierbei wurden außerdem wichtige echokardiographische Parameter und das Vorhandensein eines persistierenden Foramen ovale oder Atriumseptumdefektes mittels der farbkodierten Dopplerechokardiographie erfasst (*Abbildung 3.1*).

Des Weiteren wurde ein EKG angefertigt und eine Laboruntersuchung des Blutes (kleines Blutbild, Serumelektrolyte, Gerinnungswerte, Nierenretentionswerte, Leberwerte, C-reaktives Protein, TSH und Blutzucker) durchgeführt.

Im Idealfall hatten die Patienten bereits vor der Ablation eine suffiziente antithrombotische Therapie, in Form von oralen Antikoagulationen, erhalten. Patienten, die vor der Ablation keine oralen Antikoagulationen eingenommen hatten, erhielten überbrückend niedermolekulares Heparin verabreicht, welches am Tag der Ablation pausiert wurde.

3.1.2 Transfemorale Gefäßzugang

Zu Beginn der Untersuchung wurde die Vena Femoralis in Seldinger-Technik beiderseits je zweimal punktiert. Über die linke Vena femoralis erfolgte nach Punktion die Anlage einer kurzen 6-F-Schleuse, als Zugang für einen 4-poligen 6-F-Katheter, der später im Apex des rechten Ventrikels

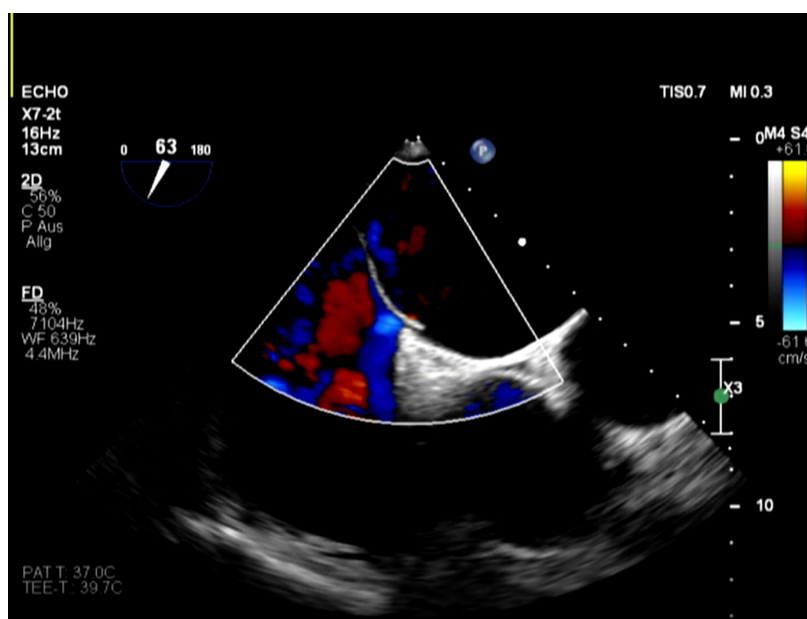


Abbildung 3.1: Echokardiographische Darstellung eines Atriumseptumdefektes

platziert wurde, und einer kurzen 7-F-Schleuse, als Zugang für einen 10-poligen diagnostischen 7-F-Katheter, der später in den Koronarsinus gelegt wurde.

Über die rechte Vena Femoralis wurden nach Punktion zwei kurze Schleusen platziert. Eine 12-F steuerbare Schleuse diente als Zugang für den Führungsdraht der langen steuerbaren transseptalen Schleuse für den Ablationskatheter, eine 8-F-Schleuse diente als Zugang für den Führungsdraht der langen nicht-steuerbaren transseptalen Schleuse für den Mappingkatheter. Die langen transseptalen Schleusen wurden nach Anlage von Führungsdrähten über diese im rechten Vorhof platziert.

Nach Anlage der Schleusen wurden diese gespült, die Patienten erhielten einen systemischen Heparinbolus (2500 IE i.v.).

3.1.3 Transseptale Punktion

Um den linken Vorhof durch zweifache TSP zu erreichen, wurde das Vorhofseptum im Bereich der Fossa ovalis zweifach unter fluoroskopischer Kontrolle in Seldinger-Technik punktiert.

Die erste Punktion erfolgte mit einer 98 cm langen transseptalen Nadel (BRKTM, St. Jude Medical). Nachdem die korrekte Position radiologisch kontrolliert wurde, wurde die 9-F steuerbare transseptale Schleuse (Agilis, St. Jude Medical) im linken Vorhof platziert.

Die zweite transseptale Punktion erfolgte mit einer 71 cm langen transseptalen Nadel (BRKTM, St. Jude Medical), hierüber wurde nach Positionskontrolle die 8-F nicht-steuerbare transseptale Schleuse für den Mappingkatheter im linken Vorhof platziert (*Tabelle 3.1* und *Abbildung 3.2*).

Um den linken Vorhof durch einfache TSP zu erreichen, wurde das Vorhofseptum im Bereich der

Fossa ovalis unter fluoroskopischer Kontrolle in Seldinger-Technik einfach punktiert.

Die Punktion erfolgte mittels einer 98 cm langen transseptalen Nadel (BRKTM, St. Jude Medical) sowie einer 9-F steuerbaren transseptalen Schleuse (Agilis, St. Jude Medical). Nach der Punktion und Verifizierung der korrekten Position im linken Vorhof wurde die transseptale Nadel zurückgezogen, die Schleuse wurde aspiriert und gespült.

Im Anschluss daran wurde über die steuerbare transseptale Schleuse ein Führungsdraht in eine der Pulmonalvenen platziert und die lange Schleuse in den rechten Vorhof zurückgezogen. Danach wurde über die selbe Punktionsstelle, mittels eines zweiten Führungsdrahtes, die 8-F nicht-steuerbare lange Schleuse in den linken Vorhof geschoben und in einer der Pulmonalvenen platziert. Anschließend wurde die steuerbare transseptale Schleuse über den zuerst platzierten Führungsdraht erneut im linken Vorhof platziert (*Tabelle 3.1* und *Abbildung 3.3*).

Tabelle 3.1: Verwendete transseptale Nadeln und Schleusen

	Einfache TSP	Doppelte TSP
Nadeln		
98 cm transseptale Nadel 98 cm (BRK TM , St. Jude Medical)	1 mal	1 mal
71 cm transseptale Nadel (BRK TM , St. Jude Medical)	0 mal	1 mal
Schleusen		
8-F nicht-steuerbare transseptale Schleuse (St. Jude Medical)	1 mal	1 mal
9-F steuerbare transseptale Schleuse (Agilis, St. Jude Medical)	1 mal	1 mal

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

Die Patienten erhielten, nach einer initialen Applikation eines Heparinbolus, eine kontinuierliche Heparinabgabe, die ACT-gesteuert bis zum Ende der Untersuchung fortgeführt wurde (Ziel-ACT 250-340 Sekunden).

3.1.4 Anlegen der diagnostischen Katheter und Lokalisierung der Pulmonalvenen

Der Mappingkatheter wurde über die nicht-steuerbare transseptale Schleuse in den linken Vorhof vorgeschoben und dort platziert.

Außerdem wurde ein 10-poliger 7-F Katheter im Koronarvenensinus platziert; mit diesem wurde nach Ablation die sichere Isolation der Pulmonalvenen kontrolliert. Ein 4-poliger 6-F Katheter wur-



Abbildung 3.2: Fluoroskopische Darstellung der einfachen transeptalen Punktion, links-anteriore Projektion

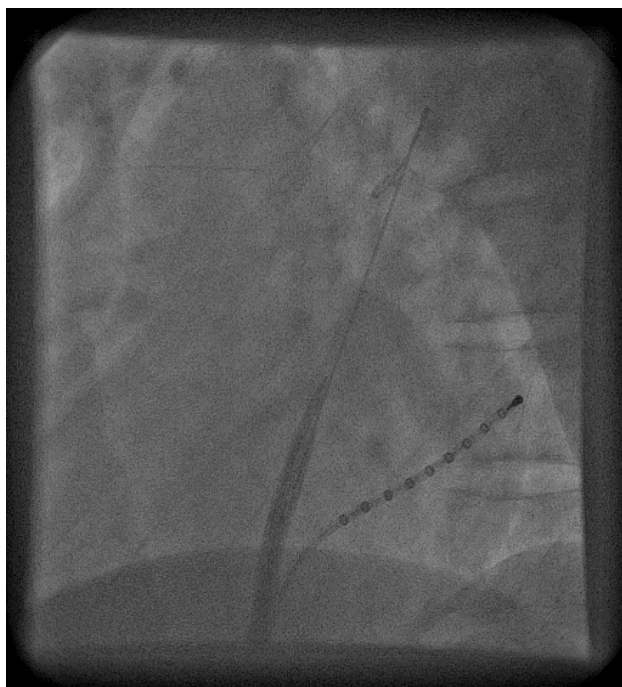


Abbildung 3.3: Fluoroskopische Darstellung der doppelten transeptalen Punktion, links-anteriore Projektion

de im Apex des rechten Ventrikels positioniert, er diente der rechtsventrikulären Stimulation im Falle von Bradykardien.

Zur Darstellung der Anatomie des linken Vorhofs und der Lage der Pulmonalvenen wurde zunächst eine Angiographie in zwei Ebenen durchgeführt.

Nach der Angiographie erfolgte die dreidimensionale Darstellung des linken Vorhofs und die Erhe-

bung ektooper Erregungsherde mittels des Mappingkatheters (IBI Injuri optima, St. Jude Medical oder Lasso®, Biosense–Webster) und des Navigationssystems (CARTO-3® (Biosense Webster) oder Ensite NavX® (St. Jude Medical)) (Abbildung 3.4).

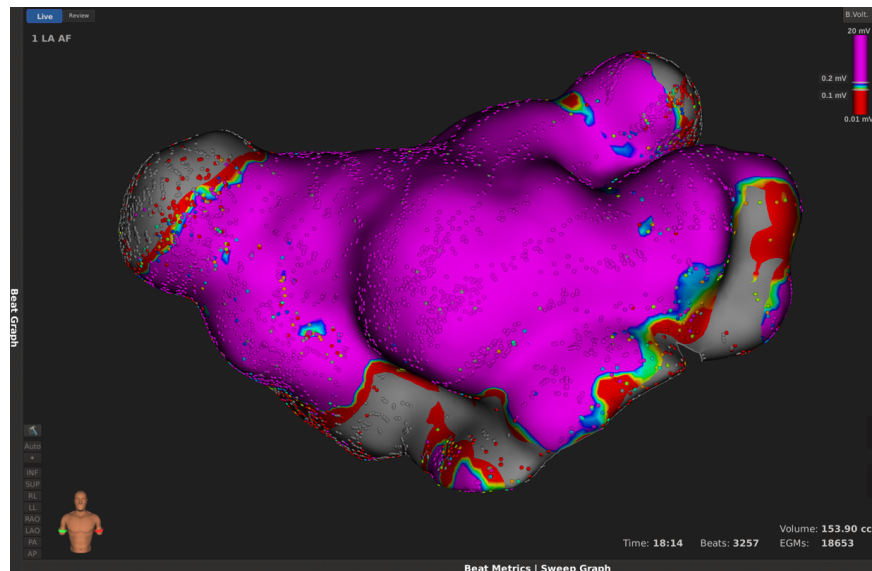


Abbildung 3.4: Mapping des linken Vorhofs

3.1.5 Ablation

Die Ablationsprozedur wurde meist in tiefer Sedierung durchgeführt. Das Anästhetikum der Wahl hierfür war Propofol in Kombination mit Midazolam.

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Ablationskatheter genutzt (Tabelle 3.2).

Nach Lokalisation der Pulmonalvenenmündungen und Positionierung des Ablationskatheters, welche über die 9-F steuerbare transseptale Schleuse erfolgte, wurden diese mittels Hochfrequenzstrom elektrisch isoliert. Die Ablation erfolgte mit einer maximalen Energie von 35 Watt und einer maximalen Temperatur von 43 Grad Celsius an der Vorderwand und 30 Watt und einer maximalen Temperatur von 43 Grad Celsius an der Hinterwand. Ziel der Verödung war eine Reduzierung der lokalen elektrischen Aktivität um mindestens 80%.

Das Standardverfahren war die CPVI, in manchen Fällen wurde zusätzlich eine LPVI durchgeführt; dies wurde als sinnvoll erachtet, wenn eine zusätzliche atriale Tachykardie vorlag.

Die sichere Isolation aller Pulmonalvenenmündungen wurde am Ende der Untersuchung anhand der Erhebung der lokalen elektrischen Aktivität über den Mappingkatheter geprüft.

Sobald alle Pulmonalvenenmündungen sicher elektrisch isoliert waren, wurden beide Katheter entfernt und die Schleusen gezogen. Nach Entfernung der Schleusen wurde ein Druckverband der Leiste

angelegt, der für mindestens zwölf Stunden verblieb.

Tabelle 3.2: Verwendete Ablationskatheter

Jahr	Ablationskatheter
2008-2010	Navistar coolpath (Biosense Webster)
2009-2012	Coolpath (St. Jude Medical)
2010-2013	Coolpath duo, Coolpath contact (St. Jude Medical)
	Alcath flux, (Biotronic)
2012-2016	Tacticath, Coolflex (St. Jude Medical)
	Alcath flux extra (Biotronic)
	Blazer open irrigation (Boston scientific)

3.1.6 Nachsorge

Nach der Ablation blieben die Patienten für mindestens 24 Stunden zur Überwachung im Krankenhaus. Zur Überwachung des Herzrhythmus und zur Erkennung von Frührezidiven oder anderen Herzrhythmusstörungen wurden die Patienten in den ersten 24 Stunden nach der Ablation dauerhaft an ein EKG angeschlossen und in Echtzeit überwacht (Telemetrie). Zur Überwachung der hämodynamischen Situation der Patienten erfolgte eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks in den ersten acht Stunden.

Nach Entfernung des Druckverbandes wurde die Leiste im Bereich der erfolgten Punktion auf Nachblutungen untersucht.

Bei allen Patienten wurde nach der Ablation eine transthorakale Echokardiographie, zum Ausschluss eines Perikardergusses, angefertigt.

Bestand der Verdacht auf andere als die bereits erwähnten Komplikationen erfolgten entsprechende diagnostische Maßnahmen.

Alle Patienten erhielten nach der Ablationsprozedur eine orale Antikoagulation für mindestens drei Monate, unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score.

3.1.7 Dokumentation der Befunde

Von Januar 2008 bis Januar 2012 wurden die Protokolle der PVI ausschließlich auf Papier dokumentiert und archiviert. Alle anderen Befunde wurden bis Ende 2010 in "Filemaker Pro" (Version 5.0 Dv3), einem Datenbanksystem, in digitaler Form dokumentiert und archiviert.

Im Krankenhausinformationssystem "IS-H SAP for Healthcare" wurden seit dem 20.10.2010 ein Großteil der medizinischen Befunde dokumentiert und archiviert. Ab Januar 2012 wurden auch die Protokolle der PVI im "IS-H SAP for Healthcare" dokumentiert.

3.2 Studiendesign und Studienkollektiv

3.2.1 Studiendesign

Meine Arbeit wurde als retrospektive Studie mit Patienten aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité (unicenter), die in den Jahren 2008 bis 2016 mindestens zwei PVI's mittels Radiofrequenzenergie erhalten hatten, durchgeführt.

Zum Vergleich der Folgen der einfachen TSP mit den Folgen der doppelten TSP wurden zwei Studiengruppen gebildet. Die erste Studiengruppe bestand aus Patienten, die ihre erste Ablation zwischen den Jahren 2013 und 2016 erhalten hatten (einfache TSP), die zweite Studiengruppe bestand aus Patienten, die ihre erste Ablation zwischen den Jahren 2008 und 2012 erhalten hatten (doppelte TSP).

Für beide Studiengruppen wurden die Basisdaten, Erkrankungen, Medikamente, echokardiographische Parameter und die Komplikationen und Daten der Ablationsprozedur vor der ersten Ablation erhoben. Zusätzlich wurden die Komplikationen und Probleme der zweiten Ablation erhoben.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die bei ihrer ersten Ablation über 18 Jahre alt waren und in den Jahren 2008 bis 2016 mindestens zwei PVI's in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité aufgrund von Vorhofflimmern hatten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bei ihrer ersten Ablation unter 18 Jahre alt waren, und Patienten, die einmalig eine PVI erhalten hatten oder deren erste oder zweite PVI in einem anderen Krankenhaus durchgeführt worden war.

Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits vor der ersten Ablation ein persistierendes Foramen ovale oder ein Atriumseptumdefekt diagnostiziert worden war.

3.2.3 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Es wurden initial alle Patienten erfasst, die zwischen 2008 und 2016 eine PVI in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité erhalten hatten. Aus diesem Datensatz wurden dann alle Patienten selektiert, bei denen in den Jahren 2008 bis 2016 mehr als eine Intervention durchgeführt worden war.

Die für die Studie benötigten persönlichen Daten und medizinischen Befunde der Patienten, die in den Jahren zwischen 2010 bis 2016 eine PVI hatten, wurden anschließend dem Krankenhausinformationssystem IS-H SAP for Healthcare entnommen.

Die Daten und Befunde der Patienten, die in den Jahren 2008 bis 2010 eine PVI erhalten hatten, wurden dem Datenbanksystem Filemaker Pro entnommen.

Die benötigten Daten der Protokolle der Ablationsprozeduren vor dem 01.01.2012 wurden den Papierakten aus dem Zentralarchiv der Charité entnommen.

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und für die spätere statistische Auswertung im Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 24) dokumentiert.

3.2.4 Definition der erhobenen Parameter

Basisdaten

Für die Erhebung der Basisdaten der Patienten wurden die entsprechenden Entlassungsbriefe sowie die Befunde der präablativen TEE, zum Zeitpunkt der ersten Ablation, genutzt.

Folgende Parameter wurden erhoben: Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht und Typ des Vorhofflimmerns. Der Body-Maß-Index (BMI) wurde anschließend aus der Größe und dem Gewicht (anhand der Formel: $\frac{Kg}{m^2}$) errechnet.

Erhoben wurden die folgenden Erkrankungen: arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, stattgefundenener Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, zurückliegender oder florider Nikotinabusus.

Folgende Medikamente wurden erhoben: orale Antikoagulanzen, Beta-Rezeptorenblocker, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker, Calciumkanalblocker, Digitalisglykoside, antiarrhythmische Medikamente, Diuretika, Statine, Acetylsalizylsäure, Adenosin-Diphosphat-Rezeptorblocker (ADP-Blocker) und Protonenpumpeninhibitoren.

Zusätzlich wurde die folgenden echokardiographischen Parameter der ersten Ablation, sofern sie dokumentiert worden waren, erhoben: die LVEF und der LAD.

Iatrogene Atriumseptumdefekte

Für die Erhebung von iASD's vor und nach der ersten Ablation wurden die Befunde der präablativen TEE der ersten und zweiten Ablation genutzt. Es wurde die Existenz eines iASD, die Richtung des Shuntflusses und die Größe des Defektes (anhand der Einschätzung des Untersuchenden: klein: <5 mm, mittel 5-10 mm, groß: >10 mm) erhoben.

Komplikationen und Probleme der Ablation

Für die Erhebung der Komplikationen der ersten und zweiten Ablation wurden die entsprechenden Entlassungsbriefe, die Protokolle der Ablation und die Befunde der Echokardiographie genutzt.

Folgende Parameter wurden für den Zeitpunkt nach der ersten und zweiten Ablation erhoben: Perikardtamponaden, vaskuläre Komplikationen (Nachblutungen und Pseudoaneurysmen der Leiste), PV-Stenose, Thromboembolien (Schlaganfall und TIA), Ösophagusverletzungen, Läsionen des Nervus Phrenikus und Verletzungen von Lunge oder Pleura.

Des Weiteren wurden Abbrüche der Ablationsprozedur bei Fehlpunktionen des Vorhofseptums und schwierige TSP's erhoben.

Daten der Ablationsprozedur

Für die Erhebung der Daten der Ablationsprozedur wurden die Protokolle der ersten und zweiten Ablation genutzt.

Folgende Parameter wurden erhoben: das Datum der ersten und zweiten PVI, sowie der Typ (SPVI, CPVI und LPVI) der ersten Ablation. Des Weiteren wurde die Gesamtdauer der ersten Ablationsprozedur (in Minuten,(Min.)), definiert als Dauer zwischen der Punktion der Leiste und der Entfernung der letzten Schleuse in der Leiste (ohne Anlage des Druckverbandes), erhoben. Weiterhin erhoben wurden die radiologischen Parameter der ersten Ablation: kumulative Bestrahlungsdauer (in Minuten) der beiden Röntgenebenen und kumulative Bestrahlungsdosis (in Zenti-Gray* cm^2 (cGy* cm^2)) der beiden Röntgenebenen).

Die Zeit zwischen der ersten und zweiten Ablation (FU-Zeit) wurde anschließend aus den Daten der ersten und zweiten Ablation errechnet.

Zusätzlich wurde erhoben, ob bei der ersten PVI alle Pulmonalvenen erfolgreich isoliert worden waren.

Kosten

Zur Ermittlung eines möglichen Kostenvorteils der einfachen TSP gegenüber der doppelten TSP sollten die Kosten der erforderlichen Materialien für die einfache und die doppelte TSP verglichen werden. Da innerhalb der acht Jahre, die diese Arbeit retrospektiv umfasst, eine Vielzahl verschiedener Materialien genutzt wurden, wurden beispielhaft die Materialien ausgewertet, die im Jahr 2016 genutzt wurden. Das Jahr 2016 wurde gewählt, da hier sowohl Patientenzahl als auch verwendete Materialien am ehesten denen in der Zukunft entsprechen.

Zur Erfassung der Kosten für das gesamte Jahr wurden initial alle Patienten erfasst, die im Jahr 2016 eine PVI in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité erhalten hatten. Die Kosten der Materialien wurden einer Übersichtsstudie zu den Kosten der PVI von Winkle et al. entnommen [37].

3.2.5 Umgang mit fehlenden Werten

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen die Basischarakteristika, Informationen über iASD's sowie Komplikationen und Probleme bei der Ablationsprozedur vorhanden waren.

Einige Parameter konnten, aufgrund unvollständiger Patientenakten, nicht für alle Patienten komplett erhoben werden (echokardiographischen Parameter, Dauer und radiologische Parameter der Ablation). In die entsprechenden Berechnungen wurden im diesem Fall nur Patienten mit vollständigen Daten für den jeweiligen Parameter einbezogen.

3.3 Statistische Methoden

3.3.1 Statistische Tests

Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 24) genutzt. Die Häufigkeiten ordinal und nominal skalierten Variablen wurden in Form von absoluter und relativer Häufigkeit errechnet. Als Maß der zentralen Tendenz wurde für metrische Variablen das arithmetische Mittel (MW) errechnet. Außerdem wurden für metrische Variablen die Standardabweichung (SD) sowie der Median und die 25. und die 75. Perzentile, als Maß für die Dispersion, errechnet.

Vor der Durchführung der statistischen Tests wurde bei metrischen Variablen anhand des Shapiro-Wilk-Testes (SW-Test) geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Anhand des Levene-Testes (L-Test) wurde ermittelt, ob Varianzgleichheit besteht.

Es wurden die folgenden statistischen Tests verwendet: der Pearson Chi-Quadrat-Test für ordinal und nominal skalierte Variablen, der T-Test bei metrischen Variablen mit Normalverteilung und gleicher Varianz und der Welch-Test bei metrischen Variablen bei Normalverteilung und ungleicher Varianz sowie der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen Variablen mit fehlender Normalverteilung. Zum Vergleich von mehr als zwei metrischen Variablen wurde, bei gegebener Varianzhomogenität, eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Bei nicht vorhandener Varianzhomogenität wurde anstelle der einfaktoriellen Varianzanalyse ein Welch-Test durchgeführt. Im Falle signifikanter Unterschiede in der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde anschließend ein Tukey-Kramer-post-hoc-Test durchgeführt, um zu ermitteln, zwischen welchen Variablen die Unterschiede signifikant sind. Im Falle signifikanter Unterschiede im Welch-Test wurde ein Games-Howell-Test durchgeführt.

Ergebnisse mit einem Signifikanzwert unter oder gleich 5% (zweiseitig) ($p \leq 0,050$) wurden als signifikant erachtet. Ergebnisse mit einem Signifikanzwert unter oder gleich 7,5% (zweiseitig) ($p \leq 0,075$)

wurden als Tendenz gewertet.

Ausreißer (definiert als Werte, die über 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert aufweisen) wurden in die statistische Analyse eingeschlossen. Es wurde geprüft, ob vorhandene Ausreißer die Signifikanz der Ergebnisse beeinflussen, in dem alle Berechnungen mit und ohne Ausreißer durchgeführt wurden. Sofern Ausreißer die statistische Signifikanz beeinflussten, wurde dies im Ergebnisteil erwähnt.

3.3.2 Darstellung der Ergebnisse

Relative Häufigkeiten wurden auf eine Nachkommastelle gerundet, die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden ebenfalls auf eine Nachkommastelle gerundet. Ergebnisse der Tests zur Normalverteilung und Varianzanalyse wurden bis zur zweiten Nachkommastelle gerundet. Zahlen ab drei Stellen wurden auf ganze Zahlen gerundet. P-Werte wurden bis auf die dritte Nachkommastelle angegeben.

Bei der graphischen Darstellung metrischer Variablen wurden der Mittelwert, der Median, die 75. und 25. Perzentile sowie der 1,5-fache Interquartilsabstand ab der 25. und 75. Perzentile in Form eines Boxplots angegeben. Des Weiteren wurden Ausreißer dargestellt.

3.3.3 Gruppierung von Variablen

Für jeden Patienten wurden Daten zu je zwei Zeitpunkten erhoben: zum Zeitpunkt der ersten und zum Zeitpunkt der zweiten Ablation. Da sich aber der Beobachtungszeitraum (Follow-up-Zeit, FU-Zeit) nach dem Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten Ablation der einzelnen Patienten richtete und somit variabel war, wurden mit dem Ziel der Homogenisierung der FU-Zeiten beide Gruppen in Untergruppen mit jeweils ähnlichen FU-Zeiten unterteilt (1-4 Monate, 5-8 Monate, 9-12 Monate, 13-16 Monate und über 16 Monate FU).

3.3.4 Umgang mit inhomogenen Basischarakteristika

Im Falle signifikanter Unterschiede zwischen den Basischarakteristika der getesteten Gruppen wurde für diese Basischarakteristika geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben. Ziel dieser Untersuchung war es, eine Verzerrung der Ergebnisse durch inhomogene Basisparameter möglichst auszuschließen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Selektionsprozesses

Der primäre Datensatz umfasste 3261 Patienten, die in den Jahren 2008 bis 2016 eine PVI in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Universitätsmedizin Berlin Charité, Campus Virchow erhalten hatten; davon war bei 354 Patienten mehr als eine Ablationsprozedur vorgenommen worden.

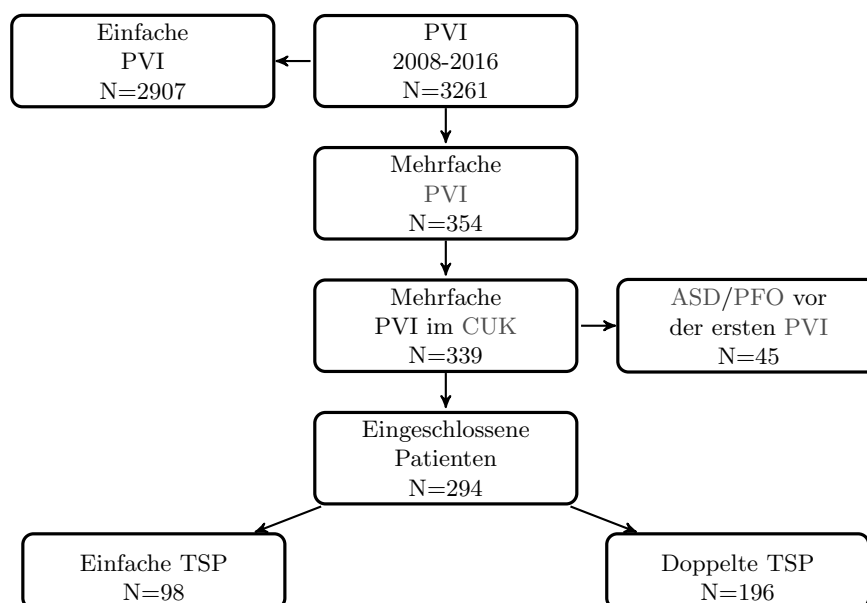


Abbildung 4.1: Ergebnisse des Selektionsprozesses

Abkürzungen: PVI: Pulmonalvenenisolation, CUK: Charité Campus Virchow, ASD: Atriumseptumdefekt, PFO: Persistierendes Foramen ovale, TSP: Transseptale Punktion

Von diesen 354 Patienten wurden 15 Patienten ausgeschlossen, da sie ihre erste oder zweite PVI in einem anderen Krankenhaus erhalten hatten. 45 Patienten wurden aufgrund eines, bereits vor der ersten Ablation vorhandenen, persistierenden Foramen ovale oder eines Atriumseptumdefektes ausgeschlossen. Alle Patienten waren über 18 Jahre alt.

Nach Exklusion der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, konnten 294 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Von den 294 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 98 Patienten (33,3%) ihre erste Ablation ab 2013 erhalten (einfache TSP), 196 Patienten (67,7%) hatten ihre erste Ablation vor 2013 erhalten (doppelte TSP) (*Abbildung 4.1*).

4.2 Ergebnisse der statistischen Analyse

4.2.1 Basischarakteristika der selektierten Patienten

Test der Basischarakteristika auf Normalverteilung und Varianzanalyse

Der Test der Basischarakteristika auf Normalverteilung und die Varianzanalyse ergaben die folgenden Ergebnisse: Das Alter war innerhalb der Gruppen normalverteilt und wies Varianzgleichheit auf. Der BMI war in der Gruppe mit einfacher TSP nicht normalverteilt, wies aber Varianzgleichheit auf (*Tabelle 4.1*).

Der Test der echokardiographischen Parameter der ersten PVI auf Normalverteilung und die Varianzanalyse ergaben die folgenden Ergebnisse: Der LAD beider Gruppen war normalverteilt und die Varianzen waren gleich, die LVEF beider Gruppen war nicht normalverteilt und wies keine Varianzgleichheit auf (*Tabelle 4.1*).

Tabelle 4.1: Normalverteilung und Varianzanalyse der Basischarakteristika

	Normalverteilung		Varianzanalyse	
	SW-Test W	p-Wert	L-Test F	p-Wert
Alter				
Einfache TSP	0,94	0,069	0,50	0,480
Doppelte TSP	0,95	0,441	0,50	0,480
BMI				
Einfache TSP	0,92	0,039	2,86	0,092
Doppelte TSP	0,93	0,212	2,86	0,092
LVEF				
einfache TSP	0,85	0,000	5,15	0,024
doppelte TSP	0,83	0,000	5,15	0,024
LAD				
einfache TSP	0,99	0,899	0,23	0,629
doppelte TSP	0,97	0,383	0,23	0,629

Abkürzungen: SW-Test: Shapiro-Wilk-Test, L-Test: Levene-Test, BMI: Body-Maß-Index, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, LAD: Linksatrialer Durchmesser,

Basischarakteristika

Verglichen wurden die Basisdaten der Patienten mit einfacher und doppelter TSP zum Zeitpunkt vor der ersten Ablation.

Bezüglich des Anteils weiblicher und männlicher Patienten traten keine Unterschiede in den verglichenen Gruppen auf: 54 der Patienten (55,1%) mit einfacher TSP waren männlichen und 44 (44,9%) weiblichen Geschlechtes. Unter den Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten, waren 121 der Patienten (61,7%) männlichen und 75 der Patienten (38,3%) weiblichen Geschlechtes ($p = 0,275$).

Patienten, die eine einfache TSP erhalten hatten, waren durchschnittlich 63,7 Jahre alt ($\pm 9,9$) und damit signifikant älter als die Patienten mit doppelter TSP, die durchschnittlich 61,2 Jahre alt ($\pm 10,1$) waren ($p = 0,039$).

Der mittlere BMI der Patienten mit einfacher TSP unterschied sich mit $27,6 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$ ($\pm 5,1$) nicht signifikant von dem der Patienten mit doppelter TSP, die einen mittleren BMI von $27,9 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$ ($\pm 4,4$) aufwiesen ($p = 0,281$).

Bei Patienten mit einfacher TSP litten 50 Patienten (51%) an paroxysmalem Vorhofflimmern, 48 Patienten (49%) litten an persistierendem Vorhofflimmern. 92 der Patienten mit doppelter TSP (46,9%) litten an paroxysmalem Vorhofflimmern und 104 Patienten (53,1%) an persistierendem Vorhofflimmern ($p = 0,509$).

Die häufigste Erkrankung war in beiden Gruppen die arterielle Hypertonie: 68 der Patienten mit einfacher TSP (69,4%) und 134 der Patienten mit doppelter TSP (66,3%) ($p = 0,859$), gefolgt von Hyperlipoproteinämie (40 der Patienten mit einfacher TSP (40,8%) der Patienten mit doppelter TSP (43,9%) ($p = 0,614$)) und Herzinsuffizienz (14 der Patienten mit einfacher TSP (14,3%) und 56 der Patienten mit doppelter TSP (28,6%) ($p = 0,007$)). Eine kardiale Multimorbidität (≥ 2 kardiale Vorerkrankungen) wiesen 6 Patienten (6,1%) mit einfacher TSP und 16 Patienten (8,2%) mit doppelter TSP auf ($p = 0,531$).

Signifikante Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen traten lediglich bei der Häufigkeit der Herzinsuffizienz auf: 14 Patienten (14,3%) mit einfacher TSP, gegenüber 56 Patienten (28,6%) mit doppelter TSP ($p = 0,007$).

Das am häufigsten verabreichte Medikament waren orale Antikoagulantien; diese erhielten 95 der Patienten mit einfacher TSP (97%) und 181 der Patienten mit doppelter TSP (92,4%) ($p = 0,122$). Signifikante Unterschiede in der Medikation der Patienten traten bei der Verabreichung von antiarrhythmischen Medikamenten auf; diese erhielten 34 der Patienten mit einfacher TSP (34,7%) und 105 der Patienten mit doppelter TSP (53,6%) ($p = 0,002$) (*Tabelle 4.2*).

Tabelle 4.2: Basischarakteristika der Patienten vor der ersten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N (%)	294	98 (33,3%)	196 (66,7%)	
Demographie N (%)				
männlich	175 (59,5%)	54 (55,1%)	121 (61,7%)	0,240
weiblich	119 (40,5%)	44 (44,9%)	75 (38,3%)	
Alter [Jahre] MW (\pm SD)	62 (\pm 9,9)	63,7 (\pm 9,8)	61,2 (\pm 10,1)	0,039
BMI MW (\pm SD)	27,8 (\pm 4,7)	27,6 (\pm 5,1)	27,9 (\pm 4,4)	0,281
Vorhofflimmertyp N (%)				
paroxysmal	142 (48,3%)	50 (51%)	92 (46,9%)	0,509
persistierend	152 (51,7%)	48 (49%)	104 (53,1%)	
Erkrankungen N (%)				
Arterielle Hypertonie	202 (68,7%)	68 (69,4%)	134 (66,3%)	0,859
Herzinsuffizienz	70 (23,8%)	14 (14,3%)	56 (28,6%)	0,007
KHK	47 (16%)	20 (20,4%)	27 (13,8%)	0,144
Myokardinfarkt	14 (4,8%)	2 (2%)	12 (6,1%)	0,121
Kardiomyopathie	20 (6,8%)	9 (9,2%)	11 (5,6%)	0,252
Hyperlipoproteinämie	126 (42,9%)	40 (40,8%)	86 (43,9%)	0,617
Diabetes mellitus	30 (10,2%)	11(11,2%)	19 (9,7%)	0,683
Nikotinabusus				
floride	41 (14%)	17 (17,4%)	24 (12,2%)	0,190
ehemals	56 (19,1%)	10 (10,2%)	46 (23,5%)	
Multimorbidität	22 (7,2%)	6 (6,1%)	16 (8,2%)	0,531
Medikation N (%)				
Betablocker	250 (85%)	88 (89,8%)	162 (82,7%)	0,106
ACE-Inhibitoren	112 (38,1%)	38 (33,9%)	74 (37,8%)	0,865
Angiotensin-Rezeptorblocker	59 (20,1%)	17 (17,4%)	42 (21,4%)	0,410
Calciumkanalblocker	47 (16%)	17 (17,6%)	30 (15,3%)	0,626
Digitalis	10 (3,4%)	3 (3,1%)	7 (3,6%)	0,802
Antiarrhythmika	139 (47,3%)	34 (34,7%)	105 (53,6%)	0,002
Diuretika	86 (29,4%)	33 (34%)	53 (27%)	0,217
ASS	46 (15,7%)	11 (11,2%)	35 (17,9%)	0,140
ADP-Blocker	3 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	0,984
Orale Antikoagulationen	276 (93,8%)	95 (97%)	81 (92,4%)	0,122
Statine	118 (40,1%)	42 (42,9%)	76 (38,8%)	0,501
Protonenpumpenhemmer	82 (27,9%)	34 (34,7%)	48 (24,5%)	0,066

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, BMI: Body-Maß-Index, KHK: Koronare Herzkrankheit, ACE-Inhibitoren: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, ASS: Acetylsalicylsäure, ADP-Blocker: Adenosin-Diphosphat-Rezeptorblocker, Betablocker: Beta-Rezeptorenblocker, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Test des Einflusses inhomogener Basischarakteristika auf später zu testende Variablen

Gepriift wurde, ob Basischarakteristika, bei denen signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP auftraten (Alter, Herzinsuffizienz, Einnahme antiarrhythmischer Medikation), einen wesentlichen Einfluss auf die später zu testenden Variablen hatten (iASD's, Komplikationen der ersten und zweiten PVI und erschwerte TSP der ersten und zweiten PVI).

Das mittlere Alter der Patienten unterschied sich nicht bei Patienten mit und ohne iASD. Auch hatte das Alter keinen Einfluss auf die Entstehung von Komplikationen oder erschwerte TSP's, weder bei der ersten, noch bei der zweiten PVI (*Tabelle 4.3*).

Auch die Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz hatte auf die später zu testenden Variablen keinen signifikanten Einfluss (*Tabelle 4.3*).

Die Einnahme antiarrhythmischer Medikamente beeinflusste weder das Auftreten von iASD's, noch die Rate an Komplikationen bei erster oder zweiter Ablation, noch die Rate erschwerter TSP's bei der ersten oder zweiten Ablation (*Tabelle 4.3*).

Tabelle 4.3: Einfluss inhomogener Basischarakteristika auf später zu testende Variablen

Alter [Jahre] MW (\pmSD)	Komplikation	keine Komplikation	p-Wert
iASD	64,8 (\pm 8,3)	61,7 (\pm 10)	0,087
Komplikationen 1. PVI	63,7 (\pm 10)	61,9 (\pm 9,9)	0,532
Komplikationen 2. PVI	63,8 (\pm 7,9)	61,9 (\pm 10)	0,493
erschwerte TSP 1. PVI	74,5 (\pm 9,9)	61,9 (\pm 6,3)	0,073
erschwerte TSP 2. PVI	58,7 (\pm 13,5)	62,1 (\pm 9,8)	0,345
Herzinsuffizienz	vorhanden	nicht vorhanden	p-Wert
iASD N (%)	11 (15,7%)	22 (9,8%)	0,173
Komplikationen 1. PVI N (%)	4 (5,7%)	9 (4%)	0,547
Komplikationen 2. PVI N (%)	2 (2,9%)	12 (5,4%)	0,247
erschwerte TSP 1. PVI N (%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0,428
erschwerte TSP 2. PVI N (%)	3 (4,3%)	5 (2,2%)	0,357
Antiarrhythmika	Einnahme	keine Einnahme	p-Wert
iASD N (%)	15 (10,8%)	18 (11,6%)	0,855
Komplikationen 1. PVI N (%)	5 (3,6%)	8 (5,2%)	0,580
Komplikationen 2. PVI N (%)	7 (5%)	7 (4,5%)	0,834
erschwerte TSP 1. PVI N (%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)	0,983
erschwerte TSP 2. PVI N (%)	4 (2,9%)	4 (2,6%)	0,876

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

4.2.2 Echokardiographische Basischarakteristika

Echokardiographische Parameter

Es wurden die echokardiographischen Parameter der Patienten mit einfacher und doppelter TSP zum Zeitpunkt vor der ersten Ablation verglichen.

Beide Gruppen wiesen, mit einer mittleren LVEF von 53,7% ($\pm 8,9$), bei Patienten mit einfacher TSP und einer LVEF von 53,8% ($\pm 7,5$), bei Patienten mit doppelter TSP, eine minimal eingeschränkte linksventrikuläre Funktion auf ($p = 0,329$).

Die Männer beider Gruppen wiesen, mit einer mittleren LAD von 44,9 mm ($\pm 5,1$) bei Patienten mit einfacher und einer LAD von 43,3 (± 6) bei Patienten mit doppelter TSP, einen leicht dilatierten linken Vorhof auf ($p = 0,173$).

Tabelle 4.4: Echokardiographische Parameter der ersten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Echokardiographie 1. PVI				
LVEF [%] MW (\pm SD)	53,7 (± 8)	53,7 ($\pm 8,9$)	53,8 ($\pm 7,5$)	0,329
Anzahl Patienten	272	94	178	
LAD [mm] MW (\pm SD)				
Anzahl Patienten	219	70	149	
Männer	44,4 ($\pm 5,7$)	43,3 ($\pm 5,1$)	44,9 (± 6)	0,150
Frauen	42,7 ($\pm 5,7$)	42,5 (± 6)	42,9 ($\pm 5,6$)	0,770

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, LAD: Linksatrialer Durchmesser, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Frauen beider Gruppen wiesen mit 42,5 mm (± 6) bei Patienten mit einfacher TSP und 42,9 mm ($\pm 5,6$) bei Patienten mit doppelter TSP ebenfalls einen leicht dilatierten linken Vorhof auf ($p = 0,770$) (Tabelle 4.4).

4.2.3 Charakteristika der Ablationsprozedur

Es wurde die angewandte Ablationstechnik und die Erfolgsrate der ersten PVI der Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen.

Die CPVI war in beiden Gruppen die am häufigsten angewandte Methode. Sie wurde bei 97 Patienten, die eine einfache TSP erhalten hatten (99%), und bei 189 Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten (96,4%), durchgeführt. Die SPVI wurde mit einer Anwendung (1%) bei Patienten mit einfacher TSP und 4 Anwendungen (2%) bei Patienten doppelter TSP wesentlich seltener durchgeführt.

Am seltensten wurde die LPVI angewandt; dies war bei 3 Patienten (1%), die alle eine doppelte TSP erhalten hatten, der Fall. Signifikante Unterschiede bei den angewendeten Ablationstechniken traten nicht auf ($p = 0,368$).

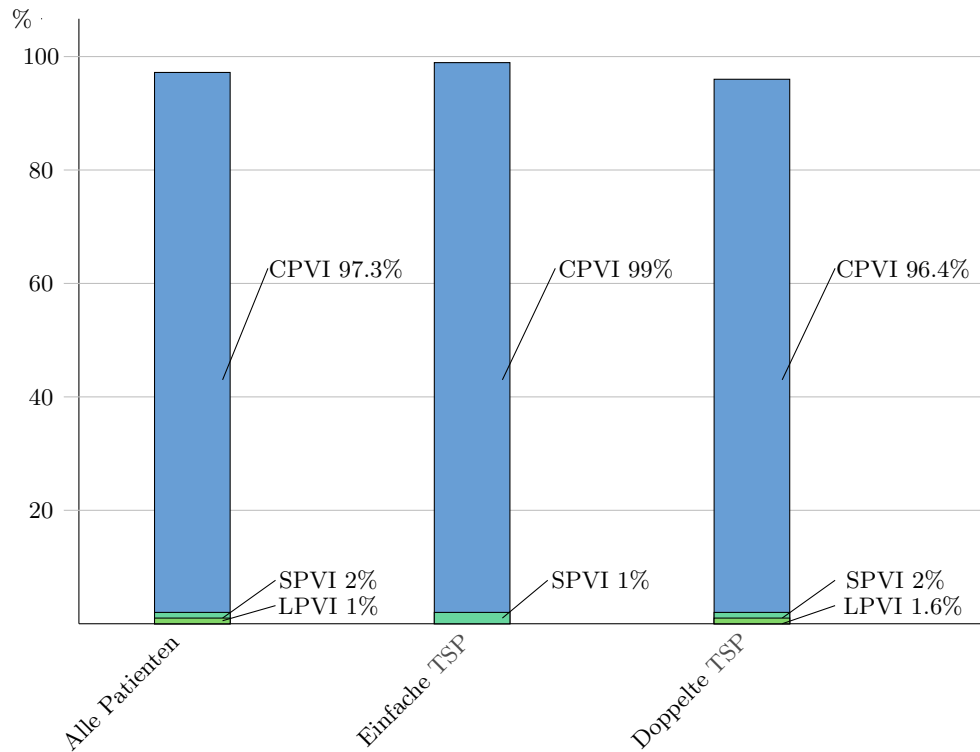


Abbildung 4.2: Angewendete Ablationsverfahren

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, CPVI: Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation, LPVI: Lineare Pulmonalvenenisolation, SPVI: Segmentale Pulmonalvenenisolation

Tabelle 4.5: Charakteristika der Ablationsprozedur

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
PVI-Typ N (%)				
CPVI	286 (97%)	97 (99%)	189 (96%)	0,368
SPVI	5 (2%)	1 (1%)	4 (2%)	
LPVI	3 (1%)	0 (0%)	3 (2%)	
PVI N (%)				
komplett	269 (92%)	93 (95%)	176 (90%)	0,172

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, CPVI: Zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation, LPVI: Lineare Pulmonalvenenisolation, SPVI: Segmentale Pulmonalvenenisolation

Bei einem Großteil der Patienten war es gelungen alle Pulmonalvenen zu isolieren: bei 93 der Patienten mit einfacher TSP (94,9%) und bei 176 der Patienten mit doppelter TSP (90,3%) ($p = 0,172$) (Tabelle 4.5 und Abbildung 4.2).

4.2.4 Follow-up Zeit

Test der Follow-up Zeiten auf Normalverteilung und Varianzanalyse

Der Test der Follow-up Zeiten auf Normalverteilung und die Varianzanalyse ergaben die folgenden Ergebnisse: Die FU-Zeiten innerhalb der Gruppen mit einfacher und doppelter TSP waren nicht normalverteilt, Varianzen waren ungleich. Die FU-Zeiten innerhalb der Gruppen mit und ohne iASD waren nicht normalverteilt, die Varianzen waren jedoch gleich (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Normalverteilung und Varianzanalyse der Follow-up Zeiten

	Normalverteilung		Varianzanalyse	
	SW-Test W	p-Wert	L-Test F	p-Wert
FU-Dauer				
einfache TSP	0,84	0,000	52,19	0,000
doppelte TSP	0,78	0,000	52,19	0,000
FU-Dauer				
mit iASD	0,63	0,000	0,743	0,492
ohne iASD	0,76	0,000	0,743	0,492

Abkürzungen: SW-Test: Shapiro-Wilk-Test, L-Test: Levene-Test, FU: Follow-up

Gruppierung der Patienten anhand der Follow-up Zeit

Für die Gruppierung der Patienten anhand der FU-Zeit (definiert als Zeit zwischen der ersten und zweiten Ablation) wurden sechs Gruppen, mit je vier Monaten Abstand, gebildet.

Tabelle 4.7: Gruppierte Variablen

	Gruppe					
	1	2	3	4	5	6
FU-Dauer [Monate]	1-4	5-8	9-12	13-16	17-28	>28

Abkürzungen: FU: Follow-up

Die fünfte FU-Gruppe enthielt Patienten mit FU-Zeiten über 16 Monate. Da unter den Patienten mit einfacher TSP lediglich ein Patient eine FU-Zeit über 28 Monate aufwies, wurde eine sechste Gruppe gebildet, die Patienten mit FU-Zeiten > 28 Monaten enthielt (aufgrund der geringen

Fallzahl dieser Gruppe, bei Patienten mit einfacher TSP, wurde sie in der Analyse der iASD's in Abhängigkeit der FU-Zeit nicht berücksichtigt) (*Tabelle 4.7*).

Follow-up Zeiten

Der Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Ablation (FU-Zeit) wurde zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen.

Die Patienten in der Gruppe die eine einfache TSP erhalten hatten, wiesen mit einer mittleren Dauer der FU-Zeit von 9 Monaten ($\pm 6,9$) eine signifikant kürzere FU-Zeit auf, als die Patienten in der Gruppe, die eine doppelte TSP erhalten hatten und eine mittlere FU-Zeit von 15,9 Monaten ($\pm 16,3$) aufwiesen ($p = 0,008$) (*Tabelle 4.8*, *Abbildung 4.3* und *Abbildung 4.4*).

Tabelle 4.8: Follow-up Zeiten

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
FU [Monate] MW (\pm SD)	13,6 ($\pm 14,3$)	9,0 ($\pm 6,9$)	15,9 ($\pm 16,3$)	0,008

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, FU: Follow-up, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

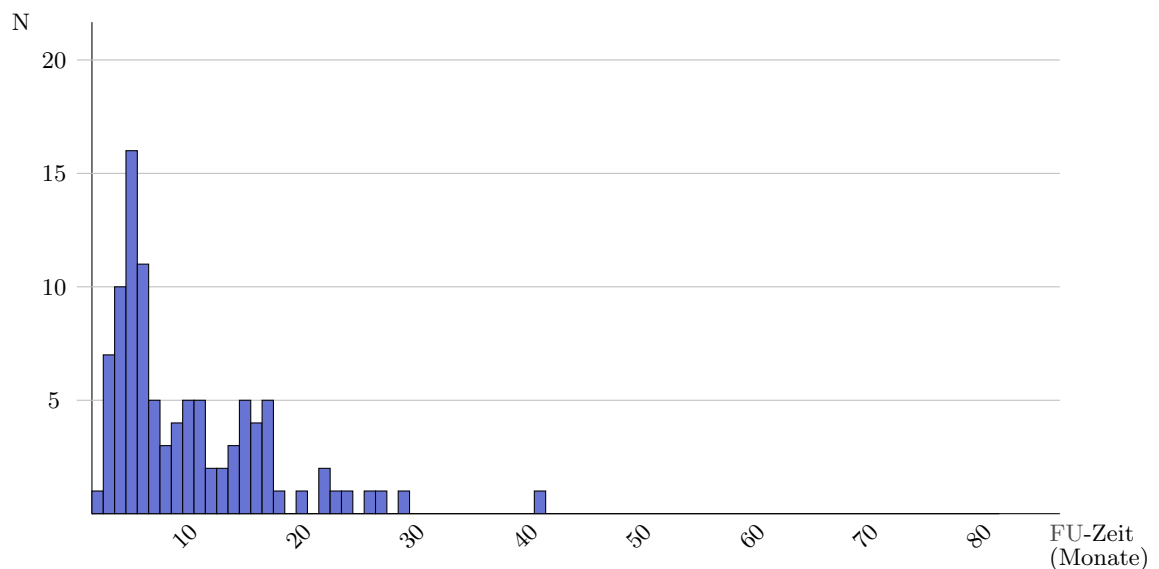


Abbildung 4.3: Verteilung der Follow-up Zeiten der Patienten mit einfacher transseptaler Punktion

Abkürzungen: FU: Follow-up

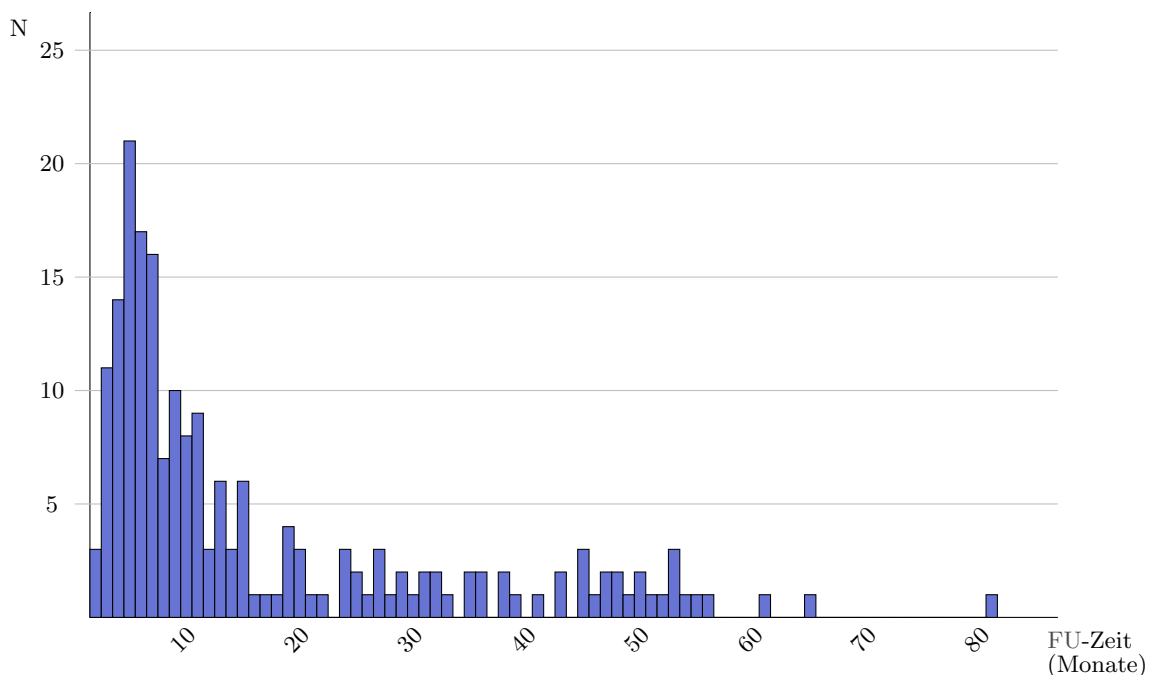


Abbildung 4.4: Verteilung der Follow-up Zeiten der Patienten mit doppelter transseptaler Punktion

Abkürzungen: FU: Follow-up

4.2.5 Iatrogene Atriumseptumdefekte

Rate iatrogenen Atriumseptumdefekte

Von den Patienten mit einfacher TSP hatten 14 Patienten (14,3%) einen iASD, bei Patienten mit doppelter TSP wiesen 19 Patienten (9,7%) einen iASD's auf.

Die Rate an iASD's der Patienten mit einfacher TSP unterschied sich damit nicht signifikant von der Rate an iASD's der Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten ($p = 0,240$) (Abbildung 4.5).

In beiden Gruppen traten bei vorhandenem iASD überwiegend Links-Rechts-Shunts auf: 13 Fälle (92,9%) bei Patienten mit einfacher TSP und 17 Fälle (89,5%) bei Patienten mit doppelter TSP. Links-Rechts-Shunts in Kombination mit Rechts-Links-Shunts traten bei 1 Patienten (7,1%) mit einfacher und bei 2 Patienten (10,5%) mit doppelter TSP auf. Isolierte Rechts-Links-Shunts konnten nicht nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf ($p = 0,738$).

Am häufigsten traten in beiden Gruppen kleine iASD's auf: 10 Fälle (71,4%) bei einfacher und 12 Fälle (63,2%) bei doppelter TSP), gefolgt von mittleren iASD's (3 Fälle (21,4%) bei einfacher und 5 Fälle (26,3%) bei doppelter TSP); am seltens traten große iASD's auf (1 Fall (7,1%) bei einfacher und 2 Fälle (10,5%) bei doppelter TSP. Auch im Hinblick auf die Größe der iASD's waren die

Gruppen vergleichbar ($p = 0,877$) (Tabelle 4.9).

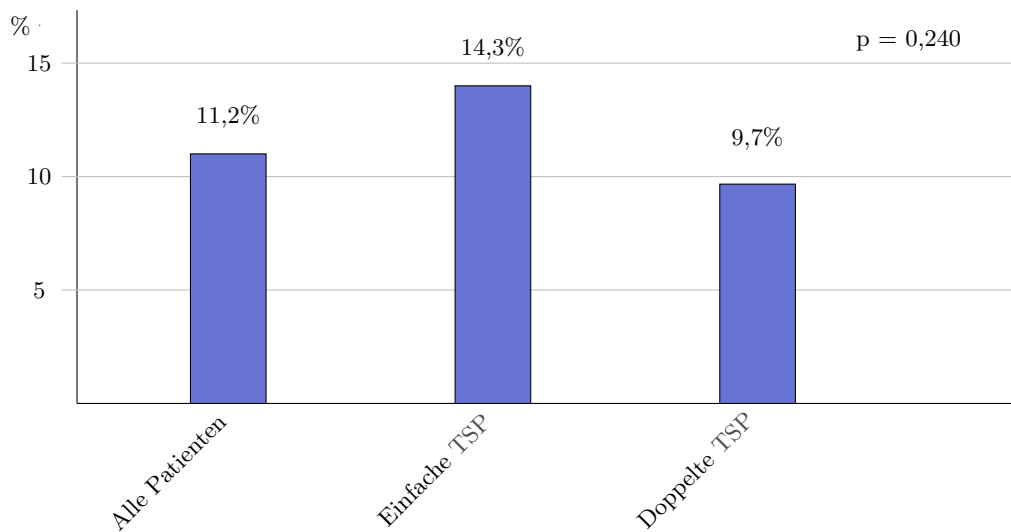


Abbildung 4.5: Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

Tabelle 4.9: Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	198	
iASD N (%)	33 (11,2%)	14 (14,3%)	19 (9,7%)	0,240
Shunt				
links-rechts N (%)	30 (90,9%)	13 (92,9%)	17 (89,5%)	
beidseitig N (%)	33 (9,1%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	
rechts-links N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,738
Größe				
klein N (%)	22 (66,7%)	10 (71,4%)	12 (63,2%)	
mittel N (%)	8 (24,2%)	3 (21,4%)	5 (26,3%)	
groß N (%)	3 (9,1%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	0,877

Abkürzungen: iASD: Iatrogenen Atriumseptumdefekt, TSP: Transseptale Punktion

Rate iatrogenen Atriumseptumdefekte in Abhängigkeit der Follow-up Zeit

Es wurde einerseits die iASD-Rate zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP zu einer bestimmten FU-Zeit verglichen, andererseits wurde errechnet, ob innerhalb der beiden Gruppen Unterschiede der iASD's in Abhängigkeit von der FU-Zeit existieren. Hierfür waren die Patienten zuvor in Gruppen mit ähnlichen FU-Zeiten eingeteilt worden, wobei bei jedem Patienten ein mög-

licher iASD zum Zeitpunkt vor der zweiten Ablation erfasst wurde.

Des Weiteren wurde die FU-Zeit von Patienten mit und ohne iASD verglichen.

Bei Patienten, die eine einfache TSP erhalten, nahm die Rate der Atriumseptumdefekte kontinuierlich und signifikant mit der FU-Zeit ab. So lag bei der Gruppe mit einfacher TSP innerhalb einer FU-Zeit von 1-4 Monaten bei 10 von 34 Patienten (29,4%) und bei Patienten mit einer FU-Zeit von 5-8 Monaten bei 3 von 23 Patienten (13%) ein iASD vor; dies entspricht einer Abnahme der Atriumseptumdefekte von 56%. Patienten mit einer FU-Zeit von über 8 Monaten wiesen, entsprechend einer Abnahme von 100%, keine Atriumseptumdefekte mehr auf ($p = 0,008$). Bei Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten, zeigte sich keine signifikante Abnahme der Rate an Atriumseptumdefekten mit Zunahme der FU-Zeit ($p = 0,880$).

Atriumseptumdefekte lagen bei Patienten mit doppelter TSP und einer FU-Zeit von 1-4 Monaten bei 6 von 49 Patienten (12,2%) vor; bei Patienten mit einer FU-Zeit von 5-8 Monaten lag bei 5 von 51 Patienten (9,8%) ein iASD vor und bei Patienten mit einer FU-Zeit von 9-12 Monaten lag bei 5 von 25 Patienten (12%) ein iASD vor.

Von den Patienten mit einer FU-Zeit von 13-16 Monaten wies noch einer von 10 Patienten (10%) einen iASD auf und bei Patienten mit einer FU-Zeit von 17-28 Monaten wies einer von 23 Patienten (4,4%) einen iASD auf (*Tabelle 4.10* und *Abbildung 4.6*).

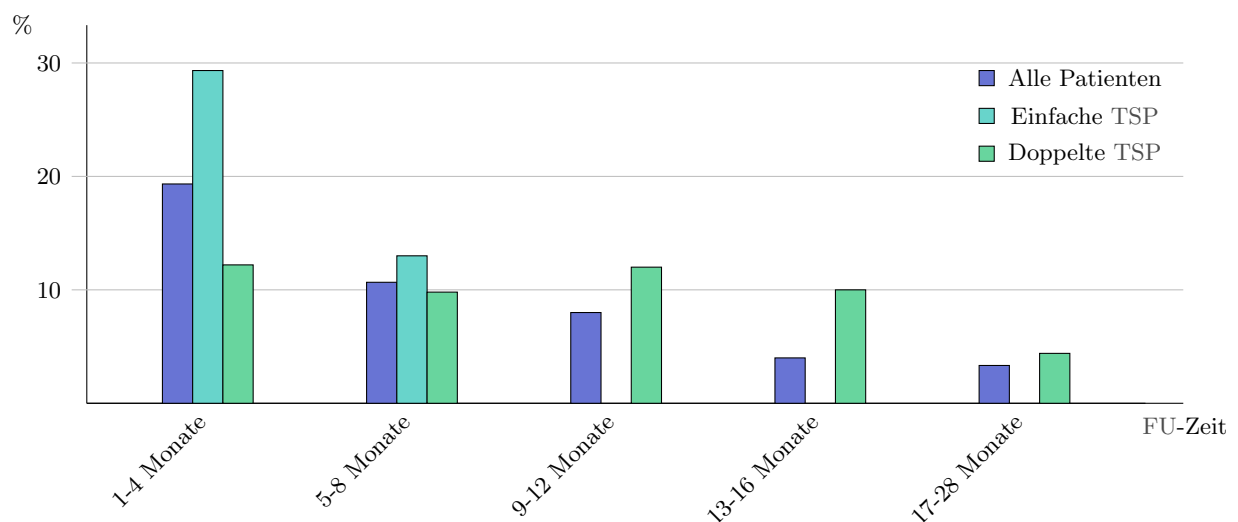


Abbildung 4.6: Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte in Abhängigkeit der Follow-up Zeit

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, FU: Follow-up

Tabelle 4.10: Raten iatrogenen Atriumseptumdefekte in Abhängigkeit der Follow-up Zeit

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
FU-Zeit				
1-4 Monate				
Alle Patienten N	83	34	49	
Patienten mit iASD N (%)	16 (19,3%)	10 (29,4%)	6 (12,2%)	0,051
5-8 Monate				
Alle Patienten N	74	23	51	
Patienten mit iASD N (%)	8 (10,8%)	3 (13%)	5 (9,8%)	0,678
9-12 Monate				
Alle Patienten N	39	14	25	
Patienten mit iASD N (%)	3 (7,7%)	0 (0%)	3 (12%)	0,177
13-16 Monate				
Alle Patienten N	27	17	10	
Patienten mit iASD N (%)	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (10%)	0,184
17-28 Monate				
Alle Patienten N	32	9	23	
Patienten mit iASD N (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (4,4%)	0,525
p-Wert	0,051	0,008	0,880	

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, FU: Follow-up, iASD: Iatrogenener Atriumseptumdefekt

Zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP traten zu den definierten FU-Zeiten keine signifikanten Unterschiede auf. Für FU-Zeiten von 1-4 Monaten zeigte sich, mit 10 iASD's (29,4%) bei Patienten mit einfacher TSP und 6 iASD's (12,2%) bei Patienten mit doppelter TSP, lediglich eine Tendenz zu einer höheren iASD-Rate ($p = 0,051$) (*Tabelle 4.10*).

Tabelle 4.11: Follow-up-Zeit bei Patienten mit und ohne iASD

	Patienten mit iASD	Patienten ohne iASD	p-Wert
FU-Zeit [Monate]			
Alle Patienten N	33	261	
MW (SD)	10,4 ($\pm 13,9$)	14 ($\pm 14,3$)	0,006
Einfache TSP N	14	84	
MW (SD)	6,4 ($\pm 9,8$)	9,4 ($\pm 6,3$)	0,003
Doppelte TSP N	19	177	
MW (SD)	13,3 (± 16)	16,2 ($\pm 16,4$)	0,284

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, FU: Follow-up, iASD: Iatrogenener Atriumseptumdefekt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Verglichen mit Patienten ohne iASD wiesen Patienten mit iASD bei einfacher TSP eine signifikant

kürzere FU-Zeit auf: 6,4 Monate ($\pm 9,8$) im Vergleich zu 9,4 Monaten ($\pm 6,3$) ($p = 0,003$). Bei Patienten mit doppelter TSP zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede: 13,3 Monate (± 16) gegenüber 16,2 Monaten ($\pm 16,4$) ($p = 0,284$) (Tabelle 4.11).

4.2.6 Komplikationen

Komplikationsrate der ersten Ablation

Die Komplikationen der ersten Ablation der beiden Gruppen wurden verglichen.

Patienten mit einfacher und Patienten mit doppelter TSP wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate der aufgetretenen Komplikationen nach der ersten PVI auf. Bei Patienten mit einfacher TSP traten insgesamt 4 Komplikationen (4,1%) auf und bei Patienten mit doppelter TSP traten 9 Komplikationen (4,6%) auf ($p = 0,841$).

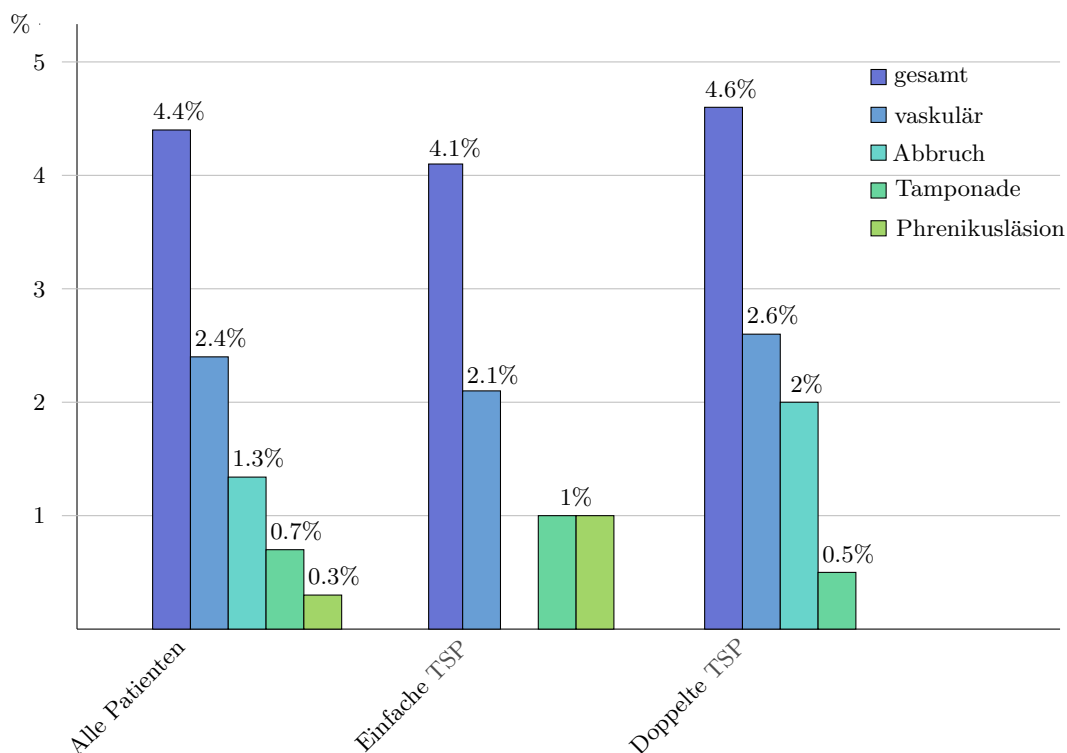


Abbildung 4.7: Komplikationen der ersten Ablation

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punktion

In beiden Gruppen machten vaskuläre Komplikationen einen Großteil dieser Komplikationen aus: 2 Fälle (2,1%) bei Patienten mit einfacher TSP und 5 Fälle (2,6%) bei Patienten mit doppelter TSP ($p = 0,787$). Wesentlich seltener traten Perikardtamponaden: ein Patient (1%) mit einfacher TSP und ein Patient (0,5%) mit doppelter TSP ($p = 0,616$) auf. Eine Läsion des Nervus Phrenikus

fand lediglich bei einem Patienten (1%) mit einfacher TSP statt ($p = 0,157$).

Zu Abbrüchen der PVI aufgrund von Fehlpunktionen war es nur bei Patienten mit doppelter TSP gekommen: 4 Abbrüche (2,4%) ($p = 0,154$).

Komplikationen in Form von TIA oder Schlaganfall, PV-Stenosen, Verletzung des Ösophagus und Verletzung von Lunge oder Pleura fanden bei der ersten Ablation bei keinem Patienten statt (Tabelle 4.12 und Abbildung 4.7).

Tabelle 4.12: Komplikationen der ersten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Komplikationen N (%)				
Gesamt	13 (4,4%)	4 (4,1%)	9 (4,6%)	0,841
Vaskuläre Komplikationen	7 (2,4%)	2 (2,1%)	5 (2,6%)	0,787
Perikardtamponade	2 (0,7%)	1 (1%)	1 (0,5%)	0,616
Phrenikusläsion	1 (0,3%)	1 (1%)	0 (0%)	0,157
Fehlpunktion/Abbruch	4 (1,4%)	0 (0%)	4 (2%)	0,154

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

Komplikationsrate der zweiten Ablation

Es wurden die Komplikationsraten der zweiten Ablation bei Patienten mit einfacher TSP mit denen der Patienten mit doppelter TSP verglichen.

Tabelle 4.13: Komplikationen der zweiten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Komplikationen N (%)				
Gesamt	14 (4,8%)	3 (3,1%)	11 (5,6%)	0,333
Vaskuläre Komplikationen	10 (3,4%)	3 (3,1%)	7 (3,6%)	0,820
TIA/Schlaganfall	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,479
Ösophagusverletzung	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,479
PV-Stenose	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,479
Fehlpunktion/Abbruch	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,479

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PV-Stenose: Pulmonalvenenstenose

Bei der zweiten Ablation fanden bei Patienten mit einfacher TSP insgesamt 3 Komplikationen (3,1%) statt, bei Patienten mit doppelter TSP fanden insgesamt 11 Komplikationen (5,6%) statt ($p = 0,422$).

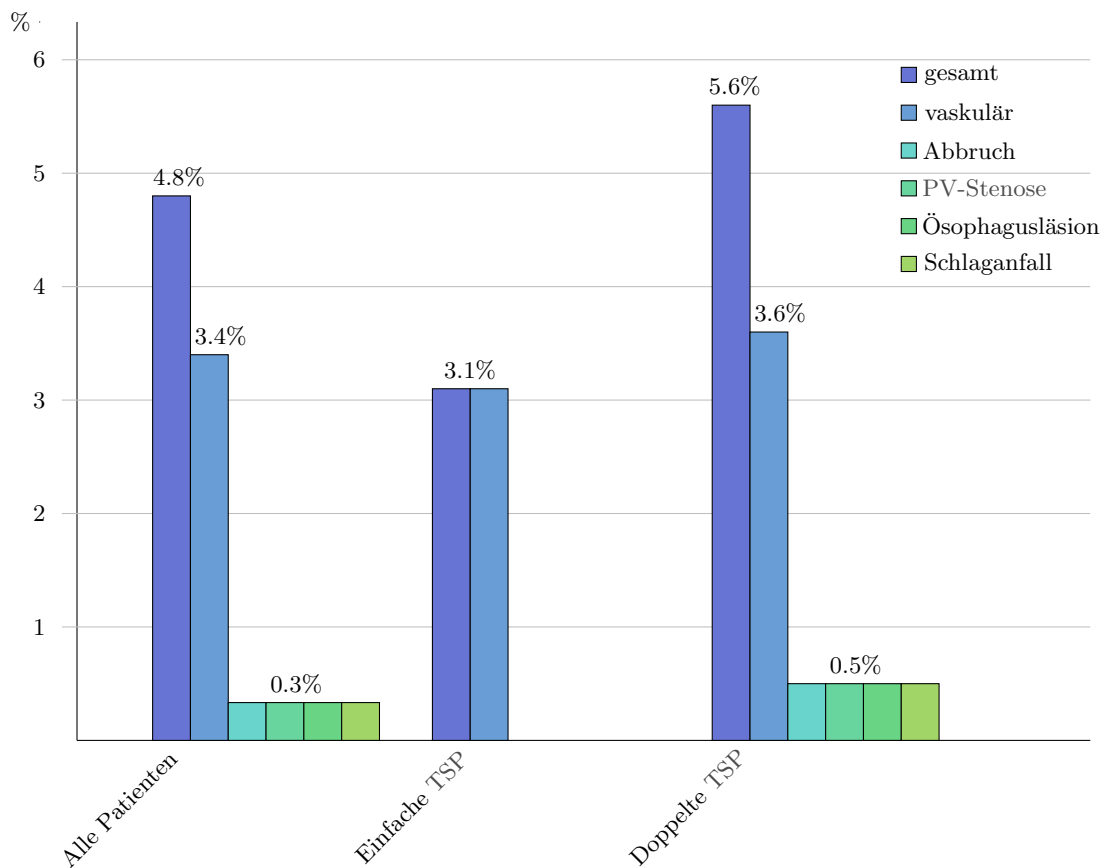


Abbildung 4.8: Komplikationen der zweiten Ablation

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PV-Stenose: Pulmonalvenenstenose

Ein Großteil dieser Komplikationen entfiel auch bei der zweiten Ablation mit 3 (3,1%) Komplikationen bei Patienten mit einfacher TSP und 7 Komplikationen (3,6%) bei Patienten mit doppelter TSP auf vaskuläre Komplikationen ($p = 0,820$).

TIA oder Schlaganfall, Ösophagusverletzung und PV-Stenosen, sowie Abbrüche durch Fehlpunktionen fanden nur bei Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten, in je einem Fall (1%), statt ($p = 0,479$).

Bei der zweiten Ablation hatte kein Patient Perikardtamponaden, Phrenikusläsionen und Verletzungen von Lunge oder Pleura als Folge des Eingriffs erlitten.

Signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate zwischen Patienten mit einfacher und Patienten mit doppelter TSP konnten auch bei der zweiten Ablation nicht gefunden werden (*Tabelle 4.13* und *Abbildung 4.8*).

Vergleich der Komplikationen der ersten und zweiten Ablation

Innerhalb der beiden Gruppen wurden jeweils die Komplikationsraten der ersten und der zweiten PVI verglichen.

Die Anzahl der Komplikationen der ersten Ablation, bei Patienten mit einfacher TSP, unterschied sich mit 4 (4,1%) gegenüber 3 (3,1%) stattgefundenen Komplikationen nicht signifikant von der Rate an Komplikationen der zweiten Ablation ($p = 0,717$).

Dabei waren vaskuläre Komplikationen die einzige Komplikationsart, die bei Patienten mit einfacher TSP bei erster und bei zweiter Ablation stattgefunden hatten: 2 Fälle bei der ersten PVI (2,1%) und 3 Fälle bei der zweiten PVI (3,1%) ($p = 0,800$).

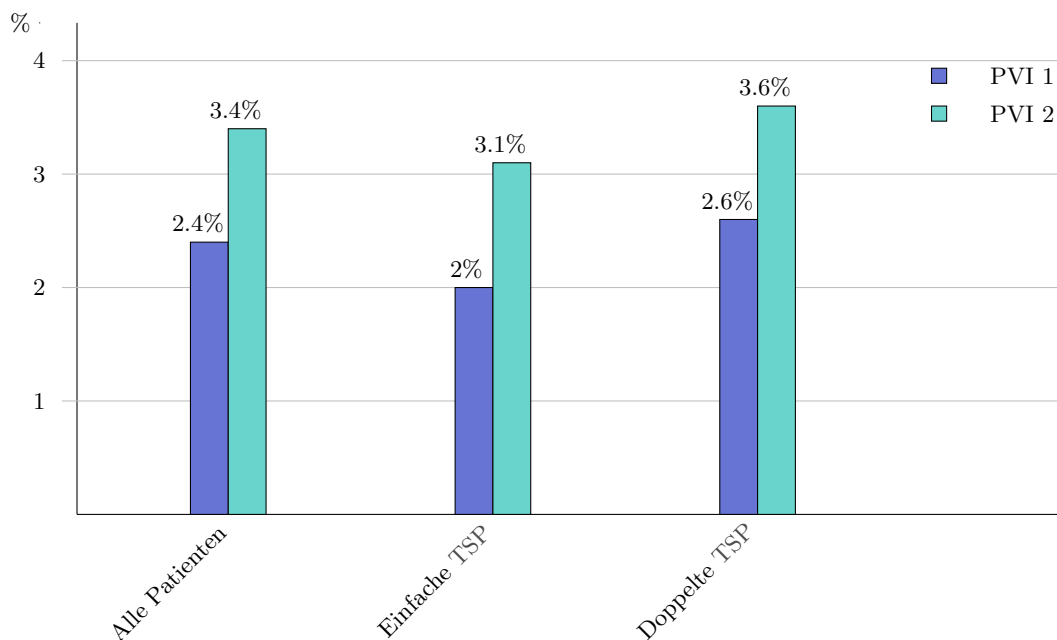


Abbildung 4.9: Vergleich der vaskulären Komplikationen der ersten und zweiten Ablation

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation

Patienten, die eine doppelte TSP erhalten hatten zeigten eine signifikant höhere Rate an Komplikationen bei der zweiten Ablation: 9 Komplikationen (4,6%) bei der ersten PVI gegenüber 11 Komplikationen (5,6%) bei der zweiten PVI ($p = 0,000$). Verursacht wurde dieser Unterschied durch den höheren Anteil der vaskulären Komplikationen bei der zweiten Ablation, mit 5 vaskulären Komplikationen (2,6%), gegenüber 7 vaskulären Komplikationen (3,6%) bei der zweiten PVI ($p = 0,000$). Bezüglich der erfolgten Abbrüche zeigten sich, mit 3 Abbrüchen (1,5%) gegenüber einem (0,5%) Abbruch, keine signifikanten Unterschiede zwischen erster und zweiter Ablation ($p = 0,901$) (Tabelle 4.14 und Abbildung 4.9).

Tabelle 4.14: Vergleich der Komplikationen der ersten und zweiten Ablation

	1.PVI	2.PVI	p-Wert
Alle Patienten			
Gesamt N (%)	13 (4,4%)	14 (4,8%)	0,000
Vaskuläre Komplikationen N (%)	7 (2,4%)	10 (3,4%)	0,000
Einfache TSP N (%)			
Gesamt N (%)	4 (4,1%)	3 (3,1%)	0,717
Vaskuläre Komplikationen N (%)	2 (2,1%)	3 (3,1%)	0,800
Doppelte TSP			
Gesamt N (%)	9 (4,6%)	11 (5,6%)	0,000
Vaskuläre Komplikationen N (%)	5 (2,6%)	7 (3,6%)	0,000
Fehlpunktion/Abbruch N (%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	0,901

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation

4.2.7 Erschwerte transseptale Punktionen

Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der ersten Ablation

Erschwerte TSP's bei der ersten PVI wurden zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen.

Mit insgesamt einer problematischen Ablation (1%) durch erschwerte TSP bei der ersten Ablation unterschieden sich Patienten mit einfacher TSP nicht signifikant von Patienten mit doppelter TSP (0,5%) ($p = 0,616$) (*Tabelle 4.15*).

Tabelle 4.15: Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der ersten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Probleme				
erschwerte TSP	2 (0,7%)	1 (1%)	1 (0,5%)	0,616

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

Rate der erschwerten transseptalen Punktionen der zweiten Ablation

Erschwerte TSP's bei der zweiten PVI wurden zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen.

Bei der zweiten Ablation war die TSP bei einem Patienten (1%) mit einfacher TSP und bei 7 Patienten (3,6%) mit doppelter TSP erschwert ($p = 0,205$) (*Tabelle 4.16*).

Tabelle 4.16: Rate der erschwerten transeptalen Punctionen der zweiten Ablation

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Probleme				
erschwerte TSP	8 (2,7%)	1 (1%)	7 (3,6%)	0,205

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punction

Vergleich der Rate der erschwerten transeptalen Punctionen der ersten und zweiten Ablation

Innerhalb der beiden Gruppen wurden jeweils die Raten der erschwerten transeptalen Punctionen der ersten und der zweiten PVI verglichen.

In der Anzahl der erschwerten TSP traten weder bei Patienten mit einfacher TSP noch bei Patienten mit doppelter TSP signifikante Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Ablation auf. Bei Patienten mit einfacher TSP lagen bei der ersten und zweiten TSP je eine erschwerte TSP's (1%) vor ($p = 0,919$).

Bei Patienten mit doppelter TSP lag eine erschwerte TSP bei der ersten Ablation (0,5%) vor und es lagen 7 erschwerte TSP's bei der zweiten Ablation (3,6%) vor ($p = 0,847$) (Tabelle 4.17 und Abbildung 4.10).

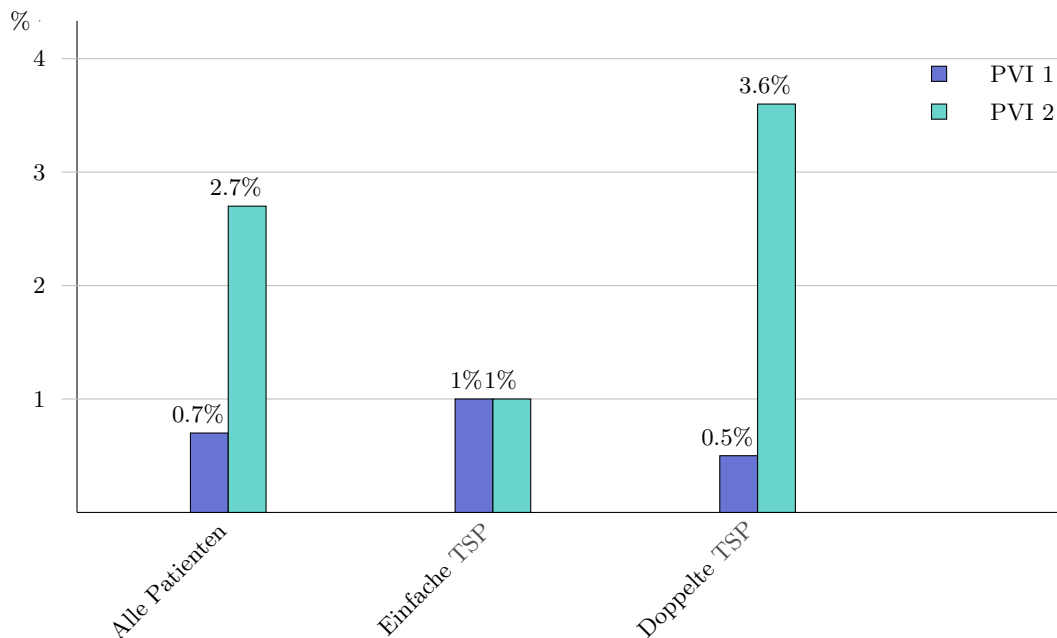


Abbildung 4.10: Vergleich der erschwerten transeptalen Punction der ersten und zweiten Ablation

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punction, PVI: Pulmonalvenenisolation

Tabelle 4.17: Vergleich der Rate der erschwerten transeptalen Punktionen der ersten und zweiten Ablation

	1.PVI	2.PVI	p-Wert
Alle Patienten			
erschwerte TSP N (%)	2 (0,7%)	8 (2,7%)	0,812
Einfache TSP			
erschwerte TSP N (%)	1 (1%)	1 (1%)	0,919
Doppelte TSP			
erschwerte TSP N (%)	1 (0,5%)	7 (3,6%)	0,847

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation

Komplikationen durch erschwerte transeptale Punktionen der ersten Ablation

Es wurden innerhalb der beiden Gruppen die Komplikationsraten der ersten PVI bei erschwerter TSP errechnet und mit den Komplikationsraten bei unproblematischer TSP verglichen.

Komplikationen bei erschwerter TSP traten weder bei Patienten mit einfacher TSP noch bei Patienten mit doppelter TSP vermehrt auf: keine Fälle bei erschwerter einfacher TSP ($p=0,836$) und keine Fälle bei erschwerter doppelter TSP ($p=0,826$) (*Tabelle 4.18*).

Tabelle 4.18: Komplikationen der ersten Ablation bei Patienten mit und ohne erschwerte transeptale Punktion

	mit erschwerter TSP	ohne erschwerte TSP	p-Wert
Alle Patienten			
Anzahl Patienten N	2	279	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	13 (4,4%)	0,670
Einfache TSP			
Anzahl Patienten N	1	93	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	1 (1%)	0,836
Doppelte TSP			
Anzahl Patienten N	1	186	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	9 (4,6%)	0,826

Abkürzungen: TSP: Transeptale Punktion

Komplikationen durch erschwerte transeptale Punktion der zweiten Ablation

Es wurden innerhalb der beiden Gruppen die Komplikationsraten der zweiten PVI bei erschwerter TSP errechnet und mit den Komplikationsraten bei unproblematischer TSP verglichen.

Auch bei der zweiten PVI traten Komplikationen weder bei Patienten mit erschwerter einfacher TSP ($p=0,521$) bei Patienten mit erschwerter doppelter TSP ($p=0,511$) auf (*Tabelle 4.19*).

Tabelle 4.19: Komplikationen der zweiten Ablation bei Patienten mit und ohne erschwerte transseptale Punktion

	mit erschwerter TSP	ohne erschwerte TSP	p-Wert
Alle Patienten			
Anzahl Patienten N	8	272	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	14 (4,9%)	0,521
Einfache TSP			
Anzahl Patienten N	1	279	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	3 (3,1%)	0,858
Doppelte TSP			
Anzahl Patienten N	7	178	
Komplikationen N (%)	0 (0%)	7 (3,6%)	0,511

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

4.2.8 Bestrahlungsdauer, Bestrahlungsdosis und Untersuchungsdauer

Test der Parameter der Ablationsprozedur auf Normalverteilung und Varianzanalyse

Die Parameter der Ablation wurden auf Normalverteilung und Varianzgleichheit geprüft.

Tabelle 4.20: Normalverteilung und Varianzanalyse der Ablationsparameter

	Normalverteilung		Varianzanalyse	
	SW-Test Z	p-Wert	L-Test F	p-Wert
Gesamtdauer				
einfache TSP	0,96	0,022	32,99	0,000
doppelte TSP	0,87	0,359	32,99	0,000
Jahre 2008-2016			1,71	0,096
Bestrahlungsdauer				
einfache TSP	0,85	0,001	32,93	0,000
doppelte TSP	0,95	0,482	32,93	0,000
Jahre 2008-2016			3,68	0,000
Bestrahlungsdosis				
einfache TSP	0,79	0,000	19,37	0,000
doppelte TSP	0,7	0,000	19,37	0,000
Jahre 2008-2016			5,71	0,000

Abkürzungen: SW-Test: Shapiro-Wilk-Test, L-Test: Levene-Test, TSP: Transseptale Punktion

Der Test der Untersuchungszeiten auf Normalverteilung und die Varianzanalyse ergab die folgenden Ergebnisse: Die Gesamtdauer war innerhalb der Gruppen normalverteilt, Varianzen waren ungleich. Die TSP-Zeit war innerhalb der Gruppen nicht normalverteilt, wies aber Varianzgleichheit auf. Der Test der Radiologieparameter auf Normalverteilung und die Varianzanalyse ergaben die

folgenden Ergebnisse: Die Bestrahlungsdauer und die Bestrahlungsdosis waren bei Patienten mit einfacher TSP nicht normalverteilt, es herrschte keine Varianzgleichheit (*Tabelle 4.21*).

Bestrahlungsdauer und Bestrahlungsdosis

Es wurde die Dauer und die Dosis der Exposition mit ionisierender Strahlung der Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen. Es wurden außerdem Bestrahlungsdauer und Bestrahlungsdosis für jedes einzelne Jahr errechnet und untereinander verglichen; es wurden die Jahre 2012 und 2016; die Jahre 2008 und 2013 sowie die Jahre 2012 und 2013 isoliert verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft.

Die mittlere Bestrahlungszeit lag mit 24,63 Minuten (± 12) bei Patienten mit einfacher TSP signifikant niedriger als die bei Patienten mit doppelter TSP und einer Bestrahlungszeit von 45,4 Minuten (± 21) ($p = 0,000$) (*Tabelle 4.21* und *Abbildung 4.11*).

Ausreißer hatten keinen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse.

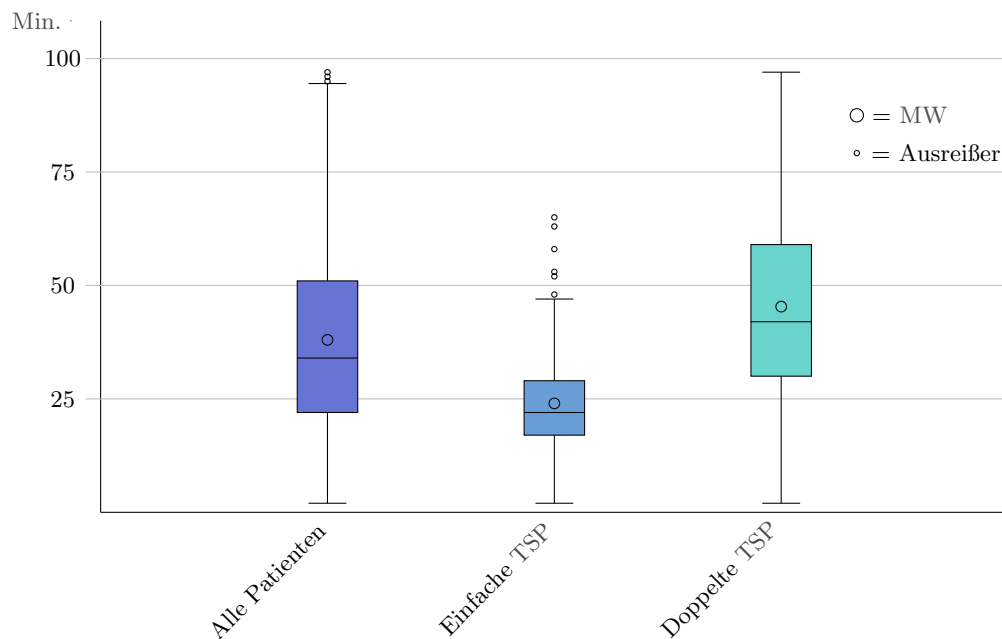


Abbildung 4.11: Vergleich der Bestrahlungszeiten

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, MW: Mittelwert, Min.: Minuten

Patienten mit einfacher TSP waren, im Vergleich zu Patienten mit doppelter TSP, einer signifikant niedrigeren Bestrahlungsdosis ausgesetzt: $1570 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$ (± 1559) gegenüber $3158 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$ (± 2255) ($p = 0,000$) (*Tabelle 4.21* und *Abbildung 4.12*).

Ausreißer hatten keinen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse.

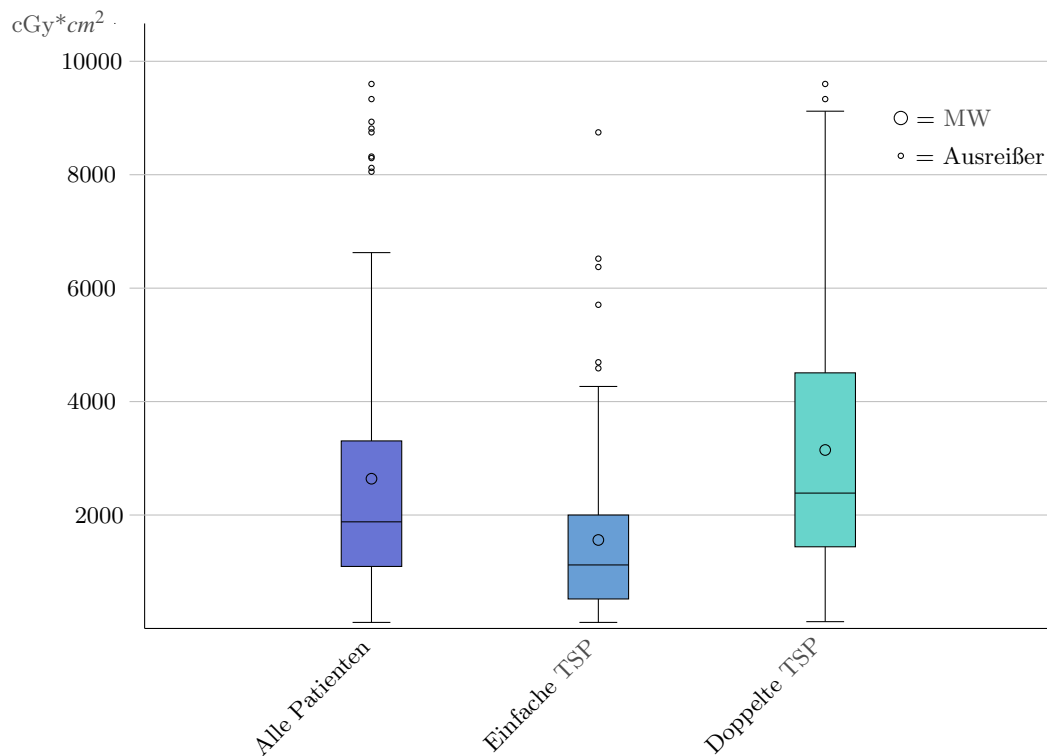


Abbildung 4.12: Vergleich der Bestrahlungsdosen

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, MW: Mittelwert, $cGy*cm^2$: Zenti-Gray* cm^2

Tabelle 4.21: Vergleich der Bestrahlungszeiten und -Dosen

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Radiologie MW (\pmSD)				
Bestrahlungsdauer [Min.]	38 (\pm 20,8)	24,6 (\pm 12)	45,4 (\pm 21)	0,000
Anzahl Patienten	259	92	167	
Bestrahlungsdosis [$cGy*cm^2$]	2640 (\pm 2276)	1570 (\pm 1559)	3158 (\pm 2255)	0,000
Anzahl Patienten	258	92	166	

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min.: Minuten, $cGy*cm^2$: Zenti-Gray* cm^2

Die Bestrahlungsdauer nahm über den Beobachtungszeitraum (2008 bis 2016) signifikant ab: 2008 lag sie bei 64,9 Minuten (\pm 19), 2010 lag sie bei 45,7 Minuten (\pm 16,7), 2012 lag sie bei 30,2 Minuten (\pm 17,7), 2014 lag sie bei 20,7 Minuten (\pm 7,7) und 2016 lag sie bei 18,1 Minuten (\pm 6,1) ($p = 0,000$) (Abbildung 4.14). Signifikante Unterschiede in der Bestrahlungsdauer bestanden auch zwischen den Jahren 2008 und 2013 ($p = 0,000$). Im Jahr 2016 konnte, gegenüber dem Jahr 2012, eine tendenziell

niedrigere Bestrahlungsdauer festgestellt werden ($p = 0,051$). Zwischen den Jahren 2012 und 2013 konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ($p = 0,985$) (Tabelle 4.23).

Äquivalent dazu zeigte sich auch bei der Bestrahlungsdosis eine signifikante Abnahme über den Beobachtungszeitraum (2008 bis 2016): 2008 lag sie bei 3662 [cGy*cm²] (± 2344), 2010 lag sie bei 3466 [cGy*cm²] (± 2185), 2012 lag sie bei 1845 [cGy*cm²] (± 1460), 2014 lag sie bei 1525 [cGy*cm²] (± 1459) und 2016 lag sie bei 673 [cGy*cm²] (± 698) (Abbildung 4.14). Auch konnten signifikante Unterschiede zwischen den Jahren 2008 und 2013 ermittelt werden ($p = 0,004$). Im Jahr 2016 war die Bestrahlungsdosis tendenziell niedriger als im Jahr 2012 ($p = 0,069$). Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen den Jahren 2012 und 2013 gefunden werden ($p = 0,985$) (Tabelle 4.22).

Tabelle 4.22: Zeitliche Entwicklung der Bestrahlungsdauer und -Dosis

	Bestrahlungsdauer [Min.] MW (\pm SD)	Vergleichs jahr	p-Wert	Bestrahlungsdosis [cGy*cm ²] MW (\pm SD)	Vergleichs jahr	p-Wert
Jahr						
2008	64,9 (± 19)	2013	0,000	3662 (± 2344)	2013	0,004
2009	52,3 ($\pm 21,4$)			3999 (± 2499)		
2010	45,7 ($\pm 16,7$)			3466 (± 2185)		
2011	40,5 ($\pm 13,2$)			3258 (± 2261)		
2012	30,2 ($\pm 17,7$)	2013	1,000	1845 (± 1460)	2013	0,985
2013	28 ($\pm 13,6$)			1529 (± 1273)		
2014	20,7 ($\pm 7,7$)			1525 (± 1459)		
2015	26 ($\pm 13,4$)			1940 (± 2090)		
2016	18,1 ($\pm 6,1$)	2012	0,051	673 (± 698)	2012	0,069
		gesamt	0,000		gesamt	0,000

Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min.: Minuten, cGy*cm²: Zenti-Gray*cm²

Untersuchungsdauer

Es wurde die Dauer der Untersuchung der Patienten mit einfacher und doppelter TSP verglichen. Weiterhin wurden die genannten Zeiten für jedes einzelne Jahr errechnet und untereinander verglichen. Außerdem wurden die Jahre 2012 und 2016, die Jahre 2008 und 2013 und die Jahre 2012 und 2013 isoliert verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft.

Patienten mit einfacher und doppelter TSP wiesen signifikante Unterschiede in der mittleren Gesamtdauer der PVI auf: Bei Patienten mit einfacher TSP betrug die Gesamtdauer 149,3 Minuten (± 44), während sie bei Patienten mit doppelter TSP 201 Minuten ($\pm 64,1$) betrug ($p = 0,000$) (Tabelle 4.23 und Abbildung 4.13).

Ausreißer hatten keinen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse.

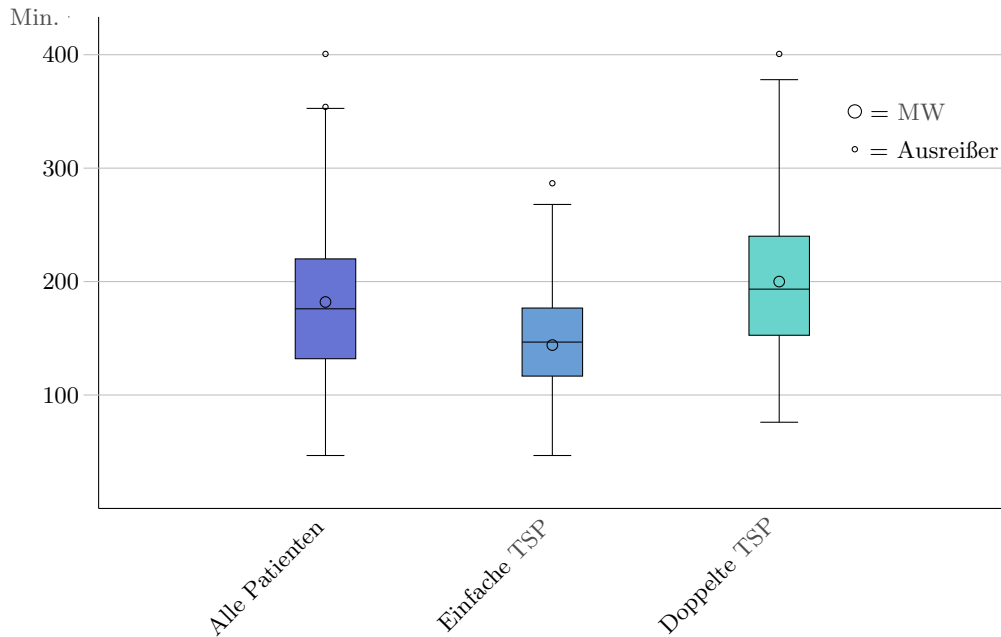


Abbildung 4.13: Vergleich der Untersuchungs-Dauer

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, Min.: Minuten, MW: Mittelwert, Min.: Minuten

Tabelle 4.23: Untersuchungszeiten

	Alle Patienten	Einfache TSP	Doppelte TSP	p-Wert
Anzahl Patienten N	294	98	196	
Zeiten MW (\pmSD)				
Gesamtdauer [Min.]	182,1 (\pm 62,7)	149,3 (\pm 44)	201 (\pm 64,1)	0,000
Anzahl Patienten	269	98	171	

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion, Min.: Minuten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die mittlere Untersuchungszeit nahm im gesamten Beobachtungszeitraum (2008 bis 2016) signifikant ab. So lag sie im Jahr 2008 bei 272,1 Minuten (\pm 65,6), im Jahr 2010 bei 204,91 Minuten (\pm 49,7), im Jahr 2012 bei 152,6 Minuten (\pm 47,4), im Jahr 2014 bei 147,3 Minuten (\pm 35,1) und im Jahr 2016 bei 127,6 Minuten (\pm 47,6) ($p = 0,000$) (Abbildung 4.14).

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Jahren 2008 und 2013 ermittelt werden ($p = 0,000$). Zwischen den Jahren 2012 und 2016 waren die Unterschiede in der Untersuchungsdauer nicht signifikant ($p = 0,913$), ebenso nicht zwischen den Jahren 2012 und 2013 ($p = 1,000$) (Tabelle 4.25).

Tabelle 4.24: Zeitliche Entwicklung der Untersuchungszeiten

	Untersuchungsdauer [Min.] MW (\pm SD)	Vergleichs jahr	p-Wert
Jahr			
2008	272,1 (\pm 65,6)	2013	0,000
2009	226,3 (\pm 36;1)		
2010	204,9 (\pm 49,71)		
2011	185 (\pm 52,2)		
2012	152,6 (\pm 47,4)	2013	1,000
2013	149,9 (\pm 48,4)		
2014	147,3 (\pm 35,1)		
2015	158,2 (\pm 46)		
2016	127,6 (\pm 47,6)	2012	0,910
		gesamt	0,000

Abkürzungen: Min.: Minuten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

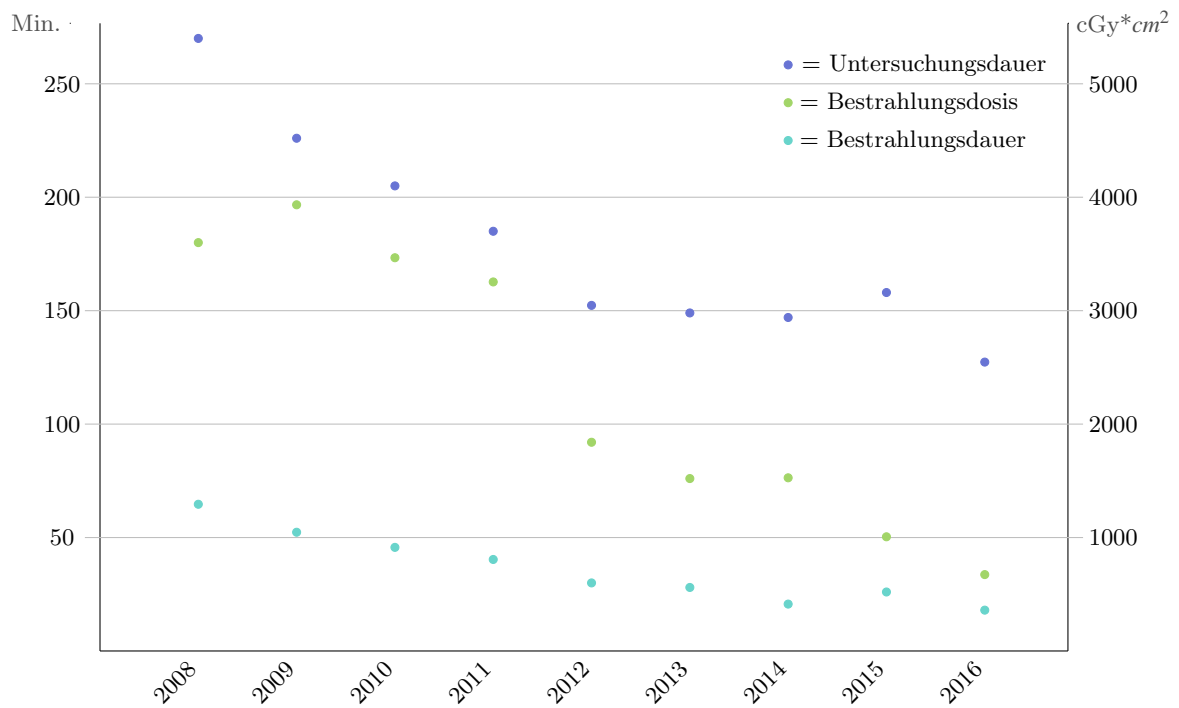


Abbildung 4.14: Zeitlicher Verlauf der Bestrahlungsdauer und -Dosis und der Untersuchungs-Dauer

Abkürzungen: Min.: Minuten, cGy*cm²: Zenti-Gray*cm²

4.2.9 Kostenersparnis

Es wurde ein möglicher Kostenvorteil der einfachen TSP gegenüber der doppelten TSP anhand der Kosten bei der TSP benutzen Materialien für das Jahr 2016 errechnet.

Die Kosten der im Jahr 2016 benutzen transseptalen Nadel (BRKTM, IBI/St Jude Medical Inc.) betragen 240 \$ pro Stück [37]; im Falle einer einfachen TSP konnte eine dieser Nadeln eingespart werden, entsprechend sind die Materialkosten einer einfachen TSP um 240 \$ günstiger.

Im Jahr 2016 wurden im CUK 577 PVI's durchgeführt, in diesem Jahr kann dementsprechend von einer Kostenersparnis von 138480 \$ ausgegangen werden (*Tabelle 4.25*).

Tabelle 4.25: Kosten der transseptalen Punktion

	Kosten	Einfache TSP	Doppelte TSP
Nadeln			
98 cm transseptale Nadel (BRK TM , St. Jude Medical)	240 \$	1 mal	1 mal
71 cm transseptale Nadel (BRK TM , St. Jude Medical)	240 \$	0 mal	1 mal
Schleusen			
8-F nicht-steuerbare transseptale Schleuse (St. Jude Medical)	225 \$	1 mal	1 mal
9-F steuerbare transseptale Schleuse (Agilis, St. Jude Medical)	999 \$	1 mal	1 mal

Abkürzungen: TSP: Transseptale Punktion

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung und Einordnung der Hauptergebnisse

5.1.1 Basisdaten

Es wurden 294 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen 2008 und 2016 mindestens zwei PVI's erhalten hatten; davon hatten 98 Patienten (55% Männer) eine einfache TSP und 196 Patienten (62% Männer) eine doppelte TSP erhalten.

Die verglichenen Gruppen waren weitestgehend vergleichbar. Lediglich beim Alter (63,7 Jahre bei Patienten mit einfacher TSP gegenüber 61,2 Jahren bei Patienten mit doppelter TSP), der Häufigkeit der Herzinsuffizienz (14% bei einfacher TSP, gegenüber 29% bei doppelter TSP) und der Häufigkeit bei der Verabreichung von antiarrhythmischen Medikamenten (35% bei einfacher TSP, gegenüber 54% bei doppelter TSP) sowie bei der FU-Zeit (9 Monate bei einfacher TSP, gegenüber 15,9 Monaten bei doppelter TSP) traten signifikante Unterschiede in den Basisscharakteristika auf. Ein Einfluss von Alter, Herzinsuffizienz und Antiarrhythmika auf die Entstehung von Komplikationen oder iASD's konnte ausgeschlossen werden.

Die Unterschiede in der FU-Zeit sind im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die Erfassung der Daten von Patienten mit doppelter TSP bereits im Jahr 2008 begonnen hatte und damit einen deutlich größeren Zeitraum umfasste als die der Patienten mit einfacher TSP. Durch Einteilung der Patienten in Gruppen mit ähnlichen FU-Zeiten konnten diese Unterschiede teilweise relativiert werden.

Bei den echokardiographischen Basischarakteristika zeigte sich eine durchschnittlich leicht erniedrigte LVEF sowie ein leicht dilatierter linker Vorhof bei den Patienten beider Gruppen.

Zur Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit, ist es erwähnenswert, dass in dieser Arbeit nur Patienten untersucht wurden, die mehr als eine Pulmonalvenenisolation erhalten hatten. Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, dass Risikofaktoren existieren, die eine Wiederholung der PVI wahrscheinlicher machen. Insbesondere persistierendes Vorhofflimmern [64], Schlafapnoe, Übergewicht, ein dilatierter linker Vorhof, erhöhtes Alter sowie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen und exzessiver Alkoholkonsum [42, 64, 65, 66, 67] werden als limitierende

Faktoren für den langfristigen Erfolg der Ablation genannt.

Vergleicht man das Patientenkollektiv dieser Arbeit mit den Kollektiven anderer Studien, die auch Patienten einschlossen, die nur eine PVI benötigten, scheinen sich diese Risikofaktoren zu bestätigen: Die Patienten in dieser Arbeit waren durchschnittlich älter, hatten häufiger kardiale Vorerkrankungen (insbesondere arterielle Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz) und waren häufiger an Diabetes mellitus erkrankt als Patienten in vorausgegangenen Studien [39, 44, 45].

Es ist dementsprechend wahrscheinlich, dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht der Allgemeinheit der Patienten mit PVI entspricht, sondern es sich vielmehr um eine spezielle Untergruppe dieser Patienten handelt.

5.1.2 Iatrogene Atriumseptumdefekte

Die TSP verletzt die strukturelle Integrität des Vorhofseptums und kann zu iASD's führen.

Die Entstehung von andauernden Defekten des Vorhofseptums nach TSP ist unumstritten. Die Frage, ob eine einfache TSP zu einer erhöhten Rate an iASD's führt, konnte hingegen bisher nicht abschließend geklärt werden.

Studien, die sich mit der Entstehung von iASD's nach TSP bei PVI beschäftigen, untersuchen meist nur eine der beiden Techniken der TSP. Ein direkter Vergleich im Hinblick auf iASD's wurde bisher lediglich in einer sehr kleinen Studie mit 43 Teilnehmern durchgeführt; die Techniken lassen sich daher anhand der vorhandenen Literatur überwiegend nur indirekt vergleichen.

Eine Studie von Rillig et al., die sich mit iASD's nach einfacher TSP beschäftigte, gibt iASD-Raten von 95% direkt nach der Ablation an [33]. Nach einer FU-Zeit von 6 Monaten werden in dieser Studie von Rillig et al. noch Raten von 50% angegeben, nach 6 Monaten konnten in der selben Studie nur noch 5% iASD's gefunden werden [33]. Nach einer FU-Zeit von 12 Monaten werden in einer Studie von Anselmino et al. 7% iASD's bei doppelter TSP angegeben [55]. Fagundes et al. konnten bei doppelter TSP nach 14 Monaten keine iASD's mehr detektieren [53].

Die Rate der iASD's nach doppelter TSP wird von Rillig et al. mit 87% direkt nach der Ablation und mit je 3,7% nach 6 und 9 Monaten beschrieben [56].

In der einzigen Studie, die einen direkten Vergleich durchgeführte, werden von Hammerstingl et al. bei einfacher TSP 29,6% iASD's und bei doppelter TSP 0% iASD's nach einer FU-Zeit von 9 Monaten angegeben.

Weiterhin wird von mehreren Studien eine Abnahme der Größe der iASD's bis hin zum vollständigen Verschluss beschrieben. Über 90% dieser spontanen Verschlüsse scheinen innerhalb der ersten 6-9 Monate nach Ablation stattzufinden, unabhängig davon, ob die Punktion einfach oder doppelt

transseptal erfolgte [33, 56] (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Iatrogene Atriumseptumdefekte nach transseptaler Punktion bei PVI in der Literatur

	Fagundes et al. [53]	Anselmino et al. [55]	Hammerstingl et al. [54]	Rillig et al. [33]	Rillig et al. [56]
Studiendesign					
Patientenanzahl N	1150	196	42	40	31
Studientyp	retrospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv
Technik der TSP					
einfach transseptal	ja	ja	ja (TSP A)	ja	
doppelt transseptal			ja (TSP B)		ja
iASD's (%)					
direkt nach Ablation				95%	87%
nach 1,5 Monaten					
nach 3 Monaten				50%	
nach 6 Monaten				5%	3,7%
nach 9 Monaten			29,6% (TSP A), 0% (TSP B),		
nach 12 Monaten		7,1%			3,7%
nach 14 Monaten	0%				

Abkürzungen: iASD: Iatrogener Atriumseptumdefekt, TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation

Bei einer PVI werden transseptale Schleusen mit einem Durchmesser zwischen 8-8,5 F verwendet; im Vergleich dazu werden bei anderen Interventionen, die eine TSP erfordern, wesentlich größere Schleusen benötigt. Für die Implantation eines Watchmen-Devices oder bei einer Kryoballon-Ablation bei Vorhofflimmern werden beispielsweise 15-F transseptale Schleusen benötigt. Betrachtet man die Ergebnisse von Studien, die die Rate an iASD's nach TSP mit größeren Schleusen untersucht haben, zeigen sich keine großen Unterschiede zu der Rate an iASD's nach TSP bei PVI [51, 68]. So dass unklar bleibt, inwiefern der Durchmesser der Punktionsstelle des Vorhofseptums für die Entstehung bleibender iASD's relevant ist.

Shuntverbindungen bei bestehendem iASD konnten in vorausgegangen Studien überwiegend als Links-Rechts-Shunts (77,8%-100%) nachgewiesen werden [51, 33, 56]. Eine erhöhte Komplikationsrate (Thromboembolien, Rechtsatriale Dilatation, Pulmonalvenenstenosen, Migräne) innerhalb der entsprechenden FU-Zeit von 6-12 Monaten konnte in keiner dieser Studien nachgewiesen werden [55, 54, 33, 56]. Arrhythmien, durch rechtsatriale Belastung bei bestehendem Shuntfluss, wurden in keiner der Studien untersucht (Tabelle 5.2).

Vermutlich spielt die orale Antikoagulation, die alle Patienten nach einer PVI für mindestens drei Monate erhalten, bei der Vermeidung von Thromboembolien eine nicht unerhebliche Rolle. Abgesehen davon sind Thromboembolien ohnehin eher bei Rechts-Links-Shunt zu erwarten, hierfür muss der rechtsatriale Druck den linksatrialen Druck übersteigen. Eine vorübergehende Druckerhöhung des rechten Vorhofs kann beim Tauchen, bei Valsalva-Manövern oder bei künstlicher

Beatmung auftreten. Eine dauerhafte Druckerhöhung des rechten Vorhofs entsteht nach längerer Volumenbelastung des rechten Vorhofs, beispielsweise bei großem Links-Rechts-Shunt, (Shuntumkehr durch Eisenmenger-Reaktion) [32]. Nach TSP treten Rechts-Links-Shunts wesentlich seltener auf als Links-Rechts-Shunts, zumindest innerhalb einer FU-Zeit von bis zu 12 Monaten [51, 33, 56]. Über die Richtung des Shuntflusses bei iASD's nach TSP, die über 12 Monaten andauern, existieren bisher keine Erkenntnisse. Der mangelnde Nachweis von Folgen eines Links-Rechts-Shunts kann einerseits an einem zu geringen Shunt-Volumen liegen, andererseits aber auch an der verhältnismäßig kurzen FU-Zeit der Studien.

Tabelle 5.2: Komplikationen bei iatrogenen Atriumseptumdefekten bei PVI in der Literatur

	Anselmino et al. [55]	Hammerstingl et al. [54]	Rillig et al. [33]	Rillig et al. [56]
Studiendesign				
Patientenanzahl N	196	42	40	31
Studientyp	prospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv
Technik der TSP				
einfach transseptal	ja	ja	ja	
doppelt transseptal		ja		ja
FU-Zeit				
Monate	12	9	6	12
Komplikationsrate bei iASD erhöht				
Rechts-Links-Shunt	0% relevante	22,2%	0%	0%
Links-Rechts-Shunt	0% relevante	77,8%	63.2% zeitweise 36.8% dauerhaft	100%
Thromboembolie	nein	0%	nein	nein
Rechtsatriale Dilatation	-	0%	-	-
Pulmonale Hypertonie	-	0%	-	-
Migräne	-	-	nein	-
Arrhythmien	-	-	-	-

Abkürzungen: iASD: Iatrogenes Atriumseptumdefekt, TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, FU-Zeit: Follow-up Zeit

In dieser Arbeit lag die Rate der iASD's der Patienten mit einfacher TSP mit 14,3% iASD's nicht signifikant höher als die der Patienten mit doppelter TSP und einer iASD-Rate von 9,7% bei einer signifikant kürzeren FU-Zeit der Patienten mit einfacher TSP. Eine insgesamt höhere Rate an iASD's bei einfacher TSP konnte damit ausgeschlossen werden. Auch lagen keine signifikanten Unterschiede in der Größe der vorhandenen iASD's, zwischen Patienten mit einfacher und doppelter TSP, vor. In beiden Gruppen machten kleine Defekte einen Großteil der iASD's aus (71,4% bei

einfacher und 63,2% bei doppelter TSP), große iASD's kamen nur selten vor (7,1% bei einfacher und 10,5% bei doppelter TSP).

Im Falle eines iASD erfolgte der Shuntfluss meist von links nach rechts (92,9% bei einfacher und 89,5% bei doppelter TSP), seltener in beide Richtungen und nie nur von rechts nach links.

Mit 30% iASD's nach 1-4 Monaten, 13% iASD's nach 5-8 Monaten und 0% iASD's nach über 8 Monaten bei Patienten mit einfacher TSP, sowie 12% iASD's nach 1-4 Monaten, 10% iASD's nach 5-8 Monaten und 4-12% iASD's nach 9-28 Monaten bei Patienten mit doppelter TSP, lagen die Raten an iASD's sowohl bei Patienten mit einfacher als auch bei Patienten mit doppelter TSP weitestgehend in einem Bereich, der auch von vorausgegangenen Studien für Patienten mit ähnlichen FU-Zeiten beschrieben worden war.

Zumindest bei Patienten mit einfacher TSP konnte eine signifikante Abnahme der iASD's mit Zunahme der FU-Zeit festgestellt werden, bei einer FU-Zeit über 8 Monate traten hier keine iASD's mehr auf.

Bei Patienten mit doppelter TSP war die Abnahme der Rate der iASD's mit Zunahme der FU-Zeit nicht signifikant, auch nach einer langen FU-Zeit von bis zu 28 Monaten traten noch iASD's auf. Es ist unklar, welcher Faktor hierfür ursächlich ist, und auch die Folgen sind schwer einzuschätzen: Vorausgegangenen Studien folgend scheinen Atriumseptumdefekte nach TSP keine Probleme, in Form thromboembolischer Ereignisse, rechtsatrialer Dilatation, Pulmonaler Hypertonie oder Migräne zu verursachen, sofern sich die iASD's innerhalb von 6-12 Monaten zurückbilden [33, 51, 52, 55]. Für iASD's, die nach über 12 Monaten noch nachweisbar sind, liegen bisher keine Vergleichsdaten vor. Es lässt sich somit sagen, dass eine höhere Rate an iASD's bei einfacher TSP direkt nach der Ablation durchaus möglich ist. Nach einer kurzen FU-Zeit von 1-4 Monaten konnten in dieser Arbeit jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen einfacher und doppelter TSP mehr gefunden werden. Sofern iASD's nach einfacher TSP vorhanden sind, nehmen diese im Gegensatz zu der Rate an iASD's bei doppelter TSP signifikant mit der Zeit ab.

Die Folgen von iASD's nach TSP bei einer Pulmonalvenenisolation konnten in dieser Arbeit nicht erhoben werden. Da davon ausgegangen werden kann, dass hämodynamische und strukturelle Veränderungen des rechten Vorhofs hauptsächlich bei großem Shuntvolumen entstehen [32] und Thromboembolien eher durch Rechts-Links-Shunts verursacht werden, sind solche nach einfacher TSP auch nicht vermehrt zu erwarten. Frühere Studien stützen diese These.

5.1.3 Komplikationen

Die Rate der Komplikationen liegt, wie bereits in der Einführung erwähnt, insgesamt zwischen 3,4 und 5%, wobei ein Großteil dieser Komplikationen in Form von Nachblutungen und Hämatomen der punktierten Leiste auftritt [43, 44, 45].

Komplikationsraten für eine erfolgte zweite Ablation sind bisher selten untersucht worden. In einer kleinen Studie mit 16 Patienten wird eine Rate von 6,2% angegeben [49]. Als Ursachen für erhöhte Komplikationsraten werden das atriale Remodelling bei Vorhofflimmern einerseits und Narbenbildung des Vorhofseptums, nach erfolgter TSP, andererseits diskutiert [48].

Ein direkter Vergleich der Komplikationen bei Patienten mit einfacher und doppelter TSP fehlt in bisherigen Arbeiten. Im Hinblick auf Komplikationen können die beiden Techniken der TSP anhand vorhandener Literatur daher nur indirekt verglichen werden. Interessant sind in diesem Zusammenhang besonders Komplikationen, die direkt mit der TSP in Verbindung stehen (Perikardtamponade, Fehlpunktion und Abbruch, Thromboembolie).

Tabelle 5.3: Komplikationen der transeptalen Punktion bei PVI in der Literatur

	Fagundes et al. [53]	Hageli et al. [69]	et Aldhoon et al. [44]	Cappato et al. [41]	Spragg et al. [70]	et Baman et al. [71]
Studiendesign						
Patientenanzahl N	1150	243	1192	16309	517	1295
Studientyp	retrospektiv	prospektiv	prospektiv	retrospektiv	prospektiv	prospektiv
Technik der TSP						
einfach transeptal	ja					
doppelt transeptal		ja	ja			
undefiniert				ja	ja	ja
Komplikationen						
Rate (%)	0%	3%	0,6%	2,4%	2,3%	1,4%

Abkürzungen: iASD: Iatrogenes Atriumseptumdefekt, TSP: Transseptale Punktion, PVI: Pulmonalvenenisolation, FU-Zeit: Follow-up Zeit

Für Patienten, die eine PVI mittels doppelter TSP erhalten haben, werden von Hageli et. al und Aldhoon et al. Komplikationsraten von 0,6-3% angegeben [69, 44]. Raten von 1,4%-2,4% werden in Studien von Cappato et al., Spragg et al. und Baman et al. [71], die nicht zwischen einfacher und doppelter TSP unterscheiden [41, 70, 71] angegeben. In einer großen Studie von Fagundes et al. mit 1150 Patienten, die die Raten dieser Komplikationen bei Patienten mit einfacher TSP untersuchte, war keine einzige Komplikation, die mit der TSP assoziiert ist, aufgetreten [53] (Tabelle 5.3).

Mit insgesamt 4,1% Komplikationen bei einfacher TSP und insgesamt 4,6% Komplikationen bei

doppelter TSP lagen die Komplikationsraten der ersten Ablation in einem Bereich, der auch von vorausgegangenen Studien beschrieben wurde, und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Wie bereits in früheren Studien beschrieben, machten Nachblutungen und Hämatome in beiden Gruppen einen Großteil der Komplikationen aus: 2,1% Nachblutungen und Hämatome bei einfacher TSP und 2,6% Nachblutungen und Hämatome bei doppelter TSP; auch hier traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Komplikationen, die direkt durch die TSP verursacht wurden (Perikardtamponade, Abbruch bei Fehlpunktion), traten in beiden Gruppen selten auf, wobei Patienten mit doppelter TSP, mit 0,5% Perikardtamponaden und 1,5% Abbrüchen, nicht signifikant häufiger betroffen waren als Patienten mit einfacher TSP und 1% Perikardtamponaden und keinem Abbruch.

Auch bei der zweiten Ablation waren die Komplikationsraten mit 3,1% bei Patienten mit einfacher TSP gegenüber 5,6% bei Patienten mit doppelter TSP in einem vergleichbaren Bereich.

Signifikant höhere Komplikationsraten bei der zweiten Ablation, wie in mehreren Studien prognostiziert, traten nur bei Patienten mit doppelter TSP, mit 4,6% Komplikationen bei der ersten und 5,6% Komplikationen bei der zweiten Ablation, auf. Wobei diese Unterschiede hauptsächlich auf eine signifikant höhere Rate vaskulärer Komplikationen bei der zweiten Ablation zurückzuführen sind.

Die einfache TSP zeigte sich bei der zweiten Ablation als komplikationsärmeres Verfahren im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen. Es ist unklar, welche Ursache hierfür verantwortlich ist, denn die Technik der TSP steht nicht in direktem Zusammenhang mit vaskulären Komplikationen. Als Ursachen denkbar wären geringere Manipulationen der Vena femoralis bei Patienten mit einfacher TSP (mit daraus resultierender geringerer Bildung von Fibrosen), aber auch eine kürzere Untersuchungsdauer oder mehr Erfahrung der Untersucher sein.

5.1.4 Erschwerte transeptale Punktionen

Atriales Remodelling bei Vorhofflimmern und Narbenbildung, nach einer erfolgten TSP, können die Anatomie des Vorhofseptums, durch Zunahme des Durchmessers des interatrialen Septums und durch eine veränderte, höhere Position der Fossa ovalis, verändern und damit zu einer komplizierteren TSP führen, möglicherweise verbunden mit einem erhöhten Komplikationsrisiko [8, 48, 49, 72]. Vorausgegangene Studien von Marcus et al. und von Tomlinson et al. konnten Raten von 0-10% erschwerten TSP's bei der ersten Ablation und eine signifikant höhere Rate von schwierigen TSP's bei einer zweiten Ablation feststellen [49, 73]. Des Weiteren wird eine erhöhte Komplikationsrate

der Patienten mit erschwerter TSP von Tomlinson et al. beschrieben [73]. Direkte Vergleiche der einfachen und doppelten TSP fehlen bisher.

In meiner Arbeit traten, abweichend von den Ergebnissen anderer Studien, weder bei einfacher TSP, mit je 1% erschwerter TSP's bei der ersten und zweiten Ablation, noch bei Patienten mit doppelter TSP, mit 0,5% erschwerter TSP's bei der ersten und 3,6% erschwerter TSP's bei der zweiten Ablation, signifikante Unterschiede in der Rate erschwerter TSP zwischen erster und zweiter Ablation auf. Komplikationen bei erschwerter TSP waren in keiner der Gruppen aufgetreten.

5.1.5 Bestrahlungsdauer und Bestrahlungsdosis

Die Exposition mit ionisierender Strahlung während der Ablationsprozedur ist ein relevantes Problem, welches sowohl den Patienten als auch den untersuchende Kardiologen und das beteiligte medizinische Personal betrifft. Während der Untersuchung sind die Patienten einer Bestrahlungsdosis zwischen 1,6 und 59,6 mSv ausgesetzt; dies entspricht einem Flächendosisprodukt von 80-2950 $cGy \cdot cm^2$ und der 100-800-fachen Dosis eines konventionellen Röntgen-Thorax. Die interventionelle Kardiologie verursacht 40% aller Röntgenstrahlung im medizinischen Bereich (Nuklearmedizin ausgeschlossen) [75]. Die Folgen für den Patienten sind, neben Hautschäden direkt nach der Exposition, ein erhöhtes Risiko für benigne und maligne Tumoren: pro 15 mSv steigt das Krebsrisiko bei 50-jährigen Männern um 0,13%, bei Frauen und jüngeren Erwachsenen ist das Risiko noch deutlich höher [76]. Unter Beachtung der Tatsache, dass eine PVI bei mindestens 30% der Patienten mehr als einmal erfolgt, scheint dieses Risiko umso relevanter.

Die Risiken, denen das Personal ausgesetzt ist, sind ähnlich denen der Patienten: Schäden der Haut sowie Schäden der Augen (in Form von Katarakten nach langjähriger Exposition) sowie benigne und maligne Entartungen. Einer Studie von Venneri et al. folgend, machen interventionelle Kardiologen 65% des medizinischen Personals mit der höchsten Strahlenbelastung aus (mit einer mittleren Dosis von 2-5 mSv pro Jahr). Die Folgen sind ein erhöhtes Krebsrisiko von bis zu 1% nach langjähriger Exposition [77].

Ebenfalls beschrieben wurden, in Studien von Buchanan et al. und Studien von Marinskis et al., erhöhte Raten linksseitiger Mammakarzinome bei weiblichen interventionellen Kardiologen [78, 79] und in einer Studie von Roguin et al. wurden erhöhte Raten linksseitiger Gehirntumore gefunden [80].

Um oben genannte Risiken zu minimieren, sollte, dem ALARA-Prinzip ("as low as reasonably achievable") folgend, die Exposition mit ionisierender Strahlung so gering wie möglich gehalten werden. Unter dieser Prämisse wurde 2014 eine Studie der ESC veröffentlicht, die Maßnahmen

aufzeigt, die diesem Prinzip gerecht werden. Genannt werden unter anderem konsequente Umsetzung von Strahlenschutzmaßnahmen, Optimierung der Geräteeinstellungen und Verwendung nicht-fluoroskopischer Methoden zur Darstellung des linken Vorhofs [76].

Die Verwendung der einfachen TSP, anstelle der doppelten TSP, wird von der ESC bisher nicht als Strahlenschutzmaßnahme genannt, auch existieren bisher keine Studien, die die einfache und doppelte TSP in Bezug auf Strahlungsexposition vergleichen.

Es zeigte sich in meiner Arbeit eine signifikant niedrigere Bestrahlungsdosis bei Patienten mit einfacher TSP ($1570 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$) im Vergleich zu Patienten mit doppelter TSP ($3158 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$). Korrespondierend war auch die Bestrahlungsdauer mit 24,6 Minuten bei Patienten mit einfacher TSP signifikant kürzer als die der Patienten mit doppelter TSP bei einer Bestrahlungszeit von 45,4 Minuten.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass sowohl die Bestrahlungsdauer als auch die Bestrahlungsdosis über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant abnahmen. Bei genauerer Betrachtung des Verlaufes der Bestrahlungsdauer und -dosis zeigte sich ein nahezu stetiger Abfall zwischen 2008 und 2012, ein Plateau zwischen 2012 und 2013 (Bestrahlungsdauer) bzw. zwischen 2012 und 2014 (Bestrahlungsdosis) und ein erneuter Abfall zwischen 2013 bzw. 2014 und 2016. Dieser Verlauf lässt die Interpretation zu, dass nicht die Technik der TSP für die aufgeführten Unterschiede verantwortlich ist, sondern der technische Fortschritt, und dass eine zunehmende Expertise der Untersuchenden einen maßgeblichen Anteil an diesen Ergebnissen hat.

Gleiche Ergebnisse in den Jahren 2012 und 2013 deuten darauf hin, dass ein Einfluss der Technik der TSP auf die Bestrahlungsparameter dennoch existiert: Im Jahr 2013, als erstes Jahr der einfachen TSP, wäre, wenn davon ausgegangen wird, dass lediglich die Erfahrung der Untersucher und der technische Fortschritt zu einer Reduktion von Bestrahlungszeit und -dosis führt, ein Anstieg der Werte zu erwarten. Gestützt wird diese These durch signifikant niedrigere Werte im Jahr 2013 gegenüber dem Jahr 2008 und tendenziell niedrigere Werte im Jahr 2016 gegenüber dem Jahr 2012, sowohl im Hinblick auf die Bestrahlungsdauer als auch die Bestrahlungsdosis.

Der Vergleich der oben genannten Jahre ist insofern sinnvoll, als er den Einfluss von Erfahrungswerten und technischem Fortschritt auf die Ergebnisse reduziert, indem jeweils die Jahre mit der höchsten bzw. niedrigsten Erfahrungswerten für die entsprechende Methode verglichen wurden: Es kann davon ausgegangen werden, dass in den Jahren 2012 (für die doppelte TSP) und 2016 (für die einfache TSP) die Erfahrung der Untersucher für die jeweilige Methode der TSP ihr Maximum erreichte und die Technik auf dem höchst möglichen Stand für diese Methode war, und dass in den Jahren 2008 und 2013 Technik und Erfahrung auf dem niedrigsten Stand für die entsprechende

Technik der TSP waren.

5.1.6 Untersuchungsdauer

Über die Auswirkungen einer kürzeren oder längeren Untersuchungsdauer auf das Outcome oder die Komplikationen der PVI ist bisher wenig bekannt.

Mit Sicherheit führt eine kürzere Untersuchungsdauer zu einer geringeren wirtschaftlichen Belastung, durch weniger Personalaufwand und kürzere Nutzung technischer Geräte. Eine positive Auswirkung einer kürzeren Untersuchungsdauer auf den Patienten ist wahrscheinlich; beschrieben wird insbesondere eine Reduktion anästhesiebedingter Komplikationen, wie Hypotension und Atemdepression, durch eine verminderte Sedierungsdauer [81].

Es konnte in dieser Arbeit eine signifikant kürzere Gesamtdauer der Untersuchung bei Patienten mit einfacher TSP festgestellt werden (149,3 Minuten gegenüber 201 Minuten).

Auch bei der Untersuchungsdauer zeigte sich eine signifikante Abnahme über den Beobachtungszeitraum (2008 bis 2016). Es ist unklar, wodurch diese Unterschiede zustande kommen, durch eine Reduktion der Dauer der TSP allein sind sie zumindest nicht zureichend erklärbar. Vermutlich trägt auch hier, äquivalent zur Veränderung der Bestrahlungsdauer und -dosis, der technische Fortschritt und die Erfahrung der Untersucher zu den Ergebnissen bei.

Bei genauer Betrachtung des Verlaufes der Untersuchungszeiten in den verschiedenen Jahren zeigte sich, ähnlich wie bei den Bestrahlungsparametern, eine fast stete Abnahme zwischen 2008 und 2012, eine Plateauphase zwischen 2012 und 2015 und ein erneuter Abfall 2016. Gleiche Ergebnisse zwischen den Jahren 2012 und 2013 trotz niedriger Erfahrungswerte 2013 (als erstes Jahr der einfachen TSP) deuten auf einen Einfluss der Technik der TSP auf die Untersuchungsdauer hin. Die Ergebnisse der isolierten Vergleiche der Jahre 2008 und 2013 sowie der Jahre 2012 und 2016 (als die Jahre mit der höchsten bzw. geringsten Erfahrung für die Methode der TSP der jeweiligen Gruppe) stützen diese Annahme teilweise: Unterschiede in der Untersuchungsdauer waren zwischen den Jahren 2008 und 2013 signifikant.

5.1.7 Kostenersparnis

Die PVI ist ein kostenintensiver Eingriff; bei einer steigenden Anzahl durchgeführter Ablationen gewinnt auch die Reduktion dieser Kosten zunehmend an Bedeutung. Die Verwendung der einfachen anstelle der doppelten TSP kann in einem Jahr Kosten im fünfstelligen Bereich einsparen.

5.2 Limitationen der Arbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch mehrere Faktoren limitiert, welche sich einerseits aus dem retrospektiven Studiendesign und andererseits aus der verhältnismäßig geringen Fallzahl der Studie sowie aus ihrer langen Laufzeit ergeben.

Das retrospektive Studiendesign führte zu einer ungleichen Anzahl der Patienten in den verglichenen Gruppen, wobei die Gruppe der Patienten mit einfacher TSP etwa halb so viele Patienten wie die der Patienten mit doppelter TSP enthielt. Dennoch waren die Gruppen (abgesehen von Unterschieden beim Alter der Patienten, bei der Anzahl der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten, bei der Verabreichung von antiarrhythmischen Medikamenten und bei der FU-Zeit) vergleichbar. Ein Einfluss des Alters, einer bestehenden Herzinsuffizienz oder der Einnahme von Antiarrhythmika auf die Entstehung von Komplikationen konnte ausgeschlossen werden, so dass die Inhomogenität dieser Parameter eine untergeordnete Rolle spielt.

Als problematisch stellte sich aber insbesondere die signifikant kürzere FU-Zeit der Patienten mit einfacher TSP-Zeit dar: Eine kürzere FU-Zeit führt zu einer höheren Anzahl an detektierten Atriumseptumdefekten. Die Einteilung der Patienten in Gruppen mit ähnlichen FU-Zeiten konnte diese Limitation jedoch teilweise relativieren.

Das retrospektive Design erlaubte außerdem nur die Auswertung schon vorhandener Daten, so dass zum einen eine gezielte Erfassung von Atriumseptumdefekten direkt nach der ersten Ablation nicht möglich war und zum anderen eine Erfassung der genauen Größe dieser Defekte nicht erfolgen konnte. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Komplikationen nicht erfasst wurden, da nicht gezielt nach ihnen gefahndet wurde.

Ein weiteres Problem der retrospektiven Datenerhebung ist die Unvollständigkeit der Daten der Ablationsprozedur und der echokardiographischen Parameter.

Die Studie enthält Patientendaten aus neun Jahren; dies ist, wenn man die technischen Fortschritte der Ablationsgeräte und die zunehmende Erfahrung der Untersucher in der Durchführung der PVI beachtet, ein langer Zeitraum, so dass es plausibel erscheint, dass Unterschiede in den Untersuchungszeiten und Bestrahlungszeiten und -dosen auch hieraus resultieren.

In die Studie wurden 294 Patienten eingeschlossen, dies ist zur Erfassung der Rate von iASD's eine ausreichend große Anzahl. Für die Erfassung von Komplikationen, die teilweise bei keinem Fall oder nur zu 0,3% auftraten, war die Anzahl der Patienten möglicherweise zu gering, um signifikante Unterschiede herauszustellen. Des Weiteren wären bei einer größeren Fallzahl vermutlich noch weitere, als die hier erfassten, Komplikationen aufgetreten.

Erwähnt werden muss auch, dass aufgrund des Studiendesigns letale Komplikationen nicht erfasst

wurden, da sie lediglich bei der zweiten PVI hätten auftreten können, was möglicherweise zu einer geringeren Anzahl an Komplikationen geführt haben könnte.

Auch war eine Erfassung der Dauer der TSP nicht möglich, da zwar der Anfang, aber nicht das Ende der TSP dokumentiert wurde.

5.3 Klinische Relevanz

Die interventionelle kardiologische Therapie, in Form der PVI, gewinnt zunehmend an Bedeutung bei der Langzeittherapie des Vorhofflimmerns, und mit steigender Zahl der an Vorhofflimmern erkrankten Patienten wird vermutlich auch die Bedeutung der PVI steigen.

Neben den klaren Vorteilen der interventionellen Therapie gegenüber einer konservativen Therapie, die in der hohen Erfolgsrate und dem kurativen Ansatz liegen, existieren auch Nachteile in Form eines hohen Kostenaufwandes sowie der zwar seltenen, aber teilweise potenziell letalen, Komplikationen und der Exposition mit ionisierender Strahlung. Die Suche nach sicheren und kostengünstigen Möglichkeiten zur Durchführung der PVI ist daher unumgänglich.

Diese Arbeit trägt einen Beitrag zu dieser Suche bei, indem sie die einfache TSP, als Alternative zur doppelten TSP, in ihren Vor- und Nachteilen beleuchtet und Ansatzpunkte zur weiteren Erforschung dieser Methode bietet.

5.4 Schlussfolgerungen

In meiner Arbeit werden erstmalig die Vor- und Nachteile der einfachen TSP gegenüber der doppelten TSP systematisch verglichen. Es muss gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund genannter Limitationen unter Vorbehalt gültig sind.

Abgesehen davon können anhand dieser Arbeit folgende Rückschlüsse gezogen werden: Die einfache TSP stellt eine sichere Alternative zur doppelten TSP, bei der Durchführung einer PVI, dar, die zumindest für Patienten, die möglicherweise eine zweite Ablation benötigen werden, zu empfehlen ist.

Es konnten keine Nachteile der einfachen TSP gefunden werden. Vorteile der Methode könnten insbesondere in einer niedrigeren Rate an iASD's nach längerer FU-Zeit sowie in einer niedrigeren Rate vaskulärer Komplikationen bei der zweiten Ablation liegen.

Eine geringere Exposition der Patienten und Untersuchenden mit ionisierender Strahlung sowie eine kürzere Untersuchungsdauer stellen einen weiteren möglichen Vorteil der Methode der einfachen TSP dar.

Mit Sicherheit lässt sich sagen, dass die einfache TSP wesentlich kostengünstiger ist als die doppelte TSP. Sollten sich die in dieser Arbeit ermittelten kürzeren Untersuchungszeiten in weiteren Studien bewahrheiten, könnte dies den Kostenvorteil der einfachen TSP noch potenzieren.

Unter Beachtung der Limitationen und der Unklarheiten über die Kausalität ermittelter Vorteile der einfachen TSP in dieser Arbeit sind weitere Studien empfehlenswert. Auch ergeben sich aus dieser Arbeit neue Fragen, deren Beantwortung möglicherweise zu einer Verbesserung der PVI beitragen könnte.

Insbesondere stellen sich folgende Fragen:

- Lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer Population jüngerer, gesünderer Patienten, die nur eine PVI benötigen, reproduzieren?
- Welche Folgen haben iASD's nach einer längeren FU-Zeit? Können sie zu einer Belastung des rechten Vorhofs führen und durch darauf folgende Arrhythmien möglicherweise den Erfolg der PVI limitieren oder bei Umkehr des Shuntflusses zu paradoxen Embolien führen?
- Welche Ursachen könnte eine, im Vergleich zur einfachen TSP, erhöhte Rate vaskulärer Komplikationen nach einer zweiten PVI bei doppelter TSP haben?
- Wie groß ist der Einfluss der Technik der TSP auf die Untersuchungsdauer, Bestrahlungsdosis und Bestrahlungsdauer tatsächlich und welchen Einfluss haben Erfahrungswerte von Untersuchenden?
- Wie groß sind die Unterschiede der Dauer der TSP bei einfacher und doppelter TSP?

Prospektive, randomisierte, doppelt-blinde Studien mit einer größeren Fallzahl und längeren FU-Zeiten könnten zur Verifizierung der Ergebnisse dieser Arbeit und zur weiteren Erforschung und Perfektionierung der Methode der einfachen TSP hilfreich sein.

Literaturverzeichnis

- [1] Gerd Herold, Joachim Hebe. Herzrhythmusstörungen. In: Herold eds. Innere Medizin. Edition 2014. Gerd Herold Köln, 2014:287-290.
- [2] Sumeet S. Chugh, Kumar Narayanan, Rasmus Havmoeller, David Singh, Michiel Rienstra, Emilia J. Benjamin, Richard F. Gillum, Young-Hoon Kim, John H. McAnulty, Zhi-Jie Zheng, Mohammad H. Forouzanfar, Mohsen Naghavi, George A. Mensah, Majid Ezzati and Christopher J. L. Murray. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837 –847.
- [3] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S. Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte and Panagiotis Vardas. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016, 27.August;2893-2862.
- [4] A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y. H. Lip, Ulrich Schotten, Irene Savelieva, Sabine Ernst, Isabelle C. Van Gelder, Nawwar Al-Attar, Gerhard Hindricks, Bernard Prendergast, Hein Heidbuchel, Ottavio Alfieri, Annalisa Angelini, Dan Atar, Paolo Colonna, Raffaele De Caterina, Johan De Sutter, Andreas Goette, Bulent Gorenek, Magnus Heldal, Stefan H. Hohloser, Philippe Kolh, Jean-Yves Le Heuzey, Piotr Ponikowski and Frans H. Rutten. 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* 2010;31:2369–2429.
- [5] U. C. Hoppe. Rhythmusstörungen des Herzens. In: Erland Erdmann eds. *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8th ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2011:100-102.
- [6] Michel Haïssaguerre, Pierre Jaïs, Dipen C. Shah, Atsushi Takahashi, Meleze Hocini, Gilles

- Quiniou, Stéphane Garrigue, Alain Le Mouroux, Phillipe Le Métayer and Jaques Clémenty. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*.1998;339:659–666.
- [7] Hugh Calkins, Karl H. Kuck, Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Josep Brugada, A. John Camm, Shih-Ann Chen, Harry J.G. Crijns, Ralph J. Damiano, Jr., D. Wyn Davies, John DiMarco, James Edgerton, Kenneth Ellenbogen, Michael D. Ezekowitz, David E. Haines, Michel Hais-saguerre, Gerhard Hindricks, Yoshito Iesaka, Warren Jackman, MD, Jose Jalife, Pierre Jais, Jonathan Kalman, David Keane, Young-Hoon Kim, Paulus Kirchhof, George Klein, Hans Kott-kamp, Koichiro Kumagai, Bruce D. Lindsay, Moussa Mansour, Francis E. Marchlinski, Patrick M. McCarthy, J. Lluis Mont, Fred Morady, Koonlawee Nademanee, Hiroshi Nakagawa, Andrea Natale, Stanley Nattel, Douglas L. Packer, Carlo Pappone, Eric Prystowsky, Antonio Raviele, Vivek Reddy, Jeremy N. Ruskin, Richard J. Shemin, Hsuan-Ming Tsao and David Wilber. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atri-al Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Ma-nagement and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Heart Rhythm* 2012;9(4):632-696.
- [8] Stanley Nattel and Masahide Harada. Atrial Remodelling and Atrial Fibrillation Recent Advances and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63(22)::2335–2345.
- [9] Jan Steffel, Thomas Lüscher. Erkrankungen des Reizleitungssystems –Herzrhythmusstörungen. In: Jan Steffel, Thomas Lüscher eds. *Herz-Kreislauf*. 2th ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2014:150-153.
- [10] Steven A. Lubitz, B. Alexander Yi, Calum A. MacRae and Patrick T. Ellinor. Genetics of Atrial Fibrillation. *Cardiology Clinics* 2009; 27(1): 25–vii.
- [11] Lorenzo Cristoni, Andrea Tampieri, Fabrizio Mucci,Primiano Iannone, Alessandro Venturi, Mario Cavazza and Tiziano Lenzo. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short ob-servation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiar-rhythmic treatment. *Emergency Medicine Journal* 2011;28:932–937.
- [12] Harry J. G. M. Crijns, Bob Weijs, Anna-Meagan Fairley, Thorsten Lewalter, Aldo P. Mag-gioni, Alfonso Martín, Piotr Ponikowski, Mårten Rosenqvist, Prashanthan Sanders, Mauricio Scanavacca, Lori D. Bash, François Chazelle, Alexandra Bernhardt, Anselm K. Gitt, Gregory

- Y.H. Lip and Jean-Yves Le Heuzey. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *International Journal of Cardiology* 2014;172:588–594.
- [13] Steven N. Singh, Charlene Tang, Domenic Reda and Bramah N. Singh. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: A substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009; 6:152–155.
- [14] Daniel Caldeira , Cláudio David and Cristina Sampaio. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Cardiovascular Disease* 2012;105: 226—238.
- [15] Gregory Y. Lip, Robby Nieuwlaat, Ron Pisters, Deirdre A. Lane and Harry J.G.M. Crijns. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
- [16] Robert G. Hart, Lesly A. Pearce and Maria I. Aguilar. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:857–867.
- [17] Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, Guohua Pan, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Jonathan P. Piccini, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Scott D. Berkowitz, Keith A.A. Fox and Robert M. Califf. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:883–891.
- [18] Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Salim Yusuf, alim Yusuf, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Amit Parekh, Janice Pogue, Paul A. Reilly, Ellison Themeles, Jeanne Varrone, Susan Wang, Marco Alings, Denis Xavier, Jun Zhu, Rafael Diaz, Basil S. Lewis, Harald Darius, Hans-Christoph Diener, Campbell D. Joyner and Lars Wallentin. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1139–1151.
- [19] Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J.V. McMurray, Renato D. Lopes, Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al-Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis

- Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander Parkhomenko, Freek W.A. Verheugt, Jun Zhu and Lars Wallentin. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:981-992.
- [20] Christian T. Ruff, Robert P. Giugliano, Eugene Braunwald, David A. Morrow, Sabina A. Murphy, Julia F. Kuder, Naveen Deenadayalu, Petr Jarolim, Joshua Betcher, Minggao Shi, Karen Brown, Indravadan Patel, Michele Mercuri and Elliott M. Antman. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–2295.
- [21] Leif Friberg, Niklas Hammar and Mårten Rosenqvist. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:967–975.
- [22] Paulus Kirchhof, Angelo Auricchio, Jeroen Bax, Harry Crijns, John Camm, Hans-Christoph Diener, Andreas Goette, Gerd Hindricks, Stefan Hohnloser, Lukas Kappenberger, Karl-Heinz Kuck, Gregory Y.H. Lip, Bertil Olsson, Thomas Meinertz, Silvia Priori, Ursula Ravens, Gerhard Steinbeck, Elisabeth Svernhage, Jan Tijssen, Alphons Vincent and Günter Breithardt. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* 2007;28:2803–2817.
- [23] Armin J. Grau, Christian Weimar, Florian Buggle, Alexander Heinrich, Michael Goertler, Stefan Neumaier, Joerg Glahn, Tobias Brandt, Werner Hacke, Hans-Christoph Diener and on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–2566.
- [24] Graham Thrall, Deirdre Lane, Douglas Carroll and Gregory Y. H. Lip. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American Journal of Medicine* 2006;119:448.
- [25] Vincent E. Hagens, Dirk J. Van Veldhuisen, Otto Kamp, Michiel Rienstra, Hans A. Bosker, Nic J.G.M. Veeger, Jan G.P. Tijssen, Harry J.G.M. Crijns and Isabelle C. Van Gelder. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm* 2005;2:19–24.

- [26] Elad Anter, Mariell Jessup and David J. Callans. Atrial Fibrillation and Heart Failure. Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation* 2009;119:2516-2525.
- [27] Anthony J. Sanfilippo, Vivian M. Abascal, Mary Sheehan, Lynn B. Oertel, Pamela Harrigan, Robert A. Hughes and Arthur E. Weyman. Atrial Enlargement as a Consequence of Atrial Fibrillation. A Prospective Echocardiographic Study. *Circulation* 1990;82:792-797.
- [28] J. P. Joseph and K. Rajappan. Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias: past, present and future. *QJM* 2011;105(4):303-314.
- [29] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Douglas Packer and Allan Skanes. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2005;111:1100-1105.
- [30] Isabelle Nault, Prashanthan Sanders, Ashok Shah, Nick Linton, Amir Jadidi, Sebastien Knecht, Matthew Wright, Andrei Forclaz, Mèlèze Hocini, Pierre Jaïs, and Michel Haïssaguerre. Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. In: Shoen J. Stephen Huang and Mark A. Wood eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*. 2th ed. Elsevier Saunders Philadelphia, 2011:234-268.
- [31] Rukshen Weerasooriya, Ashok J. Shah, Meleze Hocini, Pierre Jais and Michel Haïssaguerre. Ablation for Atrial Fibrillation. In: Douglas P. Zipes, Jose Jalife and Dolores Meloni eds. *Ablation-Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* 6th ed, 2014: 1239-1248.
- [32] Gerd Herold, Joachim Hebe. Herzrhythmusstörungen. In: Herold eds. *Innere Medizin*. Edition 2014. Gerd Herold Köln, 2014:183-186.
- [33] Andreas Rillig, Udo Meyerfeldt, Markus Kunze, Ralf Birkemeyer, Tomislav Miljak, Sebastian Jäckle, Bajram Hajredini, Fabian Treusch and Werner Jung. Persistent iatrogenic atrial septal defect after a single-puncture, double-transseptal approach for pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system: results from a prospective study. *Europace* 2010;12:331–336.
- [34] Stefan Stortecy, Bernhard Meier, und Stephan Windecker. Perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale: Evidenz vor dem Hintergrund neuer Studienresultate. *Austrian Journal of Cardiology* 2013; 20:348-335.
- [35] Westby G. Fisher and Alexander S. Ro. Transseptal Catheterization In: Shoen J. Stephen

Huang and Mark A. Wood eds. Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. 2th ed. Elsevier Saunders Philadelphia, 2011:594-606.

- [36] Mark J. Earley. How to perform a transseptal puncture. *Heart* 2009;95:85–92.
- [37] Roger A. Winkle, R. Hardwin Mead, Gregory Engel, Melissa H. Kong and Rob A. Patrawala. Physician-controlled costs: The choice of equipment used for atrial fibrillation ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2013;36:157-165.
- [38] Jens C. Nielsen, Arne Johannessen, Pekka Raatikainen, Gerhard Hindricks, Håkan Walfridsson, Ole Kongstad, Steen Pehrson, Anders Englund, Juha Hartikainen, Leif Spange Mortensen and Peter Steen Hansen. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1587-1595.
- [39] Carlos A. Morillo, Atul Verma, Stuart J. Connolly, Karl H. Kuck, Girish M. Nair, Jean Champagne, Laurence D. Sterns, Heather Beresh, Jeffrey S. Healey and Andrea Natale. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2). *JAMA* 2014;311(7):692-699.
- [40] Atul Verma, Chen-yang Jiang, Timothy R. Betts, Jian Chen, Isabel Deisenhofer, Roberto Mantovan, Laurent Macle, Carlos A. Morillo, Wilhelm Haverkamp, Rukshen Weerasooriya, Jean-Paul Albenque, Stefano Nardi, Endrj Menardi, Paul Novak and Prashanthan Sanders. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372(19):812-822.
- [41] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Andrea Natale, Douglas Packer, Allan Skanes, Federico Ambrogi and Elia Biganzoli. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 2010;3:32-38.
- [42] Rajeev K. Pathak, Melissa E. Middeldorp, Dennis H. Lau, Abhinav B. Mehta, Rajiv Mahajan, Darragh Twomey, Muayad Alasady, Lorraine Hanley, Nicholas A. Antic, Doug McEvoy, Jonathan M. Kalman, Walter P. Abhayaratna and Prashanthan Sanders. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation : The ARREST-AF Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;21:735-1097.
- [43] Bashar Aldhoon and Josef Kautzner. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation. *Cor et vasa* 2012;54:414-420.

- [44] Bashar Aldhoon, Dan Wichterle, Petr Peichl, Robert Čihák and Josef Kautzner. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *Europace* 2013;15:24-32.
- [45] Aakriti Gupta, Tharani Perera, Anand Ganesan, Thomas Sullivan, Dennis H. Lau, Kurt C. Roberts-Thomson, Anthony G. Brooks and Prashanthan Sanders. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation A Systematic Review. *Circulation* 2013;6:1082-1088.
- [46] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Andrea Natale, Douglas Packer, Cristian Ricci, Allan Skanes and Marco Ranucci. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:2696–2697.
- [47] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Andrea Natale, Douglas Packer and Allan Skanes. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:1798–1803.
- [48] Yu-Feng Hu, Ching-Tai Tai, Yenn-Jiang Lin, Li-Wei Loet, Wanwarang Wongcharoen, Ameya R. Udyavar, Ta-Chuan Tuan and Shi-Ann Chen. The change in the fluoroscopy-guided transseptal puncture site and difficult punctures in catheter ablation of recurrent atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:276–279.
- [49] Gregory M. Marcus, Xiushui Ren, Zian H.Tzeng, Nitish Badhwar, Byron K. Lee, Randall J. Lee, Elyse Foster and Jeffrey E.Olgin. Repeat Transseptal Catheterization After Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007;18:55–59.
- [50] Katrina R. Beckett , Andrew K. Moriarity and Jessica M. Langer. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2015; 35:1738-1750.
- [51] M. Singh, Pamela S. Douglas and Vivek Y. Reddy. The Incidence and Long-Term Clinical Outcome of Iatrogenic Atrial Septal Defects Secondary to Transseptal Catheterization With a 12F Transseptal Sheath. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*.2011;4:166-171.
- [52] Philipp Sommer and Gerhard Hindricks. Iatrogenic atrial septal defect after catheter ablation of atrial fibrillation: do we have to worry? *Europace* 2010;12:301-302.
- [53] Rafael L. Fagundes, Massimo Mantica, Lucia de Luca, Giovanni Forleo, Augusto Pappalardo, Andrea Avella, Aureliano Fraticelli, Antonio Dello Russo, Michela Casella, Gemma Pelargonio

- and Claudio Tondo. Safety of Single Transseptal Puncture for Ablation of Atrial Fibrillation: Retrospective Study from a Large Cohort of Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007;18:1277–1281.
- [54] Christoph Hammerstingl, Lars Lickfett, Kyung-Mi Jeong, Clemens Troatz, Jan-Arne Wedekind, Klaus Tiemann, Berndt Lüderitz and Thorsten Lewalter. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation—an underestimated risk? *American Heart Journal* 2006;152:362e1-e5.
- [55] Matteo Anselmino, Marco Scaglione, Alberto Battaglia, Davide Sardi, Giuseppe Azzaro, Lucia Garberoglio, Salvatore Miceli and Fiorenzo Gaita. Iatrogenic atrial septal defects following atrial fibrillation transcatheter ablation: a relevant entity? *Europace* 2014;16:1562-1568.
- [56] Andreas Rillig, Udo Meyerfeldt, Ralf Birkemeyer, Fabian Treusch, Markus Kunze and Werner Jung. Persistent iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation. Incidence and clinical implications. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2008;22:177.
- [57] Marco Di Tullio, Ralph L. Sacco, Aasha Gopal, Jay P. Mohr and Shunichi Hommaet. Patent Foramen Ovale as a Risk Factor for Cryptogenic Stroke. *Annals of Internal Medicine* 1992;117:461-465.
- [58] Philippe Lechat, Jean-Louis Mas, Gilles Lascault, Philippe Loron, M.Theard, M. Klimczac , G. Drobinski, D. Thomas and Yves Grosogeat. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients with Stroke. *The New England Journal of Medicine* 1988;318:1148-1152.
- [59] Gary Webb and Michael A. Gatzoulis. Atrial septal defects in the adult: Recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645–53.
- [60] Peter C. Block. The transseptal conundrum. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;8:460–1.
- [61] Robert Schueler, Can Öztürk, Jan Arne Wedekind, Nikos Werner, Florian Stöckigt, Fritz Melkert, Georg Nickenig and Christoph Hammerstingl. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;8:450–9. Chilukuri
- [62] Karuna Chilukuri, Sunil Sinha, Ronald Berger, Joseph E. Marine, Alan Cheng, Samn Nazarian, Daniel Scherr, David Spragg, Hugh Calkins and Charles A. Hendrikson. Association of

transseptal punctures with isolated migraine aura in patients undergoing catheter ablation of cardiac arrhythmias, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2009; 20:1227-1230

- [63] Amit Noheria, John Roshan, Suraj Kapa, Komandoor Srivathsan, Douglas L. Packer and Samuel J. Asirvatham. Migraine headaches following catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2010 30(3):227-232.
- [64] Arti N. Shah, Suneet Mittal, Tina C. Sichrovsky, Delia Cotiga, Aysha Arshad, Kataneh Maleki, Walter J. Pierce and , Jonathan S. Steinberg. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008; 19(7):661–667.
- [65] Ethan M. Balk, Ann C. Garlitzki, Alawi A. Alsheikh-Ali, Ruhiko Terasawa, Mei Chung and Stanley Ip. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2010;21(11):1208–1216.
- [66] Antonio Berruezo, David Tamborero, Lluís Mont, Begoña Benito, Jose Maria Tolosana, Marta Sitges, Bárbara Vidal, Gérman Arriagada, Francisco Méndez, Maria Matiello, Irma Molina, and Josep Brugada. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *European Heart Journal* 2007;28(7):836 – 841.
- [67] James W. McCready Tom Smedley Pier D. Lambiase, Syed Y. Ahsan, Oliver R. Segal, Edward Rowland, Martin D. Lowe, and Anthony W. Chow. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13(3):355–361.
- [68] Zoltan Nagy, Zsuzsanna Kis, Zoltan Som, Tamas Geczy, Csaba Foldesi, András Temesvari and Attila Kardos. One year incidence of iatrogenic atrial septal defect after radiofrequency or cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2018; 20:172.
- [69] Laurent M. Haegeli, Thomas Wolber, Ercüment Ercin, Lukas Altwegg, Nazmi Krasniqi, Paul G. Novak, Laurence D. Sterns, Corinna B. Brunckhorst, Thomas F. Lüscher, Richard A. Leather, and Firat Duru. Double Transseptal Puncture for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Safety of the Technique and Its Use in the Outpatient Setting. *Cardiology Research and Practice* 2010; 2010:295297.
- [70] David Spragg, Darshan Dalal, Aamir Cheema, Daniel Scherr, Karuna Chilukiri, Alan Cheng, Charles A. Hendrikson, Joseph E. Marine, Ronald D. Berger, Jun Dong, and Hugh Calkins. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008;19(6):627-631.

- [71] Timir S. Baman, Krit Jongnarangsin, Aman Chugh, Arisara Suwanagool, Aurelie Guiot, Arin Madenci, Spencer Walsh, Karl J. Ilg KJ, Sunjaka K. Gupta, Rakesh Latchamsetty, Suveer Bagwe, James D. Myles, Thomas Crawford, Eric Good, Frank Bogun, Frank Pelosi Jr, Fred Morady, Hakan Oral. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2011; 22(6):626-631.
- [72] Takeshi Hanaoka, Kazuhiro Suyama, Atsushi Taguchi, Wataru Shimizu, Takashi Kurita, Naohiko Aihara and Shiro Kamarura. Shifting of Puncture Site in the Fossa Ovalis During Radiofrequency Catheter Ablation Intracardiac Echocardiography-guided Transseptal left Heart Catheterization. *Japanese Heart Journal* 2004;44(5):673-680.
- [73] David R. Tomlinson, Nikant Sabharwal, Yaver Bashir and Timothy R. Betts. Interatrial septum thickness and difficulty with transseptal puncture during redo catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clinical Electrophysiology* 2008;31(12):1606-1611.
- [74] Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Steven A. Goldstein, Tatiana Kuznetsova, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Michael H. Picard, Ernst R. Rietzschel, Lawrence Rudski, Kirk T. Spencer, Wendy Tsang and Jens-Uwe Voigt. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-37.
- [75] Eugenio Picano, Eliseo Vano, Madan M. Rehani, Alberto Cuocolo, Lluís Mont, Vicente Bodi, Olivier Bar, Carlo Maccia, Luc Pierard, Rosa Sicari, Sven Plein, Heiko Mahrholdt, Patrizio Lancellotti, Juhani Knuuti, Hein Heidbuchel, Carlo Di Mario, and Luigi P. Badano. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *European Heart Journal* 2014;35:665–672.
- [76] Hein Heidbuchel, Fred H.M. Wittkampf, Eliseo Vano, Sabine Ernst, Richard Schilling, Eugenio Picano and Lluís Mont. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace* 2014;16:946–964.
- [77] Lucia Venneri, Francesco Rossi, Nicoletta Botto, Maria G. Andreassi, Nicoletta Salcone, Ahmed Emad, Mauro Lazzeri, Cesare Gori, Eliseo Vano and Eugenio Picano. Cancer risk from professional exposure in staff working in cardiac catheterization laboratory: insights from the

National Research Council's Biological Effects of Ionizing Radiation VII Report. *American Heart Journal* 2009;157:118-124.

- [78] Gill L. Buchanan, Alaide Chieffo, Julinda Mehilli, Ghada W. Mikhail, Fina Mauri, Patrizia Presbitero, Liliana Grinfeld, Anna Sonia Petronio, Kimberly A. Skelding, Angela Hoye, Roxana Mehran and Marie Claude Morice. The occupational effects of interventional cardiology: results from the WIN for Safety survey. *EuroIntervention* 2012;8:658–663.
- [79] Germanas Marinskis, Maria G. Bongiorno, Nikolaos Dages, Thorsten Lewalter, Laurent Pison, and Carina Blomstrom-Lundqvist. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. X-ray exposure hazards for physicians performing ablation procedures and device implantation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:444–446.
- [80] Ariel Roguin, Jacob Goldstein and Olivier Bar. Brain tumours among interventional cardiologists: a cause for alarm? Report of four new cases from two cities and a review of the literature. *EuroIntervention* 2012;7(9):1081-1086.
- [81] Tushar V. Salukhe, Stephan Willems , Imke Drewitz, Daniel Steven, Boris A. Hoffmann, Katrin Heitmann, and Thomas Rostock. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 2012;14:325–330.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Pola von Ristok versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Vor- und Nachteile der einfachen transseptalen Punktion im Vergleich zur doppelten transseptalen Punktion bei Pulmonalvenenisolation (eine retrospektive Analyse) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf ist online nicht verfügbar.

Danksagung

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Haverkamp, für die Überlassung des Themas.

Weiterhin danke ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med A. Parwani, für die Betreuung, die gute Zusammenarbeit und die konstruktive Kritik während der Erstellung der Dissertation.