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

DISSERTATION

Ergebnisse der zirkumferenten Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenz-Katheterablation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Hohenbichler

aus München

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

2. Prof. Dr. med. M. Horlitz

3. Prof. Dr. med. L. Eckardt

Datum der Promotion: 01.02.2013

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 6
Tabellenverzeichnis 7

2. Einleitung **8**
2.1. Was ist Vorhofflimmern 8
2.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns 10
2.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns 11
2.4. Medikamentöse und chirurgische Therapiemöglichkeiten 17
2.5. Katheterablation von Vorhofflimmern 22
2.6. Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern 28

3. Aufgabenstellung **30**

4. Methoden **31**
4.1. Studienpopulation 31
4.2. Untersuchungsablauf 32
4.3 Datenerhebung und Auswertung 39

5. Ergebnisbeschreibung **41**
5.1. Patientenkollektiv 41
5.2. Ablationsprozedur 45
5.3. Endpunkte und Komplikationen 47
5.4. Postinterventionelles Managment und Follow-Up 48
5.5. Gesamterfolgsrate 51
5.6. Prädiktoren 55

6. Diskussion **59**
6.1. Präklinische Auswertung 59
6.2. Erfolg der CPVI 60
6.3. Untersuchungsmodalitäten, Komplikations- und Proarrythmieraten 63
6.4. Langzeiterfolgsraten 65
6.5. Prädiktoren 66
6.6. Schlussfolgerung und Ausblick 69
6.7. Limitationen 71

7. Zusammenfassung **72**

8. Literaturverzeichnis **74**

9. Anhang **81**

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time
AAD	Antiarhythmische Medikamente
Atyp Afla	atypisches Vorhofflattern
AV-Knoten	Atrioventrilulärer Knoten
BMI	Bodymassindex
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CFAE	komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CPVI	zirkumferrentielle Pulmonalvenenisolation
CS	Carotissinus
C –VHF	chronisches/persistierendes Vorhofflimmern
EKG	Elektrokardiogramm
Ggf.	gegebenfalls
HLP	Hyperlipidoproteinämie
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LAO	Left anterior oblique
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LZ	Langzeit
PA	posterior anterior
PV	Pulmonalvene
PVAI	Pulmonalvenenantrumisolation
P -VHF	paroxysmales Vorhofflimmer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RAO	Right anterior oblique
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RP	Repolarisierungszeit

RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
s.c.	subkutan
SHD	strukturelle Herzerkrankung
SM	Substratmodifikation
SPSS	Social Package for social science
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiograghie
VHF	Vorhofflimmern
WL	Wellenlänge

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern
Abbildung 2: Theorien der Vorhofflimmergenese
Abbildung 3: Behandlungsstrategie bei rezidivierendem paroxysmalen Vorhofflimmern nach Fuster et al.
Abbildung 4: Behandlungsstrategie bei rezidivierendem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern nach Fuster et al.
Abbildung 5: Pulmonalvenenantrumisolation
Abbildung 6: Elektrophysiologisches Mapping des linken Vorhofs
Abbildung 7: Vorangegangene Kardioversionen
Abbildung 8: Symptome unter Vorhofflimmern
Abbildung 9: Anzahl der Ablationen zwischen den Gruppen.
Abbildung 10: erhaltener Sinusrhythmus nach einer bzw. mehreren Interventionen Im Vergleich zwischen den Patienten der mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern
Abbildung 11: Kaplan-Meyer Überlebensanalyse des Erfolges der ersten Radiofrequenzablation bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern
Abbildung 12: Log-Tank Überlebensanalyse des Erfolges der ersten Radiofrequenzablation im Vergleich zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF
Abbildung 13: Zusammenfassung der Erfolgsraten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antiarrhythmische Medikamente, Dosierung und Nebenwirkungen
Tabelle 2: Komplikationsraten der Radiofrequenzablation
Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs
Tabelle 4: Echokardiographische Befunde und Vorhofflimmeranamnese.
Tabelle 5: Symptome unter Vorhofflimmern
Tabelle 6: Untersuchungsmodalitäten der Radiofrequenzablation
Tabelle 7: Endpunkte und Komplikationsraten
Tabelle 8: Frührezidive Tabelle
9: Zweitinterventionen
Tabelle 10: Erfolge nach einer bzw. mehreren Ablationen
Tabelle 11: Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv nach auch mehreren Interventionen
Tabelle 12: Prädiktoren für den Erfolg der ersten Intervention.
Tabelle 13: Prädiktoren für den Langzeiterfolges bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern
Tabelle 14: Prädiktoren für den Langzeiterfolges bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

2. Einleitung

2.1. Was ist Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, bei der die regelmäßige Vorhoferregung durch eine ungeordnete atriale Aktivität mit Frequenzen zwischen 350–600 pro Minute ersetzt wird. Bei intaktem AV Knoten entsteht eine unregelmäßige, hochfrequente Ventrikelaktion, eine sog. absolute Arrhythmie [1]. Vorhofflimmern ist im Elektrokardiogramm (EKG) durch variierende RR-Abstände, sowie ungeordnete schnelle Oszillationen unterschiedlicher Amplitude und Form statt der regelmäßigen P-Wellen charakterisiert. Die häufigsten klinischen Symptome sind Palpitationen, Dyspnoe und Schwäche. Oft werden zudem auch Brustschmerzen und Schwindel beschrieben [2].

Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern

Die bestehenden Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [3] charakterisieren die unterschiedlichen Gruppen des Vorhofflimmerns folgendermaßen:

- Es soll zwischen einer erstmalig aufgetretenen Episode und rezidivierendem Vorhofflimmern unterschieden werden.
- *Rezidivierendes Vorhofflimmern* :

  Rezidivierendes Vorhofflimmern ist das Auftreten zweier oder mehrerer Episoden von Vorhofflimmern.
- *Paroxysmales Vorhofflimmern*:

  Konvertiert rezidivierendes Vorhofflimmern spontan in den Sinusrhythmus handelt es sich um paroxysmales VHF
- *Persistierendes Vorhofflimmern*:

  Dauert Vorhofflimmern länger als 7 Tage an, oder wird durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion terminiert, liegt persistierendes VHF vor.
- *Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern:*

  Persistiert Vorhofflimmern länger als ein Jahr zu Beginn der Rhythmuskontrolle, wird von lang anhaltendem persistierendem VHF gesprochen.
- *Permanentes Vorhofflimmern*:

  Permanentes Vorhofflimmern zeichnet sich durch ein, vom Patienten (und Arzt) toleriertes/akzeptiertes Vorhofflimmern aus. Somit findet keine rhythmuskontrollierende Therapie statt.

Patienten können Kriterien mehrerer dieser Kategorien erfüllen. In diesem Fall soll der Patient nach der am häufigsten auftretenden Form klassifiziert werden [3]. Zudem kann paroxysmales Vorhofflimmern mit der Zeit in persistierendes Vorhofflimmern übergehen.

2.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt mit ca. 2,2 Millionen Menschen in den USA und 4,5 Millionen Menschen der Europäischen Union die häufigste Form aller anhaltenden Herzrhythmusstörungen dar. Die Prävalenz liegt aktuell bei 0,4% bis 1% in der Gesamtbevölkerung. Sie ist in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich gewachsen und scheint auch künftig zuzunehmen. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz steigen im Alter deutlich an [4]. Aktuell haben Männer und Frauen über 40 Jahre ein Lebenszeitrisiko von 25% Vorhofflimmern zu entwickeln [5].

Vorhofflimmern hat sich als ein gesundheitsökonomisches Problem entpuppt. Im Durchschnitt kostet jeder Patient 3000 Euro pro Jahr. Dabei werden 23% der Kosten durch Krankenhausaufenthalte, 9% durch Konsultationen, 8% durch weitere Untersuchungen und 6% durch Arbeitsausfälle verursacht. Die Länder der Europäische Union zahlen insgesamt ca. 13.5 Milliarden Euros pro Jahr für Patienten mit Vorhofflimmern [6, 7].

Populationsbasierte Studien haben gezeigt, dass mehr als 88% der Patienten mit Vorhofflimmern kardiopulmonal vorerkrankt sind [8-10]. Die essentielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen (v.a. Mitralklappeninsuffizienz) sind am häufigsten mit Vorhofflimmern assoziiert [11-13] Besitzt ein Patient keine weiteren zugrunde liegenden kardiopulmonalen Erkrankungen, spricht man ‚lone atrial fibrillation'.

Die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern ist im Vergleich zu Patienten mit durchgehendem Sinusrhythmus ungünstig. Die Mortalität verdoppelt sich bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zur Normalbevölkerung. Zudem ist es mit einem erhöhten Langzeitrisiko für Schlaganfälle verknüpft und umgekehrt einer der größten Risikofaktoren für das Auftreten dieser [14]. Jeder fünfte Insult betrifft Patienten mit Vorhofflimmern [15]. Eine französische Studie, die „Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire (ALFA)" und die Framingham Studie fanden eine Schlaganfallrisiko von bis zu 2.8% bei Patienten mit VHF im Alter von 60-69 Jahren. Dieses stieg bei 80 bis 89 jährigen signifikant auf bis zu 23,5% an [2, 16].

2.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathogenese von Vorhofflimmern ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, wird jedoch als multifaktorielles Geschehen betrachtet. Voraussichtlich differiert der Entstehungsmechanismus der Arrhythmie in einem gesunden von der Entwicklung in einem strukturell vorgeschädigtem Herzen. Die Mehrheit der Patienten mit Vorhofflimmern weisen Letzteres auf [17]. Am häufigsten sind die arterielle Hypertonie, Herzklappeneerkrankungen, eine dilatative Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern assoziiert. Diese Erkrankungen führen auf verschiedenen Wegen zu einem erhöhten End-diastolischen Druck und fördern hierdurch die Dehnung des linken Vorhofs. Die Dehnung induziert Umbauvorgänge im linken Vorhof und fördert somit das Entstehen und Persistieren von Vorhofflimmern. Hierauf wird in dem Abschnitt „Strukturelles Remodelling“ im Detail eingegangen. Vorhofflimmern kann familiär gehäuft auftreten. Dies deutet auf eine genetische Grundlage der Arrhythmie für gewisse Individuen hin. Ein möglicher Ort dieses Gens konnte auf Chromosom 10 identifiziert werden [18].

Elektrophysiologische Grundlagenarbeiten zu der Entstehung von Vorhofflimmern stellen zwei Erklärungsmodelle in den Vordergrund.

- das Konzept des Substrats zur Aufrechterhaltung der Flimmerwellen (oder Multiple Wellen Hypothese)
- das Konzept der Trigger zur Auslösung von Vorhofflimmerepisoden (oder Modell der Fokalen Aktivität)

Unterhaltendes Substrat / Multiple Wavelet Hypothese

Das Konzept der Multiplen Wavelets wurde erstmals von Gordon Moe in den 60er Jahren erarbeitet. Es beruht auf der Vorstellung, dass im linken Vorhof zeitgleich multiple chaotisch kreisende Erregungen, sog. Reentry- Kreise, nebeneinander existieren.

In einem strukturell veränderten und somit funktionell alterierten Vorhof können kleine lokale Differenzen der Repolarisierungszeit und der Leitungsgeschwindigkeit der Myozyten entstehen [19, 20]. Breitet sich ein Impuls in einem solchen Gewebe uniform

aus, kann dennoch die Repolarisation ungleich verlaufen. [21]. Ein weiterer Stimulus trifft folglich möglicherweise gleichzeitig auf erregbares und auf noch repolarisierendes Gewebe. Um das refraktäre Gewebe können somit Erregungsfronten (Reentry- Kreise) kreisen.

Die Wellenlänge einer Flimmerwelle ist die Distanz, die eine Erregungsfront in ihrer eigenen Refraktärzeit zurücklegen kann. Eine Erregungsfront wird ausgelöscht sobald sie auf noch refraktäres Gewebe trifft. Somit fördert einerseits die Verkürzung der Refraktärzeit und andererseits eine verlangsamte Erregungsleitung das Persistieren von VHF [22].

Vorhofflimmern terminiert, falls alle zu einen Zeitpunkt im Vorhof kreisenden Erregungsfronten gleichzeitig auf refraktäres Myokard treffen und damit ausgelöscht werden. Es ist offensichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit hierfür mit steigender Anzahl von Flimmerwellen abnimmt. Wie viele Flimmerwellen gleichzeitig nebeneinander laufen können, ist von der Größe des Vorhofes und der Wellenlänge der Flimmerwellen abhängig. Je kürzer die Wellenlänge, desto kleiner ist auch die minimal nötige Fläche der Kreiserregung; analog steigt mit der Größe des Vorhofs die mögliche Anzahl der darin kreisenden Flimmerwellen [23, 24]. Die Etablierung der Reentry- Kreise wird somit sowohl durch die Verkürzung der Wellenlänge (WL), als auch durch die Dilatation des linken Vorhofs (LA) gefördert. Die multiplen Kreise rufen eine ungeordnete elektrische Vorhofaktivität hervor. Diese verhindert eine geordnete mechanische Vorhofkontraktion [22].

Hierdurch kann das Wirkprinzip der antiarrhythmischen Medikamente (AAD) erklärt werden. Antiarrhythmische Substanzen verlängern die Refraktärzeit und verringern dadurch die Anzahl der gleichzeitig laufenden Wellen. Folglich steigt die Wahrscheinlichkeit, dass alle Flimmerwellen gleichzeitig auf refraktäres Gewebe stoßen und Vorhofflimmern terminieren [19].

Fokale Aktivität

Das Modell der fokalen Aktivität beschreibt ein Konzept in dem Vorhofflimmern durch eine vorzeitige atriale Erregungsbildung ausgelöst wird, die in hochfrequenten fokalen Ektopien entstehen. Zu Beginn breiten sich Erregungen in einer einzigen stabilen Welle aus, können jedoch konsekutive sekundäre Erregungsfronten mit irregulärer Ausbreitung im linken Vorhof hervorrufen. Diese halten das Vorhofflimmern aufrecht [25]. Es war lange unklar, ob für diese Foci eine oder mehrere Prädilektionsstellen bestehen. Die Forschergruppe um Haissaguerre konnte erstmals durch Mappinguntersuchungen im linken Vorhof einen fokalen Ursprung als Trigger (Auslöser) von Vorhofflimmern direkt nachweisen. Die vorzeitigen Entladungen hatten zu 95% ihren Ursprung in den Pulmonalvenen, bei mehr als 75% der untersuchten Patienten konnten Haissaguerre und seine Arbeitsgruppe diese arrhythmogenen Foci sogar in mehreren Pulmonalvenen nachweisen [26, 27]. Die Anatomie und die Elektrophysiologie der Pulmonalvenen sowie die Übergänge zwischen dem Vorhof und den Pulmonalvenen sind in letzter Zeit intensiv untersucht worden. In der embryonalen Entwicklung entsteht u.a. ein Gewebe, das Schrittmacherfunktionen besitzt. Dieses wurde in den myokardialen Ausläufern (sog. „Sleeves“) der Pulmonalvenen gefunden [28]. Diese Ausläufer ziehen von dem linken Vorhof in die Pulmonalvenen und sind 1-3cm lang [29]. Häufig finden sich zudem Muskelbündel, die kreisförmig um den Übergang des linken Vorhofs in die Pulmonalvenen angeordnet sind. Diese Übergangsregion ist durch viele segmentale Diskontinuitäten gezeichnet [30]. Studien zeigen, dass Regionen der Muskelbündeldiskontinuität häufig eine verlangsame Leitfähigkeit aufweisen und somit Reentry- Kreise fördern können [31]. Weiterhin wies das Gewebe in den Pulmonalvenen von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine verkürzte Refraktärzeit (RP) auf. Diese Leitungsunterschiede fördern Reentry- Kreise und somit das Entstehen und Persistieren von VHF [32]. In dem Modell der fokalen Aktivität stellt die PV sowohl den hochfrequent feuernden Focus, als auch das Vorhofflimmern aufrechterhaltende Substrat dar. Bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten (20-50 %) konnten Foci auch außerhalb der PV identifiziert werden. Häufige Lokalisationen waren die Vena Cava superior, das Marshall Ligament, die linke posteriore Wand, die Christa Terminalis und der Koronarsinus [33, 34]. Abbildung 2 verdeutlicht die zwei elektrophysiologischen Konzepte der Vorhofflimmergenese.

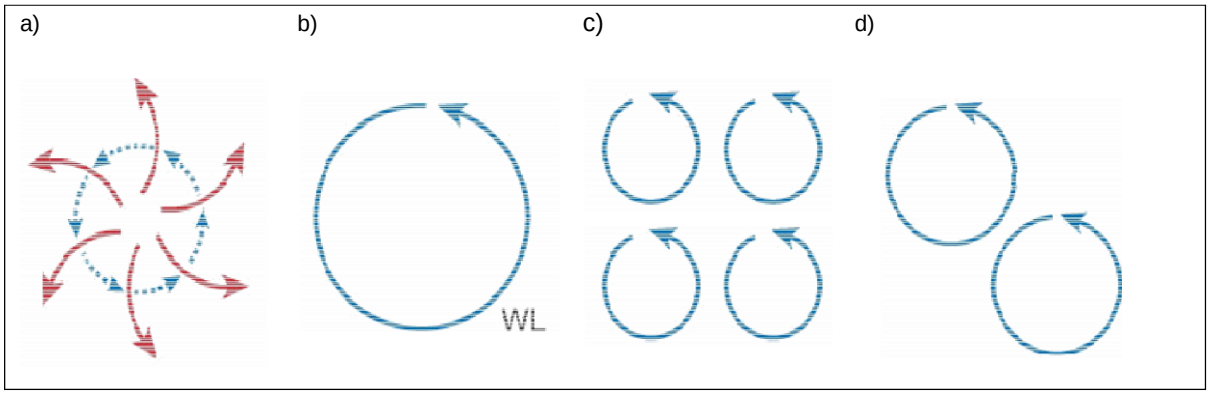


Abbildung 2: Theorien der Vorhofflimmergenese [19] .

a) Mechanismus der fokalen Aktivität. Ein einzelner Reentry– Kreis ruft konsekutiv sekundäre Erregungsfronten mit irregulärer Ausbreitung im linken Vorhof hervor.

b) Rolle der Wellenlänge und der Größe des linken Atriums bei Vorhofflimmern. In einem normal großen Vorhof kann sich VHF (bei nicht verkürzter Wellenlänge) nicht aufrecht erhalten.

c) Durch die Verkürzung der Wellenlänge können mehrere Reentry- Kreise parallel existieren. Hierdurch wird Vorhofflimmern aufrecht erhalten.

d) AAs verlängern die Wellenlänge und terminieren somit VHF.

Atriales Remodelling unter Vorhofflimmern

Viele Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich Vorhofflimmern selber aufrechterhält. Es wurde gezeigt, dass Vorhofflimmerepisoden umso stabiler sind, je häufiger sie bereits stattgefunden haben. Hierzu wurde Vorhofflimmern repetitiv induziert. Zu Beginn konvertierten die Vorhofflimmerepisoden spontan in den Sinusrhythmus. Je öfter Vorhofflimmern induziert wurde, desto länger wurden die Episoden, bis es schließlich persistierte. Zudem stellt sich die elektrische und die medikamentöse Kardioversion von Vorhofflimmern erfolgreicher dar, wenn Vorhofflimmern seit weniger als 24h bestanden hatte [35]. Mit steigender Dauer des Vorhofflimmerns erhöht sich somit die Schwierigkeit der Konversion in den Sinusrhythmus und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls. Dieses Phänomen wird durch „Remodelling“, ein Ummodellieren/Umbau des linken Vorhofs unter Vorhofflimmern, erklärt. Remodelling induziert einen „Circulus viciosus“ in den Vorhöfen, bei dem das Vorhofflimmern sich selbst unterhält: „atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ [36].

Die Ummodellierung findet auf einer strukturellen und einer elektrischen Ebene statt:

Elektrisches Remodelling:

Vereinfacht dargestellt entsteht durch eine hochfrequente atriale Stimulation eine intrazelluläre Kalziumüberladung Diese führt zu einer Inaktivierung des Kalziumflusses [19, 20]. Die Minderung des Kalziumflusses bewirkt eine Schmälerung des Aktionspotentiales und der effektiven Refraktärzeit. Hierdurch verkürzt sich die Wellenlänge. Somit können mehr Wellen gleichzeitig im linken Vorhof kreisen. Dies fördert die Persistenz des Vorhofflimmerns. Die beschriebenen Veränderungen konnten in den PV-Myozyten nachgewiesen werden [19].

Strukturelles Remodelling:

Bei lange bestehendem Vorhofflimmern kann es zu einer chronischen atrialen (Über) Dehnung kommen. Diese verändert, u.a. über Effekte auf Ionenkanäle und eine erhöhte atriale Fibrose, die elektrischen und strukturellen Eigenschaften des Vorhofs [37, 38]. Studien zeigen, dass die Aktivierung des Renin-Angiotensin System über den Anstieg von Angiotensin II das Entstehen von Kollagen fördert. Dies ist Teil des fibrösen Umbauprozesses im linken Vorhofs [39]. Fibrose reduziert einerseits die Leitungsgeschwindigkeit und kann andererseits einen Leitungsblock hervorrufen. Die Umbauvorgänge der Wandstrukturen münden in eine Dilatation der Vorhöfe Die entstandene vergrößerte Oberfläche stabilisiert wiederum das Vorhofflimmern. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass sich Vorhofflimmern bei dilatierten Vorhöfen als leichter induzierbar und länger anhaltend darstellte [40, 41].

Auch Entzündungen haben einen Einfluss auf das strukturelle Remodelling bei Vorhofflimmern. Das C-reaktive Protein [42-45], IL6 [42, 44], BNP [46, 47] und Apelin [48] waren bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht. Wie sich dieser Zusammenhang im Detail darstellt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Remodelling hat eine entscheidende Bedeutung für das Entstehen sowie auch das Persistieren von Vorhofflimmern. Studien weisen darauf hin, dass der Übergang von paroxysmalem in persistierendes Vorhofflimmern von der Veränderung des Substrats abhängt [49]. Für den Begriff „Substrat“ besteht bisher keine einheitliche Definition. Unter ihm werden zumeist alle möglichen Veränderungen des (zumeist linken) Vorhofs zusammengefasst. Konvertieren Patienten in den Sinusrhythmus und verweilen in diesem, ist das Remodellling teilweise reversibel [50]. Zudem kann eine

pharmakologische Inhibition des RAAS-Systems über die oben beschriebene Pathogesese eine therapeutische Möglichkeit darstellen [51]. Hierdurch kann die protektive Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin Rezeptoren Blockern im Vergleich zu Placebo in der Prävention von Vorhofflimmern erklärt werden [17, 39]

Progression von paroxysmalen in persistierendes Vorhofflimmern

Vorhofflimmern wird in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern eingeteilt. Die „Euro Heart Survey of AF“ untersuchte an einem Patientenkollektiv von 1219 Patienten die Progression von paroxysmalen in persistierendes Vorhofflimmern. 15% der Patienten waren innerhalb eines Jahres von paroxysmalen in persistierendes Vorhofflimmern fortgeschritten [52]. In der CARAF Studie wurden insgesamt 757 Patienten auf dieselbe Fragestellung hin untersucht. Es zeigte sich, dass innerhalb des ersten Jahres nach der initialen Diagnosestellung die häufigste Progression zu persistierendem VHF stattfand. Nach einem Jahr war die Progredienz seltener. Insgesamt hatten nach 5 Jahren 24,7% der Patienten persistierendes Vorhofflimmern entwickelt [53].

Bis heute herrscht keine Einigkeit darüber, welche Faktoren diesen Wandel bedingen. Eine multivariate Analyse des Euro Heart Survey of AF ergab, dass eine arterielle Hypertonie, ein Alter über 75 Jahren, vorangegangene TIAS oder Insulte, eine COPD oder eine Herzinsuffizienz unabhängige Prädiktoren für eine Vorhofflimmerprogression darstellen [52]. In der CARAF Studie war ein dilatierter linker Vorhof (40-45mm) ein Risikofaktor für die Progression von paroxysmalen in perisistierendes VHF. Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob der linksatriale Durchmesser ein Zeichen des Narbengewebes und somit eine Prädilektionsstelle für VHF darstellte, oder ob die vermehrten und verlängerten Flimmerepisoden bei persistierendem VHF die Dilatation des linken Vorhofs hervorgerufen hatten. Zunehmendes Alter, wie auch Mitral- und Aortenstenosen, stellten weitere Prädiktoren für die Progression dar [53]. Eine Untersuchung von Koide et al. brachte einen dilatierten Vorhof (>= 40mm) und eine verlängerte P- Welle (>= 150 ms) als unabhängige Indikatoren für einen Übergang von paroxysmalem in persistierendes Vorhofflimmern hervor [54].

2.4. Medikamentöse und chirurgische Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des Vorhofflimmerns hat 3 Ziele: Thromboembolieprophylaxe, Frequenz oder Rhythmuskontrolle.

Antikoaguation

Eine adäquate Antikoagulation ist entsprechend den aktuellen Leitlinien eine unerlässliche Basis zur Thromboembolieprophylaxe jeder Therapiestrategie bei Vorhofflimmern. Diese wird entsprechend des CHA_2DS_2 VASc Scores, einem Index für die Evaluation der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines thromboembolisches Ereignisses eines Patienten, durchgeführt.

Als Risikofaktoren definiert werde hierbei:

- **C** → Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)
- **H** → Hypertension (Arterieller Hypertonus)
- **A** → Age > 75 (Alter > 75 Jahre) [→ zählt doppelt]
- **D** → Diabetes mellitus
- **S** → Stroke (Vorangegangener Isult oder TIA) [→ zählt doppelt]
- **V** → Vascular disease (Gefäßerkrankungen)
- **A** → Age 65 – 75 (Alter von 65 – 75 Jahren)
- **Sc**→ sex category [female] (weibliches Geschlecht)

In Abhängigkeit des Risikoprofils des Patienten kann entweder eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (bei fehlenden - moderaten Risikofaktoren; 0-1 Punkt) oder eine Antikoagulation mit Phenoprocoumon bis zu einem INR von 2-3 (Ziel 2,5) (bei mehreren Risikofaktoren), durchgeführt werden [3, 17, 55].

Frequenz vs. Rhythmuskontrolle

Bei der Frequenzkontrolle wird das Vorhofflimmern primär belassen und eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz angestrebt, während bei der Rhythmuskontrolle versucht wird, den Sinusrhythmus zu erhalten. Welches der Verfahren zu bevorzugen ist, konnte bis heute nicht endgültig geklärt werden. Die Datenlage in Bezug auf dieses Thema ist kontrovers. Große randomisierte Studien konnten keine Überlegenheit einer der beiden Therapien zeigen. Weder fand die AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) einen Unterschied in der Mortalität oder dem Schlaganfallrisiko zwischen den beiden Behandlungsstrategien [41], noch konnte die RACE-Studie (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) eine Unterlegenheit in Bezug auf Mortalität und Morbidität der Frequenzkontrolle nachweisen [56]. Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Lebensqualität zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle nachgewiesen werden [57].

Die medikamentöse Frequenzkontrolle erfolgt durch eine pharmakologische Hemmung der AV- Knoten Überleitung. Dazu werden Betablocker, Digitalispräparate und Calciumantagonisten eingesetzt. Die Zielfrequenz liegt bei 60-80 Schlägen /Minute in Ruhe und bei 90-115 Schlägen /Minute unter moderater Belastung [17].

Die Rhythmuskontrolle ist ein stufenweise angelegtes Konzept. Nach Ausschluss intrakardialer Thromben oder nach vierwöchiger Antikoagulation (INR von 2-3) wird das Vorhofflimmern mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion in einen Sinusrhythmus überführt. Anschließend wird mittels Antiarrhythmika der Klasse IC und III oder Betablockern versucht, diesen Rhythmus zu erhalten. Die Antiarrhythmika der Klasse IC greifen hauptsächlich an den Na-Kanälen an und blockieren diese. Somit verlängern sie die Erregungsleitung und die Refraktärzeit. Vertreter dieser Klasse sind Flecainid und Propafenon. Die Antiarrhythmika der Klasse III wirken über eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und bewirken u.a. die Blockade von K-Kanälen. Amiodaron, Dronedaron und Sotalol gehören dieser Klasse an [5]. Die Ergebnisse der antiarrhythmischen Therapie sind bei hohen Rezidivquoten unbefriedigend. Bei nur max. 40 – 60% der Patienten ist über längere Zeit (ca. 1 Jahr) ein stabiler Sinusrhythmus zu beobachten [41, 58]. Zudem muss nicht selten die Therapie mit Antiarrhythmika aufgrund des Nebenwirkungsprofils abgesetzt werden [59].

AAD	Dosierung	Nebenwirkungen
Amiodaron	100–400mg	Übelkeit/Erbrechen (2–20%), Photosensitivität (70%), Pulmonale Toxizität (0.1–0.5% bei geringen Dosen), Periphere Neuropathie (5–10%), Bradykardie (1%), Hepatotoxizität, Thyroidale Dysfunktion (5%)
Flecainide	50–150mg 2x tägl.	Ventrikuläre Tachykardie (selten), ZNS Nebenwirkungen (13%),
Propafenon	150–225mg 3x tägl.	Ventrikuläre Tachykardie (5%), AV-Knotenleitung erhöht
Sotalol	80–120mg 2x tägl.	Torsades de pointes (1–5%), Bradykardie, Müdigkeit
Dronedaron	400 mg 2x tägl.	Diarrhoe/Übelkeit, Bradykardie, hautunverträglichkeiten, QT-Verlängerungen, Kreatininanstieg

Tabelle 1 : Antiarrhythmische Medikamente, Dosierungen und Nebenwirkungen [60]

Die aktuellen Leitlinien besagen, dass eine Rhythmuskontrolle erst nach dem klinischen Versagen der Frequenzkontrolle angestrebt werden sollte. Abbildung 3 bzw. 4 zeigen die pharmakologischen Therapieentscheidungen bei Patienten mit paroxysmalem bzw. persistierendem Vorhofflimmern.

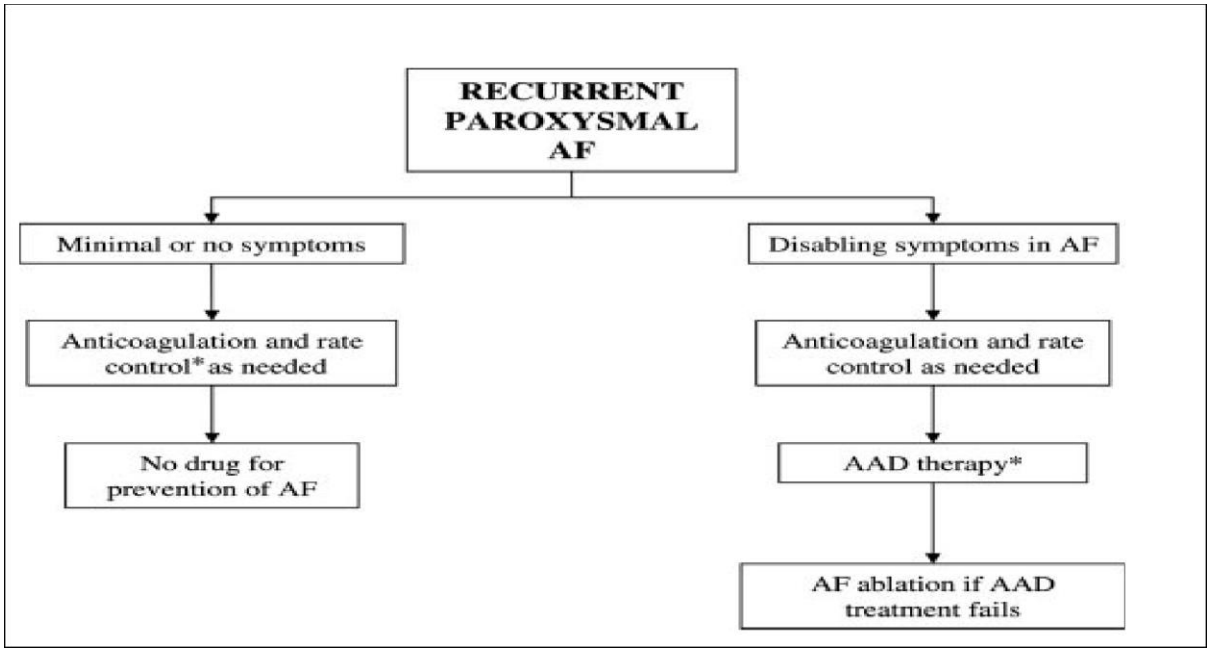


Abbildung 3: Behandlungsstrategie bei rezidivierendem paroxysmalem Vorhofflimmern nach Fuster et al. [17]

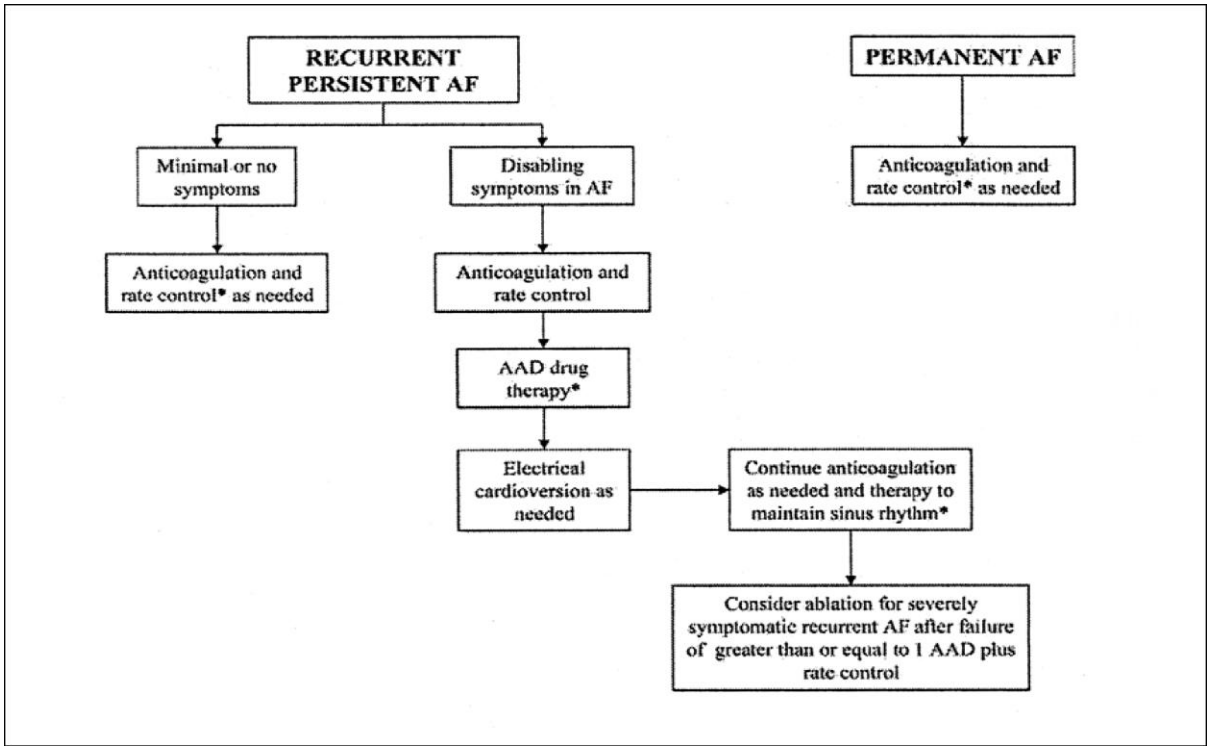


Abbildung 4: Behandlungsstrategie bei rezidivierendem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern nach Fuster et al. [17]

Chirurgische Therapie

Auf der Suche nach einem kurativen Therapieansatz wurden invasive Strategien zur Therapie des Vorhofflimmerns entwickelt. Die chirurgische Herangehensweise basiert auf der Multi-Wavelets Theorie und strebt eine atriale Substratmodifikation durch chirurgische Kompartimentierung des linken Vorhofs an. Cox und seine Kollegen entwickelten ein Verfahren, das auf dem geographischen Konzepts eines Irrgartens basierte: die sogenannten MAZE Operation [61]. Bei dieser Operation werden durch lineare Inzisionen, einem bestimmten Muster folgend, Narbenlinien erzeugt, die eine elektrische Isolation bewirken sollen. Die kreisenden Erregungen des Vorhofflimmerns sollen sich in den entstandenen schmalen Kompartimenten nicht aufrecht erhalten können und somit terminieren [62]. Das genaue chirurgische Vorgehen wurde seitdem in 3 Schritten mit dem Ziel der Komplikationsreduktion und Therapieoptimierung weiterentwickelt [62]. Trotz der, in manchen Studien beschriebenen, bis zu 95% Erfolgsraten bei einem 15Jährigem Follow-Up, konnte sich die MAZE Operation nicht großflächig etablieren, da sie durch die komplexe chirurgische Prozedur unter extrakorporaler Zirkulation mit erheblichen operativen und perioperativen Risiken und einer entsprechende Morbidität und Mortalität verbunden ist [63].

2.5. Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation stellt ein potentiell kuratives Therapiekonzept für die Behandlung von Vorhofflimmern dar. Sie ist jedoch auch eine komplexe interventionelle Prozedur. Das Ziel besteht in der Verhinderung von Vorhofflimmern ohne Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Medikation [17]. Es gibt unterschiedliche Energiequellen der Katheterablation. Die häufigste Form ist die Radiofrequenzablation, bei der Wechselstrom mit einer Frequenz von 300 bis 750 kHz (Radiofrequenz) verwendet wird. Erprobt werden im Moment zudem Kyroenergie-, Ultraschall- und Laserenergieablationen.

Das Grundprinzip der Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern

Bei der Radiofrequenzablation von Vorhofflimmern werden mit Radiofrequenzenergie Läsionen in den linken Vorhof gesetzt. Hierdurch sollen Strukturen modifiziert werden, welche die Entstehung, die Weiterleitung und das Persistieren von Vorhofflimmern begünstigen. Histologisch entsteht eine akute Läsion mit einer zentralen irreversiblen Koagulationesnekrose und einem inflammatorischen, hämorrhagischen Randsaum. Die Grenzzone heilt entweder mit oder ohne Nekrose ab. Bei einer Abheilung ohne Nekrose kann es zu einem Vorhofflimmerrezidiv an diesem Ort kommen, da sich hier der Fokus oder die Leitung regeneriert haben können [64, 65].

Wie zuvor beschrieben beruhen die Induktion und Aufrechterhaltung der Arrhythmie auf einem Wechselspiel zwischen Trigger (meist in den Pulmonalvenen) und Substrat. Es wird angenommen, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Bedeutung der Trigger- Initialisierung in den Pulmonalvenen im Vordergrund steht [66]. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die Datenlage nicht eindeutig. Das Substrat, welches die Rhythmusstörung unterhält, scheint hier im Vergleich eine hervorgehobene Rolle zu spielen [49]. Die Vorhofflimmertrigger und teilweise auch das aufrechterhaltende Substrat scheinen grundsätzlich um und in den größeren Trichtern der Pulmonalvenen zu liegen. Die arrhythmogene Rolle der Lungenvenen, die somit sowohl Lokalisation der auslösenden Trigger als des unterhaltenden Substrates zu seien scheint, wird hiermit noch unterstrichen.

In den Anfängen wurden Trigger durch punktförmige Ablation der Arrhythmie- Foci innerhalb der dünnwandigen Pulmonalvenen eleminiert. Als Folge entwickelten sich postinterventionell Pulmonalvenenstenosen mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie. Um diese schwerwiegenden Komplikationen zu vermeiden wurden die Ablationsstrategien dahingehend modifiziert, dass entweder segmental-ostial Muskelbündel, die in die Pulmonalvenen einstrahlen, oder die Pulmonalvenen selber zirkumferentiell im Bereich des sog. PV-Antrums abladiert werden [67, 68]. Hierbei werden durch Punkt- für- Punkt Läsionen zusammenhängende Läsionslinien generiert, die entsprechend unterschiedlicher Ablationsstrategien elektrisch komplett isolieren oder die Leitfähigkeit verändern sollen.

Segmentale Pulmonalvenenablation

Bei der segmentalen Lungenvenenablation werden die elektrisch in die Lungenvenen leitenden Muskelfasern ostiennah punktförmig oder segmental abladiert. Diese Muskelfasern werden auch als Durchbruchstellen („Breakthroughs“) bezeichnet. Hierzu ist ein zirkumferentielles Mapping der Ostien nötig. Der Endpunkt der Ablation ist die vollständige Isolation der Lungenvenen. Die Erfolgsrate dieser Prozedur liegt bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bei mehr als 60% [66, 69, 70]. Limitationen dieser Strategie sind einerseits die häufige Erholung der Pulmonalvenenleitung, die Zweitinterventionen notwendig machen, und andererseits eine durch die fokale Energieapplikation unzureichende Elimination der Trigger im Übergangsbereich von dem linken Vorhof in die Lungenvenen [71].

Zirkumferentielle Lungenvenenisolation (CPVI)

Hierbei werden lineare Ablationslinien um die Pulmonalvenenostien gelegt und somit versucht eine Erregungsleitung von den Pulmonalvenen auf dem linken Vorhof zu unterbinden. Gleichzeitig wird eine gewisse Substratmodifikation erreicht. Sie wurde erstmals von Pappone 1999 vorgestellt, der damals eine Erfolgsrate von mehr als 80% bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern erreichte [72]. Eine vergleichende Analyse von Ernst et. al zeigte, dass die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation die erfolgreichste Strategie war, um die Lungenvenenostien komplett zu isolieren [73]. Die komplette elektrische Isolation der PV korrelierte mit einer gesteigerten klinischen Erfolgsrate. Die Arbeitsgruppe von Kuck untersuchte die Ursache von Vorhofflimmerrezidiven nach Radiofrequenzablationen und konnte bei der invasiven

Kontrolle der Patienten die erholte elektrische Leitungsfähigleit als Ursache darlegen [74, 75] Trotzdem ist die Frage der Notwendigkeit der kompletten Isolation bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Eine Erweiterung der CPVI ist die Pulmonalvenenantrumisolation (PVAI). Das Pulmonalvenenantrum erweitert das Ostium um Teile des linken Vorhofdaches, der posterioren Wand und im Falle der rechten Pulmonalvenenantra um einen Teil des interatrialen Septums [76]. Durch die Anlage zweier antral gelegener ellipsoider Ablationslinien soll eine gemeinsame Blockierung des jeweiligen ipsilateralen PV-Paares erreicht werden. Aktuelle Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse dieser Strategie [77, 78].

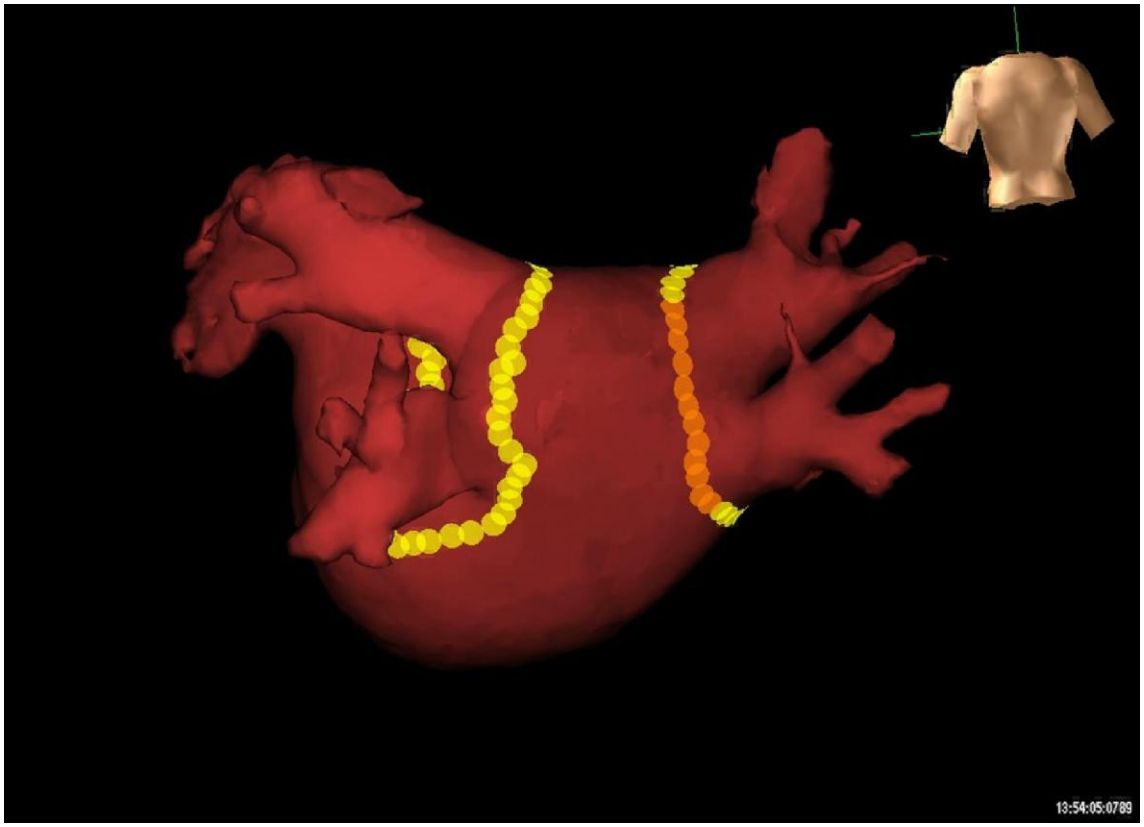


Abbildung 5: Pulmonalvenenantrumisolation. Abgebildet ist ein NavX®-Map des linken Vorhofs in der postero-anterioren Ansicht. Die gelben/orangen Punkte markieren den Verlauf der circumferentiellen RF-Läsionen um die ipislateralen Pulmonalvenenostien.

Substratmodifikation

Da aktuell keine einheitliche Definition des Begriffs „Substrat“ besteht, sondern unter ihm alle möglichen Veränderungen des (zumeist linken) Vorhofs zusammengefasst werden, stellt auch die Substratmodifikation eine Palette unterschiedlicher Strategien dar.Unter anderem werden lineare Läsionslinien im Vorhof angelegt mit dem Ziel elektrisch getrennte Kompartimente zu erstellen. Diese sollen die elektrischen Leitungseigenschaften des atrialen Muskelgewebes so verändern, dass kreisende Vorhofflimmerwellen unterbrochen werden [79]. Es liegt aktuell wenig Literatur zum Erfolg der alleinigen Substratmodifikation in Form von Linien vor. Viele Untersuchungen befassten sich mit der erweiterten CPVI. Einigen fanden, dass zusätzliche Ablationslinien nach der CPVI die Erfolgsraten weiter verbesserten [80, 81]. Häufig wurde die CPVI durch eine Linie zwischen der lateralen unteren Lungenvene, dem Anulus der Mitralklappe [32] und durch eine Verbindungslinie der beiden Lungenvenenisolationen am Dach des linken Vorhofs [82] ergänzt. Eine weitere Ablationsstrategie stellt die Ablation von komplex fragmentierten atrialen Potentialen (CFAE) während Vorhofflimmern dar. CFAEs sind Elektrogramme, die entweder mehr als 2 fraktionierte Ausschläge aufweisen oder eine Wellenlänge, die länger als 120 ms ist, besitzen [83]. Diese Potentiale deuten auf Areale mit verlangsamter Leitungsfähigkeit und uneinheitlicher Wellenausbreitung hin, Eigenschaften, die möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern spielen. Ihre Ablation lieferte in einer ersten Studie von Nadmanee et al. sehr vielversprechende Ergebnisse [83]. Leider besteht eine große Diskrepanz in der Reproduktion dieser Ergebnisse durch andere Arbeitsgruppen [84].

Die Rolle des autonomen Nervensystems in der Aufrechterhaltung von VHF wurde in letzter Zeit eingehend untersucht. Entlang der großen Gefäße und innerhalb der Fetteinlagerungen des Perikards konnten zahlreiche Ganglienzellen und Plexi gefunden werden. Scherlag und seine Arbeitsgruppe zeigten, dass die Aktivierung der an dem Übergang zwischen Pulmonalvene und linker Vorhof situierten Plexi zu einer Konversion in Vorhofflimmern führen konnte [85]. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten die Bedeutung von autonomen kardialen Ganglienzellen in der Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern [86]. Zudem wiesen die Ergebnisse von Lin et al. auf eine Rolle dieser Plexi bei der Entstehung der CFAEs hin [87]. Eine weitere Ablationsstrategie besteht somit in der Ablation der Plexi. [88]

Komplikationen

Aufgrund der steigenden Untersuchungszahlen ist es notwendig ein besonderes Augenmerk auf die mit der Intervention assoziierten Komplikationen zu legen. Cappato et al. erhoben in einer weltweiten multizentrischen Registerarbeit die Komplikationen von 7154 Radiofrequenzablationen. Insgesamt wurde eine Komplikationsrate von 5,9% gefunden. Nach dem Auftreten von atypischem Vorhofflattern, war die Pulmonalvenenstenose in 1,63% der Fälle die häufigste Komplikation. Zudem traten in 0,84% der Fälle thromboembolische Komplikationen auf. 4 Patienten verstarben [89]. Dagres et al. fanden in einer Untersuchung von 1000 konsekutiven Ablationen ähnliche Werte. 2 Patienten verstarben, bei 2 weiteren war eine atrial -ösophagale Fistel entstanden, 4 Patienten erlitten thromboembolische Komplikationen und 13 eine Perikardtamponade [90]. Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt somit kein komplikationsloses Behandlungsverfahren dar. Prozeduren mit Substratmodifikation weisen grundsätzlich ein höheres Potential an Komplikationen, insbesondere der Gefahr einer Perikardtamponade, auf [83, 91, 92].

	Cappato et al. (2005)	**Dagres et al. (2009)**
TOTAL	5,9% (524/7154)	3,9% (39/1000)
Tod	0,1% (4/7154)	0,2% (2/1000)
Atriale–Ösophagale Fistel	-keine Angaben-	0,2% (2/1000)
Thromboembolien:	0,8% (67/7154)	0,4% (4/1000)
- Insult	0,3% (20/7154)	0,3% (3/1000)
- TIA	0,6% (47/7154)	0,1% (1/1000)
Perikardtamponade	-keine Angaben-	1,3% (13/1000)
Pulmonalvenenstenose	1,6% (117/7154)	0,1% (1/1000)
Aspiration (mgl. Pneumonie)	-keine Angaben-	0,2% (2/1000)
Atyp. Vorhofflattern	3,9% (340/7154)	-keine Angaben-
Andere	--keine Angaben-	1,1% (11/1000)

Tabelle 2 : Komplikationsraten der Radiofrequenzablation [89, 90].

Atriale Tachykardien hervorgerufen durch Vorhofflimmerablationen

Die Inzidenz postinterventioneller atrialer Tachykardien hat, analog zu der steigenden Anzahl der Katheterablationen zur Behandlung des Vorhofflimmerns, zugenommen. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Tachykardien sind einerseits Makro-Reentry-Kreise, fokale AT oder lokalisierte Reentry- Kreise [93]. Mesas et al. untersuchten die Prävalenz von atypischem Vorhofflattern nach Radiofrequenzablationen von Vorhofflimmern. Sie fanden, dass sich alle Arrhythmien in Arealen um die zuvor gezogenen Ablationslinien befanden. Diese Areale wiesen Stellen mit einem Rückgang des atrialen Remodellings, angrenzend an Orte mit langsamer Leitfähigkeiten oder Leitungsblocks – Idealbedingungen für Reentry – Kreise – auf [94]. Auch die Arbeitgruppenum Haisseguerre und Takahashi bestätigten diese Ergebnisse [93, 95]. Jegliche Ablationsläsion, insbesondere wenn sie lückenhaft ist, kann somit eine Prädilektionsstelle für atypisches Vorhofflattern darstellen [93-97]. Besonders häufig rufen Linien, die an dem linken Vorhofdach gezogen wurden und die sogenannte Mitralisthmuslinie, atriale Tachykardien hervor [93-96].

2.6. Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern

Die aktuelle Datenlage ist nicht eindeutig, welche Strategie bei der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern angewandt werden soll. Während man in der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern mit der Pulmonalvenenisolation Erfolgsraten von > 80 % verzeichnen kann, wird die alleinige Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern als weniger erfolgversprechend beschrieben [66, 80, 98]. Unter der Annahme, das aufrechterhaltende Substrat spiele eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung von persistierendem Vorhofflimmern, wurde mit erweiterten Ablationsstrategien wie der Ablation von CFAE oder linearen Läsionen versucht die Erfolgsraten zu steigern [83]. Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig. Elayi et al. verglichen in einer multizentrischen randomisierten Studie die Pulmonalvenenantrumisolation (PVAI) mit einer Kombination von zuerst abladierten CFAEs und einer anschließenden PVAI. Bei einem Follow- Up von bis zu 16 Monaten war die Erfolgsrate der CFAE+PVAI (61%) gegenüber der alleinigen PVAI (40%) nach einer Intervention signifikant erhöht. Dieser Trend wiederholte sich nach einer Zweitintervention bei den Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten (PVAI 83% < CFAE + PVAI 94%; p< 0,001) [77]. Die Arbeitsgruppe um Haisseguerre verfolgte bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein besonders aggressives Stufenkonzept mit Pulmonalvenenisolation (Schritt 1), Ziehen einer Dachlinie im linken Vorhof (RSPV-LSPV, Schritt 2), Ablation komplexer fraktionierter Signale im LA (basal, posterior, septal und anterior (Schritt 3)) und schließlich einer Mitral-Isthmus-Ablation (Schritt 5) Er konnte einen Erfolg von 95% nach einem Follow- Up von 11± 6 Monaten verzeichnen. Jedoch benötigten mehrere Patienten 2 Interventionen oder erhielten weiterhin AADs [95]. In einer prospektiven Studie von Willems et al. wurde gezeigt, dass nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 487 Tagen nur 20% der Patienten, bei denen eine CPVI zur Therapie des Vorhofflimmerns durchgeführt wurde, kein Rezidiv erlitten hatten. Dagegen blieben 69% der Patienten, bei denen das Konzept der CPVI kombiniert mit einer Substratmodifikation angewendet worden war, im Sinusrhythmus [80].

Es existieren jedoch auch gegenteilige Studien. Oral et al verzeichnete eine Erfolgsrate von 75% bei einem Follow Up von 12 Monaten der CPVI bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern [99]. In einer vergleichenden Studie zwischen CPVI mit und ohne CFAE- Ablation konnte er keine Überlegenheit der Patienten mit

CPVI+CFAE nachweisen. Bis zu 2h Ablation von CFAE schien keinen verbessernden Effekt auf die Erhaltung des Sinusrhythmus zu haben [100].

Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass die Erweiterung der CPVI um eine Substratmodifikation sowohl die Untersuchungs- als auch die Bestrahlungszeiten verlängern. Weiterhin kann jegliche Ablationsläsion wiederum eine Prädilektionsstelle für die Manifestation von atypischem Vorhofflattern darstellen [93-97]. Bei 40% der Patienten, bei denen Haisseguerre das Stufenkonzept durchgeführt hatte, trat innerhalb der ersten 3 Monate nach der Ablation atypisches Vorhofflattern auf [95]. Somit muss der Nutzen der Substratmodifikation gegen möglich erhöhte Komplikationsraten abgewägt werden.

In Bezug auf die Fragestellung, welche Strategie sich für die Ablation von persistierendem Vorhofflimmern am erfolgversprechendsten darstellt, konnte bis heute kein Konsens gefunden werden. Dies deutet darauf hin, dass das Ablationskonzept für Patienten noch weiter indivualisiert werden muss, anstatt ausschließlich die Entscheidung zur erweiterten Substartmodifikation nur nach paroxysmalem vs. persistierendem Vorhofflimmern auszuwählen. Die Pulmonalvenenisolation – wie auch immer geartet – wird als obligater Bestandteil jeder Vorhofflimmerablation erachtet [3]

3. Aufgabenstellung

In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte in dem Verständnis und der Behandlung von Vorhofflimmern gemacht. Die Pulmonalvenen spielen eine entscheidende Rolle in dessen Initiierung und Aufrechterhaltung [77]. Folglich wurden diese isoliert (CPVI). Während die CPVI von paroxysmalem Vorhofflimmern Erfolgsraten von mehr als 80 % verzeichnen konnte, schien sie in der Ablation von persistierendem Vorhofflimmern bisher weniger erfolgversprechend [66, 80, 98]. Möglicherweise ist bei diesen Patienten eine Substratmodifikation zur Erfolgsoptimierung sinnvoll. Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig. In manchen Untersuchungen verbesserte eine Substratmodifikation die Erfolgsraten signifikant, Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht durchgehend reproduziert werden. Erweiterte Strategien verlängerten zudem die Untersuchungs- und Bestrahlungszeiten und förderten das Auftreten von atypischem Vorhofflattern [93, 95, 97].
Die Interpretation methoden-vergleichender Studien wird häufig durch kleine Studienzahlen und die relativ kurze Nachuntersuchungsdauer erschwert [27, 101, 102]. Eine weitere Schwäche bisher publizierter Daten ist, dass kaum eine Studie die CPVI auch bei Zweit und Drittinterventionen durchgehalten hat. Häufig liegt Rezidiven bekanntermaßen die Erholung der Pulmonalvenenisolation zugrunde. Somit ist bisher keine eindeutige Aussage zum Erfolg der CPVI bei Vorhofflimmern möglich.

Die folgende Arbeit untersucht die Erfolgsraten der CPVI bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. Hierbei soll die Rolle einer konsequenten Pulmonalvenenisolation genauer eruiert werden. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie erfolgreich ist die CPVI bei paroxysmalem und persistierendem VHF?
2. Wie hoch sind die Komplikations- und die Proarrythmieraten?
3. Unterscheiden sich die Komplikations- und die Proarrythmieraten zwischen den Patienten mit paroxysmalen bzw. persistierendem Vorhofflimmern?
4. Wie stellt sich der Langzeitverlauf der Patienten dar?
5. Gibt es Prädiktoren für den Erfolg einer Vorhofflimmerablation?

4. Methoden

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Auswertung einer prospektiven konsekutiven Beobachtungsuntersuchung, die zwischen dem 01.01.2006 und 01.01.2010 in der Rhythmologie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Charité Campus Virchow-Klinikum unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. Rainer Dietz und Prof. Dr. W. Haverkamp durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren ein linker Vorhof mit einem Durchmesser größer als 60 mm, eine nicht behandelte Hypo- oder Hyperthyreose und das Bestehen linksatrialer Thromben.

4.1. Studienpopulation

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 233 konsekutive Patienten, 67% (156/233) männliche und 33% (77/233) weibliche. Das durchschnittliche Alter lag bei 60 ± 10 Jahren, mit einem Minimum von 31 und einem Maximum von 81 Jahren. Diese Patienten erhielten im Zeitraum von Januar 2006 bis Januar 2010 eine Radiofrequenzablation. Alle Patienten hatten paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern gemäß der aktuellen Definition der AHA/ACC/ESC Guidelines 2010 [3]. Im Durchschnitt betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor der Erstablation 70 ± 77 Monaten Monate mit einer Bandbreite von 1 bis 451 Monaten.

4.2. Untersuchungsablauf

Vorstationäres Management

Bei Patienten, die sich zur Behandlung ihres VHF durch eine Radiofrequenzablation vorstellten, wurden zuerst eingehende Voruntersuchungen durchgeführt. Diese umfasste u.a. die Erhebung der Krankengeschichte und mögliche Kontraindikationen. Bei geeigneten Patienten erfolgte eine Terminvergabe über die Rhythmusambulanz der Kardiologie Campus Virchow- Klinikum

Präinterventionelles Management

Am Tag vor der geplanten Pulmonalvenenisolation wurden die Patienten stationär für die notwendige präinterventionelle Diagnostik (sofern nicht bereits vorhanden) aufgenommen:

a) Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wurde eine umfassende Anamnese über die Symptomatik und die Vorgeschichte des Vorhofflimmerns erhoben. Diese wurde durch einen ausführlichen Fragebogen (im Anhang) vervollständigt. Dabei wurde besonders auf alle vorangegangenen medikamentösen antiarrhythmischen Therapieversuche und durchgeführte elektrische Kardioversionenen eingegangen. Bei der Erfassung der Krankengeschichte standen die kardialen Vor- bzw. Begleiterkrankungen wie koronare Herzerkrankungen, Kardiomyopathien und Herzklappenvitien im Vordergrund. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Übergewicht, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie (HLP)) wurden ebenfalls dokumentiert. Im Anschluss erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung, inklusive der Erfassung von Größe und Gewicht zur Bestimmung des body mass index (BMI) und der Messung des Pulses und des Blutdruckes.

b) Labor

Routinemäßige erfolgte die Bestimmung verschiedener Blutparameter (kleines Blutbild, Serumelektrolyte, Quick/INR und PTT, Nierenretentionswerte, Leberwerte, Blutzucker und C-reaktives Protein sowie TSH basal).

c) EKG

Am Aufnahmetag wurde ein 12-Kanal-EKG zur Erfassung des Rhythmus, Lagetyps sowie der Erregungsleitungszeiten und möglicher Erregungsrückbildungsstörungen abgeleitet.

d) Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Zur Beurteilung der Größe der Herzhöhlen, der linksventrikulären Pumpfunktion sowie eventueller Klappenvitien und eines persistierenden Foramen ovale wurde ein transthorakales Echokardiogramm durchgeführt.

e) Allgemeine Vorbereitungen

Eine bestehende orale Antikoagulation wurde bereits ambulant pausiert und durch Gabe von niedermolekularem Heparin ersetzt. Diese s.c.-Heparinisierung wurde am Tag vor der geplanten Ablation stationär fortgesetzt und nur am Morgen der Ablation nicht appliziert. Zwölf Stunden vor dem Eingriff mussten die Patienten nüchtern bleiben.

Pulmonalvenenablation

a) Transfemoraler Zugang

Nach den allgemeinen Vorbereitungen erfolgte bei allen Patienten unter Lokalanästhesie das Einbringen der Schleusen für den transfemoralen Zugang. Hierzu wurden in Seldinger-Technik in die rechte Leiste eine 12F-Schleuse zur Aufnahme der steuerbaren transseptalen Schleuse für den Ablationskatheter(NAVISTAR Thermocoolw, Biosense–Webster or CoolPathw, IBI/St Jude Medical), eine 8F fixe transseptale Schleuse für den Ringkatheter (Lasso®, Biosense–Webster, Diamond Bar, CA, USA or Inquiry Optima®, IBI/St Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und links eine 6F- und eine 4-F-Schleuse für den CS- und den RV-Katheter gesetzt. In der linken Leiste wurde zudem ein 4F arterieller Zugang zur invasiven Blutdruckmessung platziert. Anschließend wurden die Schleusen gespült und ein Heparin-Bolus von 2500 IE i.v. gegeben. Ggf. erfolgte jetzt eine leichte Sedierung mit Diazepam i.v.

b) Transseptale Punktion

Nacheinander erfolgten unter Durchleuchtungskontrolle im Bereich der Fossa ovalis zwei transseptale Punktionen, zunächst mit der steuerbaren, dann mit der fixen Schleuse. Nach Extraktion von Nadel und Dilatator wurden Ablationskatheter und Ringkatheter in den linken Vorhof eingebracht und die Schleusen in der Folge zur Vermeidung einer Thrombenbildung im linken Vorhof kontinuierlich mit heparinisierter NaCl-Lösung über einen Perfusor gespült.

c) Antikoagulation während der Intervention

Nach der transseptalen Punktion erfolgte eine i.v.-Gabe von 5.000 IE Heparin als Bolus. Anschließend erfolgte eine kontinuierliche Heparingabe von initial 1000 IE/Stunde. Wenige Minuten darauf wurde eine ACT-Bestimmung (activated clotting time) durchgeführt und halbstündlich wiederholt. Der Zielbereich der ACT für die weitere Intervention war 250-350s. Abhängig von der ACT wurde die kontinuierliche Heparingabe adaptiert.

d) Sedierung während der Intervention

Die Sedierung während der Pulmonalvenenablation erfolgte – sofern keine Kontraindikationen hierfür bestanden - mittels Propofol-Perfusor mit 100 – 300 mg/h. Ziel war eine flache Sedierung mit erhaltener Spontanatmung. Sauerstoffsättigung und invasiver Blutdruck wurde kontinuierlich überwacht. Ggf. wurde zum Offenhalten der oberen Atemwege ein Guedel-Tubus eingebracht. Zur Analgesie während der RF-Ablation erfolgte die titrierte Gabe von Piritramid intravenös.

e) Angiographie der Pulmonalvenen

Vor der Ablation wurde eine komplette Angiographie des linken Vorhofs nach Adenosingabe (bessere Kontrastmittelfüllung durch kurzfristigen AV-Block) durchgeführt und aufgezeichnet. Die Darstellung erfolgte in der LAO 60° und RAO 30° Projektion. Hierdurch wurde eine erste übersichtliche Darstellung der Pulmonalvenenanatomie erreicht.

f) Platzierung der Mapping- und Ablationskatheter

Über die linke 6F-Schleuse wurde ein nichtsteuerbarer 4-poliger 6F-Katherter im Apex des rechten Ventrikels platziert. Im Falle von relevanten Bradykardien erfolgte hiermit eine rechtsventrikuläre Stimulation. Die linke 7F-Schleuse diente als Zugang für den CS-Katheter. Hierzu wurde ein multipolarer (10 polig), steuerbarer 6F-Katheter im lateralen Koronarsinus positioniert. Dieser diente zur anatomischen Orientierung während der Röntgendurchleuchtung und der Kontrolle (durch Stimulation) der Isolation der linksseitigen Pulmonalvenen. Durch die zirkuläre Anordnung der Elektroden des Ringkatheters (über die fixe transseptale Schleuse in den linken Vorhof eingebracht) konnte die elektrische Aktivität innerhalb der Pulmonalvenen dargestellt werden. Der über die steuerbare transseptale Schleuse in den linken Vorhof eingebrachte Ablationskatheter diente zunächst der Erstellung der 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen im elektro-anatomischen Mapping System. Später erfolgte über ihn die Abgabe der RF-Energie.

g) Erstellung der 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen:

Zum Erstellen des elektoanatomischen Maps des linken Vorhofs und der proximalen Pulmonalvenen (wie in Abbildung 6 dargestellt), sowie zur Orientierung des Katheters und zur Lokalisation der zu induzierenden Läsionen wurde bei allen Interventionen entweder das Carto (EAMS; CARTO ®, Biosense–Webster) oder das Navx (Ensite NavX®, St Jude Medical) System verwendet. Die elektrische Aktivität der Pulmonalvenen wurde mit Hilfe des Ringkatheters, die Vorhofgeometrie anhand des Ablationskatheters gestgestellt.

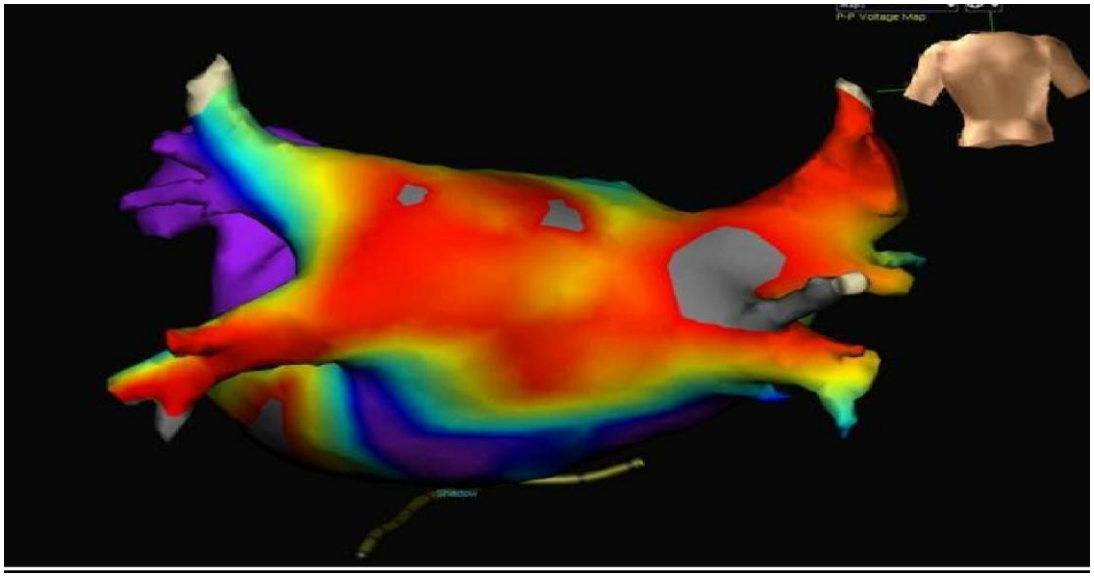


Abbildung 6: Elektrophysiologisches Mapping des linken Vorhofs. Dargestellt ist ein Modell des linken Vorhofs in der postero-lateralen Ansicht, wie es nach CT-Bildintegration in einem elektro-anatomischen Mapping-System (NavX®) entsteht. Farblich dargestellt sind die Signalamplituden im Vorhof (in mV) während Sinusrhythmus. In rot/gelb demarkieren sich Areale mit verminderter Amplitude (Narben, Fibrosen), wohingegen sich hohe „gesunde" Potentiale lila/blau abzeichnen.

h) Ablationsprozedur, Endpunkte der Ablation

Nach Erstellung des elektroanatomischen Maps des linken Vorhofs wurden mit dem Ablationskatheter durch Radiofrequenzstrom zirkuläre und kontinuierliche lineare Läsionen im Pulmonalvenenantrum appliziert. Dabei wurde auf ca. 1-2 cm Abstand zu den Pulmonalvenenostien geachtet. Jeweils die beiden Pulmonalvenen einer Seite wurden in eine solche zirluläre Läsion eingeschlossen. Die Abgabe der Radiofrequenzenergie erfolgte leistungsgesteuert (max. 30 W Energieabgabe, max. Kathetertemperatur 42°C). Endpunkt der RF-Abgabe war eine Reduktion der lokalen Elektrogramme um mindestens 80%, bzw. auf kleiner als 0,1 mV. Außerdem sollte das lokale Gewebe mit dem Ablationskatheter trotz maximal einstellbarem Output nicht mehr stimulierbar sein. Endpunkt der zirkulären Läsionen war die vollständige Isolation der ipsilateralen Pulmonalvenen. Der elektrische Ein- und Ausgangsblock wurde mit Hilfe des Ringkatheters verifiziert, sowohl unmittelbar nach Fertigstellung der zirkulären Läsionen als auch nach einer Wartezeit von 20 Minuten. Im Falle einer Leitungserholung in die Pulmonalvenen erfolgten weitere Energieabgaben.

i) Elektrische Kardioversion

Bestand zu Beginn der Intervention Vorhofflimmern oder entwickelte sich dieses während der Maßnahme ohne spontan zu terminieren, so wurde eine interne elektrische Kardioversion durchgeführt.

j) Zusätzliche Ablationsprozeduren

Trat während der Intervention stabiles atypischen linkssatriales Vorhofflattern auf, wurde dieses überstimuliert oder kardiovertiert. Entwickelte sich typisches rechtsatriales Vorhofflattern, folgte am Ende der Maßnahme eine rechtsatriale Ablation des cavo-trikuspidalen Isthmus.

Postinterventionelles Management

Die Ablation endete mit dem Ziehen der Schleusen, einer Leistenkompression und dem Anlegen eines Druckverbandes. Vor der Schleusenentfernung wurde eine ACT von <200 sec angestrebt und ggf. Protamin intravenös verabreicht. Bei allen Patienten wurde der Herzrhythmus und der Blutdruck 24h lang am Monitor überwacht. Insgesamt blieben die Patienten meist 2 Tage nach der Ablation in stationärer Obhut. Am Tag nach der Radiofrequenzablation erfolgten eine Leistenkontrolle, ein 12-Kanal-EKG und ein transthorakales Echokardiogramm zum Ausschluss eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses.

a) Antikoagulation

5 Stunden nach Ziehen der Schleusen bis zum ersten postinterventionellen Tag wurde eine reduziert-therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (Hälfte der gewichtsadaptierten Dosis) oder über einen Heparin-Perfusor (Zielbereich der aPTT zunächst 50-60s) eingeleitet. Ab dem zweiten postinterventionellen Tag erfolgte für 3-6 Monate eine orale Antikoagulation (ggf. überlappend mit niedermolekularem Heparin). Die langfristige Antikoagulation richtete sich in der Folge dem individuellen thrombembolischen Risiko (gemäß $CHADS_2$-Score).

b) Antiarrhythmika

Wurden vor der Pulmonalvenenablation Antiarrhythmika eingenommen, so wurden diese zumeist für einen Zeitraum von 3 Monaten zur Rhythmusstabilisierung während der dynamischen Phase des Re-Remodelings weiter verordnet und – je nach Ergebnis (Rezidivfreiheit oder nicht) – nach dem ersten geplanten Follow-Up wieder abgesetzt.

c) Follow-Up

Die ambulante Weiterbetreuung und Nachbeobachtung erfolgte – wenn möglich - über die Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Charité Campus Virchow-Klinikum. Für die vorliegende Arbeit wurden die Befunde der Nachuntersuchungen 3, 6, 9 Monate und jährlich nach der Pulmonalvenenablation ausgewertet. Es wurde gezielt nach dem Wiederauftreten von Palpitationen oder Arrhythmien, Dauer und Häufigkeit dieser Episoden insbesondere im Vergleich zur Situation vor der Ablation gefragt. Weiterhin wurde die aktuelle Medikamenteneinnahme erhoben und ein 12-Kanal-EKG sowie ein 7-Tage-EKG abgeleitet. Erschienen Patienten längere Zeit nicht zu diesen Terminen, wurden telefonisch aktuelle Beschwerden, aktuelle Medikationen sowie ambulante Weiterbetreuung bei einem niedergelassenen Kardiologen erfragt, sowie die Ergebnisse durchgeführter EKGS und LZ-EKGs schriftlich angefordert.

d) Reablation

Vorhofflimmerrezidive sind in den ersten Monaten nach Ablation häufig, stellen jedoch keine Indikation zur sofortigen Reablation dar, da bei etwa 60% der Patienten mit Frührezidiv mit keinen weiteren Vorhofflimmerepisoden zu rechnen ist [103]. In dieser Phase erfolgt der langsame und dynamische Prozess der Narbenbildung (der RF-Läsionen) sowie des Re-Remodelings (Umwandlung der elektrischen und strukturellen Remodelingprozesse – sofern noch möglich) des linken Vorhofs. Somit war eine definitive Beurteilung des Erfolges der Ablation erst nach diesem Intervall sinnvoll [104-106]. In der aktuellen Untersuchung wurde somit keine Reablation in den ersten 3 Monaten nach dem Ersteingriff durchgeführt. Das Vorgehen bei der Reintervention entsprach dem Ablauf der Erstintervention.

4.3 Datenerhebung und Auswertung

Anamnese und Befunde

Die Anamnese der Patienten vor Ablation und in den Nachsorgeuntersuchungen gingen aus den Arztbriefen oder den Unterlagen der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Charité Campus Virchow-Klinikum hervor und wurden durch einen ausführlichen Fragebogen für jeden Patienten vervollständigt (im Anhang beigefügt). Die benötigten Ergebnisse der technischen Untersuchungen und bildgebender Verfahren waren in Form entsprechender Befunddokumentationen niedergelegt. Diese konnten dem elektronischen Kliniknetz oder den Patientenakten entnommen werden.

Auswertung

Erfolg war als subjektive und objektive Vorhofflimmer- und Vorhofflatterfreiheit (Vorhofflimmern >30s) nach einer, 2 oder 3 Interventionen unabhängig von Fortsetzung oder Beendigung der antiarrhythmischen Medikation definiert.

Statistische Verfahren

Die Erfassung aller Werte erfolgte manuell, anonymisiert und kodiert in Tabellenform mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS 18). Mit diesem wurde auch die Auswertung durchgeführt.

Einerseits erfolgt die Auswertung für das Patientenkollektiv in der Gesamtheit, andererseits wurden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (P-VHF) und persistierendem/ chronischen Vorhofflimmern (C-VHF) separat betrachtet. Anschließend wurden diese Gruppen miteinander verglichen. Unterschiede wurden mittels $\times^2$-Test für diskontinuierliche Variablen, T-Test für normalverteilte Variablen und Mann-Whitney U Test für nicht normalverteilte Variablen errechnet.

Anfangs stand eine detaillierte deskriptive Kennzeichnung des Patientenkollektives im Vordergrund. Weiterhin wurden die Ablationsprozedur an sich, deren Endpunkte und Komplikationen, das postinterventionelle Management und die Erfolgsraten analysiert. Hierbei wurden Häufigkeiten, Mittelwerte sowie Standardabweichungen für die

einzelnen Punkte berechnet. Im gegeben Fall erfolgte die Ordnung nach der Häufigkeit des Auftretens in Ranglistenform wie beispielsweise für die Symptome unter Vorhofflimmern vor der Erstintervention. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in tabellarischer Form sowie mit Hilfe geeigneter Diagramme. Eine einfache Überlebensanalyse wurde anhand der Kaplan-Meyer Methode, eine komparative Untersuchung anhand des Log-Rank Tests, durchgeführt. Zuletzt erfolgte anhand einer binären logistischen Regressionsanalyse die Suche nach Prädiktoren. Hierbei wurde anhand des Tests nach Nagelkerkes die sinnvollste Methode ausgewählt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle angewandten statistischen Tests, bei einem zweiseitigen P-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant festgesetzt. Ein Trend lang bei einem zweiseitigen P-Wert von < 0.1 vor.

5. Ergebnisbeschreibung

5.1. Patientenkollektiv

Untersucht wurde ein Kollektiv von 233 Patienten im Alter zwischen 31 und 81 Jahren, die sich zur Behandlung von Vorhofflimmern im Zeitraum zwischen dem 01.01.2006 und 01.02.10 einer Radiofrequenzablation unterzogen hatten. Das untersuchte Kollektiv besteht zu 69% aus Männern. Das durchschnittliche Alter liegt bei 60 ± 10 Jahren und der durchschnittliche BMI bei 28 ± 4. Tabelle 3 führt die wesentlichen Merkmale der untersuchten Patienten sind im Detail auf.

	Alle Patienten n =233	**P-VHF n = 168**	**C-VHF n = 65**	**P-Wert**
Alter [Jahre]	60,0 ± 9,8	59,7 ± 10,1	62,1 ± 8,9	0,108
Männlich	156 (67%)	113 (67,3%)	43 (66,2%)	0,872
Hypertension	153 (65,7%)	105 (62,5%)	48 (73,8%)	0,102
HLP	106 (45,5%)	76 (45,2%)	30 (46,2%)	0,900
Diabetes	20 (8,6%)	13 (7,7%)	7 (10,8%)	0,459
BMI [kg/m²]	27,9 ± 4,2	27,8 ± 4,2	28,1 ± 4,2	0,853
SHD	121 (51,9%)	83 (49,4%)	38 (58,5%)	0,215
- KHK	43 (19,1%)	34 (21,1%)	9 (14,1%)	0,225
- LVH [mm]	107 (45,9%)	74 (44%)	33 (50,8%)	0,356
- Vitium	32 (13,7%)	15 (18,9%)	17 (26,2%)	0,001
Kardiomyopathie	11 (4,7%)	8 (4,8%)	3 (4,6%)	1,000

Tabelle 3 : Klinische Parameter des Patientenkollektivs .

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Die behandlungspflichtige arterielle Hypertonie stellt mit 66% die häufigste vorkommende kardiovaskuläre Vorerkrankung dar. Die klinischen Paramenter sind zwischen den Gruppen gleich verteilt.

Transthorakale Echobefunde

Das Kollektiv der Patienten hat mit durchschnittlich 53,7% eine allenfalls leichtgradig eingeschränkte LVEF und mit 43mm einen durchschnittlich gering dilatierten linken Vorhof. Beides ist bei den Patienten mit persistierendem VHF signifikant ausgeprägter. Diese besitzen zudem signifikant häufiger ein Klappenvitiums zweiten Grades, oder größer (26% vs.19%, p=0,01). Aus Tabelle 4 können die echokardiographischen Parameter des untersuchten Kollektivs im Detail entnommen werden.

	Alle Patienten n = 233	**P-VHF n = 168**	**C-VHF n = 65**	**P-Wert**
LA [mm]	43,1 ± 5,3	42,0 ± 5,1	45,7 ± 4,8	< 0,001
LVH	107 (45,9%)	74 (44%)	33 (50,8%)	0,356
LVEF [%]	53,7 ± 3,7	54,2 ± 3,7	52,3 ± 7,3	0,041
Vitium > II	32 (13,7%)	15 (18,9%)	17 (26,2%)	0,001
VHF Dauer [Monate]	69,8 ± 77,0	66,3 ± 71,4	79,2 ± 90,4	0,381
Präinterventionelle AAD	1,6 ± 1,6	1,6 ±1,6	1,4 ± 1,42	0,549

Tabelle 4 : Echokardiographische Befunde und Vorhofflimmeranamnese.

Vorhofflimmeranamnese

Im Mittel bestand seit 70 ± 77 Monaten Vorhofflimmern. Die Dauer war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei 49,5% der Patienten wurde bereits mindestens eine elektrische Kardioversion durchgeführt.

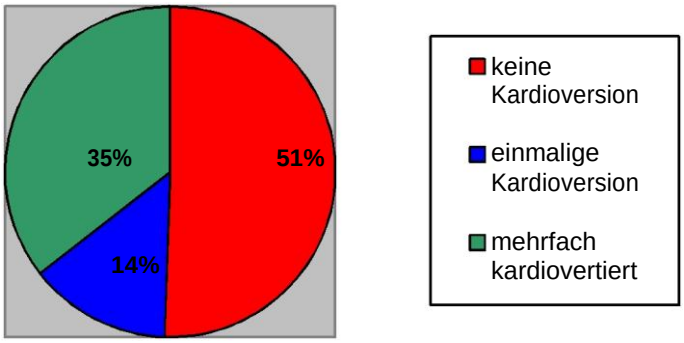


Abbildung 7: vorangegangene Kardioversionen

76,6% der Patienten haben vor der Ablation mindestens ein antiarrhythmisches Medikament erhalten. Als medikamentöse antiarrhythmische Therapie war bei 70,7% der Patienten Flecainid und bei 26,4% der Patienten Amiodaron eingesetzt worden. Des Weiteren wurden verschiedene Präparate von ß-Blockern, Digitalis und Calciumantagonisten zur Frequenzkontrolle angewandt

76,5% der Patienten klagten bei Auftreten von Vorhofflimmern über Palpitationen, 60,6% der Patienten beschrieben Leistungsabfall und 60,2% Atemnot. Weniger oft wurden Schwindel, Brustschmerzen und Angst als Symptome des Vorhofflimmerns genannt. Signifikant mehr Patienten mit paroxysmalem VHF gaben an Palpitationen zu verspüren. Auch Schwindel wurde im Trend häufiger von Patienten mit paroxysmalem als mit persistierendem VHF verspürt.

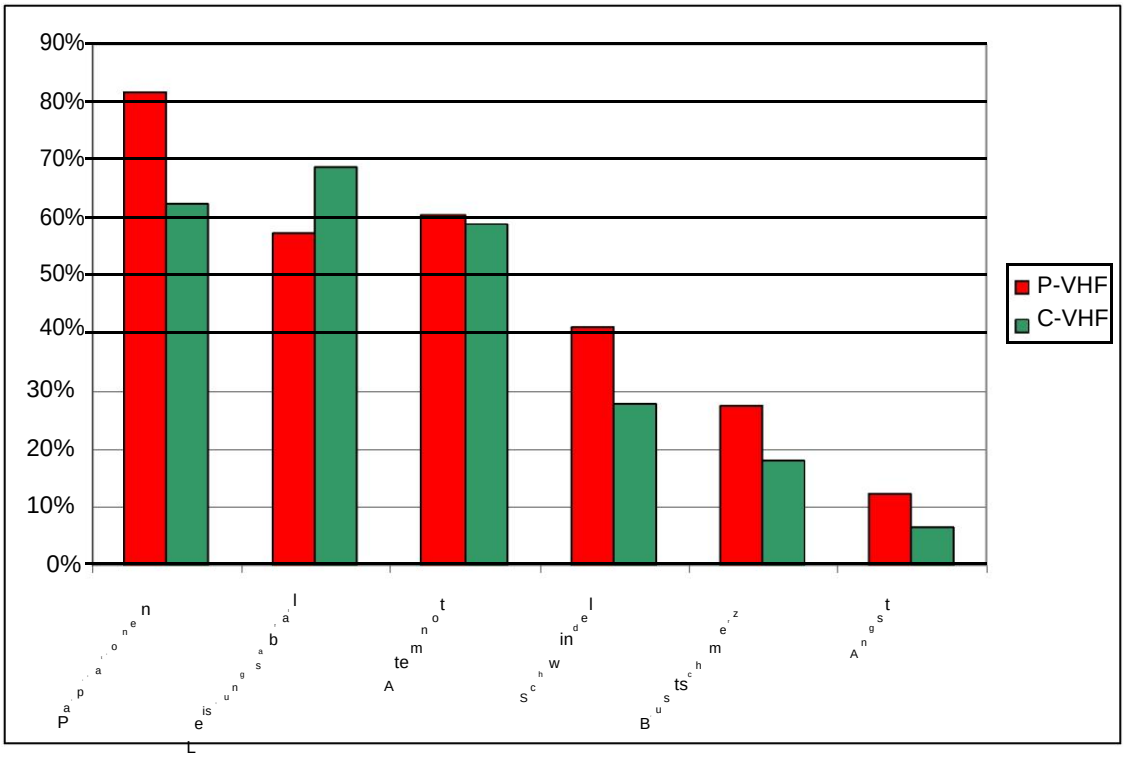


Abbildung 8: Symptome unter Vorhofflimmern

	Alle Patienten	P-VHF	C-VHF	P-Wert
Palpitationen	76,5% (169/221)	81,9% (131/160)	62,3% (38/61)	0,004
Leistungsabfall	60,6% (134/221)	57,5% (92/160)	68,9% (42/61)	0,128
Atemnot	60,2% (133/221)	60,6% (97/160)	59,0% (36/61)	0,878
Schwindel	37,6% (83/221)	41,3% (66/160)	27,9% (17/61)	0,087
Brustschmerz	24,9% (55/221)	27,5% (44/160)	18,0% (11/61)	0,166
Angst	10,9% (24/221)	12,5% (20/160)	6,6% (4/61)	0,273

Tabelle 5: Symptome unter Vorhofflimmern.

5.2. Ablationsprozedur

Zur Therapie des paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmerns wurde bei 233 Patienten eine zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation durchgeführt.

Zusätzliche Ablationen

Bei 14,9% Patienten mit paroxysmalem bzw. 15,4% der Patienten mit persistierendem VHF war entweder im Vorfeld oder während der Pulmonalvenenablation typisches rechtsatriales Vorhofflattern dokumentiert worden (p=0,876). In diesen Fällen wurde am Ende der Maßnahme ergänzend eine Ablation des rechtsatrialen cavo-trikuspidalen Isthmus durchgeführt.

Kardioversion

Vor Beginn der Intervention lag bei 41,4% der Patienten Vorhofflimmern vor. Dies war bei Patienten mit persistierendem VHF signifikant häufiger als bei Patienten mit paroxysmalem VHF (P-VHF: 24,5%, C- VHF: 84,1%; p < 0,001). Bei weiteren Patienten wurde während des Eingriffes Vorhofflimmern mechanisch durch die Kathetermanipulation oder elektrisch durch Stimulationsmanöver ausgelöst. Bei 12 fehlenden Werten wurden 45,2% der Patienten mindestens einmal während der Ablation elektrisch in einen Sinusrhythmus kardiovertiert. Die Patienten mit persistierendem VHF mussten hierbei signifikant häufiger kardiovertiert werden (P-VHF: 32,1%; C-VHF: 79,0%; p < 0,001).

Mapping-, Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit und Ablationsenergie

Die Untersuchungsdauer (Zeit zwischen der transseptalen Punktion und dem Ende der Untersuchung) war bei den Patienten mit persistierendem VHF mit durchschnittlich 251 min zu 235 min länger. Auch die eigentliche Ablationsdauer (also das Setzen der Ablationslinien um die Pulmonalvenen inkl. Wartezeit und ggf. dem Zeitaufwand für das Ziehen der Linien und weitere Energieabgaben) dauerte durchschnittlich bei Patienten mit chronischem VHF länger (44 ± 13 min zu 40 ± 14 min). Beide Ergebnisse zeigen mit p=0,086 und p=0,058 einen Trend an. Das Mapping der Vorhöfe und die Ablation nahmen in der Gruppe der C-VHF Patienten signifikant mehr Zeit in Anspruch als bei den Patienten mit paroxysmalem VHF (P-VHF:153 ± 43 min, C-VHF: 168 ± 54 min; p=0,037). Auch die durchschnittlich benötigte Ablationsenergie war bei Patienten mit

persistierendem VHF signifikant höher als bei Patienten mit paroxysmalem VHF (P-VHF: 7318 ± 24856, C-VHF: 79917 ± 23354, p=0.033). Die durchschnittlich benötigten Durchleuchtungszeiten waren in beiden Gruppen mit 61± 17 min und 63 ± 14 min ähnlich (p= 0,402).

	Alle Patienten	P-VHF	C-VHF	P-Wert
VHF zu Beginn der Untersuchung	41,4% (92/222)	24,5% (39/159)	84,1% (53/63)	< 0,001
Kardioversion während Intervention	42,9% (100/221)	32,9% (41/159)	79% (49/62)	< 0,001
Rechtsatriale Isthmusablation	15% (35/233)	14,9% (25/168)	15,4% (10/65)	0,923
Gesammtdauer der Ablation [min] *	239,1 ± 54,6	235,0 ± 55,7	250,6 ± 61,9	0,086
Mapping - Ende [min] * *	157,4 ± 44,1	153,2 ± 43,1	168,4 ± 54,3	0,037
Ablationsdauer [min]	41,5 ± 14,0	40,4 ± 14,2	44,6 ± 13,4	0,059
Ablationsenergie [Joule]	75044 ± 24578	73184 ± 24856	79917 ± 23354	0,033
Durchleuchtungszeit [min]	61,9 ± 16,6	61,3 ± 16,8	63,5 ± 16,0	0,402

Tabelle 6: Prozedurale Parameter des Patientenkollektivs

* Zeit zwischen der Punktion in den linken Vorhof bis zum Ende der Ablation

** Zeit zwischen Beginn des Mappings der Vorhöfe bis zum Ende der Ablation

.

5.3. Endpunkte und Komplikationen

Der Endpunkt der Ablation war neben dem „Ziehen“ der zirkulären Läsionen die vollständige Isolation der Pulmonalvenen. Die komplette Isolation wurde bei 92,1% (P-VHF: 92,1%, C-VHF: 92,2%; p=0.98) der Patienten erreicht.

Komplikationen traten bei 7,3% (17/233) Patienten auf, wobei dies alle Vorkommnisse beinhaltete, die zu Verlängerung des stationären Aufenthaltes führten. Am häufigsten waren mit 10 Fällen die Leistenkomplikationen in Form eines Hämatoms gefolgt von einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss in 7 Fällen. Andere Komplikationen wie das Auftreten einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) traten nicht auf.

	Alle Patienten	P-VHF	C-VHF	P- Wert
alle PV isoliert	92,1% (211/229)	92,1% (152/165)	92,2% (59/64)	0,987
Komplikationen	7,3% (17/233)	8,9% (15/168)	3,1% (2/65)	0,164

Tabelle 7: Endpunkte und Komplikationsraten.

5.4. Postinterventionelles Managment und Follow-Up

Frührezidive

21% der Patienten hatten ein Frührezidiv. Der prozentuale Anteil dessen war bei der Gruppe der Patienten mit persistierendem VHF mit 39% zu 14% signifikant höher als bei den Patienten mit paroxysmalem VHF (p<0,001). Die durchschnittliche Dauer bis zum Frührezidiv betrug 22 ± 26 Tage. Dies ist innerhalb der beiden Gruppen gleich verteilt.

	Alle Patienten	**P-VHF**	**C-VHF**	P**-Wert**
Frührezidive	20,6% (48/233)	13,7% (32/168)	38,5% (25/65)	< 0,001
Dauer bis Frührezidiv [Tage]	22,3 ± 25,8	21,7 ± 24,8	22,9 ± 27,4	0,919

Tabelle 8: Frührezidive

Reablation

Bei 150 (64,4%) der Patienten war die erste Intervention ein Erfolg. Jedoch hatten Patienten mit persistierendem VHF signifikant häufiger ein Rezidiv als Patienten mit paroxysmalem VHF (70,2% zu 49,2%, p=0,003). Eine Zweitintervention wurde bei insgesamt 24,5% (57/233) der Patienten durchgeführt (P-VHF: 22,6%, C-VHF: 29,2%; p= 0,292). Das Zeitintervall zwischen erster und zweiter Sitzung betrug im Schnitt 37,05 ± 28,05 Wochen. Im Trend ließen sich mehr rückfällige Patienten mit paroxysmalem VHF reabladieren (P-VHF: 76,0%, C-VHF: 57,6%; p= 0,094). Bei 8,2% (19/233) der Patienten trat nach der Erstintervention atypisches Vorhofflattern auf. Dies war zwischen den Gruppen gleich verteilt (P-VHF: 8,3%, C-VHF: 7,7%; p= 0,873).

Die Endpunkte konnten bei 95% der Zweitinterventionen erreicht werden. Die Verteilung innerhalb der Gruppen ist nicht signifikant unterschiedlich. Komplikationen traten bei 6 Patienten auf. Bei 19,3% der Patienten ereignete sich ein Frührezidiv. Der Unterschied zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ist nicht signifikant.

	Alle Patienten	P-VHF	C-VHF	P Wert
alle PV isoliert	94,7% (54/57)	94,7% (36/38)	94,7% (18/19)	1,00
Komplikationen	10,5% (6/57)	15,8% (6/38)	0% (0/19)	0,167
Frührezidiv	19,3% (11/57)	15,8% (6/38)	26,3% (5/19)	0,478

Tabelle 9: Zweitinterventionen.

Bei 10 Patienten wurde eine dritte Ablation durchgeführt. Die Verteilung ist in Abbildung 9 genauer dargestellt

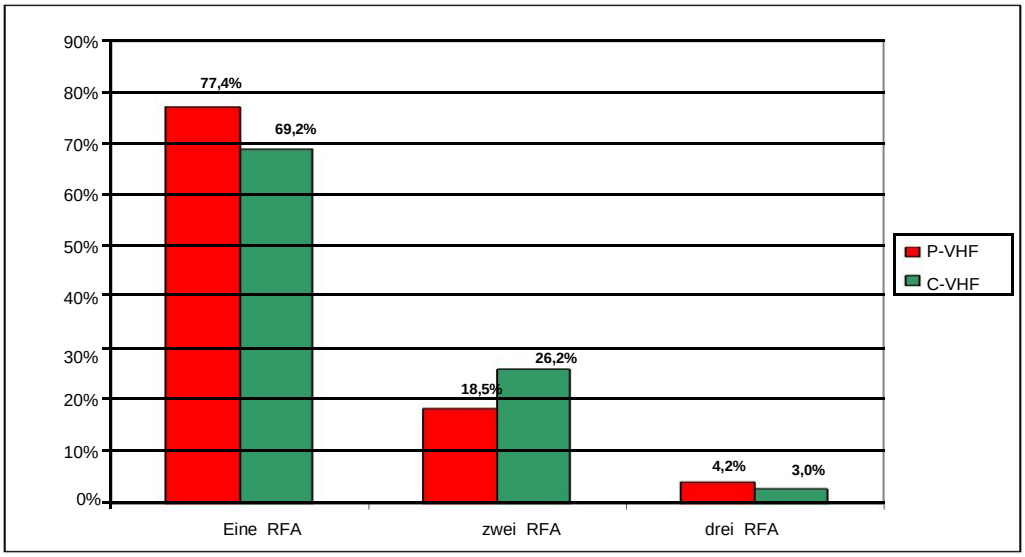


Abbildung 9: Anzahl der Ablationen zwischen den Gruppen.

Erholte Leitfähigkeit der Pulmonalvenen

Bei 92,5% der Patienten, die reabladiert wurden, zeigte sich zwischen dem linkem Vorhof und zumindest einer Pulmonalvene eine Erholung der elektrischen Leitungsfähigkeit. Die Erholung der Leitungsfähigkeit war mit 94% zu 81% häufiger bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern der Grund des Rezidivs. Dies zeigt mit p= 0.077 einen Trend an.

Die Suche nach Prädiktoren für eine bzw. keine Erholung der elektrischen Leitungsfähigkeit ist aufgrund der geringen Anzahl von 4 Patienten in der Gruppe, die ein Rezidiv ohne eine Erholung der Leitungsfähigkeit erlitten hatten, obsolet.

5.5. Gesamterfolgsrate

Das durchschnittliche Follow Up betrug 14,78 ± 9,93 Monate. Die Nachsorgedauer variierte zwischen 3 und 48 Monaten. Bei 57,5% (134/233) der Patienten (P-VHF: 57,1%, C-VHF: 58%) dauerte das Follow UP 1 Jahr oder länger, bei 20% (47/233) Patienten 2 Jahre oder länger (P-VHF: 21%, C-VHF: 17%) und bei 8 Patienten 3 Jahre oder länger.

Unter dem Therapieregime aus Pulmonalvenenablation (evtl. mit mehreren Sitzungen) und, sofern erforderlich, antiarrhythmischer Begleitmedikation konnte bei 81% der Patienten ein anhaltender Sinusrhythmus ohne symptomatische Vorhofflimmerepisoden erreicht werden. Die Erfolgsrate ist bei den Patienten mit paroxysmalem VHF mit 87% gegen 66% größer. Dies ist mit p<0,001 statistisch hochsignifikant. 11,6% der Patienten mit Erfolg erhielten weiterhin eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie. Dies war zwischen den Gruppen gleich verteilt. Tabelle und Abbildung 10 stellen die Erfolgsraten genauer dar.

	Alle Patienten	P-VHF	C-VHF	P Wert
LZ Erfolg (mehrere Intervention)	81,8% (189/233)	86,9% (146/168)	66,2% (43/65)	< 0,001
LZ Erfolg nach 1er Intervention	64,4% (150/233)	70,2% (118/168)	49,2% (32/65)	0,003
Erfolg mit AAD	11,6% (22/189)	10,3% (15/145)	16,3% (7/43)	0,288

Tabelle 10: Erfolge nach einer bzw. mehreren Ablationen.

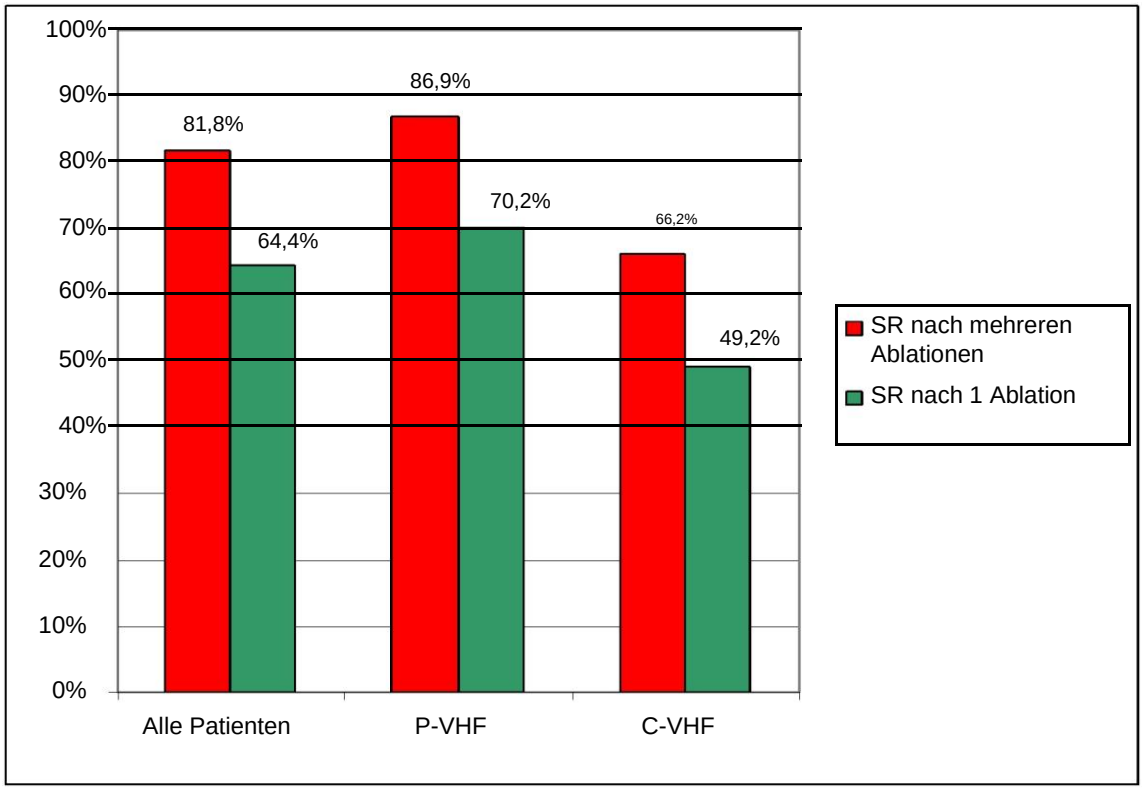
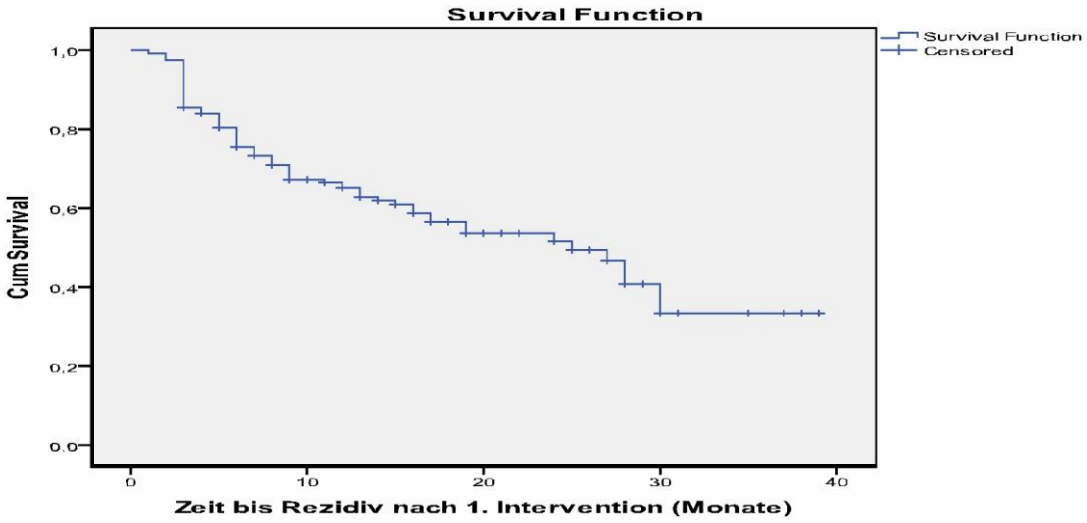


Abbildung 12: erhaltener Sinusrhythmus nach einer bzw. mehreren Interventionen im Vergleich zwischen den Patienten der mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.

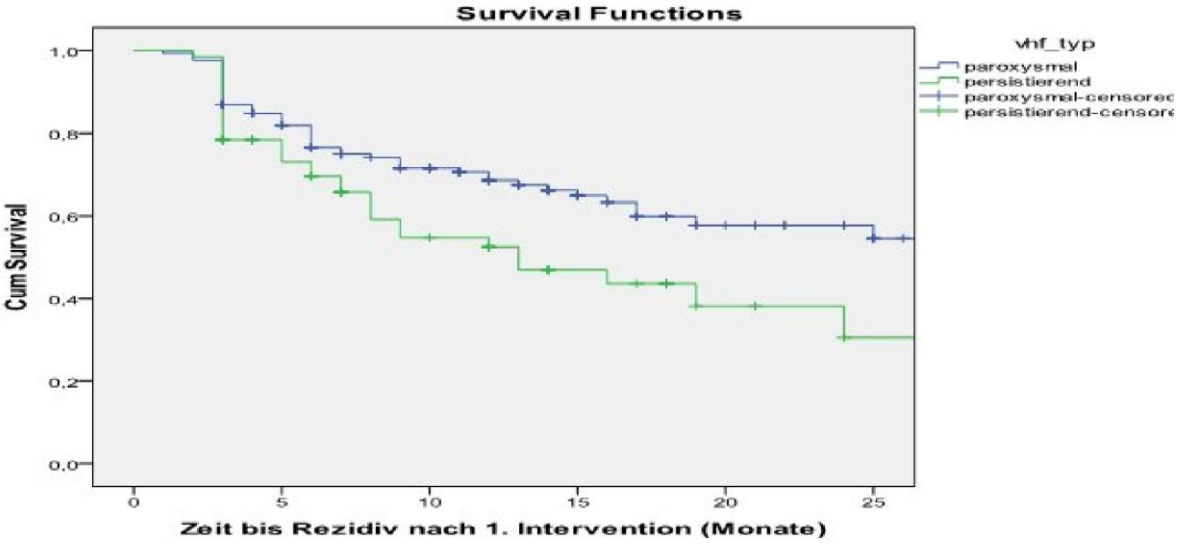
Die Kaplan Meyer Analyse in Abbildung 11 stellt den Erfolg der ersten Intervention dar. Abbildung 12 zeigt eine vergleichende Überlebensanalyse zwischen P-VHF und C-VHF Patienten nach der ersten Intervention. 64,4% Patienten waren nach der ersten Ablation frei von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF war die Erstintervention signifikant häufiger ein Erfolg als bei Patienten mit persistierendem VHF (70,2% zu 49,2%; p= 0,03). Abbildung 11 und 12 zeigen weiterhin, dass die Kurven im Langzeitverlauf stetig abfallen und keine Plateauphase erreichen.



Patientenanzahl:

233	106	32	10	0

Abbildung 11: Kaplan-Meyer Überlebensanalyse des Erfolges der ersten Radiofrequenzablation bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern



p=0,002

Patientenanzahl:

P-VHF	168	113	79	46	24	17
C-VHF	65	43	24	14	6	3

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse des Erfolges der ersten Radiofrequenzablation im Vergleich zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem V

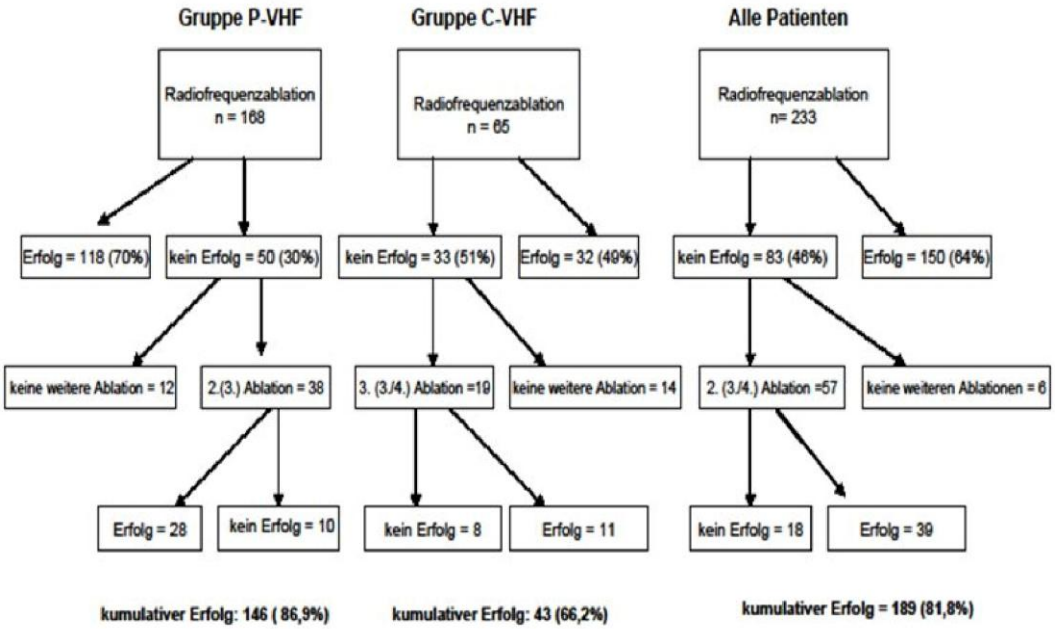


Abbildung 13 : Zusammenfassung der Erfolgsraten.

5.6. Prädiktoren

Anhand der binären logistischen Regressionsanalyse wurde nach Prädiktoren für Vorhoflimmerrezidive gesucht. Getestet wurden jegliche Faktoren, die mit dem Auftreten von VHF assoziiert sind, oder von diesem beeinflusst werden [14, 40, 52, 107]. Es kann kein signifikanter Prädiktor für den kumulativen Misserfolg nach (ein oder mehreren) Vorhofflimmerablation gefunden werden.

	P-Wert	Odds ratio
Männl. Geschlecht	0,713	1,18
BMI	0,621	1,02
COPD	0,349	2,07
Hypertonie	0,124	2,18
HLP	0,895	0,947
Diabetes	0,959	0,962
KHK	0,457	0,61
SHD	0,451	1,40
Klappenvitium>II	0,899	1,08
LA (mm)	0,379	1,04
LHV	0,170	0,50
LVEF (%)	0,559	1,24
VHF Dauer	0,167	1,00

Nagelkerke R^2: 0,093

Tabelle 11 : Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv nach auch mehreren Interventionen

Weiterhin wurde eine separate Berechnung für mögliche Einflussfaktoren auf den Erfolg der ersten Ablation durchgeführt. Hierbei stellen das Bestehen eines Klappenvitiums größer als 2 und das Auftreten eines Frührezidivs signifikante Prädiktoren für Vorhofflimmerrezidive dar (p= 0,046, OR= 3,08; p< 0,001, OR=5,508).

	P-Wert	Odds Ratio
Männl. Geschlecht	0,931	1,03
BMI	0,978	1,00
COPD	0,164	2,91
Hypertonie	0,996	0,99
HLP	0,467	1,30
Diabetes	0,373	1,83
KHK	0,156	0,43
SHD	0,262	0,57
Klappenvitium>II	0,046	3,08
LA (mm)	0,998	1,00
LHV	0,578	0,781
LVEF (%)	0,362	1,03
VHF Dauer	0,520	1,00
Frührezidiv	0,000	4,508

Nagelkerke R^2: 0,201

Tabelle 12: : Prädiktoren für den Erfolg der ersten Intervention.

Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist das Bestehen einer arteriellen Hypertonie einen signifikanten Prädiktor für den Misserfolg der CPVI (p-Wert: 0,014, OR: 7,13).

	P-Wert	Odds Ratio
Männl. Geschlecht	0,651	1,377
BMI	0,391	1,058
COPD	0,999	0,000
Hypertonie	0,014	7,130
HLP	0,541	0,687
Diabetes	0,999	0,000
KHK	0,993	1,008
SHD	0,459	1,836
Klappenvitium>II	0,801	1,324
LA (mm)	0,800	1,017
LHV	0,520	1,354
LVEF (%)	0,512	1,328
VHF Dauer	0,200	1,005

Nagelkerke R^2: 0,264

Tabelle 13: : Prädiktoren für den Langzeiterfolges bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Die Analyse der Prädiktoren für den Erfolg der CPVI bei persistierendem Vorhofflimmern ergibt kein signifikantes Ergebnis, zeigt jedoch einen Trend für das Bestehen einer COPD als Prädiktor an (p=0,064; OR=69,6)

	P-Wert	Odds Ratio
Männl. Geschlecht	0,940	1,06
BMI	0,978	0,99
COPD	0,064	69,6
Hypertonie	0,694	0,63
HLP	0,812	0,82
Diabetes	0,116	8,01
KHK	0,418	0,28
SHD	0,327	2,81
Klappenvitium>II	0,848	0,82
LA (mm)	0,894	1,03
LHV	0,677	0,68
LVEF (%)	0,158	1,09
VHF Dauer	0,334	1,00

Nagelkerke R^2: 0,250

Tabelle 15: : Prädiktoren für den Langzeiterfolges bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

6. Diskussion

6.1. Präklinische Auswertung

Der Vergleich der klinischen Charakteristika beider Gruppen vor Ablation zeigt, dass relevante Faktoren wie das Geschlecht, das Alter, der BMI und das Bestehen einer HLP zwischen den Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern gleich verteilt sind. Somit können die beiden Kollektive miteinander verglichen werden. Im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem VHF bestehen bei signifikant mehr C-VHF Patienten ein relevantes Klappenvitium und ein durchschnittlich größerer linker Vorhof. Ein dilatierter linker Vorhof ist Ausdruck eines strukturell alterierten Herzens. Ein relevantes Klappenvitium kann dessen Entstehung begünstigen. Ein strukturell geschädigtes Herz wiederum prädisponiert zu dem Übergang von paroxysmalem in persistierendem VHF [52, 53, 108]. Somit ist die ungleiche Verteilung nicht überraschend. Es wäre weiterhin plausibel gewesen, dass Patienten mit persistierendem VHF signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie, eine SHD und eine LVH aufweisen, als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Die klinische Symptomatik bei Auftreten von Vorhofflimmern erwies sich als ausgesprochen variabel. Am häufigsten klagten Patienten über Palpitationen, Leistungsabfall und Atemnot. Schwindel, Brustschmerzen und Angst wurden seltener genannt. Diese Beschreibung findet sich auch in anderen Untersuchungen zu dem Thema wieder [2]. Signifikant mehr Patienten mit paroxysmalem VHF spürten Palpitationen. Weiterhin wäre zu erwarten gewesen, dass auch Symptomqualitäten wie Schwindel, Brustschmerzen und Angst verstärkt von Patienten mit paroxysmalem VHF wahrgenommen werden und dass Patienten mit persistierendem VHF sich eher durch Kurzatmigkeit und Leistungsinsuffizient eingeschränkt fühlten. Dieses Phänomen ist in der Literatur bereits so beschrieben [2]. Möglicherweise gewöhnen sich Patienten mit persistierendem VHF an die Symptome und nehmen diese dadurch anders wahr. Der bedrohliche Charakter (Palpitationen, Brustschmerzen, Angst) tritt in den Hintergrund und die Alltagseinschränkung durch Kurzatmigkeit und einem allgemeinen Leistungsabfall gewinnen an Bedeutung.

6.2. Erfolg der CPVI

Mehr Patienten mit persistierendem VHF erlitten ein Frührezidiv und auch ihre Erstintervention ist signifikant seltener ein Erfolg. Weiterhin stellt sich die Langzeiterfolgsrate der Patienten mit paroxysmalem VHF signifikant besser dar. Es besteht weder bei den Erst- noch bei den Reinterventionen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Erreichen der Endpunkte (die Applikation der zirkulären Läsionen und die vollständigen Isolation der Pulmonalvenen). Somit können die besseren Ergebnisse der P-VHF Gruppe nicht hierdurch erklärt werden. Die Überlegenheit der Ablation bei paroxysmalem VHF entspricht der aktuellen Datenlage [66, 80, 109]. Allein die Studie von Bertaglia et al. konnte dieses Phänomen nicht reproduzieren [110].

Das bessere Abschneiden der Patienten mit paroxysmalem VHF kann sich folgendermaßen erklären lassen:
Möglicherweise stellt sich das Setzen von transmuralen Läsionen in einem, durch seine längere Vorhofflimmeranamnese vermehrt dilatiertem, hypertrophiertem und strukturell verändertem Vorhof aufwendiger dar. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass Patienten mit persistierendem VHF häufiger einen solchen Vorhof besitzen, als Patienten mit paroxysmalem VHF [52]. Dies spiegelt sich auch in dem Kollektiv der aktuellen Untersuchung wieder. Die andauernde Isolierung der Pulmonalvenen wäre bei Patienten mit persistierendem VHF somit schwieriger, da häufiger eine Erholung der elektrischen Leitungsfähigkeit stattfinden würde. Andererseits spielt möglicherweise das Substrat des linken Vorhofs in der Aufrechterhaltung des VHF bei Patienten mit persistierendem VHF eine entscheidende Rolle. Hiernach wäre bei einem Anteil von Patienten mit chronischem VHF neben der Pulmonalvenenisolation eine Substratmodifikation für den Erhalt des SR notwendig.

Somit stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit persistierendem VHF eine erweiterte CPVI angewandt werden sollte. Mehrere klinischer Studien haben sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt. Bisher sind die Ergebnisse nicht eindeutig: Unter anderem befassten sich Willems et al. mit dem Erflog der erweiterten CPVI bei Patienten mit persistierendem VHF. Signifikant mehr Patienten mit alleiniger CPVI

erlitten ein Frührezidiv (44% zu 77%, p=0,002) und wiesen im Verlauf mehr Rückfälle auf. Die Frührezidivrate der Patienten mit persistierendem VHF der aktuellen Untersuchung war mit 38,5% jedoch geringer, als die Frührezidivrate der Arbeitsgruppe um Willems. Gaita et al. bestätigten in einer Langzeituntersuchung die Überlegenheit der CPVI mit Substratmodifikation in Form von Linien bei Patienten mit persistierendem VHF [109]. Weiterhin fanden Elayi et al. ein signifikant besseres Abschneiden der Gruppe, bei denen zusätzlich zu einer antralen CPVI CFAEs abladiert wurden [77]. Jedoch ist dieses Ergebnis nicht allgemein reproduzierbar. Oral et al. verglichen die CPVI mit und ohne CFAE- Ablation. Die Gruppe konnte keine Überlegenheit der Patienten mit Substratmodifikation nachweisen. Bis zu 2h Ablation von CFAE schien keinen verbessernden Effekt auf die Erhaltung des Sinusrhythmus zu haben [100]. Dies verdeutlicht, dass zum heutigen Zeitpunkt kein Konsens in Bezug auf diese Thematik besteht.

Wurde bei Patienten eine Reablationen durchgeführt, wurde die Isolation der Pulmonalvenen geprüft. Hierbei stellte sich heraus, dass sich bei 92% der Patienten die Leitungsfähigkeit mindestens einer Pulmonalvene erholt hatte. Ouyang und seine Arbeitgruppe fanden in ihrer Untersuchung über erholte Erregungsleitung in den Pulmonalvenen bei Rezidiven nach CPVI, dass 80% der Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven eine erholte Leitungsfähigkeit der Pulmonalvenen aufwiesen [75]. Dies verdeutlicht, welch hervorstehende Rolle die Pulmonalvenen nicht nur in der Entstehung und der Persistenz, sondern auch bei Rezidiven von VHF spielen. Die Interpretation dieses Aspekts wird in aktuellen Studien häufig durch die Modifikation der Strategien bei Rezidiv-Untersuchungen erschwert [27, 101, 102]. Ein Schwerpunkt der aktuellen Untersuchung lag somit auf der Durchführung einer konsequenten CPVI. Mit 19% zu 6% kann bei prozentual mehr Patienten mit persistierendem VHF das Rezidiv nicht auf eine Erholung der elektrischen Leitungsfähigkeit der Pulmonalvenen zurückgeführt werden. Der Unterschied weist einen Trend auf und stellt einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung des extrapulmonalvenösen Substrates im linken Vorhof bei Patienten mit persistierendem VHF dar. Gaita et al fanden bei der Reintervention ihrer Patienten mit Rezidiv eine erholte Erregungsleitung bei allen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF [109]. Die Ergebnisse von Shah und seiner Arbeitsgruppe waren analog [111]. Dennoch heben auch diese Autoren die Rolle des

extrapulmonalen Substrats bei einem Rezidiv von VHF bei Patienten mit persistierendem VHF hervor.

Im Trend wurden Patienten mit paroxysmalem VHF häufiger als Patienten mit persistierendem VHF bei einem Rezidiv reabladiert. Somit wurden möglicherweise Patienten, die nach einer Reintervention frei von Vorhofflimmern gewesen wären, als Misserfolg gewertet. Dies kann die Erfolgsraten beeinflusst haben. In der Literatur ist beschrieben, dass zirkumferrentielle Läsionen zu einer Affektion des autonomen Ganglienplexus führen können, welche ggf. die elektrische Erregung der Vorhöfe, das Arrhythmiemuster und die Wahrnehmung der Arrhythmie beeinflussen [112]. Dies legt eine Veränderung der Empfindung des Vorhofflimmerns nach Ablation nahe. Sommer und seine Arbeitsgruppe zeigten, dass die Häufigkeit von asymptomatischen Rezidiven nach einer Ablation im Vergleich zu den vor der Ablation erhobenen EKG Daten signifikant zunahm [113]. Aysmptomatische Rezidive stellen keine Indikation zur Reintervention dar. Möglicherweise hatten mehr Patienten mit persistierendem VHF asymptomatische Rezidive, oder fühlten sich durch die veränderte Wahrnehmung der Vorhofflimmerepisoden weniger eingeschränkt und wünschten somit keine Reintervention. Aktuell können keine Studien gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzten. Zum besseren Verständnis sollten sich Arbeitsgruppen weitergehend mit diesem Thema befassen.

6.3. Untersuchungsmodalitäten, Komplikations- und Proarrythmieraten

Untersuchungsmodalitäten

Die Analyse der prozeduralen Parameter ergibt, dass die Dauer des effektiv abgegebenen Radiofrequenzstroms in der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Trend länger ist (40 min vs. 45 min, p=0,059). Signifikante Unterschiede in den Untersuchungsmodalitäten finden sich bei folgenden Vergleichen:

- die Zeitdauer zwischen dem Beginn des Mapping des linken Vorhofs und dem Ende Ablation ist in der C-VHF Gruppe um durchschnittlich 15 Minuten länger
- die applizierte Energie ist in der Gruppe der C-VHF Patienten war signifikant höher.

Insgesamt weist der Vergleich der Untersuchungsmodalitäten der Radiofrequenzablationen auf eine aufwendigere Untersuchung der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hin. In der aktuellen Literatur wird häufig ein stark verändertes Substrat des linken Vorhofs (Hypertrophie, Fibrose) bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmer beschrieben [52]. Unser Kollektiv spiegelt dies wieder. Um transmurale Läsionen in dem beschriebenen Vorhofsubstrat zu erreichen muss möglicherweise mehr Energie appliziert werden, was wiederum mehr Zeit in Anspruch nimmt.

Komplikationen

In der aktuellen Untersuchung liegt die Komplikationsrate mit 7,3% geringfügig höher als in anderen Studien [89, 90]. Sie ist zwischen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nicht signifikant unterschiedlich verteilt und somit unabhängig von der Form des Vorhofflimmerns. Obwohl sich die Untersuchungsmodalitäten und die CPVI bei Patienten mit persistierendem VHF aufwendiger darstellen, treten nicht mehr Komplikationen auf. Zu dem aktuellen Zeitpunkt kann keine Studien gefunden werden, bei denen die Komplikationsraten der alleinigen CPVI bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF verglichen wurde. Meist wurde bei Patienten mit persistierendem VHF eine erweiterte CPVI (meist in Form von Linien oder CFAEs) angewandt. Diese Untersuchungen weisen häufig eine längere Untersuchungsdauer, mehr applizierte Energie und höhere Komplikationsraten, insbesondere die Gefahr einer

Perikardtamponade, auf [83, 91, 92]. Das erhöhte Risiko ist folglich nicht an klinische Parameter des Patienten (wie an die Form des VHF) sondern an den Approach gebunden. Durch die vermehrte Manipulation innerhalb des linken Vorhofs steigt das prozedurbedingte Risiko der Intervention.

Auftreten von atypischem Vorhofflattern

Bei 8,2% der Patienten trat nach der Ablation atypisches Vorhofflattern auf. Gerstenfeld et al. fanden in ihrer Untersuchung an 563 Patienten eine Vorhofflatterinzidenz nach PVI von 3,2%. Dies liegt unter den Ergebnissen der aktuellen Untersuchung, kann jedoch durch seine kürzere Follow Up Dauer von nur 6 Monate, erklärt werden [114]. Gaita et al. fanden in ihrer Untersuchung eine Inzidenz nach PVI von 5,9% nach 12 Monaten Nachuntersuchungsdauer. Die Inzidenz von atypischem Vorhofflattern der aktuellen Untersuchung ist zwischen den Gruppen gleich verteilt. Somit ist auch das Auftreten von atypischem Vorhofflattern nicht an die Form des Vorhofflimmerns gebunden. Atypisches Vorhofflattern nach RFA manifestiert sich v.a. an Orten mit inkompletten Linien und /oder erholter Leitungsfähigkeit [94]. Die katheterinterventionelle Platzierung kontinuierlicher und transmuraler Läsion kann sich schwierig gestalten. Jegliche Ablationsläsion kann somit eine Prädilektionsstelle für atypisches Vorhofflattern darstellen [93-97] Das Risiko atriale Tachykardien zu entwickeln steigt mit der Anzahl der Linien. Viele Untersuchungen zeigen, dass Linien, u.a. die Mitralisthmuslinie, besonders häufig atypisches Vorhofflattern hervorrufen [94, 96, 115-117]. Atypisches Vorhofflattern stellt meist eine starke Beeinträchtigung des Alltags dar [118]. Ist dieses aufgrund einer Radiofrequenzablation von VHF aufgetreten, profitieren Patienten von einer weiteren Ablation [114]. Eine Reintervention sollte folglich durchgeführt werden.

Somit stellt sich bei ausgedehnten Ablationen die Frage, wie weit ihr Nutzen Folgen, wie die stark erhöhte Vorhofflatterinzidenz mit konsekutiver Reintervention, oder die erhöhte Komplikationsrate, rechtfertigt. Die Entscheidung für eine erweiterte CPVI allein anhand der Form des Vorhofflimmerns zu treffen, scheint nicht ausreichend. Voraussichtlich kann eine Erfolgsoptimierung der RFA bei VHF nur durch einen individualisierten Approach jedes Patienten stattfinden.

6.4. Langzeiterfolgsraten

Unter dem Therapieregime aus evtl. auch mehreren Pulmonalvenenablationen und, falls erforderlich, antiarrhythmischer Medikation, konnte bei 81% der Patienten ein anhaltender Sinusrhythmus hergestellt werden. Obwohl sich die Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern zu einer wichtigen Behandlungsmöglichkeit entwickelt hat, haben sich bisher nur wenige Untersuchungen mit ihrem Langzeiterfolg beschäftigt [119]. Es ist unwahrscheinlich, dass sich die häufig publizierten ein- Jahres-Erfolgsraten auf lange Sicht hin reproduzieren lassen [109-111].

Die Nachsorgedauer der aktuellen Untersuchung beträgt 14,78 ± 9,93 Monate. Bei 57,5% (134/233) der Patienten dauerte das Follow UP 1 Jahr oder länger, bei 20% Patienten 2 Jahre oder länger. Dies liegt weit über dem Durchschnitt der sonst publizierten Studien. In der aktuellen Untersuchung sticht hervor, dass auch bei Patienten, welche nach der Ablation ein Jahr und mehr im Sinusrhythmus verblieben sind, weiterhin das Risiko eines Rezidivs besteht. Dies wird auch in anderen aktuellen Studien beschrieben [109-111]. Das Ergebnis hat eine direkte klinische Konsequenz in Bezug auf das Fortführen der Antikoagulation bei bisher rezidivfreien Patienten. Diese sollte weitergeführt werden, wenn der Patient (nach CHADS2) ein erhöhtes thromboembolisches Risiko aufweist.

6.5. Prädiktoren

Die Analyse nach Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv wurde einerseits für alle Patienten und andererseits für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF separat durchgeführt. Hierbei wurden die Gruppen auf jegliche Faktoren getestet, die entweder mit dem Auftreten von VHF assoziiert sind, oder von VHF beeinflusst werden [14, 40, 52, 107]. Das Bestehen von Klappenvitien und das Auftreten eines Frührezidivs sind signifikante Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv nach der Erstablation. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist das Risiko für einen Misserfolg der CPVI mit dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie um den Faktor 7 erhöht. Es konnten keine signifikanten Prädiktoren für einen Misserfolg bei Patienten mit persistierendem VHF gefunden werden, jedoch weist das Bestehen einer COPD einen Trend auf. Verschiedenen Studien haben sich mit diesem Thema auseinandergesetzt und bis zum heutigen Zeitpunkt herrscht kein Konsens in Bezug auf diese Fragestellung. Unter anderem konnte ein systematisches Review von elf Studien keinen signifikanten Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs identifizieren [120].

Klappenvitien

Bisher haben sich nur wenige Untersuchungen mit dem Einfluss eines Klappenvitiums größer als II auf das Rhythmusergebnis befasst. Häufig werden Patienten mit ausgeprägten Herzerkrankungen wie diesen nicht in das zu untersuchende Kollektiv einbezogen [120]. Die Framinghamstudie zeigt, dass Herzklappenfehler das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln um 1,8 bei Männern und 3,4 bei Frauen erhöhen [14]. Demnach scheint es plausibel, dass Herzklappenvitien nicht nur einen Risikofaktor VHF zu entwickeln, sondern möglicherweise auch einen Prädiktor für ein Rezidiv darstellen. Auch die Arbeitsgruppe um Yasuda beschrieb eine signifikant niedrigere Inzidenz von Herzklappenvitien in der Gruppe von Patienten, die eine erfolgreiche PVI bei Vorhofflimmern hinter sich hatten [121]. Es muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern der aktuellen Untersuchung signifikant häufiger ein Klappenvitium aufweisen, als Patienten mit paroxysmalem VHF. Das Outcome der Ablation dieser Patienten ist signifikant schlechter. Dies stellt möglicherweise einen Confounder der Ergebnisse dar.

Arterielle Hypertonie

Das Bestehen einer arteriellen Hypertonie konnte bereits in unterschiedlichen Studien als Prädiktor für den Misserfolg einer RFA identifiziert werden [122, 123]. Sie ruft eine Dilatation und Fibrosierung des linken Vorhofs hervor, welche wiederum zur Entstehung von Vorhofflimmern beitragen [37, 38]. Die arterielle Hypertonie stellt einen der Hauptrisikofaktoren für das Entstehen von Vorhofflimmern [14, 107] dar Dass sie das Risiko des Misserfolgs 7 Mal erhöht, kann zwei Erklärungen haben:

Nach heutigem Wissensstand ist einer der Ursachen der Vorhofflimmergenese das Bestehen von hochfrequenten fokalen Ektopien in den PV [66]. Patienten mit einer arteriellen Hypertonie haben möglicherweise einen stärker strukturell alterierten linken Vorhof, als Patienten ohne erhöhten arteriellen Blutdruck. Demnach kann sich die Induktion permanent isolierenden Linien bei solchen Patienten schwieriger darstellten. Folglich fände häufiger eine Erholung der Leitungsfähigkeit statt. Es ist unklar, warum das Bestehen einer Hypertonie bei Patienten mit paroxysmalem VHF ausschlaggebender auf den Erhalt des SR ist, als bei Patienten mit persistierendem VHF. Patienten mit persistierendem VHF sind häufiger kardiopulmonal vorerkrankt und weisen einen stärker strukturell alterierten linken Vorhof auf, als Patienten mit paroxysmalem VHF [52, 53]. Möglicherweise kommt in dem Gesamtbild des per se geschädigtem linken Vorhof bei Patienten mit persistierendem die Rolle der arteriellen Hypertonie für Rezidive weniger zum Tragen, als in einem vergleichsweise relativ gesunden linken Vorhof, wie ihn Patienten mit paroxysmalem VHF häufiger aufweisen. Weitere Untersuchungen sollten sich eingehendem mit diesem Sachverhalt auseinandersetzten.

COPD

Verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen festgestellt. Das Bestehen eines Cor pulmonales, die Einnahme bronchodilatatorische Medikamente, eine gesteigerte Sympathikusaktivitat und eine co-existente KHK bei Patienten mit einer COPD werden als mögliche Gründe hierfür diskutiert. Zudem sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten des VHF bei Patienten mit COPD eingeschränkt, da nicht selektive ß-Blocker, Soltalol und Propafenon kontraindiziert sind. In der „Copenhagen City Heart Study“ wurde der Einfluss der Lungenfunktion auf das Neuauftreten von Vorhofflimmern in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren untersucht. Bereits bei

einem FEV1 zwischen 60–80% war das relative Risiko um 80% (relatives Risiko 1,8) höher, als bei einem FEV1 >80% [124]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die COPD ein Risikofaktor für die Progression von paroxysmalen in persistierendes VHF darstellt [52]. Möglicherweise fördert das Bestehen einer COPD nicht nur das Auftreten von und den Übergang in persistierendes VHF, sondern auch Rezidive. Warum die COPD bei Patienten mit persistierendem VHF mehr Relevanz zu haben scheint, als bei Patienten mit paroxysmalem VHF ist bisher unklar. Es konnten keine weiteren Studien gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt haben.

Frührezidive

Der prädiktive Wert eines Frührezidivs in Hinblick auf das Auftreten eines späteren Rückfalls wurde in diversen Studien gezeigt [103, 106]. Seine klinische Relevanz ist jedoch eingeschränkt. Nach einer RFA braucht der Sinusrhythmus einige Wochen um sich zu stabilisieren. Die Dauer hierfür ist von 2 Faktoren abhängig: Dem Zurückbilden des atrialen Remodellings und der Narbenbildung. Wie bereits beschrieben induziert VHF eine Ummodellierung des Vorhofmyokards. Diese fördert wiederum das Auftreten und Bestehen von Vorhofflimmern [36]. Dieses Remodelling ist per se reversibel, doch muss der Vorhof hierzu einige Wochen im Sinusrhythmus verbleiben [50]. Zudem dauert auch die Narbenbildung der induzierten Läsionen einige Wochen [64, 65]. Somit kann das endgültige Rhythmusergebnis erst nach ca. 3 Monaten beurteilt werden. Obwohl das Auftreten eines Frührezidivs einen unabhängigen Prädiktor für ein späteres Therapieversagen darstellt, sollte somit eine Reintervention vermieden werden, da die genannten dynamischen Prozesse noch nicht abgeschlossen sind [104, 106]. Stattdessen sollten Patienten mit einem Frührezidiv schnellst möglich in einen Sinusrhythmus konvertiert werden (um den Beginn eines Remoddelling wiederum zu vermeiden [33, 34] und weiterhin einem besonders gründlichen Monitoring unterzogen werden, da sie ein erhöhtes Risiko für einen Misserfolg der RFA aufweisen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Frage nach möglichen Prädiktoren divers diskutiert aber bisher noch nicht erschöpfend geklärt werden konnte. Somit ist es weiterhin nicht möglich Risikoprofile zu erstellen, bei denen neben der CPVI weitere Ablationsstrategien angewendet werden sollten.

6.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Während in der aktuellen Literatur die Erfolgsrate der CPVI bei paroxysmalem Vorhofflimmern bei mehr als 80 % liegen, wird sie in der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern weniger erfolgversprechend dargestellt [66, 80, 98]. Die Interpretation Methoden- vergleichender Studien wird durch die häufige Änderung der Ablationsstrategie bei Rezidivuntersuchungen erschwert. Daher stellte die Durchführung einer konsequenten CPVI einen Schwerpunkt der aktuellen Untersuchung dar. Es konnte gezeigt werden, dass anhand der CPVI Erfolgsraten von 87% bei Patienten mit paroxysmalem und 66% bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erreicht werden können. Die CPVI von paroxysmalem Vorhofflimmern ist somit signifikant erfolgreicher. Bei Reinterventionen aufgrund von Rezidiven wurde die erholte Leitungsfähigkeit der Pulmonalvenen untersucht. Diese hatte sich insgesamt bei 92% der Patienten erholt, war aber mit 94% zu 81% bei Patienten mit persistierendem VHF seltener der Grund des Rezidivs, als bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Das Substrat scheint bei Patienten mit persistierendem VHF eher eine Rolle für Rückfälle zu spielen, als bei Patienten mit paroxysmalem VHF.

Die EPU und die CPVI stellen sich bei Patienten mit persistierendem VHF aufwendiger dar. Trotzdem waren weder die Komplikations-, noch die Proarrhythmierate in diesem Kollektiv erhöht. Untersuchungen mit erweiterter Substratmodifikation weisen signifikant höhere Komplikationsraten (insbesondere die Gefahr einer Perikardtamponade) und höhere Inzidenzen von atypischem Vorhofflattern auf [83, 91, 92]. Folglich ist es von Nöten den Nutzen der Linien gegen höhere Komplikationsraten und vermehrtes Auftreten von atypischem Vorhofflattern, abzuwägen. Es scheint nicht zielführend die Entscheidung zur erweiterten Substratmodifikation allein anhand der Form der Arrhythmie (paroxysmal oder persistierend) zu treffen. Eine Herausforderung der Zukunft stellt der individualisierte Approach jedes Patienten dar. Hierzu müssen Risikoprofile erstellt werden, anhand derer Patienten ausgewählt werden können, für die erweiterte Verfahren sinnvoll erscheinen. Nur so kann der Erfolg der RFA von Vorhofflimmern optimiert werden.
In der aktuellen Untersuchung stellen das Bestehen von Klappenvitien und das Auftreten eines Frührezidivs signifikante Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs

nach der Erstablation dar. Das Bestehen einer arteriellen Hypertonie war ein signifikanter Prädiktor bei Patienten mit paroxysmalem VHF und die COPD weißt einen Trend für einen Misserfolg bei Patienten mit persistierendem VHF auf. Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung stellen einen Ansatz für eine individualisierte Behandlung dar! Zur Re-evaluation und möglicherweise Bestätigung, müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Erhebung des Langzeiterfolgs der RFA, mit dem sich bisher nur wenige Untersuchungen auseinandergesetzt haben [119]. Es ist unwahrscheinlich, dass sich die häufig publizierten ein- Jahres-Erfolgsraten auf lange Sicht hin reproduzieren lassen [109-111]. Die Nachuntersuchungsdauer der aktuellen Untersuchung liegt weit über dem Durchschnitt der sonst publizierten Studien. Sie zeigt, dass auch jahrelang vorhofflimmerfreie Patienten Rezidive erleiden. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere aktuellen Studien [109-111] Das Risiko eines Rückfalls und somit auch das erhöhte Schlaganfallrisiko bleibt bestehen. Es ist somit fragwürdig, ob eine orale Antikoagulation bei rezidivfreien Patienten beendet werden sollte. Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung weisen darauf hin, dass diese weitergeführt werden sollte, wenn der Patient (nach CHADS2) ein erhöhtes thromboembolisches Risiko aufweist.

6.7. Limitationen

Die unterschiedliche Gruppengröße der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ist eine grundlegende Limitation der vorliegenden Arbeit (P-VHF:168, C-VHF:65). Hierdurch stellte es sich teilweise schwierig dar, statistisch valide Aussagen für die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zu treffen.

Unsicherheiten können zudem durch den subjektiven Faktor bei der Erhebung der echokardiografischen Befunde und der anamnestischen Daten, aufgrund prinzipiell fehlender Objektivierbarkeit, nicht ausgeschlossen werden.

Als weitere Einschränkung erwiesen sich diejenigen Patienten, die nach der ersten Ablation ein Rezidiv erlitten und aus diversen Gründen keine Zweitintervention wünschten. Dies wurde häufiger bei Patienten mit persistierendem VHF beobachtet. Solche Fälle wurden in der aktuellen Untersuchung als Misserfolge gewertet, obwohl sie möglicherweise nach einer weiteren Intervention frei von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern gewesen wären. Hierdurch wurden möglicherweise die Erfolgsraten, v.a. der Patienten mit persistierendem VHF, geschmälert.

Limitierend wirkt auch das Fortführen der Antiarrhythmischen Medikation bei rezidivfreien Patienten. In 11,6% der Patienten mit Erfolg wurde diese nicht beendet. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit nach einer RFA im Sinus Rhythmus zu verbleiben zwischen Patienten mit oder ohne AA nicht signifikant unterschiedlich ist [125].

7. Zusammenfassung

Die zirkumferrentielle Pulmonalvenenisolation hat sich in den letzten Jahren für die Behandlung von Vorhofflimmern zunehmend etabliert. In der aktuellen Untersuchung wurden die Langzeiterfolgsraten der konsequenten CPVI bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ausgewertet. Diese stellt sich bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern signifikant erfolgreicher dar, als bei Patienten persistierendem VHF. Zudem sind die Untersuchungsmodalitäten bei Patienten mit persistierendem VHF aufwendiger. Die Komplikationsrate und die Inzidenz von atypischem Vorhofflattern nach der RFA sind zwischen den Gruppen gleich verteilt. Somit ist weder die Komplikationsrate noch das Auftreten von atypischem Vorhofflattern an die Form des Vorhofflimmerns gebunden.

Die Reevaluation der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Rezidiven zeigt, dass die erholte Leitungsfähigkeit der Pulmonalvenen bei insgesamt 92% der Patienten den Grund für den Rückfall darstellt. Dies hebt die Rolle der Isolation der Pulmonalvenen nochmals in den Vordergrund. Im Trend konnte der Grund eines Rezidivs bei Patienten mit persistierendem VHF seltener auf die Erholung der elektrischen Leitungsfähigkeit zurückgeführt werden. Dies kann möglicherweise ein Hinweis auf die Rolle des Substrats bei Patienten mit C-VHF darstellen.

Zudem zeigte die aktuelle Untersuchung, dass auch Patienten, welche nach der Ablation ein Jahr und mehr im Sinusrhythmus verblieben sind, weiterhin Rückfälle erleiden. Die Gefahr eines Rezidivs, wie auch das erhöhte Schlaganfallrisiko, besteht somit auch bei langjährig erhaltenem Sinusrhythmus weiter. Folglich sollte auch bei bisher rezidivfreien Patienten die Antikoagulation fortgeführt werden, wenn der Patient (nach CHADS2) ein erhöhtes thromboembolisches Risiko aufweist.

Das Bestehen von Klappenvitien und das Auftreten eines Frührezidivs waren in der aktuellen Untersuchung signifikante Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach der Erstablation. Das Bestehen einer arteriellen Hypertonie war ein signifikanter Prädiktor bei Patienten mit paroxysmalem VHF und die COPD wies einen Trend für

einen Misserfolg bei Patienten mit persistierendem VHF auf. Diese Ergebnisse stellen einen Ansatz für eine individuellere Behandlung der Patienten mit Vorhofflimmern dar.

8. Literaturverzeichnis

1. Prystowsky, E.N., *Perspectives and controversies in atrial fibrillation.* Am J Cardiol, 1998. **82**(4A): p. 3I-6I.
2. Levy, S., et al., *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists.* Circulation, 1999. **99**(23): p. 3028-35.
3. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J. **31**(19): p. 2369-429.
4. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.* JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
5. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
6. Stewart, S., et al., *Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK.* Heart, 2004. **90**(3): p. 286-92.
7. Le Heuzey, J.Y., et al., *Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study.* Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 121-6.
8. Kopecky, S.L., et al., *The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades.* N Engl J Med, 1987. **317**(11): p. 669-74.
9. Evans, W. and P. Swann, *Lone auricular fibrillation.* Br Heart J, 1954. **16**(2): p. 189-94.
10. Brand, F.N., et al., *Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study.* JAMA, 1985. **254**(24): p. 3449-53.
11. Middlekauff, H.R., W.G. Stevenson, and L.W. Stevenson, *Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients.* Circulation, 1991. **84**(1): p. 40-8.
12. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors.* N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 685-91.
13. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.* N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
14. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.* JAMA, 1994. **271**(11): p. 840-4.
15. Hart, R.G. and J.L. Halperin, *Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention.* Ann Intern Med, 1999. **131**(9): p. 688-95.
16. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.* Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
17. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing*

Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation, 2006. **114**(7): p. e257-354.

18. Brugada, R., et al., *Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation.* N Engl J Med, 1997. **336**(13): p. 905-11.
19. Nattel, S., *New ideas about atrial fibrillation 50 years on.* Nature, 2002. **415**(6868): p. 219-26.
20. Yue, L., et al., *Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation.* Circ Res, 1997. **81**(4): p. 512-25.
21. Moe, G.K. and J.A. Abildskov, *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.* Am Heart J, 1959. **58**(1): p. 59-70.
22. Neuzer, J., *Vorhofflimmern Vorhofflattern* 2te überarbeitete Auflage ed. 2007: Steinkopff.
23. Smeets, J.L., et al., *The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium.* Circ Res, 1986. **58**(1): p. 96-108.
24. Rensma, P.L., et al., *Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs.* Circ Res, 1988. **62**(2): p. 395-410.
25. Mandapati, R., et al., *Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart.* Circulation, 2000. **101**(2): p. 194-9.
26. Jais, P., et al., *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.* Circulation, 1997. **95**(3): p. 572-6.
27. Haissaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.* N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
28. Jongbloed, M.R., et al., *Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(3): p. 349-55.
29. Ho, S.Y., et al., *Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation.* Heart, 2001. **86**(3): p. 265-70.
30. Arora, R., et al., *Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping.* Circulation, 2003. **107**(13): p. 1816-21.
31. Hocini, M., et al., *Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation.* Circulation, 2002. **105**(20): p. 2442-8.
32. Jais, P., et al., *Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation.* Circulation, 2002. **106**(19): p. 2479-85.
33. Shah, D., et al., *Nonpulmonary vein foci: do they exist?* Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(7 Pt 2): p. 1631-5.
34. Lin, W.S., et al., *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy.* Circulation, 2003. **107**(25): p. 3176-83.
35. Wang, J., J. Feng, and S. Nattel, *Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide.* Circulation, 1994. **90**(4): p. 2032-40.
36. Wijffels, M.C., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.* Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
37. Sadoshima, J., et al., *Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro.* Cell, 1993. **75**(5): p. 977-84.

38. Saygili, E., et al., *Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(6): p. H2898-905.
39. Li, D., et al., *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure.* Circulation, 2001. **104**(21): p. 2608-14.
40. Schotten, U., H.R. Neuberger, and M.A. Allessie, *The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation.* Prog Biophys Mol Biol, 2003. **82**(1-3): p. 151-62.
41. Van Gelder, I.C., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1834-40.
42. Conway, D.S., et al., *Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(11): p. 2075-82.
43. Engelmann, M.D. and J.H. Svendsen, *Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2005. **26**(20): p. 2083-92.
44. Psychari, S.N., et al., *Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation.* Am J Cardiol, 2005. **95**(6): p. 764-7.
45. Vizzardi, E., et al., *High sensitivity C-reactive protein: a predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion.* Intern Emerg Med, 2009. **4**(4): p. 309-13.
46. Ellinor, P.T., et al., *Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(1): p. 82-6.
47. Rienstra, M., et al., *Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-)ANP and (NT-pro)BNP.* Europace, 2006. **8**(7): p. 482-7.
48. Ellinor, P.T., A.F. Low, and C.A. Macrae, *Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2006. **27**(2): p. 222-6.
49. Saksena, S., et al., *Progression of paroxysmal atrial fibrillation to persistent atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias.* Am Heart J, 2007. **154**(5): p. 884-92.
50. Muller, H., et al., *Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography.* Europace, 2008. **10**(9): p. 1073-8.
51. Khan, R. and R. Sheppard, *Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia.* Immunology, 2006. **118**(1): p. 10-24.
52. Jahangir, A. and S. Murarka, *Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation factors promoting the HATCH score.* J Am Coll Cardiol. **55**(8): p. 732-4.
53. Kerr, C.R., et al., *Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation.* Am Heart J, 2005. **149**(3): p. 489-96.
54. Koide, Y., et al., *Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.* Clin Cardiol, 2002. **25**(2): p. 69-75.

55. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.* JAMA, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
56. Hagens, V.E., et al., *Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(2): p. 241-7.
57. Gronefeld, G.C., et al., *Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study.* Eur Heart J, 2003. **24**(15): p. 1430-6.
58. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1825-33.
59. Stroke Prevention In Atrial Fibrillation, I., *The stroke prevention in atrial fibrillation III study: Rationale, design, and patient features.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 1997. **6**(5): p. 341-53.
60. Parkash, R., A. Verma, and A.S. Tang, *Persistent atrial fibrillation: current approach and controversies.* Curr Opin Cardiol. **25**(1): p. 1-7.
61. Cox, J.L., *Cardiac surgery for arrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(2): p. 250-62.
62. Cox, J.L., et al., *Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(2): p. 473-84.
63. Sie, H.T., et al., *New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation.* Cardiovasc Res, 2003. **58**(3): p. 501-9.
64. Langberg, J.J., et al., *Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation.* J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(7): p. 1588-92.
65. Nath, S., et al., *Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome.* Circulation, 1994. **89**(6): p. 2667-72.
66. Oral, H., et al., *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation.* Circulation, 2002. **105**(9): p. 1077-81.
67. Arentz, T., et al., *Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2003. **24**(10): p. 963-9.
68. Saad, E.B., et al., *Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy.* Circulation, 2003. **108**(25): p. 3102-7.
69. Arentz, T., et al., *Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation.* Circulation, 2003. **108**(20): p. 2484-90.
70. Kistler, P.M., et al., *Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation.* Circulation, 2003. **108**(16): p. 1968-75.
71. Hindricks, G. and H. Kottkamp, *Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation.* Circulation, 2001. **104**(3): p. 297-303.
72. Pappone, C., et al., *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation.* Circulation, 2000. **102**(21): p. 2619-28.

73. Ernst, S., et al., *Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1271-82.
74. Ouyang, F., et al., *Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique.* Circulation, 2005. **112**(20): p. 3038-48.
75. Ouyang, F., et al., *Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique.* Circulation, 2005. **111**(2): p. 127-35.
76. Kanj, M., O. Wazni, and A. Natale, *Pulmonary vein antrum isolation.* Heart Rhythm, 2007. **4**(3 Suppl): p. S73-9.
77. Elayi, C.S., et al., *Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies.* Heart Rhythm, 2008. **5**(12): p. 1658-64.
78. Bhargava, M., et al., *Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study.* Heart Rhythm, 2009. **6**(10): p. 1403-12.
79. Ernst, S., et al., *[Primary catheter ablation in atrial fibrillation].* Herz, 2002. **27**(4): p. 365-9.
80. Willems, S., et al., *Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison.* Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2871-8.
81. Fassini, G., et al., *Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(11): p. 1150-6.
82. Jais, P., et al., *[Catheter ablation for atrial fibrillation].* Bull Acad Natl Med, 2005. **189**(1): p. 17-29; discussion 29-30.
83. Nademanee, K., et al., *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(11): p. 2044-53.
84. Oral, H., et al., *Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms.* Circulation, 2007. **115**(20): p. 2606-12.
85. Scherlag, B.J., E. Patterson, and S.S. Po, *The neural basis of atrial fibrillation.* J Electrocardiol, 2006. **39**(4 Suppl): p. S180-3.
86. Schauerte, P., et al., *Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation.* Circulation, 2000. **102**(22): p. 2774-80.
87. Lin, J., et al., *Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE).* J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(11): p. 1197-205.
88. Pokushalov, E., et al., *Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation.* Heart Rhythm, 2009. **6**(9): p. 1257-64.
89. Cappato, R., et al., *Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation.* Circulation, 2005. **111**(9): p. 1100-5.
90. Dagres, N., et al., *Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern?* J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(9): p. 1014-9.
91. Hocini, M., et al., *Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study.* Circulation, 2005. **112**(24): p. 3688-96.

92. Jais, P., et al., *Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus.* Circulation, 2004. **110**(19): p. 2996-3002.
93. Takahashi, Y., et al., *Electrophysiological characteristics of localized reentrant atrial tachycardia occurring after catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(6): p. 623-9.
94. Mesas, C.E., et al., *Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(5): p. 1071-9.
95. Haissaguerre, M., et al., *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(11): p. 1138-47.
96. Garan, H., *Atypical atrial flutter.* Heart Rhythm, 2008. **5**(4): p. 618-21.
97. Wright, M., et al., *State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(6): p. 583-92.
98. Kanagaratnam, L., et al., *Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up.* Pacing Clin Electrophysiol, 2001. **24**(12): p. 1774-9.
99. Oral, H., et al., *Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 934-41.
100. Oral, H., et al., *A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(9): p. 782-9.
101. Ernst, S., et al., *Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance.* Circulation, 1999. **100**(20): p. 2085-92.
102. Pappone, C., et al., *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system.* Circulation, 1999. **100**(11): p. 1203-8.
103. Kirchner, S., Gaspar, T., Arya, G., Hindricks, G., *Therapie von Vorhofflimmern: Rolle der Kathetherablation.* Journal für Kardiolgogie, 2009. **16 (Supplementum A - Forum Rhythmologie)**: p. 13-16.
104. Morady, F., *Treatment of paroxysmal atrial fibrillation by pulmonary vein isolation.* Circ J, 2003. **67**(7): p. 567-71.
105. Pappone, C., et al., *Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(2): p. 185-97.
106. Lee, S.H., et al., *Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation.* J Interv Card Electrophysiol, 2004. **10**(3): p. 221-6.
107. Schnabel, R.B., et al., *Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study.* Lancet, 2009. **373**(9665): p. 739-45.
108. de Vos, C.B., et al., *Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis.* J Am Coll Cardiol. **55**(8): p. 725-31.
109. Gaita, F., et al., *Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(4): p. 269-75.
110. Bertaglia, E., et al., *Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience.* Europace. **12**(2): p. 181-7.

111. Shah, A.N., et al., *Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(7): p. 661-7.
112. Thomas, L., et al., *Atrial structural remodelling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2003. **24**(21): p. 1942-51.
113. P. Sommer, C.P., H. Kottkamp, A. Arya1, J. H. Gerds-Li, M. Esato, S. Riahi, G. Hindricks, *Follow-up after Ablation Therapy of Atrial Fibrillation: Role of Asymptomatic Recidives.* Journal für Kardiologie, 2007. **J Kardiol 2007; 14** (Suppl A, Forum Rhythmologie): p. 3-7.
114. Gerstenfeld, E.P., et al., *Reentrant and nonreentrant focal left atrial tachycardias occur after pulmonary vein isolation.* Heart Rhythm, 2005. **2**(11): p. 1195-202.
115. Cummings, J.E., et al., *Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(3): p. 293-7.
116. Usui, A., et al., *Repetitive atrial flutter as a complication of the left-sided simple maze procedure.* Ann Thorac Surg, 2002. **73**(5): p. 1457-9.
117. Villacastin, J., et al., *Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(4): p. 417-21.
118. Granada, J., et al., *Incidence and predictors of atrial flutter in the general population.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2242-6.
119. Natale, A., et al., *Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(5): p. 560-80.
120. Balk, E.M., et al., *Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: A Systematic Review.* J Cardiovasc Electrophysiol.
121. Yasuda, T., et al., *Predictors of successful catheter ablation for atrial fibrillation using the pulmonary vein isolation technique.* J Cardiol, 2004. **44**(2): p. 53-8.
122. Berruezo, A., et al., *Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation.* Eur Heart J, 2007. **28**(7): p. 836-41.
123. Themistoclakis, S., et al., *Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation.* Heart Rhythm, 2008. **5**(5): p. 679-85.
124. Buch, P., et al., *Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study.* Eur Respir J, 2003. **21**(6): p. 1012-6.
125. Turco, P., et al., *Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation.* Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30 Suppl 1**: p. S112-5.

9. Anhang

FRAGEBOGEN

Angaben zur Person **Datum:**

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

PLZ / Ort:

Strasse:

Telefon:

O weiblich O männlich

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen soweit möglich zu beantworten. Selbstverständlich unterliegen alle Angaben die Sie machen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur pseudonymisiert (ohne Nennung Ihres Namens) wissenschaftlich ausgewertet.

A) Fragen zu eigenen Vorerkrankungen / Risikofaktoren

A1) Leiden Sie unter hohem Blutdruck oder werden Sie wegen hohem Blutdruck behandelt?

Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

A2) Leiden Sie unter Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) oder werden Sie wegen Zuckerkrankheit behandelt?

Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

A3) Wurden bei Ihnen hohe Cholesterinwerte festgestellt oder werden Sie wegen hoher Cholesterinwerte behandelt?

Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

A4) Rauchen Sie oder haben Sie jemals geraucht?

Ja ❑ Nein ❑ Ex-Raucher ❑

→ Wenn Ja, von wann bis wann? _____

→ Wenn Ja, wie viele Zigaretten pro Tag durchschnittlich? _____

A5) Haben Sie Schilddrüsenfunktionsprobleme? Ja ❑ Nein ❑

A6) Wurde Ihnen gegenüber einmal der Verdacht einer Herzmuskelentzündung (Myokarditis) geäußert?

Ja ❑ Nein ❑

A7) Leiden Sie an Herz-Kreislauf-Erkrankungen?

Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

→ Wenn Ja, woran? (Mehrfachnennungen möglich)

- ❑ Koronare Herzerkrankung (z.B.: Bypässe oder Stents)
- ❑ Herzinfarkt
- ❑ Schlaganfall
- ❑ Schaufensterkrankheit
- ❑ Herzrhythmusstörungen
- ❑ Herzmuskelschwäche
- ❑ Herzklappenfehler
- ❑ Herzklappenersatz
- ❑ Andere:

Wurde schon mal ein Herzkatheter gemacht?

Ja ❑ Nein ❑

A8) Haben Sie schon einmal das Bewusstsein verloren?

Ja ❑ Nein ❑

A9) Haben Sie einen Herzschrittmacher?

Ja ❑ Nein ❑

A10) Haben Sie einen implantierten Defibrillator?

Ja ❑ Nein ❑

A11) Leidet jemand in Ihrer Familie an Herz-Kreislauf-
Erkrakungen? Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

→ Wenn Ja, wer und woran? (Mehrfachnennungen möglich)

- ❑ Koronare Herzerkrankung (z.B.: Bypässe oder Stents)
- ❑ Herzinfarkt
- ❑ Schlaganfall
- ❑ Schaufensterkrankheit
- ❑ Herzrhythmusstörungen
- ❑ Herzmuskelschwäche
- ❑ Herzklappenfehler
- ❑ Herzklappenersatz
- ❑ Andere:

A12) Hat sich in der Familie ein plötzlicher Herztod ereignet?
Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

→ Wenn Ja, wer? In welchem Alter?

Ursache bekannt? ❑ ja, welche:

A13) Haben Sie COPD
Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

A14) Haben Sie schon mal eine Thromboembolische Komplikation
gehabt? Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

A15) Habe Sie schon mal Blutungskomplikationen
gehabt? Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

B) Fragen zu Vorhofflimmern

B1) Wann ist Vorhofflimmern nach Ihrem Gefühl zum ersten mal aufgetreten?

Bitte möglichst genaue Zeitangabe:_____

B2) Wann hat ein Arzt das erste mal Ihnen gegenüber von Vorhofflimmern gesprochen?_____

B3) Wie oft tritt Vorhofflimmern durchschnittlich auf?

- ❑ einmal pro Tag
- ❑ mehrmals pro Tag
- ❑ einmal pro Woche
- ❑ mehrmals pro Woche
- ❑ einmal pro Monat
- ❑ mehrmals pro Monat
- ❑ dauerhaft

Wie lange hält das Vorhofflimmern an?

- ❑ Minuten – Stunden
- ❑ Stunden bis Tage

B4) Gibt es Situationen in / nach denen Vorhofflimmern typischerweise auftritt (z.B. Sport, Schlaf, Ruhe etc.)

Ja ❑ Nein ❑

→ Wenn Ja, welche Situationen

B5) Beschreiben Sie Ihre Symptome wenn Vorhofflimmern auftritt?

(Mehrfachnennungen möglich)

Brustschmerzen ❑ Kurzatmigkeit ❑ Herzrasen ❑ Schwindel ❑

Leistungsabfall ❑ Schwitzen ❑

Andere:_____

Welches ist das Hauptsymptom?

B6) Wie stark sind Sie von Vorhofflimmern beeinträchtigt?

Keine Beeinträchtigung bei Alltagsverrichtungen ❑

Alltägliche Verrichtungen werden beeinträchtigt ❑

Ich muss meine täglichen Verrichtungen aufgeben ❑

Keine Beschwerden ❑

B7) Wurde schon mal bei Ihnen eine elektrische Kardioversion („Elektroschock“) durchgeführt? Ja ❑ Nein ❑

→ Wenn Ja, wie oft? _____

→ Wenn Ja, war sie erfolgreich? _____

→ Wenn Ja, wann zuletzt? _____

B8) Werden oder wurden Sie wegen Vorhofflimmern behandelt?

Ja ❑ Nein ❑

Wenn Ja, womit? (Mehrfachnennungen möglich)

- ❑ Beta-Blocker
- ❑ Amiodaron (z.B. Cordarex)
- ❑ Flecainid (z.B. Tamboor)
- ❑ Sotalol (z.B. Sotalex)
- ❑ Digitalis (z.B. Novodigal, Digimerck)
- ❑ Marcumar
- ❑ Andere:_____

B9) Wurde bei Ihnen bereits eine Ablation wegen Vorhofflimmern durchgeführt?

Ja ❑ Nein ❑

B10) Leidet außer Ihnen jemand in Ihrer Familie an Vorhofflimmern?

Ja ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑

Wenn Ja, wer?

Vater ❑ Mutter ❑ Geschwister ❑ Kinder ❑

Andere: _____

Erklärung

„Ich, Katharina Hohenbichler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnisse der zirkumferenten Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenz-Katheterablation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

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

Publikationsliste

1. S. Rolf, L.-H. Boldt, A. S. Parwani, A. Wutzler, M. Huemer, D. Blaschke, K. Hohenbichler, R. Dietz, W. Haverkamp, *P393 Observations and Consequences of Fluoroscopic Visualization of the Esophageal Course During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.* Clin Res Cardiol 99, Suppl 1, April 2010

Danksagung

Für seine Unterstützung möchte ich Univ. Prof. Dr. W. Haverkamp, Kommissarischer Klinikdirektor der Charité - Universitätsmedizin Berlin, danken.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Sacha Rolf für das Thema, die Durchführung, seine zuverlässige Betreuung und die stete Unterstützung.

Ebenso geht ein spezieller Dank an das Biometrischen Institut der Charité Berlin für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke weiterhin Anne Hohenbichler und Theresa Böhme für die Korrektur der Arbeit.