

Aus der Klinik für Innere Medizin
-Kardiologie und konservative Intensivmedizin-
Vivantes Klinikum am Urban
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vorhofflimmern: Katheterablation
bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Charlotte Fabich

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. D. Andresen
 2. Prof. Dr. med. C. Tschöpe
 3. Prof. Dr. med. H. Völler

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Fragestellung	1
1.2. Definition des Vorhofflimmerns	2
1.2.1. Wirkung und Folgen des Vorhofflimmerns.....	2
1.2.2. Klinik und Symptomatik des Vorhofflimmerns.....	3
1.2.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns.....	3
1.2.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	4
1.2.5. Elektrisches Remodelling	7
1.2.6. Strukturelles Remodelling.....	8
1.2.7. Tachysystolische Kardiomyopathie	8
1.3. Herzinsuffizienz.....	9
1.3.1. Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	9
1.3.2. Wechselwirkung mit Vorhofflimmern	9
1.4. Weitere Komorbiditäten des Vorhofflimmerns	11
1.5. Behandlungsmethoden des Vorhofflimmerns.....	12
1.5.1. Pharmakologische Therapie	12
1.5.2. Chirurgische Therapie	13
1.5.3. Katheterablation der Pulmonalvenen.....	14
1.6. Das Ablationsverfahren	14
1.6.1. Komplikationen der Pulmonalvenenisolation	16
2. Methodik	18
2.1. Das Ablationsregister	18
2.1.1. Datenermittlung	18
2.1.2. Der Fragenkatalog (Anlage 2)	19
2.2. Statistische Auswertung	21
2.3. Kriterien der Auswertung.....	21
2.4. Gruppenbildung.....	22
2.4.1. Einteilung nach der Ejektionsfraktion.....	22
2.4.2. Einteilung anhand der NYHA-Klassifikation.....	23
2.4.3. Definition des untersuchten Kollektivs	24

2.5.	Durchführung der Katheterablation bei Vorhofflimmern	24
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Anamnese der Patienten	29
3.2.	Prozedur	33
3.3.	Kurzzeit-Follow-up (von der Ablation bis zur Entlassung)	37
3.4.	Langzeit-Follow-up	41
3.5.	Veränderungen in der medikamentöse Therapie	49
4.	Diskussion	51
4.1.	Vergleichbarkeit mit anderen Studien	51
4.2.	Aufbau der Untersuchung	52
4.2.1.	Gruppenbildung	52
4.2.2.	Geschlechterverteilung	53
4.2.3.	Altersverteilung	54
4.2.4.	medikamentöse Therapieresistenz	55
4.2.5.	Begleiterkrankungen und Art des Vorhofflimmerns	56
4.2.6.	Symptomatik	56
4.2.7.	Ablationsprozedur	57
4.3.	Kurzfristige Wirkung nach der Ablation	57
4.3.1.	Primärerfolg unmittelbar nach der Ablation	58
4.3.2.	Frührezidive bis zur Entlassung	59
4.3.3.	Komplikationen bis zur Entlassung	59
4.4.	Langzeit-Follow-up	60
4.4.1.	Erfolgsrate im Langzeit-Follow-up	60
4.4.2.	Komplikationen bis zum Langzeit-Follow-up	74
4.4.3.	Antiarrhythmische Medikation	77
4.5.	Limitation	78
5.	Zusammenfassung	80
	Literaturverzeichnis	83
	Anlagen	95
	Lebenslauf	116
	Selbständigkeitserklärung	117
	Danksagung	118

Abkürzungsverzeichnis

AAM	Antiarrhythmische Medikation
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-converting-Enzyme
ACT	activated clotting time
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
AV-Knoten	Atrioventrikular Knoten
CT	Computertomographie
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
EF	Ejection Fraction = Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
FU	Follow-up
HRS	Heart Rhythm Society
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion, entspricht EF
LVSD	linksventrikuläre systolische Dysfunktion
NYHA	New York Health Association
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event
MACE	Major Adverse Cardiac event
M-Mode	Motion-Mode
MRT	Magnetresonanztomographie
RF	Radiofrequenz
PV	Pulmonalvene/n
PVI	Pulmonalvenenisolation
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

Studien

AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
CAFE-II	Rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure
CHF-STAT	Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
RACE	Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
PABA-CHF	Pulmonary Vein Antrum Isolation vs AV-Node Ablation With Biventricular Pacing for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Brustwand- und Extremitätenableitung eines EKGs mit Vorhofflimmern 2	
Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Vorhofs.....	5
Abbildung 3: Verschiedene Schnittebenen durch das Herz und korrespondierende echokardiografische Abbildungen.	22
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Gruppen	27
Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Auswurffraktion innerhalb der Gruppe I (LVEF < 50 %).....	27
Abbildung 6: NYHA-Klassifikation innerhalb der Gruppe I (LVEF < 50 %)	28
Abbildung 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen	28
Abbildung 8: durchschnittliches Alter der Gruppen in Jahren	29
Abbildung 9: Begleiterkrankungen	30
Abbildung 10: Arten des Vorhofflimmerns	31
Abbildung 11: Häufigkeit der Symptome	32
Abbildung 12: Art der Symptome	32
Abbildung 13: medikamentöse Therapieresistenz	33
Abbildung 14: Vorhofflimmern bei der Ablation.....	34
Abbildung 15: Art der Ablation	35
Abbildung 16: Daten zum Eingriff (logarithmische Darstellung).....	36
Abbildung 17: Anteil von RF- und Kryoablationen	37
Abbildung 18: Primärergebnis der Katheterablation	38
Abbildung 19: Rezidive von Vorhofflimmern bis zur Entlassung.....	38
Abbildung 20: Komplikationen bis zur Entlassung aus der Klinik.....	40
Abbildung 21: Medikamentöse Therapie bei Entlassung	41
Abbildung 22: Vorhofflimmerrezidivfreiheit im Follow-up	42
Abbildung 23: erneute Ablationen	43
Abbildung 24: Änderung der Symptomatik post ablationem	44
Abbildung 25: klinischer Erfolg der Ablation	44
Abbildung 26: NYHA-Klasse der Herzinsuffizienz in der Gruppe I (LVEF < 50 %) vor und nach der Ablation.....	45
Abbildung 27: NYHA-Klasse der Herzinsuffizienz in Gruppe II (LVEF ≥ 50 %) vor und nach der Ablation.....	46
Abbildung 28: Tod und schwere Komplikationen.....	48

Abbildung 29: interventionsspezifische Komplikationen	48
Abbildung 30: Moderate Komplikationen	49
Abbildung 31: Veränderungen der antiarrhythmischen Therapie.....	50
Abbildung 32: verschiedene Definitionen der Abgrenzung nach LVEF	53
Abbildung 33: Veränderung der Lebensqualität nach PVI	67
Abbildung 34: Änderung der linksventrikulären Funktion nach Katheterablation	72
Abbildung 35: Schwere Komplikationen	75
Abbildung 36: Einfluss der medikamentösen Therapie.....	78

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist mit einer Gesamtprävalenz zwischen 0,4 % und 1 % die häufigste Herzrhythmusstörung. Circa 2,2 Millionen Menschen in den USA ⁷⁴, 6 Millionen Menschen in Europa ¹⁴ und eine Million Menschen der deutschen Bevölkerung ⁷⁵ leiden an dieser supraventrikulären Arrhythmie. Das Vorhofflimmern tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf und ist nicht selten von gesundheitlichen Beeinträchtigungen begleitet ⁸⁷. Berücksichtigt man die demografische Altersentwicklung, wird sich die Zahl der Patienten mit dieser klinisch wichtigsten Herzrhythmusstörung bis zum Jahre 2050 um das 2,5-fache erhöhen ⁵⁶. Für die USA wurde 2006 bereits ein Anstieg der Patienten mit Vorhofflimmern auf ca. 10 Millionen im Jahre 2050 voraus gesagt ²².

Die Kenntnisse über Ursache und Wirkung sowie der Behandlung des Vorhofflimmerns wurden in den vergangenen Jahren erheblich erweitert. Neben die ursprünglich alleinige medikamentöse Therapie ist seit einigen Jahren die sog. Katheterablation getreten. Dieses Verfahren ist zunächst nur zögerlich und vor allem erst eingesetzt worden, nachdem medikamentöse Therapieversuche zu keiner wesentlichen Besserung der Symptomatik des Patienten führten. Besonders zurückhaltend ist die Katheterablation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz vor allem aus Sorge vor Komplikationen angewandt worden. Gerade Patienten mit einer Herzinsuffizienz leiden jedoch häufig unter hämodynamisch ungünstigen Auswirkungen des Vorhofflimmerns. Dessen Beseitigung könnte somit zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz führen.

1.1. Fragestellung

Es stellt sich daher die Frage, ob die bisherigen guten Erfahrungen mit dieser Therapie bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion eine Ausweitung der Indikationsstellung zur Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit einem Vorhofflimmern rechtfertigen.

Dazu wurden die Daten des deutschen Ablationsregisters analysiert und die Ergebnisse bei den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz verglichen. Es soll vor allem ermittelt werden, ob die Ablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz ähnlich effektiv ist wie bei Patienten ohne Herzinsuffizienz. Bei einem vermutlich höheren Risiko der Ablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurden zudem die akuten und langfristigen Komplikationen erfasst und ausgewertet.

1.2. Definition des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern beschreibt die ungeordnete Aktivität der Vorhöfe des Herzens, die durch elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen im Vorhofgewebe ausgelöst und unterstützt wird. Die Diagnose des Vorhofflimmers wird üblicherweise im Oberflächen-EKG gestellt, wo sich statt P-Wellen typischerweise hochfrequente flimmerförmige Bewegungen der isoelektrischen Linien vor allem in den Extremitätenableitungen II, III und der Brustwandableitung V1 zeigen. Die Kammerkomplexe stehen in keiner Beziehung zu den Vorhofflimmerwellen, es zeigen sich unregelmäßige Intervalle zwischen den Kammeraktionen. Der QRS-Komplex ist schmal, kann aber auch z.B. bei einer Tachykardie breite Komplexe zeigen.

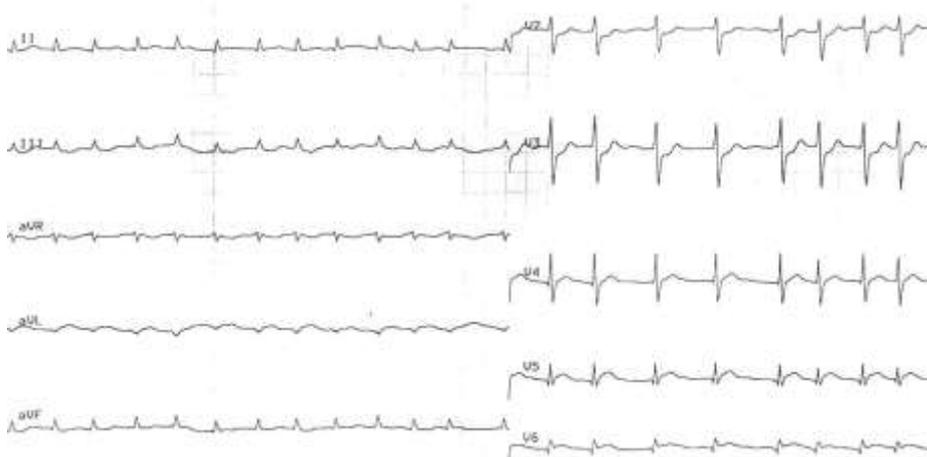


Abbildung 1: Brustwand- und Extremitätenableitung eines EKGs mit Vorhofflimmern

1.2.1. Wirkung und Folgen des Vorhofflimmerns

Die durch heterotope Erregungsbildungs- sowie Erregungsausbreitungsstörungen bedingten Vorhoffrequenzen von über 350/min führen zu einer hämodynamisch nicht wirksamen Vorhofkontraktion. Diese mechanisch ineffektive Vorhofaktion führt zu einer um ca. 20 % reduzierten Ventrikelfüllung. Durch die unregelmäßige Überleitung der Vorhoferregung über den Atrioventrikular-Knoten kommt es zur absoluten Arrhythmie der Kammeraktionen mit von Herzschlag zu Herzschlag differierenden Füllungs- und auch Auswurfzeiten. Die Systolendauer ändert sich nur wenig. Dagegen verkürzt sich die Diastolendauer bei schneller Überleitung stark mit der Folge eingeschränkter Füllungsvolumina. Ein reduziertes Schlagvolumen führt bei unphysiologisch hohen Frequenzen zu einem verringerten Herzzeitvolumen. Bei lang anhaltender hoher Kammerfrequenz kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln¹²⁶. Eine sog. Tachykardiomyopathie kann auch bei herzgesunden Menschen auftreten¹⁷⁸.

1.2.2. Klinik und Symptomatik des Vorhofflimmerns

Während die Prävalenz in der Population der Sechzigjährigen etwa 4 % beträgt, steigt sie in der Altersgruppe der über Achtzigjährigen auf etwa 10 % an⁸⁷. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz des Vorhofflimmerns unterliegen also einer ausgeprägten Altersabhängigkeit. Die höhere Lebenserwartung sowie die zunehmende Alterung der Bevölkerung werden zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz ebenso wie der Prävalenz des Vorhofflimmerns führen. Insgesamt sind Männer 1,5-fach häufiger betroffen als Frauen⁵.

70 % der Patienten mit Vorhofflimmern sind jedoch asymptomatisch^{127,134}. Bei dieser Population wird die Rhythmusstörung eher als Zufallsbefund in der Praxis diagnostiziert. Bei ca. 30 % der Patienten äußert sich das Vorhofflimmern hingegen mit sehr unterschiedlichen, auch die Leistungsfähigkeit und das subjektive Befinden beeinträchtigenden Symptomen. Diese reichen von leichten Beschwerden bis hin zu ausgeprägter Symptomatik. Häufig klagen die Patienten über Palpitationen wie Herzstolpern und Herzrasen, Leistungsminderung, Abgeschlagenheit, Luftnot und Brustenge. Des Weiteren treten Synkopen, Schwindel, Schwäche, Dyspnoe, Schweißausbrüche, Unruhe und Angst auf.

Vorhofflimmern hat aber nicht nur einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der symptomatischen Patienten¹³, sondern auch auf die Mortalität der Betroffenen. Diese ist bei Patienten mit Vorhofflimmern etwa 1,2 – 2-fach höher als bei Gleichaltrigen mit normalem Herzrhythmus⁶. Ursache der erhöhten Mortalität ist einerseits die hohe Komorbidität mit kardiovaskulären Grund- und Folgeerkrankungen und andererseits die tachysystolische Kardiomyopathie, die das Auftreten einer Herzinsuffizienz mit all ihren Folgeerscheinungen und Komplikationen begünstigt und negativ beeinflusst.

Vorhofflimmern führt zudem zu einem gehäuften Auftreten von Thromboembolien wie Schlaganfällen. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Erkrankungen besteht bei Patienten mit Vorhofflimmern ein vier bis fünffach erhöhtes Risiko für eine arterielle Embolie⁸⁷.

1.2.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern lässt sich nach einem Klassifikationsschema der HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of

Atrial Fibrillation aus dem Jahre 2010 nach klinischen, ätiologischen und elektrophysiologischen Gesichtspunkte unterteilen ¹⁴:

- Paroxysmales Vorhofflimmern zeichnet sich durch rezidivierend auftretende Phasen der Herzrhythmusstörung aus, die innerhalb von sieben Tagen selbstlimitierend sind.
- Als persistierend wird Vorhofflimmern bezeichnet, wenn die Herzrhythmusstörung mehr als 7 Tage anhält oder auch weniger als 7 Tage andauert, nachdem eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion erfolgt ist.
- Länger als ein Jahr anhaltendes Vorhofflimmern nennt man langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern.
- Akzeptiertes, dauerhaftes, nur noch frequenzlimitierend behandeltes Vorhofflimmern, das keiner rhythmuskontrollierenden Therapie mehr zugeführt wird, wird als permanentes Vorhofflimmern bezeichnet.

Paroxysmales Vorhofflimmern kann in persistierendes oder in permanentes Vorhofflimmern übergehen.

1.2.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns setzt sich aus zwei Mechanismen zusammen:

- den Triggermechanismen, die das Vorhofflimmern auslösen, und
- den unterhaltenden Mechanismen der Rhythmusstörung durch das entsprechende Substrat.

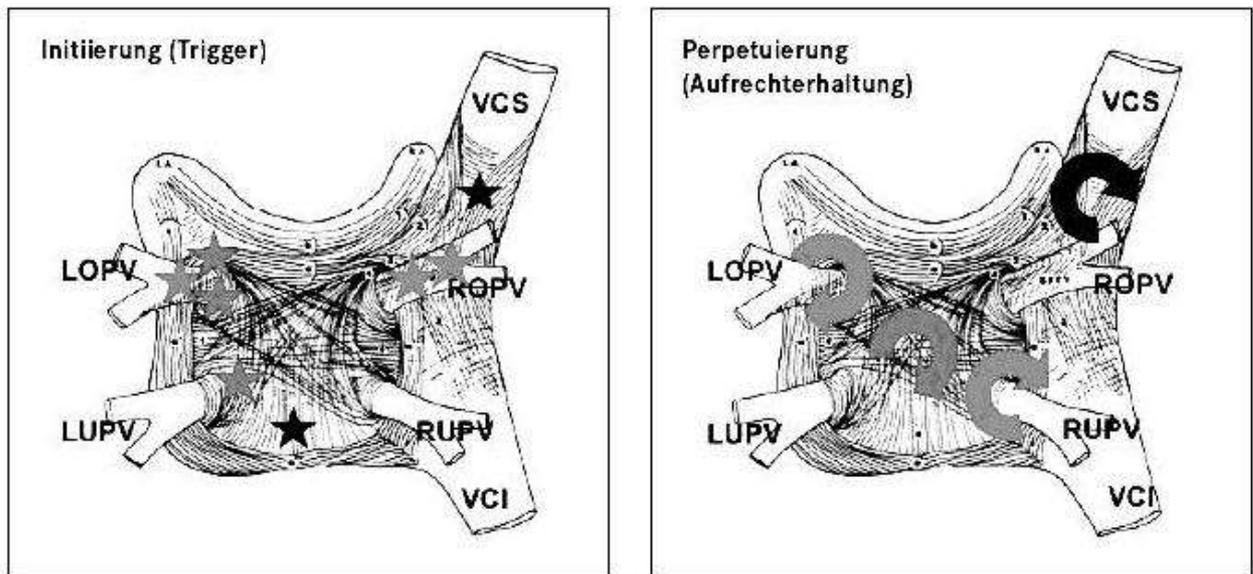


Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Vorhofs (LOPV, LUPV, ROPV, RUPV=linke obere und untere und rechte obere und untere Pulmonalvenen; VCS, VCI=obere und untere Hohlvene) ⁹⁴

Für die Initiierung des Vorhofflimmerns sind insbesondere ektope Trigger von Bedeutung, die supraventrikuläre Extrasystolen und atriale Runs auslösen. Einen bedeutenden Beitrag zum Verständnis dieser Rhythmusstörung hat Haissaguerre im Jahre 1996 mit der Erkenntnis geleistet, dass 94 % der ektopen vorzeitigen Erregungen ihren Ursprung in den Pulmonalvenen haben ⁶⁵.

Jones et al. untersuchten detailliert die Morphologie der Pulmonalvenenzellen und konnten zeigen, dass diese Zellen ähnliche Eigenschaften haben wie die Zellen des Sinusknotens, der normalerweise die Herzaktion auslöst ⁸⁴. Es zeigte sich, dass vor allem die besondere Calciumregulation für die Schrittmacherfunktion verantwortlich ist ¹⁸⁵. Saito et al. sahen auch die muskuläre Degeneration als Ursache für die gesteigerte Arrhythmogenität der Pulmonalvenen ¹⁴⁷.

Elektrophysiologisch zeigen die Pulmonalvenen eine kurze effektive Refraktärperiode mit abnehmenden Leitungseigenschaften und einer erhöhten Automatie. Die Entladungsrate im Rahmen der ektopen, fokalen Aktivität ist hochfrequent und kann bis zu ca. 600 Entladungen pro Minute betragen ²⁵⁻²⁷. Die Pulmonalvenenpotentiale können bis zu vier cm innerhalb der Pulmonalvenen abgeleitet werden und breiten sich von distal nach proximal in einer zum Atrium hinverlaufenden Aktivierungsfront aus. Das pulmonalvenöse Gewebe und das atriale Myokard haben infolge divergenter embryonaler Herkunft unterschiedliche elektrophysiologische Eigenschaften. Der Übergang der Erregung vom pulmonalvenösen Gewebe auf das atriale Myokard ist nur an sogenannten

„breakthroughs“ möglich⁶⁷. Diese werden durch Muskelausläufer des atrialen Myokards gebildet, die vom linken Vorhof in die proximalen Anteile der Pulmonalvenen hineinreichen¹⁴⁷. In den oberen Pulmonalvenen ist der muskuläre Anteil meist größer, die Muskelfasern reichen weiter in die Pulmonalvenen hinein. Hier lassen sich besonders häufig Ektopien nachweisen¹¹⁸. Weitere, seltenere Foki wurden durch Mapping-Studien auch in der posterioren Wand des linken Ventrikels und am Übergang des rechten Vorhofs in die Vena cava superior¹⁷⁴ sowie seltener am Übergang in die Vena cava inferior, in dem Coronarsinus und dem Marshall-Band lokalisiert⁷⁸.

Fällt eine ektope Erregung im Sinne einer supraventrikulären Extrasystole in der vulnerablen Phase ein, also in der relativen Refraktärzeit der Vorhofmyokardiozyten, so kann durch den Übertritt der Erregung aus dem Pulmonalvenenostium in den linken Vorhof eine vorzeitige Erregung des Vorhofmyokards ausgelöst werden^{68,69}. Trifft eine so entstehende kreisende Erregungsfront initial und beim Wiedereintreffen am ursprünglichen Beginn des Erregungskreises auf nicht mehr refraktäre, d.h. wieder erregbare Myokardzellen, so kann sich der Erregungsimpuls in Form eines neuen Erregungskreises fortsetzen (Re-Entry). Die so entstehenden Reentry-Mechanismen können durch die Kombination von inhomogener Erregungsausbreitung und einer Verkürzung der atrialen Refraktärzeit aufrecht erhalten werden¹⁵⁹. Die Wahrscheinlichkeit für die Re-Entry-Mechanismen erhöht sich insbesondere, je langsamer die atriale Leitungsgeschwindigkeit und je kürzer die atriale Refraktärperiode ist⁹⁸. Die multipel kreisenden Wellen elektrischer Erregung mit unterschiedlichen Wellenlängen beschrieb Moe bereits 1962 in der „Multiple-Wavelet-Theory“¹¹⁵.

Zum Erhalt des Vorhofflimmerns ist nach Allesie et al. die periodische Aktivität von mindestens drei bis sechs Erregungswellen notwendig². Dabei wird die Anzahl gleichzeitig existierender Erregungswellen auch durch das zugrunde liegende Substrat, also die Vorhofoberfläche, bestimmt¹³⁸. Ein vergrößerter Vorhof mit entsprechend mehr Myokardmasse, verkürzter Refraktärperiode und einer langsamen intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit ermöglicht eine größere Anzahl kreisender Erregungswellen und fördert so die Chronifizierung der Rhythmusstörung. Er ist ein unabhängiger Marker für das Auftreten von Vorhofflimmern^{38,40,114}.

Ein modifiziertes, von Jalife et al. postuliertes Modell basiert auf der Theorie des „Mother-Rotor“. Ein relativ stabiler, selbstunterhaltender Erregungskreis hochfrequenter periodischer Aktivität erzeugt die charakteristische, ungeordnete fibrillatorische Aktivität

der Vorhöfe durch Ausbreitung über die Vorhöfe und den Zerfall in unabhängige Tochterwellen^{81,82}.

Eine Terminierung des Vorhofflimmerns erfolgt durch die Unterbrechung des Re-Entry-Mechanismus bei gleichzeitigem Auftreffen aller kreisenden Erregungen auf nicht erregbares, also refraktäres Gewebe. Je mehr kreisende Erregungen existieren, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses. Die Rhythmusstörung selbst bedingt zudem eine fortschreitende elektrophysiologische und strukturelle Modifikation des atrialen Myokards, die eine Beendigung des Vorhofflimmerns erschwert.

Das kurz anhaltende, paroxysmale Vorhofflimmern kann allein durch die kontinuierliche repetitive Entladung der Foki in den Pulmonalvenen und den am Übergang zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof entstehenden Mikro-Reentries fortbestehen^{3,80,81,164}. Am Erhalt des persistierenden und permanenten Vorhofflimmern sind zudem atriale, also extrapulmonalvenöse Prozesse als unterhaltende Mechanismen beteiligt^{63,64,66}.

1.2.5. Elektrisches Remodelling

Als „elektrisches Remodelling“ bezeichnet man die im Tierversuch und durch elektrophysiologische Untersuchung am Menschen nachgewiesene Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärzeit. Wijffels und Allesie et al. konnten durch tierexperimentelle Studien nachweisen, dass rezidivierende Induktionen von Vorhofflimmern progredient längere Vorhofflimmerepisoden auslösen. Nach etwa sieben Tagen war ein anhaltendes Vorhofflimmern provozierbar¹⁷⁹. Ursächlich ist die bereits nach 24 Stunden bestehende Dispersion mit unterschiedlicher Verkürzung der atrialen Refraktärzeiten und die fehlende physiologische Anpassung der atrialen Refraktärzeit an die bestehende Herzfrequenz³⁷. Insgesamt kommt es zu einer Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer^{50,112}. Die Abnahme der Aktionspotentialdauer und die resultierende Verkürzung der Refraktärperiode wird durch die Inaktivierung der einwärts gerichteten Calciumkanäle verursacht. Diese ist durch den massiven Calciumeinstrom in die atrialen Myozyten mit einer bis zu zehnfach erhöhten Entladungsfrequenz beim Vorhofflimmern bedingt. Längerfristig kommt es bei wiederholten oder persistierenden Episoden des Vorhofflimmerns zu einer Downregulation der Calcium-Kanäle durch die verminderte Expression der Alpha-Untereinheit von L-Typ-Calciumkanälen^{43,150}. Nach einer Kardioversion in den Sinusrhythmus kann sich die Refraktärzeit der Vorhofmyozyten rasch wieder normalisieren.

1.2.6. Strukturelles Remodelling

Neben dem „elektrischen Remodelling“ führt das Vorhofflimmern, insbesondere wenn es über Wochen oder Monate anhält, auch zu strukturellen Umbauvorgängen des atrialen Gewebes¹. Diese Veränderungen wiederum unterstützen den Übergang in ein chronisches Vorhofflimmern.

Das „strukturelle Remodelling“ führt durch progrediente interstitielle Fibrosierung einerseits zur Reduktion der Leitungsgeschwindigkeit und andererseits zur Ausbildung lokaler Konduktionsblocks durch abnorme Verteilungsmuster von Connexin-Kanalproteinen (gap junctions) innerhalb des atrialen Gewebes¹⁷⁶. Das rezidivierende Auftreten von Vorhofflimmern führt des Weiteren durch stetige atriale Dehnung und Volumenbelastung zu einer progredienten Vergrößerung der Atrien und einer verminderten atrialen Kontraktilität. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass bei atrialer Dilatation die Rhythmusstörung leichter zu induzieren ist und im Verlauf zudem länger anhält^{76,140}. Insgesamt führen die Prozesse zur Steigerung des proarrhythmischen Potentials, da die vergrößerte Oberfläche der Vorhöfe und die progrediente narbige und fibrotische Gewebsumwandlung das Auftreten und die Stabilisierung der kreisenden Flimmerwellen im Vorhof fördern. Die Persistenz des Vorhofflimmerns („Domestizierung“) wird unterstützt^{152,157}. Diese vielfältigen strukturellen Modifikationen sind kurzfristig nicht reversibel. Die sich selbst verstärkende Eigenschaft des Vorhofflimmerns fassten Wijffels et al. in der Kernaussage „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ zusammen¹⁷⁹.

1.2.7. Tachysystolische Kardiomyopathie

Das Vorhofflimmern hat neben den strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen auf das Vorhofmyokard auch negative Auswirkungen auf die Pumpleistung des Herzens. Die Tachykardiomyopathie ist definiert als das Auftreten einer Herzfrequenz von > 120–130 Schlägen pro Minute an ca. 10–15 % eines Tageszyklus mit Entwicklung einer Herzinsuffizienz^{49,59}. Auch Patienten mit einer normalen Herzleistung können unter den tachyarrhythmischen Frequenzen eine Herzschwäche entwickeln. Bei vorher schon bestehender Herzinsuffizienz wird diese noch verschlimmert¹⁷⁸. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass der Beginn von Vorhofflimmern teils mit einer deutlichen Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit einhergeht¹³⁶. Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus verbesserte dagegen diese Parameter deutlich⁵⁸.

Neuere Untersuchungen sehen als Ursache der verschlechterten Pumpleistung auch eine myokardiale Ischämie bei verkürzter Diastole, eine Erschöpfung der Herzleistung und Veränderungen in der Elektrolytregulation^{151,155}. Eine Beteiligung der Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie wird in 25-50 % der Fälle mit systolischen Dysfunktionen und Vorhofflimmern angenommen¹³⁷.

1.3. Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz bezeichnet man die Unfähigkeit des Herzens, den Körper mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten (WHO 1995¹⁴⁰).

1.3.1. Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Ebenso wie die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz altersabhängig. Sie liegt in der 5. Lebensdekade bei 1 % und steigt auf 10 % in der 8. Lebensdekade. Aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung kommt es zu einer eingeschränkten Belastbarkeit mit Luftnot und zu Ödemen der unteren Extremitäten.

Die systolische Pumpleistung des Herzens wird als Auswurffraktion (Ejection Fraction = EF), also als der Prozentsatz des ausgeworfenen Volumens am enddiastolischen Füllungsvolumen der Ventrikel angegeben. Eine Schwächung des Herzmuskels verursacht durch die verringerte Schlagkraft eine Reduktion der prozentualen Auswurffraktion. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) liegt normalerweise bei > 60 %. Ab einer LVEF von < 50 % spricht man von einer manifesten Herzinsuffizienz. Zur klinischen Bewertung der Herzinsuffizienz wird allgemein die Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA) mit Schweregraden von 0/I bis IV angewandt.

Die Herzinsuffizienz wird im Allgemeinen primär medikamentös mit kardioprotektiver Medikation (ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker, und Betablocker) sowie bei klinischer Symptomatik und Bedarf mit Diuretika (Schleifendiuretika, Aldosteronantagonisten, Thiaziddiuretika) behandelt.

1.3.2. Wechselwirkung mit Vorhofflimmern

Mehrere große Studien zur Herzinsuffizienz wie z.B. die „Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)“ oder das „Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT)“ zeigen, dass die Prävalenz des Vorhofflimmerns mit dem

Grad der Herzinsuffizienz steigt ^{45,107,156}. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion, die auf Grund ihrer Beschwerdesymptomatik der NYHA-Klasse I zugeordnet werden, beträgt 5 %. Bei Patienten der NYHA-Klasse II und III tritt Vorhofflimmern bei 25 % und bei Patienten mit Beschwerden der NYHA-Klasse IV bei bis zu 50 % ¹⁰⁷ auf. Die Herzinsuffizienz ist somit ein starker Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern und erhöht das Risiko für diese Komorbidität um das Fünffache ⁵. Andererseits steigt nach dem Auftreten einer Vorhofflimmerepisode das Risiko für eine Herzinsuffizienz auf das Sechsfache an ¹⁴⁴. Bei ca. 30 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz tritt Vorhofflimmern auf. Umgekehrt leiden 30-40 % der Patienten mit Vorhofflimmern unter einer Herzinsuffizienz ¹²⁰.

Die pathophysiologische Beziehung zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, die diesen Effekten zugrunde liegt, ist aktuell noch nicht vollständig aufgedeckt. Es gibt jedoch interessante Erklärungsansätze: So fördert die Herzinsuffizienz im Sinne eines circulus vitiosus ihrerseits die Entstehung des Vorhofflimmerns z.B. durch den erhöhten Füllungsdruck und die erhöhte myokardiale Wandspannung des Vorhofes. Die vorlastabhängige atriale Dehnung führt zur Aktivierung dehnungsabhängiger Ionenkanäle, die zu elektrophysiologischen Veränderungen wie einer erhöhten Dispersion der Refraktärzeiten und Veränderungen der Leitungseigenschaften führt. Die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern wird dadurch begünstigt ^{10,157}. Zudem erhöht die durch eine Herzinsuffizienz verursachte Vorhofdehnung die Ektopieneigung in den Pulmonalvenen.

Eine Herzinsuffizienz fördert und verstärkt aber auch das strukturelle Remodelling, das wiederum die Entstehung und den Erhalt von Vorhofflimmern beeinflusst. Li et al. konnten bereits 1999 in Tierexperimenten den Beweis erbringen, dass die Herzinsuffizienz zur Zunahme der atrialen Interzellulärsubstanz im Sinne einer progredienten Fibrosierung führt ¹⁰³. Die Fibrosierung wird auch durch die verstärkte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Aktivierung von mitogen-aktivierten Proteinkinasen gefördert. Die Stimulation von Fibroblasten bewirkt eine interstitielle Kollagensynthese und eine zelluläre Hypertrophie. Möglicherweise verursacht sie zudem die Apoptose der Zellen ^{12,104,153}. Die mit einer Herzinsuffizienz verbundenen fibrotischen Umbauvorgänge in den Vorhöfen werden des Weiteren durch den Transforming-growthfactor- β -Signalweg sowie durch oxidativen Stress und Inflammation induziert ^{47,88}. Die Herzinsuffizienz geht zudem mit einer neurohormonalen Aktivierung einher (erhöhte Konzentrationen von Katecholaminen, und Angiotensin II), wobei der Grad der neuro-

hormonalen Aktivierung mit der Schwere der Herzinsuffizienz korreliert. Die neurohormonale Aktivierung wiederum fördert den strukturellen Umbau und die atriale Fibrosierung^{20,103}.

Die so entstandenen fibrotisch veränderten Gebiete weisen abnormale Leitungseigenschaften auf und schaffen ein entsprechendes Substrat für die Rhythmusstörung^{60,100,103}. Die beschriebenen linksatrialen Fibrosegebiete sind bei Herzinsuffizienz zudem nicht homogen verteilt. Prädilektionsstellen hierfür sind insbesondere der Übergang von den Pulmonalvenen zum linken Vorhof und die posteriore Wand des linken Vorhofs^{32,169}.

Auch die Dysregulation des intrazellulären Kalziums, ein wichtiges Merkmal in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz, kann mit Vorhofflimmern in Verbindung gebracht werden. So werden z.B. die Regulatoren der intrazellulären Calcium-Stoffwechsel (die Ryanodin-rezeptoren und die Ca²-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums) auch bei Vorhofflimmern herunter reguliert^{7,122}.

Das Vorhofflimmern geht in Kombination mit der Herzinsuffizienz aber nicht nur mit einer deutlich erhöhten Morbidität sondern auch mit einer Mortalität einher. Laut Zareba et al. liegt die 2-Jahres-Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Vorhofflimmern bei 39 %¹⁸⁷. Die Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der CHF-STAT-Studie zeigte, dass Patienten, die an Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern leiden, nach der Konversion in den Sinusrhythmus eine deutlich bessere Prognose für ein längeres Leben haben (ca. 60 % vs. 30 % bei 4 Jahren, p = 0,04)³⁹.

1.4. Weitere Komorbiditäten des Vorhofflimmerns

Neben der Herzinsuffizienz prädisponieren zudem vielfältig andere Faktoren das Auftreten von Vorhofflimmern. Entsprechend der Feststellung von Gallagher - „any process that infiltrates, irritates, inflames, scars or stretches the atria may cause them to fibrillate“ - kann die Herzrhythmusstörung durch verschiedene kardiale und nichtkardiale Grunderkrankungen bedingt werden, die mit einer Schädigung der atrialen Integrität einhergehen⁵³. Diese kann einerseits durch primär atriale Veränderungen verursacht werden. Andererseits können sekundäre atriale Veränderungen infolge ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathien zu strukturellen Veränderungen des Vorhofs mit konsekutivem Vorhofflimmern führen.

Nur bei ca. 10-15 % der ansonsten nicht herzkranken Patienten liegt Vorhofflimmern als „lone atrial fibrillation“ vor^{85,108}. Entsprechend lässt sich bei einem Großteil der Patienten eine kardiale Grunderkrankung feststellen¹⁰². Bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit verdoppelt sich das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern. Besteht in der Anamnese ein arterieller Hypertonus, so vervierfacht sich das Risiko. Allein angesichts der hohen Prävalenz dieser Erkrankung ist dieser Risikofaktor am häufigsten mit Vorhofflimmern assoziiert^{86,87}.

Vorhofflimmern kann auch bei Myokarditiden und nach herzchirurgischen Operationen auftreten. Tachykarde und bradykarde Rhythmusstörungen, wie das Sick- Sinus- oder Präexzitationssyndrome, können Vorhofflimmern auslösen. Auch eine akute Überdehnung der Vorhöfe und die Aktivierung des vegetativen Nervensystems können an der Auslösung von Vorhofflimmern beteiligt sein.

Des Weiteren erhöhen auch nicht kardiale Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Lungenerkrankungen und übermäßiger Alkoholgenuß das Risiko für Vorhofflimmern. Weitere assoziierte Erkrankungen des Vorhofflimmerns sind Infektionen, Stoffwechselerkrankungen wie Hyperthyreose und Elektrolytentgleisungen^{6,51,52,87}.

1.5. Behandlungsmethoden des Vorhofflimmerns

1.5.1. Pharmakologische Therapie

Die medikamentöse Behandlung des Vorhofflimmerns kann die Rhythmus- oder die Frequenzkontrolle sowie die Prävention eines thromboembolischen Ereignisses zum Ziel haben. Einen kurativen Ansatz bietet die medikamentöse Therapie nicht, sie stellt lediglich eine symptomatische Therapie dar. Derzeit gilt die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns noch als First-Line-Option.

Die Frequenzkontrolle soll die Kammerfrequenz im Sinne einer Ökonomisierung der Herzarbeit modulieren. Angestrebt werden Frequenzen von 60-80 Schlägen pro Minute in Ruhe und 120-140 Schlägen pro Minute bei Belastung. Ziel der medikamentösen Therapie ist die Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung.

Die Rhythmuskontrolle beinhaltet die Konversion in den und die Erhaltung des Sinusrhythmus beim Patienten. Insbesondere bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ist die Rhythmuskontrolle durch die medikamentöse Verlängerung der atrialen Refraktärzeit sowie die Erweiterung der Wellenlänge und die Verhinderung der Mikro-Re-Entries eine geeignete Behandlung.

Verschiedene multizentrische Studien (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF) zeigten, dass die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle gleichermaßen die Mortalität und Morbidität mindern und die Lebensqualität eines unselektiven Patientenkollektivs steigern^{9,18,161,183}. Eine Subanalyse der AFFIRM-Studie zeigte aber ebenso wie Shelton et al. in der CAFE-II-Studie, dass der Erhalt des Sinusrhythmus im Vergleich zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zur Verbesserung der Lebensqualität und der linksventrikulären Funktion führt^{9,154}. In der „Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation“-Studie wird zudem auf eine bessere körperliche Belastbarkeit der Patienten hingewiesen⁷¹, die mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle behandelt wurden.

Bei mehr als 35 % der Patienten kommt es jedoch trotz einer optimalen medikamentösen Therapie mit Amiodaron zu einem erneuten Auftreten von Vorhofflimmern¹⁴³. Unter Therapie mit Klasse 1-Antiarrhythmika traten sogar Rezidive bei bis zu 50 % der behandelten Patienten auf⁹⁷. Zudem birgt die medikamentöse Therapie die Gefahr teils lebensbedrohlicher proarrhythmischer Effekte sowie ein höheres Potential an verschiedenen nicht reversiblen, unerwünschten Wirkungen. Ca. 30 % der Patienten beenden die medikamentöse Therapie wegen unerwünschter Nebenwirkungen^{30,79}. Darüber hinaus haben 25-35 % der frequenzkontrollierend medikamentös versorgten Patienten weiterhin belastungseinschränkende Beschwerden^{18,31,161,177,183}.

Vor diesem Hintergrund sowie wegen der mit der Alterung der Gesellschaft wachsenden Krankheitsfälle einerseits und der medizintechnischen Entwicklung andererseits ist die Suche nach besseren Therapien intensiver geworden.

1.5.2. Chirurgische Therapie

Auf der Suche nach einer kurativen Therapie entwickelten Cox et al. Ende der 80er Jahre erstmals ein chirurgisches Verfahren zur Therapie des Vorhofflimmerns³⁴. Das Prinzip der Maze-Operation basiert auf den Erkenntnissen der „Multiple Wavelet“-Theorie. Chirurgische Inzisionen des Vorhofmyokards sollten hierbei durch Induktion von Narbenbildung die Vorhöfe in funktionelle Kompartimente unterteilen. Die Narben wirken im Myokard als eine elektrische Barriere und unterbinden die Ausbreitung der zirkulierenden Erregungsfronten. Die spezifische Anlage der Inzisionen lässt lediglich die Erregungsausbreitung vom Sinus- zum AV-Knoten zu. Die Erregung der weiteren Vorhofanteile wird über die blind endenden Korridore gewährleistet³⁵. Durch diese so-

genannte „Irrgarten“ (Maze)-Operation konnten insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern hohe Erfolgsraten erzielt werden.

1.5.3. Katheterablation der Pulmonalvenen

Angesichts der großen Erfolge der Maze-Operation haben interventionelle Elektrophysiologen ein minimalinvasives Ablationsverfahren zur Therapie von Vorhofflimmern entwickelt, um die Risiken und Komplikationen einer großen Operation zu verhindern.

Nach den aktuellen Leitlinien der ACC/AHA/ESC gilt kurativ intendierte linksatriale Pulmonalvenenisolation zur Behandlung des Vorhofflimmerns die Katheterablation als geeignetes Therapieverfahren zur Behandlung des symptomatischen, medikamentös therapierefraktären Vorhofflimmerns ¹⁴.

1.6. Das Ablationsverfahren

Eine Optimierung der interventionellen Therapie gelang 1998 durch die Entdeckung von Haïssaguerre, dass 95 % der arrhythmogenen Foki in den Pulmonalvenen lokalisiert sind ⁶⁵. Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen stellte Haïssaguerre eine fokale Ablationstechnik mit direkter Verödung der arrhythmogenen Trigger innerhalb der Pulmonalvenen vor. Endpunkt der als „Pulmonalvenendisektion“ bezeichneten Prozedur war die Elimination der elektrischen Pulmonalvenen-Aktivität bzw. eine deutliche Amplitudenreduktion, elektrische Isolation der Pulmonalvenen mit Entrance- und Exit-Block sowie die vollständige Elimination fraktionierter Elektrogramme. Die Ablation aller ekto-phen Herde in den Pulmonalvenen gestaltete sich aber wegen der Vielzahl und Inkonsistenz der Foki und komplexer anatomischer Verhältnisse der Pulmonalvenen schwieriger als erwartet ^{24,55,148,173}. Zudem traten durch die Verödung in den zarten Pulmonalvenen häufig Pulmonalvenenstenosen auf, die zu einer hochgradigen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen ^{142,145}.

Bei der segmentalen Pulmonalvenenablation erfolgen signalgesteuerte punktförmige Ablationen weiter proximal im Bereich der Muskelbrücken zwischen dem linken Vorhof und den Pulmonalvenen (breakthroughs) am Vorhof-Venen-Übergang. Durch diese neuartige Ablationstechnik wurden Folgeschäden und Schwierigkeiten bei der Verödung der Foki in den Pulmonalvenen eingeschränkt und weitgehend verhindert. Ziel der segmentalen Ablation ist es, die Ausbreitung der Potentiale, die sich durch eine zentrifugale Aktivierung von distal nach proximal zum Ostium bewegen, zu unterbinden.

Die segmentale Pulmonalvenenablation erfolgt mittels eines in die Pulmonalvene eingebrachten zirkulären multipolaren Mappingkatheters (Lassokatheter). Bei zu tiefer Applikation kann aber auch hier die Pulmonalvenenstenose als gefährliche Komplikation auftreten^{123,149}.

Eine weitere Strategie zur Ablation bei Vorhofflimmern führten Pappone und Mitarbeiter im Jahre 2000 ein¹³⁰. Ziel der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation ist die Unterbindung der Fortleitung der Erregung von den Pulmonalvenen auf den linken Vorhof durch zirkuläre Ablationslinien um die einzelnen oder ipsilateralen Pulmonalvenen. Hierbei ergänzen sich die Einzelablationsläsionen zu einem kompletten Kreis um die Pulmonalvenen. Im Gegensatz zur distaleren Pulmonalvenenablation werden bei dieser Strategie auch die Foki erfasst, die weiter proximal im trichterförmigen Venen-Vorhof-Übergang lokalisiert sind. Diese Technik vermeidet eine Ablation direkt in den Venen, so dass die Gefahr einer Pulmonalvenenstenose signifikant gesenkt wird.

Die zirkumferentielle Katheterablation im Bereich der Pulmonalvenenmündung kann durch Ablationslinien im Atrium erweitert werden. Ziel der Substratmodifikation ist die funktionelle Unterteilung der Vorhöfe in verschiedene Kompartimente, so dass die Aufrechterhaltung der multipel kreisenden „Wavelets“, die das Vorhofflimmern erhalten, nicht mehr möglich ist. Durch die zusätzlichen Ablationslinien wird zudem die elektrische Masse des Vorhofs verkleinert. Insbesondere Patienten mit länger anhaltenden Rhythmusstörungen und mit vergrößerten Vorhöfen, wie sie durch strukturelles Remodelling oder eine zu Grunde liegende Herzinsuffizienz bedingt sein können, profitieren von der Substratmodifikation mit zusätzlichen atrialen Ablationslinien und der Ablation fraktionierter Vorhofsignale. Haïssaguerre et al. verfolgen für die Substratmodifikation ein mehrstufiges Konzept, das neben der elektrischen Isolation aller Pulmonalvenen die Ablation komplexer fraktionierter Signale im linken Vorhof (basal, posterior, septal und anterior), das Ziehen einer Dachlinie dort, die Ablation des inferioren linken Vorhofs sowie des Koronarsinus und schließlich die Mitral-Isthmus-Ablation vorsieht^{63,66,116,121,165}.

Unterstützt wird diese Ablationsmethode durch dreidimensionale Mappingsysteme zur besseren Darstellung der Anatomie und der Ablationslinien. Erweitert wurde das elektroanatomische Mapping durch CT- und MRT-Rekonstruktion des linken Vorhofs, die direkt in das Navigationssystem importiert werden. Die Kathetersteuerung wird hierbei insbesondere im Bereich des Pulmonalvenen-Vorhof-Übergangs verbessert. So wird

nicht nur das Platzieren kontinuierlicher Ablationslinien erleichtert, sondern auch das Risiko der Pulmonalvenenstenose weiter verringert.

Die Ablation an sich erfolgt entweder durch Hitze mittels Radiofrequenzstrom, also durch Wechselstrom mit einer Frequenz von 300 bis 750 kHz (Radiofrequenz) oder im Rahmen einer Kryotherapie durch Kälte. Die Widerstandserhitzung durch RF-Energie am Übergang zwischen Elektrode und Gewebe führt zu einer Erwärmung und konsekutiven Vernarbung des Myokards. Bei der Kryoablation wird die Spitze des Kryoablationskatheters auf Temperaturen bis zu -80° Celsius herunter gekühlt^{29,95}. Das nekrotische Gewebe und die folgende Narbenbildung im Ablationsbereich wirken wie beim chirurgischen Eingriff als elektrische Barriere für die Ausbreitung der fokalen Potentiale und der Erregungsfronten.

1.6.1. Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Die Katheterablation von Vorhofflimmern birgt wie jede invasive Therapie neben allgemeinen auch interventionsspezifische Komplikationen.

Es besteht ein Risiko für thromboembolische Ereignisse wie einen Schlaganfall, das durch eine entsprechende Antikoagulation reduziert wird.

Das Auftreten einer Pulmonalvenenstenose, also der Einengung der Pulmonalvenen über 50 %, geht mit Dyspnoe, rezidivierenden Pneumonien und Hämoptysen einher und ist durch Ablationen außerhalb der eigentlichen Lungenvenen reduziert worden.

Eine Ösophagusperforation mit Fistelbildung zum Vorhof tritt extrem selten auf, ist aber mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert¹²⁸. Die Applikation einer Sonde und die kontinuierliche Temperaturmessung reduzieren das Risiko aber deutlich.

Die Perforation des Herzmuskels oder der Gefäße kann durch eine Fehlpunktion oder eine zu hohe Energieabgabe bedingt sein und zu einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss mit Kompromittierung der Herzarbeit bis hin zum Pumpversagen und möglicherweise notwendiger Punktion oder einer Notfall-Operation, aber auch zum Tod führen. Durch begrenzte Applikation der Energieabgabe und die Kontrolle der Temperatur während der Applikation wird eine Perforation des Herzmuskels verhindert. Fehlpunktionen der Herzscheidewand und katheterbedingte Perforation des Myokards werden durch Mappingsysteme und die angiographische Darstellung der Pulmonalvenen verhindert.

Zur Vermeidung von Leistenkomplikationen wie Hämatom- oder Aneurysmabildung wird nach jedem Kathetereingriff ein Leistendruckverband angelegt. Sollte es zur Induration oder Infektion des Hämatoms kommen, ist möglicherweise eine chirurgische Intervention nötig. Zudem können Nerven- und Hautschäden durch Punktion der Leiste und Applikation des Lokalanästhetikums auftreten. Durch eine allergische Reaktion auf applizierte Medikamente kann es zum anaphylaktischen Schock kommen.

Nicht bei jeder Ablation wird der angestrebte Erfolg dauerhaft erreicht. Schließen sich die Narben der einzelnen Ablationsläsionen nicht zu einem kompletten Kreis, so kann die Rhythmusstörung als Vorhofflimmer-Rezidiv nach einer Pulmonalvenenisolation wieder auftreten. Ursächlich dafür können einerseits eine Rekonnektion der pulmonalvenösen-atrialen Stränge¹⁰¹, andererseits extrapulmonalvenöse Trigger sein, die vor allem in der posterioren Wand des linken Atriums liegen und bei bis zu 30 % der Patienten nachweisbar sind. In einer aktuellen Studie beschreiben Di Base et al. bei 27 % der 987 Patienten, die sich zur Rezidivablation vorstellten, dass die einzige Triggerquelle des Vorhofflimmerns im linken Herzohr lag⁴¹. Bezüglich des Auftretens von Rezidiven berichten Medi et al. in einer aktuellen Studie, dass bei Erhalt des Sinusrhythmus über ein Jahr ein Spätrezidiv unwahrscheinlich ist¹¹⁰. Durch erneute, sogenannte Rezidivablationen nach dem Wiederauftreten der Rhythmusstörung kann der Erfolg der Therapie deutlich verbessert werden.

Während der Eingriff früher insbesondere bei Pulmonalvenenisolationen mit Substratmodifikation infolge der zusätzlichen Ablationsfläche und dem größerem Umfang der Ablation teils mit erheblichen Risiken verbunden war, ist das Risiko heute aufgrund des großen Erfahrungszuwachs und besseren technischen Ausstattung geringer und wird in Zukunft weiter sinken¹⁶.

Diese Prognose lässt vermuten, dass bei zunehmend mehr Patienten die Katheterablation als kurative Therapie des Vorhofflimmerns eingesetzt werden kann. Die anfänglich angenommene Restriktion der Indikation dieser Behandlungsmethode für Patienten mit Vorhofflimmern und einer strukturellen Herzkrankheit wie einer Herzinsuffizienz sollten vor diesem Hintergrund überdacht werden, um das Vorhofflimmern mit der erhöhten Mortalität, der Reduktion der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität insbesondere bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung erfolgreich zu behandeln.

2. Methodik

In dieser Arbeit wurde anhand der Daten des Ablations-Qualitätsregisters des Instituts für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg untersucht, ob die Katheterablation auch bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz ein geeignetes Verfahren zur Therapie des Vorhofflimmerns ist.

2.1. Das Ablationsregister

Das Ablationsregister ist ein multizentrisches, prospektives Register, das Charakteristika von Patienten, die sich einer Katheterablation unterzogen haben, sowie den Erfolg und die Komplikationen dieser Maßnahme erfasst. Insgesamt wurden Daten von Deutschland-weit 50 Kliniken geliefert. Erfasst wurden bis Ende Dezember 2009 insgesamt 15.000 Eingriffe. In das Ablationsregister wurden konsekutiv alle Patienten mit einer durchgeführten, aber auch versuchten Ablation (intention-to-treat) bei Vorhofflimmern eingeschlossen, sofern sie uneingeschränkt aufklärungs- und zustimmungsfähig waren und schriftlich in die Aufnahme ins Register eingewilligt hatten. Die Teilnahme konnte jederzeit abgebrochen werden.

2.1.1. Datenermittlung

Die Registerdaten wurden folgendermaßen erhoben: Anamnestische Daten, Ergebnisse der Ablation sowie klinische Daten vor der Entlassung wurden durch fachärztliches Personal an der Klinik erhoben (Kurzzeit-Follow-up). Dazu wurde ein vom Institut für Herzinfarktforschung vorgegebener standardisierter Fragekatalog ausgefüllt (Anlage 2). Die Anschrift und Telefonnummer des Patienten oder von Angehörigen wurden dokumentiert, um die Durchführung des Langzeit-Follow-ups zu gewährleisten.

Nach einem Zeitraum zwischen 13 und 17 Monaten, durchschnittlich 15 Monaten, erfolgte die Nachbefragung auf der Grundlage standardisierter Erhebungsbögen (Anlage 3 und 4). Es wurden Daten zur gesundheitlichen Entwicklung und zum aktuellen Zustand erhoben. Das Follow-up wurde für alle teilnehmenden Zentren durch das Institut für Herzinfarktforschung durchgeführt. Die Befragung erfolgte in einem strukturierten Telefoninterview (Anlage 3). Telefonisch nicht erreichbaren Patienten wurde ein standardisierter Fragebogen per Post zugesandt (Anlage 4). Nur in Ausnahmefällen wurden die Patienten auch von den behandelnden Zentren direkt kontaktiert.

Die Daten wurden anschließend elektronisch dokumentiert (Anlage 2) und auf einem Server des Instituts für Herzinfarktforschung Ludwigshafen gespeichert. Über eine Chiffre können die entsprechenden Studienteilnehmer identifiziert werden. In unserer Arbeit wurden nur Patienten berücksichtigt, die ablatiert wurden und für die bis zum Stichtag eine Follow-up-Befragung durchgeführt werden konnte. Stichtag war der 11. August 2010.

Die Frage- und Erhebungsbögen wurden durch das für dieses Register geschaffene Kuratorium Klinische Elektrophysiologie der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung entwickelt. Diesem Kuratorium gehören an: Prof. Dr. Dietrich Andresen, Prof. Dr. Jochen Senges, Dr. med. Dipl.-Ing. Boris A. Hoffmann, Prof. Dr. Johannes Brachmann, Prof. Dr. Lars Eckardt, Prof. Dr. Ellen Hoffmann, Dr. med. Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck, Prof. Dr. med. Burghard Schumacher, Prof. Dr. med. Stefan G. Spitzer, Dr. med. Petra Schirdewahn, Prof. Dr. med. Jürgen Tebbenjohanns, Martin Horack, Dr. med. Tushar V Salukhe, Prof. Dr. med. Thomas Rostock und Prof. Dr. Stephan Willems.

2.1.2. Der Fragenkatalog (Anlage 2)

Im Einzelnen wurden u.a. folgende, für diese Untersuchung relevanten Patientendaten sowie Daten zur Ablation erhoben:

- Aufnahmezeitpunkt
- Geschlecht und Alter der Patienten
- LVEF
- NYHA-Klassifikation
- Symptomatik
- Kardiale Grunderkrankungen (koronare Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie, hypertensive Herzkrankheit)
- Nichtkardiale Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus)
- Medikamentöse Therapieresistenz
(Der Begriff der „medikamentösen Therapieresistenz“ wurde im Ablationsregister nicht definiert, die Einteilung beruht auf der subjektiven fachlichen Bewertung des Untersuchers)
- Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent)
- Herzrhythmus bei Ablation (Sinusrhythmus vs. Vorhofflimmern)
- Art der Ablation (RF-Ablation mit Differenzierung Segmentale PV-Isolation, Circumferentielle PV-Ablation, Lineare Läsion oder Kryoablation)
- Erst- oder Rezidivablationen

- Daten zur Ablation (Maximale Radiofrequenz-Leistung, Untersuchungsdauer, Gesamtdauer aller Applikationen, Durchleuchtungsdauer/Flächendosisprodukt)
 - Primärerfolg der Ablation (Möglichkeiten der Antwort: Erfolg, Teilerfolg, kein Erfolg. Die Begriffe sind im Ablationsregister nicht definiert, die Einteilung beruht auf der subjektiven fachlichen Bewertung des Untersuchers)
- Kurzzeit-Follow-up

Bis zur Entlassung aus der Klinik wurden folgende Daten erhoben:

- Schwerwiegende Komplikationen
 - Todesfälle, Myokardinfarkte – kombiniert als MACE (Major Adverse Cardiac Event) und
 - Schlaganfälle – kombiniert als MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event)
- „moderate nichttödliche Komplikationen“
 - Transitorische ischämische Attacke
 - Starke Blutungen (Blutungen, die einer ärztlichen Intervention bedurften)
 - Perikarderguß
 - Pulmonalvenenstenose
 - Lungenembolie
 - Hämatothorax
 - Pneumothorax und
 - herzchirurgische Notfall-Operation
 - Aneurysma spurium/AV-Fistel
- geringfügige Komplikationen
 - schwache Blutungen (Blutungen, die keiner ärztlichen Intervention bedurften)
 - AV-Block I und II°
- Kurzzeitrezidive
- medikamentöse Therapie bei Entlassung

- Langzeit-Follow-up

Im Langzeit-Follow-up nach durchschnittlich 15 Monaten wurde zunächst ermittelt, ob Patienten verstorben oder unauffindbar waren. Bei den lebenden, erreichbaren Patienten wurden folgende Informationen über gesundheitliche Entwicklungen und zu Wirkung und Folgen der Behandlung erhoben:

- Rezidivfreiheit bzw. Vorhofflimmerrezidiv (mit und ohne Reablation)
- Vorhandensein von Symptomen (Eine Differenzierung nach der Art und Ursache der Symptome erfolgte hierbei nicht, Antwortmöglichkeiten: ja und nein)
- Änderung der Symptomatik (Antwortmöglichkeiten: gebessert, unverändert, verschlechtert)

- NYHA-Klassifikation
 - Daten zur Mortalität (Todesfälle, Todesart)
 - Daten zur Morbidität (Myokardinfarkt, Schlaganfall und starke Blutungen zusammengefasst als MACE bzw. MACCE sowie Qu. Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und starke Blutungen))
- sowie Spätkomplikationen, unterteilt in:
- interventionsbedingte Komplikationen,
 - PV-Stenose
 - Phrenicus-parese
 - Atrio-ösophageale Fistel
 - moderate Komplikationen,
 - Leistenprobleme
 - Synkopen
 - leichte Blutungen (Blutungen, die keiner ärztlichen Intervention bedurften)
- Rehospitalisierung und
- Medikamentöse Therapie

2.2. Statistische Auswertung

Die Signifikanz der ermittelten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz wurde für dichotome Variablen mittels des Chi²- und für stetige Variablen mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-Test berechnet und anhand des p-Werts bewertet.

Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die Erfolgsrate und der Komplikationsrate der Katheterablation bei Vorhofflimmern für Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz gleich sind. Die Alternativhypothese beinhaltet die Differenz im Outcome der Intervention zwischen der Kontroll- und der Vergleichsgruppe. Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ist der p-Wert kleiner 0,05 ($p < 0,05$) ist die Nullhypothese zu verwerfen, es liegt dann eine statistische Signifikanz zu Gunsten der Alternativhypothese vor.

2.3. Kriterien der Auswertung

Die Ergebnisse der Katheterablationen an Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz bilden die Grundlage der Auswertung für die Fragestellung dieser Arbeit. Hierzu wurden die Patientendaten der beiden Gruppen vor, während und nach der Katheterablation, vor Entlassung aus der Klinik sowie nach der Befragung im Langzeit-Follow-up verglichen. Die Daten wurden des Weiteren im Zeitverlauf innerhalb einer Patientengruppe gegenübergestellt, um die Veränderungen des Gesundheitszustandes der Patienten

nach der Katheterablation zu analysieren. Die Ergebnisse der Auswertung wurden anschließend mit den in internationalen Studien berichteten Ergebnissen der Katheterablation bei Vorhofflimmern verglichen und diskutiert.

2.4. Gruppenbildung

Die Unterteilung der im Ablationsregister erfassten Patienten in Gruppen erfolgte einerseits nach der Ejektionsfraktion und andererseits nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung.

2.4.1. Einteilung nach der Ejektionsfraktion

Beim herzgesunden Patienten liegt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei über 60 %. Ab einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 50 % spricht man von einer leichten und ab unter 40 % von einer mittelgradigen Herzinsuffizienz. Ab unter 30 % spricht man von einer hochgradig eingeschränkten Pumpleistung des Herzens.

Die Pumpleistung des Herzens wird primär durch die Echokardiografie bestimmt. Die Größe der einzelnen Herzkammern, die Pumpfunktion und die Funktion der einzelnen Herzklappen werden im Ultraschall dynamisch abgebildet und im zeitlichen Ablauf des Herzzyklus erfasst.

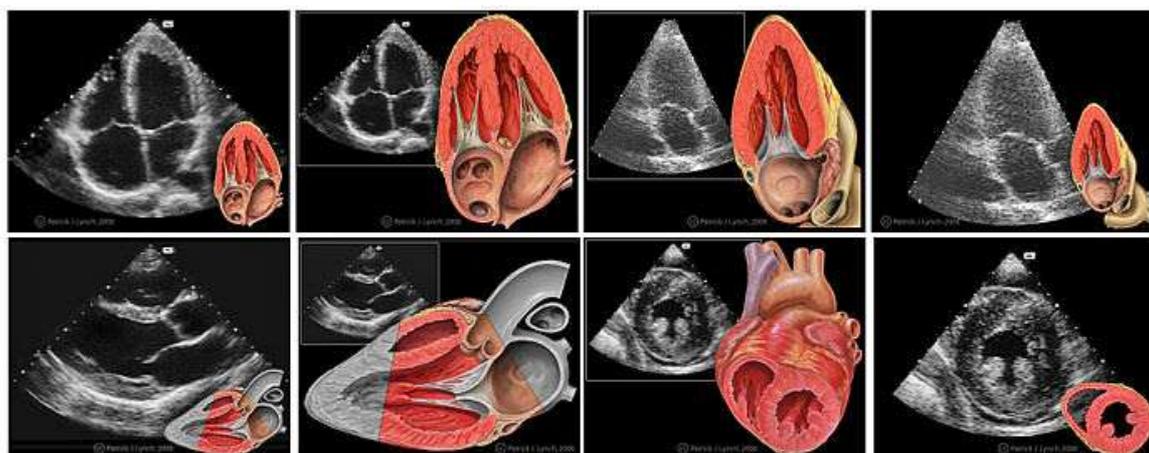


Abbildung 3: Verschiedene Schnittebenen durch das Herz und korrespondierende echokardiografische Abbildungen.

1. Reihe: apikaler 4-Kammer-Blick, apikaler 3-Kammer-Blick
2. Reihe: parasternale lange Achse (Diastole), parasternal kurze Achse

Die Berechnung der Ejektionsfraktion nach Teichholz erfolgt im Motion-Mode in der parasternalen Längsachse, in der der linke Ventrikel, die Mitral- und Aortenklappe sowie der linke Vorhof und die Aorta ascendens ebenso wie der rechte Ventrikel zur Darstellung kommen¹⁷⁰. Bei der M-Mode-Registrierung werden die Echos eines einzigen kon-

tinuierlichen Schallstrahls in ihrer zeitlichen Abhängigkeit aufgezeichnet. Legt man den M-Mode-Strahl in die linksparasternale Längsachse mit Darstellung des Interventrikularseptum und der posterolateraler Wand, so kann man im zeitlichen Ablauf jeweils in der Systole und der Diastole die Weite des linken Ventrikels messen. Aus der Kontraktionsdifferenz zwischen endsystolischem und enddiastolischem Diameter des linken Ventrikels kann die Ejektionsfraktion errechnet werden.

Die Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Simpson erfolgt im 4-Kammerblick, in dem der rechte und linke Ventrikel mit ihren lateralen Wänden, die Ventrikelspitze, das Interventrikularseptum, die beiden Vorhöfe und Klappenregion betrachtet werden ⁹⁶. Auch hier wird anhand der differenten Volumina in Systole und Diastole prozentual die Ejektionsfraktion errechnet. In dieser Anlotung ist auch die Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels und von möglichen Wandbewegungsstörungen wie Akinesie, Hypokinesie und Dyskinesie wegen der folglich reduzierten Pumpkraft des Herzen von besonderem Interesse. Erweitert wird die Beurteilung der Pumpleistung durch die Betrachtung des apikalen 2- und 3-Kammerblicks zur Begutachtung der Kontraktilität des Ventrikels und möglicher Wandbewegungsstörungen der inferioren und anterioren Wand im 2- und der posterioren und anteroseptalen Wand des linken Ventrikels im 3-Kammerblick.

2.4.2. Einteilung anhand der NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation wurde von der New York Heart Association zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von herzkranken Patienten bei den Aktivitäten des täglichen Lebens entwickelt ⁸⁹.

- Der NYHA-Klasse I gehören Patienten an, die keine körperliche Einschränkung beklagen und alltägliche körperliche Belastung ohne inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris absolvieren können.
- Patienten, die der NYHA-Klasse II zugeordnet werden, klagen bei alltäglicher körperlicher Belastung über Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- Patienten, die eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit und Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung beklagen, werden der NYHA-Klasse III zugeteilt.
- Treten Beschwerden in Ruhe auf, entspricht dies der NYHA-Klasse IV.

Die Ermittlung des NYHA-Stadiums erfolgt durch Befragung und die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten. Durch eine erneute NYHA-Klassifizierung im Follow-up erfolgt die Analyse der Auswirkungen der Katheterablation auf die körperliche Befindlichkeit und Belastbarkeit der Patienten bei den Aktivitäten des täglichen Lebens.

2.4.3. Definition des untersuchten Kollektivs

Es wurden folgende Vergleichsgruppen gebildet:

1. Gruppe I: Patienten mit dokumentierter Herzinsuffizienz (LVEF < 50 % und NYHA-Klassifizierung von II – IV)
2. Gruppe II: Patienten ohne dokumentierte Herzinsuffizienz (LVEF ≥ 50 % und NYHA-Klassifizierung 0/I).

Patienten mit einer LVEF < 50 % und NYHA 0/I wurden ebenso wie Patienten mit einer LVEF ≥ 50 % und NYHA von II – IV für die Analyse dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.5. Durchführung der Katheterablation bei Vorhofflimmern

Im Ablationsregister war kein standardisiertes Untersuchungsprotokoll vorgegeben. Bewusst sollte dieses Register den klinischen Alltag in Deutschlands Elektrophysiologielaboren widerspiegeln.

Im Allgemeinen verlaufen die Vorbereitung und die Ablation wie folgt:

Vor der Untersuchung werden die Patienten mindestens 24 Stunden über die geplante Intervention, mögliche Alternativen und Risiken sowie mögliche Komplikationen ausführlich aufgeklärt. Alle untersuchten Patienten hatten ihr Einverständnis schriftlich erklärt.

Die orale Antikoagulation wird ambulant pausiert und durch Gabe von niedermolekularem Heparin ersetzt. Die subcutane Gabe des Heparin wird auch nach der Untersuchung bis zum Erreichen des Zielwerts für die orale Antikoagulationstherapie fortgeführt.

Zur Vorbereitung der Ablation erfolgt nach der Desinfektion und Lokalanästhesie die Punktion der Vena femoralis und das Einbringen der Schleusen über den transfemorale Zugang oder die Vena subclavia unter Seldinger-Technik. Zunächst wird ein mehrpoliger Elektrodenkatheter in den Koronarvenensinus vorgebracht und dort belassen.

Die transseptalen Punktionen erfolgen im Bereich des Foramen ovale. Die ins linke Atrium eingebrachten Schleusen werden nachfolgend kontinuierlich gespült, wobei die Antikoagulation durch intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin mittels einer ACT-Messung (activated clotting time = aktivierte Gerinnungszeit) gesteuert wird. Die angiographische Darstellung der Pulmonalvenen erfolgt durch manuelle Kontrastmittelapplikation. Neben dem Ablationskatheter wird ein ringförmigen konstruierter, zehnpoliger Mappingkatheter („Lasso“-Katheter) ins linke Atrium vorgebracht. Der Lasso-Katheter wird an der Mündung der Pulmonalvenen platziert und ermöglicht durch die zirkuläre Anordnung von 10 Elektrodenpaaren mit Verschaltung der Elektrodenpaare untereinander die Erstellung von 10 bipolaren Elektrogrammen (1-2, 2-3, ... 10-1 Elektrodenpaare). Durch die Registrierung der elektrischen Verbindungen zwischen dem linken Vorhof und der jeweiligen Pulmonalvene erfolgt die Darstellung der elektrischen Aktivität (Map) innerhalb der Pulmonalvenen. Das Mapping kann zudem als elektroanatomisches 3D-Mapping erfolgen.

Nach Lokalisation der typischen scharfen lokalen Pulmonalvenen-Potentialen (Spikes) wird der Ablationskatheter so ostial wie möglich an die Zirkumferenz der Pulmonalvenen geführt, um Pulmonalvenenstenosen durch Abgabe von Stromimpulsen zu weit innerhalb der Pulmonalvenen zu vermeiden. Ziel der Verödung ist die Stelle des frühesten Pulmonalvenen-Signals, sie erfolgt nach Positionierung des Ablationskatheters proximal der entsprechenden Elektroden des Lassokatheters am Pulmonalvenen-Ostium mit punktuellen Stromabgaben. Die Ablation erfolgt nacheinander in allen Pulmonalvenenostien. Vor der zirkumferentiellen Ablation mit Substratmodifikation wird zudem ein elektroanatomisches dreidimensionales Map der Pulmonalvenen und des Vorhofes durch einen transseptal platzierten Mappingkatheter erstellt. Anschließend werden zirkuläre Ablationslinien um die rechts- und linkslaterale Pulmonalvenen und ggf. weitere Substratmodifikationslinien im linken Vorhof gezogen.

Die Verödung der Myokardstrukturen erfolgt durch Wechselstrom, die Erhitzung am Übergang von Elektrode und Myokard bedingt akut eine zentrale Koagulationsnekrose mit einem entzündlichen und hämorrhagischen Randsaum. Eine weitere Möglichkeit der Ablation ist die Anwendung von Kälte im Rahmen der Kryotherapie. Die Spitze des hierzu verwendeten Katheters wird im linken Vorhof inflatiert, so dass eine ballonähnliche Form entsteht. Anschließend wird die Zielvene okkludiert und bei Temperaturen bis - 80° Celsius ablatiert ^{29,95}. Bedarfsweise kann für zusätzliche Ablationen zudem ein

Single-Point-Katheter verwendet werden ¹¹⁹. Ein 3D-Mapping-System ist nicht erforderlich. Die Venenisolation wird mit einem zirkulären Mapping-Katheter überprüft.

Ziel dieser Behandlung ist die Bildung einer Narbenstruktur, die elektrisch isolierend wirkt. Liegt die zu abladierende Zielstruktur nicht in der zentralen Nekrose, sondern nur im Bereich der umgebenden Grenzzone, kann sich einerseits im Rahmen der entzündlichen Reaktion und des mikrovaskulären Schadens auch im Bereich der Grenzzone eine Nekrose bilden, so dass die Ablation erfolgreich ist. Heilt die akute Läsion andererseits aber ohne residuale Nekrose aus, kann es zu einem Rezidiv der Arrhythmie kommen.

3. Ergebnisse

Der Auswertung dieser Arbeit liegen Daten von 2409 Patienten mit Vorhofflimmern zugrunde, bei denen eine Katheterablation vorgenommen wurde.

Gruppe I (LVEF < 50 % und NYHA II-IV) umfasst 208 (8,6 %) Patienten. Gruppe II (LVEF ≥ 50 % und NYHA 0/1) gehören 2201 (91,4 %) Patienten an (Abb. 4).

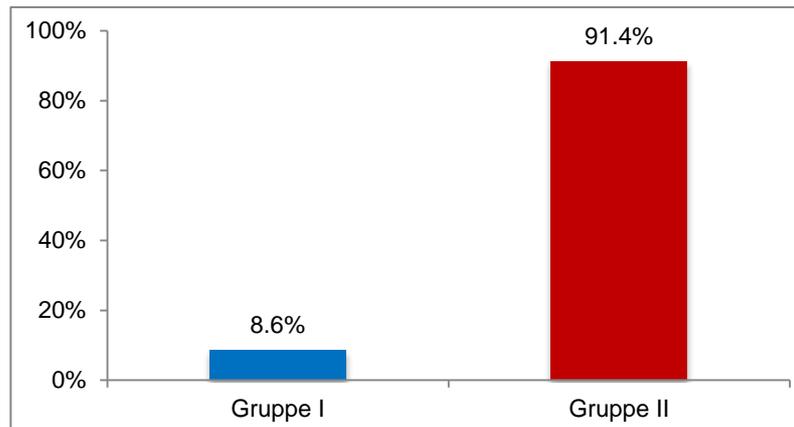


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Gruppen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)

68,3 % (142/208) der Patienten der Gruppe I hatten eine leicht reduzierte LVEF (41 bis 50 %). 19,2 % (40/208) hatten eine mittelschwer reduzierte LVEF (31 bis 40 %) und 12,5 % (26/208) eine höhergradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer LVEF von unter 30 % (Abb. 5).

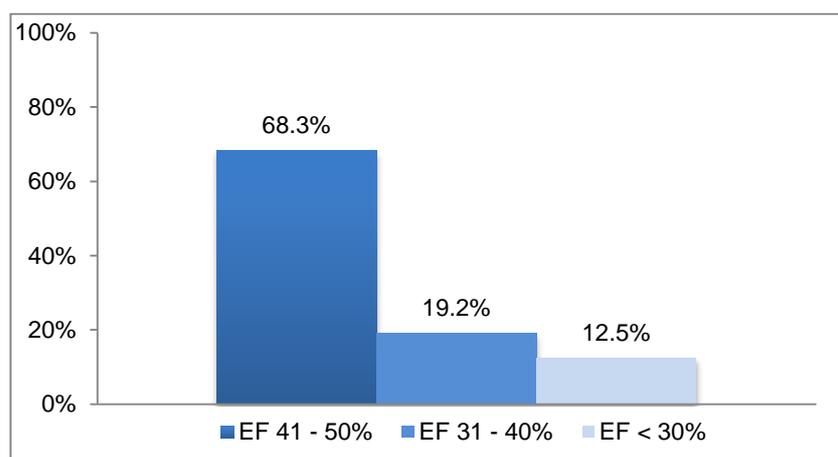


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Auswurffraktion innerhalb der Gruppe I (LVEF < 50 %)

In der Gruppe II hatten alle Patienten eine Herzpumpfunktion mit einer LVEF ≥ 50 %. Eine weitere Differenzierung erfolgte hier nicht.

- NYHA-Klassifikation

Von den Patienten der Gruppe I litten 89,4 % (186/208) unter einer leichten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA II) und 9,1 % (19/208) unter einer stärkeren Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA III). 1,4 % (3/208) beklagten Einschränkungen in Ruhe (NYHA IV), (Abb. 6).

Kein Patient dieser Gruppe konnte der NYHA-Klasse 0/I zugeordnet werden.

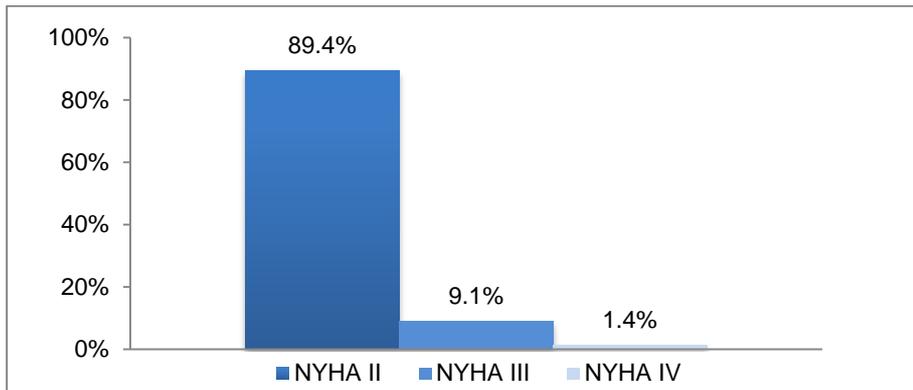


Abbildung 6: NYHA-Klassifikation innerhalb der Gruppe I (LVEF < 50 %)

Alle Patienten der Gruppe II gehörten der NYHA-Klasse 0/I an.

- Geschlechterverteilung

67,6 % (1629/2409) aller abladierten Patienten waren Männer und 32,4 % (780/2409) Frauen. Diese Geschlechterverteilung spiegelt sich auch in den Untergruppen wider: in Gruppe I waren 71,6 % (149/208) Männer vs. 28,4 % (59/208) Frauen und in Gruppe II 67,2 % (1480/2201) Männer vs. 32,8 % (721/2201) Frauen. Zwischen den Gruppen I und II gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2$), (Abb. 7).

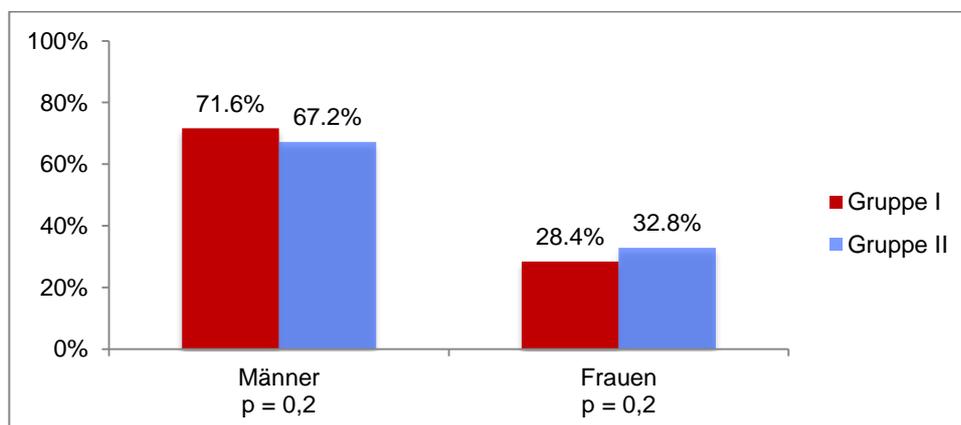


Abbildung 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF \geq 50 %)

- Alter und Altersverteilung

Das mittlere Alter aller behandelten Patienten betrug 62 Jahre mit einer Standardabweichung von 54 – 68 Jahren. 3,7 % (89/2409) der Patienten waren älter als 75 Jahre.

Die Patienten in der Gruppe I waren durchschnittlich 66 (59 – 70) Jahren alt. 7,2 % (15/208) der Patienten waren über 75 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Gruppe II entsprach dem Mittelwert aller Patienten und betrug 62 (54 – 68) Jahre. In dieser Gruppe waren 3,4 % (74/2201) der Patienten über 75 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe I lag statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$), (Abb. 8).

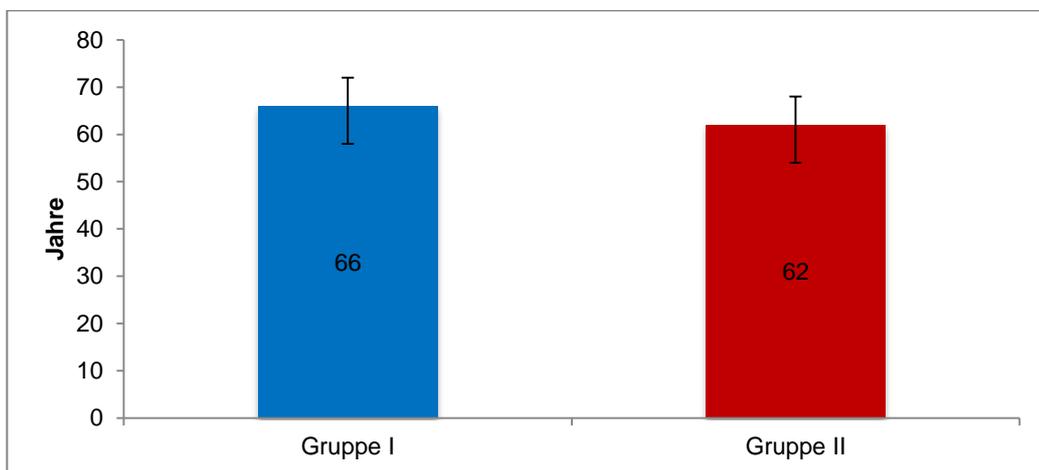


Abbildung 8: durchschnittliches Alter der Gruppen in Jahren
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

3.1. Anamnese der Patienten

- Begleiterkrankungen

27,4 % (660/2409) aller Patienten hatten neben dem Vorhofflimmern andere kardiale Grunderkrankungen. In der Gruppe I hatten alle 208 Patienten weitere kardiale Erkrankungen. In der Gruppe II litten 20,5 % (452/2201) der Patienten an weiteren kardialen Erkrankungen ($p < 0,0001$).

Im Einzelnen wurden folgende kardiale und sonstige Begleiterkrankungen beobachtet (Abb. 9):

○ Koronare Herzkrankheit:

In der Gruppe I hatten 46,6 % (97/208) eine koronare Herzkrankheit. In Gruppe II trat diese Erkrankung mit 10,7 % (236/2201) statistisch signifikant seltener auf ($p < 0,0001$).

- Dilatative Kardiomyopathie:

In der Gruppe I hatten 16,8 % (35/208) eine dilatative Kardiomyopathie, in Gruppe II 5 von 2201 (0,0 %), ($p < 0,0001$).

- Hypertensive Herzkrankheit

29,8 % (62/208) der Patienten in Gruppe I litten an einer hypertensiven Herzkrankheit, das Auftreten dieser Erkrankung war mit 8,0 % (175/2201) in der Gruppe II statistisch signifikant geringer ($p < 0,0001$).

- Diabetes mellitus

Bei 17,3 % (36/208) der Patienten der Gruppe I war Diabetes mellitus bekannt. In der Gruppe II litten 6,3 % (139/2201) unter Diabetes mellitus ($p < 0,0001$).

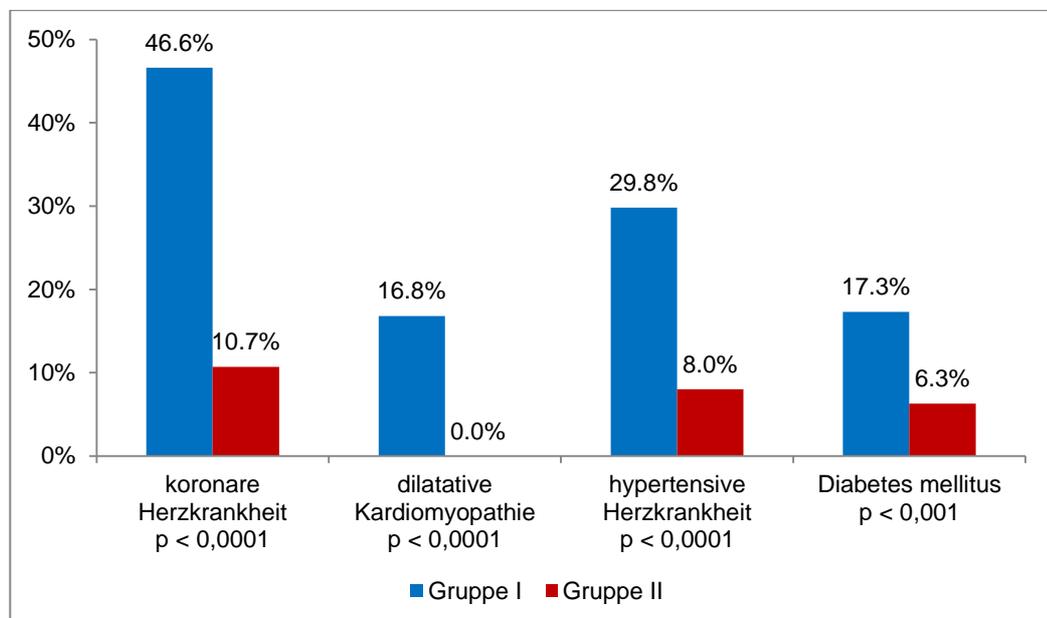


Abbildung 9: Begleiterkrankungen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Art des Vorhofflimmerns vor der Ablation

In der Gesamtpopulation lag bei 66,2 % (1594/2409) der Patienten ein paroxysmales, bei 27,2 % (655/2409) ein persistierendes und bei 6,6 % (160/2409) ein permanentes Vorhofflimmern vor.

In der Gruppe I hatten 45,7 % (95/208) paroxysmales Vorhofflimmern. 44,2 % (92/208) litten unter persistierendem und 10,1% (21/208) unter permanentem Vorhofflimmern. In der Gruppe II litten 68,1 % (1499/2201) an paroxysmalem Vorhofflimmern. 25,6 % (563/2201) hatten persistierendes und 6,3 % (139/2201) permanentes Vorhofflimmern.

Es bestanden jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (paroxysmal – $p < 0,0001$; persistierend – $p < 0,0001$; permanent $p < 0,05$), (Abb. 10).

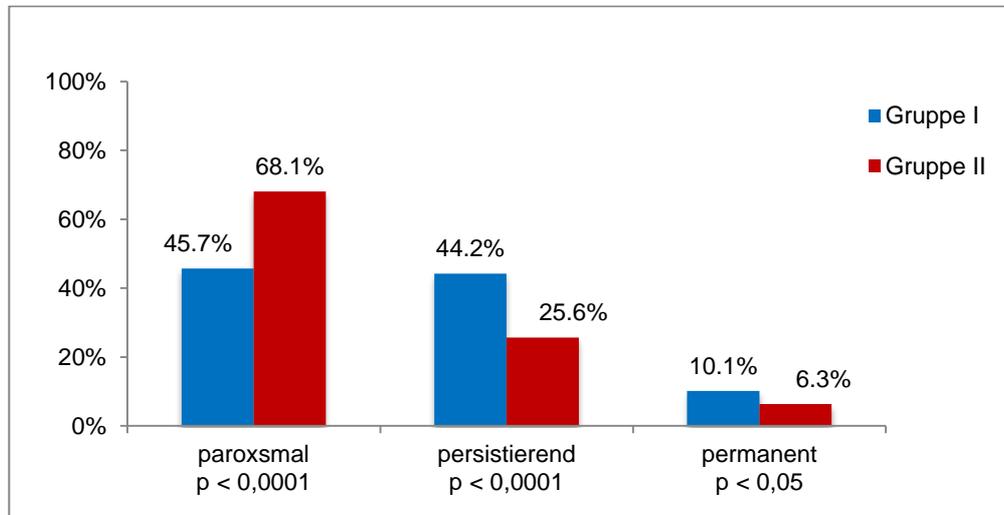


Abbildung 10: Arten des Vorhofflimmerns (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Symptommhäufigkeit

o Herzrasen/Palpitationen

97,9 % (2352/2409) aller Patienten hatten eine Anamnese von Herzrasen/Palpitationen, davon 91,1 % (2134/2352) mindestens einmal pro Monat und 8,5 % (199/2342) mindestens einmal pro Jahr. Bei 0,4 % (9/2342) traten die Beschwerden seltener auf.

97,6 % (203/207) der Patienten der Gruppe I gaben Herzrasen/Palpitationen an. 83,6 % (173/207) bemerkten die Symptome mindestens einmal pro Monat, 16,4 % (34/207) mindestens einmal im Jahr.

In der Gruppe II beklagten 97,9 % (2149/2194) über Herzrasen/Palpitationen, davon 91,9 % (1961/2135) mindestens einmal pro Monat. 7,7 % (165/2135) hatten mindestens einmal pro Jahr und 0,4 % (9/2135) seltener derartige Beschwerden.

Bezüglich des Auftretens von Herzrasens/Palpitationen bestand keine statistische Signifikanz ($p = 0,73$). Jedoch zeigten sich bei der Häufigkeit des Auftretens deutliche Unterschiede ($p < 0,0001$), (Abb. 11).

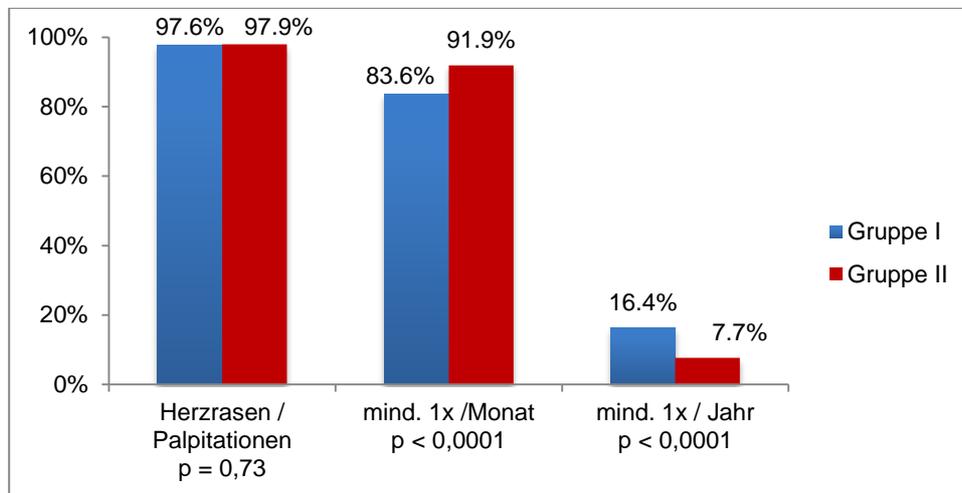


Abbildung 11: Häufigkeit der Symptome (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Präsynkopen/Synkopen

Präsynkopen traten insgesamt bei 2,2 % (52/2409) der untersuchten Population und bei 1,9 % (4/208) der Gruppe I bzw. bei 2,2 % (48/2194) der Gruppe II auf.

Synkopen traten bei 1,7 % (40/2409) aller Patienten und bei 0,5 % (1/208) der Gruppe I bzw. bei 1,8 % (39/2194) der Gruppe II auf. (Abb. 12)

Bezüglich dieser Symptome bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,8 bzw. p = 0,16), (Abb. 12).

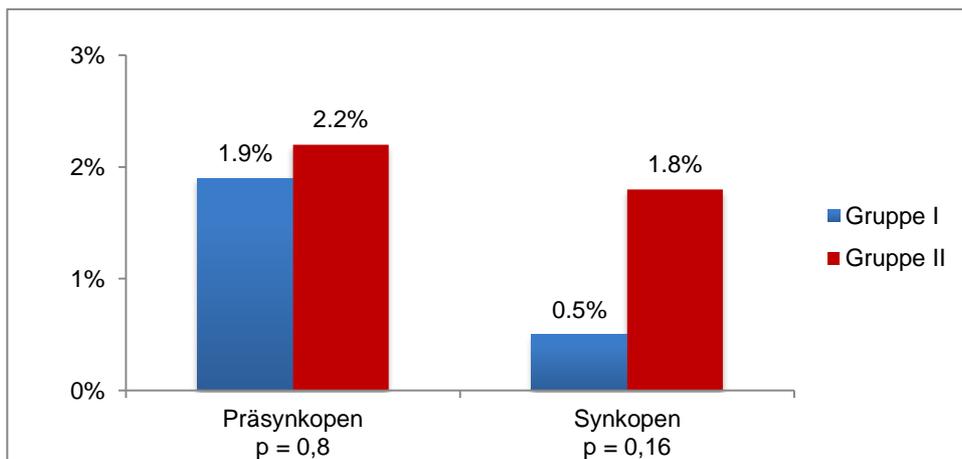


Abbildung 12: Art der Symptome (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapieresistenz lag bei 86,2 % (2077/2409) aller Patienten vor. Bei Patienten der Gruppe I lag eine medikamentöse Therapieresistenz bei 86,1 % (179/208) vor, in Gruppe II bei 86,2 % (1898/2201).

Bei 13,8 % (332/2409) wurde die Indikation zur Katheterablation vor Ausreizung der medikamentösen Therapie gestellt. Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied in der medikamentösen Therapieresistenz ($p = 0,94$), (Abb. 13).

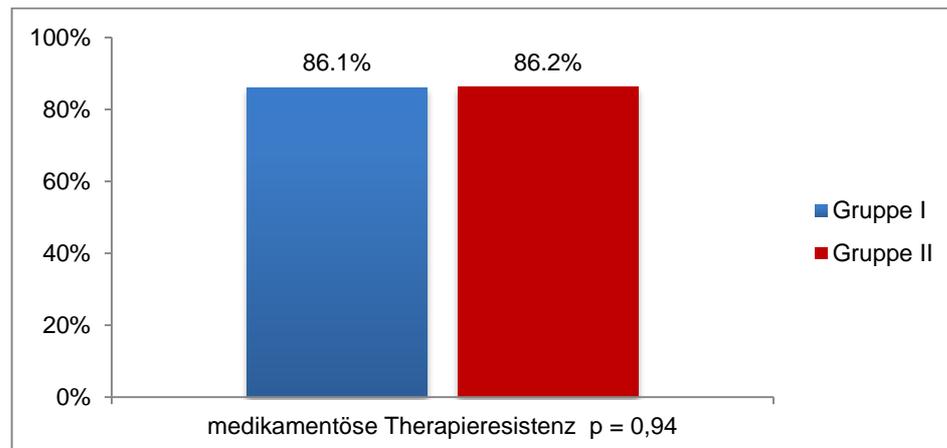


Abbildung 13: medikamentöse Therapieresistenz
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

3.2. Prozedur

Bei 83 % (2000/2409) der im Ablationsregister erfassten Pulmonalvenenisolationen handelte es sich um eine Erstablation; bei 17 % (409/2409) erfolgte eine Rezidivablation. In der Gruppe I wurden 81,3 % (169/208) Erst- und 18,2 % (39/208) Zweitablationen vorgenommen, in Gruppe II respektive 83,2 % (1831/2201) und 16,8 % (370/2201). Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in dem Anteil an Erst- und Rezidivablation ($p = 0,48$).

- EKG bei Ablationsbeginn

Bei der Durchführung der Ablation befanden sich insgesamt 65,6 % (1579/2409) der Patienten im Sinusrhythmus. Bei 34,4 % (828/2409) der Patienten wurde die Ablation bei Vorhofflimmern durchgeführt.

In der Gruppe I waren bei der Ablation 47,1 % (98/208) im Sinusrhythmus und 52,9 % (110/208) im Vorhofflimmern; in der Gruppe II waren 67,3 % (1481/2199) im Sinusrhythmus und 32,7 % (718/2199) im Vorhofflimmern. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$), (Abb. 14).

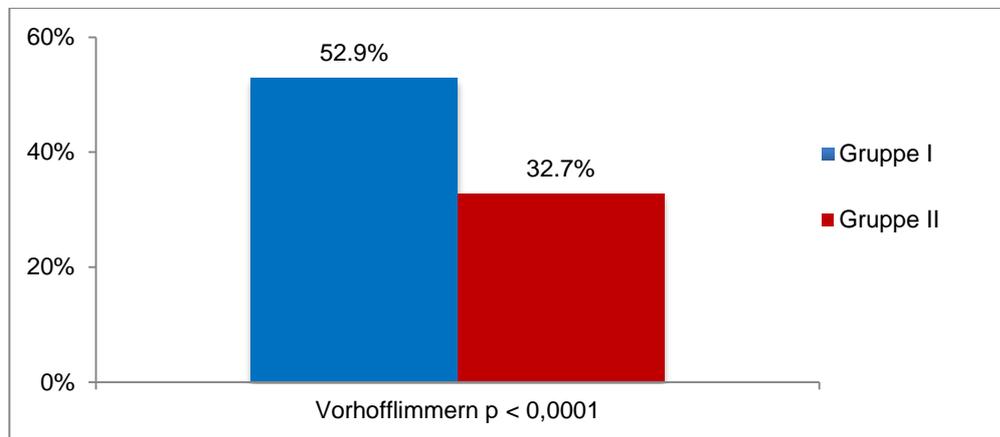


Abbildung 14: Vorhofflimmern bei der Ablation (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF \geq 50 %)

- Art der Ablation

In der Gesamtpopulation wurden bei 86,7 % (2088/2409) der Patienten circumferentielle, bei 13,2 % (318/2409) segmentale Pulmonalvenenablationen durchgeführt und bei 14,6 % (351/2409) zusätzliche lineare Läsionen gezogen.

In der Gruppe I wurden bei 90,9 % (189/208) eine circumferentielle und bei 29,3 % (61/208) eine segmentale Pulmonalvenenisolationen durchgeführt. Bei insgesamt 9,1 % (19/208) der Ablationen wurden zudem lineare Läsionen gezogen. 84,2 % (16/19) dieser Maßnahmen wurden im linken Vorhof gezogen. Bei 42,1 % (8/19) wurden zusätzlich Läsionen im rechten Atrium gezogen.

In der Gruppe II erfolgte bei 86,3 % (257/2200) eine segmentale Ablation, bei 11,7 % (1899/2200) eine circumferentielle Pulmonalvenenisolation; bei 15,1 % (332/2200) wurden zusätzliche lineare Läsionen gezogen. Bei 59,0 % (196/332) wurden diese im linken Vorhof gezogen. Bei 53,6 % (178/332) wurden Läsionen im rechten Atrium gezogen (Abb. 15).

Die Daten zur Prozedur der Ablationen wurden nicht nach Erst- oder Zweitablation differenziert.

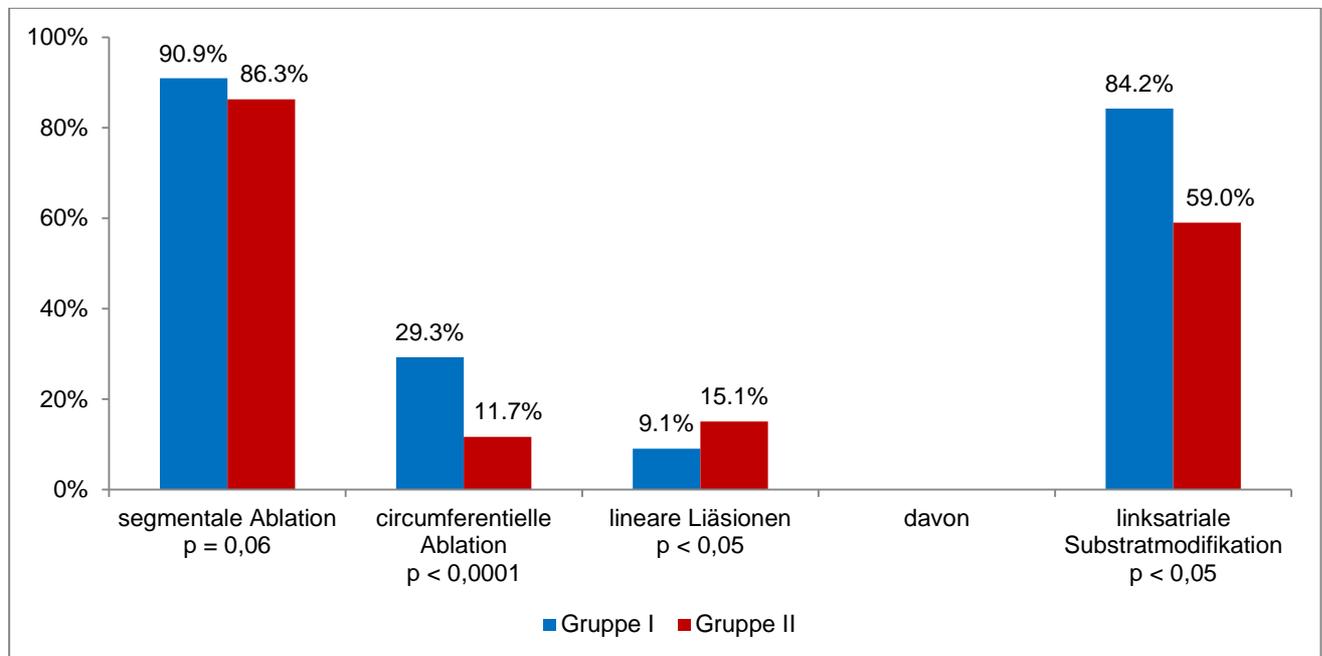


Abbildung 15: Art der Ablation (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Details der Ablation

Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug im Durchschnitt bei allen Ablationen 175 (130 – 220) Minuten. Die Untersuchung dauerte in der Gruppe I 195 (155-240) Minuten. In der Gruppe II erfolgte die Ablation in 170 (125-215) Minuten ($p < 0,0001$).

Die maximale Radiofrequenzleistung betrug in der Gruppe I durchschnittlich 40 (33 - 50) Watt und lag statistisch signifikant ($p < 0,0001$) höher als in der Gruppe II mit einer maximalen Radiofrequenzleistung von 35 (30-40) Watt.

In der Gruppe I wurde eine Durchleuchtungsdauer von durchschnittlich 47 (29-66) Minuten benötigt. In der Gruppe II war die durchschnittliche Durchleuchtungsdauer mit 28 (19-45) Minuten statistisch signifikant kürzer ($p < 0,0001$).

Mit dem Flächendosisprodukt $[(cGy) \cdot cm^2]$ wird die Intensität der Röntgenstrahlung auf die Körperoberfläche beschrieben. In der Gruppe I betrug das durchschnittliche Flächendosisprodukt 6047 (3054-13369) $(cGy) \cdot cm^2$. Das Flächendosisprodukt lag in der Gruppe II mit 3400 (1730-6568) $(cGy) \cdot cm^2$ statistisch signifikant darunter ($p < 0,0001$).

Die durchschnittliche Gesamtdauer aller Therapieapplikationen bei allen Patienten lag – ebenso wie bei denen der Gruppe II - bei 40 Minuten mit einer Spannweite von 25 - 59 Minuten. Bei den Patienten der Gruppe I betrug diese durchschnittlich 42 Minuten mit

einer Spannweite von 31 - 74 Minuten. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz ($p = 0,12$).

Insgesamt war der Eingriff bei herzinsuffizienten Patienten statistisch signifikant länger und aufwendiger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (Abb. 16).

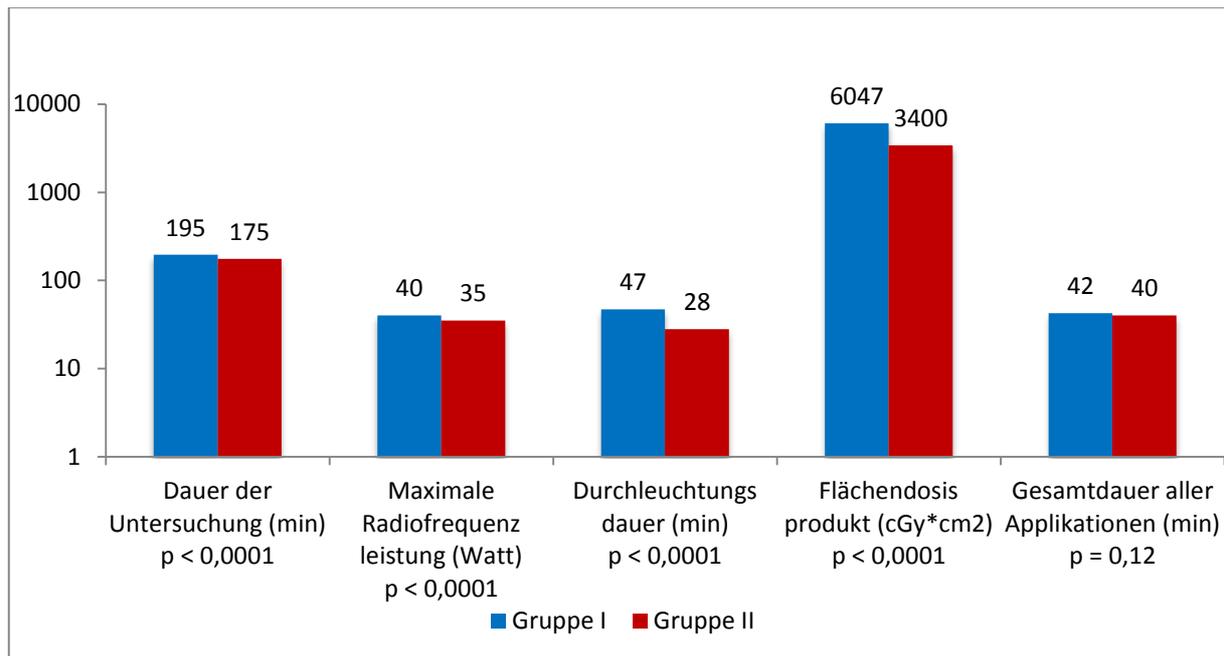


Abbildung 16: Daten zum Eingriff (logarithmische Darstellung)
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Kryoablation

Die ausschließlich des Registers nur bei der Erstablation verwendete Kryoablation wurde bei insgesamt 20 % (483/2409) der Gesamtpopulation angewandt.

In Gruppe I wurde sie bei 10,1 % (21/208) der Patienten und in Gruppe II statistisch signifikant häufiger bei 21,0 % (462/2201) verwendet ($p < 0,001$), (Abb. 17).

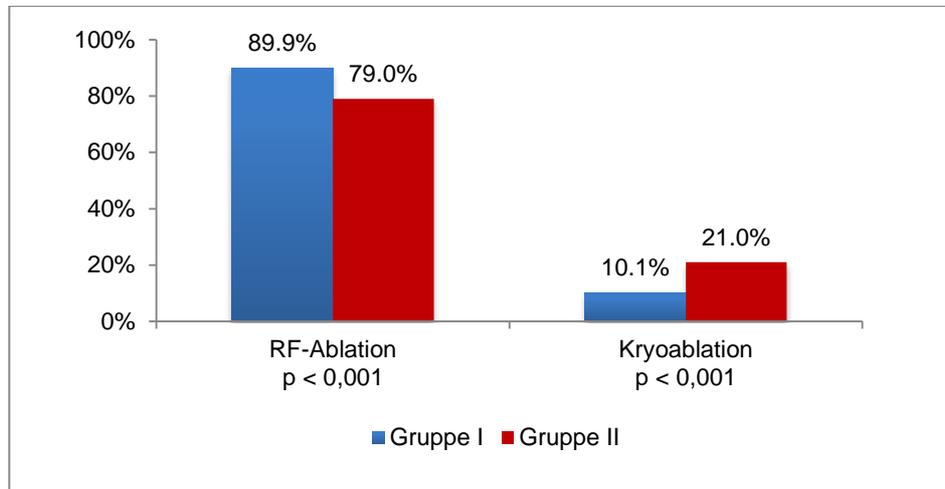


Abbildung 17: Anteil von RF- und Kryoablationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

3.3. Kurzzeit-Follow-up (von der Ablation bis zur Entlassung)

- Ablationserfolg

Unmittelbar nach der Ablation wurde das Ergebnis bei insgesamt 96,4 % (2322/2409) als Erfolg, bei 2,2 % (52/2409) als Teilerfolg und bei 1,5 % als erfolglos definiert.

In der Gruppe I wurde das Ergebnis der Ablation bei 89,4 % (186/208) als Erfolg und bei 3,4 % (7/208) als Teilerfolg definiert. 7,2 % (15/208) der Ablationen blieben erfolglos. In Gruppe II wurde das Ergebnis der Ablation bei 97 % (2136/2201) als Erfolg und bei 2,0 % (45/2201) als Teilerfolg definiert. 0,9 % (20/2201) der Ablationen blieben erfolglos.

Direkt nach dem Eingriff war dieser bei den herzinsuffizienten Patienten (89,4 %) im Vergleich zu den Patienten ohne eingeschränkte Pumpfunktion (97 %) zu einem statistisch signifikant geringeren Anteil erfolgreich ($p < 0,0001$). Statistisch signifikant höher war bei den Patienten der Gruppe I die Zahl der Misserfolge ($p < 0,0001$). Nicht signifikant waren dagegen die Teilerfolge ($p = 0,21$), (Abb. 18).

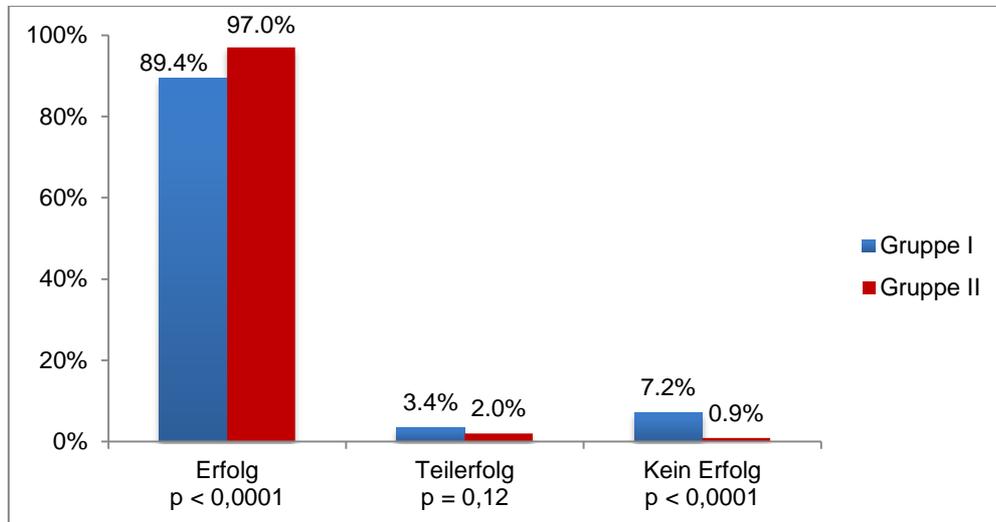


Abbildung 18: Primärergebnis der Katheterablation
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Rezidiv bis zur Entlassung

Bis zur Entlassung traten bei insgesamt bei 7,8 % (188/2409) aller Patienten, in Gruppe I bei 7,7% (16/208) und in Gruppe II 7,8 % (172/2201) der Patienten erneut Vorhofflimmern auf ($p = 0,95$), (Abb. 19).

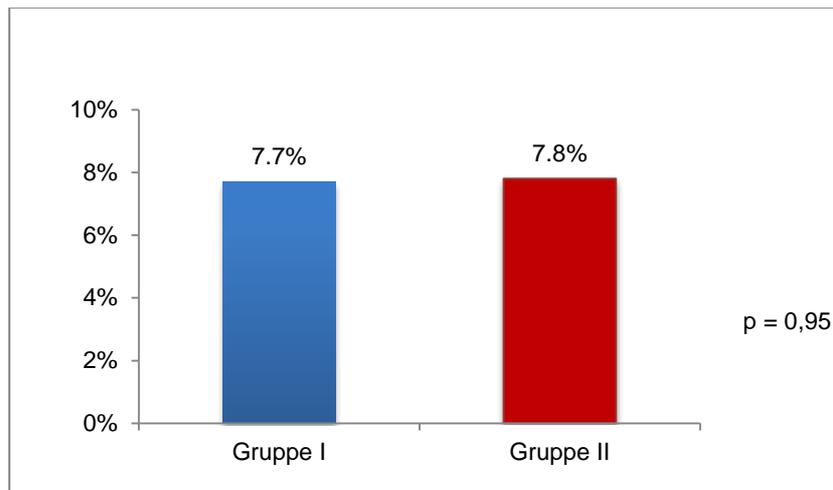


Abbildung 19: Rezidive von Vorhofflimmern bis zur Entlassung
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Komplikationen bis zur Entlassungen

o Schwerwiegende Komplikationen

Kein Patient war verstorben. Ein Myokardinfarkt trat während des Klinikaufenthaltes nur bei einem Patienten der Gruppe II auf. 5 Patienten aus der Gesamtpopulation (0,2 %) erlitten einen Schlaganfall, einer (0,5%) davon in der Gruppe I, vier (0,2 %) in der Grup-

pe II ($p = 0,37$). Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden als "Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event" (MACCE) zusammengefasst.

Zwischen den Gruppen zeigte sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,48$), (Abb. 20).

- Moderate Komplikationen

Moderate Komplikationen traten nach insgesamt 3,0 % (61/2002) aller Ablationen auf. In der Gruppe I traten bei 1,2 % (2/172) der Patienten und in Gruppe II bei 3,2 % (59/1830) moderate Komplikationen auf.

In Gruppe I traten bei jeweils einem Patient ein Perikarderguss und ein passagerer AV-Block auf. Weitere moderate Komplikationen (starke Blutung, Pneumothorax, Hämatothorax, Lungenembolie, TIA, Aneurysma spurium) wurden bei den Patienten der Gruppe I nicht registriert.

In Gruppe II trat bei 1,1 % (24/2201) ein Aneurysma spurium/AV-Fistel und bei 0,7 % (13/1823) ein Perikarderguss auf. Starke Blutungen, die einer ärztlichen Intervention bedurften, wurden bei 0,6 % (14/2201) beobachtet. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant – moderate Komplikationen generell ($p = 0,13$), Perikarderguss ($p = 0,84$). Bei je 0,1 % (1 bzw. 2/1895) der Patienten dieser Gruppe trat eine Lungenembolie und ein Hämatothorax auf, bei 0,3 % (5/1895) ein Pneumothorax. Nach 0,2 % (3/1825) der Ablationen musste eine herzchirurgische Notfall-Operation erfolgen, PV-Stenosen traten bei 0,1 % (2/1825) der Patienten der Gruppe II auf. Auch diese Unterschiede waren wegen der geringen Zahl der Ereignisse statistisch nicht signifikant (Lungenembolie $p=0,76$; Hämatothorax $p=0,66$; Pneumothorax $p=0,49$; herzchirurgische Notfall-Operation $p=0,59$), (Abb. 20).

Eine transitorisch ischämische Attacke oder eine atrio-ösophageale Fistel trat nach keiner Ablation auf.

- Geringfügige Komplikationen

Bei 2,6 % (53/2006) der Patienten traten während des Klinikaufenthaltes geringfügige Komplikationen und bei 2,2 % (52/2409) leichte Blutungen auf.

In der Gruppe I kam es bei 0,5 % (1/208) der Patienten zu leichten Blutungen. In Gruppe II trat diese Komplikation bei 2,3 % (51/2291) der Patienten auf ($p = 0,08$). Bei einem Patient der Gruppe II trat ein AV-Block I. Grades auf (Abb. 20).

Insgesamt zeigten sich bezüglich der Komplikationen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

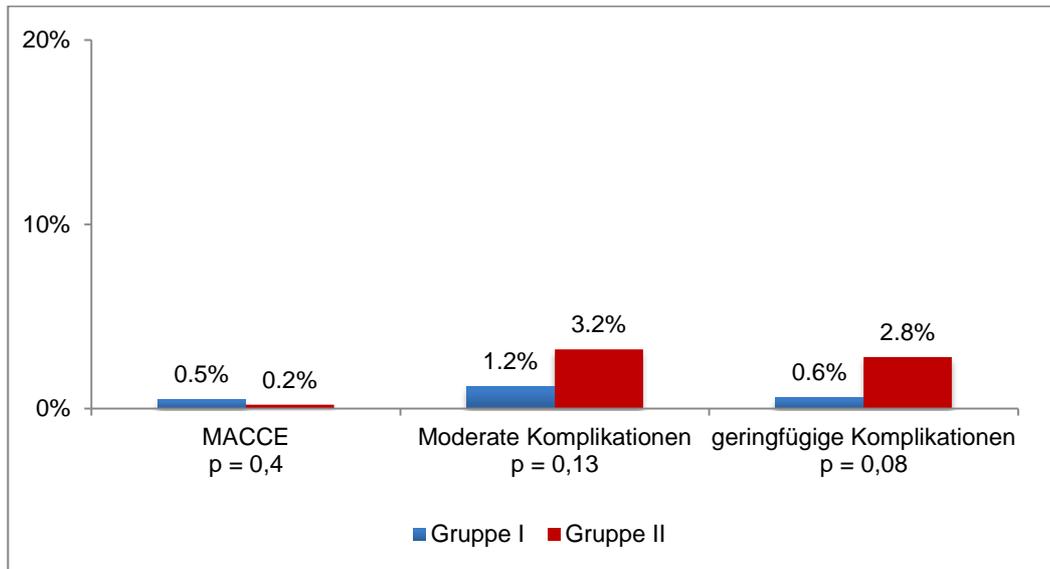


Abbildung 20: Komplikationen zwischen der Ablation bis zur Entlassung aus der Klinik (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- Medikamentöse Therapie bei der Entlassung

Aus der Klinik wurden 91,5 % (2204/2409) der Patienten mit einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie entlassen. Bei den Patienten der Gruppe I war der Anteil mit 94,2 % (196/208) gegenüber 91,2 % (2008/2201) in der Gruppe II geringfügig höher. Eine statistisch signifikante Differenz bestand zwischen den Gruppen nicht ($p = 0,14$).

Die medikamentöse Therapie unterschied sich zwischen den Gruppen deutlich (Abb. 21):

In Gruppe I wurden 10,1 % (21/208) Antiarrhythmika der Klasse I, 79,8 % (166/208) Betablocker, 34,6 % (72/208) Antiarrhythmika der Klasse III und 1,9 % (4/208) Antiarrhythmika der Klasse IV verordnet. 10,1 % (21/208) dieser Patienten erhielten Digitalis, 52,4 % (109/208) Diuretika, 44,7 % (93/208) Statine und 65,9 % (137/208) ACE-Hemmer/Angiotensin I-Rezeptor-Blocker (ARB).

In Gruppe II wurden 38,3 % (842/2201) Antiarrhythmika der Klasse I, 72,1 % (1586/2201) Betablocker, 19,8 % (435/2201) Antiarrhythmika der Klasse III und 1,5 % (33/2201) Antiarrhythmika der Klasse IV verordnet. 3,2 % (70/2201) dieser Patienten erhielten Digitalis, 17,2 % (379/2200) Diuretika, 23,9 % (527/2201) Statine und 39,8 % (877/2201) ACE-Hemmer/ARB.

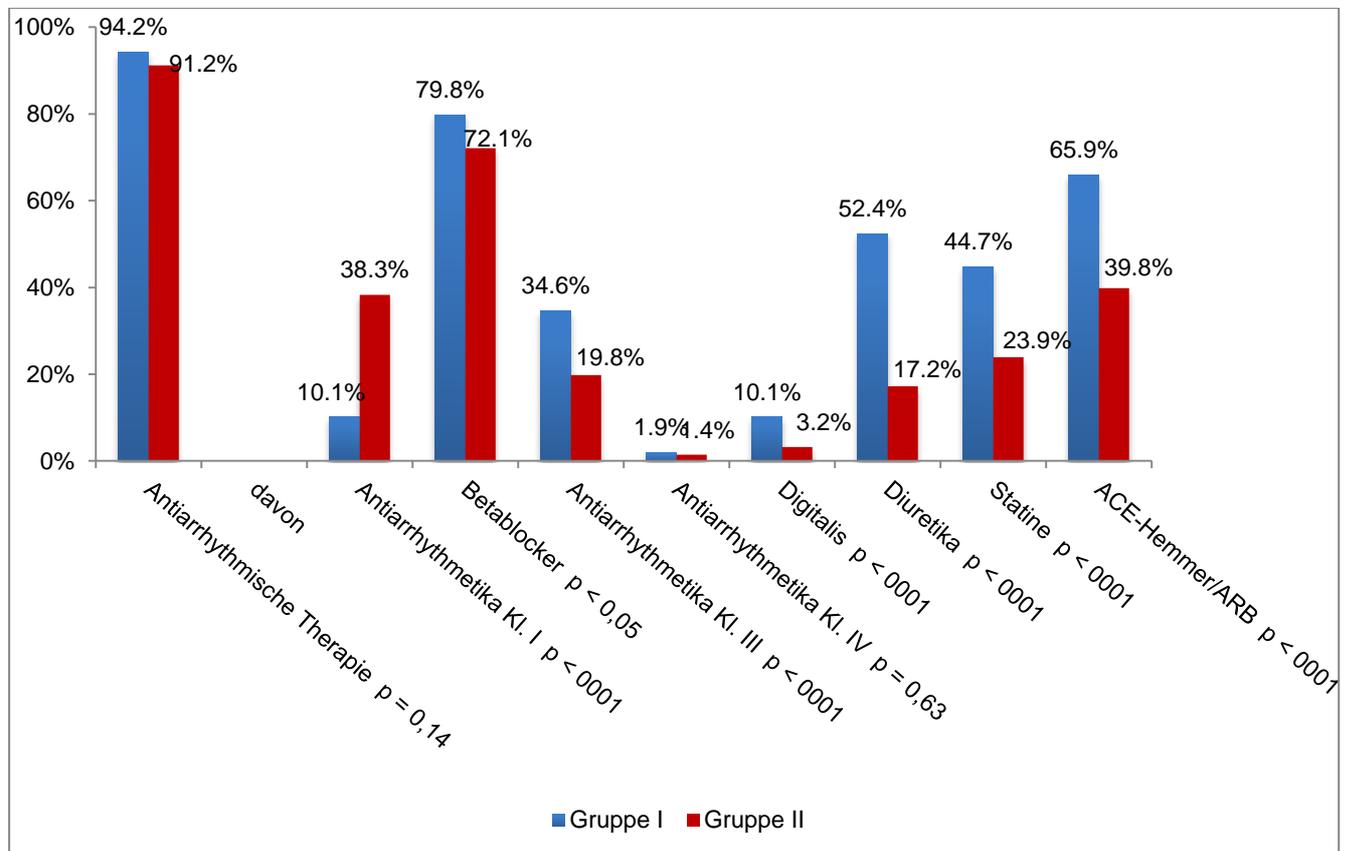


Abbildung 21: Medikamentöse Therapie bei Entlassung (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

Damit war bei den herzinsuffizienten Patienten der Einsatz von Antiarrhythmika der Klasse III, von Digitalis, Diuretika, Statine und ACE-Hemmern/ARB statistisch signifikant höher ($p < 0,0001$) und von Antiarrhythmika der Klasse I statistisch signifikant geringer ($p < 0,0001$).

3.4. Langzeit-Follow-up

Die Nachbefragung der Patienten im Langzeit-Follow-up erfolgte nach durchschnittlich 15 ± 2 Monaten. Von allen Patienten lagen Follow-up-Daten vor. Bei einigen war es jedoch nicht möglich den vollen Datensatz zu erhalten. Ursache waren Tod, die fehlende Beantwortung einzelner Fragen oder die unzureichenden Verwertbarkeit der Antworten.

- Rezidivfreiheit im Langzeit-Follow-up

Bis zum Langzeit-Follow-up waren 55,4 % (1314/2370) aller Patienten frei von Palpitationen und Herzrasen. Bei 44,6 % (1056/2370) der Patienten traten bis zum Langzeit-Follow-up erneut Palpitationen und Herzrasen auf, die als Vorhofflimmerrezidiv gewertet wurden. 1051 dieser Patienten stellten sich wegen erneuter Palpitationen und Herz-

rasen zur EKG-Kontrolle vor. Bei 1011 (96,2 %) der Patienten wurde bei der EKG-Aufzeichnung ein Vorhofflimmerrezidiv dokumentiert.

In der Gruppe I waren 62,0 % (124/200) frei von symptomatischen Rezidiven. Bei 38,0 % (76/200) traten erneut Symptome auf, die als Vorhofflimmern gedeutet wurden. 75 dieser Patienten stellten sich ärztlich vor. Zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung bestand bei 74 Patienten ein Vorhofflimmern (98,7 %).

In der Gruppe II waren 55,8 % (1190/2170) der Patienten subjektiv frei von Vorhofflimmern. Nach 45,2 % (980/2170) der Ablationen bemerken Patienten Symptome, die als Vorhofflimmerrezidiv gewertet wurden. 976 Patienten stellten sich zur EKG-Kontrolle vor. Zu Zeitpunkt der Vorstellung zum EKG konnte ein Vorhofflimmern bei 937 Patienten (96,0 %) dokumentiert werden.

Zwischen den Gruppen gab es bezüglich der Vorhofflimmerfreiheit keine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,05$), (Abb. 22).

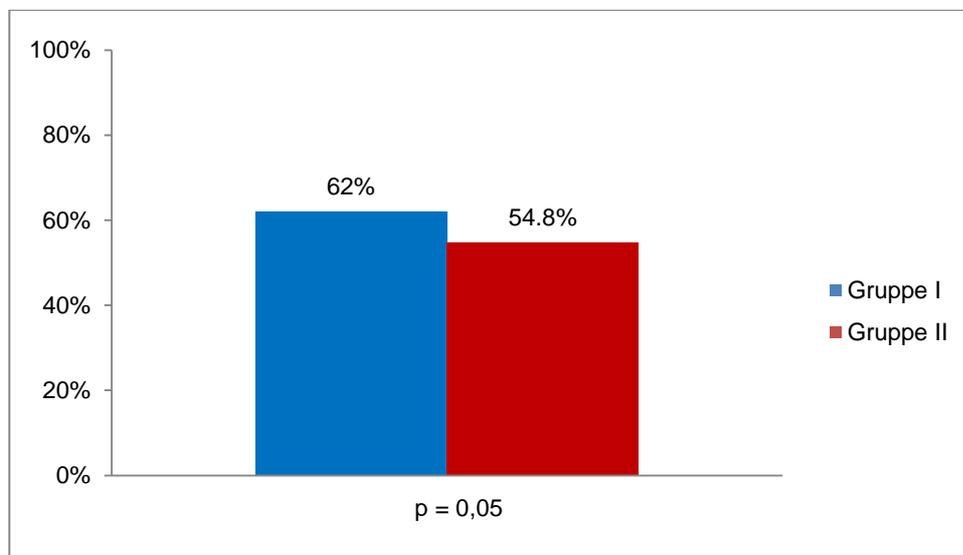


Abbildung 22: Vorhofflimmerrezidivfreiheit im Follow-up
(Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF \geq 50 %)

- erneute Ablationen

Bei 21 % (511/2369) aller Patienten wurde eine erneute Ablation durchgeführt. In Gruppe I erfolgte eine erneute Ablation bei 16,4 % (33/201) und in Gruppe II bei 22 % (478/2168) der Patienten ($p = 0,06$), (Abb. 23).

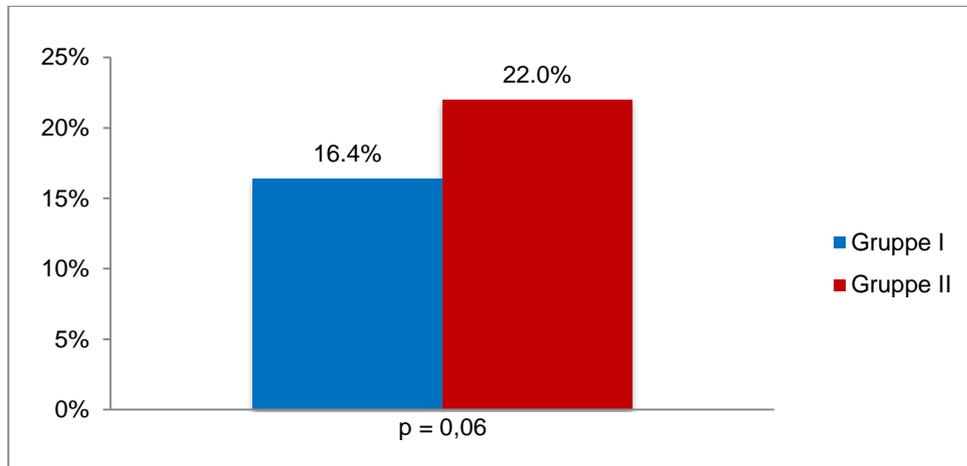


Abbildung 23: erneute Ablationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

Die Therapie der nicht erneut ablatierten Patienten, bei denen ein Vorhofflimmerrezidiv auftrat, wurde nicht analysiert.

- Änderung des subjektives Befindens im Follow-up

22,3 % (505/2264) aller Patienten waren post ablationem symptomfrei. Von den verbleibenden 1759 Patienten waren 70,4 % (1302/1759) im Befinden gebessert, 22,3 % (392/1759) bemerkten keine Veränderung und 2,3 % (65/1759) beklagten eine Verschlechterung ihres Befindens.

In der Gruppe I waren 15,1 % (28/185) frei von Symptomen. 84,9 % (157/185) klagten auch nach der Ablation bei der Follow-up-Befragung noch über Symptome. 68,8 % (108/157) der Patienten mit fortbestehender Symptomatik gaben eine Besserung nach dem Eingriff an. 26,8 % (42/157) der Patienten bemerkten keinen Unterschied der Symptomatik infolge der Ablation. Eine Verschlechterung des Befindens beklagten 4,5 % (7/157).

In der Gruppe II waren 22,9 % (477/2079) symptomfrei, 77,1 % (1602/2079) litten zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-ups unter Symptomen. Von diesen Patienten beschrieben 74,5 % (1194/1602) eine Verbesserung, 21,8 % (350/1602) einen unveränderten Zustand und 3,6 % (58/1602) eine Verschlechterung.

Der Unterschied zwischen den Gruppen bei dem Vorhandensein von Symptomen im Allgemeinen ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei der Bewertung des subjektiven Befindens zeigt sich hingegen zwischen den Gruppen keine statistisch signifikante Differenz (Abb. 24).

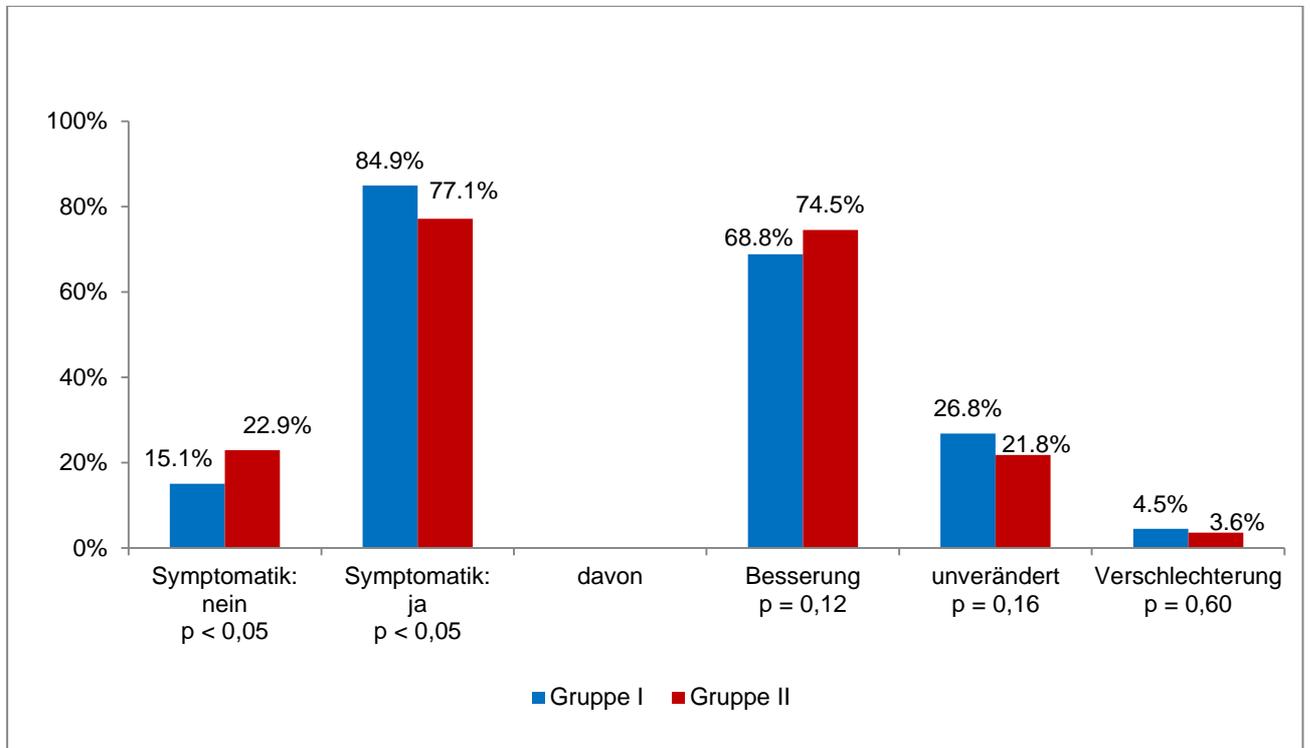


Abbildung 24: Änderung der Symptomatik post ablationem (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

Zusammenfassend waren 505 aller Patienten symptomfrei und 1302 aller Patienten im Befinden gebessert. Somit sind aus Sicht der Patienten 1807 aller 2264 (79,8 %) Ablationen als Erfolg zu werten.

In der Gruppe I waren 28 symptomfrei und 108 im Befinden gebessert, aus klinischer Sicht waren somit 73,5 % (136/185) der Ablationen erfolgreich.

In Gruppe II waren 477 Patienten symptomfrei und 1194 im Befinden gebessert. Somit waren 80,3 % (1671/2079) der Katheterablationen aus klinischer Sicht erfolgreich (Abb. 25).

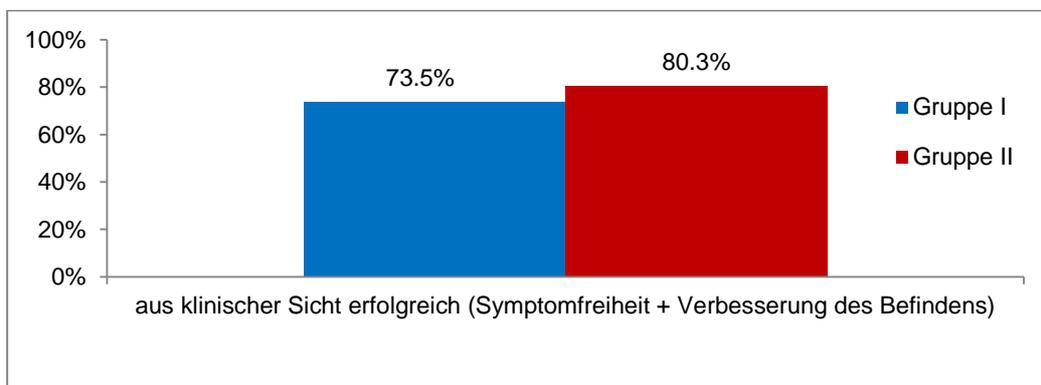


Abbildung 25: klinischer Erfolg der Ablation (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- NYHA-Klassifizierung im Langzeit-Follow-up

Von den 2409 behandelten Patienten erteilten 1982 oder 82,3 %, in der Gruppe I 79,3 % (n = 165) und in der Kontrollgruppe II 82,5 % (n = 1817) eine klare, für das Ablationsregister verwertbare Auskunft.

Vor der Ablation befanden sich alle 208 Patienten der Gruppe I in dem NYHA-Stadium II-IV. Bei der Follow-up-Befragung gaben 41,8 % (69/165) der Patienten an, keine Herzinsuffizienzsymptome mehr zu beklagen (NYHA 0/I). 37,0 % (61/165) der Patienten wurden infolge ihrer Angaben in die NYHA-Klasse II, 10,3 % (17/165) in die NYHA-Klasse III eingeordnet. Nach der Ablation wurden 1,8 % (3/165) der Patienten der NYHA-Klasse IV zugeordnet. 8,5 % (14/165) konnten keine adäquate Auskunft geben (Abb. 26).

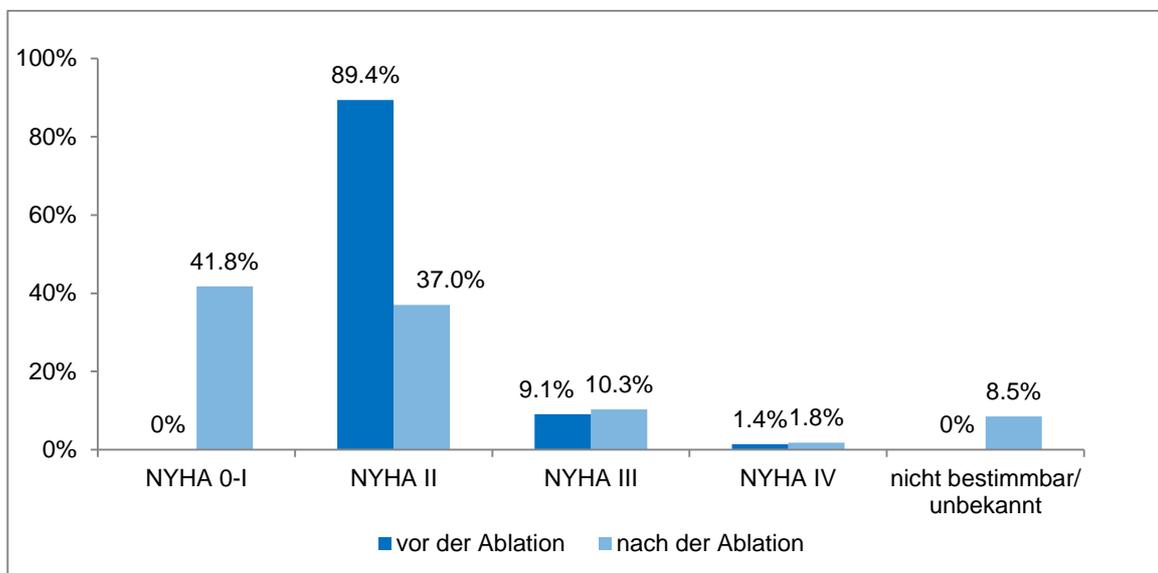


Abbildung 26: NYHA-Klasse der Herzinsuffizienz in der Gruppe I (LVEF < 50 %) vor und nach der Ablation

64,1 % (1165/1817) der Patienten der Gruppe II wurden nach der Ablation weiterhin der NYHA-Klasse 0/I zugeordnet. 22,9 % (417/1817) der Patienten beklagten nach dem Eingriff neu aufgetretene Symptome, die den NYHA II-Kriterien, und 6,2 % (112/1817) Symptome die den NYHA III-Kriterien entsprechen. Symptome der NYHA-Klasse IV traten bei 1,9 % (35/1817) auf. 3,7 % (67/1817) konnten keine adäquate Auskunft geben (Abb. 27).

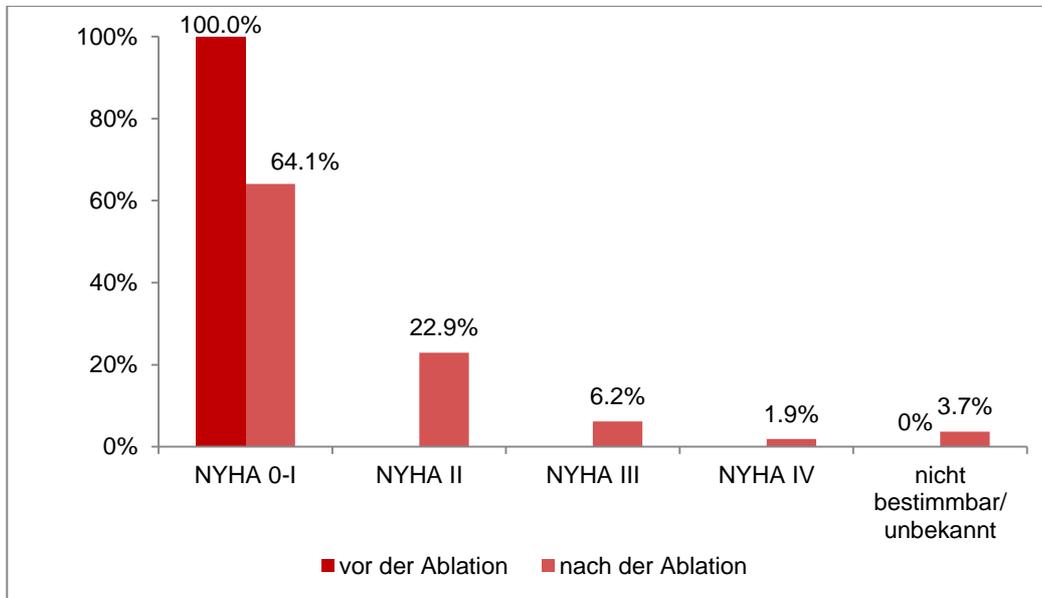


Abbildung 27: NYHA-Klasse der Herzinsuffizienz in Gruppe II (LVEF \geq 50 %) vor und nach der Ablation

- Komplikationen im Langzeit-Follow-up

o Mortalität

Acht Patienten waren nach der Ablation bis zum Follow-up verstorben. In 37,5% (3/8) war die Todesursache kardial bedingt, bei einem Todesfall war die Ursache nicht kardial. Bei 50 % (4/8) konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

In der Gruppe I waren drei Patienten (1,4 %), in der Gruppe II fünf Patienten (0,2 %) bis zum Langzeit-Follow-up verstorben ($p < 0,01$). In Gruppe I war ein Patient an einer kardialen Ursache verstorben. Bei zwei Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln. In Gruppe II waren zwei Patienten an einer kardialen Ursache verstorben und ein Patient an einer nicht kardialen Ursache, bei zwei Verstorbenen war die Todesursache nicht zu ermitteln. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen bezüglich der Todesursache (kardial - $p = 0,85$; nicht kardial - $p = 0,41$; nicht zu ermitteln - $p = 0,47$).

o Schwerwiegende Komplikationen im Follow-up

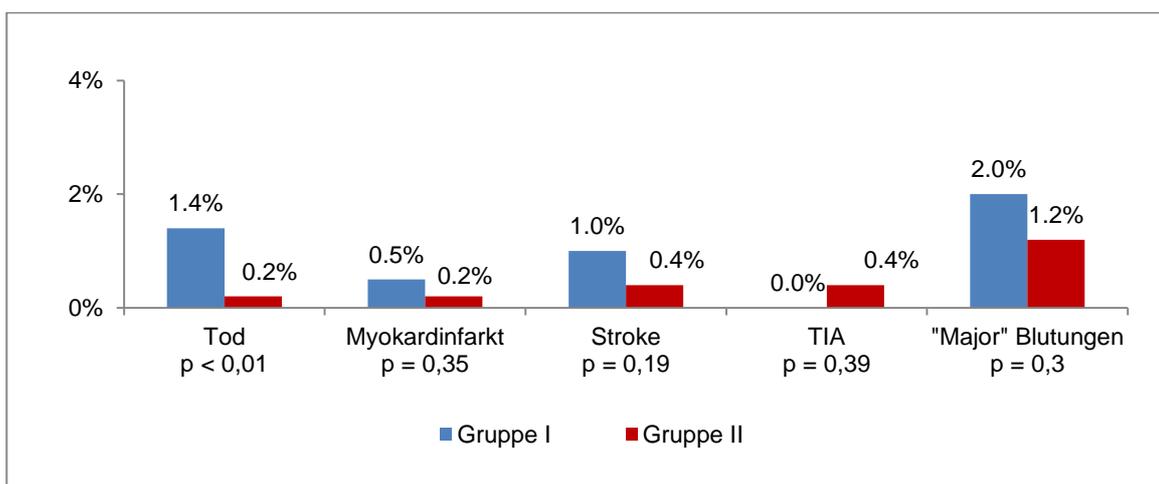
Seit der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zum Langzeit-Follow-up hatten 1,8 % (43/2371) der Patienten eine schwere, nicht tödliche Komplikation erfahren, 0,2 % (5/2371) einen Myokardinfarkt, 0,4 % (10/2371) einen Schlaganfall und 1,2 % (29/2371) eine starke Blutung. Ein MACE-Ereignis (Major adverse cardiac event), das die Komplikationen Tod und Herzinfarkt zusammenfasst, trat bei insgesamt 0,5 % (13/2377) der

Patienten auf. Ein MACCE-Ereignis (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event - Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) trat bei 0,9 % (22/2377) und ein Qu. Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, starke Blutungen) bei 2,1 % der Patienten (51/2377) ein.

In der Gruppe I traten nach 3,5 % (7/201) der Ablationen schwere Komplikationen ein, in einem Fall (0,5 %) ein Myokardinfarkt, in zwei Fällen (1 %) ein Schlaganfall und in vier Fällen (2 %) eine starke Blutung. Somit traten ein MACE-Ereignis bei 2,0 % (4/201), ein MACCE-Ereignis bei 3,0 % (7/201) und ein Qu. Endpunkt bei 4,9 % (10/203) der Patienten ein.

Bei den Patienten der Gruppe II wurde nach 1,7 % (36/2170) der Ablationen über schwere Komplikationen berichtet. Vier Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, acht einen Schlaganfall und 25 Patienten eine starke Blutung. Eine transitorische ischämische Attacke wurde nur bei Patienten der Gruppe II nach 0,4 % (8/2135) der Ablationen beobachtet. Somit traten ein MACE-Ereignis bei 0,4 % (9/2174), ein MACCE-Ereignis bei 0,7 % (16/2174) und ein Qu. Endpunkt bei 1,9 % (41/2174) der Patienten ein.

Bezüglich der einzelnen Komplikationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen (Myokardinfarkt $p = 0,35$; Schlaganfall $p = 0,19$; starke Blutung $p = 0,30$). In den kumulierten Komplikationsdaten zeigten sich hingegen wegen der Einbeziehung der Todesfälle statistisch signifikante Unterschiede (MACE, MACCE und Qu. Endpunkt $p < 0,01$), (Abb. 28).



oder kumuliert:

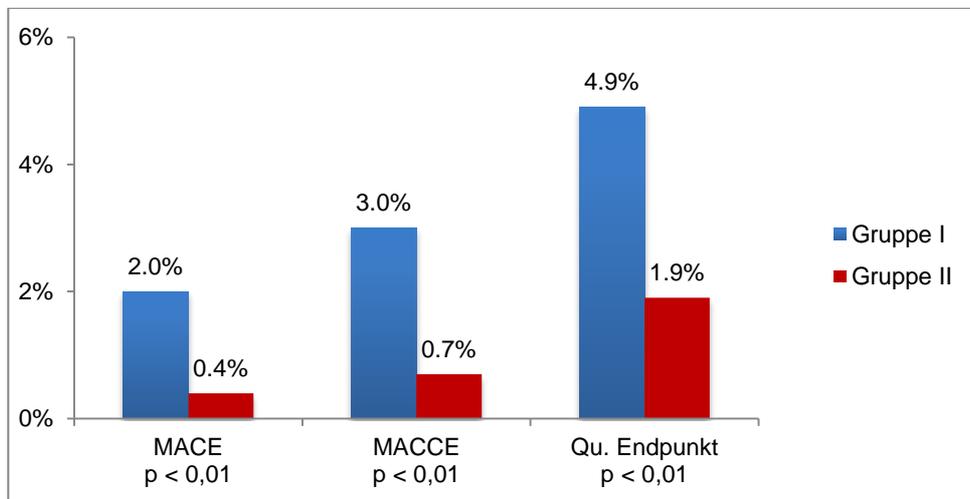


Abbildung 28: Tod und schwere Komplikationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

○ interventionsspezifische Komplikationen

Interventionsspezifische Komplikationen – PV-Stenose, Nervus phrenicus oder atrio-ösophageale Fistel – wurden bei insgesamt 0,5 % (11/2371) aller, bei 0,5 % (1/201) der Patienten der Gruppe I und bei ebenfalls 0,5 % (10/2170) in der Gruppe II registriert (p = 0,94), (Abb. 29).

- Eine PV-Stenose trat bei 0,1 % (3/2370) aller Patienten auf. Solche Komplikationen wurden lediglich bei drei Patienten in der Gruppe II registriert – ohne dass dies statistisch signifikant wäre (p = 0,60).
- Eine Nervus-phrenicus-Parese trat bei 0,4 % (9/2371) der Ablationen insgesamt, bei einem Patienten (0,5 %) in der Gruppe I und bei 8 Patienten (0,4 %) der Gruppe II ohne statistische Signifikanz auf (p = 0,78).
- Ösophago-atriale Fisteln traten bei keinem der erfassten Patienten auf.

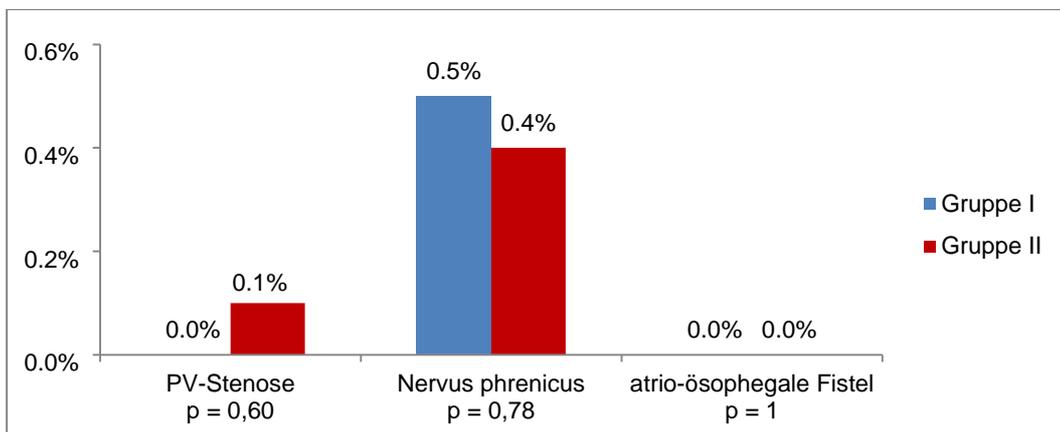


Abbildung 29: interventionsspezifische Komplikationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

○ Moderate Komplikationen

Synkopen traten bei insgesamt 0,5 % (10/2166) und Leistenprobleme bei 4,5 % (90/1999) aller Patienten auf. Eine moderate Blutung erlitten insgesamt 0,7% (17/2329) aller Patienten.

- Synkopen erlitten Patienten in beiden Gruppen nach 0,5 % (1/186 vs. 9/1980) der Ablationen ($p = 0,87$).
- Leistenprobleme traten bei ca. 3 % (5/166) der Patienten der Gruppe I und bei 4,6 % (85/1833) der Patienten der Gruppe II auf ($p = 0,33$).
- Eine moderate Blutung (ohne ärztliche Intervention) trat bei 1 % (2/196) in Gruppe I und bei 0,7% (15/2133) in Gruppe II auf ($p = 0,62$).

Statistisch signifikante Unterschiede konnten beim Auftreten solcher Komplikationen zwischen den Patientengruppen nicht festgestellt werden (Abb. 30).

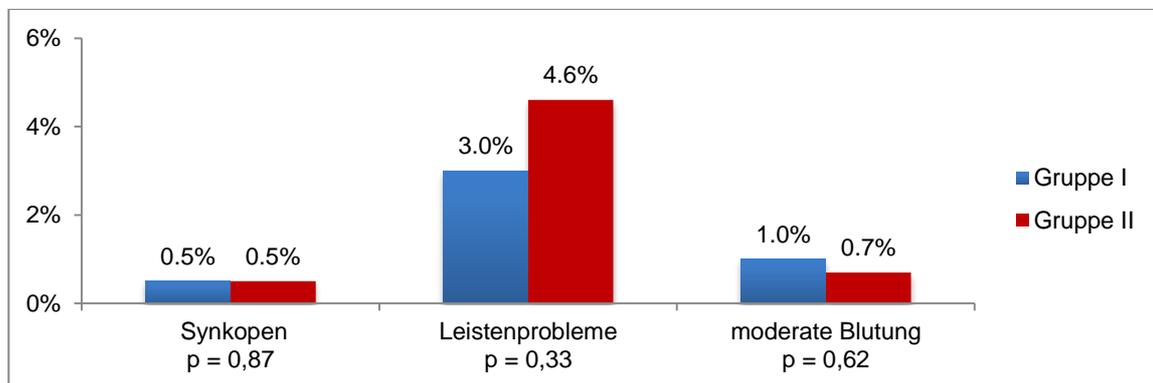


Abbildung 30: Moderate Komplikationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF \geq 50 %)

Zusammenfassend ergeben sich für die Patienten mit Herzinsuffizienz kumulierte Komplikationsraten von 2,4 % (4/208) bis zum Kurzzeit-Follow-up und von 7,6 % (16/208) im Langzeit-Follow-up, wobei davon 2,4 % (5/208) auf Leistenkomplikationen entfallen. Insgesamt liegen die kumulierten Komplikationsraten bei den herzinsuffizienten Patienten im Bereich derer bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz (3,4 % (15/2201) im Kurzzeit-Follow-up und 7,0 % (155/2201) im Langzeit-Follow-up, davon 4,6 % (85/1833) Leistenkomplikationen).

3.5. Veränderungen in der medikamentöse Therapie

Nachdem bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach 91,5 % (2204/2409) der Ablationen eine antiarrhythmische Therapie verordnet worden war, berichteten im Follow-up insgesamt 79,1 % (1800/ 2276) über die Fortdauer der Therapie.

In Gruppe I nahmen 12,4 % (23/185) und in Gruppe II 21,7 % (453/2091) der Patienten keine antiarrhythmische Medikation mehr ein. Somit nahmen mit 87,6 % (162/185) der Patienten der Gruppe I mehr Patienten mit einer Herzinsuffizienz beim Langzeit-Follow-up antiarrhythmische Medikamente ein als Patienten ohne Herzinsuffizienz (Gruppe II 78,3 % (1638/2091), ($p < 0,01$)). In Gruppe I wurde aber ein deutlicher Rückgang der mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Langzeitverlauf behafteten Antiarrhythmika der Klasse III verzeichnet (34,6 % (72/208) vor der Ablation gegenüber 15,7 % (29/185) nach der Ablation).

Wassertreibende Medikamente (Diuretika) nahmen in der Gruppe I mit 37,7 % (89/185) statistisch signifikant mehr Patienten als in der Gruppe II mit 20,4 % (427/2091) ($p < 0,0001$). Auch bezüglich der zur der Verordnung bei der Entlassung für 52,4 % (109/208) hat sich der Anteil der Patienten, die eine diuretische Therapie erhalten, in der Gruppe I der herzinsuffizienten Patienten deutlich auf 37,3 % (69/185) verringert. In der Gruppe II wurde diese Therapie bei der Entlassung nach 17,2 % (379/2200) Ablationen, bis zum Langzeit-Follow-up aber weiteren Patienten verordnet, sodass beim Follow-up 20,4 % (427/2091) Patienten diese Medikation einnahmen (Abb. 31).

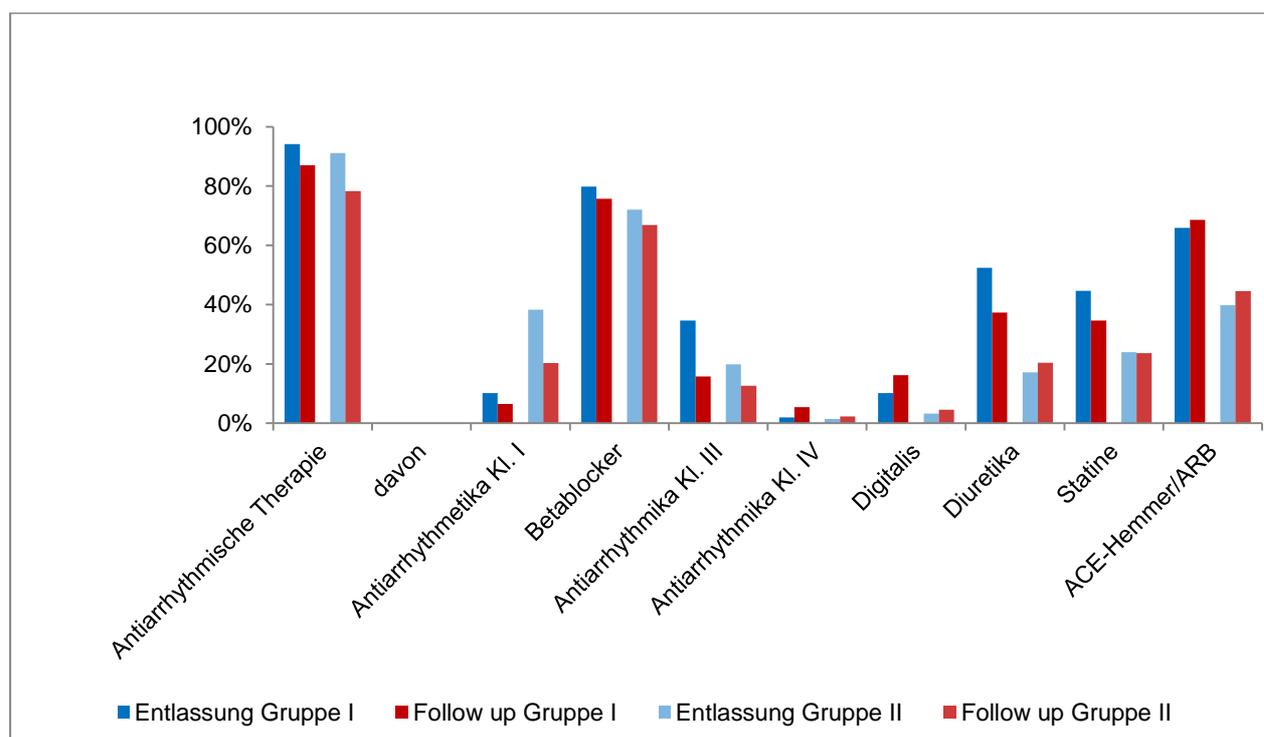


Abbildung 31: Veränderungen der antiarrhythmischen Therapie bei Entlassung und im Langzeit-Follow-up (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

4. Diskussion

Ziel der Arbeit ist es, den Wert der Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern und eingeschränkter Pumpfunktion zu beurteilen.

Zusammenfassend zeigte die Analyse der hier vorliegenden Daten, dass die Erfolgsraten der Katheterablation bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz nicht wesentlich differieren. In beiden Gruppen wurden nur in wenigen Fällen Komplikationen beobachtet. Die Ablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist jedoch technisch aufwendiger. Nach der Katheterablation besserten sich langfristig die Leistungsfähigkeit und das Befinden der Patienten insgesamt und insbesondere bei den Patienten mit Herzinsuffizienz.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Auswertung des Ablationsregisters auch im Lichte der Literatur diskutiert werden.

4.1. Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Die Vergleichsstudien unterscheiden sich in der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs und in der Subgruppenanalyse, aber auch in der Fragestellung, der Durchführung und der Definition des Erfolgs:

Während einige Studien die Ablationserfolge der Patienten mit Herzinsuffizienz direkt mit den Erfolgen bei Patienten ohne Herzinsuffizienz verglichen^{54,105,38,172}, wurden in anderen Studien vorrangig Erfolge verschiedener Therapien bei herzinsuffizienten Patienten^{91,133} oder nur der Erfolg der Katheterablation bei älteren oder Hoch-Risiko-Patienten untersucht¹¹⁷. Weitere Studien betrachten nur eine Form des Vorhofflimmerns¹⁰⁵.

Auch der Erhebungszeitraum variiert in den internationalen Vergleichsstudien von im Mittel sechs Monaten^{91,105}, 12 – 15 Monaten^{23,172} oder 20⁵⁴ und in einem Fall bis zu 27 Monaten¹¹⁷. Eine Erfolgskontrolle dieses Registers wurde nach 15 ± 2 Monaten durchgeführt. Grund für diesen Zeitabstand zwischen Eingriff und Follow-up ist die Erfahrung, dass Rezidive nach einer anfangs erfolgreich durchgeführten Ablation nur selten mehr als zwölf Monate nach dem Eingriff auftreten^{110,21,93}.

Ebenso finden sich in der Methodik Unterschiede. Das Ablationsregister ist ein prospektives Register mit dem Ziel der Überprüfung der medizinischen Wirksamkeit einer Behandlungsmethode anhand fortlaufend gesammelter Daten einer großen Patientenpo-

pulation, unabhängig von Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand etc. Damit wird das gesamte Patientenspektrum des klinischen Alltags umfassend abgebildet. Erst im Zuge dieser Registerstudie wurde die große Zahl der Patienten nach den für die Fragestellung definierten Kriterien in die Gruppen einerseits der herzinsuffizienten und andererseits der gesünderen Patienten unterteilt. Randomisierte Studien betrachten Patienten, die vor der Untersuchung nach vorgegebenen Kriterien selektiert nach dem Zufallsprinzip verteilt wurden. Die Untersuchungsgruppe wird dann entweder einer Kontrollgruppe mit Patienten ohne Herzschwäche oder Patienten, die einem anderen Therapieverfahren unterzogen wurden, gegenübergestellt.

Das Ablationsregister ist zudem eine Multi-Center Studie mit einer großen Zahl an Patienten. Andere Studien sind in einzelnen Kliniken mit relativ wenigen Patienten durchgeführt worden. Anders als in unserem Ablationsregister, das im Langzeit-Follow-up auf den subjektiven Angaben der Patienten beruht, wird häufig bei den Single Center-Studien auf objektive Faktoren (EKG, Echokardiographie) Bezug genommen. In einigen Studien wird aber auch die wesentliche Verbesserung der LVEF oder die Reduktion der arrhythmie-typischen Symptome um 90 % als Erfolg gewertet^{54, 23}.

Trotz dieser Differenzen berichten alle Studien über die Ablationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten und rechtfertigen somit den Vergleich. Auch die Unterschiede in der Population der einzelnen Studien lassen nicht erkennen, dass eine Vergleichbarkeit allein auf Grund der Struktur der Studienpopulation ausgeschlossen wird.

4.2. Aufbau der Untersuchung

4.2.1. Gruppenbildung

Die Unterteilung der Gruppen in der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand der linksventrikulären Ejektion Fraktion (LVEF). Die hier vorgenommene Abgrenzung bei einer LVEF von 50 % wird auch in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie⁴² empfohlen und in verschiedenen Studien angewandt^{38,54,105,186}. Diese Unterteilung erfolgte, um die Gesamtheit der Patienten mit Herzinsuffizienz (leicht-, mittel - und hochgradig) den Patienten ohne Herzinsuffizienz gegenüberzustellen.

Andere Studien zur Pulmonalvenenablation bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz gehen von einer Unterteilung bei einer Ejektionsfraktion von 40 %^{23,91,117} oder auch 45 %¹⁷² aus. Hier werden Patienten ohne und mit leichtgradiger Herzinsuffizienz den Patienten mit mittel- oder schwergradiger Herzinsuffizienz gegenübergestellt,

um das Ergebnis der Ablation bei schwerer erkrankten Patienten zu untersuchen (Abb. 32).

Definitionen von Herzinsuffizienz durch LVEF	
Gentlesk et al. ⁵⁴	< 50 %
Lutomsky et al. ¹⁰⁵	< 50 %
De Potter et al. ³⁸	< 50 %
Tondo et al. ¹⁷²	< 45 %
Chen et al. ²³	< 40 %
Nademanee et al. ¹¹⁷	< 40 %
Khan et al. ⁹¹	< 40 %

Abbildung 32: verschiedene Definitionen der Abgrenzung nach LVEF

Die zusätzliche Differenzierung anhand der NHYA-Klassifikation ist für die Beurteilung der Auswirkungen der Katheterablation auf die Belastbarkeit und auf die Lebensqualität relevant und somit aus klinischer Sicht von besonderem Interesse.

Bemerkenswert ist, dass die Verteilung der behandelten Patienten im Ablationsregister deutlich von dem tatsächlichen klinischen Erscheinungsbild abweicht. Danach leiden insgesamt etwa 30 – 40 %¹²⁰ der von einem Vorhofflimmern betroffenen Kranken auch an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Im Register wurden jedoch nur 8,6% der erfassten Ablationen an Patienten mit einer Herzinsuffizienz durchgeführt. Diese Daten spiegeln die aktuell empfohlene Zurückhaltung gegenüber einer Katheterablation bei herzinsuffizienten Patienten wider.

4.2.2. Geschlechterverteilung

In unserem Register wurden mit 67,6% deutlich mehr Männer als Frauen (32,4 %) ab-ladiert. In der Gruppe I betrug das Verhältnis 71,6 % zu 28,4 %, in der Gruppe II lag der Unterschied bei 67,2 % zu 32,8 % zugunsten der männlichen Patienten (p= 0,2). Ein ähnliches Verhältnis von Männern zu Frauen zeigt sich auch in anderen Studien^{8,166}. Tatsächlich haben Männer im Vergleich zu Frauen in jedem Lebensalter eine höhere Inzidenz des Vorhofflimmerns¹³⁵. Der Framingham-Studie und auch weiteren Studien zufolge tritt die Arrhythmie bei Männern 1,5-fach häufiger auf^{5,87,135,182}.

Eine Erklärung für die höhere Ablationsrate bei Männern könnte neben der höheren Prävalenz auch die stärkere psychische Belastung bei männlichen Patienten mit Vorhofflimmern sein ¹³¹. Möglicherweise wird aus diesem Grund frühzeitig eine kurative Therapie angestrebt. Ein weiterer Grund für die ungleiche Geschlechterverteilung könnte sich aber auch aus der Herzfrequenzrate ergeben. Frauen haben nicht nur eine höhere Ruhe-Herzfrequenz als Männer, sondern zeigen auch höhere Herzfrequenzen während des Vorhofflimmerns ^{70,135}. Ursächlich für die unterschiedlichen Frequenzprofile ist vermutlich eine Kombination aus autonomen und intrinsischen Faktoren ¹³⁵. Frauen leiden außerdem eher unter lang anhaltendem Vorhofflimmern. Häufig werden bei dieser Form des Vorhofflimmerns insbesondere die tachykarden Phasen wahrgenommen ¹³². Möglicherweise wird die mit einer erhöhten Frequenz einhergehende Symptomatik durch eine medikamentöse frequenzlimitierende Therapie bereits so weit reduziert, dass eine invasive Therapie nicht mehr notwendig ist.

Eine Analyse des „Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation“ zeigte des Weiteren, dass Frauen mit Vorhofflimmern signifikant häufiger eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion hatten als Männer (18 % vs. 7 %, $p < 0.001$) ³⁶. Darüber hinaus sind Frauen im Vergleich zu Männern häufig älter, wenn Symptome auftreten. Die Intervention war bei Frauen wegen einer höheren Prävalenz von nicht-antral gelegenen Foki, eines nicht-paroxysmalen Vorhofflimmerns und einer längeren Krankheitsgeschichte zudem weniger erfolgreich. Zudem traten bei Frauen häufiger Komplikationen auf ^{132,160}. Insgesamt nehmen Frauen zwar eher als Männer medizinische Hilfe in Anspruch, möglicherweise wird aber auch angesichts des höheren Alters, einer möglichen Herzinsuffizienz und höheren Komplikationsraten die Indikation zur Ablation bei weiblichen Patienten zurückhaltender gestellt ¹⁴¹ und eher auf eine Pulmonalvenenisolation verzichtet ⁷⁷. Eine aktuelle Studie bestätigt, dass Frauen insgesamt seltener und später zur Ablation vorgestellt werden als Männer ¹¹¹.

4.2.3. Altersverteilung

In der vorliegenden Arbeit lag der Mittelwert für das Alter aller abladierten Patienten bei 62 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten der Gruppe I betrug 66 Jahre. In der Gruppe II waren die Patienten mit 62 Jahren im Durchschnitt statistisch signifikant jünger ($p < 0,0001$).

In zahlreichen Vergleichsstudien betrug das Durchschnittsalter der Patienten dagegen nur 53 Jahre^{8,67,125}. Das Durchschnittsalter der Patienten war teilweise durch die Fragestellung der Studien, teilweise aber auch durch die unterschiedliche Patientenstruktur der Kliniken bestimmt. So wurden in der Studie von Tan et al. Patienten im Alter von mehr als 75 Jahren¹⁶⁷ nicht eingeschlossen, Corrado et al. haben hingegen ausschließlich Patienten über 75 Jahre in ihre Studie eingeschlossen³³.

In unserem Register gab es keine Altersbegrenzung bei den abladierten Patienten. Das gesamte Altersspektrum der Patienten mit erfolgter Pulmonalvenenisolation wurde erfasst. Andere Kliniken sind in Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit besonders interessanten, älteren und häufig starker belasteten Patienten offenbar zurückhaltender gewesen.

4.2.4. medikamentöse Therapieresistenz

Im Register wird für den Begriff „medikamentöse Therapieresistenz“ keine Definition genannt, die Unterteilung erfolgte durch die behandelnden Elektrophysiologen. Laut der Leitlinien von 2010 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie gilt ein symptomatisches, therapierefraktäres Vorhofflimmern nach der Therapie mit mindestens einem antiarrhythmischen Medikament der Klasse I oder III als Indikation für die Pulmonalvenenisolation¹⁴, so dass von dieser Definition ausgegangen werden soll.

Bei 86,2 % aller Patienten wurde eine medikamentöse Therapieresistenz beschrieben. Zwischen den Patienten der Gruppe I und denen der Gruppe II fand sich kein Unterschied bezüglich der medikamentösen Therapieresistenz.

Bei 13,8 % erfolgte jedoch eine Pulmonalvenenisolation auch ohne ein Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten und wurde somit vermutlich als die bessere Behandlungsmöglichkeit angesehen. Dieses Vorgehen wird z.B. bei jungen Patienten mit wenig strukturellen Herzerkrankungen angewandt, um eine lange medikamentöse Therapie und eine mögliche Chronifizierung des Vorhofflimmerns zu verhindern. Indikation für eine ablativ Therapie bei den älteren und kränkeren Patienten der Gruppe I kann die begrenzte Möglichkeit einer ausreichenden medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns sein. Verschiedene antiarrhythmische Medikamente (z.B. Flecainid, Dronedaron) sind bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion oder höhergradiger NYHA-Klassifikation kontraindiziert.

4.2.5. Begleiterkrankungen und Art des Vorhofflimmerns

Im Ablationsregister zeigte sich bei den Patienten mit einer eingeschränkten Pumpleistung häufig ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Krankheitsbild. Die koronare Herzkrankheit, der Hypertonus und Kardiomyopathien traten bei diesen Patienten in unserem Register statistisch signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe auf. Über entsprechende Befunde berichten u.a. auch Corrado et al.³³.

In der Gruppe I traten zudem häufiger langanhaltende Formen der Rhythmusstörung auf. 54 % dieser Patienten litten unter persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern. In der Gruppe II litten daran nur 32 % der Patienten.

Ursächlich für das häufigere Auftreten von länger anhaltendem Vorhofflimmern bei herzinsuffizienten Patienten dürfte die Veränderung des Myokards infolge der Begleiterkrankungen sein. So wurde z.B. eine inhomogene Erregungsausbreitung insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten beschrieben^{48,158}.

4.2.6. Symptomatik

Bezüglich der Art der Symptomatik wie Palpitationen, Prä- und Synkopen zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

83,6 % der Patienten der Gruppe I verspürten gegenüber 91,9 % der Gruppe II bei der Anamnese mindestens einmal pro Monat Palpitationen/Herzrasen ($p < 0,0001$). Mindestens einmal pro Jahr erlebten 16,4 % der Patienten der Gruppe I gegenüber 7,7 % der Gruppe II ($p < 0,0001$) diese Symptome.

Möglicherweise werden die durch das Vorhofflimmern verursachten Arrhythmiespezifischen Symptome von den herzinsuffizienten Patienten wenig differenziert und somit seltener wahrgenommen, da bei den Patienten bereits mittelgradige bis schwere (NYHA II-IV) Beeinträchtigung besteht. Zudem litten über 54 % dieser Patienten unter länger anhaltendem Vorhofflimmern. Häufig werden Patienten mit dieser Art des Vorhofflimmerns nur in tachy- oder bradykarden Phasen symptomatisch.

Bei primär paroxysmale, also anfallsartigem, kurzanhaltendem Vorhofflimmern, wie es bei knapp 70 % der Patienten ohne Herzinsuffizienz vorlag, sind die Patienten bezüglich der Herzrhythmusstörung die meiste Zeit beschwerdefrei. Bei plötzlich eintretenden Palpitationen ist daher eine höhere Sensibilität anzunehmen. Bei diesen sonst gut körperlich belastbaren und überwiegend gesunden Patienten werden Belastungsinsuffizi-

enz, Belastungsdyspnoe sowie allgemein Symptome des Vorhofflimmerns verstärkt wahrgenommen.

4.2.7. Ablationsprozedur

Die Durchschnittswerte zeigen, dass der Eingriff bei den Patienten der Gruppe I, die insgesamt länger anhaltendes Vorhofflimmern und mindestens die Herzinsuffizienz als kardiale Grunderkrankung haben, zeit- und energieaufwendiger ist: Bei den Patienten mit Herzinsuffizienz lagen die Radiofrequenzleistung um 12,5 % und das Flächendosisprodukt um 43,8 % höher als in der Gruppe II. Die Durchleuchtungsdauer war in der Gruppe insgesamt um 40 % länger, die Gesamtdauer der Applikationen lag um 5 % höher als in der Vergleichsgruppe. Die Untersuchung dauerte in der Gruppe I statistisch signifikant länger. (Abb. 16). Entsprechend detaillierte technische Daten zur Ablation wurden in den Vergleichsstudien nicht diskutiert.

Ursächlich könnte die Veränderung des Vorhofsubstrats insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten sein, die durch das Vorhofflimmern selbst, aber auch durch andere strukturelle Herzerkrankungen gefördert werden. Zur erfolgreichen Behandlung wird nicht nur eine reine Pulmonalvenenisolation, sondern häufig auch der Anlage von zusätzlichen linksatrialen Ablationslinien im Sinne einer Substratmodifikation benötigt^{46,171}. Insgesamt stellt die Katheterablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine höhere technische Herausforderung bei der Ablation und wahrscheinlich auch eine größere Belastung der Patienten dar.

Die ausweislich des Register nur bei der Erstablation angewandte Kryoablation wurde bei 10,1 % der Patienten der Gruppe I und bei 21,0 % der Gruppe II durchgeführt ($p = 0,001$). Diese Technik wird v.a. bei der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern angewandt, da durch den ballonierten Ablationskatheter insbesondere die Isolation der Pulmonalvenen erreicht wird. Möglicherweise wird diese Methode wegen der in Gruppe I häufiger notwendigen Substratmodifikation im linken (zudem teils dilatierten Vorhof) seltener verwandt⁹².

4.3. Kurzfristige Wirkung nach der Ablation

Im Ablationsregister werden die Ergebnisse – unmittelbarer Erfolg (Primärerfolg) sowie auftretende Komplikationen – aller Ablationen ohne weitere Differenzierung (Erst-/Zweitablation, Art der Ablation) nach dem Eingriff und bis zu der Entlassung aus dem Krankenhaus dokumentiert.

4.3.1. Primärerfolg unmittelbar nach der Ablation

Bei 89,4 % (186/208) der Gruppe I wurde das Ergebnis als Erfolg definiert. Bei 3,4% (7/208) der Patienten dieser Gruppe wurde ein Teilerfolg erreicht. Bei 7,2 % (15/208) der Patienten blieb der Eingriff ohne Erfolg. Statistisch signifikant höher lag die Erfolgsquote der Patienten der Gruppe II mit 97 % (2136/2201), die Teilerfolgsquote lag hier bei 2 % (45/2201); lediglich bei 0,9 % (20/2201) war die Ablation erfolglos (Abb. 18).

Anzumerken ist, dass das unmittelbare Ergebnis der Ablation durch den behandelnden Elektrophysiologen bewertet und in „Erfolg“, „Teilerfolg“ und „kein Erfolg“ unterteilt wurde. Eine klare Definition des Erfolgs der Ablation wird im Register nicht abgefragt. In anderen Studien hingegen wurde z.B. der bidirektionale Block¹⁷², die komplette Isolation aller Pulmonalvenen^{54, 73} oder die Wiederherstellung des Sinusrhythmus^{54, 117} als Erfolg definiert.

Laut der Leitlinien von 2010 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie¹⁴ ist das Ziel der Ablation die komplette Isolation der Pulmonalvenen, so dass dies als gängige Definition angenommen wird. Als „Teilerfolg“ wird überwiegend die Isolation einiger, aber nicht aller Venen verstanden. „Kein Erfolg“ heißt im Allgemeinen, dass keine Pulmonalvene isoliert werden konnte, oder dass der Sinusrhythmus nicht wieder hergestellt werden konnte. Da es keine eindeutige Definition für diese von den Elektrophysiologen festgestellten Bewertungen des Behandlungserfolges gibt, könnte jedoch auch hier in einigen Fällen nicht nur die komplette Isolation der Pulmonalvenen, sondern z.B. die Wiederherstellung des Sinusrhythmus trotz inkompletter Isolation als Erfolg gewertet werden. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die möglichen unterschiedlichen Interpretationen keine statistisch relevante Auswirkung auf das Ergebnis und insbesondere den Vergleich der Patientengruppen haben.

Ursächlich für die unterschiedlichen Erfolgsraten könnte vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz die veränderte Morphologie des Vorhofmyokards sein. Auch die Komorbidität mit anderen kardialen Erkrankungen könnte den Erfolg beeinflussen. Möglicherweise war die Anlage der atrialen Linien im Sinne der Substratmodifikation nicht ausreichend, um auch in den stärker veränderten Vorhöfen eine suffiziente Isolation der Pulmonalvenen und des umgebenden Gewebes zu erreichen.

4.3.2. Frührezidive bis zur Entlassung

Das Ablationsregister weist vor der Entlassung aus dem Krankenhaus nach durchschnittlich drei Tagen für beide Gruppen gleich hohe Rezidivraten auf (7,7 % bei Patienten mit LVEF < 50 %; 7,8 % bei Patienten mit LVEF ≥ 50 %, p = 0,95).

Ursächlich für Frührezidive können unzureichend angelegte Ablationslinien, aber auch eine in diesem Zeitraum primäre akute inflammatorische Reaktion mit nekrotisch demarkierten Arealen sein. Diese bilden sich infolge der Energieapplikation aus. Die thermischen Verletzungen führen vermutlich zunächst zu einer Steigerung der arrhythmogenen Aktivität der Pulmonalvene¹⁸⁴ und verursachen so Frührezidive.

Vergleichbare Daten erfassten Tondo et al.. Bis zu 48 Stunden nach der Katheterablation traten bei 20 % der Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Herzinsuffizienz und bei 15 % der Patienten mit einer LVEF ≥ 40 % Frührezidive auf¹⁷². Oral et al. berichten in einer Arbeit von 2002 über Frührezidive bei 35 % der 110 behandelten Patienten mit persistentem und paroxysmalem Vorhofflimmern nach zwei bis zu 14 Tagen^{124,172}.

Im Vergleich mit anderen Studien fällt die geringere Frührezidivrate unseres Registers auf. Sie weist möglicherweise auch auf die im zeitlichen Verlauf zusätzlich gewonnene Erfahrung der behandelnden Elektrophysiologen und die Entwicklung der Katheterablation hin.

4.3.3. Komplikationen bis zur Entlassung

Bei den im Ablationsregister erfassten Katheterablationen traten Komplikationen wie transitorisch ischämische Attacken, Perikardergüsse oder Leistenkomplikationen bei 3,0 % (61/2002) der Patienten auf. In den „Guidelines for the management of atrial fibrillation“ wird für diese Komplikationen eine identische Komplikationsrate von 2,9 % angegeben¹⁴.

Angesichts der vielfältigen Komorbiditäten der Patienten der Gruppe I könnte hier ein erhöhtes Risikoprofil und in der Folge auch mehr Komplikationen im Vergleich zu den Patienten ohne Herzinsuffizienz erwartet werden. Das Ablationsregister zeigt aber keine signifikante Differenz der Komplikationsraten zwischen Kontroll- und Vergleichsgruppe. Anzumerken ist, dass im Ablationsregister v.a. Daten von hochspezialisierten „high volume centers“ erfasst wurden und somit von einer weitreichenden Erfahrung und hohem

technischem Können der Untersucher auszugehen ist. Entsprechende Ergebnisse zeigen auch Studien mit weniger Patienten von Tondo et al., Hsu et al. und Khan et al.^{172, 73, 91}.

Über Todesfälle kurz nach dem Eingriff wurde auch in anderen Studien nicht berichtet^{99,160}. In einer Studie mit über 45.000 Prozeduren an 32.000 Patienten wurde eine Todesrate infolge der Ablation wegen akuter Komplikationen von 0,01% ermittelt¹⁵.

Eine aktuelle Studie von 2011 beschreibt als weitere mögliche Komplikation das Auftreten einer Herzinsuffizienz mit entsprechenden Symptomen und laborchemischen und echokardiographischen Korrelaten bei 2,5 % der Patienten. Die Beschwerden waren jedoch nach 3 Tagen mit entsprechender Therapie gänzlich rückläufig¹⁶⁸. Im Ablationsregister wurde über solche Beschwerden nicht berichtet.

4.4. Langzeit-Follow-up

4.4.1. Erfolgsrate im Langzeit-Follow-up

Zur Beurteilung des Ablationserfolges spielen das subjektive Befinden des Patienten und seine persönliche Leistungsfähigkeit eine wesentliche Rolle. Deshalb erfolgte im Rahmen der Erhebungen des Ablationsregisters eine Befragung zur Lebensqualität, Symptomatik und subjektiven Belastbarkeit der Patienten.

- Rezidivfreiheit

Das Ziel der Ablation ist die Terminierung des Vorhofflimmerns. Bis zum Zeitpunkt des Follow-ups waren in Gruppe I 63 % (126/200) und in Gruppe II 56,8 % (1233/2170) frei von symptomatischen Vorhofflimmerrezidiven.

In unserer Analyse zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede der Erfolgsraten zwischen den Patienten der Gruppe I und der Gruppe II. Dies könnte z.B. durch die in der Gruppe I etwas höhere begleitende medikamentöse Therapie verursacht sein. Möglicherweise tritt bei einem Rezidiv bei den herzinsuffizienten Patienten, die eher langanhaltendes Vorhofflimmern haben, auch wegen der fortgeführten medikamentösen Behandlung ein günstigeres Frequenzprofil ohne tachykarde Phasen auf, so dass die Symptome weitgehend abgeschwächt sind oder nicht bemerkt werden.

Da die Erfolgs- bzw. Rezidivrate in unserem Register durch die Befragung der Patienten nach erneutem Auftreten der Rhythmusstörung erhoben wurde, wurden nicht symptomatische Rezidive des Vorhofflimmerns nicht erkannt.

Während in unserer Arbeit besonderes Gewicht auf die klinische Realität der Patienten gelegt wird, werden die Erfolgsraten in internationalen Studien häufig durch objektive Untersuchungen z.B. durch EKG-Kontrollen bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt die Struktur und die Ergebnisse der wichtigsten vergleichenden Studien zur Ablationstherapie von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion im Überblick.

	Chen et al (2004)		Hsu et al (2004)		Tondo et al (2006)		Gentlesk et al (2007)		Khan et al (2008)		Lutomsky et al (2008)		Nademanee et al (2008)		De Potter et al (2010)	
	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Abl	Biv	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Niedrige LVEF	Normale LVEF	Niedrige LVEF	Normale LVEF
mittlere LVEF	36 %	54 %	35 %	66 %	33 %	64 %	42 %	61 %	27 %	29 %	41 %	60 %	—	—	41 %	63 %
NYHA Klasse ≥ II	100 %	5 %	100 %	—	—	—	—	—	100 %	100 %	—	—	—	—	—	—
Erfolgsrate nach Erstablation	73 %	87 %	—	—	—	—	—	—	—	—	50 %	73 %	—	—	50 %	55,6 %
Gesamterfolgsrate	96 %	94%	69 %	84 %	87 %	92 %	86 %	87 %	88 %	0%	50 %	73 %	79 %	81,4 %	69,4 %	69,4 %
Rezidivablation bei	22 %	7 %	50 %	50 %	25 %	9 %	31 %	n.a.	20 %	—	—	—	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mittlere Anzahl der Prozeduren	1.2	1.1	1.5	1.5	1.3	1.2	1.6	1.3	1.2	n.a.	1.0	1.0	1.7		1.4	1.4
Multicenter	nein		nein		nein		nein		ja		nein		nein		nein	
Gesamtkollektiv	377		116		105		366		81		70		635		72	
Pat mit Herzinsuffizienz	94 (25%)		58 (50%)		40 (38%)		67 (18%)		81 (100%)		18 (26%)		129 (20%)		36 (50%)	
Altersdurchschnitt	57	55	56	56	57	56	54	54	60	61	56	58	69		52	51
Männer in %	80%	78%	88%	88%	70%	88%	93%	76%	95%	88%	83 %	75 %	67%		89%	94%
	62															
Mittlere Follow-up Dauer	14		12		14		20		6		6		27		15	

Abl Ablation; BiV Atrioventricular junction ablation and biventricular pacing; LVEF linksventrikuläre Auswurfsfraktion (left ventricular systolic dysfunction); NYHA New York Heart Association)

Das Outcome der Katheterablation bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion wurde u.a. von Lutomsky et al. in einer Single Center Studie aus dem Jahre 2008 untersucht. Sie betrachteten nur die Erfolge nach einer Pulmonalvenenablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. 152 ± 40 Tage nach einer Erstablation zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit einer LVEF < 50 %, bei denen eine Erfolgsrate von 50 % erreicht wurde und den nicht herzinsuffizienten Patienten, bei denen die Erfolgsrate bei 73 % lag¹⁰⁵. Diese Studie unterscheidet sich aber von vielen anderen darin, dass sie die Ablationserfolge nur bei einer Art des Vorhofflimmerns, ohne Zweitablation bei Rezidiven und nach einer relativ kurzen Follow-up-Zeit erfassten.

Auch De Potter et al. untersuchten den Ablationserfolg bei 36 herzinsuffizienten Patienten mit einer LVEF < 50 %, die sich in den Jahren 2003 – 2007 einer Katheterablation unterzogen hatten³⁸. Sie führten im Gegensatz zu der Gruppe um Lutomsky auch Rezidivablationen durch. Für die Patienten mit niedriger LVEF lagen die Erfolgsraten – Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus bis zum Follow-up nach ca. 15 Monaten - nach der ersten Ablation bei 50 % und bei den Patienten mit normaler LVEF bei 55,6 %. Nach einer oder mehreren weiteren Ablationen konnte jedoch eine deutlich bessere, in beiden Gruppen gleich hohe Erfolgsrate von 69,4 % erreicht werden.

Eine ähnliche Beobachtung nach Erst- und Zweitablation machten Chen et al. bei Ablationen in den Jahren 2000 - 2003 bei herzinsuffizienten Patienten mit einer LVEF < 40 % und jeder Art des Vorhofflimmerns. In dieser Studie waren alle Ablationen kurzfristig erfolgreich. Nach der ersten Ablation waren nach 14 ± 5 Monaten 73 % der herzinsuffizienten und 87 % der Vergleichsgruppe im Sinusrhythmus²³. Nach einer erfolgreichen zweiten Prozedur bei 22 % der Patienten mit Herzinsuffizienz wurde in dieser Gruppe die außergewöhnliche Erfolgsrate von 96 % erreicht. Bei den gesünderen Patienten lag die Erfolgsrate nach einer erfolgreichen zweiten Ablation bei 7 % der Patienten bei 94 %. Zu bemerken ist jedoch, dass im Vergleich zu unserem Register auch die herzinsuffizienten Patienten mit einem Durchschnittsalter von etwa 56 Jahren zehn Jahre jünger waren. Außerdem wurden die Erfolge in einer Klinik erreicht, wo alle Patienten unter fortdauernder Beobachtung nach der ersten Ablation standen und mögliche Frührezidive umgehend behandelt und überwunden werden konnten.

Über hohe Erfolgsraten bei Patienten mit als auch ohne Herzinsuffizienz berichteten auch Tondo et al. sowie Gentlesk et al. in Single Center Studien^{172, 54}. Tondo et al. ha-

ben hierbei die Ergebnisse der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit einer LVEF < 40 % ausgewertet ¹⁷². Nach durchschnittlich 14 Monaten lag die Erfolgsrate für diese Patienten, die nach dem ein- oder mehrmaligen Eingriff mit oder ohne medikamentöse Begleittherapie wieder einen stabilen Sinusrhythmus hatten, bei insgesamt 87 % und war nicht wesentlich unterschiedlich zur Vergleichsgruppe der Patienten mit normaler ventrikulärer Funktion (92 %). Gentlensk et al. untersuchten die Erfolgsraten der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit einer LVEF < 50 % ⁵⁴. Als Erfolg galt in dieser Untersuchung nicht nur die vollkommene Wiederherstellung des Sinusrhythmus, sondern auch eine Reduktion der Beschwerden um mehr als 90 % mit einer oder ohne eine zuvor unwirksame antiarrhythmische Medikation. Es konnten bei diesen Patienten Erfolgsraten von 86 % gegenüber 87 % bei den Patienten mit normaler LVEF erreicht werden. Somit fand sich auch bei diesen beiden Forschergruppen keine statistisch signifikante Differenz bezüglich der Erfolgsraten bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz.

Über eine ähnliche Erfolgsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz (EF < 45 % davon 66 % mit einer LVEF < 40 %) berichteten auch Hsu et al. 2004. In dieser Studie wurde eine Erfolgsrate von 78 % nach einem Zeitraum von 12 ± 7 Monaten erreicht ⁷³. 69 % der Patienten blieben zudem ohne antiarrhythmische Therapie im Sinusrhythmus. Auch hier zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zu den nicht-herzinsuffizienten Patienten, bei denen 84 %, davon 71 % ohne weitere medikamentöse Therapie, im Sinusrhythmus verblieben. Allerdings wurden die in dieser Studie genannten Erfolgsraten erst erreicht, nachdem ein verhältnismäßig großer Anteil von ca. 50 % der Patienten beider Gruppen eine Zweitablation erhalten hatten.

Von besonderem Interesse für unsere Fragestellung sind auch die Ergebnisse der Langzeitstudie von Nademanee et al. und Khan et al., die besonders ältere Patienten mit einer hochgradigen Herzinsuffizienz untersuchten: In der Multicenter-Studie von Khan et al. wurden zwischen 2002 und 2006 Patienten im Alter von 60 ± 8 Jahren mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF von durchschnittlich 27 ± 8 % untersucht, die auf Grund ihrer Grunderkrankung eine mittel- bis schwergradig eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, entsprechend NYHA-Klassifikation II oder III, beklagten ⁹¹. 78 % der Patienten mit paroxysmalem oder lang anhaltenden persistentem Vorhofflimmern, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterzogen hatten, waren nach drei Monaten frei von Vorhofflimmern (mit und ohne antiarrhythmische Medikation). Innerhalb von sechs Mo-

naten wurden 20 % der Patienten wegen eines Vorhofflimmerrezidivs oder anderer atrialer Tachykardien einer erneuten Ablation unterzogen. Nach sechs Monaten hatten 88 % weiterhin einen stabilen Sinusrhythmus. 71 % der Patienten brauchten zudem keine antiarrhythmische Medikation mehr.

Nademanee et al. untersuchten ebenfalls "high-risk"-Patienten mit Vorhofflimmern im Alter von über 65, im Durchschnitt 69 Jahren mit einem Follow-up nach 27 ± 21 Monaten¹¹⁷. 22,8 % der Patienten hatten eine LVEF < 40 %. Trotz des hohen Alters und der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz waren nach der im Vergleich zum Ablationsregister sehr langen Follow-up-Dauer noch 79 % der Patienten im Sinusrhythmus.

Bei den genannten Studien fällt auf, dass die Rezidivrate bei den herzinsuffizienten Patienten nach der Erstablation zunächst höher liegt. Nach einer Zweit- oder Drittablation gleichen sich die Erfolgsraten jedoch an die bei Patienten ohne Herzinsuffizienz an. In unseren Register hingegen erfolgten bei ebenso vielen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Zweitablation wie bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz, ohne dass sich eine Differenz im Gesamtergebnis zeigt. Dies spricht für die besondere Expertise der im Ablationsregister erfassten Kliniken.

De Potter et al. und Lutomsky betonen, dass weder Alter, die Art des Vorhofflimmerns oder eine Herzinsuffizienz das Outcome der Katheterablation bei Vorhofflimmern primär beeinflussen^{38,108}. Als einziger prädiktiver Faktor mit statistischer Signifikanz für den Erfolg einer Pulmonalvenenablation wurde von ihnen und auch in verschiedenen Studien die Größe des linken Vorhof-Diameters erkannt^{38,40,114}. Die Pulmonalvenenablation und die Wiederherstellung des Sinusrhythmus führen wiederum zur Verkleinerung des Vorhofes^{11,83}.

Zusammenfassend ergibt unser Register ebenso wie verschiedene Studien, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz durch die Katheterablationen gute Ergebnisse im Langzeitverlauf zu erzielen sind. Dies erfordert jedoch einen größeren technischen Aufwand. Auch dürfte die Untersuchererfahrung eine große Rolle spielen.

- Verbesserung des Gesundheitszustands

Insgesamt waren 22,3 % (505/2264) der Patienten im Verlauf frei von Symptomen. 77,7 % (1759/2264) nahmen weiterhin Symptome wahr, wobei 74,0 % (1302/1759) dieser Patienten eine deutliche Besserung ihres Befindens angaben. 22,3 % (392/1759) be-

merkten keine Änderung und nur 3,7 % (65/1759) aller Patienten eine Verschlechterung.

In der Gruppe I konnte bei 15,1 % (28/185) der Patienten direkt eine Freiheit von Symptomen erreicht werden, während 84,9 % (157/185) weiterhin Beschwerden wahrnahmen. 68,8 % (108/157) dieser Patienten beschrieben eine deutliche Besserung ihres Befindens. 26,8 % (42/157) fanden ihren Zustand unverändert, 4,5 % (7/157) dagegen beklagten eine Verschlechterung. Bezogen auf alle Patienten der Gruppe I waren 73,5 % (136/185) der Katheterablationen aus klinischer Sicht erfolgreich, da die Patienten entweder symptomfrei waren oder eine Verbesserung der Symptomatik wahrnahmen.

Im Vergleich zu den Patienten der Gruppe II waren mit 22,9 % (477/2079) statistisch signifikant mehr Patienten direkt frei von Symptomen. 74,5 % (1194/1602) dieser Patienten empfanden ihren Zustand als verbessert. 21,8% (350/1602) der Patienten nahmen keine Veränderung und 3,6 % (58/1602) der Patienten nahmen eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes wahr (Abb. 22 und 23). Mit insgesamt 80,3 % (1671/2079) der Patienten ohne Herzinsuffizienz waren mehr Patienten als in der Gruppe I längerfristig symptomfrei oder beschrieben eine deutliche Verbesserung ihres Zustandes infolge der Ablation.

Während im Ablationsregister das subjektive Befinden nur in drei Kategorien (gebessert, unverändert, verschlechtert) erfasst wurde, wurde in internationalen Studien häufig standardisierte Fragebögen zur Beurteilung des physischen und mentalen Wohlbefindens der Patienten verwendet. Die Veränderung der Lebensqualität vor und nach der Ablation wurde überwiegend anhand des SF-36 Fragebogens (Medical Outcomes Study Short Form Health survey)¹³⁹ ermittelt, der in acht Kategorien anhand von insgesamt 36 Fragen die Lebensqualität erfasst (mögliche Punkte 0 – 100).

So konnten Chen et al.²³ anhand des SF 36-Fragebogens eine deutliche Verbesserung im allgemeinen Gesundheitsbefinden (general health), im Antrieb (energy), bei Aktivitäten des täglichen Lebens (physical functioning) und des seelischen Wohlbefindens (emotional well-being). Die Verbesserungen traten bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz in nahezu gleichem Umfang ein.

	allgemeines Gesundheitsbefinden (general health)	Aktivitäten des täglichen Lebens (physical functioning)	Antrieb (energy)	seelischen Wohlbefindens (emotional well-being)
Vor PVI (EF \geq 50 %)	48,5	28,7	25,2	39,7
Nach PVI (EF \geq 50 %)	78,9	96,8	65,2	76,0
Vor PVI (EF < 50 %)	48,5	28,7	25,2	39,7
Nach PVI (EF < 50 %)	76,9	90,8	61,5	72,0

Abbildung 33: Veränderung der Lebensqualität nach PVI
(Auszug aus der SF-36 Fragebogenauswertung bei Chen et al.²³, $p < 0,05$ vor vs. nach PVI)

Auch bei Hsu et al.⁷³ und Tondo et al.¹⁷² zeigten für Patienten mit Herzinsuffizienz sich in der Analyse der Lebensqualität anhand der SF-36-Scores vor und nach Ablation wesentliche, statistisch signifikante Verbesserung.

Pappone et al.¹²⁹ zeigten ebenfalls eine signifikante Besserung der Lebensqualität nach einer Pulmonalvenenisolation, während nach medikamentöser Therapie keine vergleichbaren Veränderung der Lebensqualität festgestellt werden konnten. Die von Pappone et al. anhand der SF-36-Scores gemessene Lebensqualität der Patienten mit Vorhofflimmern lag vor der Ablation deutlich unter der Lebensqualität von Patienten ohne Herzrhythmusstörung. Bemerkenswert ist, dass sich die gemessene Lebensqualität der herzinsuffizienten Patienten sechs Monate nach der Ablation an die Lebensqualität der gesunden Patienten angeglichen hatte.

Khan et al.⁹¹ konnten anhand des „Minnesota Living with Heart Failure“ (MLWHF)-Fragebogens, der die Verbesserung der Lebensqualität in der Verringerung der Messwerte (max. 105, min 0) darstellt, über eine signifikante Verbesserung nach der Ablation von 89 ± 12 auf 60 ± 8 nach 6 Monaten bei den herzinsuffizienten Patienten berichten.

Wokhlu et al.¹⁸¹ beobachteten die Langzeitwirkung der Ablation auf die Lebensqualität bei Patienten mit normaler LVEF. Von einem Ausgangswert von $63,9 \pm 19,2$ im SF-36-Score stieg dieser nach drei Monaten auf $80,8 \pm 15,6$. Zwölf Monate post-ablationem lag der Wert auch weiterhin bei $80,6 \pm 15,7$. Auch nach 24 Monaten lag der SF-36-Score weiterhin stabil bei $80,5 \pm 16,5$ ($p < 0,001$). Angesichts der zuvor beschriebenen weitgehend gleichartigen Verbesserung der Lebensqualität bei den herzinsuffizienten Patienten können diese langfristigen Erfolge nach der Pulmonalvenenisolation wahrscheinlich auch bei dieser Patientengruppe beobachtet werden.

Beachtlich ist, dass die Symptombfreiheit und Besserung der Symptome über denen prozentualen Erfolgsraten zur Freiheit von symptomatischen Rezidiven liegen:

	Gruppe I	Gruppe II
Symptombfreiheit und Besserung der Symptome	73,5%	80,3%
Freiheit von Vorhofflimmerrezidiven	63,0%	56,8%

Dies zeigt, dass auch bei Patienten mit einem Vorhofflimmerrezidiv und nicht vollständiger Pulmonalvenenisolation die Beschwerden durch die Rhythmusstörung häufig deutlich reduziert sind. Die verbesserte Lebensqualität der Patienten, die sich einer Ablation unterzogen, aber unter Rezidiven leiden, kann durch die Modifikation der zugrundeliegenden arrhythmogenen Strukturen und einer gewissen kardialen Denervation bedingt sein ¹⁸¹. So könnten die Herzfrequenz, die Dauer des Vorhofflimmerns und die Schwere der durch das Vorhofflimmern verursachten Symptome beeinflusst werden. Möglicherweise kann eine Verbesserung bei Patienten ohne komplette Elimination der Pulmonalvenenpotentiale auch durch eine zuvor unzureichend wirksame Medikation erreicht werden ¹⁷². Gegebenenfalls bedingt auch ein „Placeboeffekt“ mit entsprechender positiver Erwartungshaltung ein verbessertes Befinden ¹⁸¹. Bei einem Rezidiv tritt zudem häufig das vor Ablation bestehende persistente oder permanente Vorhofflimmern, wie in einer Studie von Khan et al. beschrieben, als das weniger belastende paroxysmale Vorhofflimmern mit selteneren Beschwerden auf ⁹¹.

Es zeigten sich zusammenfassend bei den Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine Pulmonalvenenisolation erhalten haben, eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes sowie der objektiv gemessenen Leistungsfähigkeit.

Eine Verschlechterung des subjektiven Befindens, wie sie bei einem kleinen Teil der Patienten beider Gruppen auftrat, kann mannigfaltige, nicht unbedingt mit der Ablation in Verbindung stehende Ursachen haben. Es könnten andere Herzrhythmusstörungen neu aufgetreten sein oder zugenommen haben, wie z.B. Vorhofflattern und Vorhofftachykardien. Möglicherweise beklagten die Patienten auch eine allgemeine Reduktion der Belastbarkeit oder Beschwerden infolge neu aufgetretener, auch nicht kardialer Krankheiten oder infolge des zunehmenden Alters.

Bei der Bewertung dieser Daten ist zu beachten, dass die Patienten der Gruppe I im Allgemeinen wegen der stärkeren Vorbelastung bei Herzinsuffizienz und häufig weite-

ren Komorbiditäten auch unabhängig von der Rhythmusstörung mit einem insgesamt höheren Leidensdruck belastet sein dürften, so dass auch in Folge dessen eine Verschlechterung des Befindens angegeben wird. Insbesondere bei den Daten zum subjektiven Befinden ist zu bedenken, dass die nicht spezifische Fragestellung nach „Symptomen“ zu subjektiven Angaben führt, die durch die Rhythmusstörung, aber auch die durch das Fortschreiten der Herzinsuffizienz verursachten Leiden einbeziehen können.

- Veränderung der NYHA-Klassifikationen

Neben der Beurteilung des Befindens im Allgemeinen wurde zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit für die Patienten beider Gruppen eine erneute NYHA-Einteilung nach den Angaben der Patienten im Langzeit-Follow-up vorgenommen und mit den Angaben bei der Aufnahme ins Register verglichen.

Im Langzeit-Follow-up gaben ca. 70 % der Patienten der Gruppe I an, nur noch bei leichter oder mittlerer Belastung Dyspnoe zu verspüren (NYHA 0-II). Bemerkenswert ist, dass vor der Behandlung bei diesen Patienten bereits bei leichter körperlicher Tätigkeit und sogar in Ruhe (NYHA II-IV) Dyspnoe auftrat, und dass im Ablationsregister kein Patient der Gruppe I der NYHA-Klasse 0-I angehörte (Abb. 26). Die Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit hatten sich also ebenso wie das Gesamtbefinden bei einem Großteil der herzinsuffizienten Patienten deutlich verbessert.

Entgegen der Beobachtung in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten gaben einige der Patienten der Gruppe II eine Verschlechterung ihrer Belastbarkeit an. Während bei der Anamneseerhebung vor der Ablation alle Patienten dieser Gruppe der NYHA-Klasse I angehörten, klagten einige nun über eine geringere Belastbarkeit, entsprechend den NYHA-Klassen II-IV, an. (Abb. 27).

Eine Ursache für eine Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit könnte neben den bereits oben genannten, allgemeinen Einflüssen insbesondere bei Patienten mit einem Rezidiv eine tachysystolische Kardiomyopathie sein ^{49,59}. Auch Patienten mit einer normalen Herzleistung können unter den tachyarrhythmischen Frequenzen eine vorübergehende Herzschwäche entwickeln ¹⁷⁸. Lutomsky et al. berichten beispielsweise von der deutlichen Verschlechterung der LVEF bei Patienten ohne vorher bestehende Herzinsuffizienz nach einer Ablation ¹⁰⁵. Alle diese Patienten hatten ein Rezidiv des Vorhofflimmerns erlitten.

Die Differenz der Angaben der gesünderen Patienten (Gruppe II) zu den positiven Ergebnissen der Gruppe I könnte auch durch die unterschiedliche Ausgangssituation und die infolge der Ablation gebesserte Belastbarkeit begründet sein. Die Patienten mit Herzinsuffizienz waren schon vor der Ablation schlechter belastbar und im täglichen Leben eingeschränkt, während die Patienten der Kontrollgruppe weitgehend beschwerdefrei waren. Die Patienten mit Herzinsuffizienz bemerken eine Verbesserung bei vorher bestehenden Symptomen vermutlich eher als die gesünderen Patienten. Diese nehmen hingegen möglicherweise andere, auch nicht-arrhythmiespezifische Symptome und eine bereits geringe Verschlechterung ihrer Belastbarkeit sensibler wahr.

Die verbesserte Belastbarkeit insbesondere der herzinsuffizienten Patienten wurde in verschiedenen Studien nicht nur anhand der NYHA-Klassifikation, sondern auch anhand verschiedener Belastungstests (6 Minuten Gehstest und der Fahrradergometrie) analysiert:

Hsu et al.⁷³ untersuchten insbesondere die Veränderung der Belastbarkeit von Patienten mit einer LVEF < 45 %, die nach Erhebung einer entsprechenden Anamnese der NYHA-Klasse II- IV (2-4) zugeteilt wurden. Einen Monat nach der Ablation verbesserte sich die Belastbarkeit, die anfangs im Mittel bei NYHA 2,3 ± 0,5 lag auf NYHA 1,4 ± 0,5, die sich dann bis zum Endpunkt der Studie nach 12 Monaten auf diesem Niveau hielt. Zur Objektivierung der Ergebnisse führten Hsu et al. zudem Belastungstest durch. Sie konnten auch bei den Patienten mit Herzinsuffizienz eine signifikante Verbesserung der Ausdauer (von 11 ± 4 min vor der Ablation auf 14 ± 5 min nach der Ablation, p < 0,001) und der maximalen Belastbarkeit (von 123 ± 44 vor der Ablation zu 144 ± 55 W nach der Ablation, p < 0,001) zeigen.

Auch Tondo et al.¹⁷² zeigten einen signifikanten Anstieg der Leistungsfähigkeit nach der Ablation von 9 ± 3 min auf 14 ± 6 (p < 0,001) bei Patienten mit einer LVEF < 40 %. Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz lagen die entsprechenden Werte bei 15 ± 5 und 17 ± 3 min. Zwischen den Gruppen bestand bezüglich der Änderung der Leistungsfähigkeit keine statistisch signifikante Differenz.

Die Änderung der Leistungsfähigkeit der Patienten wurde von Khan et al.⁹⁰ durch einen 6-Minuten Gehstest objektiviert. In ihrer Untersuchung konnten sie zeigen, dass die Laufstrecke nach erfolgter Pulmonalvenenisolation in 6 Minuten von 269 ± 54 m um 26 % auf 340 ± 49 m zugenommen hat (p < 0,001).

Insgesamt zeigte sich also, dass die untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz eine deutliche Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit im täglichen Leben nach einer Pulmonalvenenablation erreichen.

- Verbesserung der LVEF

Während im Ablationsregister lediglich die Angaben der Patienten im Rahmen der NYHA-Klassifikation ausgewertet werden konnten, wurden in verschiedenen Studien auch klinisch messbare Werte wie z.B. die Ejektionsfraktion nach der Ablation erhoben.

Vielfach wurde eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion als mögliche Ursache für die subjektive Verbesserung des Befindens und der Leistungsfähigkeit der Patienten mit Herzinsuffizienz beschrieben. Die Verbesserung der LVEF wurde in Single-Center-Studien mit Patienten, die sich einer Katheterablation bei Vorhofflimmern unterzogen, wiederholt bestätigt:

Tondo et al.¹⁷² demonstrieren eine Verbesserung der Auswurfraction um 14% von $33 \pm 2 \%$ auf $47 \pm 3 \%$. Auch Lutomsky et al. konnten eine signifikante Steigerung der LVEF in der Gruppe der Patienten mit einer LVEF von $< 50 \%$ beobachten, während bei den Patienten mit einer initialen LVEF $\geq 50 \%$ keine Verbesserung zu vermerken war¹⁰⁵. De Potter et al.³⁸ zeigten bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einer LVEF $< 50 \%$ ebenfalls eine signifikante Verbesserung der LVEF, die, gleich welche Genese die Herzinsuffizienz bedingte, nachweisbar war. Nademanee et al. betrachteten insbesondere Patienten mit einer LVEF $< 40 \%$ und konnten ebenfalls eine signifikante Zunahme der LVEF von $31 \pm 7 \%$ auf $41 \pm 13 \%$ nach 6 Monaten im Sinusrhythmus beobachten¹¹⁷. Sie fügen hinzu, dass sich keine Veränderung bei den Patienten zeigte, die im Vorhofflimmern verblieben. Auch Choi et al.²⁸ konnten bei Patienten, die eine Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern erhielten, eine Reduktion der Symptome parallel zu einer verbesserten linksventrikulären Funktion nachweisen. Sie beschrieben eine Besserung der LVEF nach Katheterablation bei Patienten mit einer initialen LVEF von durchschnittlich $37 \pm 6 \%$ auf $50 \pm 13 \%$.

Gentlesk et al.⁵⁴ beschrieben ebenfalls bei allen der 67 abladierten Patienten mit einer LVEF von $< 40 \%$ eine signifikante Verbesserung der LVEF von $42 \pm 9 \%$ auf $56 \pm 8 \%$. Bemerkenswert ist, dass lediglich 22 % der Patienten vor der Ablation Tachykardien eine Frequenz von ≥ 100 Schlägen/Minute hatten, während die restlichen Patienten regelrecht frequenzlimitiert behandelt wurden. Eine ähnliche Beobachtung machten auch

Hsu und Kollegen. Sie untersuchten Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 45 % und zeigten eine markante Verbesserung der Ejektionsfraktion um 21 % nach einer Pulmonalvenenablation. Sie demonstrieren zudem, dass eine Ablation auch bei zuvor ausreichend frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern bei Patienten mit struktureller Herzkrankheit zu einer signifikanten Verbesserung führt ⁷³. Lediglich die Untersuchung von Chen et al. zeigte nur eine geringe, nicht signifikante Erhöhung der Ejektionsfraktion ²³.

Wilton et al. berechneten in einer Metaanalyse der o.g. Studien eine gemittelte Änderung bzw. Zunahme der LVEF um 11 % für Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion nach einer Katheterablation bei Vorhofflimmern ¹⁸⁰.

	LVEF Definition	Mittlere LVEF vor PVI	Mittlere Änderung der LVEF*	Erreichte LVEF
Chen et al (2004)	< 0.40 %	36 ± 8 %	4 ± 6 %	41 ± 0 %
Hsu et al (2004)	< 0.45 %	35 ± 7 %	21 ± 13 %	n.a.
Tondo et al (2006)	< 0.40 %	33 ± 2 %	14 ± 2 %	47 ± 3 %
Gentlesk et al (2007)	< 0.50 %	42 ± 9 %	14 ± 9 %	56 ± 8 %
Khan et al (2008)	< 0.40 %	27 ± 8 %	8 ± 8 %	35 ± 9 %
Lutomsky et al (2008)	< 0.50 %	41 ± 7 %	10 ± 8 %	52 ± 12%
Nademanee et al (2008)	< 0.40 %	31 ± 7 %	7 ± 1 %	41 ± 13 %
De Potter et al (2010)	< 0.50 %	43 ± 8 %	8 ± 11 %	51 ± 14%
Choi et al (2010)	< 0.45 %	37 ± 6 %		50 ± 13 %
Gemittelte Änderung der LVEF			11 %	

Abbildung 34: Änderung der linksventrikulären Funktion nach Katheterablation bei Vorhofflimmern bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion

Aber auch im Vergleich zu anderen Therapien des Vorhofflimmerns zeigt die Pulmonalvenenisolation Vorteile. In der randomisiert kontrollierten PABA-CHF-Studie von Natale et al. werden die Ergebnisse der Pulmonalvenenisolation und der Atrioventrikularknoten-Ablation mit Schrittmacherstimulation zur Behandlung von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer LVEF < 40 % bei optimaler Herzinsuffizienztherapie verglichen ⁹¹. Die Studie konnte zeigen, dass die Pulmonalvenenisolation die Auswurfraction von 27 % durchschnittlich um 8,8 % auf 35 % verbesserte, während sie in der „ablate and pace group“ unverändert blieb (29 % - 28 %). Patel et al. bestätigen diese Beobachtung ¹³³. Szili-Torok et al. beschreiben sogar eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion in Folge der AV-Knotenablation ¹⁶². Ursächlich ist neben der regelrechten Vorhof- und Kammerstimulation im Sinusrhythmus die anteilige Füllung durch die Vorhöfe. Die

rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation bedingt durch den unphysiologischen Erregungsablauf zudem eine suboptimale Kontraktion der Ventrikel.

Der Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern stützt die These, dass nur eine Pulmonalvenenablation die linksventrikuläre Funktion deutlich verbessern kann. Die damit erreichte Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist - auch im Vergleich zur medikamentösen Therapie und zur AV-Knotenablation - signifikant und mehrfach dokumentiert worden ^{19,57,129,154}. Dies demonstriert den zusätzlichen hämodynamischen Vorteil des Erhalts des Sinusrhythmus gegenüber der medikamentösen Frequenzkontrolle insbesondere bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz: Die Vorhofkontraktion und die atrioventrikuläre Synchronizität mit einer Steigerung des Herzzeitvolumen führen zu einer Reduktion der typischen Symptome einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe und Belastungsinsuffizienz. Die Pulmonalvenenablation und der Erhalt des Sinusrhythmus führen darüber hinaus zu einer Reduktion der atrialen Größe, die als Prädiktor für das Outcome der Ablation gilt. Auch die RACE-Studie postuliert in einer Unterstudie, dass nur die Rhythmuskontrolle vor Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion schützt ⁶¹.

Die beschriebene Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach Pulmonalvenenisolation bei herzinsuffizienten Patienten um durchschnittlich 11 % ¹⁸⁰ geht mit einer Reduktion der Symptomatik der Herzinsuffizienz wie Einlagerungen von Flüssigkeit in Lunge und Extremitäten, die durch wassertreibende Medikation (Diuretika) behandelt werden, einher. Im Ablationsregister zeigt sich diese Entwicklung indirekt in der reduzierten Applikation von Diuretika an die Patienten in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups im Vergleich zur verordneten Medikation bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Ablation.

Neben den Effekten der Pulmonalvenenablation auf die Pumpleistung des Herzens haben Wiederherstellung und Erhalt des Sinusrhythmus auch weitergehende positive Auswirkung auf das Überleben. So zeigte eine Studie von Nademanee in der Retrospektive eine deutlich differente 5-Jahres-Überlebensrate von 92 % der Patienten im Sinusrhythmus vs. 64 % der Patienten im Vorhofflimmern ¹¹⁷.

Die vielfältigen Interaktionen zwischen dem Vorhofflimmern und der Herzinsuffizienz zeigen die therapeutische Bedeutung der Pulmonalvenenablation nicht nur zur Behandlung des Vorhofflimmerns mit den entsprechenden Symptomen: Die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus bewirken auch eine deutliche Verbesserung der

Pumpleistung. Weiterhin kann die Pulmonalvenenisolation einer tachysystolischen Kardiomyopathie mit entsprechenden Symptomen und möglichen persistierenden Schäden des Myokards vorbeugen und sie verhindern.

4.4.2. Komplikationen bis zum Langzeit-Follow-up

- Mortalität und schwere Komplikationen

Bis zum Follow-up waren in der Gruppe I nur 1,4 % (3/208) der Patienten verstorben. Nur in einem Fall war der Tod nachweislich kardial verursacht. In der Vergleichsgruppe II lag die Todesrate mit 0,2 % (5/2201) statistisch signifikant niedriger, wobei in zwei Fällen der Tod kardial verursacht war.

Der Grund für die höhere Sterblichkeit bei den herzinsuffizienten Patienten dürften einerseits das höhere Alter (durchschnittlich 66 Jahre in Gruppe I vs. 62 Jahre in Gruppe II), andererseits die schon vor dem Eingriff höhere Belastung durch die Herzinsuffizienz sowie möglicherweise auch sonstige, nicht kardiologische Krankheiten der Patienten sein.

Nach den im Ablationsregister erfassten Behandlungen traten Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, TIA und starke Blutung nur bei insgesamt 1,8 % (43/2371) aller Patienten ohne statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen auf.

Entsprechende Ergebnisse wurden in dem „Weltweiten Survey“ dargestellt¹⁶. Macdonald et al. berichteten dagegen über schwere Komplikationen nach einer Ablation bei 15 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz¹⁰⁶. Diese Studie schloss jedoch nur 22 Patienten ein, so dass die Aussagekraft dieser Studie darf auch angesichts möglicherweise fehlender Erfahrung mit der Ablationstechnik nicht überbewertet werden.

Lediglich die statistisch signifikante höhere Todesrate bewirkt, dass in den zusammengefassten Kategorien für Komplikationen – MACE, MACCE, Qu. Endpunkt (Definition siehe S. 51) – signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen errechnet werden, während bei den unterschiedlichen Komplikationen keine statistisch relevanten Unterschiede vorliegen:

	Gruppe I	Gruppe II	Signifikanz
Tod	1,4%	0,2%	p < 0,01
Myokardinfarkt	0,5%	0,2%	p = 0,35
Schlaganfall	1,0%	0,4%	p = 0,19
TIA	0,0%	0,4%	p = 0,39
Starke Blutungen	2,0%	1,2%	p = 0,3
kumuliert			
MACE	2,0%	0,4%	p < 0,01
MACCE	3,0%	0,7%	p < 0,01
Qu. Endpunkt	4,9%	1,9%	p < 0,01

Abbildung 35: Schwere Komplikationen (Gruppe I LVEF < 50 %; Gruppe II LVEF ≥ 50 %)

- interventionsspezifische Komplikationen

Bei interventionsspezifischen Komplikationen zeigten sich im Ablationsregister keine signifikanten Differenzen zwischen den Patientengruppen. Die Komplikationsrate lag in beiden Gruppen bei 0,5 % (Abb. 28). Eine ösophagoatriale Fistel trat bei keinem der im Ablationsregister erfassten Patienten auf.

Ein vergleichbares Bild zu interventionsspezifischen Komplikationen konnten Wilton et al. aufzeigen, die die führenden Studien zur Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer Herzinsuffizienz (Chen et al (2004), Hsu et al (2004), Tondo et al (2006), Gentlesk et al (2007), Lutomsky et al (2008) , Nademanee et al (2008), De Potter et al (2010)), in einer im November 2010 veröffentlichten Metaanalyse zusammengefasst haben ¹⁸⁰.

Bemerkenswert ist neben der nicht differenten Rate für ablationsspezifische Komplikationen zwischen den Gruppen I und II die insgesamt niedrige Komplikationsrate bei Ablationen in Deutschland im internationalen Vergleich.

- Eine Pulmonalvenenstenose (Stenosierung der Pulmonalvene um ≥ 50 %) trat bei 0,1 % aller Patienten auf und liegt im untersten Bereich der in der Literatur angegebenen Inzidenzraten von 0 - 7 % ^{16,72,175}.
- Während über das Auftreten ösophago-atrialer Fisteln bei ca. 1 % nach links-atrialer Ablation berichtet wurde, trat dieses Krankheitsbild, das mit einer hohen Letalität einhergeht ^{44,128}, bei keinem der im Ablationsregister erfassten Patienten auf.
- Eine Nervus-phrenicus-Parese trat bei 0,4 % der Patienten des Registers auf. Diese Rate liegt im Bereich der international ermittelten Erfahrungswerte zwischen 0,48 % ¹⁴⁶ und 0,38% ¹⁶³.

Anzumerken ist, dass einige der Vergleichsstudien auf frühere als die hier ausgewerteten Daten des Ablationsregisters Bezug nehmen. Möglicherweise spiegeln diese Zahlen also auch eine weitere Verbesserung der Techniken und der Erfahrungen der Elektrophysiologen wider.

- Moderate Komplikationen

Moderate Komplikationen traten nach insgesamt 5 % (139/1974) der im Ablationsregister erfassten Eingriffe auf. Zwischen den Gruppen zeigte sich insgesamt und auch bezüglich der einzelnen Komplikationen (Leistenprobleme, Synkopen, moderate Blutungen) keine statistische signifikante Differenz. Synkopen und moderate Blutungen traten bei unter 0,7 % auf. Lediglich Leistenprobleme wurden unterschiedlich dokumentiert. Diese Komplikation trat bei 3 % der herzinsuffizienten Patientin allerdings nicht statistisch signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe bei 4,6 % der Patienten.

In einer 2009 erschienenen Übersicht zu den Komplikationen der Pulmonalvenenisolation von Cappato, die mehr als 7000 Patienten weltweit einschließt, wurde eine Komplikationsrate von ca. 4,5 %¹⁶ ermittelt. Diese fortlaufend aktualisierte Übersicht zeigt die positive Entwicklung der Ablationstechnik. Noch im vorherigen „Worldwide Survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation“ aus dem Jahre 2005 lag die Komplikationsrate bei 6 %¹⁷. Die Komplikationsrate konnte vermutlich durch die fortschreitende technische Entwicklung und die wachsende Erfahrung der Elektrophysiologen deutlich gesenkt werden. In diese Richtung weist auch die im Januar 2011 veröffentlichte Arbeit von Baman et al., die eine insgesamt geringere Komplikationsrate mit 3,5 % angibt⁴. Schließlich weisen Piccini et al. in einer Metaanalyse darauf hin, dass die Komplikationsrate der Ablation mit 2,6 % nicht höher ist als Komplikationsrate anderer Therapiestrategien.

Zusammenfassend fanden sich auch im Langzeit-Follow-up konsequent niedrige Komplikationsraten, die meist unter denen in anderen Studien ermittelten Komplikationsraten liegen. Zwischen den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz zeigten sich bezüglich der Komplikationen im Langzeit-Follow-up keine statistisch signifikanten Differenzen. Diese Erkenntnisse rechtfertigen die bisher zurückhaltende Indikation der Ablation auch bei herzinsuffizienten Patienten nicht und legen nahe, - zumindest für erfahrene Zentren - die bisher zurückhaltende Indikationsstellung, aufzugeben.

4.4.3. Antiarrhythmische Medikation

In Bezug auf die antiarrhythmische Medikation nach der Ablation weist das Ablationsregister die Tendenz der deutschen Kliniken aus, den Erfolg der Ablation durch eine medikamentöse Therapie abzusichern. So werden 94,2 % der herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu 91,2 % der Kontrollgruppe mit einer arrhythmischen Therapie entlassen werden. Bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up konnte die antiarrhythmische Therapie infolge einer erfolgreichen Ablation reduziert werden. Dennoch nahmen 87,6 % der herzinsuffizienten sowie 78,3 % der Patienten ohne Herzinsuffizienz auch weiterhin antiarrhythmische Medikamente ein.

Der Grund für die fortgeführte Medikation dürfte in der Erwartung liegen, dass diese Therapie die Erhaltung des Sinusrhythmus nachhaltig unterstützt und Rezidive verhindert. Zado et al. bestätigen das bezüglich einer älteren Patientenpopulation ¹⁸⁶. In den frühen Jahren der Ablationstherapie waren die Erfolge dieses Verfahrens noch nicht so eindrucksvoll, dass die Überzeugung vertreten wurde, dass die fortdauernde antiarrhythmische Therapie zur Erhaltung des Sinusrhythmus wesentlich beitragen würde ⁶². Auch weil durch die Ablation nicht immer alle Herde, die ein Vorhofflimmern verursachen, erreicht werden können, erscheint die Fortsetzung der medikamentösen Therapie sinnvoll. Cappato et al. haben 2009 in dem „Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation“ die Erfolge der Ablationstherapie mit und ohne medikamentöse Unterstützung verglichen. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die medikamentöse Therapie den Erfolg der Ablationsbehandlung unterstützt ¹⁶. In der folgenden Tabelle werden die bei Cappato et al. berichteten Erfolgsraten differenziert nach der Art des Vorhofflimmerns und in Abhängigkeit von einer medikamentösen Therapie dargestellt.

Art des VHF	Anzahl der Center	Anzahl der Patienten	Erfolg ohne AAM			Zusätzlicher Erfolg mit AAM			Gesamterfolg		
			Anzahl der Patienten	Erfolgsrate/Median in %		Anzahl der Patienten	Erfolgsrate/Median in %		Anzahl der Patienten	Erfolgsrate/Median in %	
Paroxysmal	85	9590	6580	74,9	(64,9–82,6)	129	9,1	(0,2–14,7)	7870	84	(79,7–88,6)
Persistierend	73	4712	2800	64,8	(52,4–72,0)	595	10	(0,8–15,2)	3395	74,8	(66,1–80,0)
Langanhaltend	40	1853	1100	63,1	(53,3–71,4)	162	7,9	(0,9–15,9)	1270	71	(67,4–76,3)

Abbildung 36: Einfluss der medikamentösen Therapie

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Erfolgsraten durch eine antiarrhythmische Medikation. Während in anderen Studien ¹¹³ längerfristig ganz auf eine antiarrhythmische Therapie verzichtet wurde, erscheint unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Cappato-Studien die im Ablationsregister ausgewiesene Praxis der fortgeführten Medikation eher hilfreich zur Absicherung des Behandlungserfolgs.

Bemerkenswert bleibt der Rückgang der verordneten Antiarrhythmika der Klasse III bei den herzinsuffizienten Patienten nach der Ablation. Diese Medikamente mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Langzeitverlauf behaftet. Während z.B. Amiodaron vor Ablation bei 28,8 % (60/208) der Patienten verschrieben wurden, erhielten nach der Ablation nur noch 12,4 % (23/185) dieses Medikament.

78

Insgesamt zeigt sich anhand der hier vorgenommenen Analyse also ein sehr positives Bild der Katheterablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Weitere Daten zur Katheterablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern werden aktuell in der internationalen randomisierten CASTLE-AF-Studie erhoben ¹⁰⁹. Ziel dieser Studie, die mit großem Interesse erwartet wird, ist der Vergleich der Katheterablation mit der konventionellen Standard-Therapie bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion.

4.5. Limitation

Die Arbeit beruht auf der Auswertung der über ein Register erfassten Daten. Da die Erhebung der Daten nicht auf die Fragestellung dieser Arbeit ausgerichtet war, sondern diese Arbeit sich auf die nachträgliche Auswertung vorliegender Daten stützt, konnten nicht alle Aspekte der Erfolge und Risiken der Katheterablation umfassend analysiert werden. Zudem sind diese Daten teilweise ohne Definition der verwendeten Begriffe bzw. Kategorien erhoben worden. Es muss z.B. bei „Erfolg“ und „medikamentöser The-

rapierresistenz“ von den allgemeingültigen Definitionen wie die der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ausgegangen werden.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass die ermittelten Daten für den längerfristigen Erfolg des Eingriffs auf einer Befragung der Patienten und damit der Selbsteinschätzung ihres Gesundheitszustandes beruhen. Ein Monitoring durch EKG- oder Langzeit-EKG-Kontrollen erfolgten nach Entlassung aus der Klinik nicht. Nicht symptomatische Vorhofflimmerrezidive wurden somit möglicherweise nicht erkannt bzw. erfasst. Im klinischen Alltag sind jedoch gerade die Beschwerden der eigentliche Beweggrund für die ärztliche Entscheidung zur Ablation und somit auch für die Bewertung des Behandlungserfolges bedeutsam. Aus der Sicht des Patienten ist es entscheidend, wie sein Befinden ist und ob es ihm gut geht oder nicht.

Aus dem Ablationsregister ergibt sich zudem nicht eindeutig, nach welchen Kriterien Patienten mit Herzinsuffizienz für die Katheterablation ausgewählt wurden. Nicht auszuschließen wäre danach, dass bei einer Ausweitung der Indikation die Komplikationsrate möglicherweise steigen und die Erfolgsquote sinken würde.

Die Daten des Registers erlauben dennoch einen aussagekräftigen Vergleich von behandelten Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Herzerkrankung vor der Ablation und den durch die Ablation auftretenden Erfolgen bzw. Komplikationen. Insgesamt gelingt es mit dem Ablationsregister durch hohe Fallzahlen und robuste Daten eine klinische Wirklichkeit abzubilden.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Bei 30 % der Betroffenen geht sie mit Symptomen einher, die die Lebensqualität entscheidend vermindern können. Ebenso kann Vorhofflimmern zu einer Herzinsuffizienz führen oder diese verstärken. Eine bestehende Herzinsuffizienz wiederum kann die Entstehung und den Erhalt des Vorhofflimmerns fördern. Diese Wechselwirkung stellt einen „circulus vitiosus“ dar, der schließlich in einer ausgeprägten myokardialen Insuffizienz münden kann.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Erfolgs- und Komplikationsraten sowie des klinischen Outcomes der Katheterablation zur Behandlung des Vorhofflimmerns bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Grundlage der Untersuchung waren die Daten des prospektiven Ablations-Qualitätsregisters zu 2409 Katheterablationen bei Vorhofflimmern, die in der Zeit von Juli 2007 bis August 2010 von 50 deutschen Kliniken gemeldet wurden. Für einen Gruppenvergleich wurden die Patienten nach Maßgabe der linksventrikulären Auswurffraktion unterteilt (Gruppe I: LVEF < 50 %, n = 208; Gruppe II: LVEF ≥ 50 %, n = 2201). Die Signifikanz der ermittelten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz wurde mittels Chi²- und Mann-Whitney-Wilcoxon-Test berechnet und anhand des p-Werts bewertet.

Die Katheterablation war bei 84 % der Patienten der Gruppe I gegenüber 97 % der Patienten der Gruppe II ($p < 0,001$) direkt nach der Ablation erfolgreich. Kurzzeitrezidive traten in beiden Gruppen bei 7,8 % der Patienten auf ($p = \text{n.s.}$). Auch bei interventionsspezifischen, moderaten und geringfügigen Komplikationen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (kumulierte Komplikationsrate: Gruppe I: 2,4 %; Gruppe II: 3,4 %).

Zum Zeitpunkt des Follow-up nach 15 ± 2 Monaten waren 63 % der Patienten der Gruppe I gegenüber 56,8 % der Patienten der Gruppe II frei von Vorhofflimmern ($p = \text{n.s.}$). Der Eingriff führte bei der überwiegenden Zahl der Patienten (Gruppe I: 73,5 %; Gruppe II: 80,3 % Patienten) zu einer deutlichen Verbesserung des subjektiven Befindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Insgesamt gab es im Follow-up nur sehr wenige Patienten mit interventionsspezifischen Komplikationen (in beiden Gruppen: 0,5 %, $p = \text{ns}$). Auch in den kumulierten Komplikationsraten für geringfügige, moderate und sonstige Komplikationen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (Gruppe I: 7,6 %; Gruppe II: 7,0 %).

Post ablationem konnte die bei Entlassung aus der Klinik noch bestehende antiarrhythmische Therapie in Gruppe I bei 6,6% (gegenüber 12,9% der Gruppe II) abgesetzt werden. Im Follow-up nahmen insgesamt 12 % der Patienten der Gruppe I gegenüber 22% der Gruppe II keine antiarrhythmische Medikation mehr ein. Bei 15 % der Patienten mit Herzinsuffizienz, die bei Entlassung aus der Klinik noch eine diuretische Medikation erhielten, konnte auch diese bis zum Follow-up beendet werden.

Die Ablation dauerte bei den Patienten der Gruppe I jedoch länger und war technisch aufwendiger (durchschnittliche Werte in Gruppe I: Gesamtdauer 195 min, Durchleuchtungsdauer 47 min, Radiofrequenz-Leistung 40 Watt und Flächendosisprodukt 6047 (cGy)*cm² gegenüber den vergleichbaren Werten in Gruppe II: Gesamtdauer 175 min, Durchleuchtungsdauer 28 min, Radiofrequenz-Leistung 35 Watt, Flächendosisprodukt 3400 (cGy)*cm², jeweils $p < 0,001$). Neben der Isolation der einzelnen oder ipsilateralen Pulmonalvenen war zur erfolgreichen Behandlung der Rhythmusstörung bei diesen Patienten zusätzlich häufig eine zeit- und energieaufwendigere Substratmodifikation notwendig. Ursache dafür könnten die Veränderungen des Vorhofmyokards infolge des Remodelling sein, die insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten mit länger anhaltendem Vorhofflimmern auftreten.

Die positive Wirkung der Katheterablation zur Behandlung des Vorhofflimmerns bei herzinsuffizienten Patienten ist auch in zahlreichen randomisierten Studien gezeigt worden. Bei der überwiegenden Zahl der dort erfassten Patienten wurde durch die Katheterablation auch langfristig ein stabiler Sinusrhythmus wiederhergestellt. Bei den herzinsuffizienten Patienten wurde nach der Ablation zudem eine Verbesserung der LVEF um durchschnittlich 11 % nachgewiesen. Diese Steigerung der systolischen Pumpleistung könnte Ursache für die Verbesserung des Befindens und der Leistungsfähigkeit der Patienten und die Reduktion der diuretischen Therapie sein.

Bei dieser Arbeit handelt es sich jedoch um die Auswertung eines Registers. Auch wenn dieses sehr sorgfältig geführt wurde, lässt die Auswertung dennoch Schlussfolgerungen nicht zu, wie sie aus randomisierten Studien abgeleitet werden können. Das Register beschreibt allerdings den klinischen Alltag. Aus den hier gewonnenen Erkenntnissen lässt sich daher jedenfalls ableiten, dass in erfahrenen Zentren, in denen häufig Pulmonalvenenisolationen durchgeführt werden, Patienten mit einer eingeschränkten Pumpfunktion ebenso erfolgreich und risikoarm behandelt werden können wie Patienten mit normaler Pumpfunktion.

Da Vorhofflimmern mit einer höheren Rate von Herzinsuffizienz verknüpft ist, ist anzunehmen, dass das Vorhofflimmern per se zu einer Reduktion der Pumpleistung führt und damit langfristig das Entstehen einer Herzinsuffizienz fördert. Die Katheterablation beseitigt das Vorhofflimmern, so dass durch diesen Eingriff vermutlich auch der circulus vitiosus zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern durchbrochen werden kann. Ob die Patienten auch langfristig durch die Pulmonalvenenisolation profitieren, wird derzeit in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht (CASTLE-AF- Studie ¹⁰⁹)

Literaturverzeichnis

1. Allesie, M., Ausma, J. & Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **54**, 230-246 (2002).
2. Allesie, M.A.L., W. J.; Bonke, F. I.; Hollen, J. . Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation *Zipes DP, Jalife J. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, 265-275 (1985).
3. Arora, R., *et al.* Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* **107**, 1816-1821 (2003).
4. Baman, T.S., *et al.* Prevalence and Predictors of Complications of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
5. Benjamin, E.J., *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* **271**, 840-844 (1994).
6. Benjamin, E.J., *et al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* **98**, 946-952 (1998).
7. Beuckelmann, D.J., Nabauer, M. & Erdmann, E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* **85**, 1046-1055 (1992).
8. Beukema, W.P., Elvan, A., Sie, H.T., Misier, A.R. & Wellens, H.J. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* **112**, 2089-2095 (2005).
9. Blackshear, J.L. & Safford, R.E. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* **7**, 366-369 (2003).
10. Bode, F., Katchman, A., Woosley, R.L. & Franz, M.R. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* **101**, 2200-2205 (2000).
11. Boldt, L.H., Rolf, S., Dietz, R. & Haverkamp, W. [Atrial fibrillation in patients with heart failure. Pathophysiological concepts and therapeutic options]. *Dtsch Med Wochenschr* **133**, 2349-2354 (2008).
12. Brilla, C.G., Rupp, H., Funck, R. & Maisch, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *European heart journal* **16 Suppl O**, 107-109 (1995).
13. Bubien, R.S., Knotts-Dolson, S.M., Plumb, V.J. & Kay, G.N. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* **94**, 1585-1591 (1996).
14. 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). *Europace* **12**, 1360-1420 (2010).
15. Cappato, R., *et al.* Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **53**, 1798-1803 (2009).

16. Cappato, R., *et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **3**, 32-38 (2009).
17. Cappato, R., *et al.* Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* **111**, 1100-1105 (2005).
18. Carlsson, J., *et al.* Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* **41**, 1690-1696 (2003).
19. Carnlof, C., Insulander, P., Pettersson, P.H., Jensen-Urstad, M. & Fossum, B. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation, before and after treatment. *Eur J Cardiovasc Nurs* **9**, 45-49.
20. Cha, T.J., *et al.* Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation* **109**, 412-418 (2004).
21. Cheema, A., *et al.* Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* **17**, 1080-1085 (2006).
22. Chen, L.Y. & Shen, W.K. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* **4**, S1-6 (2007).
23. Chen, M.S., *et al.* Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* **43**, 1004-1009 (2004).
24. Chen, S.A., Tai, C.T., Yeh, H.I., Chen, Y.J. & Lin, C.I. Controversies in the mechanisms and ablation of pulmonary vein atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* **26**, 1301-1307 (2003).
25. Chen, Y.J., Chen, S.A., Chang, M.S. & Lin, C.I. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **48**, 265-273 (2000).
26. Chen, Y.J., *et al.* Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* **97**, 26-34 (2002).
27. Cheung, D.W. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* **314**, 445-456 (1981).
28. Choi, A.D., Hematpour, K., Kukin, M., Mittal, S. & Steinberg, J.S. Ablation vs medical therapy in the setting of symptomatic atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail* **16**, 10-14.
29. Chun, K.R., *et al.* The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *European heart journal* **30**, 699-709 (2009).
30. Chun, S.H., *et al.* Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* **76**, 47-50 (1995).

31. Corley, S.D., *et al.* Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* **109**, 1509-1513 (2004).
32. Corradi, D., Callegari, S., Maestri, R., Benussi, S. & Alfieri, O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **5**, 782-796 (2008).
33. Corrado, A., *et al.* Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* **19**, 807-811 (2008).
34. Cox, J.L., *et al.* The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* **101**, 569-583 (1991).
35. Cox, J.L., Schuessler, R.B., Lappas, D.G. & Boineau, J.P. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* **224**, 267-273; discussion 273-265 (1996).
36. Dagues, N., *et al.* Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **49**, 572-577 (2007).
37. Daoud, E.G., *et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* **94**, 1600-1606 (1996).
38. De Potter, T., *et al.* Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* **12**, 24-29 (2010).
39. Deedwania, P.C., *et al.* Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* **98**, 2574-2579 (1998).
40. den Uijl, D.W. & Bax, J.J. Left atrial size as a predictor of successful radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* **11**, 1255-1256 (2009).
41. Di Biase, L., *et al.* Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation* **122**, 109-118.
42. Dickstein, K., *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* **29**, 2388-2442 (2008).
43. Dinanian, S., *et al.* Downregulation of the calcium current in human right atrial myocytes from patients in sinus rhythm but with a high risk of atrial fibrillation. *Eur Heart J* **29**, 1190-1197 (2008).
44. Doll, N., *et al.* Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg* **125**, 836-842 (2003).
45. Dries, D.L., *et al.* Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **32**, 695-703 (1998).

46. Estner, H.L., *et al.* Acute effects and long-term outcome of pulmonary vein isolation in combination with electrogram-guided substrate ablation for persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **101**, 332-337 (2008).
47. Everett, T.H.t. & Olgin, J.E. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **4**, S24-27 (2007).
48. Falk, R.H. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* **82**, 10N-17N (1998).
49. Fenelon, G., Wijns, W., Andries, E. & Brugada, P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* **19**, 95-106 (1996).
50. Franz, M.R., Karasik, P.L., Li, C., Moubarak, J. & Chavez, M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* **30**, 1785-1792 (1997).
51. Frost, L. & Vestergaard, P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med* **164**, 1993-1998 (2004).
52. Frost, L., Vestergaard, P. & Mosekilde, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* **164**, 1675-1678 (2004).
53. Gallagher, M.M. & Camm, J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **82**, 18N-28N (1998).
54. Gentlesk, P.J., *et al.* Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **18**, 9-14 (2007).
55. Gerstenfeld, E.P., Guerra, P., Sparks, P.B., Hattori, K. & Lesh, M.D. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* **12**, 900-908 (2001).
56. 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* **285**, 2370-2375 (2001).
57. Goldberg, A., *et al.* Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol* **8**, 59-64 (2003).
58. Gosselink, A.T., *et al.* Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* **72**, 161-166 (1994).
59. Grogan, M., Smith, H.C., Gersh, B.J. & Wood, D.L. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **69**, 1570-1573 (1992).
60. Guerra, J.M., Everett, T.H.t., Lee, K.W., Wilson, E. & Olgin, J.E. Effects of the gap junction modifier rotigaptide (ZP123) on atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* **114**, 110-118 (2006).
61. Hagens, V.E., *et al.* Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* **149**, 1106-1111 (2005).

62. Hagens, V.E., Van Gelder, I.C. & Crijns, H.J. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* **7**, 118-121 (2003).
63. Haissaguerre, M., *et al.* Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**, 1138-1147 (2005).
64. Haissaguerre, M., *et al.* Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**, 2-10 (2000).
65. Haissaguerre, M., *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* **339**, 659-666 (1998).
66. Haissaguerre, M., *et al.* Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* **16**, 1125-1137 (2005).
67. Haissaguerre, M., *et al.* Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* **102**, 2463-2465 (2000).
68. Hnatkova, K., Murgatroyd, F.D., Guo, X., Camm, A.J. & Malik, M. Atrial premature beats preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation: factorial analysis of a prediction system. *Pacing Clin Electrophysiol* **20**, 2003-2007 (1997).
69. Hnatkova, K., *et al.* Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* **135**, 1010-1019 (1998).
70. Hnatkova, K., *et al.* Age and gender influences on rate and duration of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* **21**, 2455-2458 (1998).
71. Hohnloser, S.H., Kuck, K.H. & Lilienthal, J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* **356**, 1789-1794 (2000).
72. Holmes, D.R., Jr., Monahan, K.H. & Packer, D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv* **2**, 267-276 (2009).
73. Hsu, L.F., *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* **351**, 2373-2383 (2004).
74. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4451>.
75. <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/index.php>.
76. Huang, J.L., *et al.* Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* **98**, 16-24 (2003).
77. Humphries, K.H., *et al.* New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* **103**, 2365-2370 (2001).
78. Hwang, C., Karagueuzian, H.S. & Chen, P.S. Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: possible roles of the ligament of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol* **10**, 636-648 (1999).

79. Investigators, A.F.A.D.S. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* **42**, 20-29 (2003).
80. Jais, P., *et al.* Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* **106**, 2479-2485 (2002).
81. Jalife, J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **14**, 776-780 (2003).
82. Jalife, J., Berenfeld, O. & Mansour, M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **54**, 204-216 (2002).
83. Jeevanantham, V., *et al.* Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **105**, 1317-1326.
84. Jones, S.A., *et al.* Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **1**, 39-48 (2008).
85. Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D. & McNamara, P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* **106**, 389-396 (1983).
86. Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D. & McNamara, P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* **306**, 1018-1022 (1982).
87. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J. & Levy, D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* **82**, 2N-9N (1998).
88. Kapur, N.K. Transforming growth factor-beta: governing the transition from inflammation to fibrosis in heart failure with preserved left ventricular function. *Circ Heart Fail* **4**, 5-7 (2011).
89. Kardiologie, G.f. Leitlinien der Gesellschaft für Kardiologie - Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz. (2009).
90. Khan, A., *et al.* Pulmonary Vein Isolation Alone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: An Ablation Strategy Facilitated by Antiarrhythmic Drug Induced Reverse Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
91. Khan, M.N., *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* **359**, 1778-1785 (2008).
92. Klein, G., *et al.* Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* **5**, 802-806 (2008).
93. Kottkamp, H., *et al.* Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *Journal of the American College of Cardiology* **44**, 869-877 (2004).
94. Kottkamp, P.D.m.H. Katheterablation von Vorhofflimmern 2006: Ein Routineverfahren oder klinische Forschung? (2006).

95. Kuhne, M., *et al.* Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* **140**, 214-221 (2010).
96. Kuroda, T., Seward, J.B., Rumberger, J.A., Yanagi, H. & Tajik, A.J. Left ventricular volume and mass: Comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography* **11**, 1-9 (1994).
97. Lafuente-Lafuente, C., Mouly, S., Longas-Tejero, M.A. & Bergmann, J.F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005049 (2007).
98. Lau, C.P. & Tse, H.F. Electrical remodelling of chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **24**, 982-983 (1997).
99. Lee, G., *et al.* Low Risk of Major Complications Associated With Pulmonary Vein Antral Isolation for Atrial Fibrillation: Results of 500 Consecutive Ablation Procedures in Patients With Low Prevalence of Structural Heart Disease From a Single Center. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
100. Lee, K.W., *et al.* Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation* **114**, 1703-1712 (2006).
101. Lemola, K., *et al.* Mechanisms of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation by segmental ostial ablation. *Heart Rhythm* **1**, 197-202 (2004).
102. Levy, S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**, S78-82 (1998).
103. Li, D., Fareh, S., Leung, T.K. & Nattel, S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* **100**, 87-95 (1999).
104. 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* **104**, 2608-2614 (2001).
105. Lutomsy, B.A., *et al.* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace* **10**, 593-599 (2008).
106. Macdonald, M.R., *et al.* Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*.
107. Maisel, W.H. & Stevenson, L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* **91**, 2D-8D (2003).
108. Markides, V. & Schilling, R.J. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* **89**, 939-943 (2003).
109. Marrouche, N.F. & Brachmann, J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) - study design. *Multicenter Study* **32**, 987-994 (2009).
110. Medi, C., *et al.* Pulmonary Vein Antral Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results from Long-Term Follow-Up. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2010).

111. Michelena, H.I., Powell, B.D., Brady, P.A., Friedman, P.A. & Ezekowitz, M.D. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med* **7**, 206-217.
112. Misier, A.R., *et al.* Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **19**, 1531-1535 (1992).
113. Miyazaki, S., *et al.* Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Heart* (2010).
114. Miyazaki, S., *et al.* Preprocedural Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence Following Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: Long-Term Follow-Up Results. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
115. Moe, G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **140**, 183-188 (1962).
116. Nademanee, K., *et al.* A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* **43**, 2044-2053 (2004).
117. Nademanee, K., *et al.* Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **51**, 843-849 (2008).
118. Nathan, H. & Eliakim, M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* **34**, 412-422 (1966).
119. Neumann, T., *et al.* Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *Journal of the American College of Cardiology* **52**, 273-278 (2008).
120. Nieuwlaat, R., *et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* **26**, 2422-2434 (2005).
121. Ning, M., *et al.* Mechanisms of organized atrial tachycardia during catheter ablation of chronic atrial fibrillation by stepwise approach. *Chin Med J (Engl)* **123**, 852-856.
122. Ohkusa, T., *et al.* Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **34**, 255-263 (1999).
123. Oral, H., *et al.* Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* **106**, 1256-1262 (2002).
124. Oral, H., *et al.* Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* **40**, 100-104 (2002).
125. Oral, H., *et al.* Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* **105**, 1077-1081 (2002).
126. Packer, D.L., *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* **57**, 563-570 (1986).
127. Page, R.L., Wilkinson, W.E., Clair, W.K., McCarthy, E.A. & Pritchett, E.L. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* **89**, 224-227 (1994).

128. Pappone, C., *et al.* Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* **109**, 2724-2726 (2004).
129. 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* **42**, 185-197 (2003).
130. Pappone, C., *et al.* Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* **102**, 2619-2628 (2000).
131. Paquette, M., *et al.* Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **86**, 764-768 (2000).
132. Patel, D., *et al.* Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm* **7**, 167-172.
133. Patel, D., *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation: a promising therapy for congestive heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **7**, 779-787 (2009).
134. Patten, M., *et al.* Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* **17**, 1216-1220 (2006).
135. Peters, R.W. & Gold, M.R. The influence of gender on arrhythmias. *Cardiol Rev* **12**, 97-105 (2004).
136. Pozzoli, M., *et al.* Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* **32**, 197-204 (1998).
137. Redfield, M.M., *et al.* Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* **75**, 790-795 (2000).
138. Rensma, P.L., Allesie, M. A., Lammers, W. J., Bonke, F. I., and Schalij, M. J. . Length of Excitation Wave and Susceptibility to Reentrant Atrial Arrhythmias in Normal *Circ.Res.* **62(2)**, 395-410 (1988).
139. Reynolds, M.R., Ellis, E. & Zimetbaum, P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *Journal of cardiovascular electrophysiology* **19**, 762-768 (2008).
140. Richardson, P., *et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* **93**, 841-842 (1996).
141. Rivero, A. & Curtis, A.B. Sex differences in arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* **25**, 8-15.
142. Robbins, I.M., *et al.* Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* **98**, 1769-1775 (1998).
143. Roy, D., *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* **342**, 913-920 (2000).

144. Ruigomez, A., Johansson, S., Wallander, M.A., Edvardsson, N. & Garcia Rodriguez, L.A. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. *Int J Cardiol* **136**, 186-192 (2009).
145. Saad, E.B., *et al.* Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. *Ann Intern Med* **138**, 634-638 (2003).
146. Sacher, F., *et al.* Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* **47**, 2498-2503 (2006).
147. Saito, T., Waki, K. & Becker, A.E. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**, 888-894 (2000).
148. Sanders, P., *et al.* Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. *Intern Med J* **32**, 202-207 (2002).
149. Scharf, C., *et al.* Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol* **14**, 150-155 (2003).
150. Schotten, U., *et al.* Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* **107**, 1433-1439 (2003).
151. Schotten, U., *et al.* Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res* **53**, 192-201 (2002).
152. Schotten, U., Neuberger, H.R. & Allesie, M.A. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* **82**, 151-162 (2003).
153. Serra, J.L. & Bendersky, M. Atrial fibrillation and renin-angiotensin system. *Ther Adv Cardiovasc Dis* **2**, 215-223 (2008).
154. Shelton, R.J., *et al.* A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* **95**, 924-930 (2009).
155. Shinbane, J.S., *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* **29**, 709-715 (1997).
156. Singh, S., *et al.* Congestive heart failure: survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF STAT). The CHF STAT Investigators. *Control Clin Trials* **13**, 339-350 (1992).
157. Solti, F., Vecsey, T., Kekesi, V. & Juhasz-Nagy, A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* **23**, 882-886 (1989).
158. Spach, M.S., Dolber, P.C. & Heidlage, J.F. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* **62**, 811-832 (1988).
159. Spach, M.S., Dolber, P.C. & Heidlage, J.F. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* **65**, 1612-1631 (1989).

160. Spragg, D.D., *et al.* Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* **19**, 627-631 (2008).
161. Steinberg, J.S., *et al.* Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* **109**, 1973-1980 (2004).
162. Szili-Torok, T., *et al.* Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace* **4**, 61-65 (2002).
163. Takahashi, A., Kuwahara, T. & Takahashi, Y. Complications in the catheter ablation of atrial fibrillation: incidence and management --> PNerve. *Circ J* **73**, 221-226 (2009).
164. Takahashi, Y., *et al.* Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **14**, 927-932 (2003).
165. Takahashi, Y., *et al.* Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* **49**, 1306-1314 (2007).
166. Takahashi, Y., *et al.* Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation successfully treated by left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **3**, 465-471.
167. Tan, E.S., *et al.* Pulmonary vein isolation of symptomatic refractory paroxysmal and persistent atrial fibrillation: A single centre and single operator experience in the Netherlands. *Neth Heart J* **17**, 366-372 (2009).
168. Tan, H.W., *et al.* Congestive heart failure after extensive catheter ablation for atrial fibrillation: prevalence, characterization, and outcome. *Journal of cardiovascular electrophysiology* **22**, 632-637 (2011).
169. Tang, M., Zhang, S., Sun, Q. & Huang, C. Alterations in electrophysiology and tissue structure of the left atrial posterior wall in a canine model of atrial fibrillation caused by chronic atrial dilatation. *Circ J* **71**, 1636-1642 (2007).
170. Teichholz, L.E., Cohen, M.V., Sonnenblick, E.H. & Gorlin, R. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *The New England journal of medicine* **291**, 1220-1226 (1974).
171. Tilz, R.R., *et al.* Catheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: A Lesson from Circumferential Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2010).
172. Tondo, C., *et al.* Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* **29**, 962-970 (2006).
173. Tsai, C.F., Tai, C.T. & Chen, S.A. Pulmonary vein ablation: role in preventing atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* **18**, 39-46 (2003).
174. Tsai, C.F., *et al.* Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* **102**, 67-74 (2000).
175. Tsao, H.M. & Chen, S.A. Evaluation of pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* **6**, 397-400 (2002).

176. van der Velden, H.M. & Jongsma, H.J. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc Res* **54**, 270-279 (2002).
177. 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* **347**, 1834-1840 (2002).
178. Velloso, L.G., Santanna, A.F. & Barretto, A.C. [Tachycardiomyopathy induced by atrial fibrillation]. *Arq Bras Cardiol* **58**, 117-119 (1992).
179. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R. & Allessie, M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* **92**, 1954-1968 (1995).
180. Wilton, S.B., *et al.* Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* **106**, 1284-1291.
181. Wokhlu, A., *et al.* Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *Journal of the American College of Cardiology* **55**, 2308-2316 (2010).
182. Wolbrette, D., Naccarelli, G., Curtis, A., Lehmann, M. & Kadish, A. Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol* **25**, 49-56 (2002).
183. Wyse, D.G., *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **347**, 1825-1833 (2002).
184. Yokokawa, M., *et al.* Thickening of the left atrial wall shortly after radiofrequency ablation predicts early recurrence of atrial fibrillation. *Circ J* **74**, 1538-1546 (2010).
185. Yu, M.C., *et al.* Diverse cell morphology and intracellular calcium dynamics in pulmonary vein cardiomyocytes. *Heart Vessels*.
186. Zado, E., *et al.* Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* **19**, 621-626 (2008).
187. Zareba, W., *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **3**, 631-637 (2006).

Anlagen

Anlage 1: Datenerfassung

Anlage 2: Elektronischer Erfassungsbogen

Anlage 3: Fragebogen für die telefonische Follow-up Befragung

Anlage 4: Fragebogen für die schriftliche Follow-up Befragung

Anlage 1: Datenerfassung

Kategorie	Gesamt		Gruppe I - LVEF ≤ 50%		Gruppe II - LVEF > 50%		p-Wert
	%/Daten	absolut - von	%/Daten	absolut - von	%/Daten	absolut - von	
I. Basisdaten							
Anzahl der Patienten		2409	8,6%	208 /2409	91,4%	2201 /2409	
Männer	67,6%	1629 /2409	71,6%	149 /208	67,2%	1480 /2201	0,2
Alter	62,0	54 -68	66,0	59 -70	62,0	54 -68	< 0,0001
kardiale Grunderkrankungen	27,4%	660 /2409	100,0%	208 /208	20,5%	452 /2201	< 0,0001
- hypertensive Herzerkrankung	9,8 %	237 /2409	29,8 %	62 /208	8,0 %	175 /2201	< 0,0001
- koronare Herzkrankheit				/208			
- dilatative Kardiomyopathie	13,8 %	333 /2409	46,6 %	97 /208	10,7 %	236 /2201	< 0,0001
Diabetes mellitus	1,7 %	40 /2409	16,8 %	35 /208	0,2 %	5 /2201	< 0,0001
	7,3 %	175 /2409	17,3 %	36 /208	6,3 %	139 /2201	< 0,0001
LV-Funktion							
normal (> 50%)	91,4%	2201 /2409	68,3%	0 /208	100,0%	2201 /2201	< 0,0001
leichtgradig eingeschränkt (41 - 50%)	5,9%	142 /2409	68,3 %	142 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
mittelgradig eingeschränkt (31 - 40%)	1,7%	40 /2409	19,2 %	40 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
hochgradig eingeschränkt (≤ 30 %)	1,1 %	26 /2409	12,5 %	26 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
Herzinsuffizienz - NYHA-Klassifikation							
NYHA 0/I	91,4%	2201 /2409	0,0%	0 /208	100,0%	2201 /2201	< 0,0001
NYHA II	7,7%	186 /2409	89,4%	186 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
NYHA III	0,8%	19 /2409	9,1%	19 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
NYHA IV	0,1%	3 /2409	1,4%	3 /208	0,0%	0 /2201	< 0,0001
Untersuchung							
Erstablation	83,0%	2000 /2409	81,3%	169 /208	83,2%	1831 /2201	0,48
Rezidivablation	17,0%	409 /2409	18,8%	39 /208	16,8%	370 /2201	0,48
Vorhofflimmern							
paroxysmal	66,2%	1594 /2409	45,7%	95 /208	68,1%	1499 /2201	< 0,0001
persistierend	27,2%	655 /2409	44,2%	92 /208	25,6%	563 /2201	< 0,0001
permanent	6,6%	160 /2409	10,1%	21 /208	6,3%	139 /2201	< 0,05
Ablationen							
bei SR	65,6%	1579 /2409	47,1%	98 /208	67,3%	1481 /2201	< 0,0001
bei VHF	34,4%	828 /2409	52,9%	110 /208	32,7%	718 /2201	< 0,0001
Maximale RF-Leistung (Watt)	36	30 - 40	40	33 - 50	35	30 - 40	< 0,0001
Gesamtdauer aller Stromapplikationen (min)	40	25 - 59	42	31 - 74	40	25 - 59	0,12
Durchleuchtungsdauer (min)	29	19 - 47	47	29 - 66	28	19 - 45	< 0,0001
Flächendosis [(cGy)*cm ²]	3458	1806 - 6892	6047	3054 -	3400	1730 -	< 0,0001
				1336		6568	
Dauer der Untersuchung (min)	175 Min	130 - 220	195 Min	155 - 240	170 Min	125 - 215	< 0,0001
II. Ergebnis der PVI bis zur Entlassung							
Erfolg	96,4%	2322 /2409	89,4%	186 /208	97,0%	2136 /2201	< 0,0001
Teilerfolg	2,2%	52 /2409	3,4%	7 /208	2,0%	45 /2201	0,21
kein Erfolg	1,5%	35 /2409	7,2%	15 /208	0,9%	20 /2201	< 0,0001
schwere Komplikation	0,2%	5 /2409	0,5%	1 /208	0,2%	4 /2201	0,37
moderate Komplikationen	3,0%	61 /2002	1,2%	2 /172	3,2%	59 /1830	0,13
geringfügige Komplikationen	2,6%	53 /2006	0,6%	1 /173	2,8%	52 /1833	0,08
Rezidiv bis zur Entlassung	7,8%	188 /2409	7,7%	16 /208	7,8%	172 /2201	0,95
aus der Klinik lebend entlassen	100,0%	2409 /2409	100,0%	208 /208	100,0%	2201 /2201	
Therapie bei Entlassung							
keine	1,1%	27 /2409	0,0%	208 /208	1,2%	27 /2201	
antiarrhythmische	91,5%	2204 /2409	94,2%	196 /208	91,2%	2008 /2201	0,14
III. Langzeit-Follow-up							
zeitl. Abstand zwischen Aufnahme und FU	441 Tg.	401 - 518	443 Tg.	400 - 523	441 Tg.	401 - 518	0,84
Komplikationen							
bis zum FU verstorbene/nicht erreichbare Patienten	0,4%	10 /2409	1,4%	3 /208	0,3%	7 /2201	< 0,05
schwere Komplikationen	1,8%	43 /2371	3,5%	7 /201	1,7%	36 /2170	0,06
interventionsspezifische Komplikationen	0,5%	11 /2371	0,5%	1 /201	0,5%	10 /2170	0,94
moderate Komplikationen	5,8 %	137 /2371	5,9 %	12 /201	5,2 %	112 /2170	0,34
erneute Ablationen	21,6 %	511 /2369	16,4 %	22 /201	22,0 %	478 /2168	
Dyspnoe							
NYHA 0/I	62,3%	1234 /1982	41,8%	69 /165	64,1%	1165 /1817	< 0,0001
NYHA II	24,1%	478 /1982	37,0%	61 /165	22,9%	417 /1817	< 0,0001
NYHA III	6,5%	129 /1982	10,3%	17 /165	6,2%	112 /1817	< 0,05
NYHA IV	1,9%	38 /1982	1,8%	3 /165	1,9%	35 /1817	0,92

nicht bestimmbar	4,1%	81 /1982	8,5%	14 /165	3,7%	67 /1817	< 0,01
Rezidivfreiheit	55,4 %	1314 /2370	62,0 %	124 /200	54,8 %	1190 /2170	0,05
Vorhofflimmerrezidive bis zum Follow up	44,6 %	1056 /2370	38,0%	76 /200	45,2 %	980 /2170	0,05
fortdauernde Symptomatik	77,7%	1759 /2264	84,9%	157 /185	77,1%	1602 /2079	< 0,05
gebessert	74,0%	1302 /1759	68,8%	108 /157	74,5%	1194 /1602	0,12
unverändert	22,3%	392 /1759	26,8%	42 /157	21,8%	350 /1602	0,16
verschlechtert	3,7%	65 /1759	4,5%	7 /157	3,6%	58 /1602	0,6
Klinischer Erfolg (symptomfrei & verbessertes Befinden)	79,8 %	1807 /2264	73,5 %	136 /185	80,3 %	1671 /2079	
Antiarrhythmische Therapie	79,1%	1800 /2276	87,6%	162 /185	78,3%	1638 /2091	< 0,01

Anlage 2: Elektronischer Erfassungsbogen

(Der elektronische Erfassungsbogen wurde im Laufe der Untersuchung wiederholt überarbeitet und erweitert, zum Zeitpunkt der Auswertung lagen in einigen Kategorien nicht ausreichend Daten zur Analyse vor.)

Vorgeschichte/aktuelle kardiale Anamnese			
Kardiale Grunderkrankung	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>		
	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>	<input type="checkbox"/> früherer Myokardinfarkt	
	<input type="checkbox"/> Vitium	<input type="checkbox"/> Erworben	<input type="checkbox"/> Z.n. Herz-OP
		<input type="checkbox"/> Kongenitale Vitien	
	<input type="checkbox"/> Kardiomyopathie	<input type="checkbox"/> DCM	<input type="checkbox"/> HCM
	<input type="checkbox"/> Hypertensive HK		
	<input type="checkbox"/> primär elektrische HK	<input type="checkbox"/> Brugada-S	<input type="checkbox"/> Long QT
	<input type="checkbox"/> ARVD		
Herzinsuffizienz	<input type="radio"/> NYHA I	<input type="radio"/> NYHA II	
		<input type="radio"/> NYHA III	
		<input type="radio"/> NYHA IV	
LV-Funktion	<input type="radio"/> normal (>50%)	<input type="radio"/> leicht reduziert (41-50%)	<input checked="" type="radio"/> nicht erhoben
		<input type="radio"/> mittelschwer reduziert (31-40%)	
		<input type="radio"/> schwer reduziert (<=30%)	
Begleiterkrankungen			
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	

Insulinpflichtig	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Niereninsuffizienz	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Hypertonie	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
COPD	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
pAVK	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Z.n. Implantation	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> ICD <input type="checkbox"/> CRT
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Z.n. Stroke	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Z.n. Reanimation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja

Arrhythmieanamnese und Dokumentation

Symptomatik	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Herzrasen/Palpitation	<input type="checkbox"/> Präsynkope
		<input type="checkbox"/> Synkope	<input type="checkbox"/> Reanimation
Häufigkeit der Episode	<input type="radio"/> min. 1x pro Monat	<input type="radio"/> min. 1x pro Jahr	<input type="radio"/> seltener
Arrhythmie dokumentiert	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Antiarrhythmische Vorbehandlung	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	

Untersuchung

Ablationsdatum

TT/MM/JJJJ

Wieviele Ablation?

Erstablation

Rezidivablation

Anzahl

Ort

eigenes Zentrum

fremdes Zentrum

Arrhythmie

AV-Knoten-Reentrytachykardie

AV-Reentrytachykardie/WPW

AFlutt/Atriale Makro-Reentrytachykardie

Fokale Atriale Tachykardie

Vorhofflimmern

Ventrikuläre Extrasystolie

Ventrikuläre Tachykardie

100

AV-Reentrytachykardie/WPW

Lokalisation ak-
zessorische Bahn

links

rechts

septal

CS-Divertikel

sonstige

Atriale Makro-Reentrytachykardie

Isthmus abhängig

Nein

Ja

Fokale Atriale Tachykardie

Lokalisation RA

Christa terminalis

septal

	<input type="checkbox"/> Multifokal	<input type="checkbox"/> Sinusknoten	<input type="checkbox"/> sonstige
Lokalisation LA	<input type="checkbox"/> Pulmonalvenen	<input type="checkbox"/> septal	
	<input type="checkbox"/> Multifokal		<input type="checkbox"/> sonstige

Vorhofflimmern			
Typ	<input type="radio"/> paroxysmal	<input type="radio"/> persistierend	<input type="radio"/> permanent
Ablation bei	<input type="radio"/> SR	<input type="radio"/> VHF	
AV Knotenablation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Segmentale PV-Isolation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Lokalisation	<input type="checkbox"/> LSPV	<input type="checkbox"/> RSPV	
	<input type="checkbox"/> LIPV	<input type="checkbox"/> RIPV	
Circumferentielle PV-Ablation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Lokalisation	<input type="checkbox"/> LSPV	<input type="checkbox"/> RSPV	
	<input type="checkbox"/> LIPV	<input type="checkbox"/> RIPV	
Lineare Läsion	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Lokalisation	<input type="checkbox"/> LA	<input type="checkbox"/> RA	
RA-Isthmus	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Fraktionierte Potentiale	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
	<input type="checkbox"/> rechtsatr.	<input type="checkbox"/> septal	
	<input type="checkbox"/> linksatr.	<input type="checkbox"/> peri-LAA	
	<input type="checkbox"/> Coronarsinus	<input type="checkbox"/> LA-Dach	

Ventrikuläre Extrasystolie

Provokation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Lokalisation	<input type="checkbox"/> RV	<input type="checkbox"/> RVOT
	<input type="checkbox"/> LV	<input type="checkbox"/> LVOT
	<input type="checkbox"/> Aorta / PA	<input type="checkbox"/> sonstige

Ventrikuläre Tachykardie

Klinische VT	<input type="checkbox"/> hämodynamisch Stabil	<input type="checkbox"/> Hämodynamisch Instabil	<input type="checkbox"/> Incessant- VT	
Typ	<input type="radio"/> bei org. Herzerkrankung	<input type="checkbox"/> LV	<input type="checkbox"/> RV	<input type="checkbox"/> Bundle-Branch-VT
	<input type="radio"/> idiopathisch	<input type="checkbox"/> LVOT	<input type="checkbox"/> RVOT	<input type="checkbox"/> Faszikulär
Anzahl ind. VT	<input type="text"/>			
Ablation	<input type="radio"/> Fokale Läsion	<input type="radio"/> Lineare Läsion		
wenn lineare Läsion	<input type="radio"/> Komplett	<input type="radio"/> Inkomplett	<input type="radio"/> nicht geprüft	

Ablationsmethode

Zugang	<input type="checkbox"/> Arteriell	Anzahl <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Venös	Anzahl <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Transseptal	Anzahl <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Epikardial	Anzahl <input type="text"/>

Anzahl Katheter	Arteriell <input type="text"/>	Venös <input type="text"/>	
Mapping	<input type="radio"/> Konventionelles Mapping		<input type="checkbox"/> Entrainment
	<input type="radio"/> 3D-Mapping	<input type="checkbox"/> CARTO	<input type="checkbox"/> ENSITE
		<input type="checkbox"/> Loca-Lisa	<input type="checkbox"/> NavX
		<input type="checkbox"/> Andere	
Bildgebung	<input type="checkbox"/> Bildgebung	<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> CT
		<input type="checkbox"/> Ultraschall (ICE)	
Kathetersteuerungssystem	<input type="radio"/> manuell	<input type="radio"/> Hansen	<input type="radio"/> unbekannt
		<input type="radio"/> Stereotaxis	
Sedierung	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> Analgosedierung	<input type="radio"/> andere
		<input type="radio"/> Intubationsnarkose	
Erste Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation	<input type="radio"/> Cryoablation	<input type="radio"/> weitere Methode
Zweite Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation	<input type="radio"/> Cryoablation	<input type="radio"/> weitere Methode
Dritte Ablationsmethode	<input type="radio"/> RF-Ablation	<input type="radio"/> Cryoablation	<input type="radio"/> weitere Methode
Ablationskatheter (Tip-Elektrode)	<input type="checkbox"/> 4mm	<input type="checkbox"/> 8mm	<input type="checkbox"/> andere
	<input type="radio"/> neu <input type="radio"/> Resterilisiert	<input type="checkbox"/> Irrigated Tip	<input type="checkbox"/> andere

Ergebnis			
Erfolg	<input type="radio"/> Erfolg	<input type="radio"/> Teilerfolg (nicht alle Morphologien)	<input type="radio"/> kein Erfolg
Maximale RF Leis-	<input type="text"/> Watt	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	

tung			
Gesamtdauer aller Applikationen	<input type="text"/> sec	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	
Durchleuchtungsdauer	<input type="text"/> min	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	
Flächendosisprodukt	<input type="text"/> (cGy)*cm ²	<input type="checkbox"/> nicht erhoben	
Dauer der Untersuchung	<input type="text"/> min		
Antikoagulation während der Ablation	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> UFH	<input type="checkbox"/> LMWH
		<input type="checkbox"/> ACT-gesteuert	
Klinikverlauf			
Entlassung	<input type="radio"/> Lebend entlassen	<input type="radio"/> Tod	
Entlassungs-/Todesdatum	<input type="text"/> TT/MM/JJJJ		
Todesursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht Kardial	<input type="radio"/> unbekannt
Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Verlauf	<input type="checkbox"/> Rezidiv bis zur Entlassung		
	<input type="checkbox"/> Zweitarrhythmie	<input type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Schrittmacherimplantation	<input type="checkbox"/> interventionsbedingt	
	<input type="checkbox"/> ICD-Implantation		
	<input type="checkbox"/> CRT-Implantation		

Nichttödliche hospitale Komplikationen

Myokardinfarkt Nein Ja

Apoplex Nein Ja

TIA Nein Ja

Reanimation Nein Ja

Major Blutung
(mit ärztlicher Intervention) Nein Ja

Minor Blutung
(ohne ärztliche Intervention) Nein Ja

Sonstiges Nein Ja

Aneurysma spurium

AV-Fistel

Infektion der Kathetereinstichstelle

relevanter Perikarderguss

AV-Block passager/persistierend

AV-Block I

AV-Block II

AV-Block III

RSB

LSB

Sepsis

Endokarditis

Lungenembolie

Pneumothorax

Hämatothorax

PV-Stenose %

atrio-ösophageale Fistel

Not-OP (Herzchirurgisch)

andere

Therapie bei Entlassung

Keine Therapie keine Therapie

Antiarrhythmika Klasse I Nein Ja

Betablocker Nein Ja

Antiarrhythmika Klasse III Nein Ja

Sotalol

Amiodarone

neue Kl.III AA

Antiarrhythmika Klasse IV Nein Ja

Digitalis Nein Ja

Diuretika Nein Ja

Statine Nein Ja

ACE-Hemmer/ARB Nein Ja

ASS Nein Ja

Clopidogrel	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Orale Antikoagulantien	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Heparin (UFH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Heparin (LMWH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja

Anschrift	
Vorname	<input type="text"/>
Nachname	<input type="text"/>
Straße, Hausnummer	<input type="text"/>
PLZ, Ort	<input type="text"/>
Telefon	<input type="text"/>
Angehöriger	
Name	<input type="text"/>
Telefon	<input type="text"/>

Follow-Up Verlauf			
Datum	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>		
Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Todesdatum	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>		
Todesursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht kardial	<input type="radio"/> nicht zu ermitteln

Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> nicht zu ermitteln
Rezidiv	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Dokumentation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Erneute Ablation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
		<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>	
Implantation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
		<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>	
		<input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> ICD <input type="checkbox"/> CRT	
Dyspnoe	<input type="radio"/> keine/NYHA I	<input type="radio"/> NYHA II	<input type="radio"/> Unbekannt
		<input type="radio"/> NYHA III	
		<input type="radio"/> NYHA IV	
Angina	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> CCS 1	<input type="radio"/> Unbekannt
		<input type="radio"/> CCS 2	
		<input type="radio"/> CCS 3	
		<input type="radio"/> CCS 4	

Interventionsbedingte Komplikationen: Safety			
PV-Stenose	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Atemnot, Bluthusten		<input type="text" value=""/> %	
Intervention	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Phrenicus-parese	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Atemnot, Leistungsknick			

Atrio-ösophageale Fistel	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt
Schluckstörung, Magen/Darmspiegelung, Antibiotika neu			
Leistenprobleme	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Unbekannt

Sonstige nichttödliche Ereignisse			
Keine Ereignisse	<input type="checkbox"/> keine Ereignisse		
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Schlaganfall /Stroke	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
TIA	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Systemische Embolie	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Lungenembolie	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Reanimation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Schwere Blutung (Transfusion, intracraniell, hämodynamisch instabil)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Moderate Blutung (Absetzen/Dosisreduktion der anti-thrombotischen Therapie)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Revaskularisation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>
Typ	<input type="radio"/> PCI	<input type="radio"/> ACB	<input type="radio"/> Unbekannt

Gesundheitsökonomie			
Symptomatik	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> gebessert <input type="radio"/> unverändert <input type="radio"/> verschlechtert	<input type="radio"/> unbekannt
Rehospitalisation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Ursache	<input type="radio"/> Kardial	<input type="radio"/> nicht Kardial	<input type="radio"/> unbekannt
Erste Rehospitalisierung	<input type="text" value="TT/MM/JJJJ"/>		
Anzahl	<input type="text"/>		
Gesamtdauer	<input type="text"/> Tage		

Therapie Follow-Up			
Keine Therapie	<input type="checkbox"/> keine Therapie		
Antiarrhythmika Klasse I	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Betablocker	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Antiarrhythmika Klasse III	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
		<input type="checkbox"/> Sotalol	
		<input type="checkbox"/> Amiodarone	
		<input type="checkbox"/> neue Kl.III AA	<input type="text"/>
Antiarrhythmika Klasse IV	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Digitalis	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt

Diuretika	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Statine	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
ACE-Hemmer/ARB	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
ASS	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Clopidogrel	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Orale Antikoagulantien	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Heparin (UFH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt
Heparin (LMWH)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> unbekannt

Anlage 3: Fragebogen für die telefonische Follow-up Befragung



Zentrum: |_|_|_|_|_| Patient-ID: |_|_|_|_|

Ablation: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Datum der Nachbeobachtung |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_|

Status des Patienten lebt verstorben am: |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_|

Kardiale Todesursache

Nicht-kardiale Todesursache

Plötzlicher Tod

Unbekannte Todesursache

Sozialstatus berentet in Arbeit sonstiges/unbekannt

Anginabeschwerden: nein ja unbekannt

NYHA keine/NYHA1 NYHA2 NYHA3 NYHA4 unbekannt n.b.

Rezidiv nein ja, am |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_| unbekannt

dokumentiert Konsequenz: _____

Erneute Ablation nein ja, am |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_| unbekannt

Ohnmacht/Bewusstlosigkeit nein ja, am |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_| unbekannt

Implantation nein unbekannt

ja SM ICD CRT am: |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_|

PV-Stenose

(Atemnot,Bluthusten) nein unbekannt ja |_|_| %

Intervention: nein ja unbekannt

Phrenicus-parese nein ja unbekannt

(Leistungsknick,Atemnot)

Atrio-ösophageale Fistel nein ja unbekannt

(Schluckstörungen,Magen/Darmspiegelung, Behandlung mit Antibiotika)

Leistenprobleme nein ja unbekannt

Myokardinfarkt nein ja, am |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_| unbekannt

Stroke nein ja, am |_|_| * |_|_| * |_|_|_|_|_| unbekannt

TIA nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

Systemische Embolie nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

Lungenembolie nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

Venenthrombose (Bein/Becken) nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

Reanimation nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

Schwere Blutung nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

(mit ärztlicher Intervention)

Moderate Blutung nein unbekannt ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__|

(Absetzen/Dosisreduktion der antithrombotischen Therapie)

Revaskularisation nein ja, am |__|__| * __|__| * __|__|__|__| unbekannt

PCI ACB unbekannt

Symptomatik keine gebessert unbekannt

unverändert schlechter

Rehospitalisierung nein ja am |__|__| * __|__| unbekannt

Anzahl |__|__| Geamtdauer in Tagen |__|__|

Ursache(n):

Medikamenteneinnahme:

Adressdaten dürfen für evtl. spätere Befragungen gespeichert und verwendet werden

? nein ja?

Unterschrift

Anlage 4: Fragebogen für die schriftliche Follow-up Befragung



Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen
an der Universität Heidelberg

Deutsches Ablations-Qualitätsregister

Pat.-ID: Zentrum: Ablation am

-bitte zutreffendes ankreuzen-

-haben sich Ihre **Beschwerden** seit dem Eingriff am

gebessert verschlechtert nicht verändert

-erspüren Sie verstärkt **Atemnot?**

-nein

-nach 2 oder mehr Etagen Treppensteigen

-bei 1 Etage Treppensteigen

-bereits in Ruhe oder sehr geringfügiger Belastung

-erspüren sie **Schmerzen oder ein Engegefühl** in der Brust?

-nein

-nur bei Kälte oder Stress

-nach 2 oder mehr Etagen Treppensteigen

-bei 1 Etage Treppensteigen

-bereits in Ruhe oder sehr geringfügiger Belastung

-kam es durch den Eingriff am 10.07.2007 zu **Komplikationen** nach Ihrer Entlassung?

nein

Leistenprobleme Leistungsknick, Atemnot

Bluthusten Schluckstörungen

andere : _____

- mussten Sie nach den Eingriff am mit **Antibiotikum** behandelt werden?

nein ja Grund: _____

- waren Sie nach dem 10.07.2007 noch einmal **zur Behandlung in einer Klinik** (stationär oder ambulant)?

nein

ja, erstmals am: _____ Einweisungsgrund: _____

Dauer des Aufenthalts: _____Tage

Weitere Aufenthalte (bitte Dauer/Grund und Datum angeben):

-mussten Sie nach dem 10.07.2007 **wiederbelebt** werden?

nein ja, am _____

- kam es nach dem xxxxxx zu **Blutungen** irgendwelcher Art?

nein ja, erstmals am: _____ Art der Blutung: _____

Falls ja, war eine **Bluttransfusion** nötig, oder wurde ein gerinnungshemmendes Medikament **abgesetzt** oder in seiner **Dosis verändert**?

nein Transfusion Veränderung/Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation

-kam es nach dem 10.07.2007 nochmals zu **Episoden von Herzrhythmusstörungen** wegen denen Sie sich in ärztliche Behandlung begeben haben?

nein ja, erstmals am _____

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

-welche **Medikamente** nehmen Sie z. Zt. ein? (Bitte alle angeben):

Ich bin damit einverstanden, dass meine persönlichen Daten zu evtl. späteren Befragungen gespeichert und verwendet werden:

ja

nein

Datum, Unterschrift

Bitte geben Sie uns noch eine Tel. Nr. für evtl. Rückfragen an: _____

Lebenslauf

Aus datenrechtlichen Gründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Nora Charlotte Fabich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Vorhofflimmern: Katheterablation bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ?“

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.“

Danksagung

Mein Dank vor allem gilt Prof. Dr. med. D. Andresen für die Überlassung dieses interessanten und klinisch relevanten Themas.

Insbesondere möchte ich mich für die engagierte fachliche und persönliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit wie auch für die Vorschläge zur inhaltlichen Aufbereitung der Thematik und die stetige Motivation herzlich bedanken.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Senges und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Herzinfarktforschung der Universität Heidelberg danken für die Einarbeitung vor Ort und ihre freundliche Unterstützung.

Meiner Familie und meinem Lebensgefährten danke ich für die beständige Unterstützung und Anteilnahme während der Erstellung dieser Arbeit.