

Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Holger Thiele

Langzeit-Outcome von mehrfachen (≥ 3) Katheterablationen bei
Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und
Prädiktoren für Reablationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Marei Friederike Petersen
aus Hörter

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Kai Mortensen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ludgar Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.02.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.02.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	6
2.1 Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern.....	6
2.2 Epidemiologie.....	7
2.3 Pathophysiologie.....	7
2.4 Symptomatik und Folgen	11
2.5 Therapieansätze	12
2.5.1 Frequenzkontrolle	13
2.5.2 Rhythmuskontrolle.....	14
2.5.3 Antithrombotisches Management.....	16
2.5.4 „Upstream“ Therapie	18
2.5.5 Chirurgische Therapie	19
2.5.6 Katheterablation	19
2.6 Aufgabenstellung und Ziel der Studie	27
3. Methoden	28
3.1 Studiendesign und Patientenauswahl.....	28
3.2 Datenerhebung	29
3.3 Patientenvorbereitung auf die Ablationsbehandlung.....	30
3.4. Durchführung der Katheterablation.....	30
3.4.1 Verwendete Materialien	30
3.4.2 Sedierung und Antikoagulation.....	31
3.4.3 Legen der Schleusen und Einführen der Katheter	31
3.4.4 Angiographie	32
3.4.5 Elektrophysiologische Befunde und elektroanatomisches Mapping.....	32
3.4.6 Durchgeführte Therapie.....	32
3.5 Nachsorge.....	34
3.5.1 Reablation	34
3.6 Statistik.....	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Patientenkollektiv	35
4.1.1 Vorerkrankungen	36
4.1.2 Frühere elektrophysiologische Eingriffe	37
4.1.3 Transthorakale Echokardiographiebefunde.....	37
4.1.4 VHF Anamnese	40
4.1.5 Anzahl der Katheterablationen in der Verumgruppe	40
4.2 Daten zur Katheterablation.....	41
4.2.1 Durchschnittliche Dauer der Prozedur.....	41
4.2.2 Häufigkeit von Komplikationen.....	41
4.2.3 Häufigkeit und Erholungstendenz der Ablationslinien	43
4.2.4 Durchschnittlicher Zeitraum in Monaten zwischen den Reablationen (VG)	49
4.3 Follow-up nach der letzten Katheterablation	49
4.3.1 Dauer des Follow-up Zeitraumes	50
4.3.2 Herzrhythmus nach den Katheterablationen.....	50
4.3.3 Subjektives Befinden nach den Katheterablationen.....	53
4.3.3.1 Subjektives Befinden bei Sinusrhythmus	54
4.3.3.2 Subjektives Befinden bei Herzrhythmusstörungen.....	55
4.3.4 Symptome seit der letzten Ablation.....	57
4.3.5 Kardioversion seit der letzten Ablation.....	57
4.3.6 Komplikationen seit der letzten Ablation	58
4.3.7 Medikamente zum Zeitpunkt des Telefoninterviews	58

5. Diskussion	60
5.1 Vergleich der Studienpopulation hinsichtlich prädiktiver Faktoren für Mehrfachablationen...	60
5.2 Daten zur Katheterablation.....	62
5.2.1 Dauer der Ablationen.....	62
5.2.2 Zeitraum zwischen den Ablationen.....	62
5.2.3 Komplikationen	62
5.3 Erholung und Veränderung der Ablationslinien.....	63
5.4 Outcome der Katheterablationen	66
5.4.1 Herzrhythmus nach den Ablationen	67
5.4.2 Subjektives Befinden nach den Ablationen	71
5.4.3 Medikamenteneinnahme nach den Ablationen	72
5.5. Klinische Relevanz	73
5.6 Limitierungen der Studie.....	74
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	77
8. Anhänge	89
8.1 Telefoninterview	89
9. Danksagungen	90
10. Lebenslauf	91

1. Abkürzungsverzeichnis

AA: Antiarrhythmika
Abb.: Abbildung
Abl.: Ablation
ACC: American College of Cardiology
ACE-Hemmer/ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ACT: Activated Clotting Time
AHA: American Heart Association
ANP: Atriales natriuretisches Peptid
ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AV-Block: Atrioventrikulärer Block
AV-Fistel: Arteriovenöse Fistel
AV-Knoten: Atrioventrikularknoten
Bzw.: Beziehungsweise
CFAE: Komplex Fraktionierte Atriale Elektrogramme/Potentiale
CS: Coronarvenensinus
EF: Ejektionsfraktion
EKG: Elektrokardiogramm
ESC: European Society of Cardiology
Etc.: Et cetera
F: French size
HRS: Heart Rhythm Society
HHK: Hypertensive Herzkrankheit
HI: Herzinsuffizienz
ICD: Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
INR: International normalized Ratio
J: Joule
KG: Kontrollgruppe
KHK: Koronare Herzkrankheit
LA: Linkes Atrium/Vorhof
LAA: Left Atrial Appendage/linkes Vorhofohr
LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene
LSPV: Linke superiore Pulmonalvene
LV-Funktion: Linksventrikuläre Funktion
LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie
NOAC: Neue Orale Antikoagulantien
Pat.: Patient
PVI: Pulmonalvenenisolation
RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RA: Rechtes Atrium/Vorhof
RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene
RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene
SD: Standardabweichung
S.u.: Siehe unten
TEE: Transösophageale Echokardiographie
TIA: Transitorisch ischämische Attacke
TGF β 1: Transforming Growth Factor β 1
V.a.: Vor allem
VG: Verumgruppe
VHF: Vorhofflimmern
Z.B.: Zum Beispiel

2. Einleitung

2.1 Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Go et al. 2001). Es handelt sich dabei um eine Herzrhythmusstörung auf supraventrikulärer Ebene, die zu einer unkoordinierten Erregung der Vorhöfe führt. Im EKG äußert sich VHF durch eine Flimmerfrequenz der Vorhöfe von 350-600/min und unregelmäßigen RR-Abständen. Statt P-Wellen sind Flimmerwellen wechselnder Größe, Gestalt und Frequenz erkennbar. Leitet der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) die Vorhofaktion unregelmäßig in die Kammern weiter, kommt es zu einer Kammerarrhythmie (Tachyarrhythmia absoluta) mit Pulsdefizit.

In den Leitlinien der AHA/ACC/HRS für VHF von 2014 wurde folgende klinische Klassifikation vorgeschlagen (January et al. 2014):

1. Paroxysmales VHF: innerhalb von 7 Tagen spontan oder nach Intervention sistierendes VHF, erneute Episoden können mit variabler Frequenz auftreten
2. Persistierendes VHF: länger als 7 Tage kontinuierlich andauerndes VHF
3. Langandauerndes VHF: länger als 12 Monate kontinuierlich andauerndes VHF
4. Permanentes/chronisches VHF: ist vom Patienten und Arzt toleriertes VHF, sodass keine Rhythmuskontrolle stattfindet.
5. Nicht-valvuläres VHF: VHF ohne Klappenerkrankungen oder Klappenrekonstruktionen

Diese Definitionen beziehen sich nur auf VHF welches länger als 30 Sekunden anhält und nicht auf reversible Ursachen, wie zum Beispiel eine Hyperthyreose, zurückzuführen ist.

Eine Sonderform ist das „stille VHF“, welches asymptomatisch verläuft. Es wird per Zufall durch ein 12-Kanal-, oder Langzeit-EKG diagnostiziert, oder es manifestiert sich durch typische VHF Komplikationen wie einen ischämischen Insult oder eine Tachykardiomyopathie. Von den oben genannten Formen kann es jede annehmen (Camm et al. 2010). Circa 20-30% der Vorhofflimmerpatienten sind laut Studien asymptomatisch (Kerr et al. 1996; Savelieva und Camm 2000; Camm et al. 2010).

VHF verläuft häufig chronisch progredient und dynamisch, sodass Patienten verschiedenen klinischen Stadien entsprechen können, beziehungsweise diese durchlaufen. In diesem Falle wird dem Patienten die Art von VHF zugeordnet, die am häufigsten bei ihm auftritt (Fuster et al. 2006; Camm et al. 2010; Munger und Wu 2014)

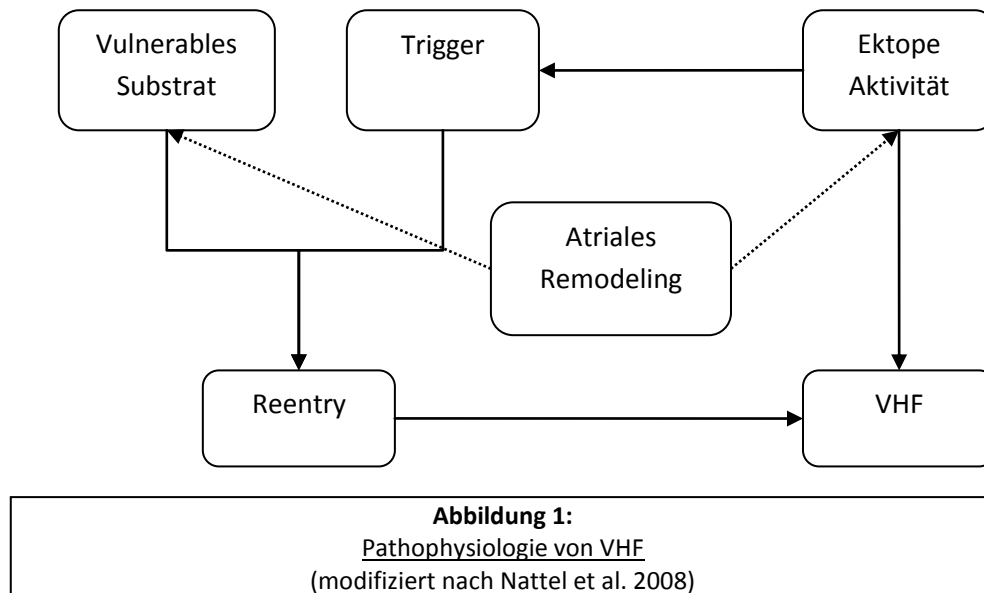
2.2 Epidemiologie

Mit einer geschätzten Prävalenz von 1,5-2% in der Allgemeinbevölkerung ist VHF die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung (Go et al. 2001; Camm et al. 2012). Das Risiko, an VHF zu erkranken, nimmt mit steigendem Alter stetig zu, sodass das Durchschnittsalter der Betroffenen zwischen 75 und 85 Jahren liegt (Feinberg und Blackshear 1995; Magnani et al. 2011). Während 40 bis 50-jährige zu weniger als 0,5% an VHF leiden, sind bei über 80-jährigen schon 5-17% betroffen (Go et al. 2001; Heeringa et al. 2006; Camm et al. 2010). In der Framingham Heart Study wurde gezeigt, dass das Lebenszeitrisiko an VHF zu erkranken ca. 25% beträgt, sobald das vierzigste Lebensjahr erreicht wurde (Lloyd-Jones et al. 2004). Dabei haben Männer im Vergleich zu Frauen ein bis zu 1,5-fach erhöhtes Risiko, VHF zu entwickeln. Zudem konnten Studien nachweisen, dass es unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF gibt. Dazu gehören unter anderem Grunderkrankungen wie Hypertension, symptomatische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, angeborene Herzfehlbildungen, Übergewicht, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Hyperthyreose und chronische Niereninsuffizienz (Benjamin et al. 1994; Nabauer et al. 2009; Camm et al. 2010). Liegt eine solche Grunderkrankung als Risikofaktor vor, spricht man von sekundärem Vorhofflimmern. Um primäres VHF, auch „lone atrial fibrillation“ genannt, handelt es sich, wenn keine kardiovaskulären oder extrakardialen Begleiterkrankungen nachgewiesen werden. Dies ist bei circa 2-11% aller Vorhofflimmerpatienten der Fall (Brand et al. 1985; Furberg et al. 1994; Frost 2007; Nabauer et al. 2009).

Die Mortalitätsrate von VHF Patienten ist etwa doppelt so hoch wie die der Allgemeinbevölkerung. Die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden, ist um das 5-fache erhöht und mindestens jeder 5. ischämische Insult ist auf VHF zurückzuführen (Wolf et al. 1991). Aufgrund des demographischen Wandels wird die Anzahl der VHF Patienten immer weiter zunehmen, sodass es gesundheitsökonomisch und in der klinischen Praxis eine immer wichtigere Rolle spielen wird (Stewart et al. 2004; Kim et al. 2011).

2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns beruht auf einem multifaktoriellen Geschehen. Das Zusammenspiel aus 1. Reentries, 2. fokalen Impulsbildungen und 3. atrialem Remodeling bildet die Grundlage für die Genese von VHF, wie in Abb. 1 illustriert und im Weiteren erläutert.



1. Die multiple-wavelet-Hypothese/Substrattheorie wurde in den fünfziger Jahren von Gordon Moe aufgestellt (Moe und Abildskov 1959). Wenn ein elektrischer Impuls bzw. eine Erregungsfront auf nicht mehr refraktäres Gewebe trifft, kann es zu einer kreisenden Erregung - einem Reentry - kommen. Dieses vulnerable Gewebe wird auch Substrat genannt. Ein Reentry kann nur entstehen, wenn die Leitungsgeschwindigkeit des Impulses langsamer ist als die Refraktärzeit, denn nur so kann er auf wieder erregbares Gewebe treffen. Als Wellenlänge wird die Distanz bezeichnet, die ein Impuls während einer Refraktärperiode zurückgelegt. Das heißt: je langsamer die Leitungsgeschwindigkeit und je kürzer die Wellenlänge, desto wahrscheinlicher bilden sich kreisende Erregungen aus (Nattel et al. 2008). Die Theorie beruht zudem auf der Annahme, dass es zu mehreren, chaotischen nebeneinander existierenden Erregungswellen in den Vorhöfen kommt. So entstehen Reentry-Erregungsfronten, die sich selbst aufrechterhalten, indem sich immer wieder neue Wellen abspalten, sodass es zu einer chaotischen Erregung der Vorhöfe kommt. Erst wenn alle Reentry-Kreise gleichzeitig auf refraktäres Gewebe treffen, können sie unterbrochen werden (Camm et al. 2010).

2. Für die Induktion einer kreisenden Erregung wird zudem ein Auslöser benötigt. Dieser sogenannte Trigger wirkt auf das Substrat. Darauf geht die Theorie der fokalen Mechanismen ein, die Haïssaguerre und Kollegen aufstellten (Haïssaguerre et al. 1998). Sie besagt, dass der auslösende Faktor für VHF von einem Trigger/ektopen Fokus ausgeht. Dabei handelt es sich um eine hochfrequente atriale Impulsbildung und atriale Extrasystolen, die besonders häufig - zu 94% - von den Pulmonalvenen ausgehen.

Myokardzellen können sich als Muskelbündel in die Pulmonalvenen fortsetzen (Nathan und Eliakim 1966; Steiner et al. 2006). Diese sogenannten „Sleeves“ weisen eine verkürzte Refraktärzeit und eine verlangsamte Leitungsgeschwindigkeit auf (Jaïs et al. 2002). Zudem wurde nachgewiesen, dass sie Schrittmacheraktivität besitzen und den Schrittmacherzellen im Sinusknoten sehr ähnlich sind (Perez-Lugones et al. 2003; He et al. 2012).

Die Anordnung dieser myokardialen Fasern ändert sich abrupt in den Ostien der Pulmonalvenen. Dadurch besteht dort eine Diskontinuität, wodurch die Leitungsfähigkeit verlangsamt wird und sich Reentry-Kreise leichter ausbilden können (Hocini et al. 2002).

Auch wenn die genauen pathophysiologischen Mechanismen vom VHF noch nicht genau verstanden sind, geht man davon aus, dass es zu einem Zusammenspiel im Sinne der Trigger- und Substrat-Theorie kommt, wie in Abb. 2 dargestellt.

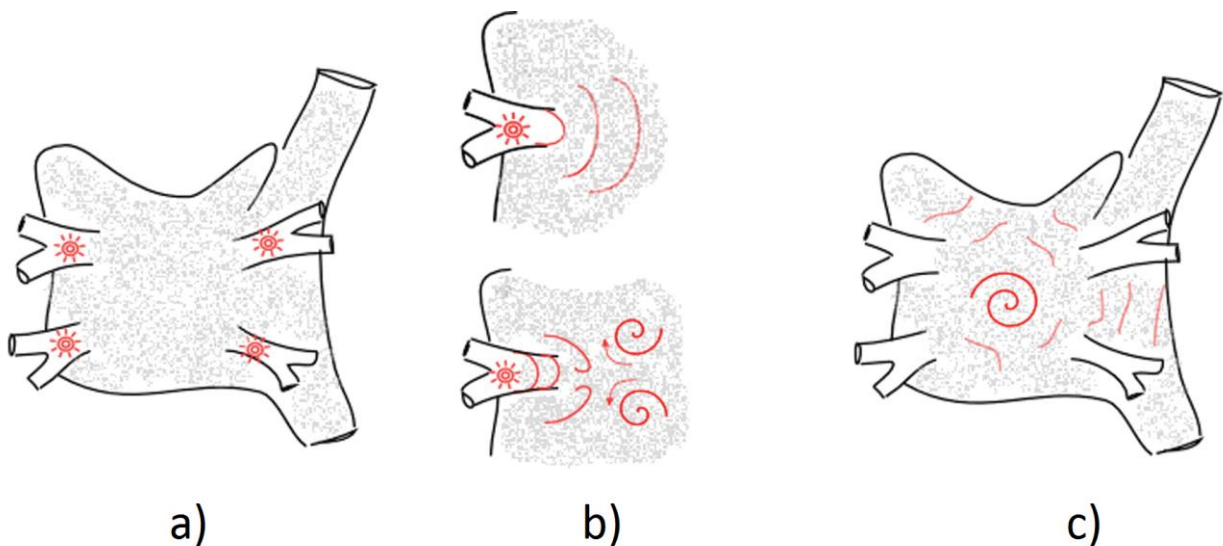


Abbildung 2:

Fokale Trigger in den Pulmonalvenen lösen Reentry-Kreisläufe im Vorhof aus.

Ansicht von posterior auf den linken Vorhof.

a) In den Pulmonalvenen sind die ektope Trigger als Auslöser für VHF als rote Punkte dargestellt.

b) Der elektrische Impuls wird in den Vorhof geleitet, wo er auf vulnerables Gewebe trifft.

c) Es bilden sich Reentry-Kreisläufe aus, die das VHF aufrechterhalten.

(modifiziert nach Calkins et al. 2007)

3. Strukturelle Herzerkrankungen, aber auch VHF selbst können Umbauvorgänge im Vorhof auslösen, welche auch atriales Remodelling genannt werden. Gekennzeichnet ist dieser Prozess sowohl durch strukturelle, als auch durch elektrophysiologische Veränderungen. Eine große Rolle spielt dabei die Dilatation des linken Vorhofes, welche sowohl als Ursache, als auch als

Auswirkung des Vorhofflimmerns angesehen werden kann. Eine Druckerhöhung im linken Vorhof begünstigt diesen Prozess und bewirkt zudem, dass die Schnittstelle zwischen dem LA (linkes Atrium) und den Pulmonalvenen der Hauptort der Triggerentstehung wird (Kalifa et al. 2003).

Eine vergrößerte linksatriale Fläche ist ein wichtiger klinischer Prädiktor, denn in einem dilatierten Vorhof können sich mehr Reentry-Kreise ausbilden, sodass es leichter zu einer Persistenz von VHF kommt (Schotten et al. 2003; Nattel et al. 2008).

Auch eine Fibrinablagerung im Gewebe hat einen Einfluss auf das atriale strukturelle Remodeling, welches sich wiederum destabilisierend auf das Substrat auswirkt. So haben zum Beispiel Angiotensin II und TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1) profibrotische Effekte. Durch die Fibrosierung wird die Leitfähigkeit des Gewebes gesenkt und dessen Inhomogenität erhöht, wodurch wiederum die Leitungsgeschwindigkeit nachlässt (Wakili et al. 2011; Schotten et al. 2011).

Inflammatorische Reaktionen, Ischämien und Veränderungen in den Connexinen beeinflussen die Vorhofarchitektur und somit das Auftreten von VHF (Nattel et al. 2008).

Auf zellulärer Ebene wird die Anzahl der Calciumkanäle der Vorhofmyozyten herunterreguliert. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von intrazellulärem Calcium. Als Konsequenz der intrazellulären Calciumüberladung verkürzen sich das Aktionspotential und die Refraktärzeit (Sun et al. 2001). Die Wellenlänge verkürzt sich, und es steigt die Wahrscheinlichkeit, dass VHF ausgelöst wird oder persistiert (Nattel et al. 2008; Camm et al. 2012).

Auf nervaler Ebene hat das autonome Nervensystem mit dem Sympathikus und Parasympathikus Einfluss auf das Entstehen von VHF (Bettoni und Zimmermann 2002). Es besteht die Annahme, dass die spontane Reizbildung in den Pulmonalvenen durch die Stimulation von ganglionären Plexus oder Nervenendigungen ausgelöst wird (Zhou et al. 2007).

Durch die genannten Prozesse ist der Vorhof vulnerabler für VHF, denn je größer der Vorhof und je kürzer die Refraktärzeit und die Wellenlänge, desto wahrscheinlicher kommt es zu multiplen Reentries, und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF steigt (Zrenner 2007; Schotten et al. 2011).

Das Zusammenspiel dieser Prozesse löst einen Circulus vitiosus aus. VHF begünstigt die Prozesse, wodurch es wiederum zu einem Aufrechterhalten von VHF kommt. So drücken es auch Wijffels et al. aus „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (Wijffels et al. 1995).

Dadurch erklärt sich die Progredienz von VHF: üblicherweise schreitet VHF von paroxysmalem über persistierendes und langanhaltendes VHF zu permanentem VHF voran (Kerr 2005; de Vos et al. 2010), (s. Abb. 3). Nur ein kleiner Prozentsatz von Patienten (2-3%), ohne VHF-triggernde Faktoren, verbleibt über Jahrzehnte im Stadium des paroxysmalen Vorhofflimmerns. Bei allen anderen kommt es zu einer Progression der Krankheit (Jahangir et al. 2007).



Abbildung 3

Die „natürliche“ Progression von VHF

Die schwarzen Abschnitte stellen das zunehmende Vorkommen von VHF dar.

(modifiziert nach Kirchhof et al. 2009)

2.4 Symptomatik und Folgen

Klinisch kann sich Vorhofflimmern unter anderem durch unregelmäßigen Herzschlag und Palpitationen äußern. Betroffene Patienten klagen oft über Dyspnoe, Schwindel und Synkopen. Durch eine vermehrte Ausschüttung von ANP (Atriales natriuretisches Peptid) kann es zu Polyurie kommen. Unregelmäßige Ventrikelaktionen mit unzureichender diastolischer Füllung und verminderter Kontraktion können ein Pulsdefizit verursachen. Als Folgen von Vorhofflimmern können Angstgefühle und Panikattacken auftreten, was nicht selten eine starke psychische Belastung für die Patienten darstellt (Nabauer et al. 2009; Camm et al. 2010; Herold et al. 2012).

Die European Heart Rhythm Association (EHRA) hat zur besseren Vergleichbarkeit der Symptomatik bei VHF den EHRA Score entworfen. Demnach entspricht:

EHRA 1: Keine Symptome

EHRA 2: Milde Symptome, keine Einschränkungen im Alltag

EHRA 3: Starke Symptome, Einschränkungen im Alltag

EHRA 4: Schwerste Symptome, der Alltag ist nicht mehr zu bewältigen

Die Auswirkungen von VHF sind vielfältig. Aufgrund der unkontrollierten Herzerregung kommt es zu hämodynamischen Veränderungen. Durch die unkoordinierte Vorhofkontraktion, die die Ventrikelfüllung unterstützt, kann die Ejektionsfraktion (EF) des Herzens sinken. Besonders Patienten mit einer bereits bestehenden Ventrikeldysfunktion sind davon betroffen, da die für sie wichtige atriale Kontraktion wegfällt. Durch die hohe Kammerfrequenz ist die Diastolendauer verkürzt. Dadurch hat das Herzen weniger Zeit, um sich zu füllen, und die EF nimmt weiter ab (Stulak et al. 2006; Camm et al. 2010).

Langanhaltende Herzfrequenzen von über 120-130 Schlägen/min können zu einer Tachykardiomyopathie und zu der bereits erwähnten Dilatation der Vorhöfe und der Ventrikel führen (Mohamed 2007).

Während einer Vorhofflimmerepisode verändert sich die Fließgeschwindigkeit des Blutes, es kommt teilweise zu einer Stase. Bei „nicht valvulärem VHF“ ist das linke Vorhofohr (LAA) zu mehr als 90% Bildungsort für Thromben. Die Stase ist eine Erklärung für das gesteigerte Risiko von thrombembolischen Ereignissen unter VHF (Clark et al. 1997; Watson et al. 2009; Camm et al. 2010).

2.5 Therapieansätze

Wenn eine kausale Ursache für das Vorhofflimmern vorliegt, sollte diese - sofern möglich - therapiert werden.

Zur symptomatischen Behandlung von VHF können zwei Therapiestrategien erwogen werden: entweder die Frequenzkontrolle, oder die Rhythmuskontrolle. Das Ziel der medikamentösen Frequenzkontrolle besteht nicht in der Beseitigung vom VHF, sondern in der Normalisierung der Kammerfrequenz. Bei der Rhythmuskontrolle soll der Sinusrhythmus wiederhergestellt und erhalten werden. Dies kann durch eine medikamentöse oder eine elektrische Kardioversion, wie auch durch eine Ablationsbehandlung erreicht werden.

Die Antiarrhythmika (AA) werden, abhängig vom Wirkmechanismus, in die Klassen I-IV klassifiziert. Klasse I sind Natriumkanalblocker und können nochmals anhand der verzögerten Erholungszeit des Natrium-Kanals in a, b und c unterteilt werden. Klasse II-AA sind β -Blocker, Klasse III-AA sind Kaliumkanalblocker und bei Klasse IV-AA handelt es sich um Calciumkanalblocker.

Bisher konnte nicht abschließend nachgewiesen werden, dass eine Strategie - Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle - der anderen klar überlegen ist. Die Erkenntnis, dass Rhythmus- und Frequenzkontrolle prognostisch gleichwertig sind, wurde in mehreren großen Studien (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF) nachgewiesen. So ergaben sich hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität, Morbidität, Insultrate und Lebensqualität keine Unterschiede (Hohnloser et al. 2000; AFFIRM Investigators 2002; Van Gelder et al. 2002; Carlsson et al. 2003; Hagens et al. 2004; AFFIRM Investigators 2004).

Die genannten Therapieoptionen beinhalten zudem fast immer ein antithrombotisches Management und eine „Upstream-Therapie“ (siehe unten (s.u.)).

Als potentiell kurative Verfahren gelten chirurgische Therapieansätze und die Katheterablation, die eine dauerhafte Rhythmuskontrolle zum Ziel haben.

2.5.1 Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle wird vor allem älteren Patienten mit gering ausgeprägter Symptomatik (EHRA 1) empfohlen (Camm et al. 2010).

Die Herzfrequenz während des VHF ist abhängig von den Leitungseigenschaften und der Refraktärzeit des AV-Knotens, sowie der Aktivität des autonomen Nervensystems. An diesen Stellen greifen die Medikamente an, die zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden. Es handelt sich dabei überwiegend um 3 Präparateklassen: β -Blocker, Digitalispräparate und nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem).

β -Blocker wirken am Herzen negativ bathomotrop, chronotrop, dromotrop und inotrop. Sie wirken besonders gut bei einem hohen Sympathikotonus, das heißt je höher die Herzfrequenz, desto stärker die β -Blockade.

Die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin steigern die Kontraktionskraft des Herzens und senken gleichzeitig die Herzfrequenz. Sie werden oft mit β -Blockern kombiniert und überwiegend bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Digitalispräparate haben nur eine geringe therapeutische Breite, weisen Nebenwirkungen vor allem (v.a.) im Gastrointestinaltrakt auf und interagieren mit vielen anderen Arzneimitteln, weshalb eine regelmäßige Kontrolle des Serumspiegels durchgeführt werden sollte.

Für herzgesunde Patienten sind die Klasse IV-AA, also Calciumkanalantagonisten Verapamil oder Diltiazem, ein effektives Medikament, um die AV-Überleitung zu verlangsamen. Sie sind bei supraventrikulären Tachykardien indiziert. Eine Kontraindikation besteht bei instabiler Angina pectoris, manifester Herzinsuffizienz, AV-Block und nach einem Herzinfarkt. Eine Kombination von β -Blockern und Verapamil ist, wegen der Gefahr eines höhergradigen AV-Blocks, untersagt.

In der AFFIRM Studie wurde festgestellt, dass nach einem 5 Jahres Nachbeobachtungszeitraum 34,6% der Patienten unter Frequenzkontrolle einen Sinusrhythmus hatten. Von den Rezidivpatienten hatten 80% eine adäquate Frequenzkontrolle, trotz VHF (AFFIRM Investigators 2002).

Eine nicht medikamentöse Frequenzkontrolle besteht in der Ablation des AV-Knotens und der anschließenden Implantation eines Herzschrittmachers. Dabei wird durch Radiofrequenzenergie der AV-Knoten durchtrennt und ein vollständiger AV-Block ausgelöst, sodass ein Herzschrittmacher notwendig wird. Indikationen für diese irreversible Maßnahme stellen ein Versagen der medikamentösen Therapie und unzureichende Erfolge katheterbasierter oder chirurgischer Ablationen dar (Camm et al. 2010; Herold et al. 2012).

2.5.2 Rhythmuskontrolle

Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Kardioversion) stehen verschiedene Antiarrhythmika oder die EKG-getriggerte elektrische Kardioversion zur Verfügung.

Für eine elektrische Kardioversion muss zunächst sichergestellt werden, dass keine kardialen/intraatrialen Thromben existieren. Ist dies mit Hilfe von ausreichender Antikoagulation oder einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) gesichert, kann durch anterior-posterior angelegte Elektroden die geplante Kardioversionsenergie (abhängig von Kardioverter/-Defibrillator und Stromart - monophasisch bzw. biphasisch) abgegeben werden. Durch die synchronisierte Energieabgabe werden alle Zellen gleichzeitig depolarisiert und anschließend refraktär. Auf diese Weise können kreisende Bewegungen unterbrochen werden.

Damit es anschließend nicht zu einem VHF-Rezidiv kommt, werden häufig Antiarrhythmika eingesetzt. Um eine adäquate Auswahl der AA für eine medikamentöse Kardioversion, bzw. zum Erhalt des Sinusrhythmus zu treffen, müssen Patienten mit und ohne kardiale Grunderkrankungen unterschieden werden.

Flecainid oder Propafenon gehören zu der Klasse Ic-AA. Sie werden bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung eingesetzt. Laut einer Metaanalyse sind 57% der Patienten unter Flecainidtherapie rezidivfrei, unter Propafenontherapie sind es 47,8% (Lafuente-Lafuente et al. 2012a). Bei Herzinsuffizienz-, post-Infarkt-, oder KHK-Patienten sind die Klasse Ic-AA aufgrund ihrer Nebenwirkungen kontraindiziert. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen negative Inotropie, verlängerte QRS-Zeit und proarrhythmische Effekte, vor allem durch Flecainid, welche sich negativ auf die Prognose herzkranker Patienten auswirken (Echt et al. 1991).

β-Blocker gehören der Klasse II-AA an und besitzen nur einen geringen antiarrhythmischen Effekt. Sie können bei adrenergem VHF oder nach einer ersten VHF-Episode verordnet werden (Camm et al. 2010).

Zur Klasse III-AA zählen Sotalol, Amiodaron und Dronedaron, die durch eine Hemmung des Kaliumausstroms die Repolarisation hemmen. Sie haben weniger proarrhythmogene Effekte, als die Klasse I-AA.

Sotalol wird weniger bei Herzgesunden, sondern meist bei KHK-Patienten eingesetzt. Unter dieser Therapie können als Nebenwirkungen unter anderem eine QT-Zeit Verlängerung, Torsade de Pointes-Tachykardien oder Bradykardien auftreten. Deshalb ist eine Überprüfung der QT-Zeit und anormaler T-U Wellen obligatorisch (Käab et al. 2003; Kirchhof et al. 2009). Eine Vergleichsstudie von Sotalol und Amiodaron eruierte, dass bei 24,2% der VHF Patienten eine Kardioversion unter Sotalol Therapie stattfand und dass es nach durchschnittlich 74 Tagen zu einem Wiederauftreten von VHF kam. Bei Amiodaron Gabe trat eine Kardioversion in 27,1% der Fälle ein und ein VHF-

Rezidiv war nach durchschnittlich 487 Tagen zu verzeichnen (Singh et al. 2005). Auch in anderen Studien wurde belegt, dass Amiodaron das potenteste AA ist (Piccini et al. 2009b; Lafuente-Lafuente et al. 2012b). Eine Studie von Roy und Kollegen stellte fest, dass nach durchschnittlich 16 Monaten Follow-up Zeit 35% der Patienten unter Amiodaron Therapie ein VHF-Rezidiv hatten. Unter Propafenon und Sotalol Therapie erlebten 63% der Studienteilnehmer eine weitere VHF Episode (Roy et al. 2000). Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Amiodaron zählen Hyper-, oder Hypothyreose, Torsade de Pointes-Tachykardien, QT-Verlängerung oder Ablagerungen in der Kornea oder der Lunge. Amiodaron wird vor allem bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung oder Herzinsuffizienz eingesetzt. Zudem dient es als Reservemedikament bei Herzgesunden, wenn die Therapie mit anderen AA fehlschlägt.

In der DYNOSOS Studie wurde Dronedaron mit Amiodaron verglichen. Unter Dronedaron Therapie kam es in 63.5% der Fälle zu einem VHF-Rezidiv. Im Vergleich dazu hatten die Patienten unter Amiodaronmedikation in 42% ein Rezidiv. Somit zeigte sich Dronedaron zwar weniger effektiv als Amiodaron hatte aber auch weniger schwerwiegende Nebenwirkungen (Piccini et al. 2009b; Le Heuzey et al. 2010). In weiteren Studien wurde allerdings belegt, dass Dronedaron doch erhebliche Nebenwirkungen aufweist (zum Beispiel (z.B.) Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Bradykardie et cetera (etc.)) und vor allem bei Patienten mit schweren kardialen Vorerkrankungen gemieden werden sollte (Køber et al. 2008; Teme und Goldberger 2013).

Ein relativ neues AA ist Vernakalant, welches in einer Studie in 51,7% eine schnelle und effektive Kardioversion herbeiführte, in der Placebogruppe fand in 4% eine spontane Kardioversion statt. Die meisten Nebenwirkungen von Vernakalant waren Dysgeusie und Niesen (Roy et al. 2008).

Laut der AFFIRM Studie sind nach einem 5-jährigem Follow-up 62,6% der Patienten mit Rhythmuskontrolle im Sinusrhythmus (AFFIRM Investigators 2002).

Bei zum Teil mäßiger Effektivität der AA und einer großen Spannweite von Nebenwirkungen sollte vor der Verschreibung immer eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden (Camm et al. 2010; Lafuente-Lafuente et al. 2012a; Herold et al. 2012).

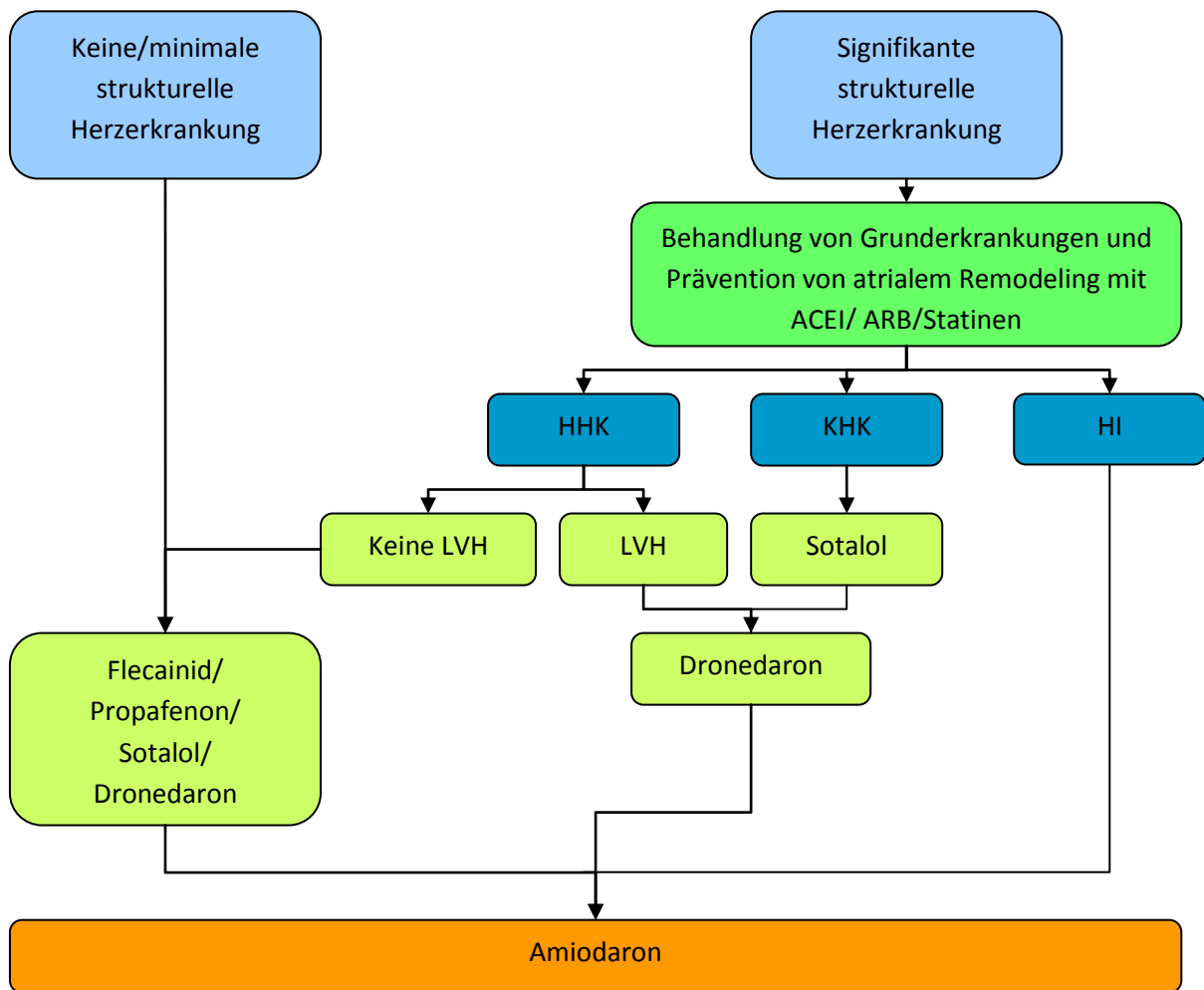


Abbildung 4:
Zusammenfassung der antiarrhythmischen Therapie zur Rhythmuskontrolle
 ACEI: Angiotensin-converting-Enzym-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker
 HHK: Hypertensive Herzkrankheit; KHK: Koronare Herzkrankheit
 HI: Herzinsuffizienz; LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie
 (modifiziert nach Camm et al. 2012)

2.5.3 Antithrombotisches Management

Zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen bei VHF Patienten wird, in Abhängigkeit ihrer individuellen Risikofaktoren, eine orale Antikoagulation empfohlen. Lediglich Patienten unter 65 Jahren ohne spezifische Risiken für thrombembolische Ereignisse können ohne orale Antikoagulation behandelt werden, alle anderen sollten antikoaguliert werden (Camm et al. 2012). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist nicht abhängig von der Häufigkeit und Durchgängigkeit des VHF, sondern von den individuellen Risikofaktoren des Patienten (Friberg et al. 2010). Eine Aussage über das individuelle Risiko kann mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores getroffen werden. Dieser wurde von der „Euro Heart Survey“ für VHF entwickelt und beinhaltet folgende Risikofaktoren:

C: Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)

H: Hypertension (Hypertonie)

A₂: Age (Alter) > 75 Jahre

D: Diabetes mellitus

S₂: Stroke (Schlaganfall)/TIA

V: Vascular disease (Gefäßerkrankung)

A: Age (Alter) 65-75 Jahre

Sc: Sex category (Geschlecht) weiblich

Jedem Risikofaktor wird dabei ein Punkt zugeordnet. Alter über 75 Jahre und ein vorausgegangener Schlaganfall werden jeweils mit 2 Punkten gewertet (Lip et al. 2010). Wenn man die Punkte zusammenrechnet, ergibt sich für den Patienten folgende therapeutische Konsequenz (Camm et al. 2012):

0 Punkte => niedriges Risiko => keine Embolieprophylaxe oder ASS (75- 325 mg/Tag)

1 Punkt => mittleres Risiko => Vitamin-K-Antagonist oder „Neue orale Antikoagulantien“(NOAC)

2 Punkte=> hohes Risiko => Vitamin-K-Antagonist oder „Neue orale Antikoagulantien“(NOAC)

Die Vitamin-K-Antagonisten Warfarin oder Phenprocoumon (Marcumar) haben einen Ziel INR-Wert von 2,0-3,0. Wird dieser Wert unterschritten (INR<2) besteht kein ausreichender Schutz vor thrombembolischen Ereignissen, wird er überschritten (INR>3) besteht eine erhöhte Blutungsgefahr. Laut den Leitlinien des AHA/ACC/HRS von 2014 können als Alternative „Neue orale Antikoagulantien“ (NOAC) eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um direkte Thrombininhibitoren wie Dabigatran oder Faktor Xa Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban (January et al. 2014). Ausnahmen bestehen bei eingeschränkter Nierenfunktion und dem Vorhandensein von mechanischen Herzklappen. Bei diesen Patienten sollten Vitamin-K-Antagonisten verwendet werden (Bauersachs 2012; Eikelboom et al. 2013; January et al. 2014).

Es besteht zudem die Möglichkeit, während einer Herzoperation das linke Vorhofohr zu verschließen oder zu exzidieren. So wird der Entstehungsort der meisten Thromben mechanisch verschlossen oder entfernt. Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob nach dieser Maßnahme tatsächlich auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann, da nachgewiesen wurde, dass es trotz einer Okklusion zum vermehrten Auftreten von Thromben im Vorhofohr kam (Kanderian et al. 2008). Des Weiteren ist die Operation aufgrund der Nähe zur Arteria circumflexa und der anatomischen Varianz nicht ungefährlich (Heist et al. 2006; Su et al. 2008).

Dem Risiko eines thrombembolischen Ereignisses muss die Gefahr einer Blutung, vor allem einer intrakraniellen Blutung, gegenübergestellt werden. Zur Risikostratifizierung einer Hämorrhagie

wird der HAS-BLED Score von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen (Camm et al. 2010; Lip et al. 2011; Skanes et al. 2012) und beinhaltet folgende Risikofaktoren:

H: Hypertension (Hypertonie, systolisch >160 mmHg)

A: Abnormal liver or kidney function (anormale Leber- oder Nierenfunktion) jeweils 1 Punkt

S: Stroke (Schlaganfall)

B: Bleeding history or predisposition (Blutungen in der Anamnese oder Prädisposition)

L: Labile INR (instabiler INR)

E: Elderly (ältere Menschen > 65 Jahre, Gebrechlichkeit etc.)

D: Drugs or alcohol (Drogen oder Alkohol) jeweils 1 Punkt

Insgesamt können maximal 9 Punkte erreicht werden. Ab einem HAS-BLED Score von ≥ 3 besteht ein hohes Blutungsrisiko. Allerdings ist der Score nicht dazu gedacht, Patienten von der Antikoagulation auszuschließen. Es geht vielmehr darum, sich eventueller Risikofaktoren bewusst zu werden, diese zu modifizieren, die Patienten entsprechend zu beraten und ein engmaschiges Monitoring durchzuführen.

Allen Patienten mit Risikofaktoren für wiederkehrendes VHF oder für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen ohne gravierende Risikofaktoren für Blutungen wird eine lebenslange Antikoagulation empfohlen (January et al. 2014).

2.5.4 „Upstream“ Therapie

Unter „Upstream“-Therapie versteht man die Basisbehandlung von Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Entzündungen, welche die Entstehung von VHF begünstigen können (primäre Prävention). Besteht VHF bereits, so richtet sich die Therapie vor allem gegen eine Progression des VHF (sekundäre Prävention). Medikamentös werden dabei vor allem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Aldosteron-Antagonisten und Statine eingesetzt (Camm et al. 2012).

Das Enzym Angiotensin-II ist unter anderem (u.a.) mitverantwortlich für Umbauvorgänge am Herzen wie z.B. Fibrosierung, Hypertrophie und Veränderung von Ionenkanälen. Ziel der ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist es, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu hemmen und so das atriale Remodeling zu vermindern oder zum Stillstand zu bringen (Wakili et al. 2011).

Es wird vermutet, dass auch Aldosteron-Antagonisten, Statine und eventuell auch Omega-3-Fettsäuren über verschiedene Wirkmechanismen das strukturelle Remodeling eindämmen und

VHF Rezidive nach Kardioversion reduzieren (Yang et al. 2008; Savelieva et al. 2010; Savelieva et al. 2011).

2.5.5 Chirurgische Therapie

1991 beschrieb Jimmi Cox ein Verfahren, welches er „Maze“-Prozedur nannte. Dabei werden in das Vorhofendokard Inzisionslinien gezogen, die zu Vernarbungen führen. Die Linien werden so gesetzt, dass eine Art „Labyrinth“ von Narben entsteht, sodass diese eine Barriere für kreisende Erregungen darstellen - die Impulse treffen gewissermaßen auf eine Wand (Cox et al. 1991; Sundt et al. 1997). Es folgte eine Weiterentwicklung zur Cox-MAZE IV-Prozedur die auf der Annahme beruht, dass viele kleine Reentries benötigt werden, damit VHF aufrechterhalten wird. Um diese Reentries zu kontrollieren, werden multiple biatriale Läsionen gesetzt, die eine direkte Weiterleitung des Impulses vom Sinusatrialen-Knoten zum AV-Knoten garantieren sollen. Zudem werden eine Isolation der Pulmonalvenen und ein Verschluss/Exzision des linken Vorhofes durchgeführt (Cox et al. 1996; Damiano und Bailey 2007; Hiari 2011). Die Erfolgsquote dieses Verfahrens 6 Monate postoperativ variiert zwischen 93% bei paroxysmalem VHF und 50% bei langanhaltendem VHF (Edgerton et al. 2009; Damiano et al. 2011).

Empfohlen wird dieses Verfahren überwiegend für Patienten, die sich auch aus anderen Gründen einer Herzoperation unterziehen müssen, da es sich um einen komplexen Eingriff mit relativ hoher Mortalität und Komplikationsrate handelt (Boersma et al. 2012; January et al. 2014).

2.5.6 Katheterablation

Swartz und Kollegen führten 1994 zum ersten Mal eine katheterbasierte Ablation nach dem Vorbild der Maze Prozedur durch (Swartz und Pellerseis 1994). Heute gilt die Katheterablation als Goldstandard der interventionellen Therapien von VHF. Dabei werden über transvenöse Zugänge Katheter in den linken Vorhof eingebracht. Mit Hilfe dieser Ablationskatheter werden transmurale Läsionen gesetzt, sodass Trigger eliminiert werden und/oder arrhythmogene Substrate modifiziert werden. Die am häufigsten verwendete Energieform für die Ablation ist Radiofrequenzenergie. Die Ablationskatheterspitze überträgt diese Energie auf das Gewebe, sodass sich dieses auf 50-60°C erhitzt und denaturiert. Alternative Energieformen sind Cryoenergie, Laser oder Ultraschall (Calkins et al. 2007).

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) basiert auf der Idee der fokalen Trigger, die ihren Ursprungsort meist in den Pulmonalvenen haben (Haïssaguerre et al. 1998). Durch die Energieabgabe soll eine

elektrische Entkopplung der Pulmonalvenen vom Vorhof erreicht werden. Dabei kommen die segmentale oder die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation zum Einsatz.

Bei der segmentalen PVI werden 3-D Mapping Katheter in das Ostium der Pulmonalvene eingebracht, um dort lokale Trigger zu detektieren. Leitende Muskelfasern, sogenannte „Breakthroughs“, werden in jeder Pulmonalvene segmental oder punktförmig ablatiert, bis eine elektrische Isolation erreicht ist (Haïssaguerre et al. 2000). Bei dieser Methode besteht allerdings die Gefahr einer Stenose des Ostiums oder der Pulmonalvene und einer Erholung der elektrischen Isolation (Tamborero et al. 2005), sodass heute meist die zirkumferentielle PVI bevorzugt wird (Camm et al. 2010). Dieser rein anatomische Ansatz wurde von Pappone und Kollegen eingeführt (Pappone et al. 1999). Die ipsilateralen Pulmonalvenen werden einzeln oder zusammen kontinuierlich zirkulär umrundet. Eine komplette elektrische Isolation wird dabei nicht als Endpunkt angesehen, sollte aber angestrebt werden (Pappone et al. 2000; Calkins et al. 2007; Camm et al. 2010). Zur Bildgebung während der Ablation werden Fluoroskopie, 3-D elektroanatomisches Mapping oder intrakardiale Echokardiographie herangezogen und auch kombiniert.

Patienten mit paroxysmalem VHF ohne strukturelle Herzerkrankungen profitieren zum großen Teil von dieser Prozedur (in >80% befriedigende klinische Ergebnisse), während das Outcome für Patienten mit persistentem VHF wesentlich schlechter ist (Oral et al. 2002; Wright et al. 2008). Um dieses zu verbessern, können zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation im linken Atrium weitere Ablationslinien gezogen werden. Mit den linearen Läsionen sollen arrhythmogene Substrate modifiziert werden und durch die Bildung von Kompartimenten Reentry-Kreise unterbrochen werden. Abb. 5 zeigt die wichtigsten Ablationslinien.

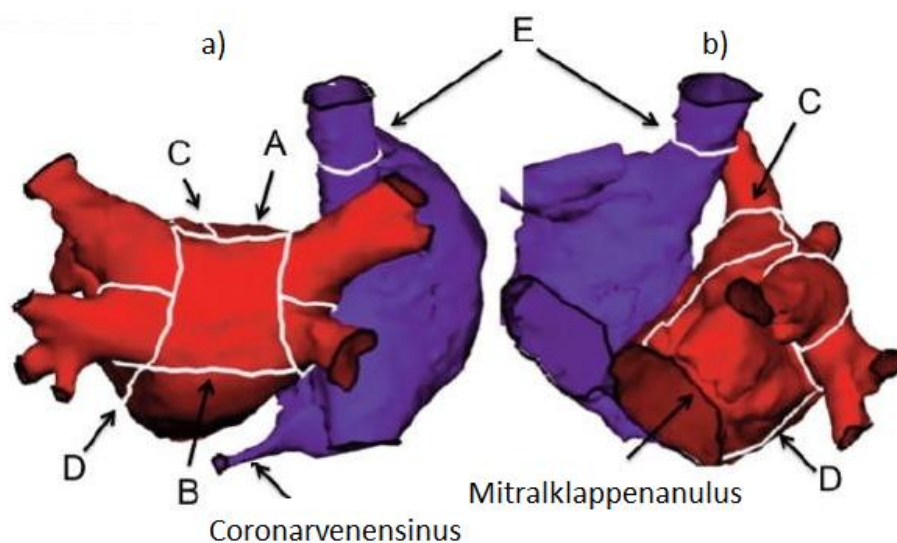


Abbildung 5:

Ablationslinien der linearen Ablation bei VHF

- a) Ansicht von posterior auf die Vorhöfe
- b) Ansicht von lateral auf die Vorhöfe
- rot: linker Vorhof, lila: rechter Vorhof
- A: Linkatriale Dachlinie/ roof-line
- B: Linkatriale posteriore Linie/ LA posterior wall-line
- C: Linkatriale anteriore Linie/ LA anterior wall-line
- D: Mitralklappen Linie, verbindet linke inferiore Pulmonalvene und Mitralklappenannulus/ MIG-Linie
- E: Isolation von Vena cava superior und inferior
(modifiziert nach Darge et al. 2009)

Bei bis zu 1/3 der VHF Patienten können Trigger identifiziert werden, die nicht in den Pulmonalvenen lokalisiert sind. Diese befinden sich überwiegend in der Hinterwand des LA, der Vena cava superior, der Crista terminalis, der Fossa ovalis, dem Coronarvenensinus, entlang der Marshall-Ligamente und um den Mitralklappenannulus (Shah et al. 2003; Chen und Tai 2005; Calkins et al. 2007).

Daneben können noch sogenannte komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE) im rechten oder linken Vorhof vorkommen. Sie stellen ein potentielles Substrat für VHF dar und werden daher gezielt gemappt und anschließend ablatiert (Calkins et al. 2007).

Ganglionäre Plexus des autonomen Nervensystems sind im epikardialen Fett nahe den Pulmonalvenenöffnungen lokalisiert. Es gibt Hinweise darauf, dass eine zusätzliche Denervation der Pulmonalvenen das Outcome der PVI verbessern könnte (Pappone et al. 2004).

Eine Ablationslinie am cavotrikuspidalen Isthmus im rechten Vorhof sollte bei Patienten mit Vorhofflattern in der Anamnese oder induzierbarem Vorhofflattern gezogen werden (Wazni et al. 2003; Camm et al. 2010).

Die ESC Leitlinien von 2014 gehen darauf ein, inwieweit eine Pulmonalvenenisolation für bestimmte Patientengruppen indiziert ist. Empfehlungsklasse I bedeutet, dass die Prozedur empfohlen wird, da sie nützlich, brauchbar und effektiv ist. Empfehlungsklasse II sagt aus, dass widersprüchliche Daten, oder unterschiedliche Meinungen bezüglich der Effektivität und Nützlichkeit der Prozedur vorliegen. Während für die Klasse II a eine Empfehlung ausgesprochen werden kann, sollte man Klasse II b lediglich in Betracht ziehen, da der Nutzen nicht gut nachgewiesen ist. Die Klasse III wird nicht empfohlen.

Klasse I:

Für herzgesunde symptomatische Patienten mit paroxysmalem VHF, die trotz antiarrhythmischer Therapie VHF Rezidive bekommen besteht eine Indikation (Jaïs et al. 2008; Calkins et al. 2009; Piccini et al. 2009a; Wilber et al. 2010).

Klasse IIa:

Für einige symptomatische Patienten mit persistierendem VHF, bei denen die antiarrhythmische Therapie erfolglos war, kann eine Intervention in Betracht gezogen werden (Stabile et al. 2006; Oral et al. 2006; Mont et al. 2014).

Für symptomatische Patienten mit paroxysmalem VHF kann eine first-line Ablationstherapie, nach Abwägung des Risikoprofils, als Alternative zu Antiarrhythmika empfohlen werden (Wazni et al. 2005; Morillo et al. 2014).

Klasse IIb:

Eine Katheterablation kann bei symptomatischem, langanhaltendem VHF in Betracht gezogen werden, wenn eine medikamentöse Therapie fehlschlägt (Haïssaguerre et al. 2005; Calkins et al. 2009).

Klasse III:

Eine Ablationsbehandlung sollte nicht bei Patienten durchgeführt werden, die eine Kontraindikation gegen eine postinterventionelle Antikoagulation haben. Eine PVI sollte nicht durchgeführt werden, wenn das einzige Ziel das Absetzen der Antikoagulation ist.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass eine ablative Intervention zur Rhythmuskontrolle umso erfolgreicher ist, je weniger der Krankheitsprozess fortgeschritten ist (Kirchhof et al. 2009).

Bei der Vorhofflimmerablation handelt es sich um eine der komplexesten elektrophysiologischen Interventionen. Dementsprechend können selten schwerwiegende Komplikationen auftreten. Dazu zählen: Erfordernis weiterer Eingriffe, verlängerter Krankenhausaufenthalt, permanenter Schaden und Tod (Calkins et al. 2007).

In einer Umfrage von Cappato et al. in 777 Zentren, die insgesamt 8745 Patienten behandelten, wurden die Methoden, die Effektivität und die Sicherheit der Katheterablation erfragt. Bei 6,0% der Patienten kam es zu einer schweren Komplikation (Cappato et al. 2005). Davon kamen am häufigsten eine chronische Pulmonalvenenstenose vor mit 1,3%, gefolgt von einer Perikardtamponade mit 1,22%, 0,66% hatten eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und 0,28% erlitten einen Schlaganfall. 4 Patienten, d.h. 0,05% verstarben während der Prozedur. Weitere Komplikationen die auftreten können sind Arteriovenöse (AV)-Fisteln, Nervus phrenicus Verletzung, Bildung eines Aneurysmas, Hautschäden durch die Durchleuchtung, Mitralklappenverletzungen, akutes Koronarsyndrom oder eine Luftembolie.

Von den nicht schweren Komplikationen trat iatrogen induziertes atypisches Vorhofflattern mit einer Inzidenz von 3,9% am häufigsten auf (Cappato et al. 2005).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie, die erstmalig systematisch prospektiv Informationen zur aktuellen klinischen Praxis sammelte und so „reale“ Epidemiologie für die Katheterablation von VHF analysierte. Europaweit bezog sie 1391 Prozeduren mit ein. Insgesamt kam es in 7,7% zu Komplikationen. Davon sind 3,3% auf kardiovaskuläre, 1,3% auf periphere vaskuläre, 0,65% auf neurologische, 0,56% auf pulmonale und 0,07% auf gastrointestinale Ursachen zurückzuführen. Eine Allergie oder Sepsis trat in 0,43% auf und andere Komplikationen in 2,2% (Arbelo et al. 2012). Eine Studie von Hoyt zeigte eine geringere Komplikationsrate. Bei 1190 durchgeführten Prozeduren kam es in 4,7% zu einer Majorkomplikation. Die Häufigsten waren mit 1,5% vaskulärer Genese, gefolgt von Perikardtamponaden und zerebrovaskulären Ereignissen in jeweils 1,1% (Hoyt et al. 2011).

In einer weltweiten Umfrage von Capatto et al. wurden 20825 Prozeduren, die an 16309 Patienten durchgeführt wurden, analysiert. Bei 4,5% der Patienten trat eine Majorkomplikation auf (Cappato et al. 2010).

In vielen Studien wurde untersucht, ob eine antiarrhythmische medikamentöse oder eine katheterablativ Therapie erfolgreicher ist. Die Ergebnisse fielen eindeutig zugunsten der Ablation aus. Eine Metaanalyse von insgesamt 97 Studien, alle VHF-Typen einschließend, stellte fest, dass nach Radiofrequenzablation ein Behandlungserfolg in 77% eintrat. Während der antiarrhythmischen Therapie trat ein Behandlungserfolg in 52% der Fälle ein (Calkins et al. 2009).

Die Erfolgsrate einer Katheterablation bei paroxysmalem VHF variiert je nach Quelle stark und liegt zwischen 38-78%. In den meisten Studien lag die Effektivität einer einmaligen Ablation bei 60% oder mehr. Bei persistierendem VHF wurde eine erfolgreiche Katheterablation in 22-45% der Fällen dokumentiert (Calkins et al. 2007). In der bereits erwähnten Studie von Arbelo et al. wurde nach 1 Jahr Follow-up Zeit in 88,1% ein Sinusrhythmus, unabhängig vom vorher vorliegenden VHF-Typ, festgestellt. 7,6% der Patienten hatten VHF, 1,2% typisches und 1,4% atypisches Vorhofflattern. Bei 1,7% lag ein Schrittmacherrhythmus vor. Während des gesamten Follow-up Zeitraumes waren 73,7% rezidivfrei und galten somit als erfolgreich behandelt. 10 Patienten, d.h. 0,07% verstarben während der 12 Monate Beobachtungszeit (Arbelo et al. 2012).

In der Studie von Calkins et al. wurde nach erstmaliger Ablation bei 20-40% der Patienten wegen VHF-Rezidiven oder atrialen Tachykardien eine Reablation durchgeführt (Calkins et al. 2007). Eine erneute Leitungsfähigkeit von Pulmonalvenen, die vorher elektrisch isoliert worden waren, war der Hauptgrund für das Wiederauftreten von VHF nach Ablation (Callans et al. 2004; Ouyang et al. 2005). Eine nochmalige Prozedur kann eine Isolation der Pulmonalvenen wiederherstellen. Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 trat der Erfolg nach mehreren Ablationen unter Einnahme

von antiarrhythmischen Medikamenten in durchschnittlich 77% und ohne die Einnahme in 71% der Fälle ein (Calkins et al. 2009).

Bei einer Reablation von paroxysmalem VHF liegt die Erfolgsrate bei 54-80%. Bei persistentem VHF tritt der Erfolg von einer wiederholten PVI bei 37-88% ein (Calkins et al. 2007).

Leiden die Patienten unter lang anhaltendem persistierendem VHF verschlechtert sich die Prognose nochmals. Nach einer 5-Jahres Follow-up Zeit wurden 202 Patienten untersucht. 20,3% waren nach einmaliger Ablation im Sinusrhythmus. Nach multiplen Prozeduren waren es 45%. Es konnte die Aussage belegt werden, dass das Outcome umso besser ist, je weniger die Krankheit fortgeschritten ist. Denn Patienten, die eine kürzere VHF Anamnese als 2 Jahre aufwiesen, hatten ein signifikant besseres Outcome als diejenigen, die schon länger als 2 Jahre unter den Herzrhythmusstörungen litten (Tilz et al. 2012).

In der Studie von Winkle und Kollegen wurde das Langzeit-Outcome von 843 Patienten untersucht, die sich insgesamt 1122 Ablationen unterzogen. Unabhängig von der Anzahl der Prozeduren hatten die Patienten zu 0-1,5% VHF-Rezidive pro Jahr. Es wurde festgestellt, dass wiederholte Ablationen erfolgreicher waren als einfach durchgeführte Prozeduren. Als negative Prädiktoren für das Outcome wurden KHK und das weibliche Geschlecht genannt, da sich die Frauen weniger Prozeduren unterzogen hatten (Winkle et al. 2011).

Eine andere Studie untersuchte die Effektivität von wiederholten Prozeduren. Es wurden 74 Patienten einbezogen, die mindestens 2 PVI ohne lineare Läsionen erhielten. Eine wiederholte PVI führte in 86% zu einer Kontrolle vom VHF (Heilung oder 90% Reduktion der VHF-Episoden) nach einer Follow-up Zeit von durchschnittlich 9,1 Monaten. Eine Dilatation des LA, persistierendes VHF und Mitralklappeninsuffizienz hatten in dieser Studie keine negative prädiktive Auswirkung auf das Outcome (Callans et al. 2004).

Fiala und Kollegen befassten sich ebenfalls mit den Resultaten einer Reablation. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass nach einem Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 22 Monaten 89% der mehrfach abladierten Patienten VHF-frei waren, von denen 71% keine AA einnahmen und 18% eine AA Klasse I- oder III-Medikation hatten (Fiala et al. 2007).

Bhargava et al. führten eine Multicenterstudie mit insgesamt 1404 Patienten durch. Nach einmaliger Behandlung waren 77,6% der Patienten mit paroxysmalem VHF und 67,2% mit nicht-paroxysmalem VHF arrhythmiefrei. Nach Mehrfachablationen waren 92,4% der Patienten mit paroxysmalem VHF und 84,0% mit nicht-paroxysmalem VHF im Sinusrhythmus (Bhargava et al. 2009).

Eine Metaanalyse von 2013 mit 6167 Patienten, die jeweils durchschnittlich 1,51 Ablationen erhielten, ergab eine Erfolgsquote von 53,1% nach Einfachablationen und von 79,8% nach Mehrfachablationen (Ganesan et al. 2013).

Es zeigt sich, dass die Studien die es zu Mehrfachablationen gibt, keine übereinstimmenden, aber doch ähnliche Ergebnisse bezüglich der Effektivität einer wiederholten PVI liefern. Die Aussagen über prädiktive Faktoren für Mehrfachablationen werden hingegen kontrovers diskutiert.

Die Arbeiten beziehen sich häufig nur auf 2 konsekutive Ablationen. Es gibt kaum Arbeiten, die das Outcome von ≥ 3 Ablationen betrachten und mehr als 50 Patienten einbeziehen. Die wichtigsten Studien zu Mehrfachablationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zudem wird oft nur ein bestimmtes Patientenkollektiv ausgewählt und untersucht. In der klinischen Praxis hingegen herrscht ein heterogenes Patientenprofil mit verschiedenen Vorerkrankungen, höherem Alter, unterschiedlichen VHF- Typen etc. vor.

In dieser Dissertation wird deshalb darauf eingegangen, welche Prädiktoren es für Mehrfachablationen gibt und wie das Outcome einer unselektierten Kohorte von 80 Patienten ist, die 3 oder mehr Vorhofflimmerablationen erhielt.

Studie von	Callans et al. 2004	Bhargava et al. 2009	Winkle et al. 2011	Tilz et al. 2012	Ganesan et al. 2013
Art der Studie	Prospektive Singlecenter-Studie	Prospektive Multicenter-Studie	Prospektive Singlecenter-Studie	Singlecenter-Studie	Metaanalyse
Anzahl der Patienten (Pat.)	74	1404	258	126	6167
Anzahl der Ablationen (Abl.)	2 Abl.: 69 Pat. 3 Abl.: 6 Pat.	1 Abl.: 1404 Pat. 2 Abl.: 247 Pat. 3 Abl.: 34 Pat. 4 Abl.: 6 Pat.	2 Abl.: 237 Pat. 3 Abl.: 21 Pat.	1 Abl.: 202 Pat. 2 Abl.: 126 Pat. 3 Abl.: 42 Pat. 4 Abl.: 7 Pat. 5 Abl.: 2 Pat.	1,51 Abl./Pat.
Durchschn. Alter	55,9 Jahre	55,8 Jahre	60,6 Jahre	61 Jahre	51-65 Jahre
Art von VHF	Paroxysmal, persistierend	Paroxysmal, persistierend, langandauernd	Paroxysmal, persistierend, langandauernd	Langanhaltendes persistierendes VHF	Paroxysmal, nicht-paroxysmal
Endpunkt	- Voller Erfolg: Arrhythmie-freiheit ohne die Einnahme von AA - Partieller Erfolg: Arrhythmie-freiheit unter Einnahme von AA oder 90%ige Reduktion der VHF- Episoden	Arrhythmie-freiheit	Arrhythmie-freiheit	Arrhythmie-freiheit	Arrhythmie-freiheit
Durchschn. Follow-up	9,1 Monate	57 Monate	19,2 Monate	50 Monate	≥24 Monate
Erfolg der Ablationen	Voller Erfolg: 59% Partieller Erfolg: 27%	Einfachabl.: -Paroxysmal: 77,6% -Nicht-paroxysmal: 67,2% Mehrfachabl.: -Paroxysmal: 92,4% -Nicht-paroxysmal: 84%	Paroxysmal: 81,1% Persistierend: 58,5% Langandauernd: 59,1%	Nach 1. Abl.: 20,3% Nach 2. Abl.: 27,8% Nach 3. Abl.: 21,4% Nach 4 Abl.: 36,4% Nach 5. Abl.: 100% Insgesamt nach Mehrfachabl.: 45%	Einfachabl.: 53,1% Mehrfachabl.: 79,8%

Tabelle 1: Übersicht über Studien zu Mehrfachablationen

2.6 Aufgabenstellung und Ziel der Studie

Die Pulmonalvenenisolation ist eine etablierte Methode der Rhythmuskontrolle und in den Leitlinien zur Behandlung von VHF aufgenommen. Die Erfolgsaussichten einer einfachen Ablation wurden in vielen Studien untersucht, wohingegen die Datenlage für Mehrfachablationen, vor allem von mehr als 2 Prozeduren, die mehr als 50 Patienten erhielten, übersichtlich ist (s. Tabelle 1).

In dieser Studie soll das „reale Outcome“ von Mehrfachablationen betrachtet werden. Alle Patienten, die mindestens 3 Ablationen erhielten, wurden mit einbezogen. Diese Arbeit liefert somit auch zusätzliche Aussagen über das Outcome von Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF, organischen Herzerkrankungen, oder Herzinsuffizienz, die in der klinischen Praxis oft vorkommen und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mehrfache Ablationen benötigen.

Um Faktoren zu identifizieren, die für Mehrfachablationen prädestinieren, wurde der Verumgruppe eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden ebenfalls nicht selektiert und erhielten jeweils eine Ablation.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe als prädiktive Faktoren für das Outcome?
2. Nimmt die Komplikationsrate mit Anzahl der Ablationen zu?
3. Verändern sich die Ablationslinien mit Zunahme der Ablationen in der Verumgruppe und werden die Interventionen komplexer?
4. Wie ist das Outcome von Mehrfachablationen im Vergleich zu Einfachablationen bezüglich des Herzrhythmus, des subjektiven Befindens und der Medikamenteneinnahme?

Ziel:

Es sollen Faktoren wie Vorerkrankungen, Typ des VHF etc. für ein voraussichtliches Ansprechen oder Nichtansprechen auf eine interventionelle Therapie herausgearbeitet werden. Daneben sollen der Nutzen und die Erfolgsquote einer Mehrfachablation evaluiert werden. Es soll evaluiert werden, ob es sinnvoll ist, 3 oder mehr Ablationen anzustreben.

Ziel ist es, zukünftig Patienten schon vor der Ablation hinsichtlich Erfolgsaussicht, Komplikationen und Therapieoptionen besser individuell beraten zu können.

3. Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Die vorliegende Dissertation ist eine retrospektive Fall-Kontrollstudie. Es wurden insgesamt 160 Patienten untersucht, die konsekutiv in den Jahren 2000 bis 2012 in der „Elektrophysiologie Bremen“ im Krankenhaus „Links der Weser“ bei Vorhofflimmern abladiert wurden.

Aus dem Patientenkollektiv der „Elektrophysiologie Bremen“ wurden alle Patienten ausgewählt, die jeweils mindestens 3 Pulmonalvenenisolationen +/- lineare Ablationen erhielten und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien (s.u.) erfüllten. Diese 80 Patienten wurden in die Verumgruppe (VG) eingeschlossen. Ergänzend wurde eine Kontrollgruppe mit 80 Patienten ausgewählt, die jeweils einmalig abladiert wurden, und ebenfalls die unten genannten Kriterien erfüllten. Die Auswahl der repräsentativen Stichprobe erfolgte durch eine computergenerierte Zufallsliste aus dem Patientenkollektiv der „Elektrophysiologie Bremen“ von allen Patienten, die im unten genannten Zeitraum bei Vorhofflimmern einmalig abladiert wurden. Die Stichprobe wurde mit Hilfe der „Zufallszahl-Funktion“ des Programmes „Excel“ gewonnen.

Die Auswahl aller 160 Patienten war auf den Ablationszeitraum von November 2000 bis Februar 2012 eingegrenzt.

Einschlusskriterien:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Einverständnis des Patienten
- Durchführung der Vorhofflimmerablationen ausschließlich in der „Elektrophysiologie Bremen“.
- Andere elektrophysiologische Eingriffe, die keiner PVI entsprachen, wie Ablation des cavotricuspidalen Isthmus oder Modulation des AV- Knotens, durften auch an anderen Zentren durchgeführt worden sein. Ob ein Patient eine anderweitige Ablationsbehandlung bekam, ist angegeben.
- Paroxysmales, persistierendes, langandauerndes, oder chronisches/permanentes VHF
- 1: Verumgruppe: Zustand nach ≥ 3 Vorhofflimmerablationen
- 2: Kontrollgruppe: Zustand nach 1 Vorhofflimmerablation

Ausschlusskriterien:

- In anderen Zentren durchgeführte Vorhofflimmerablationen
- 1: Verumgruppe: Weniger als 3 Vorhofflimmerablationen
- 2: Kontrollgruppe: Mehr als 1 Vorhofflimmerablation

Die Patienten wurden über den geplanten Einschluss in die Studie informiert und mussten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie abgeben. Alle personenbezogenen Daten wurden durch IDs anonymisiert. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck gemeldet und am 09.08.2012 wurde ein positives Votum erzielt (12-118).

Von Oktober 2011 bis Juni 2012 wurden die für die Studie relevanten Daten aus dem Archiv der „Elektrophysiologie Bremen“ zusammengetragen und dokumentiert. Die Daten zwischen den Mehrfachablationen der Verumgruppe wurden der Patientendokumentation der „Elektrophysiologie Bremen“ entnommen. In der Kontrollgruppe fand dies nach der Ablation statt.

Im Zeitraum von Juni bis August 2012 wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und es wurde ein Telefoninterview durchgeführt.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in zwei Schritten. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert in einer „Exceltabelle“ dokumentiert.

1. Erhebung der Patientendaten:

Die patientenbezogenen Daten aus dem Archiv der „Elektrophysiologie Bremen“ wurden anonymisiert verarbeitet. Es wurden folgende Daten der Verum- und Kontrollgruppe jeweils dokumentiert:

Patientencharakteristika: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Vorerkrankungen kardial und extrakardial, LV-Funktion (Linksventrikuläre Funktion), LA-Durchmesser, CHA₂DS₂VASc-Score, Art des VHF, durchschnittliche Dauer der VHF-Anamnese (in Monaten), durchschnittliche Dauer der VHF-Episoden (Tage, Stunden, Minuten), durchschnittliche Frequenz des VHF (pro Monat), Anzahl der erhaltenen PVIs.

Medikamente: AA, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und andere nicht-AA-Medikamente vor, zwischen und nach den PVIs.

Ablationstherapie: Durchgeführte Ablationslinien und Erfolg ihrer elektrischen Isolation, Komplikationen und Art der Komplikationen, Prozedurdauer, Fluoroskopiedauer und Strahlendosis, Frührezidive (Herzrhythmusstörungen während des stationären Aufenthaltes), Durchführung einer Kardioversion (während des stationären Aufenthaltes).

Nachbeobachtung: Zwischen den Ablationen der Verumgruppe und nach der Ablationsbehandlung der Kontrollgruppe wurden jeweils Follow-up Daten von Medikation, Herzrhythmus und subjektivem Befinden erhoben.

2. Durchführung des Telefoninterviews: Die Patienten wurden nach vorheriger Aufklärung telefonisch kontaktiert und hinsichtlich Klinikaufenthalten, Herzrhythmus, ambulanter Nachsorge, Beschwerdesymptomatik, Spätkomplikationen sowie aktueller Medikation interviewt (Fragebogen siehe Anhang). Bei unklarer Datenlage wurden die weiterbetreuenden Kardiologen oder Hausärzte kontaktiert und die durchgeführten EKG-Untersuchungen berücksichtigt.

3.3 Patientenvorbereitung auf die Ablationsbehandlung

Vor der Indikationsstellung zur Katheterablation wurde eine ausführliche Krankengeschichte über die Vorhofflimmeranamnese, Vorerkrankungen, vorherige therapeutische Eingriffe, Medikamente und kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst.

Bestand die Indikation für eine Ablation, wurde ein Termin mit den Patienten vereinbart. Einen Tag vor der Intervention wurden die Patienten stationär aufgenommen.

Es fand eine ausführliche Aufklärung über potentielle Komplikationen und die Erfolgsaussichten einer Ablation statt. Metformin und Phenprocoumon wurden vor der Ablation pausiert. Die Patienten wurden am Tag der Intervention nüchtern gelassen. Bis April 2011 wurde die Thromboseprophylaxe durch eine gewichtsadaptierte Gabe von Enoxaparin subcutan ersetzt. Ab diesem Zeitpunkt wurde Phenprocoumon nicht mehr abgesetzt, da sich gezeigt hatte, dass unter kontinuierlicher Phenprocoumongabe, im Vergleich zu einem Ab- und wieder Ansetzen des Medikamentes, das periprozedurale Komplikationsrisiko sank (Santangeli et al. 2011). Ab einem INR von >3 wurde Phenprocoumon abgesetzt und der Termin verschoben, bis der therapeutische Bereich von 2-3 erreicht wurde. War der INR zu einem Zeitpunkt während der letzten 4 Wochen vor der Ablation kleiner als 2, wurde eine TEE durchgeführt und die Antikoagulation mit Enoxaparin subcutan weitergeführt.

3.4. Durchführung der Katheterablation

Die Patienten wurden im „Krankenhaus links der Weser“ in Bremen stationär aufgenommen. Die Katheterablation wurde in der Kardiologiepraxis „Elektrophysiologie Bremen“, die sich im selben Haus befindet, durchgeführt.

3.4.1 Verwendete Materialien

Es wurden insgesamt 6 Schleusen von der Firma St. Jude Medical verwendet:

Kurze Schleusen:

1 x Fast-Cath Hemostasis Introducer, 6 F (French size)

2 x Fast-Cath Hemostasis Introducer, 8 F

1 x Fast-Cath Hemostasis Introducer Cath-Lock™ Locking Hub, 8 F

Lange Schleusen:

2 x Transseptalschleuse Fast- Cath SL 1 Curve, 8,5 F

Über diese Schleusen wurden folgende Katheter eingeführt:

1 x Katheter "Bard-CS EP-XT", 6 F, 8/10 p, 110 cm (von der Firma Bard Electrophysiology)

1 x Angiokatheter "N.I.H.", 6 F, 2.0 mm (von der Firma Biosense Webster)

1 x "LASSO 2515 Variable Circular Mapping Catheter", 10 p Spacing, 8 mm mit variablem Durchmesser (von der Firma Biosens Webster)

1 x Ablationskatheter „Webster Cooled“, 7 F, 3,5 mm (von der Firma Biosense Webster) mit den Kurvengrößen B, D und F

Nadel für die transseptale Punktion:

1 x Transseptalnadel BRK (kleine Kurve) oder BRK1 (große Kurve) (von der Firma St. Jude Medical)

Dreidimensionales Navigationssystem:

NavX® (von der Firma St. Jude Medical) oder CARTO®- System (von der Firma Biosense Webster)

3.4.2 Sedierung und Antikoagulation

Die Untersuchungen wurden in intravenöser Propofolnarkose unter O₂-Maskeninsufflation durchgeführt. Den Patienten wurde ein Heparinbolus von 1000 Einheiten pro 10 kg Körpergewicht verabreicht. Während der Prozedur wurde die ACT (Activated clotting time) regelmäßig gemessen und durch eventuelle weitere Heparinabgaben reguliert, wenn sie nicht im Zielbereich von circa 300 Sekunden lag.

3.4.3 Legen der Schleusen und Einführen der Katheter

Die transfemorale Zugänge wurden unter Lokalanästhesie in die Leisten eingebracht und anschließend regelmäßig mit Heparin gespült.

Für die linke Leiste wurden parallel die zwei kurzen Schleusen 6 F und 8 F benutzt, von denen eine für Notfälle stets unbestückt blieb.

In die rechte Leiste wurden vorübergehend zwei kurze 8 F Schleusen eingeführt, die anschließend durch zwei lange SL1 Schleusen ersetzt wurden.

Nach Punktion der Leistenvenen wurde zunächst der „Bard-CS“-Katheter eingebracht und im Sinus coronarius platziert.

Anschließend wurde die 2-fach antegrade, transeptale Punktion mit Hilfe einer SL1- Schleuse und der BRK(1) Nadel durchgeführt. Zur Angiographie, zum Mapping und zur Ablation wurde in folgender Reihenfolge der „N.I.H.“-Angiokatheter, der „Lasso“-Mappingkatheter und schließlich der Ablationskatheter in den linken Vorhof vorgeschoben.

3.4.4 Angiographie

Nach der transeptalen Punktion wurde eine selektive Angiographie der Pulmonalvenen in unterschiedlichen Projektionen gemacht, um die Anatomie zu beurteilen und eine etwaige Stenose nachzuweisen. Diese wurde mit Hilfe des „N.I.H.“-Angiokatheters durchgeführt.

3.4.5 Elektrophysiologische Befunde und elektroanatomisches Mapping

Der „Lasso“-Mappingkatheter wurde sequenziell in die Pulmonalvenen eingeführt, um Pulmonalvenensignale zu orten. Durch die 10 Elektrodenpaare am Kopf des Lassokatheters konnte die elektrische Aktivität der einzelnen Pulmonalvenen konsekutiv in 10 bipolaren Elektrogrammen dargestellt werden.

Anschließend wurde mit dem Lassokatheter ein Mapping des linken Vorhofes durchgeführt, um die anatomischen Gegebenheiten darzustellen. Dazu sondierte der Katheter die Pulmonalvenen und „tastete“ anschließend die Wände des Vorhofes ab, sodass eine elektroanatomische 3D-Rekonstruktion des linken Antrum unter Verwendung des NavX- oder CARTO-Systems, stattfand. Ab diesem Zeitpunkt konnten die Katheter sowohl mit Hilfe des 3D-Navigationssystems als auch mit der Fluoroskopie dargestellt und gesteuert werden.

3.4.6 Durchgeführte Therapie

Die durchgeführte Therapie bestand aus einer Isolation der Pulmonalvenen mittels linearer Läsionen im linken Atrium. Mit Hilfe von gekühlten Radiofrequenzstrom-Applikationen des Ablationskatheters erfolgte eine zirkuläre Läsion um die links- und die rechtsseitigen Pulmonalvenen.

Bei nicht-paroxysmalem VHF, sowie entsprechenden elektrophysiologischen Befunden wurden ergänzend weitere lineare Läsionen im linken Vorhof gezogen: über das Dach des LA beide oberen Pulmonalvenen verbindend (roof-line/ Dachlinie), sowie lateral am Mitralisthmus zwischen der

LIPV und dem Mitralanulus (MIG-Linie). Je nach elektrophysiologischem Befund wurden zudem optional Ablationslinien zwischen dem Mitralanulus und der RSPV (Mitralanulus-RSPV Linie), an der Hinterwand (LA-posteriore Linie) oder an der Vorderwand (LA-anteriore Linie) gezogen. Zudem konnten fakultativ epikardiale Applikationen, bzw. die elektrische Isolation vom Coronarvenensinus aus, erfolgen.

Bestand nach der durchgeführten Therapie weiterhin eine Arrhythmie, wurde diese mittels externer Kardioversion (biphasisch 150 J) terminiert.

Der Endpunkt der Ablation, die elektrische Diskonnektion der Pulmonalvenen, wurde mit dem „Lasso“-Mappingkatheter überprüft. Ziel war es, in den 10 Ableitungen der jeweiligen Vene keine elektrischen Signale mehr nachweisen zu können. Die linearen Läsionen wurden mit Hilfe von Stimulationsmanövern überprüft. Zur Überprüfung der Dachlinie wurde mit einem Lassokatheter im linken Vorhofohr stimuliert und mit einem Mappingkatheter im Bereich der Hinterwand detektiert, ob das Signal über das Vorhofdach weitergeleitet wurde (Hocini et al. 2005). Die Isolation der MIG-Linie wurde validiert, indem das Vorhofohr kontinuierlich stimuliert wurde, während die Vorhofaktivierung im Coronarvenensinus gemessen wurde. Zudem wurde im Coronarvenensinus stimuliert und überprüft, wie lange die Reizweiterleitungszeit bis zum linken Vorhofohr betrug (Jaïs et al. 2004). Beim „differential Pacing“ wurde mit Hilfe eines Katheters in der Nähe der linearen Läsion die Weiterleitungszeit der elektrischen Signale gemessen. Anhand dieser Zeit konnte unterschieden werden, ob die Ablationslinie tatsächlich blockiert war oder weiterhin für elektrische Signale durchlässig war (Shah et al. 2000). Nach der Prozedur wurde 30 Minuten gewartet, um mögliche elektrische Erholungen zu detektieren.

Anschließend wurden die Pulmonalvenen erneut selektiv angiographiert, um ablationsbedingte Stenosen auszuschließen.

Bei einer Nachstimulation wurde überprüft, ob eine physiologische AV-Knoten-Leitung in anterograde und retrograde Richtung vorlag. Daraufhin wurde mittels aggressiver Burst-Stimulation bis 300/min überprüft, ob Arrhythmien weiterhin auslösbar waren. Waren atriale Tachykardien induzierbar, wurde mittels biatrialem Mapping die früheste atriale Aktivierung lokalisiert und ablatiert.

War während der Nachstimulation oder im Vorfeld typisches Vorhofflattern detektierbar, wurden nach der LA-Ablation die transeptalen Schleusen zurückgezogen, und es erfolgte eine RA-Ablation bis zum bidirektionalen Block des cavotrikuspidalen Isthmus.

3.5 Nachsorge

Postinterventionell erfolgte am nächsten Tag ein EKG, eine Beurteilung der Leistenverhältnisse und eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses. Es wurde eine Empfehlung zur weiteren antiarrhythmischen Medikation ausgesprochen. Üblicherweise sollten die Antiarrhythmika 4 bis 5 Wochen nach der Ablation abgesetzt werden, wenn die Patienten rhythmusstabil waren. Eine Phenprocoumontherapie wurde für mindestens 3 Monate angesetzt.

Nach einem komplikationslosen Verlauf wurden die Patienten am 2. Tag nach der Ablation nach abschließender Visite entlassen. Es wurde den Patienten geraten, sich nach 3, 6 und 12 Monaten ihrem Kardiologen vorzustellen und sich bei wieder auftretenden Beschwerden in der „Elektrophysiologie Bremen“ oder bei ihrem behandelnden Arzt zu melden.

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass es nach der Ablation zu Vorhofflimmerrezidiven kommen könne, diese aber während der sogenannten „Einheilungsphase“ (etwa 3 Monate) wenig aussagewert hinsichtlich der Prognose des Ablationserfolges hätten.

3.5.1 Reablation

Trat nach einem Zeitraum von 3 Monaten weiterhin unkontrollierbares VHF auf, oder bestand ein hochsymptomatisches VHF (EHRA 3-4) während der 3 Monate, so stellte sich die Frage nach einer wiederholten Ablation.

Die Durchführung der Reablation entsprach weitestgehend der bereits beschriebenen Erstablation. Während der elektrophysiologischen Untersuchung wurden die Pulmonalvenen mit dem „Lasso“-Mappingkatheter auf wieder vorhandene Pulmonalvenensignale untersucht. Wenn hierbei die elektrische Leitung nachgewiesen wurde, wurden die entsprechenden PV mit dem Ablationskatheter erneut abladiert.

Bei Reablationen wurde die Ablationsprozedur zudem gegebenenfalls - je nach elektrophysiologischem Befund - um folgende Strukturen erweitert: die Hinterwand (LA-posterior wall), die Vorderwand (LA-anterior wall), eine epikardiale Applikation oder elektrische Isolation vom Cororarvenensinus (CS) und eine lineare Läsion von der RSPV zum Mitralklappenannulus.

3.6 Statistik

Die Daten wurden manuell eingegeben und anschließend mit dem Programm „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Version 21) SPSS ausgewertet. Die Verum- und Kontrollgruppe wurden hinsichtlich des Signifikanzniveaus miteinander verglichen.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch und zum Teil graphisch anhand von Balkendiagrammen dargestellt. In den Graphiken wird die Verumgruppe durch blaue und die Kontrollgruppe durch grüne Balken repräsentiert. Für nominale Messwerte wurden die Anzahl und der entsprechende Prozentsatz innerhalb der Gruppe berechnet. Hier wurde der p-Wert, bei unverbundenen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test und bei verbundenen Variablen mit dem McNemar-Test, ausgerechnet. Lag die erwartete Häufigkeit unter 5, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Bei ordinalen Merkmalen wurde der Median sowie Minimum und Maximum dokumentiert. Das Signifikanzniveau wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes ermittelt. Für kontinuierliche Messwerte wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Der p-Wert wurde mit dem T-Test ausgerechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $<0,05$ festgelegt, sodass ab einem p-Wert $<0,05$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Es wurde absichtlich nicht bei allen Ergebnissen der p-Wert angegeben, da mit Anzahl der Tests die Wahrscheinlichkeit steigt, eine Falschaussage zu tätigen. Um dieses „Problem des multiplen Testens“ einzudämmen, wurde, in Absprache mit der statistischen Beratung, ausschließlich bei den wichtigsten Ergebnissen der p-Wert berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 160 Patienten, von denen jeweils 80 der Verum- und 80 der Kontrollgruppe angehörten. Tabelle 2 gibt Auskunft über die Geschlechterverteilung, das durchschnittliche Alter und den durchschnittlichen BMI. Hinsichtlich dieser Werte bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

<u>Patientenkollektiv</u>	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p- Wert
Geschlechterverteilung	(n=80)	(n=80)	
Anzahl weiblich (%)	20(25,0%)	30(37,0%)	0,088
Anzahl männlich (%)	60(75,0%)	50(62,5%)	
Durchschnittliches Alter (in Jahren) \pm SD	(n=80) 56,4 \pm 10,2	(n=80) 58,9 \pm 9,9	0,112
Minimum/Maximum	31/77	37/75	
Durchschnittlicher BMI (in kg/m ²) \pm SD	(n=76) 29,1 \pm 4,9	(n=74) 27,8 \pm 4,7	0,111
Minimum/Maximum	20,2/43,8	17,6/39,6	

Tabelle 2

SD= Standardabweichung

4.1.1 Vorerkrankungen

Vor der Katheterablation wurden klinische Diagnosen jedes Patienten erhoben. Dabei wurde festgestellt, dass 64 (80,0%) der Patienten in der Verumgruppe und 40 (50,0%) in der Kontrollgruppe unter einer kardialen Grunderkrankung litten (s. Tabelle 3). Die kardialen Erkrankungen wurden nochmals unterteilt in erworben und angeboren. Pro Patient waren mehrere Diagnosen möglich. Tabelle 3 zeigt eine ausführliche Aufstellung der kardialen Diagnosen. Unter den erworbenen kardialen Vorerkrankungen führte die koronare Herzkrankheit mit 22 (27,5%) Patienten in der Verumgruppe und mit 15 (18,8%) in der Kontrollgruppe. Darauf folgten eine valvuläre Kardiomyopathie, eine ischämische Kardiomyopathie, eine hypertensive Herzkrankheit, die dilatative Kardiomyopathie und die hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie. Zu den angeborenen kardialen Diagnosen zählten z.B. ein persistierendes Foramen ovale, eine Ebstein Anomalie oder ein offener Ductus arteriosus botalli.

Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kardialen Diagnosen insgesamt. Vor allem die valvuläre Kardiomyopathie lag in der Verumgruppe mit 20,0% häufiger als in der Kontrollgruppe mit 6,3% vor.

<u>Kardiale Diagnosen</u>	Verumgruppe (n=80)	Kontrollgruppe (n=80)	p- Wert
Kardiale Diagnosen insgesamt ¹	64 (80,0%)	40 (50,0%)	0,00007
- erworben			
Koronare Herzkrankheit	22 (27,5%)	15 (18,8%)	
Valvuläre Kardiomyopathie	16 (20,0%)	5 (6,3%)	
Ischämische Kardiomyopathie	8 (10,0%)	4 (5,0%)	
Hypertensive Herzkrankheit	12 (15,0%)	8 (10,0%)	
Dilatative Kardiomyopathie	5 (6,3%)	3 (3,8%)	
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie	4 (5,0%)	1 (1,3%)	
Kardiomyopathie anderer Herkunft	2 (2,5%)	0 (0,0%)	
- angeboren	5 (6,3%)	4 (5,0%)	

Tabelle 3

¹ Mehrfachdiagnosen möglich

In Tabelle 4 sind die extrakardialen Diagnosen und der CHA₂DS₂-VASc-Score detailliert dargestellt. Die häufigste extrakardiale Diagnose war Übergewicht, gefolgt von arterieller Hypertension und weiteren nicht kardialen Erkrankungen. Abgesehen von der arteriellen Hypertonie und Hyperlipoproteinämie herrschten in der Verumgruppe die übrigen nicht kardialen Diagnosen häufiger vor, als in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen erreichten im CHA₂DS₂-VASc-Score einen Median von 2.

<u>Extrakardiale Diagnosen</u>	Verumgruppe (n=80)	Kontrollgruppe (n=80)
Arterielle Hypertension (> 140/90 mmHg)	41 (51,3%)	44 (55,0%)
Diabetes mellitus	15 (18,8%)	8 (10,0%)
Hyperlipoproteinämie (HLP)	18 (22,5%)	22 (27,5%)
Übergewicht (BMI >25 kg/m ²)	57 (74,0%)	49 (64,5%)
Schlaganfall	6 (7,5%)	4 (5,0%)
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
Andere ekstrakardiale Erkrankungen	42 (52,2%)	37 (46,3%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score Median	2	2
Perzentile (P) _{25/50/75}	P ₂₅ :1/P ₅₀ :2/P ₇₅ :4	P ₂₅ :1/P ₅₀ :2/P ₇₅ :3
Min/Max	0/8	0/7

Tabelle 4

4.1.2 Frühere elektrophysiologische Eingriffe

Ein Teil der Patienten hatte sich schon vor der Katheterablation in der „Elektrophysiologie Bremen“ elektrophysiologischen Eingriffen unterzogen. Dazu zählten Schrittmacher- und ICD-Implantationen, Ablationen des cavotrikuspidalen Isthmus, Modulationen am AV-Knoten und andere Ablationen, die weder eine PVI, noch eine der bereits genannten Ablationen waren. Die detaillierten Angaben lassen sich der Tabelle 5 entnehmen.

<u>Frühere elektrophysiologische Eingriffe</u>	Verumgruppe (n=80)	Kontrollgruppe (n=80)
Schrittmacher implantiert	4 (5%)	3 (7%)
Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)	3 (3,8%)	0 (0,0)
Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus	13 (16,3%)	6 (7,5%)
Modulation am AV- Knoten	2 (2,5%)	0 (0,0%)
Andere Ablation ≠ PVI	1 (1,3%)	0 (0,0%)

Tabelle 5

4.1.3 Transthorakale Echokardiographiebefunde

Aus den transthorakalen Echokardiographiebefunden wurden die Ejektionsfraktion (EF) als Indikator für die LV-Funktion und der LA-Diameter ausgewertet. N gibt die Anzahl der verfügbaren Befunde pro Gruppe an.

Bei 69/80 (86,3%) Patienten in der Verumgruppe und 50/70 (62,5%) der Kontrollgruppepatienten gab es Aussagen über die EF. In beiden Gruppen hatten die meisten Patienten eine gute EF mit > 55%. Weitere Details lassen sich der Tabelle 6 entnehmen. Damit bestand hinsichtlich der Ejektionsfraktion kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

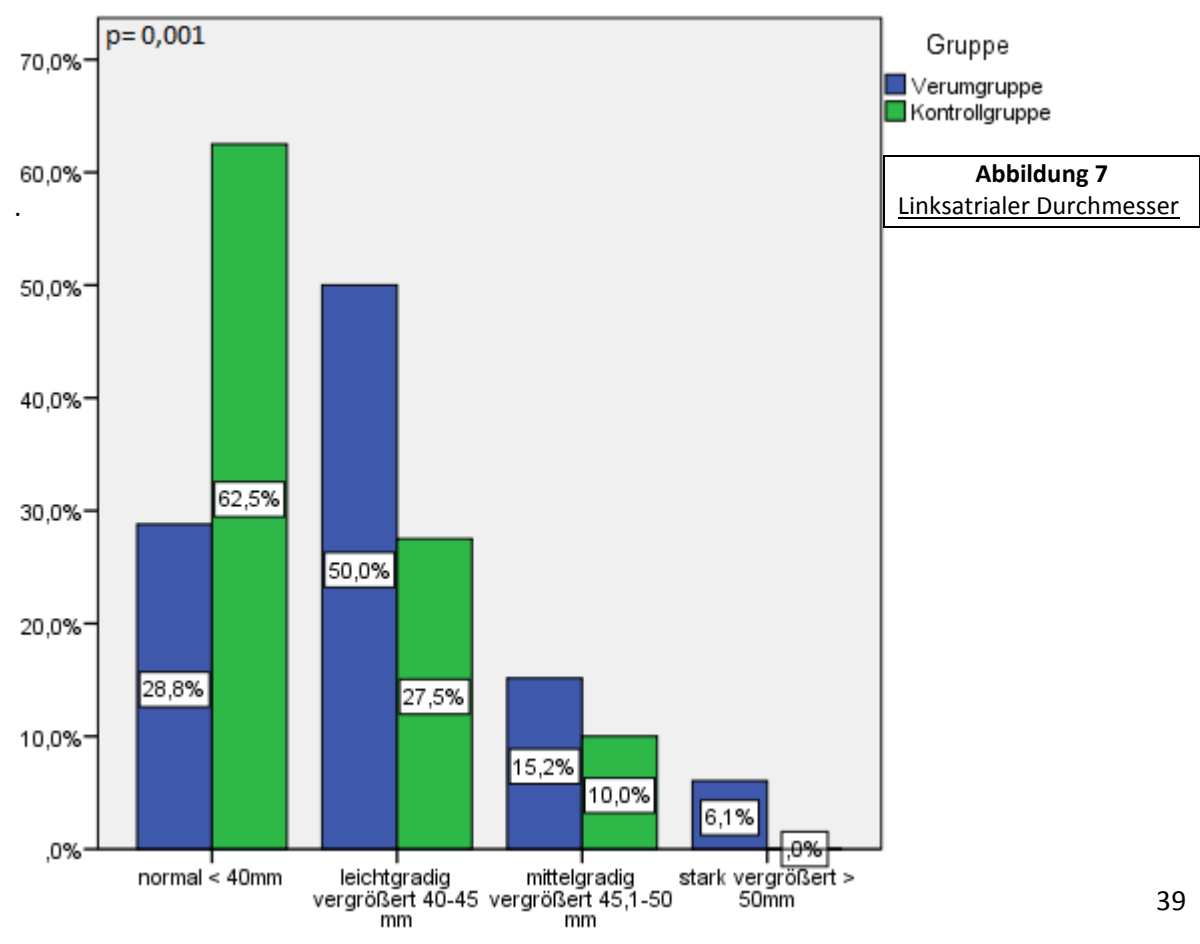
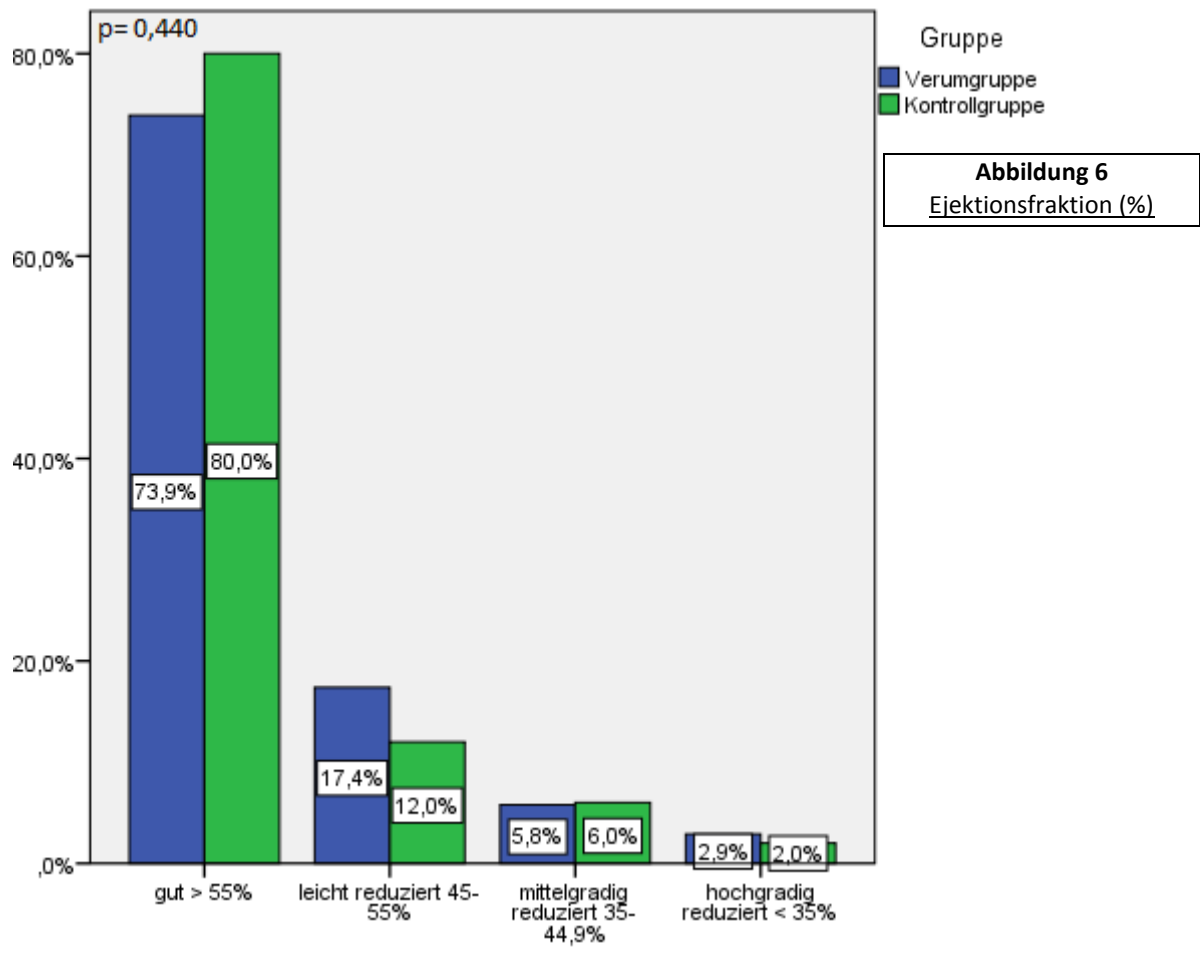
Aussagen über den linksatrialen Durchmesser (LA-Diameter) fanden sich bei 66/80 (82,5%) Patienten der Verumgruppe. In der Kontrollgruppe gab es zum LA-Durchmesser bei 40/80 Patienten (50,0%) Aussagen. Es zeigte sich, dass Patienten der Verumgruppe häufiger einen vergrößerten Vorhof hatten, während die meisten Patienten in der Kontrollgruppe einen normal großen LA-Durchmesser aufwiesen. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Eine graphische Darstellung der TTE- Befunde liefern Abbildung 6 und 7.

<u>Transthorakale Echokardiographiebefunde</u>	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p- Werte ²
Ejektionsfraktion (%)	(n= 69/80; 86,3%) ¹	(n= 50/80; 62,5%) ¹	0,440
gut > 55%:	51 (73,9%)	40 (80,0%)	
leicht reduziert 45- 54,9%:	12 (17,4%)	6 (12,0%)	
mittelgradig reduziert 35-44,9%:	4 (5,8%)	3 (6,0%)	
hochgradig reduziert < 35%:	2 (2,9%)	1 (2%)	
LA-Diameter (mm)	(n= 66/80; 82,5%) ¹	(n= 40/80; 50,0%) ¹	0,001
normal < 40mm	19 (28,8%)	25 (62,5%)	
leichtgradig vergrößert 40-45 mm	33 (50%)	11 (27,5%)	
mittelgradig vergrößert 45,1-50 mm	10 (15,2%)	4 (10,0%)	
stark vergrößert > 50mm	4 (6,1%)	0 (0,0%)	

Tabelle 6

¹ Anzahl der verfügbaren Befunde von den 80 Patienten pro Gruppe

² Anzahl der Patienten mit guter Ejektionsfraktion und mit normal großem LA-Diameter wurde miteinander verglichen



4.1.4 VHF Anamnese

Um herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Vorhofflimmeranamnese und der Häufigkeit der Ablationen gab, wurden die beiden Gruppen diesbezüglich miteinander verglichen.

Tabelle 7 zeigt detailliert die VHF-Anamnese vor der ersten Ablationsbehandlung.

Bezüglich paroxysmalem und persistierendem VHF zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Länge der VHF-Anamnese, die durchschnittliche Anzahl der VHF-Episoden pro Monat und das jeweilige Andauern der VHF-Episode lassen sich ebenfalls Tabelle 7 entnehmen.

Insgesamt war festzustellen, dass bei den mehrfach abladierten Patienten eher persistierendes VHF vorlag, welches bereits länger bestand und länger andauerte, als bei den einfach abladierten Patienten.

<u>VHF-Anamnese vor der Prozedur</u>	Verumgruppe (n=80)	Kontrollgruppe (n=80)	p- Werte
Paroxysmales VHF	36 (45,0%)	54 (67,5%)	0,004
Persistierendes VHF	42 (52,5%)	26 (32,5%)	0,011
Langandauerndes VHF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Permanentes/chronisches VHF	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0,155
VHF bestehend seit durchschnittlich ... Monaten	(n= 76) ¹ 82,43	(n=78) ¹ 62,24	
±SD	± 80,043	± 76,012	
Min/Max	4/348	3/480	
Durchschnittliche Anzahl der VHF- Episoden pro Monat	(n= 68) ¹ 17,31	(n= 68) ¹ 13,84	
±SD	± 14,044	± 12,758	
Min/Max	0/31	0/31	
Andauern der VHF-Episoden	(n= 62) ^{1; 2}	(n= 74) ^{1; 2}	
Tage	33 (53,2%)	28 (37,8%)	
Stunden	25 (40,3%)	42 (56,8%)	
Minuten	12 (19,4%)	14 (18,9%)	

Tabelle 7

¹ Anzahl der verfügbaren Befunde von den 80 Patienten pro Gruppe

² Mehrfachnennungen möglich

4.1.5 Anzahl der Katheterablationen in der Verumgruppe

Tabelle 8 gibt an, wie viele Katheterablationen in der Verumgruppe durchgeführt wurden. Es fanden mindestens 3, maximal 5 Ablationen statt. 56 Patienten (70,0%) erhielten 3 Interventionen, 20 Patienten (25,0%) erhielten 4 Ablationen und 4 (5,0%) erhielten 5 Ablationen. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von insgesamt 268 Ablationen in der Verumgruppe.

<u>Katheterablationen in der Verumgruppe (n=80)</u>	
Anzahl 3 Ablationen	56 (70,0%)
Anzahl 4 Ablationen	20 (25,0%)
Anzahl 5 Ablationen	4 (5,0%)
Absolute Anzahl der Ablationen	268

Tabelle 8

4.2 Daten zur Katheterablation

Im folgenden Abschnitt wird auf die Dauer und die Komplikationsrate der Ablationsprozeduren eingegangen.

4.2.1 Durchschnittliche Dauer der Prozedur

Es wurde untersucht, ob die Prozedurdauer mit Anzahl der Ablationen zunahm. Es zeigte sich, dass sich die Länge der 1. Prozedur zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander unterschied.

Tabelle 9 verdeutlicht, dass zwischen der 1. und 4. Katheterablationen maximal Schwankungen um 26,9 Minuten vorlagen. Die Prozedurdauer verlängerte sich dabei zwischen der 1. und 4. Ablation nicht kontinuierlich. Die 5. Ablation dauerte mit 417 Minuten (6,96 Stunden) durchschnittlich am längsten.

<u>Durchschnittliche Dauer der Prozedur in Minuten</u>	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p- Wert
1. Ablation(n=80) ±SD	341,9 ± 98,0	318,3 ± 78,2	0,094
2. Ablation(n=80) ±SD	351,7 ± 95,9		
3. Ablation (n=80) ±SD	330,6 ± 79,4		
4. Ablation(n=25) ±SD	357,5 ± 102,3		
5. Ablation (n=4) ±SD	417,5 ± 130,0		

Tabelle 9

SD= Standardabweichung

4.2.2 Häufigkeit von Komplikationen

Die Tabellen 10.1 bis 10.3 zeigen die Majorkomplikationen, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Ablationen, sowie nach Art der Komplikationen. Eine Komplikation wurde als solche definiert, wenn durch ein solches Ereignis der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde, es einen weiteren Eingriff, permanenten Schäden oder den Tod nach sich zog.

Tabelle 10.1 zeigt für jede einzelne Ablation die absolute und relative Anzahl an Komplikationen. Es stellte sich heraus, dass die Komplikationshäufigkeit während der 1. und 4. Ablation am häufigsten war, demnach ist sie nicht stetig angestiegen.

Da Verum- und Kontrollgruppe nur hinsichtlich der 1. Ablation miteinander verglichen werden konnten, ist in Tabelle 10.2 die Art und Häufigkeit der Komplikationen während und nach der 1. Ablation aufgeschlüsselt. In der Verumgruppe traten 7 Komplikationen (8,8%), in der Kontrollgruppe 5 Komplikationen (6,3%) auf. In der VG kamen am häufigsten Pulmonalvenenstenosen vor. In der Kontrollgruppe waren die Komplikationen gleichmäßig verteilt.

Tabelle 10.3 zeigt die Art der insgesamt 17 Majorkomplikationen, die während aller 286 Ablationen in der Verumgruppe auftraten, entsprechend einem Prozentsatz von 6,3% pro Ablation. Am häufigsten kamen dabei Pulmonalvenenstenosen vor, gefolgt von revisionsbedürftigem, beziehungsweise hämodynamisch- oder Hb-relevantem Leistenhämatom und Perikarderguss.

<u>Anzahl der Komplikationen: nach Ablation sortiert</u>	VG (n=80)	KG (n=80)
Während/nach 1. Ablation	7(8,8%)	5(6,3%)
Während/nach 2. Ablation	4(5,0%)	
Während/nach 3. Ablation	4(5,0%)	
Während/nach 4. Ablation	(n=24) 2(8,3%)	
Während/nach 5. Ablation	(n=4) 0(0,0%)	

Tabelle 10.1

<u>Komplikationen während/nach der 1. Ablation: nach Komplikationsart sortiert</u>	VG (n=7/80) (8,8%)	KG (n=5/80) (6,3%)
Punktionswürdiger oder hämodynamisch relevanter Perikarderguss	1(14,3%)	1(20,0%)
Reaktive Perikarditis	0(0,0%)	1(20,0%)
Perforation des linken Atriums	0(0,0%)	1(20,0%)
Pulmonalvenenstenose	3(42,9%)	1(20,0%)
Parese des Nervus phrenicus	1(14,3%)	0(0,0%)
Revisionsbedürftiges, hämodynamisch- oder Hb-relevantes Leistenhämatom	1(14,3%)	0(0,0%)
Interventionsbedürftiges Aneurysma spurium	1(14,3%)	0(0,0%)
Schlaganfall	0(0,0%)	1(20,0%)

Tabelle 10.2

<u>Komplikationen der Verumgruppe während aller Ablationen:</u> <u>Nach Komplikationsart sortiert</u>	VG (n=17/268) (6,3%)
Punktionswürdiger oder hämodynamisch relevanter Perikarderguss	3(17,6%)
Reaktive Perikarditis	0(0,0%)
Perforation des linken Atriums	0(0,0%)
Pulmonalvenenstenose	6(35,3%)
Parese des Nervus phrenicus	1(5,9%)
Läsion des Nervus femoralis	1(5,9%)
Revisionsbedürftiges, hämodynamisch- oder Hb- relevantes Leistenhämatom	4(23,5%)
Interventionsbedürftiges Aneurysma spurium	1(5,9%)
Schlaganfall	0(0,0%)
Akuter Koronararterienverschluss	1(5,9%)

Tabelle 10.3

4.2.3 Häufigkeit und Erholungstendenz der Ablationslinien

Um herauszufinden, wie und ob sich die Ablationslinien mit Zunahme der Prozeduren veränderten, wurden die Linien einzeln analysiert.

Die folgenden Tabellen (11.1- 11.9) demonstrieren, wie häufig eine Ablationslinie bei welcher Ablation gezogen wurde und ob die Läsion primär erfolgreich war. Jede Ablationslinie wurde dabei individuell analysiert. Alle Daten ab der 2. Ablation beziehen sich ausschließlich auf die Verumgruppe.

Die erste Spalte der Tabellen „insgesamt abladiert“ zeigt für jede Ablationslinie an, ob sie bei den Re-Prozeduren häufiger oder seltener gezogen wurde. Damit sollte analysiert werden, ob sich die Menge und Art der Ablationslinien mit Anzahl der Prozeduren veränderten.

Des Weiteren wurde unterschieden, ob die Linie erfolgreich oder nicht erfolgreich abladiert wurde. War eine Ablationslinie nach der Prozedur nicht mehr leitend, war sie „erfolgreich abladiert“. Wenn die Linie noch leitend war, wurde sie als „nicht erfolgreich abladiert“ gekennzeichnet. Die oberen Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten, also auch auf diejenigen, die nicht abladiert wurden. Die unteren Prozentwerte (kursiv) beziehen sich auf die Erfolgsrate der abladierten Patienten. Die letzte Zeile der Tabelle gibt die absolute und relative Anzahl der Patienten wieder, bei denen die Linie nicht erfolgreich abladiert wurde. Damit können Rückschlüsse auf den primären Erfolg der Ablation direkt nach der Prozedur gezogen werden.

Insgesamt wurden bei der 1. Prozedur sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe bei 80 Patienten (100%) die Pulmonalvenen (Tabelle 11.1) elektrisch isoliert. Von den 80 Patienten in der Verumgruppe wurden bei 69 (86,3%) die Pulmonalvenen primär erfolgreich isoliert. Bei den

übrigen 13,8% war eine vollständige Isolation, meist aufgrund von resistenten Leitungsbahnen, nicht primär möglich.

In der Kontrollgruppe wurden die Pulmonalvenen in 100% der Fälle erfolgreich isoliert. Somit zeigte sich hinsichtlich der Erfolgsrate ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zum Zeitpunkt der 2. Ablation wurden bei 96,3% (VG) der Patienten die Pulmonalvenen erneut abladiert. Mit den weiteren Ablationen nahm die absolute und relative Anzahl der Pulmonalvenenisolationen ab.

In der Verumgruppe war der Prozentsatz der erfolglos abladierten Pulmonalvenen während der 1. Prozedur am höchsten und während der 2. Prozedur am niedrigsten. Bis zur 4. Prozedur stieg der Prozentsatz der erfolglosen Ablationen wieder an.

<u>Ablation</u>	1			2	3	4	5
	VG (n=80)	KG (n=80)	p- Wert	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	80/80 (100,0%)	80/80 (100,0%)		77/80 (96,3%)	62/80 (77,5%)	15/24 (62,5%)	1/4 (25%)
Erfolgreich abladiert	69/80 (86,3%)	80/80 (100,0%)	0,001	73/80 (91,3%)	56/80 (70,0%)	12/24 (50,0%)	1/4 (25%)
	69/80 (86,3%)	80/80 (100,0%)		73/77 (94,8%)	56/62 (90,3%)	12/15 (80,0%)	4/4 (100%)
Nicht erfolgreich abladiert	11/80 (13,8%)	0/80 (0,0%)		4/80 (5,0%)	6/80 (7,5%)	3/24 (12,5%)	0/4 (0,0%)
	11/80 (13,8%)	0/80 (0,0%)		4/77 (5,2%)	6/62 (9,7%)	3/15 (20,0%)	0/1 (0,0%)

Tabelle 11.1

Die Dachlinie (Tabelle 11.2) verbindet die beiden oberen Pulmonalvenen miteinander und wurde vor allem bei nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern gezogen. Sie wurde während der 1. Prozedur bei 43,8% (VG) und 35,0% (KG) der Patienten abladiert. Die Linie wurde zu 97,1% (VG) bzw. 100% (KG) erfolgreich abladiert.

Bei der 2. Ablation wurde die Dachlinie mit 68,8% am häufigsten gezogen. Mit Anzahl der Ablationen nahm der prozentuale Anteil wieder ab. Die Erfolgsrate der Dachlinie betrug bei allen Ablationen, mit Ausnahme der 3. Prozedur, über 90%.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>Dachlinie</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	35/80 (43,8%)	28/80 (35,0%)	55/80 (68,8%)	43/80 (53,8%)	10/24 (41,7%)	0/4 (0,0%)
Erfolgreich abladiert	34/80 (42,5%)	28/80 (35,0%)	52/80 (65,0%)	36/80 (45,0%)	9/24 (37,5%)	0/4 (0,0%)
	34/35 (97,1%)	28/28 (100%)	52/55 (94,5%)	36/43 (83,7%)	9/10 (90,0%)	0/0 (0,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3/80 (3,8%)	7/80 (8,8%)	1/24 (4,2%)	0/4 (0,0%)
	1/34 (2,9%)	0/28 (0,0%)	3/55 (5,5%)	7/43 (16,3%)	1/10 (10,0%)	0/0 (0,0%)

Tabelle 11.2

Mit Hilfe der MIG-Linie (Tabelle 11.3) wurde eine elektrische Isolation zwischen dem Mitralanulus und der linken inferioren Pulmonalvene (LIPV) erzeugt. Sie wurde ebenfalls vor allem bei nicht-paroxysmalem VHF gezogen. Bei der 1. Ablation wurde diese Linie in 32,5% (VG) und 33,8% (KG) der Fälle gezogen. Bei diesen Fällen betrug die Erfolgsrate 61,5% (VG), bzw. 51,9% (KG).

Während der 2. Ablation wurde die Linie am häufigsten abladiert (72,5%). Dabei war allerdings die Erfolgsrate, bezogen auf alle MIG-Linien-Abladierten, am geringsten (58,6%). In Folge der weiteren Ablationen nahm die Gesamtzahl der Patienten kontinuierlich ab, bei denen die MIG-Linie gezogen wurde. Die relative Erfolgsrate nahm zu.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>MIG-Linie</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	26/80 (32,5%)	27/80 (33,8%)	58/80 (72,5%)	49/80 (61,3%)	11/24 (45,8%)	1/4 (25,0%)
Erfolgreich abladiert	16/80 (20,0%)	14/80 (17,5%)	34/80 (42,5%)	34/80 (42,5%)	8/24 (33,3%)	1/4 (25,0%)
	16/26 (61,5%)	14/27 (51,9%)	34/58 (58,6%)	34/49 (69,4%)	8/11 (72,7%)	1/1 (100,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	10/80 (12,5%)	13/80 (16,3%)	24/80 (30,0%)	15/80 (18,8%)	3/24 (12,5%)	0/4 (0,0%)
	10/26 (38,5%)	13/27 (48,1%)	24/58 (41,4%)	15/49 (30,6%)	3/11 (27,3%)	0/1 (0,0%)

Tabelle 11.3

Die Ablationslinie zwischen dem Mitralanulus und der rechten superioren Pulmonalvenen wurde, je nach elektrophysiologischem Befund, optional gezogen. Dies war bei 3,8% (VG), bzw. 1,3% (KG) in der 1. Prozedur der Fall. In der Verumgruppe war dies bei allen Patienten erfolgreich. Bei dem

einigen Kontrollgruppatienten war es erfolglos. Die Ablation der Mitralanulus-RSPV Linie (Tabelle 11.4) nahm bei der 2. und 3. Prozedur auf 15,0% zu, um bei der 4. Prozedur auf 12,0%, bzw. 0,0% bei der 5. Ablation, abzufallen. Die Erfolgsraten schwankten dabei zwischen 33,3% und 75,0%.

Ablation	1		2	3	4	5
	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
<u>Mitralanulus-RSPV</u> <u>Linie</u>						
Insgesamt abladiert	3/80 (3,8%)	1/80 (1,3%)	12/80 (15,0%)	12/80 (15,0%)	3/24 (12,5%)	0/4 (0,0%)
Erfolgreich abladiert	3/80 (3,8%)	0/80 (0,0%)	6/80 (7,5%)	9/80 (11,3%)	1/24 (4,2%)	0/4 (0,0%)
	3/3 (100%)	0/1 (0,0%)	6/12 (50,0%)	9/12 (75,0%)	1/3 (33,3%)	0/0 (0,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	0/80 (0,0%)	1/80 (1,3%)	6/80 (7,5%)	3/80 (3,8%)	2/24 (8,3%)	0/4 (0,0%)
	0/3 (0,0%)	1/1 (100%)	6/12 (50,0%)	3/12 (25,0%)	2/3 (66,7%)	0/0 (0,0%)

Tabelle 11.4

Die LA-posteriore Linie (Tabelle 11.5) wurde ebenfalls, abhängig vom EKG-Befund, gezogen. Während der 1. Ablation wurde bei 2,5% (VG) und 5,0% (KG) der Patienten die Hinterwand des linken Vorhofes, jeweils mit vollem Erfolg, elektrisch isoliert.

Bei dieser Ablationslinie nahm die Häufigkeit bis zur 4. Ablation stetig zu. Der Häufigkeitgipfel lag während der 4. Prozedur, mit 41,7%, vor. Die primäre Erfolgsrate nahm dabei ebenfalls kontinuierlich zu.

Ablation	1		2	3	4	5
	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
<u>LA-posteriore</u> <u>Linie</u>						
Insgesamt abladiert	2/80 (2,5%)	4/80 (5,0%)	17/80 (21,3%)	20/80 (25,0%)	10/24 (41,7%)	1/4 (25,0%)
Erfolgreich abladiert	2/80 (2,5%)	4/80 (5,0%)	13/80 (16,3%)	19/80 (23,8%)	10/24 (41,7%)	1/4 (25,0%)
	2/2 (100%)	4/4 (100%)	13/17 (76,5%)	19/20 (95,0%)	10/10 (100%)	1/1 (100%)
Nicht erfolgreich abladiert	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	4/80 (5,0%)	1/80 (1,3%)	0/24 (0,0%)	0/4 (0,0%)
	0/2 (0,0%)	0/4 (0,0%)	4/17 (23,5%)	1/20 (5,0%)	0/10 (0,0%)	0/1 (0,0%)

Tabelle 11.5

Auch die Ablation der LA-anterioren Linie (Tabelle 11.6) war fakultativ. Eine elektrische Isolation der vorderen linksatrialen Wand fand während der 1. Ablation in keiner der beiden Gruppen statt. Bis zur 4. Ablation nahm die relative Anzahl der Patienten bis auf 16,7% zu. Im Vergleich zu den anderen Ablationslinien, wurde die LA-anteriore Linie am seltensten gezogen.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>LA-anteriore Linie</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	5/80 (6,3%)	7/80 (8,8%)	4/24 (16,7%)	0/4 (0,0%)
Erfolgreich abladiert	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	5/80 (6,3%)	4/80 (5,0%)	3/24 (12,5%)	0/4 (0,0%)
	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)	5/5 (100%)	4/7 (57,1%)	3/4 (75,0%)	0/0 (0,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	3/80 (3,8%)	1/24 (4,2%)	0/4 (0,0%)
	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)	0/5 (0,0%)	3/7 (42,9%)	1/4 (25,0%)	0/0 (0,0%)

Tabelle 11.6

Epikardiale Applikationen (Tabelle 11.7), bzw. elektrische Isolationen vom Cororarvenensinus (CS) aus konnten ebenfalls zusätzlich durchgeführt werden. Zur 1. Ablation wurden bei 7,5% (VG) und 17,5% (KG) der Patienten epikardiale Applikationen gesetzt. Die Erfolgsrate betrug 100% in der Verumgruppe und 50% in der Kontrollgruppe. Die Häufigkeit an epikardialen Applikationen und deren Erfolgsrate lag bei der 3. Ablation am höchsten.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>Epikardiale Applikationen vom CV</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	6/80 (7,5%)	14/80 (17,5%)	25/80 (31,5%)	32/80 (40,0%)	5/24 (20,8%)	0/4 (0,0%)
Erfolgreich abladiert	6/80 (7,5%)	7/80 (8,8%)	13/80 (16,3%)	30/80 (37,5%)	3/24 (12,5%)	0/4 (0,0%)
	6/6 (100%)	7/14 (50,0%)	13/25 (52,0%)	30/32 (93,8%)	3/5 (60,0%)	0/0 (0,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	0/80 (0,0%)	7/80 (8,8%)	12/80 (15,0%)	2/80 (2,5%)	2/24 (8,3%)	0/4 (0,0%)
	0/6 (0,0%)	7/14 (50,0%)	12/25 (48,0%)	2/32 (6,2%)	2/5 (40,0%)	0/0 (0,0%)

Tabelle 11.7

Der cavotrikuspidale Isthmus (Tabelle 11.8) im rechten Vorhof wurde abladiert, wenn neben dem Vorhofflimmern zusätzlich typisches Vorhofflattern vorlag. Dies war während der 1. Ablation in

der Verum- und Kontrollgruppe bei jeweils 10 Patienten (12,5%) der Fall. In der Verumgruppe war die Ablation zu 80,0% erfolgreich, in der Kontrollgruppe zu 100%. Bis zur 3. Prozedur nahm die Anzahl der Ablation im rechten Atrium auf 42,5% zu, um dann bei der 4. Ablation auf 37,5% abzusinken. Die Erfolgsraten lagen durchgehend bei mindestens 80,0 %.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>Cavotrikuspidaler Isthmus</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	10/80 (12,5%)	10/80 (12,5%)	26/80 (32,5%)	34/80 (42,5%)	9/24 (37,5%)	0/4 (0,0%)
Erfolgreich abladiert	8/80 (10,0%)	10/80 (12,5%)	23/80 (28,8%)	30/80 (37,5%)	9/24 (37,5%)	0/4 (0,0%)
	8/10 (80,0%)	10/10 (100%)	23/26 (88,5%)	30/34 (88,2%)	9/9 (100%)	0/0 (0,0%)
Nicht erfolgreich abladiert	2/80 (2,5%)	0/80 (0,0%)	3/80 (3,8%)	4/80 (5,0%)	0/24 (0,0%)	0/4 (0,0%)
	2/10 (20,0%)	0/10 (0,0%)	3/26 (11,5%)	4/34 (11,8%)	0/9 (0,0%)	0/0 (0,0%)

Tabelle 11.8

Waren am Ende der Prozedur atriale Tachykardien induzierbar, wurde mittels biatrialem Mapping die früheste atriale Aktivierung lokalisiert und abladiert. Bei 15 Patienten (18,8%) der Verumgruppe und 14 Patienten (17,6%) der Kontrollgruppe wurde dies während der 1. Ablation durchgeführt. Die Ablationen der atrialen Tachykardien waren bei 73,3% (VG) und 64,3% (KG) erfolgreich.

Die Detektion und erfolgreiche Ablation von atrialen Tachykardien nahmen bis zur 5. Ablation prozentual nahezu stetig zu.

<u>Ablation</u>	1		2	3	4	5
<u>Atriale Tachykardien</u>	VG (n=80)	KG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=80)	VG (n=24)	VG (n=4)
Insgesamt abladiert	15/80 (18,8%)	14/80 (17,6%)	31/80 (38,8%)	54/80 (67,5%)	16/24 (66,7%)	3/4 (75,0%)
Erfolgreich abladiert	11/80 (13,8%)	9/80 (11,3%)	21/80 (26,3%)	43/80 (53,8%)	12/24 (50,0%)	3/4 (75,0%)
	11/15 (73,3%)	9/14 (64,3%)	21/31 (67,7%)	43/54 (79,6%)	12/16 (75,0%)	3/3 (100%)
Nicht erfolgreich abladiert	4/80 (5,0%)	5/80 (6,3%)	10/80 (12,5%)	11/80 (13,8%)	4/24 (16,7%)	0/4 (0,0%)
	4/15 (26,7%)	5/14 (35,7%)	10/31 (32,3%)	11/54 (20,4%)	4/16 (25,0%)	0/3 (0,0%)

Tabelle 11.9

4.2.4 Durchschnittlicher Zeitraum in Monaten zwischen den Reablationen (VG)

Tabelle 12 veranschaulicht, wie viele Monate zwischen den Re-Ablationen lagen. Bis zur 5. Ablation nahm der Zeitraum zwischen den Ablationen bis auf durchschnittlich 17,0 Monate, kontinuierlich zu. Die Spanne zwischen minimalem und maximalem Abstand zwischen den Ablationen nahm ab.

Auf alle 5 Prozeduren bezogen betrug der durchschnittliche Zeitraum bis zur Reablation 11,1 Monate.

<u>Durchschnittlicher Zeitraum in Monaten zwischen den Ablationen</u>	Verumgruppe
(n=80) Zwischen 1. und 2. Ablation ±SD Min/Max	9,5 ± 11,0 1/ 84
(n=80) Zwischen 2. und 3. Ablation ±SD Min/Max	12,0 ± 11,0 1/69
(n=24) Zwischen 3. und 4. Ablation ±SD Min/Max	12,2 ± 8,0 4/33
(n=4) Zwischen 4. und 5. Ablation ±SD Min/Max	17,0 ± 9,3 8/26
Durchschnittlicher Zeitraum insgesamt	11,1

Tabelle 12

SD= Standardabweichung

4.3 Follow-up nach der letzten Katheterablation

Die Follow-up Daten wurden nach der letzten Katheterablation aus folgenden Informationsquellen zusammengetragen:

- Patientenakte der „Elektrophysiologie in Bremen“
- Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt/ Kardiologen
- Telefoninterview mit den Patienten. Erreicht wurden:
 - von den Verumgruppatienten: 72/80 (90%)
 - von den Kontrollgruppatienten: 70/80 (87,5%)

Die restlichen Patienten wurden nicht erreicht, weil sie weggezogen waren oder keinen Telefonanschluss hatten. 1 Patient ist während der Follow-up Zeit an einer Lungenfibrose verstorben. Bei einer anderen Patientin blieb die genaue Todesursache unklar.

Durch die unterschiedlichen Informationsquellen sind die leicht variierenden Patientenzahlen der Follow-up Daten zu erklären.

4.3.1 Dauer des Follow-up Zeitraumes

Vom Zeitpunkt der letzten Ablation bis zum Telefoninterview sind durchschnittlich 28,1 Monate (2,3 Jahre) in der Verumgruppe und 44,4 Monate (3,7 Jahre) in der Kontrollgruppe vergangen (s. Tabelle 13). Hinsichtlich des Follow-up Zeitraumes ergab sich zwischen den beiden Gruppen somit ein signifikanter Unterschied.

<u>Durchschnittlicher Zeitraum zwischen der letzten Ablation und dem Telefoninterview</u>	Verumgruppe (n=72)	Kontrollgruppe (n=70)	p-Wert
Durchschnittlicher Zeitraum (in Monaten)	28,1	44,4	0,00004
± SD	± 19,6	± 25,9	
Min/Max	4/108	6/101	

Tabelle 13

4.3.2 Herzrhythmus nach den Katheterablationen

Zur Objektivierung des Ablationserfolges wurde der Herzrhythmus nach der letzten Katheterablation recherchiert. Bei mindestens 62,5 % der Patienten in der Verum- und bei 60,6% der Patienten in der Kontrollgruppe wurde ein Langzeit-EKG zur genauen Feststellung des Herzrhythmus geschrieben. Bei den anderen Patienten blieb unklar, ob ein Langzeit-EKG durchgeführt worden war. Mindestens ein 12-Kanal-EKG wurde in jedem Falle geschrieben (s. Tabelle 14).

	Verumgruppe (n=72)	Kontrollgruppe (n=71)
Regelmäßige LZ- EKGs	45 (62,5 %)	43(60,6%)
Regelmäßige 12 Kanal EKGs	27 (37,5%)	28 (39,4%)

Tabelle 14

Telefonisch, sowie anhand der vorliegenden Patientenakte, konnten folgende Ergebnisse für den Herzrhythmus erhoben werden (s. Tabelle 15 und Abbildung 8): 56,0% der Verumgruppe- und 36,8 % der Kontrollgruppepatienten hatten von der letzten Katheterablation bis zum Zeitpunkt des Telefoninterviews einen stabilen Sinusrhythmus. 44,0 % der Verumgruppe- und 63,2 % der

Kontrollgruppepatienten litten somit unter Herzrhythmusstörungen. Es zeigte sich, dass in der Verumgruppe signifikant mehr Patienten im Sinusrhythmus waren, als in der Kontrollgruppe.

Zudem wurde analysiert, wie viele Patienten, abhängig vom VHF-Typ, postablativ im Sinusrhythmus waren. Lag paroxysmales VHF vor der 1. Ablation vor, so hatten nach dem Follow-up Zeitraum 52,0% der Verumgruppe- und 42,3% der Kontrollgruppepatienten einen stabilen Sinusrhythmus. In der Verumgruppe hatten 61,5% der Patienten mit vormals persistierendem VHF einen Sinusrhythmus, in der Kontrollgruppe waren es 25,0%. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Die beiden Patienten mit vormals permanentem VHF waren nicht im stabilen Sinusrhythmus.

Des Weiteren wurde ermittelt, wie viele Patienten in der Verumgruppe, abhängig von der Ablationsanzahl, im Sinusrhythmus waren. Nach 3 Ablationen waren 64,7% bis zum Zeitpunkt des Telefoninterviews ohne HRST. Patienten, die sich 4 Prozeduren unterzogen hatten, waren zu 45,0% im Sinusrhythmus. Nach 5 Ablationen hatten alle Patienten weiterhin HRST.

<u>Herzrhythmus nach letzter Ablation VG vs. KG</u>	Verumgruppe (n=75)	Kontrollgruppe (n=76)	p-Wert
Sinusrhythmus	42 (56,0%)	28 (36,8%)	0,018
Herzrhythmusstörungen	33 (44,0%)	48 (63,2%)	
<u>Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Vorhofflimmeranamnese</u>	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Paroxysmales VHF	18/34 (52,0%)	22/52 (42,3%)	0,334
Persistierendes VHF	24/39 (61,5%)	6/24 (25,0%)	0,005
Langandauerndes VHF	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)	-
Permanentes VHF	0/2 (0,0%)	0/0 (0,0%)	-
<u>Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Ablationsanzahl</u>	3 Ablationen (n= 51)	4 Ablationen (n= 20)	5 Ablationen (n= 4)
Verumgruppe	33 (64,7%)	9 (45,0%)	0 (0,0%)

Tabelle 15

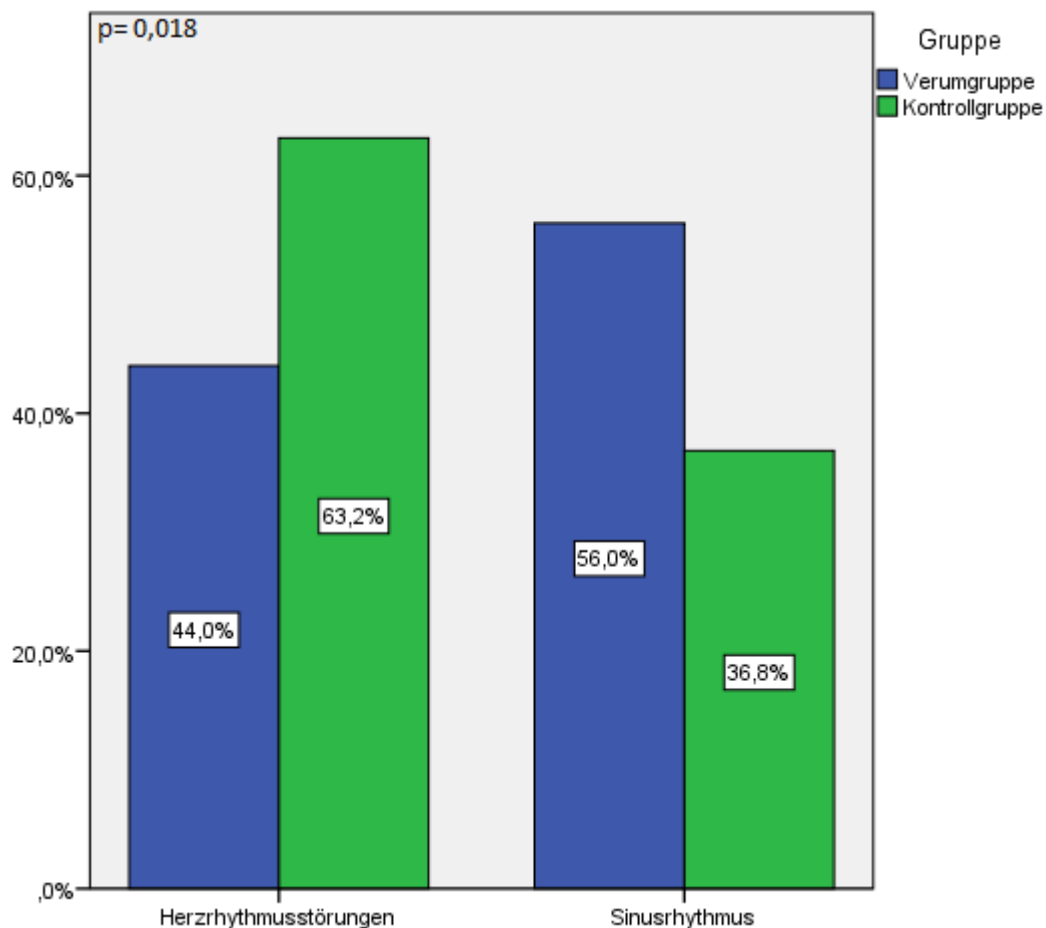


Abbildung 8
Herzrhythmus nach letzter Ablation

Die Herzrhythmusstörungen wurden nochmals unterteilt in intermittierendes, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern, sowie Vorhofflattern, atriale Tachykardien und das gleichzeitige Vorliegen von Vorhofflattern und atrialen Tachykardien. Die Details kann man der Tabelle 16 entnehmen.

Bei einigen Patienten trat mehr als eine HRST auf, z.B. intermittierendes VHF und atriale Tachykardien. Die Prozente beziehen sich jeweils auf das Gesamtkollektiv, also auch auf die Patienten, die im Sinusrhythmus waren.

Es zeigte sich, dass intermittierendes VHF postinterventionell sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe die häufigste HRST war, gefolgt von persistierendem VHF, atrialen Tachykardien und Vorhofflattern.

Prozentual kamen Vorhofflattern und atriale Tachykardien in der Kontrollgruppe häufiger vor, während das gleichzeitige Vorliegen dieser beiden HRST in der Verumgruppe häufiger war.

Vergleicht man die Werte mit denen vor der 1. Katheterablation, so stellt man fest:

- Der Prozentsatz von HRST ist von 100% vor der 1. Ablation auf 44% (Verumgruppe), bzw. 63,2% (Kontrollgruppe) gesunken
- Persistierendes VHF hat, vor allem in der Verumgruppe, abgenommen
- Paroxysmales VHF ist in beiden Gruppen häufiger geworden
- Andere atriale HRST, wie Vorhofflattern und atriale Tachykardien, sind hinzugekommen (evtl. bestanden sie auch schon vorher, wurden aber nicht explizit dokumentiert)

<u>HRST nach der letzten Katheterablation</u>	Verumgruppe	Kontrollgruppe
Intermittierendes VHF	(n=75) 18 (24,0%)	(n=76) 27 (35,5%)
Persistierendes VHF	(n=75) 10 (13,3%)	(n=76) 14 (18,4%)
Permanentes VHF	(n=75) 0 (0,0%)	(n=76) 2 (2,6%)
Vorhofflattern	(n=73) 4 (5,5%)	(n=71) 8 (11,3%)
Atriale Tachykardien	(n=73) 8 (11,0%)	(n=71) 8 (11,3%)
Vorhofflattern und Atriale Tachykardien	(n=73) 5 (6,8%)	(n=71) 2 (2,8%)

Tabelle 16

4.3.3 Subjektives Befinden nach den Katheterablationen

Ein anderes Merkmal für den Erfolg der Katheterablation ist das subjektive Befinden der Patienten.

Bei 4 Patienten in der Verum- und 5 Patienten in der Kontrollgruppe gab es Aussagen über den Herzrhythmus, aber es konnte keine Evaluation des subjektiven Gesundheitszustandes stattfinden. Bei den übrigen Patienten wurden Aussagen über das Befinden nach der letzten Katheterablation telefonisch abgefragt. Sie sollten beurteilen, wie sich ihr gesundheitlicher Zustand im Vergleich zum Zeitraum vor der ersten Ablation änderte. Die p-Werte beziehen sich dabei jeweils auf besseres Befinden.

Tabelle 17 und Abbildung 9 geben wieder, wie sich die Patienten, unabhängig vom Herzrhythmus, nach der letzten Ablation fühlten.

Die meisten Patienten (77,5% VG; 78,6% KG) gaben an, dass sie sich besser fühlten. Unverändert ging es 12,7% der Patienten in der Verumgruppe und 20,0% der Patienten in der Kontrollgruppe, während es 9,9% der Verumgruppe- und 1,4% der Kontrollgruppepatienten anamnestisch schlechter ging. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

<u>Subjektives Befinden nach letzter Ablation</u>	Verumgruppe (n=71)	Kontrollgruppe (n=70)	p-Wert
Besser	55 (77,5%)	55 (78,6%)	0,874
Gleich	9 (12,7%)	14 (20,0%)	
Schlechter	7 (9,9%)	1 (1,4%)	

Tabelle 17

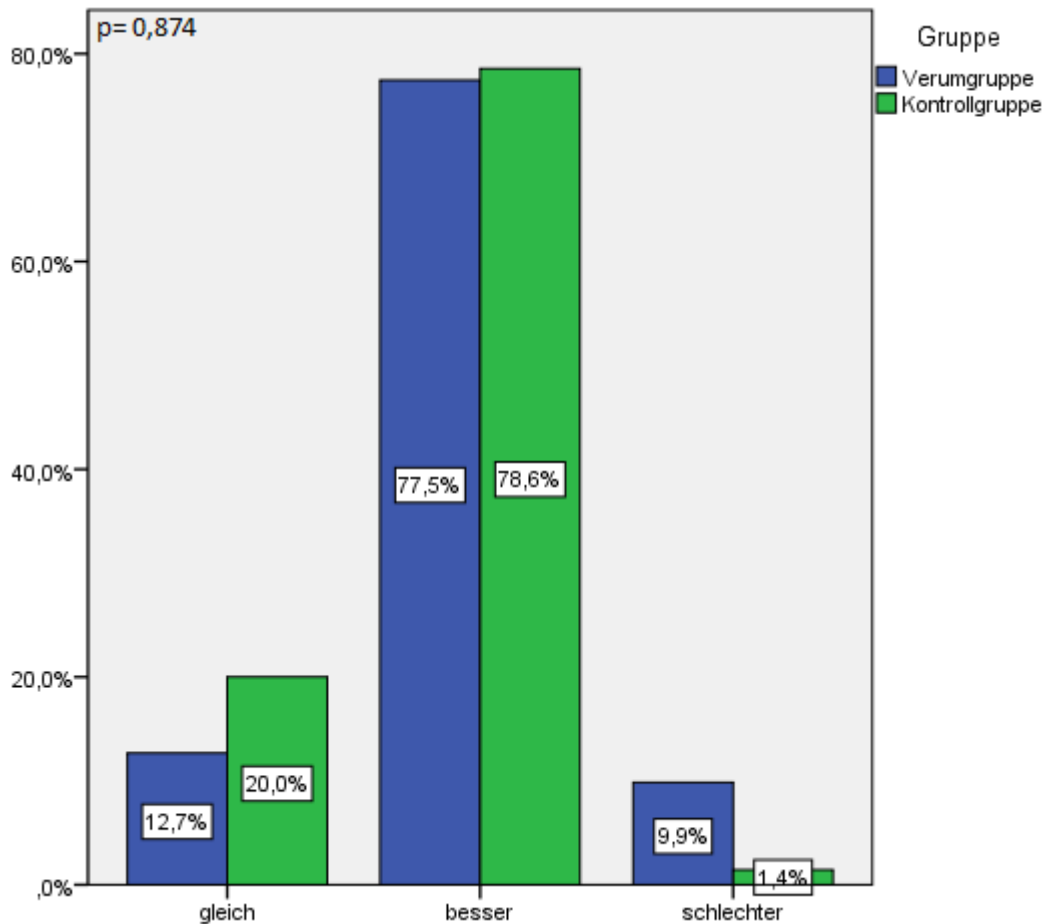


Abbildung 9
Subjektives Befinden nach der letzten Ablation

4.3.3.1 Subjektives Befinden bei Sinusrhythmus

Im Folgenden wurde ausgewertet wie sich die Patienten, abhängig vom jeweiligen Herzrhythmus, fühlten. Dabei wurde das subjektive Befinden ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Rhythmus gesetzt. Tabelle 18 spiegelt das Gesundheitsempfinden im Sinusrhythmus

wider. Von 40 Patienten in der Verumgruppe gab es Aussagen zum Befinden. Dem Großteil davon, 90%, ging es besser. 2,5% gaben an, dass sie sich gleich fühlten und 7,5% ging es schlechter.

Von 26 Kontrollgruppepatienten im Sinusrhythmus gab es Angaben zum Gesundheitsempfinden. Es ging 92,3% besser, 7,7% gleich und 0,0% schlechter.

Die Unterschiede des Befindens bei Sinusrhythmus zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

<u>Subjektives Befinden bei - Sinusrhythmus</u>	Verumgruppe (n=40/71)	Kontrollgruppe (n=26/70)	p-Wert
Besser	36 (90,0%)	24 (92,3%)	1,000
Gleich	1 (2,5%)	2 (7,7%)	
Schlechter	3 (7,5%)	0 (0,00%)	

Tabelle 18

4.3.3.2 Subjektives Befinden bei Herzrhythmusstörungen

Es wurde zunächst das Befinden während Herzrhythmusstörungen im Allgemeinen untersucht. Anschließend wurde analysiert wie sich das Befinden hinsichtlich der verschiedenen Herzrhythmusstörung unterschied.

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist ging es dem Großteil der Patienten trotz HRST besser, gefolgt von einem unveränderten Wohlergehen. Den Wenigsten ging es schlechter. Dabei offenbarte sich, dass es mehr Patienten in der Verum- als in der Kontrollgruppe schlechter ging. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant.

<u>Subjektives Befinden bei - Herzrhythmusstörungen</u>	Verumgruppe (n=31/71)	Kontrollgruppe (n=44/70)	p-Wert
Besser	19 (61,3%)	31 (70,5%)	0,407
Gleich	8 (25,8%)	12 (27,3%)	
Schlechter	4 (12,9%)	1 (2,3%)	

Tabelle 19

Bei intermittierendem VHF (Tabelle 20) ging es der Mehrzahl der Patienten besser, nur eine Minderheit berichtete, dass es ihnen schlechter ginge. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen nicht.

<u>Subjektives Befinden bei - intermittierendem VHF</u>	Verumgruppe (n=17/71)	Kontrollgruppe (n=24/70)	p-Wert
Besser	12 (70,6%)	18 (75,0%)	1,000
Gleich	3 (17,6%)	5 (20,8%)	
Schlechter	2 (11,8%)	1 (4,2%)	

Tabelle 20

Bei persistierendem VHF (Tabelle 21) berichteten die Patienten über ein anderes subjektives Gesundheitsempfinden als die Patienten mit intermittierendem VHF. Von den 9 Patienten der Verumgruppe gaben jeweils 44,4% an, dass es ihnen besser bzw. gleich ginge. Auch in der Kontrollgruppe war die Zahl der Patienten, denen es besser ging (61,5%), geringer als bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Das Signifikanzniveau von $< 0,05$ wurde nicht erreicht.

<u>Subjektives Befinden bei - persistierendem VHF</u>	Verumgruppe (n=9/71)	Kontrollgruppe (n=13/70)	p-Wert
Besser	4 (44,4%)	8 (61,5%)	0,666
Gleich	4 (44,4%)	5 (38,5%)	
Schlechter	1 (11,1%)	0 (0,0%)	

Tabelle 21

In der Verumgruppe litt niemand unter permanentem VHF (Tabelle 22), in der Kontrollgruppe waren es 2 Patienten, denen es jeweils wie vor der 1. Ablation erging. Das subjektive Befinden unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

<u>Subjektives Befinden bei - permanentem VHF</u>	Verumgruppe (n=0/71)	Kontrollgruppe (n=2/70)	p-Wert
Besser	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,000
Gleich	0 (0,00%)	2 (100%)	
Schlechter	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

Tabelle 22

Trotz Vorhofflattern (Tabelle 23) ging es der Hälfte von den 4 Patienten der Verumgruppe besser. 25% schilderten, dass es ihnen gleich, bzw. schlechter ginge. Auch in der Kontrollgruppe ging es den meisten Patienten besser (87,5%). Bei einem Patienten (12,5%) blieb der subjektive Gesundheitszustand unverändert. Somit unterschieden sich die Werte der beiden Gruppen nicht signifikant.

<u>Subjektives Befinden bei - Vorhofflattern</u>	Verumgruppe (n=4/69)	Kontrollgruppe (n=8/67)	p-Wert
Besser	2 (50,0%)	7 (87,5%)	0,236
Gleich	1 (25,0%)	1 (12,5%)	
Schlechter	1 (25,0%)	0 (0,0%)	

Tabelle 23

Auch bei atrialen Tachykardien (Tabelle 24) ging es den meisten Patienten nach der letzten Katheterablation besser (75% in Verum- und Kontrollgruppe).

<u>Subjektives Befinden bei - atrialen Tachykardien</u>	Verumgruppe (n=8/69)	Kontrollgruppe (n=8/67)	p-Wert
Besser	6 (75,0%)	6 (75,0%)	1,000
Gleich	1 (12,5%)	2 (25,0%)	
Schlechter	1 (12,5%)	0 (0,0%)	

Tabelle 24

Litten die Patienten sowohl unter Vorhofflattern als auch unter atrialen Tachykardien (Tabelle 25), ging es 80% der Verumgruppepatienten besser, hingegen keinem Patienten in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Einem Patienten (20% in der Verumgruppe, 50% in der Kontrollgruppe) ging es gleich und einem Patienten der Kontrollgruppe (50%) schlechter.

<u>Subjektives Befinden bei Vorhofflattern + atrialen Tachykardien</u>	Verumgruppe (n= 5/69)	Kontrollgruppe (n=2/67)	p-Wert
Besser	4 (80,0%)	0 (0,0%)	0,143
Gleich	1 (20,0%)	1 (50,0%)	
Schlechter	0 (0,0%)	1 (50,0%)	

Tabelle 25

4.3.4 Symptome seit der letzten Ablation

Bei jeweils 71 Patienten wurde telefonisch und mit Hilfe der Patientenakte eruiert, ob diese an Vorhofflimmer-typischen Symptomen nach der letzten Ablation litten (s. Tabelle 26). Dazu zählten unter anderem Palpitationen, Schwindel, Synkopen, Leistungsminderung oder Dyspnoe. Bei 47 (66,2%) der Verumgruppe- und 41 (57,7%) der Kontrollgruppepatienten war dies der Fall. Obwohl die Kontrollgruppenkohorte weniger häufig Symptome angab, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

<u>Symptome seit der letzten Ablation</u>	Verumgruppe (n=71)	Kontrollgruppe (n=71)	p-Wert
	47 (66,2%)	41 (57,7%)	0,300

Tabelle 26

4.3.5 Kardioversion seit der letzten Ablation

Nach der letzten Ablation wurden 17 Patienten der Verum- und 21 Patienten der Kontrollgruppe kardiovertiert (s. Tabelle 27). Bei einem p-Wert von 0,452 wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

<u>Kardioversion seit der letzten Ablation</u>	Verumgruppe (n=74)	Kontrollgruppe (n=74)	p-Wert
	17 (23,0%)	21 (28,4%)	0,452

Tabelle 27

4.3.6 Komplikationen seit der letzten Ablation

Bis zum Zeitpunkt des Telefoninterviews gab es keine Prozedur-assoziierten Komplikationen, die nicht schon dokumentiert waren (s. Tabelle 28).

<u>Komplikationen nach der letzten Ablation</u>	Verumgruppe (n=73)	Kontrollgruppe (n=70)	p-Wert
	0(0,0%)	0(0,0%)	-

Tabelle 28

4.3.7 Medikamente zum Zeitpunkt des Telefoninterviews

Den letzten Bestandteil zur Beurteilung des Ablationserfolges stellte die Medikamenteneinnahme dar.

Tabelle 29 zeigt detailliert, welche Medikamente nach der letzten Katheterablation eingenommen wurden. Von den 75 der insgesamt 80 Verumgruppepatienten gab es Informationen über die Medikamenteneinnahme. 86,7% von diesen 75 Personen nahmen ein antiarrhythmisches Medikament ein. Somit waren 13,3% antiarrhythmikafrei. In der Kontrollgruppe konnte bei 69 von den 80 Patienten Daten erhoben werden. Davon nahmen 75,4% Antiarrhythmika ein, 24,6% waren antiarrhythmikafrei.

<u>Antiarrhythmische Medikamente</u>	Nach der letzten Ablation	
	VG (n=75)	KG (n=69)
Antiarrhythmika:	65 (86,7%)	52 (75,4%)
-β-Blocker	61 (81,3%)	48 (69,6%)
-Flecainid	10 (13,3%)	7 (10,1%)
-Propafenon	1 (1,3%)	1 (1,4%)
-Dronedaron	1 (1,3%)	2 (2,9%)
-Amiodaron	2 (2,7%)	1 (1,4%)
-Digitalis	3 (4,0%)	5 (7,2%)
-Verapamil	1 (1,3%)	0 (0,0%)

Tabelle 29

Tabelle 30 zeigt, wie sich die Medikamenteneinnahme vor der 1. Ablation im Vergleich zum Zeitraum nach den Ablationen veränderte. Zu den Antiarrhythmika allgemein zählten β-Blocker, Verapamil, sowie die spezifischen Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon, Dronedaron, Amiodaron und Digitalis. Bei der Einnahme der AA insgesamt zeigte sich ein leichter, jedoch nicht signifikanter Rückgang in der Verumgruppe. In der Kontrollgruppe stellte sich der Unterschied zwischen Medikamenteneinnahme vor und nach der Ablation als signifikant dar. Bezüglich der

Einnahme der spezifischen AA gab es sowohl in der Verum -, als auch in der Kontrollgruppe einen signifikanten Rückgang. Prozentual wurden in beiden Gruppen vor allem Amiodaron und Flecainid nach den Ablationen weniger eingenommen als vor den Ablationen.

<u>Vergleich der Einnahme von:</u>		Vor 1. Ablation (VG: n=80) (KG: n=80)	Nach letzter Ablation (VG: n=75) (KG: n=69)	p-Wert
- AA insgesamt	VG	75/80 (93,8%)	65/75 (86,7%)	0,227
	KG	75/80 (93,8%)	52/69 (75,4%)	0,002
- β -Blocker	VG	69 (86,3%)	61 (81,3%)	
	KG	63 (78,8%)	48 (69,6%)	
- Verapamil	VG	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
	KG	1 (1,3%)	0 (0,0%)	
- spezifischen AA:	VG	53/80 (66,3%)	17/75 (22,7%)	0,0001
	KG	44/80 (55,0%)	17/69 (24,6%)	0,001
-Flecainid	VG	21/80 (26,3%)	10/75 (13,3%)	
	KG	21/80 (26,3%)	7/69 (10,1%)	
-Propafenon	VG	3/80 (3,8%)	1/75 (1,3%)	
	KG	1/80 (1,3%)	1/69 (1,4%)	
-Dronedaron	VG	1/80 (1,25%)	1/75 (1,3%)	
	KG	3/80 (3,8%)	2/69 (2,9%)	
-Amiodaron	VG	17/80 (21,3%)	2/75 (2,7%)	
	KG	12/80 (15,0%)	1/69 (1,4%)	
-Digitalis	VG	16/80 (20,0%)	3/75 (4,0%)	
	KG	7/80 (8,8%)	5/69 (7,2%)	

Tabelle 30

5. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden 2 Hauptthemen untersucht. Zunächst wurde verglichen, ob es Unterschiede zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe gab. Hierbei wurde untersucht, ob es Prädiktoren für Mehrfachablationen bei Vorhofflimmern gab und ob bei wiederholten Ablationen häufiger Komplikationen auftraten.

Der zweite Themenblock dieser Dissertation widmete sich der Analyse von Mehrfachablationen und dem Follow-up dieser Patienten. Es wurde betrachtet, wie sich die Katheterablationen mit Zunahme der Interventionen veränderten, wie es den Patienten nach der letzten Ablation erging, welcher Herzrhythmus vorlag und wie sich die Einnahme der antiarrhythmischen Medikamente entwickelte. Ziel dieser Studie war es, anhand dieser Daten das Outcome von Reablationen darzustellen, zu diskutieren und klinische Schlüsse daraus zu ziehen.

5.1 Vergleich der Studienpopulation hinsichtlich prädiktiver Faktoren für Mehrfachablationen

Es wurden Patienten der Verumgruppe, die mindestens 3 Katheterablationen erhielten, mit Patienten der Kontrollgruppe, die nur eine Intervention erhielten, verglichen. Die Gruppen unterschieden sich weder hinsichtlich Geschlecht, durchschnittlichem Alter noch dem BMI signifikant.

Auffällig war jedoch, dass vor allem in der Kohorte der Mehrfachablatierten die Männer mit 75% den größeren Anteil darstellten. Dass sich männliche Patienten eher Ablationen, und vor allem Reablationen unterziehen, wurde auch in anderen Studien beschrieben (Winkle et al. 2011; Ganesan et al. 2013). Über die Gründe dafür kann man nur spekulieren. Eventuell haben Männer weniger Angst vor den Interventionen, lehnen die Einnahme von Medikamenten eher ab oder wollen sich nicht mit HRST abfinden.

Der durchschnittliche BMI der Verumgruppe lag bei 29,1 kg/m², beziehungsweise bei 27,8 kg/m² in der Kontrollgruppe. 74% der Verumgruppepatienten und 64,5% der Kontrollgruppepatienten wiesen somit einen BMI >25 kg/m² auf. In einer Multicenterstudie von Arbelo et al. mit 1300 Patienten wurde unter anderem untersucht, welche Faktoren ein VHF-Rezidiv begünstigen. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Rezidiv ein signifikant höheres Gewicht hatten, als erfolgreich behandelte Patienten (Arbelo et al. 2012). Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten, die übergewichtig sind, eher zu Vorhofflimmern neigen, wie auch in weiteren Studien belegt wurde (Gami et al. 2007; Schnabel et al. 2009). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ein erhöhter BMI mit einem größeren LA-Diameter assoziiert ist (Stritzke et al. 2009). Zum anderen besteht die Annahme, dass vermehrtes epikardiales Fett mit einer höheren Persistenz von VHF zusammenhängt (Al Chekatie et al. 2010; Batal et al. 2010).

Bezüglich kardialer Diagnosen zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe. Der zahlenmäßig größte Unterschied kristallisierte sich bei der valvulären Kardiomyopathie heraus. Diese kam zu 20,0% in der Verum-, jedoch nur zu 6,3% in der Kontrollgruppe vor. So kann angenommen werden, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, vor allem mit valvulären Herzerkrankungen, eher Mehrfachablationen benötigen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass sie vermehrt zu Vorhofflimmerrezidiven neigen. Eine Erklärung dafür ist, dass es durch die Regurgitation des Blutes und durch veränderte Druckverhältnisse zu einer Vergrößerung des linken Vorhofes kommt und somit das Inzidenz-, Persistenz- und Rezidivrisiko für VHF zunimmt. Passend dazu wiesen die beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des linksatrialen Durchmessers auf. In der Verumgruppe hatten die meisten Patienten einen leicht vergrößerten Vorhof (40-45 mm), in der Kontrollgruppe hingegen hatten die meisten einen normal großen Vorhof (<40 mm). Ein vergrößertes linkes Atrium bietet mehr Oberfläche für die Ausbildung von kreisenden Erregungen, sodass das VHF-Risiko steigt (Schotten et al. 2003; Nattel et al. 2008). Steigt das VHF-Risiko, steigt auch das Rezidivrisiko und somit die Wahrscheinlichkeit für Reablationen.

Auch bezüglich der VHF-Anamnese gab es signifikante Unterschiede zwischen mehrfach und einfach abladierten Patienten. In der Kontrollgruppe lag häufiger intermittierendes VHF vor, während in der Verumgruppe die meisten Patienten unter persistierendem VHF litten. Langandauerndes VHF lag bei keinem der eingeschlossenen Patienten vor und konnte somit nicht verglichen werden. Permanentes VHF kam bei 2 Patienten in der Verumgruppe und bei keinem in der Kontrollgruppe vor.

Die Verumgruppepatienten wiesen eine VHF-Anamnese von durchschnittlich 82,43 Monaten (6,8 Jahre) auf. Im Vergleich dazu litten die Kontrollgruppepatienten seit durchschnittlich 62,24 Monaten (5,2 Jahre) vor der Ablation unter VHF. Dementsprechend war die Verumgruppenkohorte zum Zeitpunkt der Katheterablation bereits seit einem wesentlich längeren Zeitraum an VHF erkrankt. Aufgrund der chronischen Progredienz von VHF kann man davon ausgehen, dass die Patienten deshalb in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung waren (Kerr 2005; de Vos et al. 2010).

Diese Annahme kann durch eine Studie bestätigt werden, in der Patienten 5 Jahre nach Ablation nachbeobachtet wurden. Sie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer VHF-Anamnese kürzer als 2 Jahre ein signifikant besseres Outcome hatten, als diejenigen, die schon länger als 2 Jahre unter den Herzrhythmusstörungen litten (Tilz et al. 2012).

Eine Metaanalyse über das Outcome von Katheterablationen sagt aus, dass die meisten Studien nicht-paroxysmales VHF, linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und die Dauer des Vorhofflimmerns übereinstimmend als Risikofaktoren für ein VHF-Rezidiv nannten (Ganesan et al.

2013). Diese Arbeit kam zu ähnlichen Ergebnissen. Kardiale Vorerkrankungen, besonders Klappenvitien, ein vergrößerter linker Vorhof, eine lange Anamnese und nicht-paroxysmales VHF können als prädisponierende Faktoren für Mehrfachablationen angenommen werden.

5.2 Daten zur Katheterablation

Im folgenden Abschnitt wird auf die Dauer der Ablation, Zeitraum zwischen den Ablationen, sowie die Komplikationen während und nach den Prozeduren eingegangen.

5.2.1 Dauer der Ablationen

Da sich die Dauer der 1. Ablation zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, hat sie demnach keinen prognostischen Wert für Mehrfachablationen im untersuchten Studienkollektiv. Zwischen der 1. und der 4. Ablation gab es Schwankungen bis zu 26,9 Minuten. Dabei nahm die Prozedurdauer jedoch nicht kontinuierlich zu. Die 5. Ablation dauerte durchschnittlich circa eine Stunde länger. Bei den 4 abladierten Patienten schien dementsprechend die Komplexität ab der 5. Ablation zuzunehmen, die sich in einer längeren Ablations- und somit auch längeren Durchleuchtungsdauer äußerte. Man sollte in dieser Hinsicht die kumulative Strahlenbelastung kritisch überdenken und die Indikation zu einer 5. Ablation genau überprüfen.

5.2.2 Zeitraum zwischen den Ablationen

Bis zur 5. Ablation kam es zu einer kontinuierlichen Verlängerung des Zeitraumes zwischen den Ablationen von durchschnittlich 9,5 auf 17,0 Monate. Dieser Fakt zeigt an, dass die HRST mit immer länger werdenden Abständen von den Ablationen rezidierten, beziehungsweise Patienten länger symptomfrei waren. Daraus könnte man schlussfolgern, dass wenn mehrere Ablationen durchgeführt werden, der Sinusrhythmus über einen länger werdenden Zeitraum stabil bleibt.

Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die Indikation zu einer erneuten Ablation restriktiver gestellt wurde, nachdem die Patienten bereits Mehrfachinterventionen erhalten hatten.

5.2.3 Komplikationen

In der vorliegenden Studie wurde die Häufigkeit von Major komplikationen untersucht. Es sollte herausgearbeitet werden, ob bei Mehrfachablationen das Risiko für schwerwiegende Komplikationen zunahm. Dazu wurden Erfordernis weiterer Eingriffe, verlängerter

Krankenhausaufenthalt, sowie permanenter Schaden und Tod gezählt. Während der 1. Ablation traten in der Verumgruppe bei 8,8% und in der Kontrollgruppe bei 6,3% der Patienten Majorkomplikationen auf. Die leicht höhere Komplikationsrate in der Verumgruppe könnte man durch den durchschnittlich länger zurückliegenden Zeitpunkt der Ablation erklären. Im Laufe der Zeit hat sich sicherlich sowohl die Technik, als auch die Erfahrung der Ärzte und des gesamten Teams verbessert. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass bis zur 3. Ablation die Komplikationsrate auf 5,0% sank. Während der 4. Ablation erlitten 8,3% der Patienten eine Majorkomplikation, sodass die Vermutung geäußert werden kann, dass ab einer 4. Ablation die Wahrscheinlichkeit für eine Majorkomplikation wieder ansteigt, eventuell, weil die Prozeduren komplexer werden. Dass während oder nach der 5. Ablation keine Komplikationen auftraten, ist wenig repräsentativ, da sich nur 4 Patienten einer 5. Prozedur unterzogen hatten.

In der Verumgruppe trat bei 6 von den 17 Patienten mit Majorkomplikationen eine Pulmonalvenenstenose am häufigsten auf (35,3%). Gefolgt wurde diese von therapiebedürftigem Leistenhämatom bei 4 Patienten (23,5%) und punktionswürdigem oder hämodynamisch relevantem Perikarderguss bei 3 Patienten (17,6%). Auch in anderen Studien manifestierte sich die Pulmonalvenenstenose als häufigste Komplikation (Cappato et al. 2005; Camm et al. 2010).

Bezogen auf alle 268 Ablationen in der Verumgruppe ergab sich eine Komplikationsrate von 6,3%. Dies ähnelt den Daten in der Vorhofflimmerliteratur. In einer Multicenterstudie, in die 77 Zentren mit einbezogen wurden, betrug die Rate an schwerwiegenden Komplikationen 6,0% (Cappato et al. 2005). In einer anderen Studie mit 641 Prozeduren trat in 5,0% eine Majorkomplikation auf (Spragg et al. 2008).

Die kumulative Komplikationsrate war mit 6,3% bei Einfach- und Mehrfachablationen gleich.

Als Schlussfolgerung könnte zudem die Hypothese aufgestellt werden, dass während der 4. Prozedur die Komplikationsrate wieder ansteigt, weshalb das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer 4. Ablation genau abgewogen werden sollte. Um diese Hypothese zu untermauern, werden weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt.

5.3 Erholung und Veränderung der Ablationslinien

Im Folgenden soll auf die primäre Erfolgsrate beim Ziehen der Ablationslinien eingegangen werden. Zudem wird diskutiert, ob und warum es zu einer Veränderung der Ablationslinien bei zunehmender Anzahl der Prozeduren kam.

Die vorhofflimmerauslösenden Trigger haben ihren häufigsten Ursprungsort in den Pulmonalvenen (Haïssaguerre et al. 1998). Während der 1. Ablation wurden deshalb sowohl in der

Verum- als auch in der Kontrollgruppe bei allen Patienten die Pulmonalvenen elektrisch isoliert, sodass der primäre Erfolg gut miteinander verglichen werden konnte. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0,001$) zwischen den Verumgruppepatienten (in 86,3% erfolgreiche Isolation), die Re-Ablationen erhielten und den Kontrollgruppepatienten (in 100% erfolgreiche Isolation), die nur eine Ablation erhielten. Die nicht erfolgreiche Isolation der Pulmonalvenen ließ sich meist auf „stromresistente“ Leitungsbahnen zurückführen. Somit erscheinen Patienten mit diesen Leitungsbahnen eher zu Mehrfachablationen prädestiniert zu sein. Man könnte sie also nach einer ersten Ablation dahingehend aufklären, dass sie gegebenenfalls weitere Ablationsbehandlungen benötigen.

Während der 2. Ablation wurde die Isolation der Pulmonalvenen bei 96,3% der Patienten wiederholt, sodass man davon ausgehen kann, dass es zu einer Erholung der elektrischen Leitungsbahnen gekommen war. Es ist nachgewiesen, dass die meisten Rezidive nach Katheterablation auf die elektrische Erholung der Pulmonalvenen zurückzuführen ist (Gerstenfeld et al. 2003; Callans et al. 2004). Ab der 2. Ablationsbehandlung wurde die PVI immer seltener durchgeführt, was dafür spricht, dass die erneute Isolation längerfristig beständig war. Somit kann diese Arbeit die Studien bestätigen, die davon ausgehen, dass Mehrfachablationen einen langfristigeren Erfolg aufgrund von nachhaltiger Isolation der Leitungsbahnen nach sich ziehen (Callans et al. 2004; Fiala et al. 2007; Winkle et al. 2011).

Zur Aufrechterhaltung von nicht-paroxysmalem VHF spielt der linke Vorhof als Substrat für Reentry-Kreisläufe eine große Rolle, sodass eine Isolation der Pulmonalvenen alleine oft nicht ausreicht. Um das Outcome der Katheterablationen zu verbessern, wurde zum Teil eine weitere Substratmodifikation durchgeführt. Dies geschah meist in Form von linearen Läsionen oder einer Ablation von Loci mit hochfrequenter atrialer Aktivität (Haïssaguerre et al. 2005; Willems et al. 2006). Durch die linearen Läsionen wurde eine Art Fragmentierung des linken Vorhofes erreicht, um auf diese Art und Weise Reentry-Kreisläufen vorzubeugen.

Es wurde nachgewiesen, dass bei persistierendem VHF der Behandlungserfolg signifikant höher ist, wenn man neben der Pulmonalvenenisolation zusätzliche lineare Läsionen durchführt (Willems et al. 2006).

In der „Elektrophysiologie Bremen“ wurde deshalb bei nicht-paroxysmalem VHF, sowie gelegentlich bei paroxysmalem VHF mit entsprechenden elektrophysiologischen Befunden, routinemäßig die Dachlinie und die MIG-Linie gezogen.

Beim Ziehen der Dachlinie wurden bei der 1. Prozedur hohe Erfolgsraten von 97,1% bei insgesamt 43,8% der Verumgruppepatienten, bzw. 100% Erfolg bei 35,0% der Kontrollgruppepatienten erreicht. Während der 2. Ablation wurde die Dachlinie am häufigsten gezogen: in 68,8% der Fälle. Das könnte dafür sprechen, dass sich im Zeitraum zwischen 1. und 2. Intervention paroxysmales

VHF zu persistierendem VHF entwickelte. Alternativ könnte es zu einer Erholung der Dachlinie der bereits dort abladierten Patienten gekommen sein. Dies ist nicht genau feststellbar, weil es möglich ist, dass Patienten, die beim 1. Mal nicht an der Dachlinie abladiert wurden, beim 2. Mal dort abladiert wurden. In den folgenden Prozeduren war der Anteil an „roof-line“-Isolationen abnehmend, was für eine langfristige und erfolgreiche Isolation spricht.

Die Häufigkeit der Ablation der MIG-Linie (zwischen der LIPV und dem Mitralanulus) ist gut vergleichbar mit der der Dachlinie. Was die primäre Erfolgsrate angeht, ist diese allerdings wesentlich niedriger (61,5% in der VG, 51,9% in der KG).

Das Abladieren von weiteren Substraten oder die direkte Ablation von ektopten Triggern waren vom elektrophysiologischen Befund abhängig und wurden optional durchgeführt. Folgende lineare Läsionen wurden besonders häufig gezogen und sind deshalb im Folgenden noch einmal aufgeführt. Es lässt sich festhalten, dass sowohl die linearen Ablationen zwischen Mitralanulus und RSPV, LA-posteriore Linie, LA-anteriore Linie, wie auch epikardiale Applikationen, bzw. die elektrische Isolation vom Coronarvenensinus aus, tendenziell zwischen der 1. und der 4. Ablation zunahm. Da zudem die Anzahl an Pulmonalvenenisolationen abnahm, spricht dies dafür, dass mit der Zeit häufiger Reentry-Kreisläufe oder extrapulmonale Trigger als auslösende Faktoren für das VHF angesehen werden können. Diese Annahme, dass Substrat-assoziierte Arrhythmien mit Reablationen zunehmen, wird durch eine Studie von Fiala und Kollegen unterstützt (Fiala et al. 2007).

Die Isolation des cavotrikuspidalen Isthmus wurde bei der Koexistenz von Vorhofflimmern mit typischem Vorhofflattern durchgeführt. Da die Ablation des rechtsatrialen Isthmus bis zur 3. Ablation zunahm und ab dann wieder abfiel, kann man davon ausgehen, dass das Vorhofflattern nachhaltig erfolgreich abladiert werden konnte. Die stabilen Erfolgsraten zwischen 80 und 100% sprechen ebenfalls dafür.

Waren nach der Ablation durch Burst-Stimulation bis 300/Minute atriale Tachykardien induzierbar, wurde mittels biatrialem Mapping die früheste atriale Aktivierung lokalisiert und abladiert. Die Ablation von atrialen Tachykardien nahm mit Anzahl der Ablationen fast stetig zu. Die primäre Erfolgsrate schwankte zwischen 65% und 100%.

Daraus kann man den Schluss ziehen, dass atriale Tachykardien mit Zunahme der Prozeduren eine immer wichtigere Rolle zu spielen schienen. Dass atriale Tachykardien nach Pulmonalvenenisolationen zunehmen können, wurde bereits in mehreren Studien belegt. Grund hierfür sind vor allem Lücken in den gezogenen Linien, die einen Makroreentry-Kreislauf begünstigen, sowie fokale atriale Tachykardien und Arrhythmogenität der Pulmonalvenen (Chae et al. 2007; Satomi et al. 2008; Anousheh et al. 2010). Eine klinische Konsequenz, die hieraus gezogen werden könnte ist, dass die Ablationslinien möglichst lückenfrei gezogen werden sollten.

Insgesamt zeigte sich, dass mit Anzahl der Ablationen auch ihre Komplexität zunahm. Überraschenderweise wurde, trotz komplizierterer Prozeduren, deren Dauer nicht kontinuierlich länger. Zurückführen lässt sich dies wohl unter anderem auf die zunehmende Erfahrung des behandelnden Teams und den Fortschritt der Technik.

5.4 Outcome der Katheterablationen

Um das Outcome der Katheterablationen zu bewerten, wurden postinterventionell sowohl der Herzrhythmus, das subjektive Befinden als auch die Medikamenteneinnahme der Patienten analysiert. Das Gesundheitsempfinden wurde in einem Telefoninterview erfragt.

Um die Daten korrekt interpretieren zu können, wurde zudem die Dauer der Follow-up Zeit bestimmt und ausgewertet, ob regelmäßig Langzeit-EKGs durchgeführt worden waren.

Zwischen der letzten Katheterablation und dem Telefoninterview sind in der Verumgruppe durchschnittlich 28,1 Monate (2,3 Jahre) und in der Kontrollgruppe 44,4 Monate (3,7 Jahre) vergangen. Der Follow-up Zeitraum war in der Kontrollgruppe somit signifikant länger, als in der Verumgruppe. Auf die Konsequenzen hiervon wird in den folgenden Punkten eingegangen.

Ob regelmäßige Langzeit-EKGs durchgeführt wurden, war zum Teil nicht gut nachzuvollziehen. In einigen Fällen bekam die „Elektrophysiologie Bremen“ keine Rückmeldung über den weiteren Krankheitsverlauf nach den Ablationen. Bei mindestens 62,5% der Verum- und 60,6% der Kontrollgruppepatienten wurden jedoch regelmäßig Langzeit-EKGs geschrieben. Bei den übrigen Patienten wurden 12-Kanal-EKGs geschrieben. Da ein 12-Kanal-EKG nur eine Momentaufnahme des Herzrhythmus dokumentiert, kann außerhalb einer Arrhythmiephase kein intermittierendes VHF festgestellt werden. Gerade nach Katheterablationen kann gehäuft asymptomatisches VHF auftreten. Dies wurde unter anderem in einer Studie von Verma et al. belegt. Die Patienten mussten täglich einen Fragebogen bezüglich Arrhythmiesymptomen ausfüllen. Ihr Herzrhythmus wurde kontinuierlich durch einen „implantierbaren Recorder“ aufgezeichnet. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der Anteil von asymptomatischen zu symptomatischen VHF-Episoden von 52% vor der Intervention auf 79% nach der Intervention signifikant zunahm (Verma et al. 2013).

Die Tatsache, ob ein Patient postinterventionell wieder unter HRST leidet, ist entscheidend für die weitere Therapie und ausschlaggebend für die Entscheidung, ob zum Beispiel die Antikoagulation oder die Antiarrhythmika abgesetzt werden können. Um eine gute postinterventionelle Versorgung zu gewährleisten, sollten deshalb eine enge Anbindung an den Kardiologen oder Allgemeinmediziner erfolgen und regelmäßig LZ-EKGs beziehungsweise ein kontinuierliches Monitoring stattfinden, um objektive Ergebnisse zu erlangen.

5.4.1 Herzrhythmus nach den Ablationen

Ein sehr wichtiges Erfolgskriterium der ablativen VHF-Therapie ist ein postinterventioneller stabiler Sinusrhythmus. Diesen wiesen 56,0% der Verumgruppe- und 36,8% der Kontrollgruppatienten zum Zeitpunkt des Telefoninterviews auf. Damit zeigte sich, dass mehrfach abladierte Patienten signifikant häufiger im Sinusrhythmus waren, als einmalig abladierte Patienten ($p=0,018$).

Einerseits könnte man diesen Fakt damit erklären, dass der Zeitraum zwischen der Katheterablation und dem Follow-up Zeitpunkt in der Kontrollgruppe signifikant länger war, als in der Verumgruppe (VG= 28,1 Monate, KG= 44,4 Monate). Durch das per se durchschnittlich höhere Alter der Kontrollgruppatienten plus die längere Follow-up Zeit sind die Patienten mit Einfachablation verhältnismäßig mehr gealtert, als die Verumgruppatienten. Da ein erhöhtes Alter ein Risikofaktor für das Auftreten von VHF ist, könnte dies bei der Rezidivrate eine Rolle gespielt haben (Feinberg 1995). Diese Hypothese wurde durch eine Studie bestätigt, die herausfand, dass sowohl Alter, als auch persistierendes VHF als unabhängige Risikofaktoren für ein Spätrezidiv von VHF gelten (Tzou et al. 2010).

Wie in der Arbeit von Sawhney et al. gezeigt wurde, nimmt die Anzahl an Patienten mit paroxysmalem VHF, die postinterventionell HRST haben, mit der Zeit kontinuierlich zu. So waren 86% der Patienten 12 Monate postinterventionell arrhythmiefrei. Nach 24 Monaten Follow-up Zeit waren es noch 79%, und nach 63 Monaten (5,25 Jahren) waren nur noch 56% der Patienten in einem stabilen Sinusrhythmus. Die Rezidivrate betrug dabei 17% pro Jahr (Sawhney et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Tzou et al. berichtete über eine Spätrezidivrate von 7% pro Jahr (Tzou et al. 2010). Dass die Rate an HRST in der vorliegenden Studie höher ist als bei Sawhney et al. lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass auch Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF eingeschlossen wurden.

Die Ursachen der Spätrezidive sind multifaktoriell und können vor allem durch die Erholung der gezogenen Ablationslinien, aber auch durch die Veränderung des Substrates und Risikofaktoren, wie Hypertonie oder Herzerkrankungen erklärt werden (Sawhney et al. 2009).

Andererseits zeigen die vorliegenden Daten, dass Mehrfachablationen eine signifikant höhere Erfolgsrate (56%), als Einfachablationen (36,8%) nach sich ziehen. Zu diesem Ergebnis kamen auch verschiedene Studien, die sich mit dem Erfolg von Mehrfach- und Einfachablationen auseinandersetzten. In einer Arbeit von Winkle et al. wurde der Erfolg von Mehrfachablationen bei Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und langanhaltendem VHF untersucht. Bei allen drei Arten von VHF waren wiederholte Prozeduren erfolgreicher, als die einmalige Durchführung

einer Katheterablation. Dabei wies die Studie eine bessere Erfolgsrate bei paroxysmalem als bei persistierendem VHF nach (Winkle et al. 2011).

Die Metaanalyse von Ganesan et al. fasste das Outcome von verschiedenen Ablationsstudien zusammen. Die Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass sowohl nach Einfach- als auch nach Mehrfachablationen das Outcome von Patienten mit paroxysmalem VHF besser ist, als bei Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF (Ganesan et al. 2013). Auch die prospektive Multicenterstudie von Bhargava et al. eruierte, dass Mehrfachablationen, vor allem bei paroxysmalem VHF, erfolgreicher sind als Einfachablationen (Bhargava et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit konnte diese Beobachtung bei Einfachablationen bestätigt werden. Hier waren die Prozeduren bei paroxysmalem VHF mit 42,3% erfolgreicher als bei persistierendem VHF mit lediglich 25,0% Erfolgsrate.

Nach Mehrfachablationen zeigten sich diesbezüglich abweichende Ergebnisse. In der Verumgruppe hatten 52,0% der Patienten mit initial paroxysmalem VHF einen Sinusrhythmus, während 61,5% der Patienten mit ehemals persistierendem VHF im Sinusrhythmus waren. Die beiden Patienten der Verumgruppe mit permanentem VHF litten während der Follow-up Zeit erneut unter HRST. Bezüglich des Ablationserfolges bei persistierendem VHF zeigte sich zwischen der Verum- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zu allen genannten Studien erscheint es überraschend, dass Patienten mit initial persistierendem VHF häufiger im Sinusrhythmus waren als Patienten mit paroxysmalem VHF. Das bessere Outcome könnte zum Beispiel durch die zusätzliche Substratmodifikation, die bei nicht-paroxysmalem VHF durchgeführt wurde, erklärt werden. Wie Willems und Kollegen bereits nachwies, ist der Behandlungserfolg bei persistierendem VHF signifikant höher, wenn man neben der Pulmonalvenensiolation zusätzliche lineare Läsionen durchführt (Willems et al. 2006). Es könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten mit persistierendem VHF von 3 Ablationen mehr profitieren, als bisher angenommen. Alle zitierten Arbeiten bezogen bisher nur ein relativ kleines Kollektiv (<50 Patienten) mit ein, welches 3 oder mehr Ablationen erhielt. Um diese Aussage zu untermauern, werden deshalb weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl benötigt.

Um herauszufinden, ob es unterschiedliche Ergebnisse nach 3-, 4- oder 5-fach Ablationen gab, wurde der Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der Ablationsanzahl untersucht. Nach 3 Prozeduren waren 64,7% der Patienten im Sinusrhythmus, nach 4 Interventionen waren es 45,0%. Nach 5 Ablationen litten alle Patienten weiterhin unter HRST. Diese Arbeit gibt somit Hinweise darauf, dass das Outcome nach dreimaliger Ablation am besten ist. Dass der Ablationserfolg bei anschließend wieder abnimmt könnte damit zusammenhängen, dass Patienten die eine 4.

Ablation benötigen, resistenteren Leitungsbahnen aufweisen oder andere prädestinierende Faktoren für Rezidive, wie eine linksatriale Vergrößerung oder Herzklappenerkrankungen haben. Um diese Hypothesen weiter zu untermauern sind ebenfalls weitere Studien mit größerer Patientenzahl nötig.

In der bereits zitierten Metaanalyse von Ganesan und Kollegen wurden unter anderem das Langzeit-Outcome von Einfach- gegenüber Mehrfachablationen verglichen. Nach einmaliger Prozedur war die durchschnittliche Erfolgsrate von allen einbezogenen Studien 1 Jahr nach Ablation 65,3%. Nach 3 Jahren war diese noch 56,4 % und nach 5 Jahren nur noch 51,2%. Nach multiplen Eingriffen war die Erfolgsrate 1 Jahr postablativ 85,7 %, nach 3 Jahren 79,3% und nach 5 Jahren 77,8% (Ganesan et al. 2013). Tilz und Kollegen untersuchten das Outcome von Mehrfachablationen bei langanhaltend persistierendem VHF und zeigten, dass der prozentuale Erfolg mit Anzahl der durchgeführten Ablation kontinuierlich zunahm (Tilz et al. 2012).

Somit bestätigen alle erwähnten Arbeiten die höhere Erfolgsquote nach Mehrfachablationen.

Wie bereits in vielen Arbeiten nachgewiesen, ist der Hauptgrund für VHF Rezidive die elektrische Erholung der Pulmonalvenen (Gerstenfeld et al. 2003; Callans et al. 2004). Badger und Kollegen untersuchten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie die postablativen Läsionen nach Einfach- und Mehrfachprozeduren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass je kompletter die zirkumferentielle Läsion ist, desto besser ist das Outcome. Da dieser Prozess sehr komplex ist, wird in vielen Fällen keine vollständige Isolation erreicht. Alle Patienten, die ein VHF-Rezidiv erlitten, wiesen signifikante Lücken zwischen den Läsionen auf (Badger et al. 2010).

Bei einer wiederholten Ablation können diese bestehenden Unterbrechungen detektiert und ablatiert werden, sodass eine kontinuierliche Narbe entsteht. Dadurch wird das Rezidivrisiko von VHF mit jeder weiteren Ablation gesenkt.

Nach einer ablativen Therapie können sich die Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu vor den Ablationen verändern. Welche Art von HRST nach den Ablationen vorlag, schien nicht von der Anzahl der Prozeduren abhängig zu sein. Obwohl intermittierendes VHF postablativ weiterhin die häufigste HRST darstellte, war es rückläufig im Vergleich zu vor den Ablationen. In der Verumgruppe ging der Patientenanteil mit paroxysmalem VHF von 45% vor auf 24% nach den Ablationen zurück. In der Kontrollgruppe hatten 57,5% vor und 35,5% der Patienten nach den Ablationen intermittierendes VHF. Auch persistierendes VHF kam seltener vor (VG von 52,2% auf 13,3%, KG von 32,5% auf 18,4%). Permanentes VHF wurde in der Verumgruppe nicht mehr nachgewiesen (von 2,5% auf 0,0%), in der Kontrollgruppe kam es bei 2 Patienten vor (von 0,0% auf 2,6%). Es zeigte sich somit ein Rückgang bei allen Arten von VHF. Es erscheint deshalb sinnvoll

auch bei Patienten mit persistierendem und chronischem VHF Ablationstherapien, und vor allem mehrfache Interventionen, in Betracht zu ziehen.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass nach einer ablativen Therapie Vorhofflimmern in Vorhofflattern oder atriale Tachykardien konvertiert (Scharf et al. 2004). Auch in dieser Arbeit wurde das Vorliegen dieser HRST untersucht.

Die Existenz von Vorhofflattern präinterventionell wurde nicht separat dokumentiert. Man kann aber auf das Vorhandensein zurückschließen, indem man überprüft, ob die Isolation des cavotrikuspidalen Isthmus während der 1. Prozedur durchgeführt wurde. Dies war in beiden Gruppen bei jeweils 12,5% der Patienten der Fall. Das Vorliegen von Vorhofflattern ist nach den Ablationen auf 5,5% (VG), bzw. 11,3% (KG) zurückgegangen.

Die atrialen Tachykardien wurden ebenfalls primär nicht explizit dokumentiert. Mit Hilfe der 1. Ablation kann aber nachvollzogen werden, ob sie ablatiert wurden. Die Ablation dieser HRST fand bei 18,8% (VG), bzw. 17,6% (KG) statt. Nach den Ablationen hatten noch 11,0% (VG), bzw. 11,3% (KG) atriale Tachykardien.

Das gemeinsame Vorliegen von Vorhofflattern und atrialen Tachykardien präinterventionell lässt sich nicht nachvollziehen. Postinterventionell zeigte sich jedoch, dass diese kombinierte HRST häufiger in der Verumgruppe (6,8%) als in der Kontrollgruppe (2,8%) vorlag.

Das Auftreten von Vorhofflattern und atrialen Tachykardien in Folge einer Pulmonalvenenisolation ist nicht selten und wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen (Chugh et al. 2005; Deisenhofer et al. 2006). Verantwortlich dafür sind vor allem Reentry-Kreisläufe, die an anatomischen Strukturen, aber auch an den linearen Läsionen, wie auch durch Lücken in den gezogenen Ablationslinien entstehen können (Mesas et al. 2004; Scharf et al. 2004). Darüber hinaus scheint eine Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit in die Genese von atrialen Tachykardien involviert zu sein (Deisenhofer et al. 2006).

Je mehr Ablationen zur Elimination der HRST durchgeführt wurden, desto eher schien Vorhofflimmern in Vorhofflattern oder atriale Tachykardien zu konvertieren. Haïssaguerre und Kollegen konstatierten, dass nach einer Katheterablation bei langanhaltendem persistierendem VHF Herzrhythmusstörungen vor allem in Form von atrialen Tachykardien wieder auftreten können (Haïssaguerre et al. 2005).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit Mehrfachablationen erfolgreicher waren als Einfachablationen und der Erfolg bei persistierendem VHF und nach 3 Interventionen am größten war.

5.4.2 Subjektives Befinden nach den Ablationen

Die Patienten messen den Erfolg einer Katheterablation zum großen Teil daran, ob es ihnen anschließend besser geht als vorher oder nicht. Um dieses subjektive, aber sehr wichtige Erfolgskriterium zu analysieren, wurden die Patienten zu ihrem Befinden nach den Eingriffen im Vergleich zu vorher befragt.

Unabhängig vom Herzrhythmus und der Anzahl der Prozeduren zeigte sich, dass es der Mehrheit der Patienten sowohl in der Verumgruppe (77,5%), als auch in der Kontrollgruppe (78,6%) nach den Ablationen besser ging. Dabei gaben 66,2% der Verumgruppe- und 57,7% der Kontrollgruppekollektives VHF-typische Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen, Dyspnoe und Leistungsknick an.

In der Verumgruppe gaben nach den Ablationen mehr Patienten, als in der Kontrollgruppe an, dass es ihnen schlechter ging. Das erscheint überraschend, da in der Verumgruppe mehr Patienten im Sinusrhythmus waren. Das subjektive Befinden ist aber von sehr vielen Faktoren abhängig. Es ist dementsprechend schwierig herauszufiltern, wie viel tatsächlich auf die Ablationen zurückzuführen ist. Die Patienten der Verumgruppe wiesen signifikant häufiger kardiale Erkrankungen auf als die der Kontrollgruppe. Dadurch kann sich per se schon eine Einschränkung der Lebensqualität ergeben. Eventuell wollten die mehrfachabladierten Patienten aber auch ihre Enttäuschung zum Ausdruck bringen, dass trotz wiederholter Prozeduren nicht die erhoffte subjektive Besserung eintrat. Die Patienten der Verumgruppe ließen mehrere Prozeduren durchführen, weil der Leidensdruck sehr hoch war. Möglicherweise sind diese Patienten besonders sensibilisiert oder haben eine ausgeprägtere Symptomatik als die Einfachabladierten.

Aufgrund der sehr vielen Einflussfaktoren lässt sich letztendlich schwer nachvollziehen, worauf das schlechtere Befinden in der Verumgruppe zurückzuführen ist.

Betrachtet man das Befinden im Sinusrhythmus, so stellt man fest, dass es über 90% der Patienten in beiden Gruppen besser ging. Lagen HRST vor, ging es 61,7% (VG) bzw. 79,5% (KG) besser. Das lässt darauf schließen, dass der Herzrhythmus eine große Rolle in der Wahrnehmung der Gesundheit spielt. Den Aussagen von Thrall et al. zufolge haben VHF-Patienten eine signifikant schlechtere Lebensqualität, verglichen mit gesunden Menschen bzw. der allgemeinen Population oder Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Thrall et al. 2006).

Es ist auffallend, dass die Mehrheit der Patienten ein besseres subjektives Befinden trotz HRST angab. Dieses Phänomen könnte, zumindest zum Teil, auf asymptomatische Phasen von Herzrhythmusstörungen zurückzuführen sein. In den Arbeiten von Hindricks und Verma et.al

wurde festgestellt, dass asymptomatisches VHF nach Katheterablationen signifikant zunimmt. Die veränderte Wahrnehmung von VHF nach der Ablation kann verschiedene Gründe haben. Zum einen können sich ablationsbedingt die Eigenschaften der Arrhythmie ändern. Zum anderen kann das autonome Nervensystem durch die Manipulation beeinflusst werden. Wie bei jeder medizinischen Maßnahme muss aber auch an den Placebo-Effekt gedacht werden (Hindricks et al. 2005; Verma et al. 2013). Durch die potentiell veränderte Wahrnehmung von VHF kann es auch sein, dass die VHF-typischen Symptome, wie z.B. Dyspnoe, Palpitationen, Synkopen etc., nach den Katheterablationen abnehmen. Es ist auch möglich, dass sich die Patienten an die HRST gewöhnten, oder sich damit abfanden.

Um das Ganze noch etwas genauer zu betrachten, wurde das Befinden während der verschiedenen HRST verglichen. Dabei zeigte sich, dass intermittierendes VHF, im Vergleich zu persistierendem und permanentem VHF, besser toleriert wurde. Das subjektiv schlechtere Befinden bei nicht-paroxysmalem VHF könnte auf vermehrte Klinikaufenthalte, häufigere Kardioversionen oder verstärkte Symptomatik zurückzuführen sein.

Auch bei Vorhofflattern, atrialen Tachykardien, oder gleichzeitigem Vorliegen dieser HRST ging es der Mehrheit der Patienten besser.

Bei keiner der Herzrhythmusstörungen ergab sich bezüglich des Befindens ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen mehrfach- und einfachabladierten Patienten.

Auch in anderen Studien wurde belegt, dass die Lebensqualität unabhängig vom Ablationserfolg postinterventionell signifikant zunahm. Bei erfolgreich Behandelten war der Anstieg der Lebensqualität eindrücklicher als bei den nicht erfolgreich Behandelten. Aber auch Patienten mit Rezidiven berichteten über eine Verbesserung der Lebensqualität (Nilsson et al. 2003; Krittayaphong et al. 2003; Erdogan et al. 2003; Wokhlu et al. 2010; Fichtner et al. 2012).

Allerdings gibt es noch keine Literatur darüber, ob sich das subjektive Befinden zwischen einfach- und mehrfachabladierten Patienten unterscheidet. In dieser Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des subjektiven Befindens. Unabhängig vom Herzrhythmus und von der Anzahl der Ablationen gab die Mehrheit der Patienten an, dass es ihnen besser ging. Hinsichtlich des subjektiven Befindens scheint es somit keine Auswirkungen zu haben, ob ein Patient einfach- oder mehrfach abladiert worden ist.

5.4.3 Medikamenteneinnahme nach den Ablationen

Da auch die Frequenz der Medikamentenanwendung eine Aussagekraft über den Ablationserfolg liefert, wurde diese erfragt. Es wurde die Einnahme vor und nach den Ablationen verglichen.

Dabei offenbarte sich, dass die Einnahme der gesamten antiarrhythmischen Medikation in der Kontrollgruppe signifikant rückläufig war. In der Verumgruppe war dies nicht der Fall. Vor allem die Einnahme von β -Blockern blieb hier relativ stabil. Dies könnte sich durch die signifikant höhere Rate an kardialen Vorerkrankungen erklären lassen, die häufig eine β -Blocker Einnahme nach sich zieht.

Spezifische Antiarrhythmika wurden in beiden Gruppen nach den Ablationen signifikant weniger eingenommen als vor den Ablationen. Dabei zeigte sich ein stärkerer Rückgang in der Verumgruppe. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass Katheterablationen, aber vor allem Mehrfachprozeduren, das Absetzen spezifischer Antiarrhythmika möglich machen.

In der Einnahme von Amiodaron wurde ein starker prozentualer Rückgang dokumentiert (VG von 21,3% auf 2,7%, KG von 15,0% auf 1,4%). Diese Abnahme kann einerseits mit einer erfolgreichen Ablation und somit einem stabilen Sinusrhythmus erklärt werden. Andererseits könnte die sinkende Einnahmefrequenz auch auf die Nebenwirkungen einer Langzeittherapie (u.a. Lungenschädigung, Hyper- oder Hypothyreosen u.a.) und somit auf einen Abbruch der Amiodarontherapie zurückzuführen sein (Vorperian et al. 1997; Le Heuzey et al. 2010). Flecainid wurde ebenfalls nach den Ablationen wesentlich weniger eingenommen als vor den Ablationen. In der Verumgruppe gab es einen Rückgang von 26,3% auf 13,3% und in der Kontrollgruppe von 26,3% auf 10,1%, was für ein erfolgreiches Outcome der Ablationen spricht.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die Studie von Hindricks et al. Der Gebrauch von spezifischen Antiarrhythmika sank nach einer Follow-up Zeit von 3 bzw. 6 Monaten signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Ablation. Die Einnahme von β -Blockern hingegen stieg bis 3 Monate postinterventionell zunächst an und war anschließend nur sehr leicht rückläufig (Hindricks et al. 2005).

Zusammenfassend gab es sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe einen signifikanten Rückgang der Einnahmefrequenz von spezifischen Antiarrhythmika. Bei den Mehrfachabladierten war die Abnahme (p-Wert= 0,0001) allerdings eindrücklicher als bei den Einfachabladierten (p-Wert= 0,001), was für ein potentiell erfolgreicherer Outcome spricht. Vor allen Dingen ist es aber sicherlich eine Verbesserung der Lebensqualität, wenn die Patienten weniger Medikamente einnehmen müssen, die potentielle Nebenwirkungen zur Folge haben.

5.5. Klinische Relevanz

Patienten, die kardiale Vorerkrankungen oder eine lange VHF-Anamnese haben, einen vergrößerten linksatrialen Durchmesser aufweisen oder unter nicht-paroxysmale VHF leiden,

sollten darüber aufgeklärt werden, dass diese Faktoren tendenziell für Mehrfachablationen bzw. Arrhythmie rezidive prädestinieren.

Nach mehrfachen Katheterablationen waren die Patienten signifikant häufiger im Sinusrhythmus als nach Einfachablationen (KG 56% versus VG 36,8%). Mehrfachablationen wiesen keine höhere Komplikationsrate als einmalige Prozeduren auf, und die Einnahme von spezifischen Antiarrhythmika ging stark zurück. Dies impliziert, dass eine wiederholte Prozedur bei VHF-Rezidiven eine sinnvolle Therapieoption sein kann. Besonders Patienten mit persistierendem VHF schienen von wiederholten Ablationen zu profitieren.

Ab einer 4. Prozedur nahm die Zahl der Komplikationen wieder zu, die Ablationszeit verlängerte sich, und die Eingriffe wurden zusehends komplexer. Das postinterventionell beste Outcome wurde nach 3 Katheterablationen beobachtet. Bei weiteren Prozeduren nahm die Erfolgsquote wieder ab. Deshalb sollte die Indikation zu mehr als 3 Ablationen kritisch überprüft werden.

Eine primär erfolgreiche Isolation der Pulmonalvenen sollte angestrebt werden, da ein Misserfolg ein potentieller Prädiktor für Rezidive, bzw. Mehrfachablationen ist.

Eine alleinige Bewertung nach klinischen Symptomen oder 12-Kanal-EKGs ist aufgrund von asymptomatischem bzw. intermittierendem VHF nicht sinnvoll. Um HRST nicht zu übersehen, sollten deshalb regelmäßig Langzeit- bzw. Tele- EKGs oder besser noch implantierbare Recorder ausgewertet werden. Es kann fatale Folgen haben, wenn man fälschlicherweise vermutet, dass der Patient im Sinusrhythmus sei. Vor allem ein Abbruch der Antikoagulation erhöht das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses (z.B. Schlaganfall) deutlich. Deshalb sollte sichergestellt sein, dass ein dauerhafter Sinusrhythmus vorhanden ist, bevor die Antikoagulation abgesetzt wird.

Es werden weitere, prospektive Studien, mit größerem Patientenkollektiv benötigt, um genauere Aussagen bezüglich des Outcomes von Mehrfachablationen zu treffen.

5.6 Limitierungen der Studie

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Patienten wurden konsekutiv in den Jahren 2000 bis 2012 ablatiert. Während dieser Zeit fand eine Weiterentwicklung der Behandlung in Form von technischen Verbesserungen und zunehmender Erfahrung statt, sodass sich die Prozeduren im Laufe der Zeit sicherlich veränderten, ohne dass hierzu spezifische Angaben gemacht werden können. Zudem handelt es sich bei dieser Erhebung um eine Singlecenter-Studie, so dass eine breite Abbildung der Behandlungsrealität nicht gewährleistet werden konnte. Besonders im Fachgebiet der Elektrophysiologie bestehen derzeit noch unterschiedliche Behandlungskonzepte, die v.a. intraprozedurale Ablationsvorgehen

tangieren und ggf. unterschiedliche Ergebnisse hervorrufen. Da die Studie keine harten Endpunkte auswertet, wie zum Beispiel Mortalität, hat sie eher einen hypothesenfindenden Charakter.

Während des Telefoninterviews wurde das persönliche Befinden erfragt. Dies ist eine sehr subjektive Einschätzung und stellt eine Momentaufnahme dar. Des Weiteren lag der Zeitraum von Interesse ggf. schon länger zurück, was eine korrekte Erinnerung an die Symptome erschweren kann. Das Befinden ist zudem von vielen Faktoren abhängig, die gegebenenfalls nichts mit der Katheterablation zu tun haben.

Hinzukommend ist nicht sicherzustellen, ob alle Patienten korrekte Aussagen bezüglich ihres Herzrhythmus tätigten. Waren die Patienten sich nicht sicher, wurde deshalb der Hausarzt oder Kardiologe kontaktiert. In diesem Zusammenhang betrifft eine weitere Limitation dieser Untersuchung die elektrokardiographische Nachsorge der Patienten. Um eine möglichst valide Aussage über den postinterventionellen Rhythmus treffen zu können, sind Langzeit-EKGs, Tele-EKGs oder implantierbare Recorder derzeit unabdingbar. Diese wurden jedoch nicht bei allen Patienten angewendet, so dass Arrhythmien wie auch stabile Sinusrhythmen dem Follow-up in unbekanntem Maße entgangen sein können.

6. Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Art der Herzrhythmusstörungen. Eine Möglichkeit, VHF nachhaltig zu behandeln, ist eine Katheterablation. Aufgrund der begrenzten Datenlage zum Langzeit-Outcome nach ≥ 3 Prozeduren wurde die vorliegende Studie durchgeführt. Es wurden 80 Patienten eingeschlossen, die mindestens 3 Katheterablationen erhielten (Verumgruppe). Um das Outcome mit Einfachablationen zu vergleichen und potentielle Risikofaktoren für Mehrfachablationen zu eruieren, wurden 80 Patienten, die eine einmalige Ablation erhielten, in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Ablationen wurden in den Jahren 2000 bis 2012 durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Singlecenter-Studie.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, vor allem valvulären Herzerkrankungen, signifikant häufiger Mehrfachablationen erhielten als Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen. Auch ein vergrößerter linker Vorhof, eine lange VHF-Anamnese und nicht-paroxysmales VHF können als prädisponierende Faktoren für Mehrfachablationen angenommen werden.

Eine primär erfolgreiche Isolation der Pulmonalvenen spielte eine wichtige Rolle hinsichtlich eines VHF-Rezidives. Patienten mit primär frustranter Pulmonalvenenisolation erhielten signifikant häufiger eine Re-Ablation, als Patienten mit erfolgreicher Prozedur.

Nach den Ablationen wurde ein Follow-up nach durchschnittlich 28,1 Monaten in der Verumgruppe und durchschnittlich 44,4 Monaten in der Kontrollgruppe erhoben.

Patienten nach Mehrfachablationen waren dabei signifikant häufiger im Sinusrhythmus (56,0%) als Patienten nach Einfachablation (36,8%) ($p=0,018$). Besonders Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern schienen von Mehrfachablationen zu profitieren (61,5% im Sinusrhythmus). Das beste Ergebnis wurde nach der 3. Prozedur erzielt (64,7% im Sinusrhythmus).

Das subjektive Befinden war postinterventionell, unabhängig vom Herzrhythmus, bei 77,5% Verumgruppepatienten und bei 78,6% der Kontrollgruppepatienten besser als vorher. Die Einnahme von spezifischen Antiarrhythmika ging in beiden Gruppen signifikant zurück. Dabei war der Rückgang bei den Mehrfachabladierten eindrücklicher als bei den Einfachabladierten (Verumgruppe: $p=0,0001$, Kontrollgruppe: $p=0,001$).

Die Komplexität und Dauer der Interventionen nahm mit Anzahl der Ablationen zu. Die kumulative Komplikationsrate war bei Einfach-, wie auch bei Mehrfachablationen gleich (6,3%). Da die Komplikationsrate ab der 4. Intervention leicht anstieg und die Erfolgsquote nach der 3. Intervention am höchsten war kann hypothetisch angenommen werden, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei bis zu 3 Katheterablationen am günstigsten ist.

7. Literaturverzeichnis

- AFFIRM Investigators. 2002. "A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 347 (23): 1825–1833. doi:10.1056/NEJMoa021328.
- AFFIRM Investigators. 2004. "Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study." *Circulation* 109 (12): 1509–1513. doi:10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
- Al Chekatie, M.O., Christine C Welles, Raymond Metoyer, Ahmed Ibrahim, Adam R Shapira, Joseph Cytron, Peter Santucci, David J Wilber, and Joseph G Akar. 2010. "Pericardial Fat Is Independently Associated with Human Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* 56 (10): 784–788. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.071.
- Anousheh, R., Navinder S. Sawhney, Michael Panutich, Charles Tate, Wei-Chung Chen, and Gregory K. Feld. 2010. "Effect of Mitral Isthmus Block on Development of Atrial Tachycardia Following Ablation for Atrial Fibrillation." *Pacing and Clinical Electrophysiology* 33 (4): 460–68. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02625.x.
- Arbelo, E., Josep Brugada, Gerhard Hindricks, Aldo Maggioni, Luigi Tavazzi, Panos Vardas, Frédéric Anselme, et al. 2012. "ESC-EURObservational Research Programme: The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, Conducted by the European Heart Rhythm Association." *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology* 14 (8): 1094–1103. doi:10.1093/europace/eus153.
- Badger, T. J., Marcos Daccarett, Nazem W. Akoum, Yaw A. Adjei-Poku, Nathan S. Burgon, Thomas S. Haslam, Saul Kalvaitis, et al. 2010. "Evaluation of Left Atrial Lesions after Initial and Repeat Atrial Fibrillation Ablation: Lessons Learned from Delayed-Enhancement MRI in Repeat Ablation Procedures." *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (3): 249–59. doi:10.1161/CIRCEP.109.868356.
- Batal, O., Paul Schoenhagen, Mingyuan Shao, Ala Eddin Ayyad, David R. Van Wagoner, Sandra S. Halliburton, Patrick J. Tchou, and Mina K. Chung. 2010. "Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation." *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (3): 230–236. doi:10.1161/CIRCEP.110.957241.
- Bauersachs, R. M. 2012. "New oral anticoagulants and chronic kidney disease." *Der Internist* 53 (12): 1431–44. doi:10.1007/s00108-012-3146-y.
- Benjamin, E. J., D Levy, S M Vaziri, R B D'Agostino, A J Belanger, and P A Wolf. 1994. "Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-based Cohort. The Framingham Heart Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 271 (11): 840–844.
- Bettoni, M., and Marc Zimmermann. 2002. "Autonomic Tone Variations Before the Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation." *Circulation* 105 (23): 2753–2759. doi:10.1161/01.CIR.0000018443.44005.D8.
- Bhargava, M., Luigi Di Biase, Prasant Mohanty, Subramanyam Prasad, David O. Martin, Michelle Williams-Andrews, Oussama M. Wazni, et al. 2009. "Impact of Type of Atrial Fibrillation and Repeat Catheter Ablation on Long-Term Freedom from Atrial Fibrillation: Results from a Multicenter Study." *Heart Rhythm* 6 (10): 1403–12. doi:10.1016/j.hrthm.2009.06.014.
- Boersma, L. V. A., Manuel Castella, Wimjan van Boven, Antonio Berruezo, Alaaddin Yilmaz, Mercedes Nadal, Elena Sandoval, et al. 2012. "Atrial Fibrillation Catheter Ablation versus Surgical Ablation Treatment (FAST): A 2-Center Randomized Clinical Trial." *Circulation* 125 (1): 23–30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.
- Brand, F.N., Abbott RD, Kannel WB, and Wolf PA. 1985. "Characteristics and Prognosis of Lone Atrial Fibrillation: 30-year Follow-up in the Framingham Study." *JAMA* 254 (24): 3449–3453. doi:10.1001/jama.1985.03360240061035.

- Calkins, H., Josep Brugada, Douglas L. Packer, Riccardo Cappato, Shih-Ann Chen, Harry J. G. Crijns, Ralph J. Damiano, et al. 2007. "HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up." *Europace* 9 (6): 335–379. doi:10.1093/europace/eum120.
- Calkins, H., Matthew R. Reynolds, Peter Spector, Manu Sondhi, Yingxin Xu, Amber Martin, Catherine J. Williams, and Isabella Sledge. 2009. "Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation CLINICAL PERSPECTIVE Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2 (4): 349–361. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789.
- Callans, D.J., Edward P. Gerstenfeld, Sanjay Dixit, Erica Zado, Mark Vanderhoff, Jian-Fang Ren, and Francis E Marchlinski. 2004. "Efficacy of Repeat Pulmonary Vein Isolation Procedures in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 15 (9): 1050–1055. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.04052.x.
- Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, et al. 2010. "Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 31 (19): 2369–2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- Camm, A. J., Lip, Gregory, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H Hohnloser, Gerhard Hindricks, et al. 2012. "2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation." *Europace* 33: 2719–2747. doi:10.1093/europace/eus305.
- Cappato, R., Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Douglas Packer, and Allan Skanes. 2005. "Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation." *Circulation* 111 (9): 1100–1105. doi:10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67.
- Cappato, R., Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, et al. 2010. "Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (1): 32–38. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
- Carlsson, J., Sinisa Miketic, Jürgen Windeler, Alessandro Cuneo, Sebastian Haun, Stefan Micus, Sabine Walter, and Ulrich Tebbe. 2003. "Randomized Trial of Rate-control Versus Rhythm-control in Persistent Atrial fibrillationThe Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) Study." *Journal of the American College of Cardiology* 41 (10): 1690–1696. doi:10.1016/S0735-1097(03)00332-2.
- Chae, S., Hakan Oral, Eric Good, Sujoya Dey, Alan Wimmer, Thomas Crawford, Darryl Wells, et al. 2007. "Atrial Tachycardia After Circumferential Pulmonary Vein Ablation of Atrial Fibrillation: Mechanistic Insights, Results of Catheter Ablation, and Risk Factors for Recurrence." *Journal of the American College of Cardiology* 50 (18): 1781–87. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.044.
- Chen, S.-A., and Ching-Tai Tai. 2005. "Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Originating from the Non-Pulmonary Vein Foci." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 16 (2): 229–232. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40665.x.
- Chugh, A., Hakan Oral, Kristina Lemola, Burr Hall, Peter Cheung, Eric Good, Kamala Tamirisa, et al. 2005. "Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance of Macroreentrant Atrial Tachycardia During and Following Left Atrial Ablation for Atrial Fibrillation." *Heart Rhythm* 2 (5): 464–71. doi:10.1016/j.hrthm.2005.01.027.
- Clark, D.M., Vance J Plumb, Andrew E Epstein, and G.Neal Kay. 1997. "Hemodynamic Effects of an Irregular Sequence of Ventricular Cycle Lengths During Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* 30 (4): 1039–1045. doi:10.1016/S0735-1097(97)00254-4.

- Cox, J. L., R B Schuessler, and J P Boineau. 1991. "The Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. I. Summary of the Current Concepts of the Mechanisms of Atrial Flutter and Atrial Fibrillation." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 101 (3): 402–405.
- Cox, J.L., R B Schuessler, D G Lappas, and J P Boineau. 1996. "An 8 1/2-year Clinical Experience with Surgery for Atrial Fibrillation." *Annals of Surgery* 224 (3): 267–275.
- Damiano, R. J., Forrest H. Schwartz, Marci S. Bailey, Hersh S. Maniar, Nabil A. Munfakh, Marc R. Moon, and Richard B. Schuessler. 2011. "The Cox Maze IV Procedure: Predictors of Late Recurrence." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 141 (1): 113–21. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.067.
- Damiano, R. J., and Marci Bailey. 2007. "The Cox-Maze IV Procedure for Lone Atrial Fibrillation." *Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery* 2007 (0723): mmcts.2007.002758. doi:10.1510/mmcts.2007.002758.
- Darge, A., Matthew R. Reynolds, and Joseph J. Germano. 2009. "Advances in Atrial Fibrillation Ablation." *The Journal of Invasive Cardiology* 21 (5): 247–254.
- Deisenhofer, I., Heidi Estner, Bernhard Zrenner, Juergen Schreieck, Sonja Weyerbrock, Gabriele Hessling, Konstanze Scharf, Martin R. Karch, and Claus Schmitt. 2006. "Left Atrial Tachycardia after Circumferential Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation: Incidence, Electrophysiological Characteristics, and Results of Radiofrequency Ablation." *Europace* 8 (8): 573–82. doi:10.1093/europace/eul077.
- De Vos, C. B., Ron Pisters, Robby Nieuwlaat, Martin H. Prins, Robert G. Tieleman, Robert-Jan S. Coelen, Antonius C. van den Heijkant, Maurits A. Allesie, and Harry J.G.M. Crijns. 2010. "Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis." *Journal of the American College of Cardiology* 55 (8): 725–31. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
- Echt, D. S., Philip R. Liebson, L. Brent Mitchell, Robert W. Peters, Dulce Obias-Manno, Allan H. Barker, Daniel Arensberg, et al. 1991. "Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo- The cardiac Arrhythmia Suppression Trial." *New England Journal of Medicine* 324 (12): 781–88. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
- Edgerton, J. R., James H. McClelland, David Duke, Marc W. Gerdisch, Bryan M. Steinberg, Scott H. Bronleewe, Syma L. Prince, Morley A. Herbert, Shannon Hoffman, and Michael J. Mack. 2009. "Minimally Invasive Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Six-Month Results." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 138 (1): 109–14. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.09.080.
- Eikelboom, J. W., Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, et al. 2013. "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves." *New England Journal of Medicine* 369 (13): 1206–14. doi:10.1056/NEJMoa1300615.
- Erdogan, A., Joerg Carlsson, Thomas Neumann, Alexander Berkowitsch, Joerg Neuzner, Christian W. Hamm, and Heinz F. Pitschner. 2003. "Quality-of-Life in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation After Catheter Ablation." *Pacing and Clinical Electrophysiology* 26 (3): 678–84. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.00117.x.
- Feinberg, W.M., Blackshear JL. 1995. "Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients with Atrial Fibrillation: Analysis and Implications." *Archives of Internal Medicine* 155 (5): 469–473. doi:10.1001/archinte.1995.00430050045005.
- Fiala, M., J Chovancík, R Moravec, D Wojnarová, H Szymeczek, R Neuwirth, R Nevalová, et al. 2007. "Recurrent Arrhythmias after Catheter Ablation of Originally Paroxysmal Atrial Fibrillation and Results of Repeat Ablation." *Vnitřní Lékařství* 53 (12): 1248–54.
- Fichtner, S., Isabel Deisenhofer, Sibylle Kindsmüller, Marijana Dzijan-Horn, Stylianos Tzeis, Tilko Reents, Jinjin Wu, et al. 2012. "Prospective Assessment of Short- and Long-Term Quality of Life After Ablation for Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 23 (2): 121–27. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02165.x.

- Friberg, L., Niklas Hammar, and Mårten Rosenqvist. 2010. "Stroke in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation." *European Heart Journal* 31 (8): 967–975. doi:10.1093/eurheartj/ehn599.
- Frost, L. 2007. "Lone Atrial Fibrillation Good, Bad, or Ugly?" *Circulation* 115 (24): 3040–3041. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709287.
- Furberg, C.D., Bruce M. Psaty, Teri A. Manolio, Julius M. Gardin, Vivienne E. Smith, and Pentti M. Rautaharju. 1994. "Prevalence of Atrial Fibrillation in Elderly Subjects (the Cardiovascular Health Study)." *The American Journal of Cardiology* 74 (3): 236–241. doi:10.1016/0002-9149(94)90363-8.
- Fuster, V., Lars E. Rydén, David S. Cannom, Harry J. Crijns, Anne B. Curtis, Kenneth A. Ellenbogen, Jonathan L. Halperin, et al. 2006. "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary." *Journal of the American College of Cardiology* 48 (4): 854–906. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
- Gami, A.S., Dave O Hodge, Regina M Herges, Eric J Olson, Jiri Nykodym, Tomas Kara, and Virend K Somers. 2007. "Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* 49 (5): 565–571. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
- Ganesan, A.N., Nicholas J. Shipp, Anthony G. Brooks, Pawel Kuklik, Dennis H. Lau, Han S. Lim, Thomas Sullivan, Kurt C. Roberts-Thomson, and Prashanthan Sanders. 2013. "Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis." *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2 (2). doi:10.1161/JAHA.112.004549.
- Gerstenfeld, E.P., David J Callans, Sanjay Dixit, Erica Zado, and Francis E Marchlinski. 2003. "Incidence and Location of Focal Atrial Fibrillation Triggers in Patients Undergoing Repeat Pulmonary Vein Isolation: Implications for Ablation Strategies." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14 (7): 685–690.
- Go, A.S., E M Hylek, K A Phillips, Y Chang, L E Henault, J V Selby, and D E Singer. 2001. "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: The Journal of the American Medical Association* 285 (18): 2370–2375.
- Hagens, V.E., Adelita V. Ranchor, Eric Van Sonderen, Hans A. Bosker, Otto Kamp, Jan G.P. Tijssen, J.Herre Kingma, Harry J.G.M. Crijns, and Isabelle C. Van Gelder. 2004. "Effect of Rate or Rhythm Control on Quality of Life in Persistent Atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study." *Journal of the American College of Cardiology* 43 (2): 241–247. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.037.
- Haïssaguerre, M., P Jaïs, D C Shah, A Takahashi, M Hocini, G Quiniou, S Garrigue, A Le Mouroux, P Le Métayer, and J Clémenty. 1998. "Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins." *The New England Journal of Medicine* 339 (10) : 659–666. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Haïssaguerre, M., Dipen C. Shah, Pierre Jaïs, Méléze Hocini, Teiichi Yamane, Isabel Deisenhofer, Michel Chauvin, Stéphane Garrigue, and Jacques Clémenty. 2000. "Electrophysiological Breakthroughs From the Left Atrium to the Pulmonary Veins." *Circulation* 102 (20): 2463–2465. doi:10.1161/01.CIR.102.20.2463.
- Haïssaguerre, M., Méléze Hocini, Prashanthan Sanders, Frederic Sacher, Martin Rotter, Yoshihide Takahashi, Thomas Rostock, et al. 2005. "Catheter Ablation of Long-lasting Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Outcome and Mechanisms of Subsequent Arrhythmias." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 16 (11): 1138–47. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00308.x.
- He, X.-Z., Hai-Yu Wang, Yan Shen, Qing-Hua Zhong, Sheng-Xian Fang, Wen-Jun Peng, and Jian-Fang Xue. 2012. "Cardiomyocyte Progenitors in a Canine Pulmonary Vein Model of Persistent Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiology* 60 (3): 242–247. doi:10.1016/j.jcc.2012.01.019.

- Heeringa, J., Deirdre A. M. van der Kuip, Albert Hofman, Jan A. Kors, Gerard van Herpen, Bruno H. Ch Stricker, Theo Stijnen, Gregory Y. H. Lip, and Jacqueline C. M. Wittteman. 2006. "Prevalence, Incidence and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study." *European Heart Journal* 27 (8): 949–53. doi:10.1093/eurheartj/ehi825.
- Heist, E. K., Marwan Refaat, Stephan B. Danik, Godtfred Holmvang, Jeremy N. Ruskin, and Moussa Mansour. 2006. "Analysis of the Left Atrial Appendage by Magnetic Resonance Angiography in Patients with Atrial Fibrillation." *Heart Rhythm* 3 (11): 1313–18. doi:10.1016/j.hrthm.2006.07.022.
- Herold, G. und Mitarbeiter. 2012. "Innere Medizin". Kapitel II: Kardiologie, Herzrhythmusstörungen, Seiten 283- 286. Köln, 2012.
- Hiari, N. 2011. "Surgical Treatment of Atrial Fibrillation: A Review." *Cardiology Research and Practice* 2011, Article ID 214940. doi:10.4061/2011/214940.
- Hindricks, G., Christopher Piorkowski, Hildegard Tanner, Richard Kobza, Jin-Hong Gerds-Li, Corrado Carbucicchio, and Hans Kottkamp. 2005. "Perception of Atrial Fibrillation before and after Radiofrequency Catheter Ablation: Relevance of Asymptomatic Arrhythmia Recurrence." *Circulation* 112 (3): 307–13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518837.
- Hocini, M., Siew Y Ho, Tokuhiko Kawara, André C Linnenbank, Mark Potse, Dipen Shah, Pierre Jaïs, Michiel J Janse, Michel Haïssaguerre, and Jacques M T De Bakker. 2002. "Electrical Conduction in Canine Pulmonary Veins: Electrophysiological and Anatomic Correlation." *Circulation* 105 (20): 2442–2448.
- Hocini, M., Pierre Jaïs, Prashanthan Sanders, Yoshihide Takahashi, Martin Rotter, Thomas Rostock, Li-Fern Hsu, et al. 2005. "Techniques, Evaluation, and Consequences of Linear Block at the Left Atrial Roof in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Study." *Circulation* 112 (24): 3688–96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541052.
- Hohnloser, S.H., Karl-Heinz Kuck, and Jurgen Lilienthal. 2000. "Rhythm or Rate Control in Atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a Randomised Trial." *The Lancet* 356 (9244): 1789–1794. doi:10.1016/S0140-6736(00)03230-X.
- Hoyt, H., Aditya Bhonsale, Karuna Chilukuri, Fawaz Alhumaid, Matthew Needleman, David Edwards, Ashul Govil, et al. 2011. "Complications Arising from Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Temporal Trends and Predictors." *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society* 8 (12): 1869–74. doi:10.1016/j.hrthm.2011.07.025.
- Jahangir, Arshad, Victor Lee, Paul A. Friedman, Jane M. Trusty, David O. Hodge, Stephen L. Kopecky, Douglas L. Packer, Stephen C. Hammill, Win-Kuang Shen, and Bernard J. Gersh. 2007. "Long-Term Progression and Outcomes with Aging in Patients with Lone Atrial Fibrillation: A 30-Year Follow-up Study." *Circulation* 115 (24): 3050–56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484
- Jaïs, P., Méléze Hocini, Laurent Macle, Kee-Joon Choi, Isabel Deisenhofer, Rukshen Weerasooriya, Dipen C Shah, et al. 2002. "Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients with Atrial Fibrillation." *Circulation* 106 (19): 2479–2485.
- Jaïs, P., Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M "Technique and Results of Linear Ablation at the Mitral Isthmus." 2004.*Circulation* 110 (19): 2996–3002. doi:10.1161/01.CIR.0000146917.75041.58.
- Jaïs, P., Bruno Cauchemez, Laurent Macle, Emile Daoud, Paul Khairy, Rajesh Subbiah, Méléze Hocini, et al. 2008. "Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation The A4 Study." *Circulation* 118 (24): 2498–2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
- January, C. T., L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joaquin E. Cigarroa, Joseph C. Cleveland, Jamie B. Conti, u. a. 2014. „2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive SummaryA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart

- Rhythm Society". *Journal of the American College of Cardiology* 64 (21): 2246–80. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
- Kääb, S., Martin Hinterseer, Michael Näbauer, and Gerhard Steinbeck. 2003. "Sotalol Testing Unmasks Altered Repolarization in Patients with Suspected Acquired long-QT-syndrome-- a Case-control Pilot Study Using I.v. Sotalol." *European Heart Journal* 24 (7): 649–657.
- Kalifa, J., José Jalife, Alexey V. Zaitsev, Suveer Bagwe, Mark Warren, Javier Moreno, Omer Berenfeld, and Stanley Nattel. 2003. "Intra-Atrial Pressure Increases Rate and Organization of Waves Emanating From the Superior Pulmonary Veins During Atrial Fibrillation." *Circulation* 108 (6): 668–671. doi:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.
- Kanderian, A. S., A. Marc Gillinov, Gosta B. Pettersson, Eugene Blackstone, and Allan L. Klein. 2008. "Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure Assessment by Transesophageal Echocardiography." *Journal of the American College of Cardiology* 52 (11): 924–29. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.067.
- Kerr, C., J Boone, S Connolly, M Greene, G Klein, R Sheldon, and M Talajic. 1996. "Follow-up of Atrial Fibrillation: The Initial Experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation." *European Heart Journal* 17 Suppl C: 48–51.
- Kerr C., Karin H. Humphries. 2005. "Progression to Chronic Atrial Fibrillation after the Initial Diagnosis of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation." *American Heart Journal* 149 (3): 489–96. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.053.
- Kim, M. H., Stephen S. Johnston, Bong-Chul Chu, Mehul R. Dalal, and Kathy L. Schulman. 2011. "Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients with Atrial Fibrillation in the United States." *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 4 (3): 313–20. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
- Kirchhof, P., Jeroen Bax, Carina Blomstrom-Lundquist, Hugh Calkins, A. John Camm, Ricardo Cappato, Francisco Cosio, et al. 2009. "Early and Comprehensive Management of Atrial Fibrillation: Executive Summary of the Proceedings from the 2nd AFNET-EHRA Consensus Conference 'research Perspectives in AF'." *European Heart Journal* 30 (24): 2969–2980. doi:10.1093/eurheartj/ehp235.
- Kirchhof, P., Michael R Franz, Abdennasser Bardai, and Arthur M Wilde. 2009. "Giant T-U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome: a Systematic Electrocardiographic Analysis in Patients with Acquired and Congenital QT Prolongation." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (2): 143–149. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.043.
- Køber, L., Christian Torp-Pedersen, John J. V. McMurray, Ole Gøtzsche, Samuel Lévy, Harry Crijns, Jan Amlie, Jan Carlsen, and Dronedarone Study Group. 2008. "Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 358 (25): 2678–87. doi:10.1056/NEJMoa0800456.
- Krittayaphong, R., Ongkarn Raungrattanaamporn, Kiertijai Bhuripanyo, Charn Sriratanasathavorn, Sukanya Pooranawattanakul, Kesaree Punlee, and Charuwan Kangkagate. 2003. "A Randomized Clinical Trial of the Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation and Amiodarone in the Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation." *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet* 86 Suppl 1: S8–16.
- Lafuente-Lafuente, C., Miguel Angel Longas-Tejero, Jean-François Bergmann, and Joël Belmin. 2012a. "Antiarrhythmics for Maintaining Sinus Rhythm after Cardioversion of Atrial Fibrillation." *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 5: CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
- Lafuente-Lafuente, C. 2012b. "Antiarrhythmics for Maintaining Sinus Rhythm after Cardioversion of Atrial Fibrillation." *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 5: CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
- Le Heuzey, J.-Y., Gaetano M De Ferrari, David Radzik, Massimo Santini, Junren Zhu, and Jean-Marc Davy. 2010. "A Short-term, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone Versus Amiodarone in Patients with Persistent

- Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study.” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 21 (6): 597–605. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x.
- Lip, G.Y.H., Robby Nieuwlaat, Ron Pisters, Deirdre A Lane, and Harry J G M Crijns. 2010. “Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation.” *Chest* 137 (2): 263–272. doi:10.1378/chest.09-1584.
- Lip, G.Y. H., Felicita Andreotti, Laurent Fauchier, Kurt Huber, Elaine Hylek, Eve Knight, Deirdre A. Lane, et al. 2011. “Bleeding Risk Assessment and Management in Atrial Fibrillation Patients: a Position Document from the European Heart Rhythm Association, Endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis.” *Europace* 13 (5): 723–46. doi:10.1093/europace/eur126.
- Lloyd-Jones, D.M., Thomas J Wang, Eric P Leip, Martin G Larson, Daniel Levy, Ramachandran S Vasan, Ralph B D’Agostino, et al. 2004. “Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study.” *Circulation* 110 (9): 1042–1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- Magnani, J. W., Michiel Rienstra, Honghuang Lin, Moritz F. Sinner, Steven A. Lubitz, David D. McManus, Josée Dupuis, Patrick T. Ellinor, and Emelia J. Benjamin. 2011. “Atrial Fibrillation: Current Knowledge and Future Directions in Epidemiology and Genomics.” *Circulation* 124 (18): 1982–93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039677.
- Mant, J., FD Richard Hobbs, Kate Fletcher, Andrea Roalfe, David Fitzmaurice, Gregory YH Lip, and Ellen Murray. 2007. “Warfarin Versus Aspirin for Stroke Prevention in an Elderly Community Population with Atrial Fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a Randomised Controlled Trial.” *The Lancet* 370 (9586): 493–503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
- Mesas, C.E., Carlo Pappone, Christopher C E Lang, Filippo Gugliotta, Takeshi Tomita, Gabriele Vicedomini, Simone Sala, et al. 2004. “Left Atrial Tachycardia after Circumferential Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation: Electroanatomic Characterization and Treatment.” *Journal of the American College of Cardiology* 44 (5): 1071–79. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.072.
- Moe, G. K., and J. A. Abildskov. 1959. “Atrial Fibrillation as a Self-sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge.” *American Heart Journal* 58 (1): 59–70. doi:10.1016/0002-8703(59)90274-1.
- Mohamed, H. A. 2007. “Tachycardia-Induced Cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy).” *The Libyan Journal of Medicine* 2 (1): 26–29. doi:10.4176/061226.
- Mont, L., Felipe Bisbal, Antonio Hernández-Madrid, Nicasio Pérez-Castellano, Xavier Viñolas, Angel Arenal, Fernando Arribas, et al. 2014. “Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: A Multicentre, Randomized, Controlled Trial (SARA Study).” *European Heart Journal* 35 (8): 501–7. doi:10.1093/eurheartj/eh457.
- Morillo C., Verma A, Connolly SJ, and et al. 2014. “Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (raaft-2): A Randomized Trial.” *JAMA* 311 (7): 692–700. doi:10.1001/jama.2014.467.
- Munger, T. M., Li-Qun Wu, and Win K. Shen. 2014. “Atrial Fibrillation.” *Journal of Biomedical Research* 28 (1): 1–17. doi:10.7555/JBR.28.20130191.
- Nabauer, M., Andrea Gerth, Tobias Limbourg, Steffen Schneider, Michael Oeff, Paulus Kirchhof, Andreas Goette, et al. 2009. “The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient Characteristics and Initial Management.” *Europace* 11 (4): 423–34. doi:10.1093/europace/eun369.
- Nathan, H., and M. Eliakim. 1966. “The Junction Between the Left Atrium and the Pulmonary Veins An Anatomic Study of Human Hearts.” *Circulation* 34 (3): 412–422. doi:10.1161/01.CIR.34.3.412.

- Nattel, S., Brett Burstein, and Dobromir Dobrev. 2008. "Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 1 (1): 62–73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.
- Nilsson, B., Xu Chen, and Jesper Hastrup Svendsen. 2003. "Effect of Pulmonary Vein Isolation on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation." *Heart Drug* 3 (4): 173–79. doi:10.1159/000075704.
- Oral, H., Bradley P. Knight, Hiroshi Tada, Mehmet Özyayın, Aman Chugh, Sohail Hassan, Christoph Scharf, et al. 2002. "Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation." *Circulation* 105 (9): 1077–81. doi:10.1161/hc0902.104712.
- Oral, H., Carlo Pappone, Aman Chugh, Eric Good, Frank Bogun, Frank Pelosi Jr, Eric R Bates, et al. 2006. "Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation." *The New England Journal of Medicine* 354 (9): 934–41. doi:10.1056/NEJMoa050955.
- Ouyang, F., Sabine Ernst, Julian Chun, Dietmar Bänsch, Yigang Li, Anselm Schaumann, Hercules Mavrakis, et al. 2005. "Electrophysiological Findings During Ablation of Persistent Atrial Fibrillation with Electroanatomic Mapping and Double Lasso Catheter Technique." *Circulation* 112 (20): 3038–3048. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561183.
- Pappone, C., S Rosanio, G Oreto, M Tocchi, F Gugliotta, G Vicedomini, A Salvati, et al. 2000. "Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation." *Circulation* 102 (21): 2619–2628. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2619.
- Pappone, C., Giuseppe Oreto, Filippo Lamberti, Gabriele Vicedomini, Maria Luisa Loricchio, Shlomo Shpun, Mariano Rillo, et al. 1999. "Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System." *Circulation* 100 (11): 1203–1208. doi:10.1161/01.CIR.100.11.1203.
- Pappone, C., Vincenzo Santinelli, Francesco Manguso, Gabriele Vicedomini, Filippo Gugliotta, Giuseppe Augello, Patrizio Mazzone, et al. 2004. "Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit After Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." *Circulation* 109 (3): 327–334. doi:10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7.
- Perez-Lugones, A., James T. McMahon, Norman B. Ratliff, Walid I. Saliba, Robert A. Schweikert, Nassir F. Marrouche, Eduardo B. Saad, et al. 2003. "Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14 (8): 803–809. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x.
- Piccini, Jonathan P., Renato D. Lopes, Melissa H. Kong, Vic Hasselblad, Kevin Jackson, and Sana M. Al-Khatib. 2009a. "Pulmonary Vein Isolation for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation: CLINICAL PERSPECTIVE A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2 (6): 626–33. doi:10.1161/CIRCEP.109.856633.
- Piccini, J.P., Vic Hasselblad, Eric D. Peterson, Jeffrey B. Washam, Robert M. Califf, and David F. Kong. 2009b. "Comparative Efficacy of Dronedarone and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (12): 1089–1095. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.085.
- Rash, A., Tom Downes, Robin Portner, Wilf W. Yeo, Nicolette Morgan, and Kevin S. Channer. 2007. "A Randomised Controlled Trial of Warfarin Versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with Atrial Fibrillation (WASPO)." *Age and Ageing* 36 (2): 151–156. doi:10.1093/ageing/afl129.
- Roy, D., Craig M Pratt, Christian Torp-Pedersen, D George Wyse, Egon Toft, Steen Juul-Moller, Tonny Nielsen, et al. 2008. "Vernakalant Hydrochloride for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation: a Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Trial." *Circulation* 117 (12): 1518–1525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866.

- Roy, D., Mario Talajic, Paul Dorian, Stuart Connolly, Mark J. Eisenberg, Martin Green, Teresa Kus, et al. 2000. "Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 342 (13): 913–920. doi:10.1056/NEJM200003303421302.
- Santangeli, P., Luigi Di Biase, Javier E. Sanchez, Rodney Horton, and Andrea Natale. 2011. "Atrial Fibrillation Ablation Without Interruption of Anticoagulation." *Cardiology Research and Practice* 2011, Article ID 837841. doi:10.4061/2011/837841.
- Satomi, K., Roland Tilz, Seiji Takatsuki, Julian Chun, Boris Schmidt, Dietmar Bänsch, Matthias Antz, et al. 2008. "Inducibility of Atrial Tachyarrhythmias after Circumferential Pulmonary Vein Isolation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: Clinical Predictor and Outcome during Follow-Up." *Europace* 10 (8): 949–54. doi:10.1093/europace/eun131.
- Savelieva, I., Nikolaos Kakouros, Antonios Kourliouros, and A. John Camm. 2011. "Upstream Therapies for Management of Atrial Fibrillation: Review of Clinical Evidence and Implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: Primary Prevention." *Europace* 13 (3): 308–328. doi:10.1093/europace/eur002.
- Savelieva, I. and John Camm., Antonios Kourliouros. 2010. "Primary and Secondary Prevention of Atrial Fibrillation with Statins and Polyunsaturated Fatty Acids: Review of Evidence and Clinical Relevance." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 381 (3): 207–219. doi:10.1007/s00210-009-0468-y.
- Savelieva, I, and A J Camm. 2000a. "Clinical Relevance of Silent Atrial Fibrillation: Prevalence, Prognosis, Quality of Life, and Management." *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 4 (2): 369–82.
- Sawhney, N., Ramtin Anousheh, Wei Chen, Sanjiv M. Narayan, and Gregory K. Feld. 2009. "Five-Year Outcomes after Segmental Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." *The American Journal of Cardiology* 104 (3): 366–72. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.044.
- Scharf, C., Hakan Oral, Aman Chugh, Burr Hall, Eric Good, Peter Cheung, Frank Pelosi Jr, and Fred Morady. 2004. "Acute Effects of Left Atrial Radiofrequency Ablation on Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 15 (5): 515–21. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03390.x.
- Schnabel, R.B., Lisa M. Sullivan, Daniel Levy, Michael J. Pencina, Joseph M. Massaro, Ralph B. D'Agostino, Christopher Newton-Cheh, et al. 2009. "Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in the Community; The Framingham Heart Study." *Lancet* 373 (9665): 739–745. doi:10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
- Schotten, U., Hans-Ruprecht Neuberger, and Maurits A Allessie. 2003 "The Role of Atrial Dilatation in the Domestication of Atrial Fibrillation." *Progress in Biophysics and Molecular Biology, Mechano-Electric Feedback and Cardiac Arrhythmias*, 82 (1–3): 151–62. doi:10.1016/S0079-6107(03)00012-9.
- Schotten, U., Sander Verheule, Paulus Kirchhof, and Andreas Goette. 2011. "Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: a Translational Appraisal." *Physiological Reviews* 91 (1): 265–325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
- Shah, D., M. Haïssaguerre, A. Takahashi, P. Jais, M. Hocini, and J. Clementy. 2000. "Differential Pacing for Distinguishing Block From Persistent Conduction Through an Ablation Line." *Circulation* 102 (13): 1517–22. doi:10.1161/01.CIR.102.13.1517.
- Shah, D., Michel Haïssaguerre, Pierre Jais, and Meleze Hocini. 2003. "Nonpulmonary Vein Foci:" *Pacing and Clinical Electrophysiology* 26 (7p2): 1631–1635. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00243.x.
- Singh, B.N., Steven N. Singh, Domenic J. Reda, X. Charlene Tang, Becky Lopez, Crystal L. Harris, Ross D. Fletcher, et al. 2005. "Amiodarone Versus Sotalol for Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 352 (18): 1861–1872. doi:10.1056/NEJMoa041705.
- Skanes, A.C., Jeff S. Healey, John A. Cairns, Paul Dorian, Anne M. Gillis, M. Sean McMurtry, L. Brent Mitchell, Atul Verma, and Stanley Nattel. 2012. "Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for

- Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control." *Canadian Journal of Cardiology* 28 (2): 125–136. doi:10.1016/j.cjca.2012.01.021.
- Spragg, D.D., Darshan Dalal, Aamir Cheema, Daniel Scherr, Karuna Chilukuri, Alan Cheng, Charles A Henrikson, et al. 2008. "Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Incidence and Predictors." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (6): 627–631. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01181.x.#
- Stabile, G., Emanuele Bertaglia, Gaetano Senatore, Antonio De Simone, Franco Zoppo, Giovanni Donnici, Pietro Turco, Pietro Pascotto, Massimo Fazzari, and Dino Franco Vitale. 2006. "Catheter Ablation Treatment in Patients with Drug-Refractory Atrial Fibrillation: A Prospective, Multi-Centre, Randomized, Controlled Study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study)." *European Heart Journal* 27 (2): 216–21. doi:10.1093/eurheartj/ehi583.
- Steiner, I., Petra Hájková, Jiří Kvasnička, and Ivana Kholová. 2006. "Myocardial Sleeves of Pulmonary Veins and Atrial Fibrillation: A Postmortem Histopathological Study of 100 Subjects." *Virchows Archiv* 449 (1): 88–95. doi:10.1007/s00428-006-0197-2.
- Stewart, S., N Murphy, A Walker, A McGuire, and J J V McMurray. 2004. "Cost of an Emerging Epidemic: An Economic Analysis of Atrial Fibrillation in the UK." *Heart* 90 (3): 286–92. doi:10.1136/hrt.2002.008748.
- Stritzke, J., Marcello Ricardo Paulista Markus, Stefanie Duderstadt, Wolfgang Lieb, Andreas Luchner, Angela Döring, Ulrich Keil, Hans-Werner Hense, Heribert Schunkert, and MONICA/KORA Investigators. 2009. "The Aging Process of the Heart: Obesity Is the Main Risk Factor for Left Atrial Enlargement During Aging the MONICA/KORA (monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/cooperative Research in the Region of Augsburg) Study." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (21): 1982–1989. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.034.
- Stulak, J. M., Joseph A. Dearani, Richard C. Daly, Kenton J. Zehr, Thoralf M. Sundt, and Hartzell V. Schaff. 2006. "Left Ventricular Dysfunction in Atrial Fibrillation: Restoration of Sinus Rhythm by the Cox-Maze Procedure Significantly Improves Systolic Function and Functional Status." *The Annals of Thoracic Surgery* 82 (2): 494–500; discussion 500–501. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.03.075.
- Su, P., K. P. McCarthy, and S. Y. Ho. 2008. "Occluding the Left Atrial Appendage: Anatomical Considerations." *Heart* 94 (9): 1166–70. doi:10.1136/hrt.2006.111989.
- Sun, H., Denis Chartier, Normand Leblanc, and Stanley Nattel. 2001. "Intracellular Calcium Changes and Tachycardia-induced Contractile Dysfunction in Canine Atrial Myocytes." *Cardiovascular Research* 49 (4): 751–761. doi:10.1016/S0008-6363(00)00294-7.
- Sundt, T. M., Cynthia J. Camillo, and James L. Cox. 1997. "THE MAZE PROCEDURE FOR CURE OF ATRIAL FIBRILLATION." *Cardiology Clinics* 15 (4): 739–48. doi:10.1016/S0733-8651(05)70372-6.
- Swartz, J.F., and Pellerseis. 1994. "A Catheter Based Curative Approach to Atrial Fibrillation in Humans." *Circulation* 90(Supp): 1–335.
- Teme, T., and Jeffrey J. Goldberger. 2013. "Efficacy and Tolerability of Dronedronarone for Patients with Atrial Fibrillation." *Cardiology Journal* 20 (5): 486–90. doi:10.5603/CJ.2013.0133.
- Thrall, G., Deirdre Lane, Douglas Carroll, and Gregory Y H Lip. 2006. "Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review." *The American Journal of Medicine* 119 (5): 448.e1–19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
- Tilz, R. R., Andreas Rillig, Anna-Maria Thum, Anita Arya, Peter Wohlmuth, Andreas Metzner, Shibu Mathew, et al. 2012. "Catheter Ablation of Long-standing Persistent Atrial Fibrillation: 5-year Outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy." *Journal of the American College of Cardiology* 60 (19): 1921–1929. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.060.
- Tamborero, D., Lluís Mont, Santiago Nava, Teresa M. de Caralt, Irma Molina, Andrea Scalise, Rosario J. Perea, et al. 2005. "Incidence of Pulmonary Vein Stenosis in Patients Submitted

- to Atrial Fibrillation Ablation: A Comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation." *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 14 (1): 21–25. doi:10.1007/s10840-005-4513-6.
- Tzou, W. S., Francis E. Marchlinski, Erica S. Zado, David Lin, Sanjay Dixit, David J. Callans, Joshua M. Cooper, et al. 2010. "Long-Term Outcome After Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Clinical Perspective." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (3): 237–42. doi:10.1161/CIRCEP.109.923771.
- Van Gelder, I. C., Vincent E. Hagens, Hans A. Bosker, J. Herre Kingma, Otto Kamp, Tsjerk Kingma, Salah A. Said, et al. 2002. "A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 347 (23): 1834–1840. doi:10.1056/NEJMoa021375.
- Verma, A., Jean Champagne, John Sapp, Vidal Essebag, Paul Novak, Allan Skanes, Carlos A. Morillo, Yaariv Khaykin, and David Birnie. 2013. "Discerning the Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Atrial Fibrillation before and after Catheter Ablation (DISCERN AF): A Prospective, Multicenter Study." *JAMA Internal Medicine* 173 (2): 149–56. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1561.
- Vorperian, V. R., T. C. Havighurst, S. Miller, and C. T. January. 1997. "Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: a Meta-analysis." *Journal of the American College of Cardiology* 30(3):791–798. doi:10.1016/S0735-1097(97)00220-9
- Wakili, R., Niels Voigt, Stefan Kääh, Dobromir Dobrev, and Stanley Nattel. 2011. "Recent Advances in the Molecular Pathophysiology of Atrial Fibrillation." *The Journal of Clinical Investigation* 121 (8): 2955–2968. doi:10.1172/JCI46315.
- Watson, T., Eduard Shantsila, and Gregory Y. H. Lip. 2009. "Mechanisms of Thrombogenesis in Atrial Fibrillation: Virchow's Triad Revisited." *Lancet* 373 (9658): 155–66. doi:10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
- Wazni, O., Nassir F. Marrouche, David O. Martin, A. Marc Gillinov, Walid Saliba, Eduardo Saad, Allan Klein, et al. 2003. "Randomized Study Comparing Combined Pulmonary Vein–Left Atrial Junction Disconnection and Cavotricuspid Isthmus Ablation Versus Pulmonary Vein–Left Atrial Junction Disconnection Alone in Patients Presenting With Typical Atrial Flutter and Atrial Fibrillation." *Circulation* 108 (20): 2479–2483. doi:10.1161/01.CIR.0000101684.88679.AB.
- Wazni, O., Marrouche NF, Martin DO, and et al. 2005. "Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: A Randomized Trial." *JAMA* 293 (21): 2634–40. doi:10.1001/jama.293.21.2634.
- Wijffels, M. C. E. F., Charles J. H. J. Kirchhof, Rick Dorland, and Maurits A. Allessie. 1995. "Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation A Study in Awake Chronically Instrumented Goats." *Circulation* 92 (7): 1954–1968. doi:10.1161/01.CIR.92.7.1954.
- Wilber D.J., Pappone C, Neuzil P et al. 2010. "Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 303 (4): 333–40. doi:10.1001/jama.2009.2029.
- Willems, S., H. Klemm, T. Rostock, B. Brandstrup, R. Ventura, D. Steven, T. Risius, B. Lutomsky, and T. Meinertz. 2006. "Substrate Modification Combined with Pulmonary Vein Isolation Improves Outcome of Catheter Ablation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: a Prospective Randomized Comparison." *European Heart Journal* 27 (23): 2871–78. doi:10.1093/eurheartj/ehl093.
- Winkle, R. A., R Hardwin Mead, Gregory Engel, and Rob A Patrawala. 2011. "Long-term Results of Atrial Fibrillation Ablation: The Importance of All Initial Ablation Failures Undergoing a Repeat Ablation." *American Heart Journal* 162 (1): 193–200. doi:10.1016/j.ahj.2011.04.013.

- Wokhlu, A., Kristi H. Monahan, David O. Hodge, Samuel J. Asirvatham, Paul A. Friedman, Thomas M. Munger, David J. Bradley, Christine M. Bluhm, Janis M. Haroldson, and Douglas L. Packer. 2010. "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 (21): 2308–16. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.040.
- Wolf, P. A., R. D. Abbott, and W. B. Kannel. 1991. "Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study." *Stroke* 22 (8): 983–988. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
- Wright, M., Michel Haïssaguerre, Sébastien Knecht, Seiichiro Matsuo, Mark D O'Neill, Isabelle Nault, Nicolas Lellouche, Méléze Hocini, Frederic Sacher, and Pierre Jais. 2008. "State of the Art: Catheter Ablation of Atrial Fibrillation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (6): 583–592. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01187.x.
- Yang, S.-s., Wei Han, Hong-yan Zhou, Guo Dong, Bai-chun Wang, Hong Huo, Na Wei, et al. 2008. "Effects of Spironolactone on Electrical and Structural Remodeling of Atrium in Congestive Heart Failure Dogs." *Chinese Medical Journal* 121 (1): 38–42.
- Zhou, J., Benjamin J. Scherlag, Jeffery Edwards, Warren M. Jackman, Ralph Lazzara, and Sunny S. Po. 2007. "Gradients of Atrial Refractoriness and Inducibility of Atrial Fibrillation Due to Stimulation of Ganglionated Plexi." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18 (1): 83–90. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00679.x.
- Zrenner, B. 2007. "Vorhofflimmern Vorhofflattern", Seiten 75–89, Kapitel: Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflattern." Edited by Jörg Neuzner and Heinz F. Pitschner, Steinkopff-Verlag, Darmstadt.

8. Anhänge
8.1 Telefoninterview

Medys- Nr.:	
Geburtsdatum:	
Einweisender Arzt:	
Datum der letzten Ablation:	
Datum des Anrufes:	
<u>FRAGEN</u>	
Datum der letzten Ablation?	
Weitere Ablation?	
Klinikaufenthalte seit der letzten Ablation? (jeglicher Art)	
Symptome seit der letzten Ablation	Dyspnoe: Palpitationen: Schwindel: Synkopen: Sonstige:
Wie häufig (pro Woche)?	
Subjektive Besserung seit letzter Ablation	gleich: besser: schlechter: keine Angaben:
Letzter Besuch bei Kardiologen (Name)	
Wurden VHF oder andere HRST festgestellt?	VHF: intermittierend: persistierend: langandauernd: permanent: Andere HRST: Kardioversion: Nicht bekannt:
Einverständnis Kardiologen zu kontaktieren?	Ja: nein:
Regelmäßige LZ- EKGs?	Ja: nein: keine Angaben:
Komplikationen im Verlauf?	Ja: welche: nein:
Aktuelle Medikation:	Betablocker: Flecainid: Propafenon: Dronedarone: Digitalis: Verapamil: Amiodaron: Andere:
Antikoagulation:	
Offene Fragen aus Tabelle:	

9. Danksagungen

Ich danke Herrn PD Dr. med Kai Mortensen für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation, sowie für die intensive Unterstützung, die wertvollen Anregungen und die fachliche Beratung.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Henning Jansen für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung, auf die ich mich immer verlassen konnte.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern der „Elektrophysiologie Bremen“ danken, die mir stets tatkräftig bei allen Fragen zu Seite gestanden haben. Mein besonderer Dank geht dabei an Herrn PD Dr. Ventura, Dr. Duckeck, Frau Kropp und Frau Wegg.

Bei Maren Vens bedanke ich mich für die ausführliche und gute statistische Beratung.

Abschließend möchte ich ganz besonders meiner Familie und meinem Freund danken, die mich immer unterstützt haben. Vor allem meinem Vater möchte ich für die Korrektur dieser Arbeit danken.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Marei Friederike Petersen



Studium:

10/2007: Beginn des Humanmedizinstudiums an der Universität zu Lübeck
09/2009: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2010 - 07/2011: Einjähriges Medizinstudium an der „Universidad Miguel Hernández de Elche“ in Elche/Alicante, Spanien
05/2014: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

Oktober 2014- Juni 2015: Assistenzärztin für Innere Medizin in der Curschmann Klinik, Timmendorfer Strand
Seit Juli 2015: Assistenzärztin für Innere Medizin im DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg

Promotion:

Beginn der Promotion im Oktober 2011 zum Thema „Langzeit-Outcome von mehrfachen (≥ 3) Katheterablationen bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und Prädiktoren für Reablationen“