

**Aus der Abteilung für Kardiologie
des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf**

Chefarzt Prof. Dr. med. E.G. Vester

**Effektivität und Sicherheit der elektrophysiologisch geführten
Pulmonalvenenablation bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem
symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Mathias Stemberg

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. Vester

Korreferent: Prof. Dr. Feindt

*Meinen Eltern und Großeltern
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition des Vorhofflimmerns	1
1.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns	1
1.3 Symptomatik und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	3
1.4 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	8
1.5 Prognose des Vorhofflimmerns.....	10
1.6 Geschichte der Therapie des Vorhofflimmerns	13
1.7 Ablative Verfahren	21
1.7.1 AV-Knotenablation	21
1.7.2 Operative Therapie	22
1.8 Pulmonalvenenisolation	23
1.9 Komplikationen der Pulmonalvenenablation	25
1.9.1 Pulmonalvenenstenose	26
1.9.2 Zerebrovaskuläre Embolien	27
1.9.3 Perikardtamponade	28
1.9.4 Ösophagoatriale Fistel	28
1.9.5 Phrenikusparese	29
1.9.6 Mortalität	29
1.10 Techniken der Pulmonalvenenablation	30
2. Ziel der Studie und Fragestellung	32
3. Material und Methode	33
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	33
3.2 Patienten	33
3.3 Methoden	36
3.4 Statistik	43
3.5 Studienprotokoll	45
4. Ergebnisse	46

5. Diskussion	61
5.1 Einleitung	61
5.2 Die Pulmonalvenenablation nach elektrophysiologisch orientiertem Ansatz	63
5.3 Die Pulmonalvenenisolation nach anatomisch orientiertem Ansatz	64
5.4 Vergleich beider Verfahren miteinander	64
5.5 Unsere Vorgehensweise und erzielte Ergebnisse	66
5.6 Die BITMAP-Studie	69
5.7 Problem der PV-Stenosen	71
5.8 Andere Komplikationen	74
5.9 Literaturübersicht mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen	75
5.10 Vergleich Antiarrhythmika versus Ablation bzw. randomisierte Studien	76
5.11 Elektrophysiologisch versus anatomisch geführte Pulmonalvenenisolation	79
5.12 Zusätzliche linksatriale Linien	82
5.13 Komplikationen und verschiedene Katheter / Energiequellen	84
5.14 Limitationen der vorliegenden Studie	87
5.15 Fazit und Ausblick	90
6. Zusammenfassung	97
7. Anhang	99
8. Literaturverzeichnis	V
9. Veröffentlichungen	XXVII
10. Lebenslauf	XXVIII
11. Danksagung	XXX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pionierarbeit von Haïssaguerre (Quelle: [81])	6
Abbildung 2: Übergang von linkem Vorhof zu Pulmonalvenen (Quelle: [196])	7
Abbildung 3: Patient mit SVES (A), atrialen Tachykardien resp. irregulärem Vorhofflattern (B) und Vorhofflimmern (C) Frühe Aktivität in der rechten oberen Pulmonalvene (E), Position der Katheter (D)	8
Abbildung 4: Maze-Operation (Cox et al.)	23
Abbildung 5: Lasso Katheter (Homepage Firma Biosense Webster)	38
Abbildung 6: Marinr Ablationskatheter (Homepage Firma Medtronic)	38
Abbildung 7: Helix Katheter (Homepage Firma Cardima)	39
Abbildung 8: Helix Katheter in RSPV (eigenes Kollektiv)	40
Abbildung 9: Potentiale der LSPV vor Ablation während CS-Stimulation (eigenes Kollektiv)	41
Abbildung 10: Sistieren der Potentiale nach Ablation (eigenes Kollektiv)	42
Abbildung 11: Effizienz der PV-Ablation - Gesamtkollektiv (n = 37)	49
Abbildung 12: Patienten mit paroxysmalem VHF (n = 28)	49
Abbildung 13: Patienten mit persistierendem VHF (n = 9)	50
Abbildung 14: Effektivität des Helix Katheters (n = 14)	50
Abbildung 15: Effektivität des Helix Katheters - Patienten mit paroxysmalem VHF (n = 12)	51
Abbildung 16: Effektivität des Helix Katheters - Patienten mit persistierendem VHF (n = 2)	51
Abbildung 17: Effektivität des Lasso Katheters (n = 23)	52
Abbildung 18: Effektivität des Lasso Katheters - Patienten mit paroxysmalem VHF (n = 16)	52
Abbildung 19: Effektivität des Lasso Katheters - Patienten mit persistierendem VHF (n = 7)	53
Abbildung 20: CARTO-Map (oben) und MRI des LA mit den PV (unten) (eigenes Kollektiv)	82
Abbildung 21: CARTO-Merge: Ablationspunkte (rot) um die Pulmonalvenen und im Dachbereich (eigenes Kollektiv)	82
Abbildung 22: Bard® HD Mesh Ablator	95
Abbildung 23: Mesh Ablator in RSPV (eigenes Kollektiv)	96
Abbildung 24: Signale in LSPV vor und nach Ablation (eigenes Kollektiv)	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Charakteristika	35
Tabelle 2:	Studienprotokoll	45
Tabelle 3:	Prozedurale Ergebnisse	47
Tabelle 4:	Ergebnisse der Nachbeobachtung	48
Tabelle 5:	Behandelte Pulmonalvenen	53
Tabelle 6:	Erfolgs- und Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Kathetertyp	56
Tabelle 7:	Erfolgsraten in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns	56
Tabelle 8:	Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Kathetertyp	59

1. Einleitung

1.1 Definition des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre (Tachy-)arrhythmie, die durch unkoordinierte atriale Aktivierung mit der Konsequenz der Aufhebung der atrialen mechanischen Funktion gekennzeichnet ist [66].

Die Frequenz der elektrischen Vorhofaktivität beträgt 400 bis 600 pro Minute, hämodynamisch kommt es jedoch zu einem Stillstand der Vorhöfe.

Im Oberflächen-EKG sind unregelmäßig konfigurierte P-Wellen oder überhaupt keine Vorhofaktivität festzustellen. Die Diagnose wird dann aus der vollkommen unregelmäßigen Schlagfolge der Ventrikel gestellt, die als „absolute Arrhythmie“ beschrieben wird.

Nach Ausfall des Sinusknotens wird die Kammerfrequenz ausschließlich durch die Eigenschaften des AV-Knotens bzw. der AV-Leitung bestimmt.

Die Kammerfrequenz liegt bei nicht vorbehandelten Patienten oft zwischen 160 und 180 pro Minute und kann über eine Verkürzung der diastolischen Füllungszeit sowie einen Verlust der atrialen Kontraktion zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens führen.

1.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern kann anfallsartig – paroxysmal – auftreten, was definitionsgemäß beinhaltet, dass es auch spontan wieder terminiert; oder es persistiert nach seinem Einsetzen und bedarf einer medikamentösen und/oder elektrischen Intervention zur Kardioversion. Persistierendes Vorhofflimmern kann unter antiarrhythmischer Behandlung paroxysmal werden. Anhaltendes Vorhofflimmern wird nach einer klinisch-praktisch orientierten Definition von Gallagher und Camm als permanent bezeichnet, wenn die Aussicht auf Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach ärztlicher Einschätzung nicht mehr besteht und somit Rhythmisierungsversuche nicht mehr indiziert sind [70].

Zeitlich genauer eingegrenzt wurden diese Definitionen im Rahmen einer Konsensus-Konferenz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Pacing und Elektrophysiologie. Hiernach

terminiert paroxysmales Vorhofflimmern spontan innerhalb von 7 Tagen, meist aber schon innerhalb von 48 Stunden. Wenn eine Episode von Vorhofflimmern länger als 7 Tage andauert, spricht man von persistierendem Vorhofflimmern. Vorhofflimmern, welches einer elektrischen Kardioversion nicht zugänglich ist oder aber innerhalb von 24 Stunden rezidiert, bezeichnet man als permanent [123].

Von Kuck und Haïssaguerre wird auch der Begriff „long-lasting persistent atrial fibrillation“ gerne verwendet und meint ein persistierendes Vorhofflimmern von mehr als einem Jahr Dauer [82].

Es werden primäre – idiopathische – Formen des Vorhofflimmerns ohne kardiale Begleiterkrankung („lone atrial fibrillation“) von sekundären Formen als Folge kardialer und extrakardialer Erkrankungen unterschieden. In etwa 30% der Fälle handelt es sich um idiopathisches Vorhofflimmern [124].

Klinische Ursachen des Vorhofflimmerns (nach Lüderitz [130]):

Kardiale Ursachen	• koronare Herzkrankheit (z.B. ischämische oder postinfarzielle Papillarmuskelinsuffizienz mit Mitralinsuffizienz, Compliancestörung nach Myokardinfarkt) • hypertensive Herzkrankheit • rheumatische Herzkrankheit (vor allem Mitralklappenfehler) • Kardiomyopathien (dilatativ, restriktiv) • entzündliche Ursachen (Endokarditis, Myokarditis) • raumfordernde Prozesse (Myxome, andere Tumoren, gestielte Thromben) • Perikardprozesse (Entzündungen, Perikardtumoren, infiltrativ wachsende Tumoren) • kongenitale Vitien (Shuntvitien, Trikuspidalatresie, „common atrium“, Pulmonalstenosen) • Endokardfibrose • Speicherkrankheiten (Amyloidose) • Autoimmunerkrankungen (z.B. Libman-Sacks) • Mitralklappenprolapsyndrom • Kardiosklerose (Altersherz, Sarkoidose, Diphtherie) • Postkardiotomiesyndrom (Dressler-Syndrom) • Kathetertraumen, Trauma durch Schrittmacherelektrode • präfinale Zustände
-------------------	---

Nichtkardiale Ursachen:	• Hyperthyreose • Elektrolyt- und Volumen- sowie Säure-Basen-Verschiebungen verschiedener Genese (z.B. postoperativ) • Thoraxtrauma • Alkohol („Holiday-heart-Syndrom“) • infektiös-toxische Ursachen (Virusinfekte) • Sepsis • Schockzustände verschiedener Genese • zerebrale Prozesse (ischämischer Insult, Blutungen, Raumforderungen) • pneumologische Erkrankungen (Cor pulmonale) • Verbrennungskrankheit • chronische Niereninsuffizienz
Idiopathisches Vorhofflimmern	• „lone atrial fibrillation“ (keine kardiale oder extrakardiale Ursache)

1.3 Symptomatik und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Nach Ausfall des Sinusknotens und Auftreten von Vorhofflimmern wird die Kammerfrequenz ausschließlich durch die Eigenschaften der AV-Leitung bestimmt. Diese zeigt beträchtliche interindividuelle Unterschiede, so kann sie entweder bradykard, normfrequent oder tachykard sein und ist darüber hinaus von zahlreichen durch das Grundleiden bedingten Faktoren sowie vom Alter abhängig.

Der Ausfall der Vorhofkontraktion reduziert die Kammerfüllung und verschlechtert die Bedingungen des Schlusses der Atrioventrikularklappen. Im Verein mit den Frequenzänderungen resultiert ein Abfall des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks mit entsprechenden Konsequenzen für die physische Leistungsfähigkeit sowie für die zerebrale und koronare Durchblutung. Dies kann insbesondere bei Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz die klinische Situation weiter verschlechtern. Der durch das Vorhofflimmern bedingte hämodynamische Stillstand der Vorhöfe führt andererseits zur atrialen Druckerhöhung mit Kongestion der Lungen sowie zu atrialer Thrombenbildung mit der Möglichkeit arterieller Embolien [130].

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz können sich gegenseitig bedingen und somit einen Circulus vitiosus ausbilden. Ein Verlust der atrialen Pumpfunktion, hohe ventrikuläre Frequenzen, unregelmäßige Ventrikellaktionen sowie eine durch Tachykardie vermittelte Kardiomyopathie führen bei Vorhofflimmern zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion mit konsekutiver Herzinsuffizienz. Andererseits kommt es im Rahmen der Herzinsuffizienz zu vermehrter Dehnung des linken Atriums mit Fibrosierungen und Hypertrophie und einer Zunahme der sympathischen Aktivierung, die ihrerseits Vorhofflimmern begünstigen [5].

Vorhofflimmern kommt sowohl bei Herzkranken als auch bei Herzgesunden vor. Das klinische Bild reicht von der Zufallsdiagnose bei einem beschwerdefreien Patienten bis zur ausgeprägten Symptomatik wie Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Synkopen, Herzinsuffizienz oder Thromboembolie. Vorhofflimmern reduziert üblicherweise die Herzleistung, führt zu inadäquatem Frequenzverhalten unter Belastung, ist Ursache multipler Beschwerden und kann sowohl aus hämodynamischen Gründen als auch durch elektrophysiologische Komplikationen (z.B. Tachy- oder Bradyarrhythmie) und insbesondere durch thromboembolische Komplikationen bedrohlich werden.

Klinische Symptome bei 39 Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern (nach [84]):

Herzklopfen, -rasen, -jagen	74%
Schwäche	44%
Übelkeit, Erbrechen	41%
Druck auf der Brust	41%
Schweißausbruch	41%
Unruhe	38%
Luftnot	36%
Herzschmerzen	33%
Schwindel, Parästhesien	23%
Bewusstlosigkeit	18%
Todesangst	18%
Polyurie	15%
Oberbauchschmerzen	5%
Kopfschmerzen	5%

Pathophysiologie:

Nach heutiger und allgemein anerkannter Vorstellung wird Vorhofflimmern in den allermeisten Fällen durch eine Vielzahl kleiner Reentry-Kreise, die mehr funktionell als morphologisch definiert sind, unterhalten [2, 146]. Nur selten ist ein extrem schnell entladender „Fokus“ verantwortlich. Zur Aufrechterhaltung der multiplen Reentry-Kreise ist eine kritische Vorhofmyokardmasse erforderlich, welche beim Erwachsenen jedoch praktisch immer vorhanden ist. Unterschieden wird zwischen der Triggerung respektive Auslösung und der Unterhaltung des Vorhofflimmerns. Initiatoren sind pathologische ektope Automatie, getriggerte Aktivität und Reentry. Erhalten wird das Vorhofflimmern durch wandernde reentries und rotors/drivers [152]. Alle Erkrankungen, die mit Vorhofvergrößerungen einhergehen, begünstigen das Auftreten von Vorhofflimmern ohne Ursache zu sein [104]. Auch Druck- oder Volumenzunahmen im Vorhof können Vorhofflimmern triggern.

Von Allessie (Maastricht) ist anlässlich des kardiologischen Weltkongresses 2006 in Barcelona die dreidimensionale Labyrinth-Hypothese als pathophysiologische Basis des Vorhofflimmerns vorgestellt worden. Dabei besteht das Substrat von permanentem Vorhofflimmern aus einem makroskopischen, dreidimensionalen Labyrinth von elektrisch dissoziierten schmalen Wavelets [131].

Die Beobachtung, dass das arrhythmogene Substrat des Vorhofflimmerns bei einer Vielzahl von Patienten in der Übergangszone zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof liegt, geht auf Haïssaguerre und Mitarbeiter zurück [81]. Als elektrophysiologischer Mechanismus gelten hierbei spontane, hochfrequente Initialentladungen, entweder in Form einer Automatie, eines Reentry, einer getriggerten Aktivität oder aber einer Kombination aus den vorgenannten.

Alle Arbeitsgruppen, die sich mit der fokalen Ablation von Vorhofflimmern befassen, haben diese initialen Beobachtungen bestätigt. Etwa 90% der als Trigger von Vorhofflimmern identifizierten Extrasystolen haben ihren Ursprung im Bereich der Übergänge von den Pulmonalvenen zum linken Vorhof, wobei hier wiederum die oberen Pulmonalvenen-Einmündungen besonders häufig betroffen sind, oder in den

proximalen Anteilen der Pulmonalvenen [25, 81, 93, 227, 196]. Abbildung 1 aus der Pionierarbeit von Haïssaguerre zeigt die Vorhofflimmern auslösenden Foci bei 45 Patienten. Pathologisch-anatomisch ist der Übergang von Vorhofmuskulatur zu den Venen nicht abrupt, es finden sich vielmehr Muskelfasern, die vom Vorhofmyokard in die Venen hineinziehen oder diese spiral- oder ringförmig umgeben (siehe Abbildung 2). Eine erste systematische anatomisch-pathologische Untersuchung der Junktion zwischen linkem Vorhof und den Pulmonalvenen wurde 1966 von Nathan und Eljakim vorgelegt [150] und in jüngster Zeit in eindrucksvoller Weise von Ho bestätigt [89]. Diese Muskelfasern enthalten wahrscheinlich embryonale Muskelzellen, die zu Spontandepolarisationen befähigt sind. Eine weitere Möglichkeit der Arrhythmogenese ist elektrische Anisotropie infolge kreuz und quer verlaufender Muskelfasern in der Transitionszone zwischen Pulmonalvenen und Atrium. Die Muskulatur ist im Bereich der oberen Pulmonalvenen deutlicher ausgeprägt als im Bereich der unteren, was mit der elektrophysiologischen Erfahrung über die Lokalisation arrhythmogener Foci gut übereinstimmt [104].

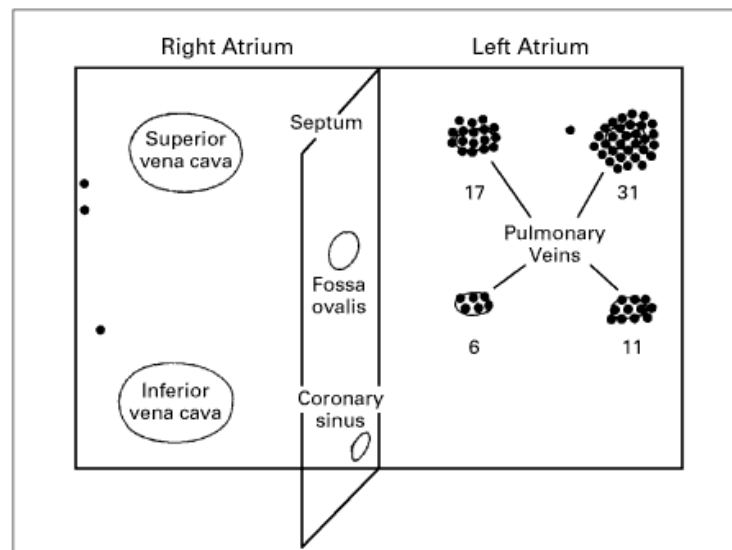
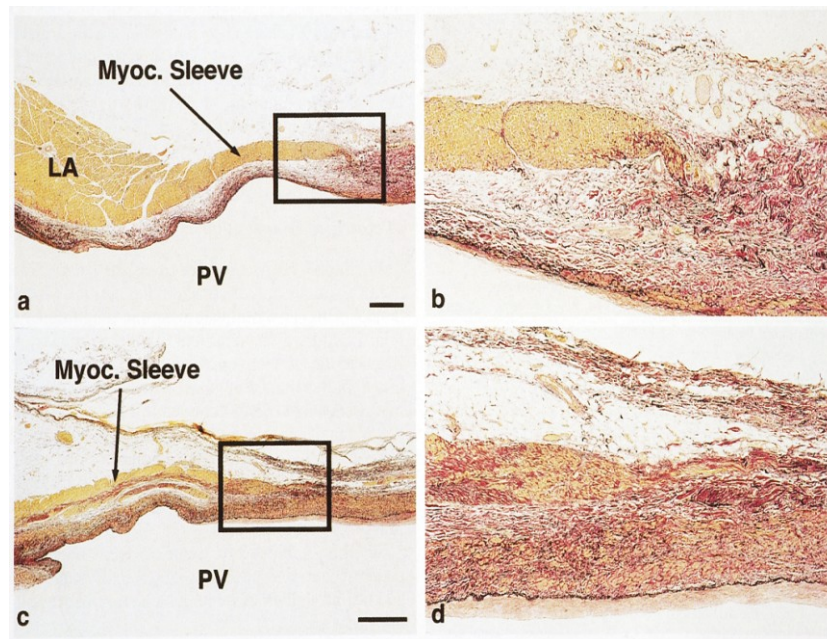


Abbildung 1: Pionierarbeit von Haïssaguerre (Quelle: [81])



LA = linker Vorhof,
PV = Pulmonalvene,
Myoc. Sleeve =
Myokardiale Schleife

Abbildung 2: Übergang von linkem Vorhof zu Pulmonalvenen (Quelle: [196])

Abbildung 3 aus einer der frühen Arbeiten von Haïssaguerre und Mitarbeitern zeigt mit der frühesten Aktivität in der rechten oberen Pulmonalvene einen Hinweis auf die getriggerte Aktivität des Vorhofflimmerns mit Ursprung in der rechten oberen Pulmonalvene [99].

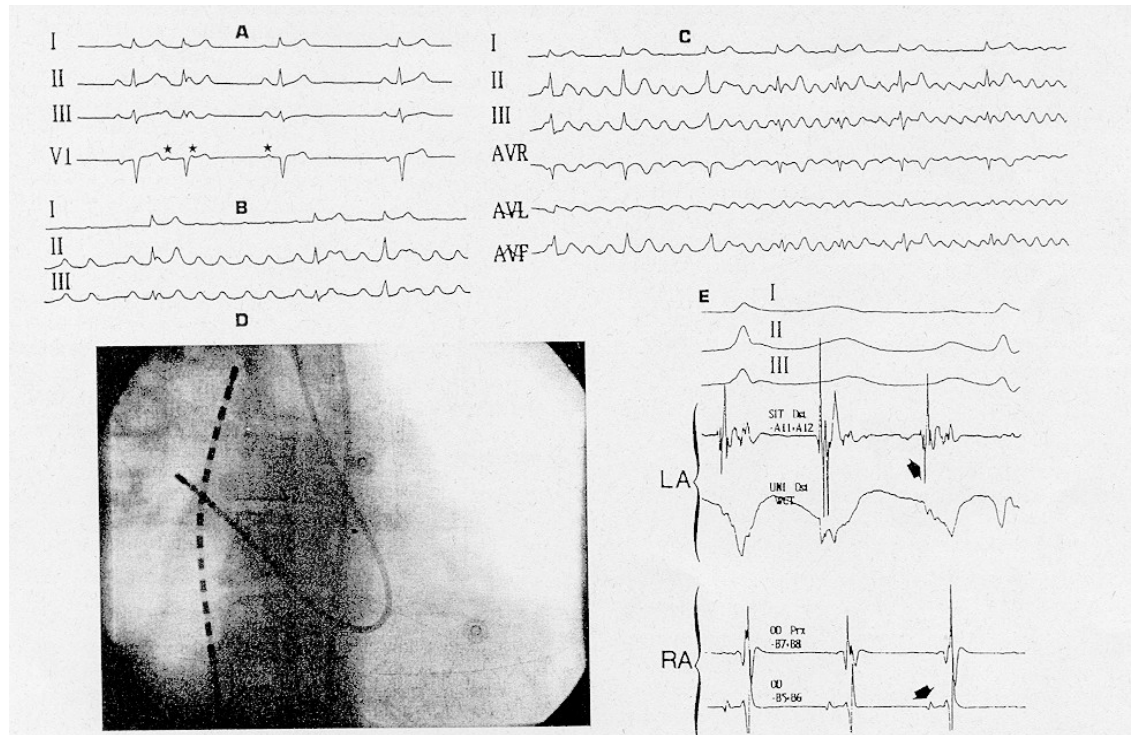


Abbildung 3: Patient mit SVES (A), atrialen Tachykardien resp. irregulärem Vorhofflattern (B) und Vorhofflimmern (C) Frühe Aktivität in der rechten oberen Pulmonalvene (E), Position der Katheter (D)

Es gibt darüber hinaus einen gewissen Anteil an Patienten, bei denen Vorhofflimmern typischerweise über Vorhofflattern induziert wird. Eine lineare Ablation zwischen der Vena cava inferior und der Trikuspidalklappe – die sogenannte rechtsatriale Isthmusablation – kann bei diesen Patienten das Auftreten von Vorhofflimmern verhindern [148].

1.4 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt die häufigste atriale Herzrhythmusstörung dar. Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt etwa 0,4 bis 0,9% [58, 105] und nimmt mit dem Alter zu.

Die Prävalenz beträgt bei Menschen unter 60 Jahren weniger als 1%, bei Menschen über 80 Jahren mehr als 6% [63, 242, 65], wobei die altersangepasste Prävalenz bei Männern höher ist als bei Frauen [65, 106]. Der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern ist geringer, wenn keine strukturelle Herzkrankheit zugrunde liegt (sogenanntes lone atrial fibrillation), und höher, sobald Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Valvulopathien oder arterielle Hypertonie vorliegen [66].

Hinzu kommt, dass die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern in den nächsten 50 Jahren aufgrund demographischer Faktoren um das beinahe 2,5-fache steigen wird [74, 214, 243].

Vorhofflimmerpatienten benötigen häufige Arztbesuche, um die medikamentöse Therapie anzupassen und die Antikoagulationstherapie zu überwachen. Darüber hinaus ist die Arrhythmie mit vermehrten Hospitalisationen aufgrund erhöhter Morbidität (Herzinsuffizienz, Embolien etc.) sowie zahlreichen medizinischen Prozeduren wie Kardioversionen, Ablationen u.a. vergesellschaftet [242].

Der sich daraus ergebende Kostenfaktor in Deutschland ist erheblich, was aus einer bisher unveröffentlichten Studie des Institutes für Sozialmedizin der Charité hervorgeht [241]. Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von der aktuellen Therapienutzung, die zukünftige epidemiologische und ökonomische Krankheitslast durch Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland modellhaft abzuleiten.

Im Jahr 2006 würden danach die Vorhofflimmerpatienten eine Kostenbelastung von etwa 680 Mio. € verursachen. Dabei würde der größte Teil (etwa 440 Mio. € ~ 65%) dieser Belastung durch die direkten Kosten hämorrhagischer und ischämischer Ereignisse verursacht. 35% der Gesamtkosten entfielen auf die Therapie des Vorhofflimmerns. Bei den mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelten Patienten sind die Kosten des INR-Monitorings ein erheblicher Bestandteil der gesamten Behandlungskosten. Der Anteil schwankt je nach Einstellung der VKA-Behandlung zwischen 33% (gute Einstellung) und 42% (schlechte Einstellung) der Behandlungskosten in dieser Gruppe. Die indirekten Kosten hätten mit 2,5% der Gesamtkosten des Jahres 2006 eine geringe Bedeutung. Die Modellrechnung zeigt, dass diese ökonomisch-finanzielle Belastung durch eine rechtzeitige und gut eingestellte Therapie verringert werden kann.

Wie sich gezeigt hat, rechtfertigen sich auch bei den Vitamin-K-Antagonisten die hohen und maßgeblich durch das INR-Monitoring bedingten Behandlungskosten vor dem Hintergrund vermiedener Ereignisse. Aus diesem Grund sollte der Anteil der unbehandelten Patienten soweit wie möglich reduziert werden, so die Schlussfolgerung der Autoren.

1.5 Prognose des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist verbunden mit einer signifikanten Mortalität und Morbidität, in der Form, dass die Rhythmusstörung die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, hämodynamische Auswirkungen haben und die Entstehung thromboembolischer Komplikationen begünstigen kann [8, 122].

Vorhofflimmern ist verbunden mit einer Verdoppelung der Mortalität in beiden Geschlechtern, welche nach Einrechnung der Komorbidität immer noch das 1,5-fache beträgt [8, 74]. Die erhöhte Mortalität geht hauptsächlich auf zerebrovaskuläre Ereignisse und eine zunehmende ventrikuläre Dysfunktion, d.h. Herzinsuffizienz zurück [213].

Es ist allgemein anerkannt, dass grundsätzlich eine Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus angestrebt werden sollte. Diese These wird durch folgende Argumente begründet [130]:

1. Je kürzer Vorhofflimmern besteht, desto leichter ist Sinusrhythmus erreichbar.
2. Vorhofflimmern führt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens um 0,8 – 1 l/min (15-20%).
3. Vorhofflimmern führt zu Hyperkoagulabilität.
4. Es gilt das Risiko einer Thromboembolie abzuwehren.
5. Die Vorhofdilatation kann Ursache, aber auch Folge des Vorhofflimmerns sein.
6. Ein derzeit asymptomatisches Vorhofflimmern kann im weiteren Verlauf relevante klinische Probleme verursachen und dann nicht mehr terminierbar sein.
7. Es besteht die Gefahr der Entwicklung einer tachykarden Kardiomyopathie mit kardialer Dekompensation.

Über Jahrzehnte war das primäre Ziel der antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern, den Sinusrhythmus wiederherzustellen oder diesen zu erhalten. Es wurde als selbstverständlich vorausgesetzt, dass mit dem Versuch, den Sinusrhythmus zu erhalten, auch alle Komplikationen des Vorhofflimmerns, besonders das Embolierisiko, verhindert würden. In der AFFIRM-Studie [244] wurde erstmals systematisch untersucht, ob eine Sinusrhythmus erhaltende Therapiestrategie einer allein frequenzkontrollierenden Therapie bei Vorhofflimmern überlegen ist. Zusammenfassend zeigte die AFFIRM-Studie jedoch, dass eine Therapie, in der allein die Herzfrequenz bei Vorhofflimmern kontrolliert und konsequent eine Antikoagulation vorgenommen wird, prognostisch hinsichtlich der kombinierten Endpunkte Tod, ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern, Adam Stokes-Anfall durch bradykarde Herzrhythmusstörungen, intrakranielle Blutungen oder größere Blutungskomplikationen sowie Anzahl der Hospitalisationen nicht ungünstiger ist als eine Therapie, die versucht, den Sinusrhythmus zu erhalten. Insbesondere das Embolierisiko wurde durch eine Sinusrhythmus erhaltende Therapie in der Intention-to-treat-Analyse nicht beeinflusst. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass ca. 30-40% der Patienten in der Behandlungsgruppe im Vorhofflimmern blieben, während 25% der Patienten in der Kontrollgruppe im Sinusrhythmus waren. Das Risiko für das Auftreten einer Embolie war vor allem abhängig von einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Ein Problem der AFFIRM-Studie ist jedoch, dass der Anteil der Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden, in der Frequenz-Kontrollgruppe mehr als doppelt so hoch war (46,8% versus 21,8%) wie in der Rhythmuskontrollgruppe. Darüber hinaus wurden in der Rhythmuskontrollgruppe 31,2% der Patienten mit Sotalol behandelt, einem Antiarrhythmikum, das ein Torsade-de-Pointes-Risiko von etwa drei Prozent hat, in der Frequenz-Kontrollgruppe dagegen nur 0,1% der Patienten. Dies zeigte sich auch bei den Ergebnissen der Studie, in der Torsade-de-Pointes-Tachykardien vorwiegend in der Patientengruppe mit dem Ziel Erhalt von Sinusrhythmus auftraten. Die erheblichen Unterschiede im Einsatz von reinen Betablockern und Sotalol zwischen den beiden Patientengruppen machen es denkbar, daß die Wahl der Medikamente das Ergebnis stärker beeinflusst hat als die Wahl des Therapieprinzips, nämlich Frequenzkontrolle versus Erhalt des Sinusrhythmus.

Darüber hinaus zeigte sich in der Rhythmusgruppe eine erhöhte Zahl von Embolien, verursacht durch eine hohe Coumarinabsetzquote bei vermeintlichem Sinusrhythmus bzw. einer nicht erkannten hohen Zahl stummer Vorhofflimmer-Rezidive, wie in der PAFAC-Studie belegt wurde [59].

Ein weiteres Problem bei der Bewertung des Ergebnisses war wie bereits oben erwähnt die erhebliche Überlappung von Vorhofflimmern und Sinusrhythmus in den beiden Gruppen.

In einer Posthoc-Analyse der AFFIRM-Studie zeigte sich, dass der definitive Erhalt des Sinusrhythmus mit einer hochsignifikanten Prognoseverbesserung verknüpft war, ebenso die Einnahme von oralen Antikoagulanzen, Antiarrhythmika hatten dagegen einen prognoseverschlechternden Effekt.

Bei Patienten mit einem rheumatischen Klappenvitium und Vorhofflimmern besteht das höchste Risiko für thromboembolische Komplikationen (17,6-faches Embolierisiko nach der Framingham-Studie) [105]. Aber auch bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern fand sich in kontrollierten Studien ein mittleres Risiko für einen zerebralen Insult von ca. 4-6% pro Jahr. Etwa zwei von drei zerebralen Insulten bei Patienten mit Vorhofflimmern stehen kausal in Verbindung mit atrialen Thromben. Atriale Thromben treten vorwiegend als Folge einer Stase des Blutes im linken Vorhof, besonders im Bereich des linken Vorhofohres auf [101].

Eine individuelle Risikostratifizierung wird in ein niedriges, mittleres und hohes Thromboembolierisiko auf der Basis von Anamnese, klinischen Befunden, transthorakaler und ggf. transösophagealer Echokardiographie vorgenommen [67].

Zur Verhinderung zerebraler Embolien konnte nur eine antithrombotische, nicht aber eine antiarrhythmische Therapie beitragen [206]. Für die orale Antikoagulation unter Vitamin-K-Antagonisten fand sich im Mittel eine absolute Risikoreduktion für einen Schlaganfall von über 60% gegenüber Placebo und eine relative Risikoreduktion von 36% gegenüber ASS bei Hochrisikopatienten [127]. Clopidogrel in Kombination mit ASS war einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei Hochrisikopatienten für

eine Thromboembolie bei Vorhofflimmern in der ACTIVE-Studie signifikant unterlegen [28].

In den aktuellen Leitlinien werden therapeutische Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern gegeben [67].

Jüngere Patienten unter 60 Jahren und ohne strukturelle Herzerkrankung mit idiopathischem Vorhofflimmern („lone atrial fibrillation“) haben ein niedriges Schlaganfallrisiko von unter 1/100 Patientenjahre, so dass hier keine Indikation zu einer antithrombotischen Primärprävention besteht. Regelmäßige Reevaluationen des Risikos im Verlauf sind jedoch erforderlich.

ASS (325mg/Tag) ist lediglich indiziert für Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko oder bei Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation.

Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern wird altersunabhängig bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor (Diabetes mellitus, KHK, Hyperthyreose, arterieller Hypertonus, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion) und bei allen älteren Patienten über 75 Jahren ohne entsprechende Kontraindikation eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Als INR-Zielwert sollte bei den Patienten unter 75 Jahren 2,5 angestrebt werden, aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr der über 75-Jährigen gilt hier ein Zielwert von INR 2,0.

Bei Vorhofflimmern und rheumatischem Mitralklappenversagen bzw. bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz ist eine intensivere Antikoagulation mit einem INR-Zielwert von 2,5 – 3,5 anzustreben [67].

1.6 Geschichte der Therapie des Vorhofflimmerns

Frühere therapeutische Strategien konzentrierten sich allein auf die elektrische Kardioversion von Vorhofflimmern, die pharmakologische Unterdrückung supraventrikulärer Extrasystolen oder die ventrikuläre Frequenzkontrolle [158], entweder durch Medikamente oder aber durch Schrittmacher-Implantation und nachfolgende Ablation und/oder Modifikation des AV-Knotens [97].

Die elektrische Kardioversion weist mit 86 bis 94% eine hohe initiale Erfolgsrate auf, jedoch sind nach einem Jahr nur noch 23%, nach zwei Jahren nur noch 16% der Patienten im Sinusrhythmus [210, 183, 102, 57].

Vorhofflimmern führt zu einem elektrischen und in der Folge auch strukturellen Remodeling des linken Vorhofs. Verschiedene Studien, darunter sowohl experimentelle und klinische Studien als auch mathematische Modelle, zeigen, dass elektrisches Remodeling das Ansprechen des Vorhofs auf Antiarrhythmika reduziert [43, 222, 30]. So zeigte Flecainid eine bessere Wirksamkeit, ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern, wenn das Medikament rasch nach dem Einsetzen und lange Zeit nach dem letzten Auftreten der Rhythmusstörung gegeben wurde [222].

Unter der Annahme, dass eine prompte Kardioversion von Vorhofflimmern sinnvoll sei, konnte in Studien mit dem implantierbaren atrialen Defibrillator gezeigt werden, dass eine frühe Kardioversion eine atriale Dysfunktion verhindert [229], die Vorhofgröße reduziert [228] und die Zeit bis zum Wiederauftreten des Vorhofflimmerns verlängert [223].

Der klinische Nutzen einer frühen elektrischen Kardioversion konnte jedoch nicht klar gezeigt werden. Obwohl sich in einer Studie eine verbesserte Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus ergab [239], konnte dieser Vorteil in anderen Studien nicht bestätigt werden [69, 115].

Die elektrische Kardioversion führt zu einer Etablierung des Sinusrhythmus in über 90% der Fälle [144]. Mögliche Komplikationen sind Verbrennungen, iatrogenes Kammerflimmern, wenn die Schockabgabe nicht QRS-synchronisiert vorgenommen wird, und Nebenwirkungen durch Anästhetika.

Für die medikamentöse Kardioversion stehen verschiedene Antiarrhythmika zur Verfügung [11, 142], wobei die Effektivität variiert und im Durchschnitt etwa 50% innerhalb von ein bis fünf Stunden nach Gabe des jeweiligen Medikamentes erreicht [11]. Ein entscheidender Nachteil ist die ventrikuläre Proarrhythmie, besonders bei Ibutilide und anderen Repolarisations-verzögernden Medikamenten [142, 151]. Zudem ist die medikamentöse Kardioversion ineffektiv, wenn das Vorhofflimmern länger als 7 Tage besteht [11].

Das Thromboembolierisiko ist für die elektrische und die medikamentöse Kardioversion gleich hoch [75, 129]. Auch die begleitende atriale mechanische Dysfunktion nach Kardioversion (Stunning) ist bei beiden Verfahren gegeben [113].

Folglich wird nach jeder Kardioversion eine Antikoagulation mit dem Ziel-INR 2,5 über mindestens 4 Wochen gefordert. Eine elektive Kardioversion sollte immer unter prophylaktischer Antikoagulation (Heparin-Bolusgabe, Ziel-PTT 1,5-2-fache Verlängerung der Norm) erfolgen. Bei Vorhofflimmern mit sicherer Dauer < 48 Stunden kann die Kardioversion ohne weitere Bildgebung durchgeführt werden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern > 48 Stunden oder unklarer Dauer ist ein Ausschluss von intrakavitären Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie zu fordern. Gelingt dies, kann basierend auf den Daten einer großen Multicenter-Studie eine Kardioversion unter oben genannter Antikoagulation vorgenommen werden [115].

Antiarrhythmische Therapie:

Antiarrhythmika haben die Erfolgsrate der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach elektrischer Kardioversion annähernd verdoppelt, sie verursachen jedoch einen je nach Medikament signifikanten Anstieg der jährlichen Mortalität, zum Beispiel von 3 auf 7% für das Chinidin [29, 62].

In der multizentrischen, Plazebo-kontrollierten PAFAC-Studie [59] wurden zwei verschiedene Antiarrhythmika zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach elektrischer Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern, nämlich Sotalol und Chinidin + Verapamil, prospektiv bei insgesamt 848 Patienten über ein mittleres Follow-up von 266 Tagen miteinander verglichen. Der primäre Endpunkt (Vorhofflimmerrezidiv oder Tod) wurde in 67% der Patienten erreicht, wobei das Vorhofflimmern bei 41% der Patienten persistierte. Die Rezidivraten nach einem Jahr waren 83% in der Plazebo-, 67% in der Sotalol- und 65% in der Chinidin + Verapamil-Gruppe. Für den sekundären Endpunkt (persistierendes Vorhofflimmern) betrugen die Rezidivraten 77% (Plazebo), 49% (Sotalol) und 38% (Chinidin + Verapamil), und die Kombination Chinidin plus Verapamil war den anderen Gruppen signifikant überlegen. Das Monitoring erfolgte mit Hilfe eines täglichen Tele-EKG's, wobei 70% aller Vorhofflimmer-Rezidive komplett asymptomatisch verliefen, was bedeutete, dass die klinische Symptomatik als Surrogat für Vorhofflimmerepisoden nicht verlässlich war.

Die medikamentöse Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns in Bezug auf die Stabilisierung des Sinusrhythmus bietet langfristig nur geringe Erfolgsraten. Die Rezidivrate liegt unter antiarrhythmischer Therapie bei 35 bis 65% innerhalb eines Jahres [23]. Hinzu kommen vergleichsweise häufige und mitunter schwere Nebenwirkungen. In der SPAF-Studie (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) [62] etwa hatten Patienten, die Antiarrhythmika erhielten, eine 3,7-fach höhere Inzidenz für den plötzlichen Herztod als Patienten ohne Antiarrhythmika, für Patienten mit struktureller Herzerkrankung war dieses Risiko sogar noch höher.

Sotalol als Klasse III-Antiarrhythmikum kann neben den für Betablocker üblichen Nebenwirkungen Proarrhythmien verursachen (siehe PAFAC-Studie). Nachdem evident war, dass die Konversionsrate von Sotalol auf Placebo-Niveau lag [217], wurde es ausschließlich zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus benutzt. In einer späteren Arbeit wurde gezeigt, dass die Effektivität von Sotalol hinsichtlich der Rhythmuskontrolle ähnlich der anderer Betablocker war [181], woraufhin es – auch wegen des potentiellen Risikos, Torsade-de-pointes-Tachykardien zu verursachen – in der Behandlung von Vorhofflimmern obsolet wurde.

Klasse Ic-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) sind zwar sowohl hinsichtlich der Konversionsrate als auch der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus vergleichsweise effektive Medikamente, können jedoch bei Vorhofflattern durch eine Verkürzung der Refraktärzeit am AV-Knoten bei gleichzeitiger Verlängerung der Zykluslänge des Vorhofflimmerns zu einer gefährlichen 1:1-Überleitung führen. Zudem sind sie bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung aufgrund potentieller Arrhythmien kontraindiziert [194].

Das Klasse III-Antiarrhythmikum Amiodaron, welches neben seines Klasse III-Effektes auch auf andere Kanäle und Rezeptoren wirkt (etwa im Sinne einer Betablockade und eines Calcium-Antagonismus), ist eines der effektivsten Medikamente zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus [193, 26, 117], auch bei Patienten, die zuvor therapierefraktär waren [231, 221]. Es kann auch zur Konversion eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns benutzt werden [156, 179], wenngleich es hier weniger effektiv ist als die Klasse I-Antiarrhythmika [22, 38, 9],

was an seinem großen Verteilungsvolumen und damit langsamen Wirkbeginn liegt. Amiodaron ist sehr effektiv hinsichtlich der akuten Frequenzkontrolle im Rahmen einer Tachyarrhythmie [38, 27], zudem ist es auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung ein sicheres Medikament [35].

Der verzögerte Wirkbeginn, die lange Halbwertszeit und das vergleichsweise ausgeprägte Nebenwirkungsprofil in Form von Lungenfibrosen, Netzhautinlagerungen, Leberfunktionsstörungen und Photodermatose begrenzen den Einsatz dieses hoch wirksamen Medikamentes, so dass es selten als first-line-Therapie zum Einsatz kommt, außer bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Im Gegensatz zu Amiodaron ist Dofetilide ein Klasse III-Antiarrhythmikum, das nur einen einzigen Ionenkanal blockiert [48, 147]. Es ist mäßig effektiv in Bezug auf die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus [208], kann aber vor allem auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung gegeben werden, wie in den DIAMOND-Studien (The Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group) gezeigt wurde [177, 116, 225, 157]. Das Risiko von Torsade-de-pointes-Tachykardien beträgt bis zu 3%, wobei die meisten Arrhythmien innerhalb von 48 Stunden nach Erstgabe auftreten. Eine Dosistitrierung hinsichtlich des QT-Intervalls und der Nierenfunktion ist notwendig. Innerhalb der ersten 3 Tage sollte die Verabreichung des Medikamentes im Krankenhaus unter Monitoring stattfinden. Andere, extrakardiale Nebenwirkungen sind – im Gegensatz zu Amiodaron – nicht bekannt.

Es gibt daher einige wichtige Strategien, die bei der Entwicklung neuer Antiarrhythmika zur Behandlung von Vorhofflimmern bedacht werden müssen [176]. Zum einen sollten neue Antiarrhythmika keine proarrhythmischen Effekte, vor allem keine QT-Verlängerungen aufweisen, zum anderen haben sich Medikamente, die mehrere Ionenkanäle blockieren können, wie zum Beispiel das Amiodaron, als sehr effektiv herausgestellt, wobei die extrakardialen Nebenwirkungen vermieden werden sollten. Ein weiterer Schwerpunkt der Medikamentenentwicklung wird auf Wirkstoffe gelegt, die ausschließlich in den Vorhöfen bzw. in deren Kalium-Kanälen wirken.

Erst kürzlich veröffentlicht wurde die ATHENA-Studie, in der mit Dronedaron eine neue antiarrhythmische Substanz zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich ihrer Wirksamkeit getestet wurde [92].

Es handelt sich um eine Multicenterstudie zur Evaluierung von Dronedaron bei 4628 Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren für Sterblichkeit. Die Patienten erhielten randomisiert Dronedaron 400 mg zweimal täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die erste Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Tod jeglicher Ursache, Tod aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 21 ± 5 Monate. Dabei wurde die Studienmedikation bei 696 von 2301 Patienten (30,2%) in der Dronedaron-Gruppe und 716 von 2327 Patienten (30,8%) in der Placebo-Gruppe vorzeitig abgesetzt, hauptsächlich aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt wurde bei 734 Patienten (31,9%) in der Dronedaron-Gruppe und 917 Patienten (39,4%) in der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,001$). Es gab 116 Todesfälle (5,0%) in der Dronedaron-Gruppe und 139 (6,0%) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,18$). Kardiovaskulär bedingte Todesfälle ereigneten sich bei 63 (2,7%) Patienten in der Dronedaron-Gruppe und 90 (3,9%) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,03$), überwiegend durch eine Reduktion der Arrhythmie-bedingten Sterblichkeit unter Dronedaron mit 26 (1,1%) versus 48 (2,1%) Todesfällen unter Placebo ($p = 0,01$). In der Dronedaron-Gruppe kam es zu einem vermehrten Auftreten von Bradykardie, QT-Intervall-Verlängerung, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag und einer erhöhten Konzentration von Serumkreatinin gegenüber der Placebo-Gruppe. Thyreoidale und pulmonale Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Autoren schlossen, dass Dronedaron die Inzidenz kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder Tod bei Patienten mit Vorhofflimmern reduziert.

Eine medikamentöse Behandlungsalternative bei Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern ist die Frequenzkontrolle mit Betablockern, Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ oder Digitalis, bei Risikopatienten in Kombination mit einer Antikoagulationstherapie, um das Apoplexrisiko zu vermindern.

Digoxin ist das in diesem Zusammenhang wahrscheinlich am häufigsten verwendete Medikament. Es führt zu einer suffizienten Frequenzkontrolle in Ruhe [190], hat aber wenig Einfluss auf die Herzfrequenz unter Belastungsbedingungen. Daher wird es häufig in Kombination mit anderen Antiarrhythmika benutzt [57].

Verapamil verzögert die Leitungseigenschaften des AV-Knotens und führt zu einer Absenkung der Ventrikelfrequenz, sowohl in Ruhe als auch bei Belastung [188]. Diltiazem wirkt ähnlich wie Verapamil, hat jedoch den Vorteil, dass es als intravenöse Dauerinfusion gegeben werden kann [47].

Betablocker – sowohl kardioselektive als auch nichtselektive – sind effektive Medikamente zur Frequenzkontrolle in Ruhe und bei Belastung. Sie sind besonders wirksam unter Bedingungen eines hohen sympathoadrenergen Tonus [7] und werden auch in der Rhythmuskontrolle eingesetzt [181].

Oftmals kann eine ausreichende Frequenzkontrolle erst durch eine pharmakologische Kombinationstherapie erreicht werden. Hierbei eignet sich die Kombination von Digitalis mit einem weiteren Antiarrhythmikum vor allem zur Frequenzkontrolle unter Belastung. Allgemein gilt, dass die Wirkung von Digitalis plus Betablocker der von Digitalis plus Calcium-Kanal-Antagonist überlegen ist [57]. Bei Kombinationstherapien besteht jedoch die Gefahr, dass Bradyarrhythmien auftreten können.

Der palliative Ansatz der Frequenzkontrolle ist jedoch nicht immer effektiv und kann zu Nebenwirkungen führen: Marcumar als Antikoagulanz erhöht das Blutungsrisiko, Betablocker und Digitalis können Bradykardien verursachen, und Betablocker können zusätzlich arterielle Hypotonie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit verursachen, zudem können obstruktive Atemwegserkrankungen und AV-Blockierungen aggraviert werden.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass die rhythmuserhaltende der frequenzkontrollierenden Strategie hinsichtlich Mortalität und Morbidität nicht überlegen ist, gibt es Patienten, die aufgrund einer ausgeprägten klinischen

Symptomatik das paroxysmale Vorhofflimmern nur eingeschränkt tolerieren (AFFIRM [244] und RACE[230]).

Zugleich lassen die Daten aus der AFFIRM- und der RACE-Studie erkennen, dass hinsichtlich Rhythmus- oder Frequenzkontrolle die Charakteristika der behandlungsbedürftigen Patienten sorgfältig zu beachten sind, um eine zielführende Indikationskonkretisierung zu erreichen. So bieten sich zur Rhythmuskontrolle in der first-line-Therapie bei Patienten mit idiopathischem paroxysmalem Vorhofflimmern und bei Patienten mit arterieller Hypertonie eher Klasse Ic-Antiarrhythmika an, während Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion Betablocker und Amiodaron erhalten sollten [132].

Dies spiegelt sich auch in den neuen Leitlinien der führenden kardiologischen Fachgesellschaften wider, die Empfehlungen zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern unter Einschluss pharmakologischer und elektrischer Therapieoptionen inklusive der Katheterablation [68] erteilen.

Bei der häufigen Form des anfallsweisen Vorhofflimmerns hat das Konzept der Pill-in-the-Pocket-Therapie für herzgesunde Patienten besonderes Interesse gefunden [132]. Das in der Tasche des Patienten mitgeführte Antiarrhythmikum wird nur bei einem Anfall, nicht jedoch auf Dauer eingenommen. Mit diesem Vorgehen lässt sich der Sinusrhythmus meist innerhalb von ein bis zwei Stunden wiederherstellen, wobei die Erfolgsquote bei mehr als 90% liegt. Voraussetzung ist, dass die Anfälle von Vorhofflimmern nicht zu oft auftreten, maximal zwei- bis dreimal im Monat, und dass diese von subjektiv wahrnehmbaren Beschwerden begleitet sind. Empfohlen werden zur Durchführung vor allem Flecainid und Propafenon, Amiodaron kommt weniger infrage, da die Wirkung zu verzögert eintritt [1]. Auch in den Leitlinien von ACC (American College of Cardiology), AHA (American Heart Association) und ESC (European Society of Cardiology) hat dieses neue Verfahren Eingang in den allgemeinen Behandlungsplan gefunden [68].

Botto und Mitarbeiter berichteten anlässlich der AHA-Tagung 2006 über eine Erweiterung der Pill-in-the-Pocket-Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei vorbestehender antiarrhythmischer Basis-Behandlung mit Ic-Substanzen bewirkt die akute (zusätzliche) Pill-in-the-Pocket-Applikation eine signifikante Rhythmisierung innerhalb von zwei bis vier Stunden [13].

Erst jüngst ergaben sich Hinweise darauf, dass Statine bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit dem Vorhofflimmern vorbeugen [247]. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten reduzieren das Auftreten von Vorhofflimmern einschließlich Rezidiven durch die mutmaßliche Verhinderung des strukturellen Remodelings. Entsprechende Befunde liegen für Candesartan, Valsartan und Irbesartan vor [120, 134, 135]. Möglicherweise ergeben sich ähnliche Wirkungen für die ACE-Hemmer [178].

1.7 Ablative Verfahren

1.7.1 AV-Knotenablation

Die AV-Knoten-Ablation mit nachfolgender Schrittmacherimplantation als palliatives und vergleichsweise invasives Verfahren kann zwar die Lebensqualität der Patienten verbessern und die Ejektionsfraktion anheben [14]; die Mortalitätsrate und das Apoplexrisiko werden jedoch nicht signifikant gesenkt [167].

In einer retrospektiven Kohortenstudie war die Mortalität nach AV-Knoten-Ablation und Implantation eines DDD-Schrittmachers mit 10,5% nach 72 Monaten vergleichsweise gering [184].

Ein möglicherweise positiver Einfluss dieses therapeutischen Konzeptes auf die Mortalität könnte in der Vermeidung der Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie begründet liegen [186].

Die AV-Knoten-Ablation ist eine relativ einfache Katheterprozedur mit einer hohen Erfolgsrate von über 97% bei einer beschriebenen Komplikationsrate von 0,8-3,7% [18, 199]. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion besteht nach AV-Knoten-Ablation die Gefahr, dass bei permanenter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation eine progrediente Herzinsuffizienz entstehen kann [138, 219]. Zur Vermeidung dieser Spätkomplikation wird bei vorbestehender

eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Implantation eines Drei-Kammer-Schrittmachers empfohlen [39]. Bei fehlender hämodynamischer Kompromittierung besteht derzeit nach AV-Knoten-Ablation keine Indikation für die Implantation eines CRT-Systems (Kardiale-Resynchronisations-Therapie). Zur Vorbeugung potentieller bradykardiegetriggelter lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien nach AV-Knoten-Ablation [87] wird die Programmierung des Herzschrittmachers auf eine höhere Grundfrequenz von 80 bis 90 pro Minute für zunächst 48 Stunden empfohlen. Durch die Entwicklung der Pulmonalvenenisolation ist die palliative Behandlung eines hochsymptomatischen Vorhofflimmerns mittels AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation zunehmend in den Hintergrund gerückt und sollte nur bei alten, polymorbiden Patienten als ultima ratio eingesetzt werden [49].

1.7.2 Operative Therapie

Für einige Jahre war die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns der einzige kurative Ansatz, wobei in der sogenannten Maze-Operation ausgedehnte atriale Inzisionen vorgenommen wurden, um den Vorhof in verschiedene, elektrisch voneinander isolierte Kompartimente zu unterteilen [31, 216] (siehe Abbildung 4). Es steht die Vorstellung dahinter, dass Vorhofflimmern auf vielen wandernden Mikro-Reentries in beiden Vorhöfen beruht und diese – entsprechend der critical-mass-Theorie – nach elektrischer Kompartimentalisierung nicht aufrecht erhalten werden können und zusammenbrechen. Die Läsionen wurden unter Sicht erzeugt, was das Risiko einer Beschädigung der Pulmonalvenen oder angrenzender mediastinaler Strukturen verminderte. Die Erfolgsrate der Maze-Operation betrug über 90%. Aufgrund der Notwendigkeit einer Thorakotomie war dieses chirurgische Verfahren jedoch mit einer strikten Indikationsstellung verbunden [31, 32] und wurde überwiegend in Kombination mit operativen Eingriffen an der Mitralklappe durchgeführt.

Eine Weiterentwicklung des chirurgischen Instrumentariums erlaubt heute ein thorakoskopisches Vorgehen mit epikardialen Ablationen und Entfernen des linken Vorhofohres [72].

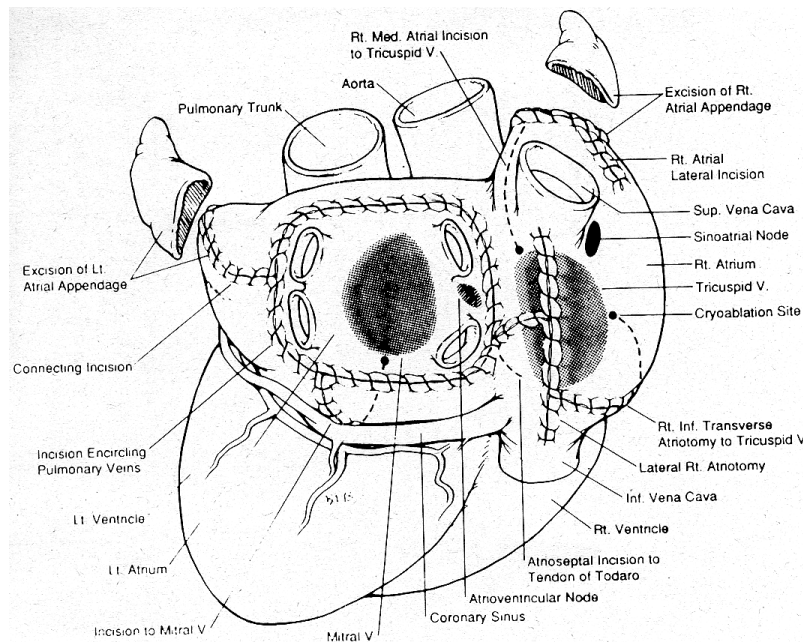


Abbildung 4: Maze-Operation (Cox et al.)

Im weiteren Verlauf wurde in Anlehnung an die Maze-Operation versucht, durch Katheter-gestützte Radiofrequenz-Ablation im rechten und/oder linken Vorhof eine Unterteilung in verschiedene elektrisch isolierte Kompartimente zu erreichen [136]. Dies war jedoch mit langen Behandlungszeiten, niedrigen Erfolgsraten (unter 50%) und bedeutsamen Komplikationen verbunden [80, 218, 143, 54].

1.8 Pulmonalvenenisolation

Vor einigen Jahren wurde in einer als Pionierarbeit geltenden Veröffentlichung erstmals beschrieben, dass die Pulmonalvenen und insbesondere die Übergänge zum atrialen Gewebe eine Quelle des paroxysmalen und auch des persistierenden Vorhofflimmerns sein können, da an diesen Stellen häufig fokale Trigger oder Reentrykreise lokalisiert sind, die eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung von Vorhofflimmern darstellen [81, 25, 90]. Das initiale Konzept, das erstmals 1998 vorgestellt wurde, entwickelten Michel Haïssaguerre und Mitarbeiter aus Bordeaux. Nach intrakardialem Mapping identifizierten sie einen für die Induktion von Vorhofflimmern verantwortlichen Fokus innerhalb einer oder mehrerer Pulmonalvenen. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse wurden kathetergestützte

Ablationsverfahren entwickelt, die die Eliminierung des Arrhythmietriggers durch elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom atrialen Gewebe intendieren.

Bereits viele Jahre zuvor, nämlich 1959, konnten Abildskov und Moe fokales Vorhofflimmern experimentell erzeugen: Aconitin-Applikation im Herzohr induzierte Flimmern der Vorhöfe, welches sofort sistierte, wenn der Ort der Aconitin-Applikation vom Rest der Vorhöfe isoliert wurde [2]. Die Unterhaltung des Vorhofflimmerns in diesem Modell war also abhängig von der extrem hochfrequenten Impulsbildung eines umschriebenen Areals. 37 Jahre später waren es Haïssaguerre und Mitarbeiter, die im Zusammenhang mit der Erstellung linearer Läsionen im linken Vorhof zur Behandlung von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern beobachteten, wie Episoden von Vorhofflimmern von einer Stelle ausgelöst wurden mit anschließender zentrifugaler Erregung der Vorhöfe [80]. Schon in ihrer ersten Beschreibung stellten sie fest, dass 10 der identifizierten 14 arrhythmogenen Foci im Bereich der oberen Pulmonalvenen lokalisiert waren. Im Weiteren hat diese Arbeitsgruppe das Konzept der Erstellung linearer Läsionen vollständig verlassen und sich auf die umschriebene Ablation der Vorhofflimmern auslösenden Foci beschränkt.

Zunächst wurde der genaue Ursprungsort innerhalb der sich verzweigenden Pulmonalvenenäste aufgesucht und durch fokale Hochfrequenzstromapplikationen verödet [99]. Diese Methode zeigte sich entgegen den ursprünglich veröffentlichten Daten als wenig effektiv [71], nicht zuletzt aufgrund der komplexen dreidimensionalen Anatomie der Pulmonalvenen [88, 189]. Außerdem ist die Apparenz des Triggers während der elektrophysiologischen Untersuchung notwendig, da sich diese nur relativ unzuverlässig pharmakologisch oder durch Stimulation provozieren lässt [25].

Im weiteren Verlauf wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen Verfahren entwickelt, die der elektrischen Isolation der Pulmonalvenen vom atrialen Gewebe dienen. Dadurch, dass die Ablation nun nicht mehr innerhalb der Pulmonalvenen stattfand, sondern im Bereich des jeweiligen Antrums, konnte die Gefahr der Pulmonalvenenstenosen mehr und mehr vermindert werden. Hinzu kamen

zusätzliche linksatriale lineare Ablationen, die Anwendung diverser Energieformen und dreidimensionaler Mappingverfahren (z.B. CARTO), die eine Lokalisation des Mappingkatheters oder aber aller Katheter in der räumlich visualisierten Struktur des linken Vorhofs ermöglichen.

Die primäre Katheterablation von Vorhofflimmern bietet einen kurativen Behandlungsansatz, der die Etablierung eines stabilen Sinusrhythmus ohne weitere antiarrhythmische Therapie zum Ziel hat. Dies birgt im Vergleich zur reinen Frequenzkontrolle den Vorteil einer wiederhergestellten regelmäßigen Vorhofkontraktion, die eine Fortsetzung der Antikoagulationstherapie auf Dauer überflüssig machen kann.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Pulmonalvenenisolation geeignet ist, bei Patienten mit primärem Vorhofflimmern und nur gering eingeschränkter Pumpfunktion ein reverses Remodeling des linken Ventrikels zu bewirken [185]. Darüber hinaus ist nachweisbar, dass auch bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auf der Basis unterschiedlicher Grundkrankheiten eine signifikante Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion durch eine Katheterablation des Vorhofflimmerns erreicht werden kann [94].

1.9 Komplikationen der Pulmonalvenenablation

Bei der Pulmonalvenenablation handelt es sich um eine vergleichsweise invasive Katheterbehandlung mit nicht unerheblichen Risiken.

Im Rahmen von Pulmonalvenenablationen wurden neben thromboembolischen Komplikationen und Perikardtamponaden auch hämodynamisch bedeutsame Pulmonalvenenstenosen und –verschlüsse beschrieben [220, 189, 51, 198].

1.9.1 Pulmonalvenenstenose

In einer tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die Applikation von Hochfrequenzenergie zu einer Gewebsnekrose kommt. Das resultierende Narbengewebe kann fest, verdickt und kontraktiert sein. Dadurch kann es zu einer Lumeneinengung oder einem Verschluss der Pulmonalvene kommen [220]. Pulmonalvenenstenosen können sich klinisch zum Beispiel in Form einer thorakalen Schmerzsymptomatik, einer Hämoptoe oder in Form von Atemnot äußern [198, 209]. Pulmonalvenenstenosen können angiographisch dargestellt und mittels einer Ballondilatation und Stentimplantation therapiert werden [145].

Die Darstellung von Pulmonalvenenstenosen ist auf verschiedene Art und Weise möglich. Neben der invasiven angiographischen Darstellung gibt es nichtinvasive Darstellungsmöglichkeiten mittels transösophagealer Echokardiographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie.

In der transösophagealen Echokardiographie können die einzelnen Pulmonalvenen zur Abbildung gebracht, in der farbkodierten Darstellung können Flussturbulenzen sichtbar gemacht, und mittels Dopplertechnik können Strömungsgeschwindigkeiten bestimmt werden.

Yang et al beschrieben erstmals die Darstellung und den Nachweis einer Stenose der Pulmonalvenen mittels Magnetresonanztomographie bei einem Patienten, der nach wiederholter Ablation im Bereich der Pulmonalvenen über Atemnot klagte [245].

Kim et al beschrieben die CT-Angiographie und dreidimensionale Rekonstruktion von Fehlbildungen der Pulmonalvenen bei Neugeborenen und Kindern mittels Einzelschicht-Spiral-CT [114]. Die abnormalen Pulmonalvenen konnten in diagnostischer Bildqualität dargestellt werden, jedoch wies der überwiegende Teil der Untersuchungen Bewegungsartefakte auf. Gilkeson et al beschrieben einen Fall einer Darstellung einer abnormal verlaufenden Pulmonalvene in der Multidetektor-CT [73]. Trabold et al legten eine Studie vor, in der 28 Patienten mittels Multidetektor-CT untersucht wurden, und fanden, dass mit dieser Methode neben

höhergradigen Pulmonalvenenstenosen auch geringgradige Läsionen zu visualisieren sind [226].

Heute sollte man eine CT- oder MR-Untersuchung der Pulmonalvenen vor und gegebenenfalls bei entsprechender Klinik im Langzeit-Follow-up nach Ablation durchführen, wobei mit einem modernen Computertomographen (64-Zeiler) eine sehr gute Darstellungsqualität erzielt werden kann, die Strahlendosis jedoch nicht unerheblich ist, was einen Nachteil gegenüber der Magnetresonanztomographie darstellt.

Insgesamt fanden sich Pulmonalvenenstenosen bei bis zu 8%, leichtgradige Stenosierungen bei bis zu 21% der Patienten [50, 109, 161]. Pulmonalvenenverschlüsse ließen sich bei 1,25% der Patienten nachweisen. Es muss hierbei jedoch berücksichtigt werden, dass die Pulmonalvenenstenosen und –verschlüsse aus der Anfangszeit der Katheterablation des Vorhofflimmerns herrühren. Hier wurde noch in den Pulmonalvenen selbst abladiert. Es wurde nicht die Isolationstechnik außerhalb der Pulmonalvenen angewandt.

In seinem aktuellen und bisher nicht veröffentlichten „Worldwide AF Ablation Survey“ berichtet Cappato über Pulmonalvenenablationen im Zeitraum 2003 bis 2006 bei mehr als 16000 Patienten mit einem Follow-up von 10 ± 8 Monaten [21]. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 4,5%, Pulmonalvenenstenosen, die einer Intervention bedurften, traten bei lediglich 0,29% der Patienten auf.

1.9.2 Zerebrovaskuläre Embolien

Zerebrovaskuläre Embolien fanden sich bei 2 bis 3% der Patienten [109]. Dieses ist sicher prozedurbedingt durch eine nicht ausreichende Antikoagulation, die mehrfache transseptale Punktion und nicht ausreichende echokardiographische Kontrollen zu erklären. Heute ist diese Komplikation durch cooled-tip-Technik und optimierte ACT-gesteuerte intraprozedurale Antikoagulation seltener geworden. So traten in der aktuellen Arbeit von Cappato Transitorische Ischämische Attacken in 0,71% der Fälle auf, die Apoplexrate lag bei 0,23% [21].

Eine stärkere peri-interventionelle intravenöse Antikoagulation mittels unfractioniertem Heparin, mit einer ACT (Activated Clotting Time) > 300 Sekunden, verringert signifikant das Risiko für die Inzidenz einer katheterbedingten Thromboembolie [187].

Unabhängig von der Vorhofflimmer-Rezidivfreiheit ist postinterventionell die Fortführung einer oralen Antikoagulation für mindestens drei Monate zu empfehlen. Das Risiko potentieller Thrombusformationen im Bereich der Endothelregeneration auf Ablationsnarben und somit die Gefahr neuer Emboliequellen können so reduziert werden [49]. Die Häufigkeit postprozeduraler thromboembolischer Ereignisse wird mit einer Rate von 1,1% angegeben und ist am größten innerhalb der ersten 14 Tage nach Ablation [159]. Derzeit besteht noch keine allgemein gültige Richtlinie für ein postprozedurales Antikoagulationsregime. Die orale Antikoagulation sollte jedoch auf keinen Fall abgesetzt werden bei Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko (CHADS2-Score) – unabhängig vom Ablationsergebnis.

1.9.3 Perikardtamponade

Ebenso prozedurbedingt ist die Perikardtamponade mit Perikardiozentese bei 1,5 bis 3,5% der untersuchten Patienten [137, 161]. In der Übersicht von Cappato beträgt die Rate der Perikardtamponade 1,31% [21].

1.9.4 Ösophagoatriale Fistel

Von größter klinischer Bedeutung ist das Auftreten von ösophagoatrialen Fisteln und der Phrenikusparese. Ösophagoatriale Fisteln treten bei unter 1% der Patienten auf und nehmen meist einen letalen Ausgang [197]. Klinisch macht sich eine solche Fistel häufig erst mehrere Tage nach der Pulmonalvenenablation in Form von Dysphagie, Hämatoemesis, septischem Krankheitsbild oder Luftembolie bemerkbar. Trotz chirurgischer Behandlung ist die Prognose nicht selten infaust. Zur besseren Prophylaxe werden als Sicherungsmaßnahmen während der Ablation im Ösophagus platzierbare Sonden mit Thermosensoren, die Darstellung des Ösophagus mit 3D

Mapping Kathetern (auf CARTO oder NavX Systembasis) diskutiert. Eine Limitation der Energievorwahl am Generator ≤ 30 Watt ist allgemeiner Konsens [49].

1.9.5 Phrenikusparesse

Eine Phrenikusparesse entsteht bei 1 bis 4% und kann als Folge der rechtsseitigen Pulmonalvenenisolation angesehen werden, insbesondere dann, wenn eine Kryotechnik angewandt wird [121].

In der aktuellen Darstellung von Cappato traten ösophagoatriale Fisteln bei 0,02% der Patienten auf, die Phrenikusparesse in 0,17% der Fälle, die Mortalität lag bei 0,15% [21].

Die Leipziger Arbeitsgruppe berichtete über eine Rate an schwerwiegenden Komplikationen von 2,3% bei 1600 Patienten, die sich zwischen Januar 2002 und Oktober 2007 einer Vorhofflimmerablation unterzogen. Diese teilten sich wie folgt auf: Tod 0%, Perikardtamponade 0,6%, Apoplex/TIA 0,3%, Luftembolie 0,06%, Lungenembolie 0,12%, vaskuläre Komplikationen 0,82%, Pulmonalvenenstenose 0,3%, atrioösophageale Fistel 0,12%, Phrenikusparesse und Pneumo-/Hämatothorax jeweils 0% [6].

1.9.6 Mortalität

In einer kürzlich veröffentlichten Studie berichteten Cappato und Mitarbeiter über die Mortalitätsdaten bei der Katheterablation von Vorhofflimmern zwischen 1995 und 2006 in 162 Zentren weltweit. Im Rahmen von 45115 Prozeduren bei 32569 Patienten kam es zu 32 Todesfällen (0,98 pro 1000 Patienten) [19].

1.10 Techniken der Pulmonalvenenablation

Prinzipiell gibt es derzeit zwei verschiedene konkurrierende Verfahren der Vorhofflimmerablation: die Elimination arrhythmogener Foci bzw. Areale mittels Pulmonalvenen-Isolation unter zusätzlichem Einsatz eines Spiralkatheters oder die anatomisch geführte zirkumferentielle Pulmonalvenenablation unter Verwendung eines elektroanatomischen Mappingsystems.

Pappone et al beschrieben eine anatomisch orientierte Herangehensweise, bei der jede Pulmonalvene durch ostiumnahe zirkumferenzielle, durch Hochfrequenzstrom hervorgerufene Läsionen vom Gewebe des linken Vorhofes isoliert wird [174]. Zur anatomischen Orientierung wurde bei dieser Methode ein elektroanatomisches Mapping-System (CARTO von Biosense Webster) benutzt. Die Arbeitsgruppe um Pappone fand in einer Nachbeobachtungszeit von 9 ± 3 Monaten bei $n = 26$ Patienten eine Erfolgsquote von 85%, wobei 23% der Patienten weiter Antiarrhythmika einnahmen und 85% der Patienten keine Antiarrhythmika einnahmen. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Erfolgsrate. Wegen des Abstandes zu den Pulmonalvenen war hierbei das Risiko der Pulmonalvenenstenosen minimiert. Bezüglich der Sicherheit der Methode wurden mittels transösophagealer Echokardiographie keine thromboembolischen Ereignisse oder Pulmonalvenenstenosen beschrieben.

Haïssaguerre et al beschrieben eine elektrophysiologisch orientierte Herangehensweise, bei der mittels eines dekapolaren Mappingkatheters („Lasso“ von Biosense Webster) sogenannte Pulmonalvenenpotentiale und damit Durchtrittsstellen aus der Pulmonalvene in den linken Vorhof aufgesucht wurden, die dann mit Hochfrequenzstrom abladiert wurden [83]. Die Effektivität wurde mit etwa 60 bis 70% – allerdings nach mitunter mehreren Ablationssitzungen – angegeben, wobei Gründe für Vorhofflimmerrezidive in einer Erholung der Leitfähigkeit der Pulmonalvenen oder der Existenz extrapulmonaler Foci lagen.

Kottkamp und Mitarbeiter stellten während der 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im April 2004 in Mannheim das Leipziger

Ablationskonzept vor, das eine Kombination aus zirkulären und linearen linksatrialen Linien darstellt. Im Follow-up erfolgte die Auswertung serieller kontinuierlicher Sieben-Tage-EKGs mit einer kumulativen Analysezeit von mehr als 54000 Stunden. Dadurch konnten Zeitverläufe des relativen Anteils von Vorhofflimmern und der Freiheit von Vorhofflimmern präziser als durch die üblichen 24-Stunden-EKG erfasst werden. Darüber hinaus ermöglichte diese Methode eine quantitative Analyse der individuellen Episodenanzahl und Episodendauer während der Nachbeobachtung. Die erzielten Ergebnisse nach einem Follow-up von zwölf Monaten waren vor allem bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit Erreichen eines Sinusrhythmus in 82% aller Fälle überzeugend, jedoch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Sinusrhythmus bei 63%) am ehesten aufgrund eingeschränkter Kathetertechnik noch limitiert. Wie Kottkamp ausführte, schien die Ursache für die erzielten Ergebnisse eher auf einer Substratmodifizierung als auf einer Triggereliminierung zu basieren. Weiterhin zeichnete sich die Heilung eher durch einen verzögerten als durch einen sofortigen Prozess aus [118].

2. Ziel der Studie und Fragestellung

Ziel der vorliegenden klinischen Beobachtungsstudie ist es, die Effektivität und die Sicherheit der zirkulären Pulmonalvenenablation mit einer neuen elektrophysiologischen Herangehensweise (im Gegensatz zur rein anatomischen Vorgehensweise) zu untersuchen und ein neuartiges Prinzip (Helix-Katheter zum simultanen zirkumferentiellen Mappen und Abladieren) mit der etablierten „Lasso“-Technik zur punktuellen zirkumferentiellen Ablation zu vergleichen. Zudem wurden sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in die Studie eingeschlossen, um den Therapieerfolg beider Gruppen vergleichen zu können.

Somit ergeben sich im Rahmen der vorliegenden Studie verschiedene Fragestellungen:

1. Gibt es Unterschiede der beiden verwendeten Katheter hinsichtlich der Effektivität?
2. Wie sicher ist das Verfahren bezüglich des Auftretens verschiedener Komplikationen, hier insbesondere des Auftretens von Pulmonalvenenstenosen, thromboembolischen Komplikationen, Perikardergüssen und Perikardtamponaden?
3. Gibt es Unterschiede der beiden verwendeten Katheter hinsichtlich der Sicherheit des Verfahrens?
4. Unterscheiden sich Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich des Behandlungserfolges?
5. Wie effektiv ist das Verfahren der Pulmonalvenenablation nach elektrophysiologischer Vorgehensweise in unserem Kollektiv verglichen mit anderen Zentren und verglichen mit anderen Methoden anderer Arbeitsgruppen (hier der Technik nach anatomischen Gesichtspunkten)?

Es werden zwei Patientengruppen gebildet:

- A) „Lasso“-Technik
- B) „Helix“-Technik

3. Material und Methode

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Patienten mit medikamentös therapierefraktärem und symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern → paroxysmales Vorhofflimmern wurde definiert als selbst terminierend [66] → persistierendes Vorhofflimmern wurde definiert als nicht selbst terminierend, jedoch konvertierbar mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion [66] → medikamentös therapierefraktäres Vorhofflimmern bedeutete den Einsatz von ≥ 1 Antiarrhythmikum inklusive Amiodaron, falls keine Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen auftraten → symptomatisches Vorhofflimmern bedeutete eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität durch Palpitationen, Schwindel, Luftnot, vegetative Begleitsymptomatik, Angstzustände oder ähnliche Symptome • Alter 18-80 Jahre • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten	• permanentes Vorhofflimmern → permanentes Vorhofflimmern wurde definiert als nicht selbst terminierend und einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion nicht zugänglich [66] • Schrittmachersystem zur Unterdrückung von Vorhofflimmern, z.B. „AT500“ oder „Prevent“ (Medtronic™) • höhergradige strukturelle Herzerkrankung (Z.n. ACB-Operation (Aortokoronare Bypass-Operation), Mitralklappenstenose, Z.n. Klappenersatz, Herzinsuffizienz) • schwere kardiale oder nichtkardiale Grunderkrankung

3.2 Patienten

Wir schlossen konsekutiv insgesamt 38 Patienten mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, die in unserer Klinik eine Pulmonalvenenablation erhielten, in eine prospektive, nicht randomisierte klinische Beobachtungsstudie ein. Der Untersuchungszeitraum umfasste Mai 2001 bis März 2003. Von den 38 Patienten waren 26 männlichen und 12 weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug 57 ± 11 (mittleres Alter $\pm$ Standardabweichung) Jahre. Das erste Auftreten der Rhythmusstörung lag bei den 31 Patienten, denen eine genaue Angabe möglich war, $6,3 \pm 6,1$ Jahre (0,3 bis 25 Jahre) zurück. 29 Patienten (76%) litten unter paroxysmalem Vorhofflimmern, 9 Patienten (24%) unter persistierendem

Vorhofflimmern. Die Zahl der Antiarrhythmika, die bis zum Untersuchungszeitpunkt zum Einsatz kamen, betrug 4 ± 1 .

25 Patienten (66%) hatten keine strukturelle Herzerkrankung, 5 Patienten (13%) hatten eine koronare Herzkrankheit, jedoch ohne stattgehabte ACB-Operation oder Operationspflichtigkeit. Bei 8 Patienten (21%) lag eine medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie vor, ein Patient hatte eine Hypertrophe Kardiomyopathie, allerdings ohne Vorliegen eines hämodynamisch bedeutsamen Ruhegradienten. 15 Patienten (39%) wiesen eine normale Größe des linken Vorhofes auf (bis 40 mm), insgesamt betrug die Vorhofgröße 42 ± 4 mm.

Patient	Katheter	Alter [Jahre]	Geschlecht	AF Art, Dauer	AA [n]	Kardiale Grundkrh.	LA Diameter [mm]
1	Lasso	33	M	PAF, Jahre	5	Keine	40
2	Lasso	63	M	PAF, 4 Jahre	1	HTN	45
3	Lasso	54	M	PAF, Jahre	3	KHK	48
4	Lasso	62	M	PAF, 5 Jahre	2	KHK	41
5	Lasso	60	M	AF, Jahre	3	Keine	45
6	Lasso	71	W	PAF, 4 Jahre	4	KHK	46
7	Lasso	61	M	PAF, Jahre	3	HTN	41
8	Lasso	61	M	PAF, 4 Jahre	3	Keine	39
9	Lasso	59	M	PAF, 7 Jahre	4	Keine	< 40
10	Lasso	52	M	PAF, 1 Jahr	3	Keine	38
11	Lasso	48	W	PAF, 8 Jahre	2	Keine	40
12	Lasso	46	M	AF, 2 Jahre	5	Keine	44
13	Lasso	63	M	AF, 7 Jahre	5	HTN	48
14	Lasso	59	M	AF, 3 Jahre	3	HTN	45
15	Lasso	73	M	PAF, 20 Jahre	4	Keine	48
16	Lasso	58	W	PAF, 2 Jahre	2	Keine	35
17	Lasso	65	M	AF, 25 Jahre	4	HTN	46
18	Lasso	64	W	PAF, Jahre	2	HCM	42
19	Lasso	61	W	PAF, 3 Jahre	3	Keine	34
20	Helix	60	W	PAF, 1 Jahr	5	Keine	35
21	Helix	75	W	PAF, 9 Jahre	2	KHK, HTN	< 40
22	Lasso	36	M	PAF, 1 Jahr	1	Keine	45
23	Lasso	66	W	AF, 9 Jahre	4	Keine	45
24	Lasso	58	M	PAF, Jahre		Keine Angabe	Keine Angabe
25	Lasso	41	M	PAF, 5 Jahre	5	Keine	45
26	Helix	51	M	AF, Jahre	4	Keine	40
27	Helix	62	M	PAF, 3 Jahre	4	KHK, HTN	38
28	Lasso	42	M	AF, 3 Jahre	4	Keine	42
29	Helix	50	M	PAF, 6 Jahre	3	Keine	< 40
30	Helix	64	M	AF, 19 Jahre	5	Keine	Keine Angabe
31	Helix	52	W	PAF, 14 Jahre	5	Keine	33
32	Helix	66	W	PAF, 2 Jahre	5	Keine	Keine Angabe
33	Helix	54	W	PAF, 3 Jahre	3	Keine	37
34	Helix	26	M	PAF, 0,33 Jahre	2	Keine	42
35	Helix	65	M	PAF, 0,5 Jahre	3	Keine	41
36	Helix	52	M	PAF, 13 Jahre	2	HTN	44
37	Helix	74	W	PAF, 8 Jahre	3	Keine	38
38	Helix	69	M	PAF, 3,5 Jahre	2	Keine	48
Mittel $\pm$ SD		57 $\pm$ 11			4 $\pm$ 1		42 $\pm$ 4

AA = Antiarrhythmikum

AF = persistierendes Vorhofflimmern

HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie

HTN = Hypertonus

KHK = Koronare Herzkrankheit

LA = linker Vorhof

PAF = paroxysmales Vorhofflimmern

SD = Standardabweichung

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

3.3 Methoden

Nach der stationären Aufnahme der Patienten wurde zunächst ein diagnostisches Programm durchgeführt, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Ruhe-EKG und Langzeit-EKG (Renolds Lifecard CF), Routinelabor inklusive Schilddrüsendiagnostik und transthorakaler sowie transösophagealer Echokardiographie.

In der transthorakalen Echokardiographie wurde im Rahmen der Standarddiagnostik insbesondere die Größe des linken Vorhofes vermessen. Darüber hinaus wurde nach Hinweisen für das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (Vitium, reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion, Cor hypertensivum) gesucht.

In der transösophagealen Echokardiographie wurde im Rahmen der Standarddiagnostik eine Thrombenbildung im linken Vorhof und im linken Vorhofsfuhr ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden die einsehbaren Pulmonalvenen vor und nach der Ablationsbehandlung vermessen und die Strömungsgeschwindigkeit bestimmt, um Stenosierungen ausschließen bzw. eine Verlaufsbeurteilung vornehmen zu können.

Die genannten Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Gerät „Power Vision 6000“ der Firma Toshiba durchgeführt.

Vor der stationären Aufnahme bestand bei den meisten älteren Patienten eine orale Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (Marcumar®). Nach Absetzen dieser Therapie und Erreichen eines INR-Wertes von $< 1,5$ wurde eine Antikoagulationstherapie mit Heparin intravenös und einer Ziel-PTT (Partielle Thromboplastinzeit) von 60 bis 80 Sekunden vorgenommen.

Die vorbestehende antiarrhythmische Therapie wurde zunächst fortgeführt. Unmittelbar vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurde bei den Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern eine elektrische Kardioversion in Kurznarkose durchgeführt.

Im Folgenden wird die Ablationsprozedur im Detail geschildert:

Zu Beginn der Untersuchung wurden mehrpolige Katheter (10 polig, 7 F) in den Koronarsinus (CS), den rechten Vorhof (RA) (2 Pol, 6 F) und den rechtsventrikulären Apex (RVA) (2 Pol, 5 F) eingebracht. Sodann erfolgte bei der Lasso-Methode eine zweifache transseptale Punktion des interatrialen Septums (IAS) mit Einbringen von zwei langen 8 F Schleusen der Firma Cordis in den linken Vorhof, wobei eine der Schleusen der Platzierung des Lasso-Katheters, die andere der des Ablationskatheters (Marinr™, Medtronic) diene. Im Rahmen der Helix-Methode war nur eine transseptale Punktion nötig, da hier kein zusätzlicher Ablationskatheter benötigt wurde.

Bei den ersten 19 Patienten verwendeten wir den Lasso-Katheter, im Anschluss war der Helix-Katheter auf dem Markt verfügbar, wobei wir ab diesem Zeitpunkt beide Katheter einsetzten, ab dem 29. Patienten kam dann ausschließlich der Helix-Katheter zum Einsatz.

Es handelt sich bei dem **Lasso-Katheter** der Firma Biosense Webster (Abbildung 5) um einen Elektrophysiologiekatheter mit formbarer Spitze (7 French, Länge 115 cm) und 10 Elektroden mit einem Elektrodenabstand von 4,5 mm, wobei der Durchmesser des „Lassorings“ zwischen 15 und 20 mm variiert werden kann. Der Katheter dient ausschließlich dem Mapping intrakardialer Potentiale.



Abbildung 5: Lasso Katheter (Homepage Firma Biosense Webster)

Der **Marinr-Ablationskatheter** der Firma Medtronic (Abbildung 6) ist ein steuerbarer Elektrodenkatheter (7 French, Länge 110 cm) mit 4 Elektroden und einem Elektrodenabstand von 2-5-2 mm, wobei die Distalelektrodenlänge 4 mm und die drehbare Elektrodenspitzenlänge 55-75 cm beträgt.



Abbildung 6: Marinr Ablationskatheter (Homepage Firma Medtronic)

Bei dem **Helix-Katheter** (Abbildung 7) handelt es sich um einen 4 French Katheter mit acht 6 mm breiten Platinelektroden in einer schlaufenartigen Konfiguration mit einem Abstand von 2 mm zwischen den Elektroden, mit dem gleichzeitig respektive sequentiell Mapping und Ablation möglich sind (Revelation Helix, Cardima, Inc., Fremont, CA, USA). Der Katheter besitzt Sensoren, die die Temperatur während der HF-Abgabe wahrnehmen können, und nimmt ebenso wie der Lasso-Katheter seine vorgegebene schlaufenartige Konfiguration an, sobald er die Führungsschleuse verlassen hat.



Abbildung 7: Helix Katheter (Homepage Firma Cardima)

Das Ostium und der Verlauf der Pulmonalvenen wurden mittels Röntgendurchleuchtung und Röntgenkontrastmittel dargestellt und gefilmt (Abbildung 8).

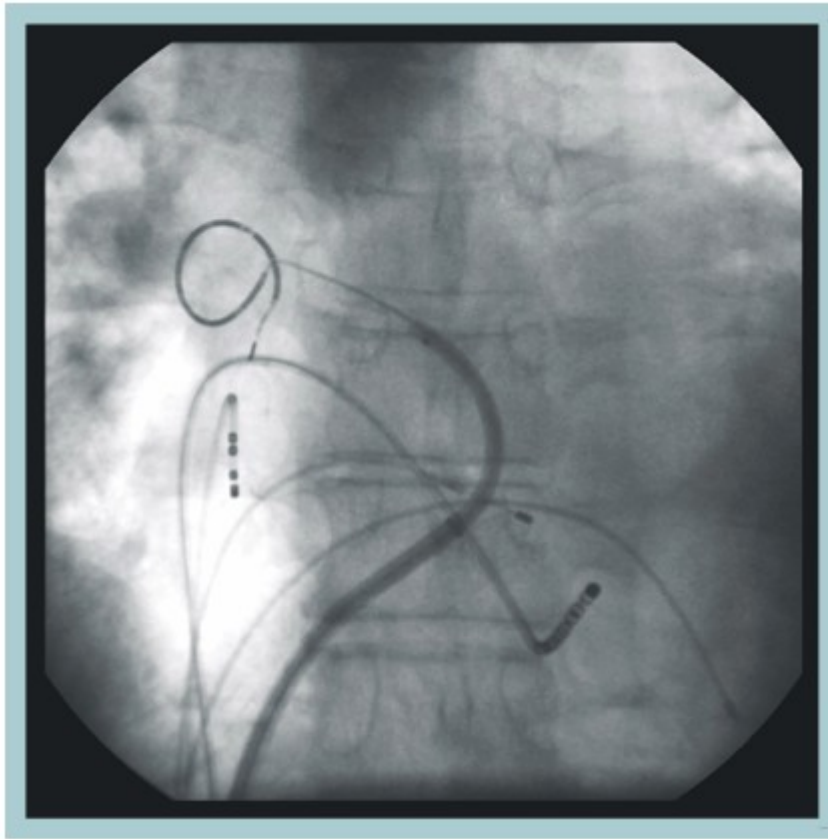


Abbildung 8: Helix Katheter in RSPV (eigenes Kollektiv)

Bei der monophasen Katheteranlage handelte es sich um die Infinix CS der Firma Toshiba, als Elektrophysiologie-Anlage kam das Lab System Duo TM der Firma BARD electrophysiology in der Software Version 2.73N zum Einsatz.

Bei Verwenden der Lasso-Technik erfolgte das Mapping – d.h. Aufsuchen sogenannter Pulmonalvenenpotentiale im Bereich des Ostiums der jeweiligen Pulmonalvene im intrakardialen EKG – mit dem Lasso-Katheter, die Ablation mit einem Mariner MC Ablationskatheter. Bei Verwenden des Helix-Katheters erfolgten sowohl das Mapping als auch die Ablation mit demselben Katheter.

Während des Ablationsvorganges wurde Hochfrequenzstrom an den Stellen des Pulmonalvenenostiums abgegeben, die eine intrinsische elektrische Aktivität aufwiesen. Der Hochfrequenzstrom wurde mit einem Energiemaximum von 50 Watt und einer Maximaltemperatur von 60° Celsius für 60 bis 120 Sekunden appliziert, bis die lokale EKG-Amplitude um mehr als 80% reduziert war oder aber das Pulmonalvenenpotential verschwand.

Die elektrische Durchtrittsstelle zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof kann im Falle atrialer Extrasystolen im Sinusrhythmus aufgesucht werden. Darüber hinaus kann die Durchtrittsstelle durch Stimulieren (Pacing) im Koronarsinus bestimmt werden.

Der Ablationsendpunkt besteht in einer Unterbrechung der elektrischen Leitfähigkeit zwischen Pulmonalvene und Vorhofgewebe, also sowohl im Sinne eines sogenannten Entrance-Blocks vom linken Vorhof zur Pulmonalvene als auch eines sogenannten Exit-Blocks von der Pulmonalvene zum linken Vorhof.

Ein Exit-Block ist definiert durch die Beseitigung spontaner Pulmonalvenenpotentiale. Ein Entrance-Block ist dadurch gekennzeichnet, dass nach Stimulation im Koronarsinus keine Pulmonalvenensignale mehr auftreten.

Abbildung 9 und 10 zeigen Pulmonalvenenpotentiale in der linken oberen Pulmonalvene während Stimulation im Koronarsinus vor Ablation bzw. das Sistieren nach Ablation.

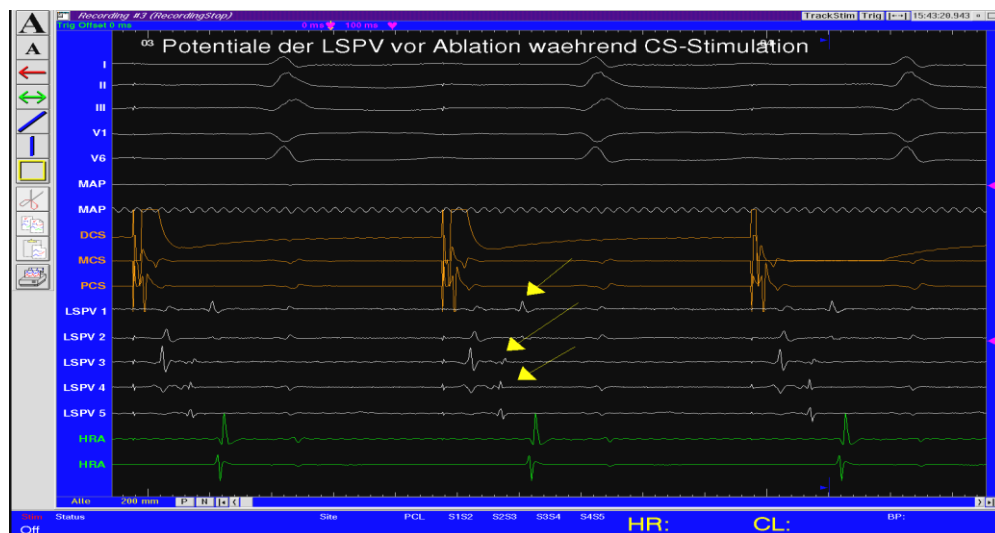


Abbildung 9: Potentiale der LSPV vor Ablation während CS-Stimulation (eigenes Kollektiv)

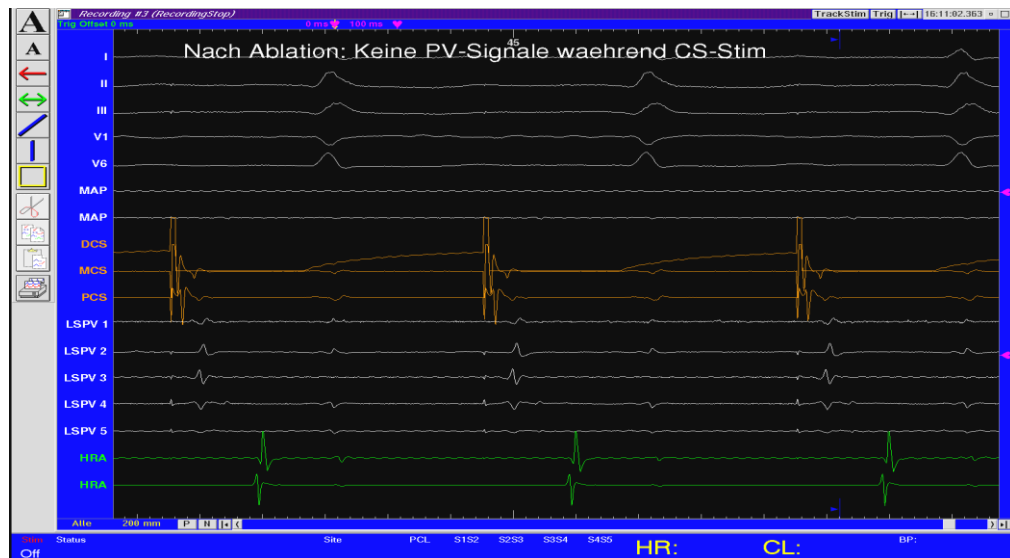


Abbildung 10: Sistieren der Potentiale nach Ablation (eigenes Kollektiv)

Im Falle eines Impedanzsprunges sowie bei Husten, Thoraxschmerzen oder Bradykardie des Patienten wurde die Hochfrequenzstromabgabe umgehend unterbrochen.

Unmittelbar nach Ablation wurde eine erneute Angiographie der Pulmonalvenen vorgenommen, um die Entstehung von frühen Pulmonalvenenstenosen auszuschließen.

Vor Entlassung aus der Klinik führten wir eine erneute transösophageale Echokardiographie durch, ebenfalls mit dem Ziel, früh aufgetretene Stenosen in den Pulmonalvenen ausschließen zu können.

Am Entlassungstag händigten wir den Patienten ein Tele-EKG (Renolds Cardio Call) aus und vereinbarten, uns jeweils eine Aufzeichnung pro Tag für einen Zeitraum von 14 Tagen zu übersenden, darüber hinaus zusätzlich bei Palpitationen, also subjektiven Herzrhythmusstörungen.

Die orale Antikoagulationstherapie mit Marcumar® wurde wieder aufgenommen, die bestehende antiarrhythmische Therapie wurde zunächst fortgeführt.

Im weiteren Verlauf wurden nach einem, zwei und drei Monaten Rhythmuskontrollen mittels Langzeit-EKG durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Patienten regelmäßig zu ihrem subjektiv empfundenen Herzrhythmus befragt. Da als

Einschlusskriterium der Studie gefordert wurde, dass eine erhebliche klinische Symptomatik durch das Vorhofflimmern vorlag, nahmen wir an, dass die Patienten ein Vorhofflimmerrezidiv umgehend bemerken würden.

Nach einem Zeitraum von frühestens drei Monaten wurde eine Angio-Computertomographie des Thorax vorgenommen, um später entstandene Pulmonalvenenstenosen ausschließen zu können. Hierzu verwendeten wir das Gerät „CT Twin flash“ der Firma Elscint.

Insgesamt wurde die Ablationstherapie als erfolgreich angesehen, wenn der Patient Symptombefreiheit angab und in den Nachuntersuchungen keine Episoden von Vorhofflimmern, die länger als 30 Sekunden andauerten, gefunden wurden. Somit ergaben sich hinsichtlich des Ablationserfolges drei Kategorien:

1. Erfolg, d.h. Vorhofflimmern (AF) beseitigt (subjektiv und in den EKG-Kontrollen stabiler Sinusrhythmus ohne AF-Rezidiv > 30 Sekunden)
2. Gebessert, d.h. Vorhofflimmerlast (AF burden) um mehr als 50% reduziert (subjektiv und in den EKG-Kontrollen)
3. Kein Erfolg, d.h. unveränderte Häufigkeit und Dauer der AF-Episoden respektive Verschlechterung

Als Zusatzkriterium galt die Differenzierung, ob eine komplette Beseitigung des Vorhofflimmerns mit oder ohne zusätzliche Gabe von Antiarrhythmika erreicht wurde.

3.4 Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Alle Daten wurden zunächst auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft (Kolmogorov Smirnov Goodness Test). Der Vergleich normalverteilter, nicht verbundener Stichproben erfolgte mittels gepaartem oder ungepaartem Student's t-Test. Die Unterschiede nicht normal verteilter Stichproben wurden mittels des Wilcoxon-Mann-Withney-Tests auf statistische Signifikanz geprüft [12].

Zur Überprüfung des direkten Zusammenhangs zweier Variablen wurde eine univariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt und der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt.

Bei allen Verfahren wurden Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als fünf Prozent ($p < 0,05$) als signifikant akzeptiert. Zahlenangaben sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, aufgeführt in den tabellarischen Übersichten.

Minimal- und Maximalwerte wurden ebenfalls erfasst, und wenn die statistische Analyse es erforderlich erscheinen ließ, so z.B. bei großen Standardabweichungen, mit angegeben.

3.5 Studienprotokoll

Maßnahme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	...	30	...	60	...	90
EKG	■																					
Langzeit-EKG	■																	■		■		■
Ergometrie	■																					
Transthorakale Echokardiographie (TTE)	■																					
Transösophageale Echokardiographie (TEE)	■		■																			
PV-Ablation		■																				
PV-Angiographie		■																				
2 h permanente telemetrische Überwachung		■																				
Tele-EKG			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Interview																		■		■		■
Angio-Computertomographie																						■

Tabelle 2: Studienprotokoll

4. Ergebnisse

Patient	Behandelte PV	Dauer der Prozedur [min]	Zeit oder Anzahl HF-Abgabe	Bemerkung	Vorbehandlung
1	LPV	190	15,3 min		Rechter Vorhof linear
2	LSPV, LIPV, RSPV	236	44 x		Isthmus
3	LSPV, RSPV, RIPV	120	20,9 min, 46 x	LIPV keine Intubation	Keine
4	LSPV, LIPV, RPV	185	unbekannt		Keine
5	LSPV, RSPV	250	96 x	Ursprung septal / rechts atrial	Vitatron Prevent
6	LSPV, RIPV	195	22,5 min		Rechter Vorhof linear
7	LSPV	165	25,8 min		WPW, Isthmus
8	RSPV	170	21,3 min		Keine
9	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	250	35,8 min	RIPV fokale Ablation	Keine
10	LSPV, RSPV	225	12,5 min	RIPV keine Intubation	Keine
11	LSPV, RSPV	225	19,8 min		Keine
12	LSPV, RSPV, RIPV	245	unbekannt	Persist. linke VCS, LIPV keine Intubation	Keine
13	LSPV, RSPV	195	32,5 min	LIPV, RIPV keine Intubation	Keine
14	LSPV, RSPV, RIPV	210	31,5 min	AF während Ablation, LIPV keine Intubation	Isthmus
15	LSPV, LIPV, RSPV	194	24 x	RIPV keine Intubation	Keine
16	LPV, RSPV	225	27,5 min		Keine
17	LSPV, LIPV, RSPV	305	70 min	AF während Ablation	rechts und links atrial, Isthmus
18	LSPV, RSPV, RIPV	330	30,1 min		Isthmus
19	LPV, RSPV, RIPV	235	65,5 min	Reablation, RSPV + RIPV fokale Ablation	RSPV
20	LSPV, LIPV, RSPV	329	86 x	Helix Katheter	Isthmus
21	LSPV, LIPV, RPV	289	78 x	Reablation, Helix Katheter	rechts + links atrial, LIPV
22	RSPV, RIPV	320	33,1 min		Keine
23	LPV, RSPV, RIPV	225	51,7 min	Reablation	alle PV
24	LSPV, RSPV, RIPV	330	42 min	Reablation	rechts atrial, alle PV
25	LSPV, LIPV, RSPV	282		RSPV fokale Ablation	Keine
26	LSPV, RSPV	249		Reablation, Helix Katheter	LSPV, LIPV
27	LSPV, LIPV, RSPV	307		Helix Katheter	Keine
28	LSPV, LIPV, RSPV	222			Keine
29	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	360	110 x	Helix Katheter	Keine
30	LSPV, LIPV, RSPV	250	58,8 min	Helix Katheter	Keine
31	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	208		Helix Katheter	Keine

Patient	Behandelte PV	Dauer der Prozedur [min]	Zeit oder Anzahl HF-Abgabe	Bemerkung	Vorbehandlung
32	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	unbekannt		Helix Katheter, links atriale Ablation	Keine
33	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	277		Helix Katheter, links atriale Ablation	Keine
34	LSPV, LIPV, RSPV	350		Helix Katheter	Isthmus
35	LSPV, RPV	184		Helix Katheter	Isthmus
36	LSPV, LIPV, RSPV, RIPV	270		Helix Katheter	Keine
37	LSPV, LIPV, RSPV	304		Helix Katheter	Keine
38	LSPV, RSPV	237		Helix Katheter	Isthmus
Mittel $\pm$ SD	3 ± 1	247 ± 57	34 ± 17		

AF = Vorhofflimmern

HF = Hochfrequenzenergie

LIPV = linke untere PV

LPV = linke PV

LSPV = linke obere PV

PV = Pulmonalvene

RIPV = rechte untere PV

RPV = rechte PV

RSPV = rechte obere PV

SD = Standardabweichung

VCS = Vena cava superior

WPW = Wolff Parkinson White Syndrom

Tabelle 3: Prozedurale Ergebnisse

Patient	Nachbeobachtung Monate	AF Rezidiv	Medikation bei Entlassung	Sicherheit TEE	Ergebnis
1	20	Nach 1 Tag	β -Blocker	Nicht durchgeführt	Erfolg
2	18	Nein	Keine	Normal	Erfolg
3 *	0	Unbekannt	Unbekannt	Nicht durchgeführt	Unbekannt
4	4	Nein	Keine	Nicht durchgeführt	Erfolg
5	4	Nach 1 Monat	Keine	Minimaler Shunt	Kein Erfolg
6	18	Nein	β -Blocker	Normal	Erfolg
7	12	Nein	Keine	Normal	Erfolg
8	17	Nein	β -Blocker	Normal	Erfolg
9	1	Sofort	Keine	Turbulenz LIPV	Kein Erfolg
10	12	Nein	β -Blocker	Normal	Erfolg
11	1	Nach 3 Tagen	β -Blocker	Normal	Kein Erfolg
12	2	Sofort	Keine	Thrombus RIPV	Kein Erfolg
13	1	Nach 1 Tag	Amiodaron	Normal	Kein Erfolg
14	19	Nach 11 Tagen	Amiodaron	Stenose LSPV, minimaler Shunt	Verbessert
15	12	Nach 1 Tag	Sotalol	Thrombus LIPV, TIA, Stenose LSPV	Kein Erfolg
16	10	Nach 1 Woche	Flecainid	Normal	Verbessert
17	1	Nach 1 Tag	Amiodaron	Normal	Kein Erfolg
18	7	Nein	Keine	Normal	Erfolg
19	8	Sofort	β -Blocker	Normal	Verbessert
20	6	Nein	Flecainid	Normal	Erfolg
21	6	Nein	β -Blocker	Nicht durchgeführt	Erfolg
22	1	Nein	β -Blocker	Normal	Erfolg

Patient	Nachbe- obachtung Monate	AF Rezidiv	Medikation bei Entlassung	Sicherheit TEE	Ergebnis
23	2	Nach 1 Tag	Propafenon	Thrombus LSPV	Kein Erfolg
24	1	Nach 1 Tag	Sotalol	Perforation PV, PE 400 ml	Kein Erfolg
25	4	Nach 1 Monat	Amiodaron	Stenose LSPV, Stenose RSPV	Kein Erfolg
26	6	Nach 2 Wochen	Sotalol	Normal	Kein Erfolg
27	6	Nein	Keine	Normal	Erfolg
28	1	Nein	Amiodaron	Normal	Kein Erfolg
29	1	Nein	Amiodaron	Normal	Erfolg
30	4	Nach 2 Wochen	Amiodaron	Normal, Tod nichtkardialer Ursache	Kein Erfolg
31	1	Nach 4 Tagen	Propafenon	Normal	Kein Erfolg
32	1	Sofort	Sotalol	TIA	Kein Erfolg
33	2	Nach 1 Monat	Amiodaron	Normal	Erfolg
34	1	Nach 1 Tag	Flecainid	Normal	Verbessert
35	1	Nach 2 Tagen	Flecainid	Normal	Kein Erfolg
36	1	Nach 1 Tag	Amiodaron	Normal	Kein Erfolg
37	1	Nach 7 Tagen	Amiodaron	Normal	Erfolg
38	1	Nach 6 Tagen	Amiodaron	Normal	Kein Erfolg
Mittel ± SD	5 ± 5				

*: Abbruch Patientenkontakt

TIA = Transitorische ischämische Attacke,
PE = Perikarderguß

Tabelle 4: Ergebnisse der Nachbeobachtung

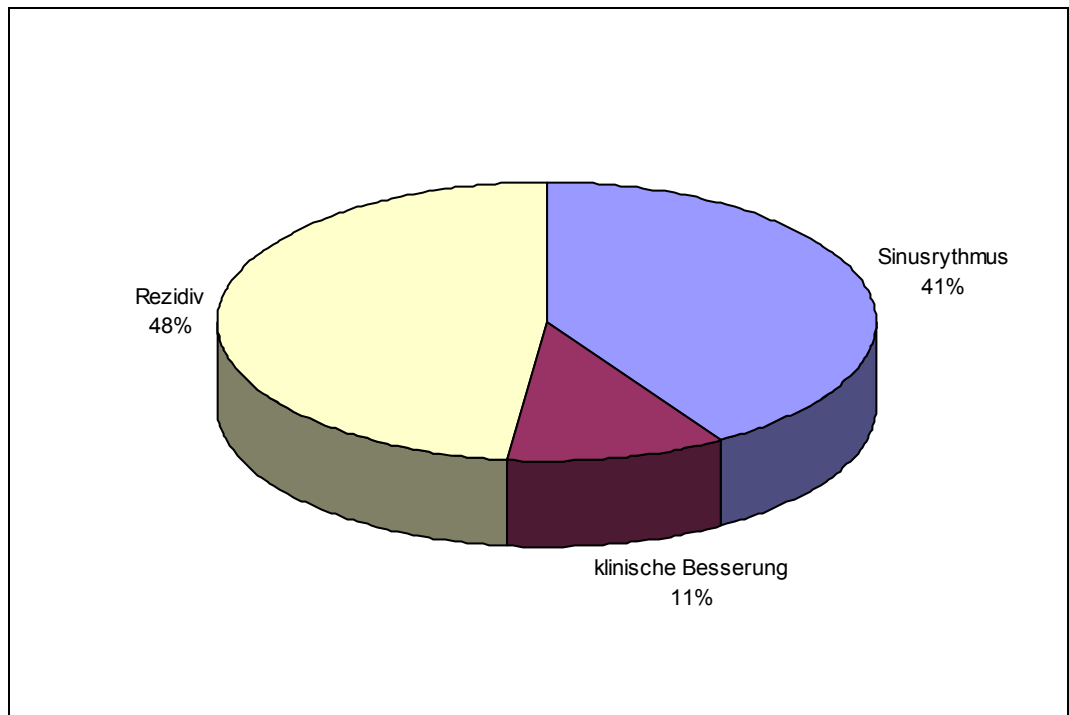


Abbildung 11: Effizienz der PV-Ablation - Gesamtkollektiv ($n = 37$)

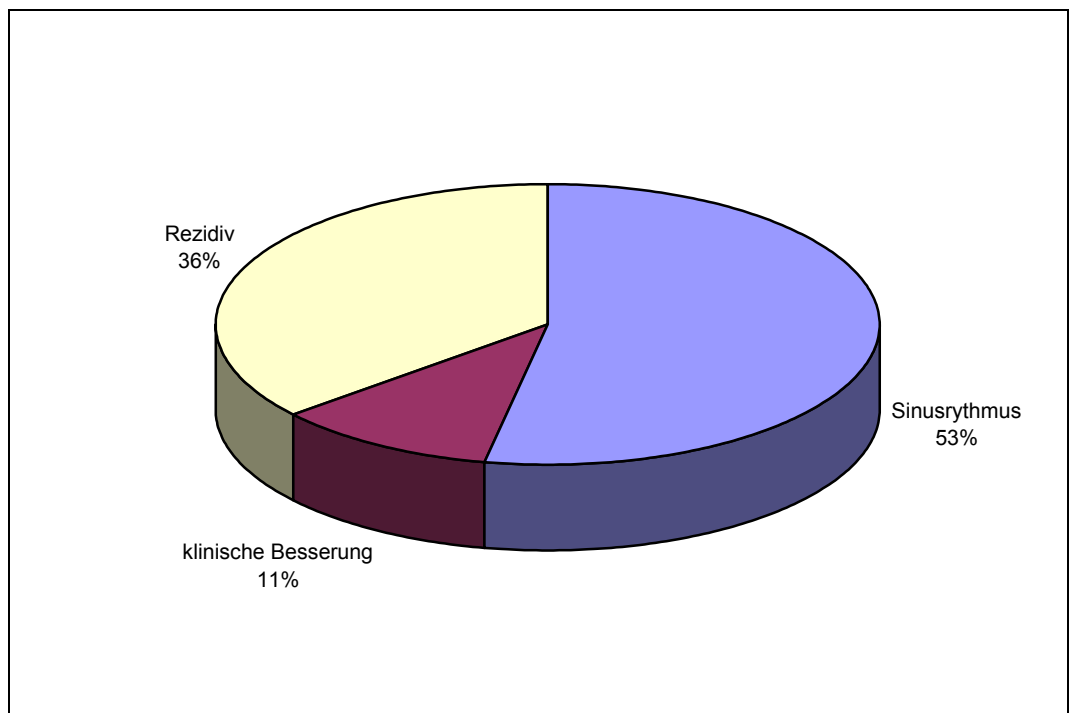


Abbildung 12: Patienten mit paroxysmalem VHF ($n = 28$)

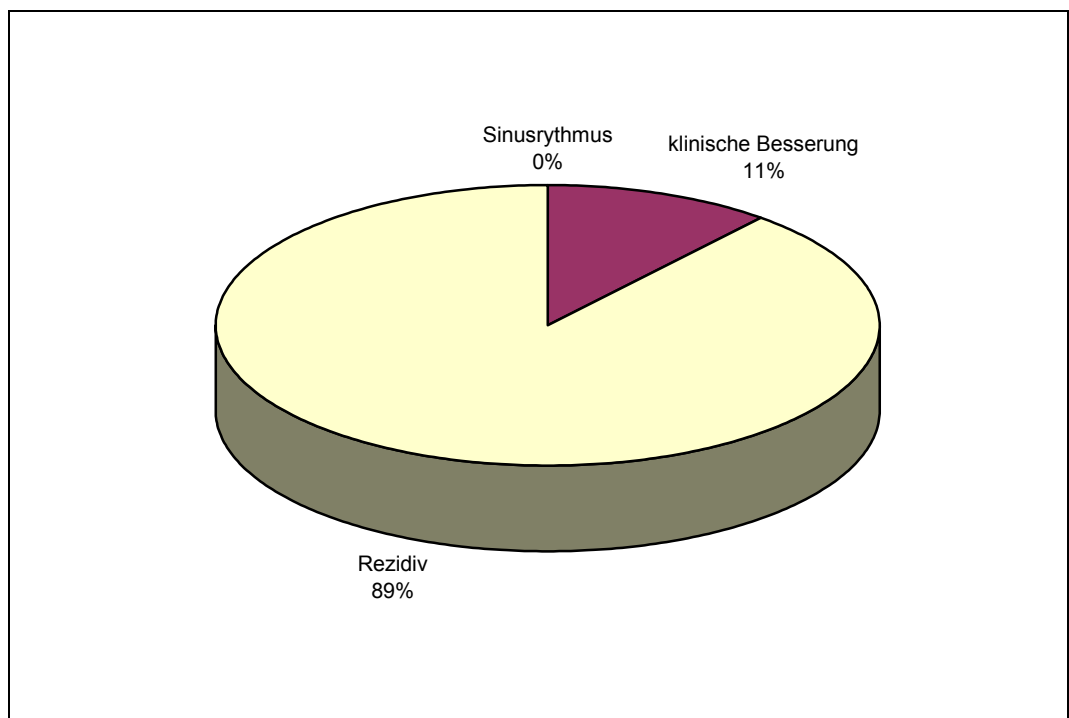


Abbildung 13: Patienten mit persistierendem VHF ($n = 9$)

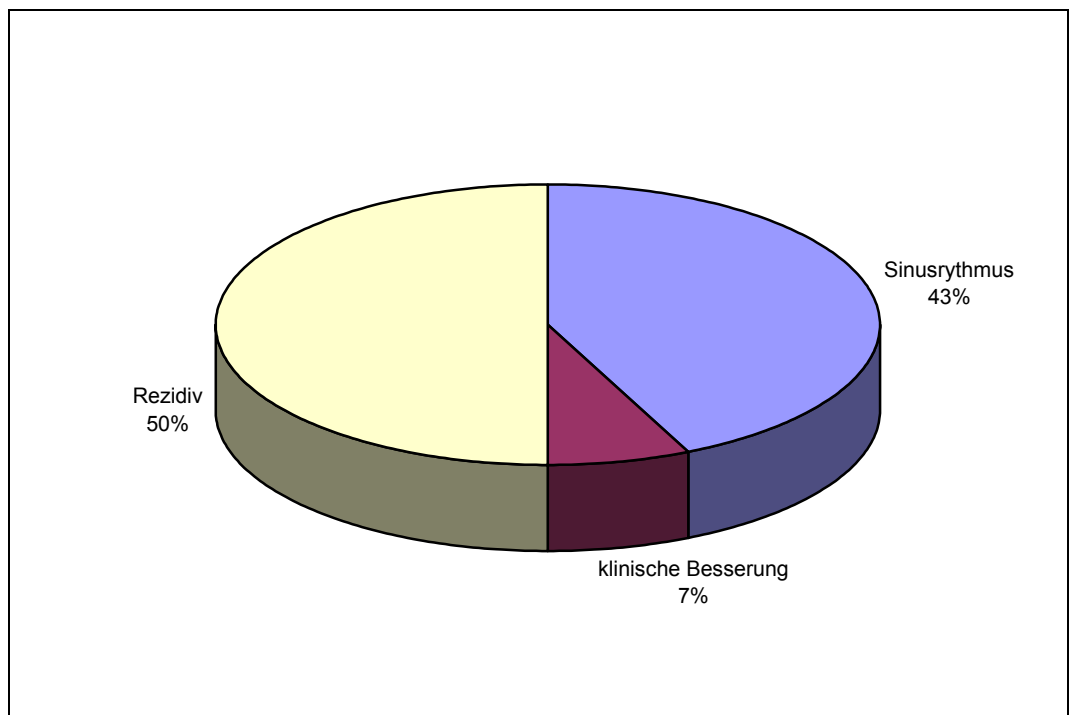


Abbildung 14: Effektivität des Helix Katheters ($n = 14$)

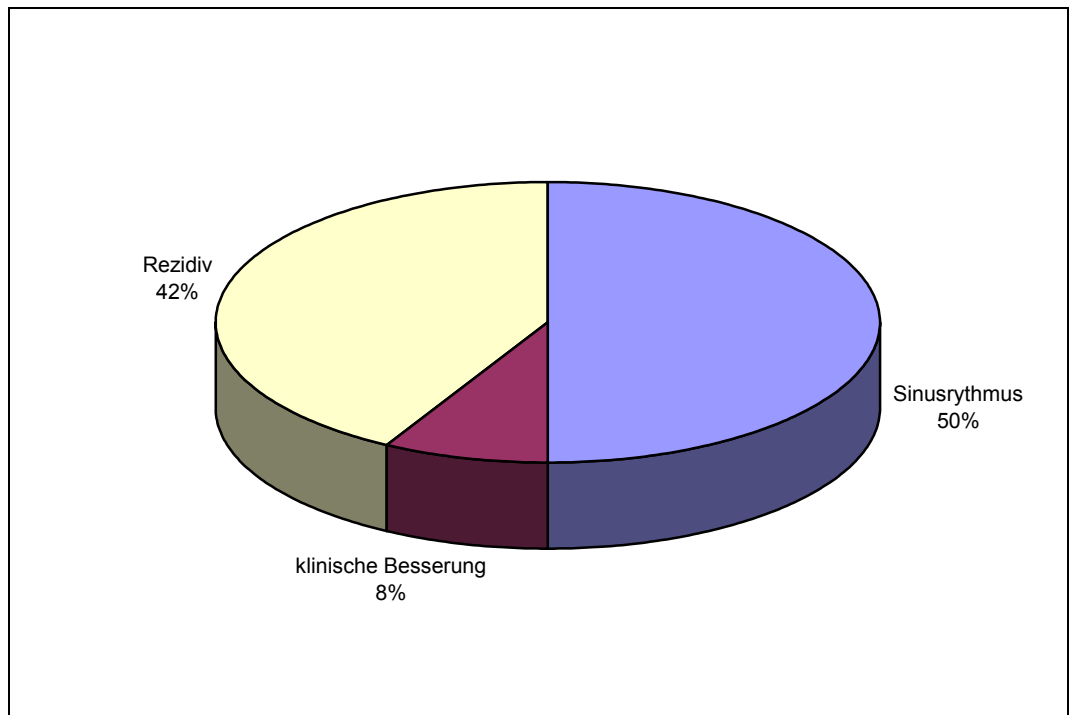


Abbildung 15: Effektivität des Helix Katheters -
Patienten mit paroxysmalem VHF (n = 12)

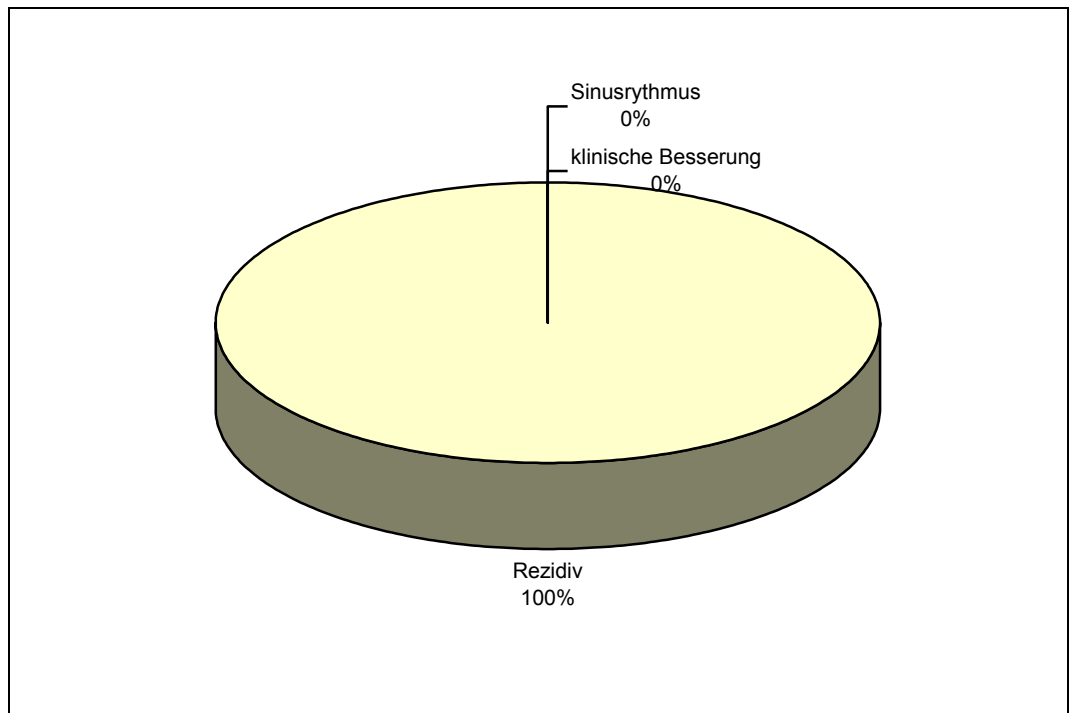


Abbildung 16: Effektivität des Helix Katheters -
Patienten mit persistierendem VHF (n = 2)

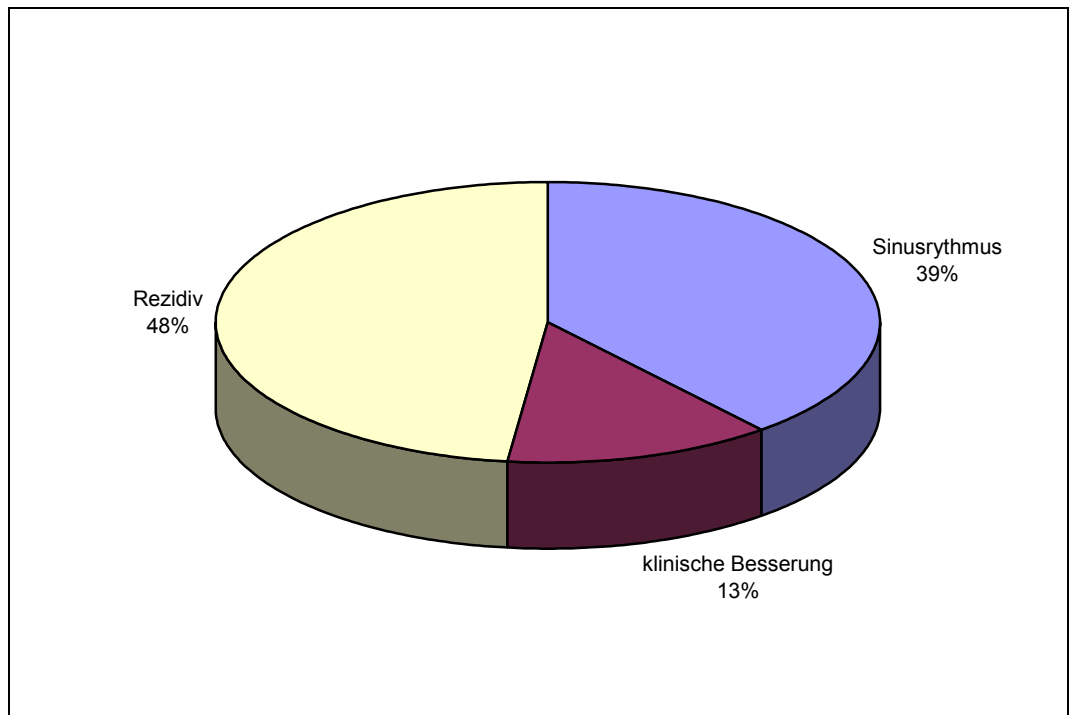


Abbildung 17: Effektivität des Lasso Katheters ($n = 23$)

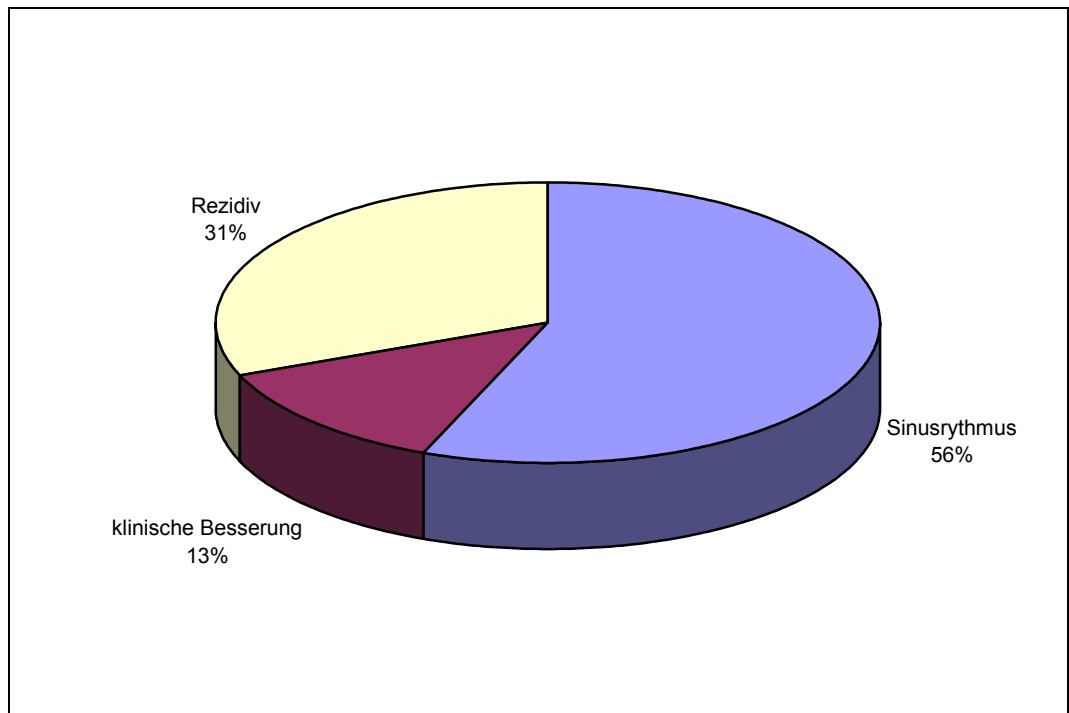


Abbildung 18: Effektivität des Lasso Katheters -
Patienten mit paroxysmalem VHF ($n = 16$)

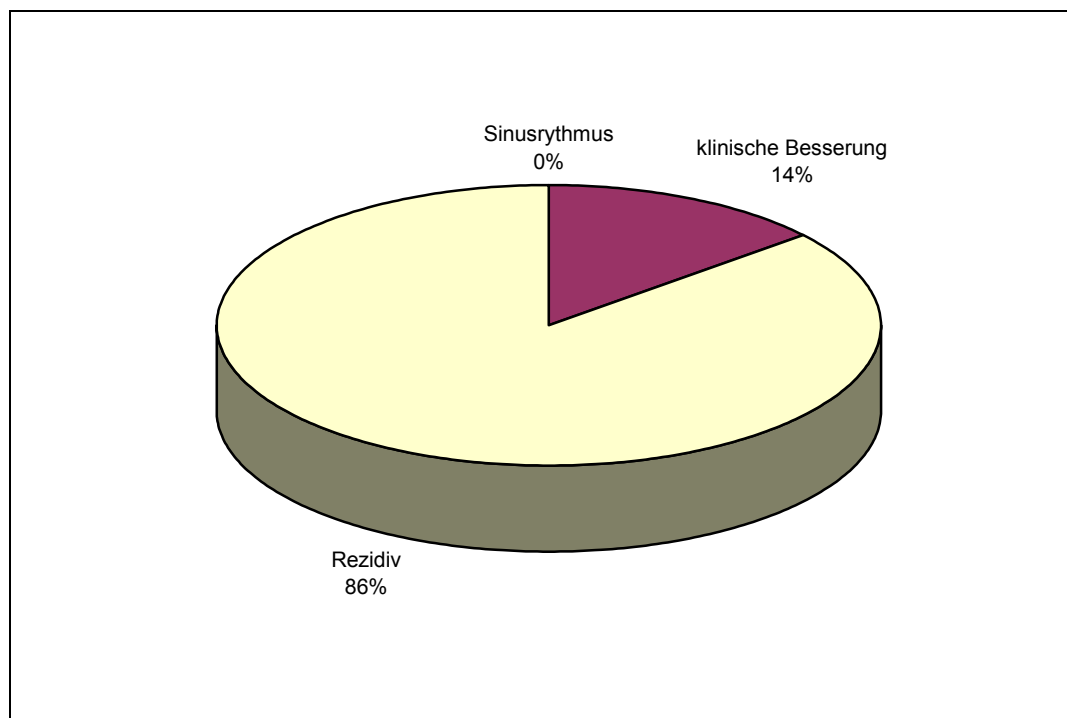


Abbildung 19: Effektivität des Lasso Katheters -
Patienten mit persistierendem VHF ($n = 7$)

Tabelle 3 zeigt die prozeduralen Ergebnisse.

Insgesamt wurden bei den 38 Patienten 104 Pulmonalvenen abladiert, also im Mittel 3 ± 1 Pulmonalvenen pro Patient.

Diese teilten sich wie folgt auf:

	n	% der Patienten
LPV	4	11
LSPV	32	84
LIPV	18	47
RPV	3	8
RSPV	32	84
RIPV	15	39

LPV = gemeinsame linke Pulmonalvene
 LSPV = linke obere Pulmonalvene
 LIPV = linke untere Pulmonalvene
 RPV = gemeinsame rechte Pulmonalvene
 RSPV = rechte obere Pulmonalvene
 RIPV = rechte untere Pulmonalvene

Tabelle 5: Behandelte Pulmonalvenen

Bei jeweils 84% der Patienten wurde die linke bzw. die rechte obere Pulmonalvene abladiert, bei 47% der Patienten die linke untere und bei 39% der Patienten die rechte untere Pulmonalvene. Eine gemeinsame linke Pulmonalvene wurde bei 11%, eine gemeinsame rechte Pulmonalvene bei 8% der Patienten abladiert.

In Übereinstimmung mit der Literatur sind die unteren Pulmonalvenen, insbesondere die rechte untere Pulmonalvene, zum einen schlechter mit dem Ablationskatheter zu erreichen, zum anderen sind hier seltener Pulmonalvenenpotentiale zu beobachten.

Aufgeteilt nach den beiden Kathetertypen ergibt sich folgendes Bild:

	Lasso (n=24)	Helix (n=14)
LPV	17%	0
LSPV	75%	100%
LIPV	29%	79%
RPV	4%	14%
RSPV	83%	86%
RIPV	42%	36%

Insgesamt wurden 24 Patienten mit dem Lasso-Katheter behandelt, wobei ein Patient der Nachbeobachtung nicht zur Verfügung stand und somit nicht an der statistischen Auswertung teilnahm. 14 Patienten wurden mit dem Helix-Katheter abladiert.

Die Prozeduredauer betrug insgesamt 247 ± 57 Minuten, für die Lasso-Gruppe 231 ± 53 Minuten und für die Helix-Gruppe 278 ± 53 Minuten.

Die Zeit der HF-Stromabgabe betrug im Gesamtkollektiv 34 ± 17 Minuten.

Die Intubation der LIPV gelang bei drei Patienten nicht, und zwar jeweils mit dem Lasso-Katheter.

Die Intubation der RIVP gelang bei drei Patienten nicht, und zwar ebenfalls jeweils mit dem Lasso-Katheter.

Bei vier Pulmonalvenen bei drei Patienten wurde eine fokale Ablation vorgenommen.

In einem Fall lag der Ursprung des Vorhofflimmerns septal bzw. im Bereich des rechten Vorhofs.

Eine zusätzliche links atriale lineare Ablation wurde bei zwei Patienten durchgeführt.

Fünf Patienten waren in einer früheren Sitzung im Bereich der Pulmonalvenen abladiert worden, in fünf Fällen war weiterhin eine lineare Ablation im Bereich des rechten Vorhofs vorgenommen worden, und neun Patienten waren in der Vorgeschichte im Bereich des kavotrikuspiden Isthmus im rechten Vorhof abladiert worden, um typisches Vorhofflattern zu therapieren.

Hinsichtlich des intraprozeduralen Erfolges ist festzustellen, dass bei den 104 angegangenen Pulmonalvenen ein Entrance- und Exit-Block in 101 Fällen zu erreichen war, bei 3 Pulmonalvenen war lediglich eine fokale Ablation zu erzielen.

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse der Nachbeobachtung wieder.

Wir beobachteten die Patienten im Mittel 5 ± 5 Monate nach (1 bis 20 Monate), wobei bei Erreichen des Endpunktes: „Wiederauftreten von Vorhofflimmern in gleicher subjektiver Intensität wie vor der Ablation“ die Nachbeobachtung beendet wurde.

Im Folgenden sind die Ergebnisse in Abhängigkeit vom verwendeten Kathetertyp und der Art der Rhythmusstörung wiedergegeben:

	Helix (n=14)	Lasso (n=23)	p
Alter	59 ± 13	57 ± 11	ns
Erfolg*	50%	52%	ns
Rezidivfreiheit	43%	39%	ns
Klinische Besserung	7%	13%	ns
Rezidiv	50%	48%	ns
Komplikation	7%	17%	0,402

* = Rezidivfreiheit + Klinische Besserung

ns = nicht signifikant

Tabelle 6: Erfolgs- und Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Kathetertyp

	paroxysmal (n=28)	persistierend (n=9)	p
Erfolg*	64%	11%	0,005
Rezidivfreiheit	54%	0%	0,004
Klinische Besserung	11%	11%	ns
Rezidiv	36%	89%	0,005

* = Rezidivfreiheit + Klinische Besserung

ns = nicht signifikant

Tabelle 7: Erfolgsraten in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns

Unterschiede in den Patientenkollektiven bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse:

23 auswertbare Patienten wurden mit dem Lasso-Katheter behandelt, 14 Patienten mit dem Helix-Katheter.

Das mittlere Alter der Patienten unterschied sich nicht (59 versus 57 Jahre). In der Helix-Gruppe waren 6 Patienten weiblich und 8 männlich, in der Lasso-Gruppe waren 6 Patienten weiblich und 18 männlich.

Von den auswertbaren Patienten – ein Patient in der Lasso-Gruppe mit paroxysmalem Vorhofflimmern stand der Nachbeobachtung nicht zur Verfügung – hatten in der Lasso-Gruppe 16 paroxysmales und 7 persistierendes Vorhofflimmern. In der Helix-Gruppe hatten 12 Patienten paroxysmales und 2 persistierendes Vorhofflimmern.

Die Größe des linken Vorhofs war mit 39,6 mm in der Helix-Gruppe und 42,8 mm in der Lasso-Gruppe zum einen vergleichbar und zum anderen grenzwertig normal bis leichtgradig vergrößert.

Im Gesamtkollektiv (37 auswertbare Patienten) beobachteten wir eine Rezidivrate von 49%. 11% der Patienten hatten im Verlauf weniger und/oder kürzere Phasen von Vorhofflimmern, erfuhren also eine klinische Verbesserung der Rhythmusstörung, und 41% der Patienten hatten einen anhaltenden Sinusrhythmus. Rezidivfreiheit und klinische Verbesserung fassten wir zusammen als klinische Erfolgsrate auf, hier ergab sich ein Anteil von 51% (Abbildung 11).

Die Zeitspanne bis zum Wiederauftreten des Vorhofflimmerns im Rezidivfalle war sehr variabel und reichte von sofortigem Auftreten nach der Ablation bis hin zu einem Monat.

29 Patienten (78%) bekamen zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik Antiarrhythmika, im Einzelnen erhielten 30% Amiodaron, 22% Betablocker, jeweils 11% Sotalol und Flecainid, sowie 5% Propafenon.

In der Helix-Gruppe (n=14) beobachteten wir eine Rezidivrate von 50%, eine klinische Verbesserung trat bei 7% der Patienten auf, anhaltend im Sinusrhythmus waren 43% der Patienten, so dass eine klinische Erfolgsrate von 50% zu verzeichnen war (Abbildung 14).

Im Vergleich dazu wiesen die Ergebnisse in der Lasso-Gruppe (n= 23) keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. 48% der Patienten erfuhren ein Rezidiv, 13% waren klinisch gebessert und 39% anhaltend im Sinusrhythmus, so dass die klinische Erfolgsrate 52% betrug (Abbildung 17).

Jedoch zeigte der Vergleich zwischen Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern einen deutlichen und statistisch hochsignifikanten Unterschied. So wiesen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=28) eine Rezidivrate von nur 36% auf, während Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (n=9) eine Rezidivrate von 89% aufwiesen ($p=0,005$) (Abbildung 12 und 13).

54% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern waren anhaltend im Sinusrhythmus, die Rate bei Patienten mit persistierendem Flimmern betrug dagegen 0% ($p=0,004$).

Der Anteil der Patienten, die von einer klinischen Verbesserung berichteten, war mit 11% in beiden Gruppen gleich.

Somit ergab sich eine klinische Erfolgsrate von 64% in der Gruppe „paroxysmales Vorhofflimmern“ versus 11% in der Gruppe „persistierendes Vorhofflimmern“ ($p=0,005$).

In der Gruppe der paroxysmalen Vorhofflimmerer unterschieden sich die Ergebnisse der beiden eingesetzten Katheter nicht voneinander ($p=0,569$). Mit dem Helix-Katheter (n=12, Abbildung 15) waren 50% der Patienten im Verlauf rezidivfrei, 8% klinisch gebessert und 42% erfuhren ein Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum. Mit dem Lasso-Katheter (n=16, Abbildung 18) waren 56% der Patienten anhaltend im Sinusrhythmus, 13% waren klinisch gebessert und 31% erfuhren ein Rezidiv.

Auch in der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern verzeichneten wir keine Unterschiede hinsichtlich der beiden eingesetzten

Kathetersysteme ($p=0,571$). In der Helix-Gruppe ($n=2$, Abbildung 16) erlitten beide Patienten ein Rezidiv. In der Lasso-Gruppe ($n=7$, Abbildung 19) war ein Patient (14%) klinisch gebessert, alle übrigen (86%) erlitten ein Rezidiv.

Die eingesetzten Antiarrhythmika hatten keinen Einfluss auf die jeweilige Erfolgsrate. Auch der linksatriale Diameter hatte keinen Einfluss auf den Erfolg.

Hinsichtlich der Komplikationen der beiden eingesetzten Katheter waren beträchtliche Unterschiede festzustellen (Tabelle 8).

	Lasso (n=24)	Helix (n=14)
Klinisch relevante Komplikationen		
Pulmonalvenenstenose	3 (in 2 Patienten)	0
Perikardtamponade	1	0
TIA mit Thrombus	1	0
TIA ohne Thrombus	0	1
Angio-/TEE-Befunde ohne klinische Relevanz		
Thrombus	3	0
Turbulenter Fluss	1	0
Kontrastmittel im Vorhofseptum	0	1

Tabelle 8: Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Kathetertyp

In der Gruppe, die mit dem Lasso-Katheter behandelt wurde, wurden drei Pulmonalvenenstenosen beobachtet, davon zwei Stenosen bei einem Patienten, wobei jeweils eine Pulmonalvenendilatation vorgenommen wurde. Es ergibt sich somit eine Rate von 8,3% (2 betroffene Patienten von 24) in dieser Gruppe.

Weitere schwerwiegende Komplikationen in der Lasso-Gruppe waren eine Perikardtamponade mit Notwendigkeit einer Perikardpunktion bei einem Patienten (4,2%) und ein postinterventionell diagnostizierter Thrombus bei drei Patienten, wobei ein Patient eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitt (4,2%).

Eine weniger schwerwiegende Komplikation in der Lasso-Gruppe war ein postinterventionell turbulenter Fluß in einer Pulmonalvene bei einem Patienten.

In der Gruppe, die mit dem Helix-Katheter behandelt wurde, beobachteten wir keine Pulmonalvenenstenosen.

Wir verzeichneten in dieser Gruppe eine schwerwiegende Komplikation, und zwar eine TIA, jedoch ohne Nachweis eines Thrombus im linken Vorhof oder einer Pulmonalvene (7,1%).

In einem weiteren Fall beobachteten wir nach der transseptalen Punktion eine Kontrastmittelanreicherung im Bereich des Vorhofseptums, woraus sich im weiteren klinischen Verlauf keine Konsequenzen ergaben.

Der Unterschied in beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Pulmonalvenenstenosen zeigte eine Tendenz zum Vorteil des Helix-Katheters, war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,159$).

Der Vergleich der schwerwiegenden Komplikationen (Pulmonalvenenstenose, Perikardtamponade, TIA mit oder ohne Thrombus) zeigt eine deutliche Tendenz zum Vorteil des Helix-Katheters. In dieser Gruppe beobachteten wir eine schwerwiegende Komplikation bei 14 Patienten (7,1%), während in der Lasso-Gruppe vier schwerwiegende Komplikationen bei 24 Patienten auftraten (16,7%). Das statistische Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,402$).

5. Diskussion

5.1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende und therapiebedürftige Rhythmusstörung. Bei 0,4 bis 2% der Gesamtbevölkerung ist Vorhofflimmern nachweisbar. Die Inzidenz nimmt mit dem Lebensalter zu. Ab dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz mit jeder Lebensdekade [128].

Die demographische Entwicklung in den westlichen Industriestaaten wird die Prävalenz der Erkrankung weiter erhöhen [237].

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist nicht nur durch altersbedingte Myokardveränderungen bedingt, sondern auch durch kardiale Erkrankungen. Bei Vorliegen einer kardialen Erkrankung haben etwa 30% der Patienten additiv Vorhofflimmern. Das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung bestimmt ebenfalls die Häufigkeit. So konnten die Herzinsuffizienzstudien SOLVD, Val-HeFT, CHF-STAT, die bei Patienten im klinischen Schweregrad NYHA II bis III durchgeführt wurden, eine Häufigkeit von Vorhofflimmern zwischen 9,6 und 15,3% belegen. In der Consensus-Studie, die Patienten im klinischen Schweregrad NYHA IV einschloss, betrug die Häufigkeit 49,8% [44].

Es gilt derzeit als unstrittig, dass Vorhofflimmern das Mortalitätsrisiko steigert. So konnten in der retrospektiven Analyse der Framingham-Studie Benjamin et al [8] zeigen, dass Männer und Frauen mit Vorhofflimmern eine deutlich schlechtere Prognose hatten. Einen Hinweis auf die prognostische Bedeutung geben auch die Daten von Pappone et al [173], die bei Patienten nach Katheterablation und medikamentös therapiertem Vorhofflimmern die Überlebensrate untersuchten und eine deutliche Verbesserung der Prognose bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch die Katheterablation nachweisen konnten.

Bis heute basieren die meisten Therapieansätze zur Behandlung von Vorhofflimmern, zur Verhinderung von Vorhofflimmerrezidiven und zur Kontrolle der Symptome von Vorhofflimmern auf der elektrischen Kardioversion bzw.

antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten [102, 56]. Beide Therapieformen haben sich als vergleichsweise ineffektiv erwiesen. Trotz der durch elektrische Kardioversion erreichbaren hohen initialen Erfolgsrate bezüglich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus ist dieser Zustand im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, ein Jahr nach elektrischer Kardioversion sind nur noch 23% der Patienten im Sinusrhythmus [29]. Darüber hinaus weisen antiarrhythmisch wirksame Medikamente eine signifikante Mortalität auf [62, 139]. Dies hat die Suche nach kurativen nicht-pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung von Vorhofflimmern beschleunigt [200].

Die guten Ergebnisse der Maze-Operation am offenen Herzen [33] führten dazu, dass Elektrophysiologen begannen, in Anlehnung an die chirurgische Vorgehensweise in transkutaner Kathetertechnik lineare Hochfrequenz-Ablationen in beiden Vorhöfen vorzunehmen [80, 171]. Es wurden anfänglich lineare Läsionen angebracht, um den Vorhof anatomisch aufzuteilen. Diese Linien reichten stets an einen Klappenanulus, eine Gefäßeinmündung oder aber eine zuvor gezogene Ablationslinie heran, um die Entstehung neuer Reentry-Kreise zu verhindern. Zunächst wurde die Ablation auf den rechten Vorhof beschränkt, da die Risiken hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen, Perikardergüssen oder Klappenschäden als geringer als im linken Vorhof angesehen wurden. Jedoch war die Erfolgsquote der rechtsatrialen Ablation mit 33% gering [80]. Trotz eines erhöhten Risikos durch transseptale Punktion und mögliche thromboembolische Komplikationen bestand die Notwendigkeit, die Läsionen auf den linken Vorhof auszudehnen. Pappone et al beschrieben eine Erfolgsrate im Sinne eines anhaltenden Sinusrhythmus von 60% durch das Ziehen einer Ablationslinie um alle Pulmonalvenen unter der Vorstellung, den linken Vorhof dadurch in verschiedene Kompartimente einzuteilen [171].

5.2 Die Pulmonalvenenablation nach elektrophysiologisch orientiertem Ansatz

Haïssaguerre und Mitarbeiter konnten in ihrer Pionierarbeit den fokalen Ursprung von Vorhofflimmern nachweisen [81] und schafften damit die Voraussetzung für einen kausalen interventionellen Therapieansatz. Die Autoren machten einen schnell entladenden Fokus in oder nahe der Pulmonalvenen für die Entstehung von paroxysmalem Vorhofflimmern verantwortlich. Diese Beobachtung beleuchtete die Wichtigkeit des Zusammenspiels zwischen Substrat und Trigger in der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns. Aus der gewonnenen Erkenntnis entwickelten sich Ablationsverfahren, die die Beseitigung der auslösenden Trigger zum Ziel hatten. Im weiteren Verlauf wurde von Haïssaguerre mit dem Lasso™-Katheter (Firma Biosense Webster) ein steuerbarer zirkulärer Katheter mit 15 oder 20 mm Durchmesser entwickelt, der für das Mappingverfahren zehn 1-mm breite Elektroden besaß. Mit Hilfe dieses Katheters – und eines weiteren für die Ablation – konnte eine segmentale Pulmonalvenenisolation durchgeführt werden. Diese segmentale Isolation gründete sich auf die Hypothese, dass es spezifische Durchtrittsstellen der elektrischen Erregung zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof gibt, die eine ostiale Diskonnektion mit minimaler Ablation erlauben [83]. Durch die segmentale Ablation sollte das Risiko der Ausbildung von Pulmonalvenenstenosen minimiert werden.

Nach Einpassen des Lasso-Katheters in den antralen Bereich einer Pulmonalvene werden die elektrischen Pulmonalvenenpotentiale auf den 10 Elektroden registriert. Das primäre Ziel der Ablation ist die Beseitigung dieser Potentiale und damit die komplette elektrische Isolation der Pulmonalvene vom Atrium.

Darüber hinaus können Foci außerhalb der Pulmonalvenen vorliegen, oder neue Foci können nach einer Ablation auftreten, was zu Rezidiven des Vorhofflimmerns führen und eine erneute Ablationssitzung notwendig machen kann. Problematisch ist weiterhin die häufig irreguläre Geometrie der Pulmonalvenen, was das Einpassen des Mapping-Katheters und somit den Prozess des Mappings erschweren kann. Darüber hinaus besteht bei diesem Ansatz – zumindest bei Ablation innerhalb der Vene – das Risiko der Ausbildung von Pulmonalvenenstenosen.

5.3 Die Pulmonalvenenisolation nach anatomisch orientiertem Ansatz

Ein konkurrierendes und vom Ansatz her völlig verschiedenes Verfahren stellt die von Pappone entwickelte anatomisch orientierte Pulmonalvenenisolation dar [174]. Voraussetzung für dieses Verfahren war die Entwicklung eines dreidimensionalen elektroanatomischen Mappingsystems, welches eine anatomische Orientierung im linken Vorhof und damit eine kathetergestützte Diskonnektierung der Pulmonalvenen erlaubt. Zudem wurden eine signifikante Reduktion der Durchleuchtungszeit und der Prozedurzeit insgesamt als Vorteile gegenüber dem elektrophysiologischen Ansatz angeführt. Es werden bei dieser Vorgehensweise Hochfrequenz-Ablationslinien zirkumferentiell im Abstand von einigen Millimetern um jede einzelne Pulmonalvene herum gezogen. Als weiterer Vorteil wurde ein reduziertes Risiko hinsichtlich des Auftretens von Pulmonalvenenstenosen angeführt.

5.4 Vergleich beider Verfahren miteinander

Der Endpunkt der elektrophysiologischen Vorgehensweise nach Haïssaguerre besteht in der Unterbrechung der elektrischen Leitfähigkeit der myokardialen Fortsätze, die vom linken Vorhof in die Pulmonalvenen hineinragen, und beruht damit auf der Vorstellung, dass der Ursprung des Vorhofflimmerns von den Pulmonalvenen ausgeht [81]. Im Gegensatz dazu beruht der anatomisch orientierte Ansatz nach Pappone nicht auf einem spezifischen pathophysiologischen Konstrukt, sondern lediglich auf der generellen Annahme, dass die Pulmonalvenen und das umgebende atriale Gewebe in irgendeiner Form verantwortlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung sind. Diese Herangehensweise ist in gewisser Weise globaler, da sie in der Lage ist, mehrere potentielle Mechanismen der Entstehung von Vorhofflimmern einzubeziehen, das Ziel der Prozedur ist ein von Pappone so genanntes „elektroanatomisches Remodeling“ [172]. So ist die Pulmonalvenenisolation nach anatomischem Ansatz in der Lage, einen Exit-Block bezüglich der Pulmonalvenenpotentiale zu bewirken. Zudem wird die elektrische Aktivität in der Umgebung der Pulmonalvenen – und damit potentielle Reentry-Kreise – substantiell beeinträchtigt [215]. Ein weiterer möglicher Mechanismus, der bei diesem Verfahren involviert wird und zur Heilung von Vorhofflimmern beitragen

könnte, ist die Beschädigung von Strukturen, die an der Aufrechterhaltung des autonomen Tonus beteiligt sind, wie zum Beispiel das Marshall-Ligament. Es konnte gezeigt werden, dass eine zirkumferentielle Pulmonalvenenablation zu einer Reduktion des Sympathikotonus und/oder einem Anstieg des Vagotonus führt [172]. Da ein adrenerger Antrieb eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Vorhofflimmern spielt, ist es möglich, dass eine sympathische Denervierung zu einer Heilung der Rhythmusstörung beitragen könnte. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Durchtrennung des Marshall-Ligament ein durch Isoproterenol induziertes Vorhofflimmern im Tiermodell – hier bei Hunden – unterbrechen konnte [40, 110].

Einen ähnlichen Ansatz beinhaltet das Modell der Ablation lokalisierter autonomer Ganglien („GP“ = „ganglionated plexi“) im linken Vorhof, welches 2005 von Jackman anhand eines Tiermodells und anhand klinischer Studien vorgestellt wurde [201]. Von 60 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern erhielten 27 Patienten eine Pulmonalvenenisolation, die anderen 33 zusätzlich eine Ablation der vier linksatrialen autonomen Ganglien. Eine endokardiale Hochfrequenzstimulation an der Grenze der Pulmonalvenenantra in der Nähe der autonomen Ganglien führte dabei zu Vorhofflimmern und einer vagalen Reaktion im Sinne höhergradiger AV-Blockierungen. Die Abgabe von Hochfrequenzenergie an diesen Stellen löste die vagale Reaktion auf. Die Autoren beschrieben eine Steigerung der Erfolgsrate durch dieses Vorgehen von 70% auf 91% bei allerdings kurzer Nachbeobachtungsdauer.

Die Beobachtung, dass eine Pulmonalvenenablation in Kombination mit einer lokalen Hochfrequenzablation an Stellen mit ausgeprägtem vagalem Reflex in einer teilweisen parasympathischen Denervation resultiert und den antiarrhythmischen Effekt erhöht, führte im Verlauf zu der Vorstellung einer isolierten Ablation der GP. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 58 Patienten – 36% der Patienten litten unter chronischem Vorhofflimmern – auf diese Weise behandelt. Nach einer Beobachtungszeit von 7,2 Monaten waren 86,2% der Patienten frei von Arrhythmien, ohne eine antiarrhythmische Medikation einzunehmen. Die Autoren schlossen, dass die Ablation der „ganglionated plexi“ allein ein effektives Verfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern darstellt [182].

Ein weiterer großer Unterschied der beiden verschiedenen Vorgehensweisen ist, dass bei dem elektrophysiologischen Ansatz für den Mappingprozess und die Ablation idealerweise ein Sinusrhythmus vorliegen sollte, da dann Pulmonalvenenpotentiale und damit die Durchtrittsstellen der Erregung von den Pulmonalvenen zum linken Vorhof besser bzw. differenzierter sichtbar werden. Bei der anatomisch orientierten Vorgehensweise hingegen ist eine Analyse der Aktivierungssequenz nicht nötig, so dass das Verfahren auch bei laufendem Vorhofflimmern angewendet werden kann. Dies spiegelt sich – so die Befürworter des anatomischen Ansatzes – in den unterschiedlichen Erfolgsquoten der beiden Verfahren wider.

Pappone et al berichteten über die Ergebnisse ihrer anatomisch orientierten Vorgehensweise der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation anhand eines großen unselektierten Patientenkollektivs [172]. Es wurden 251 Patienten mit Vorhofflimmern – davon 72 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern – behandelt, und nach einem Follow-up von $10,4 \pm 4,5$ Monaten waren 85% der Patienten mit paroxysmalem und 68% der Patienten mit permanentem Vorhofflimmern frei von Arrhythmien. In weiteren Serien glich sich die Erfolgsrate bei permanentem Vorhofflimmern der hohen Erfolgsrate bei paroxysmalem Vorhofflimmern sogar weiter an [163].

Haïssaguerre und Mitarbeiter berichteten in einem Review aus verschiedenen Serien ihrer elektrophysiologisch orientierten Methode eine Erfolgsrate von 70%, wobei eine Substratmodifikation durch lineare Läsionen die Erfolgsrate auf 75% bei chronischem und auf 82% bei paroxysmalem Vorhofflimmern erhöhte [91].

5.5 Unsere Vorgehensweise und erzielte Ergebnisse

In unserem Zentrum führten wir im Jahre 2001 die elektrophysiologisch orientierte Pulmonalvenenablation ein. Ermutigt durch die veröffentlichten Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen und die Einführung des Lasso-Katheters der Firma Cordis Webster begannen wir mit einer prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie, in die wir konsekutiv alle Patienten, die sich einer Pulmonalvenenablation unterzogen, einschlossen. Voraussetzung war symptomatisches, medikamentös

therapierefraktäres, paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern. Zunächst behandelten wir die Patienten mit dem Lasso-Katheter, im weiteren Verlauf wurde der Helix-Katheter der Firma Cardima eingeführt, woraufhin beide Katheter parallel mit einem sodann zahlenmäßigen Überwiegen des Helix-Katheters benutzt wurden. In diesem Zusammenhang erfolgte die Teilnahme an der BITMAP-Studie (siehe unten).

Wie im Ergebnisteil beschrieben beobachteten wir bei unseren 37 auswertbaren Patienten Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern in 41% und eine klinische Verbesserung hinsichtlich kürzerer Phasen und/oder seltenerem Auftreten der Rhythmusstörung in 11%, was zu einer klinischen Erfolgsrate von 52% (bei 90% der Patienten nach nur einer Ablationssitzung) zusammengefasst wurde.

Der Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen (siehe Literaturübersicht im Anhang) zeigt, dass diese zum Teil bessere Ergebnisse aufweisen, wobei bei allen aufgeführten Arbeitsgruppen außer der um Pappone mehrfache Interventionen im Rezidivfalle zum Einsatz kommen. Demgegenüber befinden sich in unserem Kollektiv überwiegend Erstinterventionen, so dass sich die reduzierte Erfolgsrate zumindest zu einem gewissen Teil dadurch erklärt.

Wir verwendeten in unserer Studie wie oben bereits erwähnt zwei verschiedene Kathetersysteme und verglichen diese miteinander. Zunächst kam der Lasso-Katheter, ein reiner Mappingkatheter, zum Einsatz. Als Ablationskatheter diente mit dem Marinr der Firma Medtronic ein ungekühlter Katheter mit einer Distalelektrodengröße von 4 Millimetern. Im Verlauf benutzten wir zudem den Helix-Katheter, mit dem gleichzeitig Mapping und Ablation möglich sind, was lediglich eine transseptale Punktion notwendig macht.

Im Rahmen der Lasso-Methode wurde vorhofseitig um diesen herum mit dem Ablationskatheter eine zirkumferentielle (point by point) Ablation im Antrum vorgenommen. Mit dem Helix Katheter hingegen erfolgte nach Positionierung desselben im Antrum der Pulmonalvene eine simultane zirkumferentielle Stromapplikation von insgesamt 100 Watt.

Aufgeteilt nach den beiden verwendeten Kathetersystemen zeigen unsere Ergebnisse, dass eine Intubation der unteren Pulmonalvenen mit dem Lasso-Katheter in einigen Fällen nicht gelang (Intubation der LIPV bei 3 Patienten, Intubation der RIPV bei 3 Patienten). Dies deutet entweder auf eine eingeschränkte Steuerbarkeit des Lasso-Katheters hin oder ist der Lernkurve zuzuschreiben.

Die Dauer der Prozedur unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (Lasso-Gruppe 231 ± 53 Minuten, Helix-Gruppe 278 ± 53 Minuten). Die Abgabe von HF-Energie betrug im Gesamtkollektiv 34 ± 17 Minuten. Diese Ergebnisse sind mit den in der Literatur veröffentlichten Angaben vergleichbar.

Bezüglich des Ablationsergebnisses im Nachbeobachtungszeitraum ergaben sich in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden verwendeten Kathetersystemen. Rezidivfrei waren in der Helix-Gruppe 43% der Patienten und klinisch gebessert 7%, woraus sich eine Erfolgsrate von 50% ergibt. Zu einem Rezidiv kam es bei 50% der Patienten. In der Lasso-Gruppe erlitten 48% der Patienten ein Rezidiv, rezidivfrei blieben 39%, klinisch gebessert waren 13% (Erfolgsrate 52%).

Generell liegen unsere Ergebnisse im Rahmen dessen, was in der Literatur veröffentlicht ist, wenn Patienten mit Zweit- und Drittablationen nicht einbezogen werden [17]. In unserem Kollektiv befanden sich nur fünf Patienten, die sich einer Pulmonalvenenablation nach Auftreten eines Rezidivs unterzogen. Zudem haben wir lediglich bei zwei Patienten zusätzliche linksatriale Linien gezogen und damit weitgehend auf eine Substratmodifikation verzichtet, was die globale Erfolgsrate mutmaßlich gesteigert hätte (siehe unten).

Die Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidivs war sehr variabel, was der allgemeinen Beobachtung Rechnung trägt, dass eine antiarrhythmische Therapie nach durchgeführter Pulmonalvenenablation nicht umgehend abgesetzt werden sollte. So hatten die Patienten in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt der Entlassung in 78% der Fälle eine antiarrhythmische Therapie. Auch ist der Erfolg einer Ablation erst nach einem gewissen Zeitraum, etwa nach 3 Monaten, sinnvoll zu beurteilen [17].

In Übereinstimmung mit der Mehrheit der Pulmonalvenenablationen durchführenden Zentren haben wir einen hochsignifikanten Unterschied hinsichtlich des Ablationsergebnisses zwischen Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern gefunden. So waren 53% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Nachbeobachtungszeitraum rezidivfrei, 11% gaben eine klinische Besserung an und 36% erlitten ein Rezidiv. In der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern gab nur einer von 9 eine klinische Besserung an, 89% erlitten ein Rezidiv. Die beiden verwendeten Kathetersysteme unterschieden sich bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich ihrer Effektivität nicht voneinander.

Der Grund für generell höhere Erfolgsraten bei der interventionellen Therapie von paroxysmalem im Vergleich zu permanentem Vorhofflimmern liegt in einem fortgeschrittenen elektrischen und anatomischen Remodeling des linken Atriums bei permanentem Vorhofflimmern („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) mit Entstehung eines sehr komplexen arrhythmogenen Substrates, welches neben den Pulmonalvenenostien auch den Körper des linken Vorhofs miteinbezieht. Dies konnte im Tiermodell [240], aber auch in experimentellen [15, 192] und klinischen [64] Studien gezeigt werden.

5.6 Die BITMAP-Studie

Die BITMAP-Studie (Breakthrough and Isolation Trial: Mapping and Ablation of Pulmonary Veins), an der wir teilnahmen, untersuchte prospektiv die Sicherheit und Effizienz des auch in unserer Studie eingesetzten Helix-Katheters [126].

Ein möglicher Vorteil bezüglich der Ablationssicherheit wurde in der Tatsache gesehen, dass mit dem Helix Katheter nur eine transseptale Punktion notwendig ist. Darüber hinaus wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Mapping und Ablation mit jeweils der gleichen Elektrode HF-Applikationen minimiert und dadurch Pulmonalvenenstenosen vermieden werden können [126].

In diese multizentrische (5 teilnehmende deutsche Zentren: B. Lüderitz in Bonn, S. Spitzer in Dresden, E. Vester in Düsseldorf, T. Meinertz in Hamburg, C. Schmitt in München) prospektive Studie wurden 43 Patienten eingeschlossen, die symptomatisches paroxysmales oder kürzer als drei Monate bestehendes persistierendes Vorhofflimmern aufwiesen. Die Anamnesedauer des Vorhofflimmerns musste länger als zwei Jahre sein, zudem sollte Therapierefraktärität gegenüber mindestens einem Klasse Ic- oder Klasse III-Antiarrhythmikum bestehen. Darüber hinaus wurde fokal induziertes Vorhofflimmern mit Pulmonalvenenursprung gefordert.

Primäre Messgrößen waren die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten von dokumentiertem Vorhofflimmern (>30 Sekunden) sowie die Häufigkeit unerwünschter Effekte. Sekundäre Messgrößen waren die Anzahl symptomatischer Vorhofflimmerrezidive und die Lebensqualität.

Es ergaben sich in der BITMAP-Studie folgende prozedurale Daten. 129/172 (75%) Pulmonalvenen wiesen Pulmonalvenen-Potentiale auf, durch die Ablation konnte ein Signalverlust in 34% erzielt werden, eine Signalreduktion von mehr als 50% in 53% und eine Signalreduktion von weniger als 50% in 13% der Fälle. In der postinterventionellen Pulmonalvenen-Angiographie wurden keine Pulmonalvenen-Stenosen $>50\%$ gesehen. Als Komplikationen wurden ein apoplektischer Insult, vier Perikardtamponaden und fünf passagere Hypotensionen beschrieben.

Die in unserem Kollektiv beobachtete Komplikationsrate liegt mit einer TIA bei 14 Patienten in der Helix-Gruppe und fehlenden weiteren schwerwiegenden Komplikationen darunter.

Während der Nachbeobachtung von 6 Monaten wurden bei 36 Patienten in der BITMAP-Studie regelmäßige Tele-EKG-Aufzeichnungen ausgewertet. Hiernach erlitten 22 Patienten (62%) ein Rezidiv, wobei hiervon 6 Patienten (27%) eine deutlich reduzierte Vorhofflimmerlast aufwiesen. 14 Patienten (38%) waren anhaltend im Sinusrhythmus, so dass sich insgesamt eine klinische Erfolgsrate von 55,6% ergab.

Computertomographisch konnten signifikante Pulmonalvenenstenosen nach 3 Monaten ausgeschlossen werden [T. Lewalter, persönliche Kommunikation].

In unserem Kollektiv lag die klinische Erfolgsrate mit 50% - und für die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit 64% - in einem ähnlichen Bereich.

5.7 Problem der PV-Stenosen

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist eine der komplexesten interventionellen elektrophysiologischen Prozeduren und damit generell mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden. So wurde in einer weltweiten Beobachtungsstudie bei 6% von knapp 9000 Patienten zumindest eine schwerwiegende Komplikation berichtet [20], in der Nachfolgestudie bei 4,5% von über 16000 Patienten [21].

Die Entwicklung einer Pulmonalvenenstenose ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach Pulmonalvenenablation, da die Behandlungsoptionen limitiert sind und selbst nach interventioneller Therapie Restenosen auftreten können [50]. Die Prävalenz der Pulmonalvenenstenosen beträgt in der Literatur zwischen 0% und 8%, abhängig von der Ablationsstrategie und davon, ob routinemäßig bildgebende Verfahren eingesetzt wurden [83, 71].

Eine Ablationsstrategie, bei der die linksatrialen Ablationslinien in einer gewissen Entfernung vom Pulmonalvenenostium angebracht werden, hat ein reduziertes Risiko bezüglich der Pulmonalvenenstenosen [172].

Zum Thema Entstehung von Pulmonalvenenstenosen nach Pulmonalvenenablation liegt eine Studie aus der Arbeitsgruppe in Bad Nauheim vor [46]. Vor dem Hintergrund, dass eine Pulmonalvenenstenose sowohl am Tag nach der Untersuchung als auch nach einigen Monaten erstmals nachweisbar sein kann, wurde zur Bestimmung des optimalen Nachuntersuchungszeitraumes mittels Magnetresonanztomographie eine Langzeitbeobachtung von Pulmonalvenen-Diametern nach Ablation über 12 Monate durchgeführt. Es wurden 307

Pulmonalvenen von 108 Patienten einen Tag und 3 Monate nach einer Hochfrequenz-Ablation jeweils im Bereich der Mündung der Vene untersucht, eine Subgruppe mit 138 Pulmonalvenen bei 43 Patienten erhielt darüber hinaus eine 1-Jahres-Kontrolle. Die relative Häufigkeit von Pulmonalvenenstenosen betrug nach einem Tag 3,7%, nach 3 Monaten 7,9% und nach 12 Monaten 10,1%. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass 12 Monate nach Hochfrequenz-Ablation signifikant mehr Stenosen nachgewiesen werden können als einen Tag nach der Ablation.

Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe aus Bad Nauheim untersuchte Prädiktoren für die Entwicklung von Pulmonalvenenstenosen nach Pulmonalvenenisolation [153]. Eingeschlossen wurden 45 Patienten, bei denen das Mapping mit Hilfe eines LassoTM-Katheters durchgeführt wurde. Jede einzelne Radiofrequenzenergieabgabe wurde systematisch bezüglich Lokalisation, Anzahl der pro Patient behandelten Pulmonalvenen, abgegebener kumulativer Energie pro Pulmonalvene und des im Ostium verwendeten radialen Ablationswinkels ($a = <90^\circ$, $b = >90^\circ < 180^\circ$, $c = >180^\circ$) protokolliert. Es wurden bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 10,2 Monaten 6 hochgradige Pulmonalvenenstenosen (Lumenreduktion des PV-Ostiums $>75\%$ des ursprünglichen Lumens) beobachtet. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren die abgegebene kumulative Energie pro Pulmonalvene ($p < 0,01$) und der verwendete radiale ostiale Ablationswinkel ($p = 0,02$) unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von hochgradigen Pulmonalvenenstenosen.

In unserem Kollektiv zeigt der Vergleich der schwerwiegenden Komplikationen (Pulmonalvenenstenose, Perikardtamponade, TIA) eine deutliche Tendenz zum Vorteil des Helix-Katheters. In dieser Gruppe beobachteten wir eine schwerwiegende Komplikation bei 14 Patienten (7,1%), während in der Lasso-Gruppe vier schwerwiegende Komplikationen bei 24 Patienten auftraten (16,7%). Das statistische Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p = 0,402$).

In der Gruppe, die mit dem Lasso-Katheter behandelt wurde, wurden drei Pulmonalvenenstenosen beobachtet, davon zwei Stenosen bei einem Patienten, wobei jeweils eine Pulmonalvenendilatation vorgenommen wurde. Es ergibt sich somit eine Rate von 8,3% (2 betroffene Patienten von 24) in dieser Gruppe. In der

Gruppe, die mit dem Helix-Katheter behandelt wurde, beobachteten wir keine Pulmonalvenenstenosen.

Der Grund hierfür liegt am ehesten darin, dass wir die initialen Erfahrungen mit der Pulmonalvenenablation in unserem Zentrum mit dem Lasso-Katheter gemacht haben, und es in dieser Zeit noch nicht zum allgemeinen Wissensstand gehörte, dass eine Energieabgabe innerhalb der Pulmonalvenen unbedingt vermieden werden sollte, um die Komplikation der Pulmonalvenenstenose zu vermeiden [17].

Prinzipiell ist bei der Ablation unter Zuhilfenahme des Lasso-Katheters mit einer erhöhten Pulmonalvenen-Stenoserate zu rechnen, da der Ablationskatheter leicht in die proximalen Anteile der Pulmonalvene dislozieren kann, während der Helix-Katheter immer im oder vor dem Ostium liegt und nicht in die Pulmonalvene „hineinrutschen“ kann.

Mittlerweile sind bei der Pulmonalvenenablation weniger Stenosen zu verzeichnen, zum einen dadurch bedingt, dass Untersucher heute auf einen ausreichenden Ablationsabstand zum Pulmonalvenen-Ostium achten, zum anderen durch den Einsatz integrierter Bildgebung und durch die Verwendung gekühlter Katheterspitzen bedingt. Saad und Mitarbeiter berichteten über das Auftreten schwerer Pulmonalvenenstenosen bei 21 von 608 (3,4%) Ablationsprozeduren, wobei 71 Patienten nach einer elektroanatomischen Methode und 537 Patienten nach elektrophysiologischer Vorgehensweise (zirkuläres Mapping) behandelt wurden [195]. Die Autoren schlossen, dass schwere Pulmonalvenenstenosen mit besseren Bildgebungsverfahren weniger häufig seien, da dadurch eine ostiale Isolation sichergestellt werden könne.

In dem noch nicht veröffentlichten weltweiten Ablationsregister von Cappato (siehe unten) traten Pulmonalvenenstenosen, die einer Intervention bedurften, in nur 0,29% der Fälle auf.

5.8 Andere Komplikationen

Weitere schwerwiegende Komplikationen in der Lasso-Gruppe waren eine Perikardtamponade mit Notwendigkeit einer Perikardpunktion bei einem Patienten und ein postinterventionell diagnostizierter Thrombus bei drei Patienten, wobei ein Patient eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitt.

Wir verzeichneten in der Helix-Gruppe eine schwerwiegende Komplikation, und zwar eine TIA, jedoch ohne Nachweis eines Thrombus etwa in einer Pulmonalvene.

Auch in der Literatur wird die Perikardtamponade bei der Pulmonalvenenablation – im Vergleich zu anderen Ablationsprozeduren – mit bis zu 6% als relativ häufigste Komplikation beschrieben [95, 20, 16, 45, 96]. Diese höhere Rate im Vergleich zu anderen Ablationen (WPW, AVNRT etc.) wird einigen Besonderheiten der Pulmonalvenenablation zugeschrieben, etwa der ausgedehnten intrakardialen Kathetermanipulation und –ablation, der Notwendigkeit mindestens einer transseptalen Punktion und der Notwendigkeit einer effektiven systemischen Antikoagulation [17].

Thromboembolische Komplikationen im Rahmen von Pulmonalvenenablationen werden in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 0 und 7% angegeben [173, 159, 20, 140]. Daher wird eine sorgfältige Antikoagulation mit Heparin während und nach bzw. eine Antikoagulation mit Warfarin nach Ablation empfohlen [17].

Insgesamt gibt es eine Altersabhängigkeit der beschriebenen Komplikationen. So war das Auftreten von Perikardtamponaden und thromboembolischen Ereignissen in einer Studie viermal häufiger bei Patienten > 70 Jahren als bei Patienten ≤ 70 Jahren [160].

Andere schwerwiegende, in der Literatur beschriebene Komplikationen wie etwa ösophago-atriale Fisteln [197] oder Phrenikusverletzung beobachteten wir in unserem Kollektiv nicht.

5.9 Literaturübersicht mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen

Die Tabellen im Anhang fassen eine Auswahl der bisher publizierten Ergebnisse hinsichtlich der Pulmonalvenenablation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern zusammen. 60 bis 80% der behandelten Patienten sind bei noch kurzem Follow-up im weiteren Verlauf ohne Vorhofflimmerrezidiv. Bei einer Frührezidivquote von bis zu 40% muss sich ein Großteil der Patienten jedoch mindestens zwei Ablationssitzungen unterziehen, bevor dieses positive Gesamtergebnis erreicht ist.

Die Erfolgsraten der Katheterablation bei Vorhofflimmern liegen in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns – paroxysmal, persistierend oder permanent – mittlerweile bei über 80%. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass zwei bis drei Ablationssitzungen notwendig werden können, um diese Erfolgsrate zu erzielen. Nach einem Jahr sind etwa 60 bis 70% der Patienten noch im Sinusrhythmus, und es muss berücksichtigt bleiben, dass etwa 40 bis 50% weiterhin Pharmaka einnehmen [76].

Viel diskutiert werden nach wie vor die geeigneten Methoden zur Überprüfung der Rezidivfreiheit etwa mittels Langzeit-EKG unterschiedlicher Dauer oder Tele-EKG, da sich gezeigt hat, dass allein Patientensymptome aufgrund einer relativ hohen Rate stummer Rezidive [60] unzuverlässig sind. Genauer wird dieser Themenkomplex weiter unten im Kapitel 5.14 dargestellt.

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte den Einfluß einer unterschiedlichen Dauer des Langzeit-EKG auf die Entdeckung von Rezidiven nach Vorhofflimmerablation. Bei 215 Patienten wurden mittels 7-Tage-Langzeit-EKG 6 Monate nach Ablation insgesamt 30% Rezidive entdeckt. Durch kürzere Aufzeichnungszeiten wären entsprechend weniger Vorhofflimmerereignisse erkannt worden, nach 24 Stunden lediglich 59%, nach 48 Stunden 67% und nach 72 Stunden 80%. Die Erkennungsrate von 91% nach 4 Tagen wurde als ein vernünftiger Kompromiss bezüglich der Aufzeichnungsdauer gewertet [34].

Den größten Gewinn der Katheterablation haben die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Eine segmentale oder zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation ist bei diesen Patienten hoch erfolgreich. Beukema und Mitarbeiter konnten den Wert der Katheterablation bei paroxysmalem gegenüber persistierendem Vorhofflimmern darlegen [10]. Es fand sich nach 24 Monaten bei den Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ein Erhalt des Sinusrhythmus in 80% und bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in 68% der Fälle.

In einem Review wurden die nicht-randomisierten klinischen Studien, in die mindestens 50 Patienten eingeschlossen wurden, zusammengefasst [17]. Die Erfolgsrate von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern betrug nach nur einer Ablationssitzung in diesen Studien 38 bis 78%, wobei die meisten Zentren eine Erfolgsrate von 60% oder mehr beschrieben. Für die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern lag die Erfolgsrate nach nur einer Prozedur bei 22 bis 45%, wobei die meisten Zentren eine Effektivität von 30% oder weniger beschrieben. Wiederholungen der Ablationsprozedur resultierten in einer höheren Effektivität.

Diesen signifikanten Unterschied in der Erfolgsrate bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern konnten wir in unserem Kollektiv bestätigen.

5.10 Vergleich Antiarrhythmika versus Ablation bzw. randomisierte Studien

In der Literatur sind fünf randomisierte klinische Studien bezüglich der Vorhofflimmerablation veröffentlicht.

Die erste Studie – im Jahre 2005 publiziert [238] – war eine prospektive Multicenterstudie, die 70 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit paroxysmalem Vorhofflimmern in einen Medikamenten- und einen Ablationsarm randomisierte. Die Medikamentengruppe wurde mit Flecainid oder Sotalol behandelt, Amiodaron kam nicht zum Einsatz. Nach einem Follow-up von einem Jahr hatten 63% der Patienten aus dem Medikamentenarm und 13% der Patienten aus dem Ablationsarm mindestens ein Vorhofflimmerrezidiv.

Die zweite Studie aus dem Jahr 2006 war eine prospektive Zwei-Center-Studie, in der 146 Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit persistierendem Vorhofflimmern in einen Ablations- und in einen Kardioversionsarm randomisiert wurden [163]. Nach einem Jahr waren 74% der Ablationspatienten und 58% der Kardioversionspatienten frei von Vorhofflimmern, ohne eine antiarrhythmische Therapie einzunehmen, wobei 77% der Kontrollgruppe bei wiederkehrendem Vorhofflimmern in den Ablationsarm wechselten und nur 4% einen Sinusrhythmus ohne Antiarrhythmika oder Ablation aufwiesen.

Die dritte randomisierte Studie, ebenfalls aus dem Jahr 2006, war eine prospektive Multicenterstudie, in die 137 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Nach 12 Monaten waren 56% der abladierten Patienten und nur 9% der Kontrollgruppe, die lediglich Medikamente erhielt, frei von Vorhofflimmern [211].

Bei der vierten randomisierten Studie (APAF-Studie) aus dem Jahre 2006 handelte es sich um eine prospektive Single-Center-Studie, in der die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation bei 199 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit einer antiarrhythmischen Therapie allein, bestehend zu gleichen Teilen aus Flecainid, Sotalol und Amiodaron, verglichen wurde. 86% der abladierten Patienten und nur 22% der medikamentös behandelten Patienten waren im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten frei von Vorhofflimmern [170].

Bei der fünften randomisierten Studie ($n = 149$) waren 75% der abladierten Patienten und 7% der Patienten aus der Kontrollgruppe frei von Vorhofflimmern, was zu einem cross over von 63% der Patienten in den Ablationsarm führte [98].

Die gemittelten Erfolgsraten aus den 5 aufgeführten Studien betragen 76% für die abladierten und 16% für medikamentös therapierten Patienten. Somit zeigen alle bisher publizierten randomisierten Studien hinsichtlich der erfolgreichen Therapie des Vorhofflimmerns einen deutlichen Vorteil der Ablation gegenüber einem medikamentösen Vorgehen.

Im Jahre 2005 wurde die oben bereits erwähnte weltweite Beobachtungsstudie („worldwide survey“) über die Methodik, die Effizienz und die Sicherheit von Katheterablationen bei Vorhofflimmern publiziert [20]. In einem detaillierten Fragebogen gaben 181 Zentren Auskunft über ihre Ablationserfahrungen in den Jahren 1995 bis 2002. Im Median hatte jedes Zentrum bis zu diesem Zeitpunkt 38 (1 bis 600) Vorhofflimmerablationen vorgenommen, wobei Ablationen bei paroxysmalem Vorhofflimmern von allen, Ablationen von persistierendem Vorhofflimmern von 53% und Ablationen von permanentem Vorhofflimmern von 20% der Zentren durchgeführt wurden. Insgesamt wurde über knapp 9000 Ablationen berichtet, 27% der Patienten erhielten mehr als eine Prozedur. Die Erfolgsrate, definiert als Freiheit von symptomatischem Vorhofflimmern ohne Einnahme antiarrhythmisch wirksamer Medikamente, betrug 52%. Weitere 24% waren frei von symptomatischem Vorhofflimmern unter einer zuvor ineffektiven antiarrhythmischen Therapie. Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung betrug 12 ± 8 Monate. Die Inzidenz signifikanter Komplikationen lag bei 6%.

Die Studie spiegelte insgesamt die aktuelle Situation nur unzureichend wider, da in den Jahren 1995 bis 1997 meist rechtsatriale Ablationen vorgenommen wurden, in den Jahren 1998 und 1999 wurden überwiegend fokale Ablationen durchgeführt, und erst ab dem Jahr 2000 war die elektrische Diskonnektion der Pulmonalvenen der Goldstandard des elektrophysiologischen Vorgehens.

Die Nachfolgestudie „Worldwide AF Ablation Survey“ wurde bisher nicht publiziert, jedoch bereits von Cappato im Rahmen des 9. Internationalen Symposiums „Aktuelle Entwicklungen in der Kardiologie, Elektrophysiologie und Kardiochirurgie“ vom 19. bis 20. September 2008 in Düsseldorf vorgestellt [21].

Die Studie umfasst mit einem Follow-up von 10 ± 8 Monaten den Beobachtungszeitraum 2003 bis 2006 und schließt 16309 Patienten mit 20825 Prozeduren aus 192 Zentren ein. Der Anteil der Zentren, die persistierendes bzw. permanentes Vorhofflimmern behandeln, lag mit 85,9 bzw. 47,1% nun deutlich höher als in der primären Studie aus 2005.

Die Erfolgsrate war mit 76,9% (64,3% ohne und 12,5% mit antiarrhythmischer Therapie) vergleichbar der Vorstudie, auch die Komplikationsrate lag mit 4,5% in einem ähnlichen Bereich. Iatrogenes linksatriales Flattern trat mit 8,3% gegenüber 3,9% häufiger auf.

Gesondert betrachtet wurden 90 Zentren, die verschiedene Ablationstechniken über einen langen Zeitraum von 7 Jahren verwendeten, einen Nachbeobachtungszeitraum von etwa einem Jahr überblickten, und die über 8745 Patienten berichteten. Hier lag die Erfolgsrate bei 75,9%, wobei 23,9% dieser Patienten noch über eine antiarrhythmische Therapie verfügten. 24,3% der Patienten benötigten zwei, 3,1% der Patienten drei Prozeduren.

5.11 Elektrophysiologisch versus anatomisch geführte Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation mittels Lasso™-Katheter (Cordis Webster) nach Haïssaguerre und die Pulmonalvenenablation nach Pappone mittels elektroanatomischem CARTO-System (Biosense Webster) sind die derzeit klinisch am häufigsten angewendeten interventionellen Ablationsverfahren von paroxysmalem Vorhofflimmern. So wurden in dem oben erwähnten Register von Cappato 10781 von 16309 Patienten mit dem einen oder anderen Verfahren behandelt.

Diese beiden Methoden wurden im Laufe der Zeit vielfach modifiziert und weiterentwickelt, so dass eine direkte Vergleichbarkeit zwischen dem Vorgehen der einzelnen Zentren nicht gegeben ist. So führte etwa die Arbeitsgruppe von Kuck die Doppel-Lasso-Katheter-Technik ein, bei der zwei Mappingkatheter parallel verwendet werden [166].

Bisher liegen nur wenige direkte Vergleichsuntersuchungen beider Verfahren vor.

Eine randomisierte, prospektive Studie verglich beide Verfahren bei jeweils 40 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in jedem Behandlungsarm [164]. Die zirkumferentielle Pulmonalvenenablation wies eine höhere Effektivität auf,

wenngleich hier als Meßgröße lediglich Patientensymptome herangezogen wurden. So waren nach 6 Monaten Nachbeobachtung 67% der Patienten mit segmentaler Pulmonalvenenablation und 88% der Patienten mit zirkumferentieller Pulmonalvenenablation frei von symptomatischen Vorhofflimmerrezidiven oder erfuhren eine signifikante Verbesserung ihrer Arrhythmie-bedingten Symptome.

Eine Arbeitsgruppe aus München stellte während der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im April 2003 in Mannheim eine prospektive, randomisierte Studie zur vergleichenden Untersuchung beider Ablationsverfahren vor [108]. Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Wiederauftreten anhaltender Vorhofflimmerepisoden (> 30 Sekunden) und/oder das Auftreten schwerwiegender Komplikationen (zerebrale Ereignisse, Pulmonalvenenstenosen $> 50\%$) innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 12 Monaten. Follow-up Untersuchungen erfolgten nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten inklusive eines 7-Tage-Langzeit-EKG. Transösophageale Echokardiographie, eine kernspintomographische und computertomographische Darstellung der Pulmonalvenen zur Evaluation der Pulmonalvenenanatomie erfolgten vor und 3 Monate nach Ablation. Bei Hinweis auf Stenosen $> 20\%$ wurden 3-monatige MRT-Nachuntersuchungen durchgeführt. Der Erfolg der Ablation war hinsichtlich des primären Endpunktes mit ca. 50% in beiden Gruppen gleich. In der Gruppe der Pulmonalvenenisolation mittels Lasso- oder Basket-Katheter (99 Patienten) traten eine höhergradige Pulmonalvenenstenose (75-100%), drei geringgradige Pulmonalvenenstenosen (25-50%), zwei Perikardergüsse und eine TIA auf; atypisches Flattern wurde nicht ausgelöst. In der Gruppe der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation (88 Patienten) mittels elektroanatomischem CARTO-System traten zwei geringgradige Pulmonalvenenstenosen und dreizehn Perikardergüsse auf, in zwei Fällen wurde atypisches Vorhofflattern ausgelöst; höhergradige Pulmonalvenenstenosen oder Transitorische Ischämische Attacken wurden nicht beobachtet. Die Autoren folgerten aus diesen Daten, dass beide Verfahren hinsichtlich des Erfolges vergleichbar sind, in der Gruppe der Pulmonalvenenisolation jedoch mehr Komplikationen auftraten und in der Gruppe der zirkumferentiellen Ablation häufiger atypisches Vorhofflattern ausgelöst wurde.

Die gleiche Arbeitsgruppe stellte eine randomisierte Vergleichstudie vor, in der die zirkumferentielle und die segmentale Pulmonalvenenablation miteinander verglichen wurden bzw. die Hypothese aufgestellt wurde, dass die zirkumferentielle der segmentalen Pulmonalvenenablation überlegen sei [107]. Eingeschlossen wurden 100 Patienten mit hoch symptomatischem, überwiegend paroxysmalem Vorhofflimmern, die randomisiert mit dem einen oder anderen Verfahren behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die Freiheit von Vorhofflimmern in einem 7-Tage-Langzeit-EKG nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren Freiheit von Arrhythmie-bedingten Symptomen und ein Sicherheitsendpunkt, bestehend aus dem Auftreten von Perikardtamponaden, thromboembolischen Komplikationen und Pulmonalvenenstenosen. Im Rahmen des primären Endpunktes waren 42% der Patienten nach zirkumferentieller und 66% der Patienten nach segmentaler Pulmonalvenenablation frei von Vorhofflimmern ($p=0,02$). 54% der Patienten nach zirkumferentieller und 82% der Patienten nach segmentaler Ablation waren hingegen frei von Arrhythmie-bedingten Symptomen ($p<0,01$). Bezüglich des Sicherheitsendpunktes waren keine Unterschiede zu verzeichnen (6 versus 7 Ereignisse). Die Autoren schlossen, dass es bezüglich Effektivität und Sicherheit keine Überlegenheit der zirkumferentiellen gegenüber der segmentalen Pulmonalvenenablation gibt.

Das aktuelle weltweite Register von Cappato berichtet über vergleichbare Erfolgsraten mit beiden Verfahren (Lasso 84,7%, Carto 82,2%) [21].

Somit ist nach wie vor die Frage nach dem besten Ablationsverfahren zur Pulmonalvenenisolation nicht beantwortet. Allenfalls ist bei der Wahl des Vorgehens zu bedenken, dass bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation häufiger im Anschluss atypisches Vorhofflattern beobachtet wird, während bei der segmentalen Pulmonalvenenablation häufiger Pulmonalvenenstenosen auftreten.

Nach Fortentwicklung der Methode in unserem Zentrum hatte sich zunächst ein Verfahren etabliert, welches beide Vorgehensweisen miteinander verbindet. So wird ein elektrophysiologisches Grundkonzept mit einer integrierten Bildgebung (CARTO-Merge, Abbildung 20 und 21) kombiniert, um die Pulmonalvenen zuverlässig elektrisch vom Atrium zu diskonnektieren, die potentielle Komplikation

der Pulmonalvenenstenose zu verhindern und gleichzeitig die Strahlenexposition zu verringern.

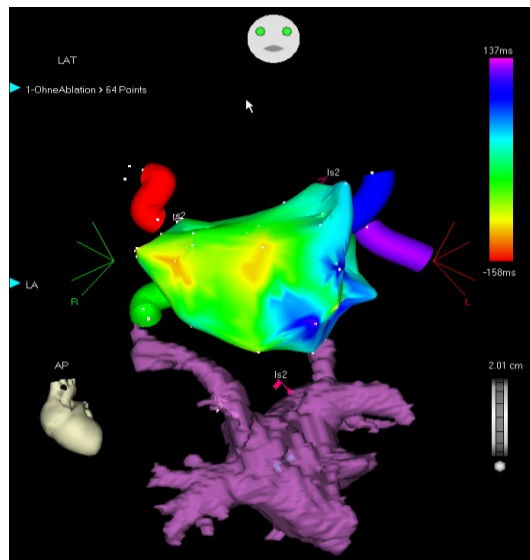


Abbildung 20: CARTO-Map (oben) und MRI des LA mit den PV (unten) (eigenes Kollektiv)

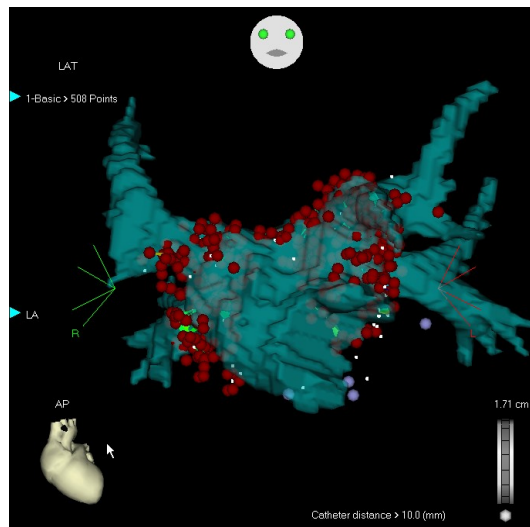


Abbildung 21: CARTO-Merge: Ablationspunkte (rot) um die Pulmonalvenen und im Dachbereich (eigenes Kollektiv)

5.12 Zusätzliche linksatriale Linien

Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern Triggerfaktoren und ein Substrat vorliegen müssen. Beide werden in den gängigen Verfahren zum Ziel der Ablationsbemühungen.

Die Arbeitsgruppe um Kuck führte eine Studie zur Beantwortung der Frage durch, ob im Falle von Vorhofflimmerrezidiven nach Pulmonalvenenisolation zusätzliche lineare Läsionen notwendig sind [53]. In die Studie wurden 12 Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv nach im Mittel 2,3 vorausgegangenen akut erfolgreichen Pulmonalvenenisolationen eingeschlossen. Durch sequentielle Hochfrequenzstromapplikationen wurden zwei lineare Läsionen mit Hilfe des CARTO-Systems angelegt: eine Dachlinie zwischen der oberen linken und rechten Pulmonalvene sowie eine anteriore Linie von der Mitte der Dachlinie zum anterioren Aspekt der Mitralklappe. Die Überprüfung der Vollständigkeit der angelegten Linien durch konventionelle Stimulation und mit Hilfe des CARTO-Systems ergab den Nachweis von inkompletten Linien bei 4 von 12 Patienten. Während des Nachbeobachtungszeitraumes von im Mittel 154 Tagen waren alle Patienten mit komplett angelegten Linien im Sinusrhythmus, während bei 3 von 4 Patienten mit inkompletten Linien entweder Vorhofflimmerrezidive oder atriale Tachykardien auftraten. Die Arbeitsgruppe zog die Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven nach multiplen Pulmonalvenenisolationen ein stabiler Sinusrhythmus durch zusätzliche lineare Läsionen im linken Atrium erreicht werden kann, deren Komplettheit allerdings essentiell für den Erfolg ist und daher nachgewiesen werden muss.

Die am häufigsten verwendeten zusätzlichen linksatrialen Linien schließen eine Dachlinie, welche die Linien um die rechten und linken Pulmonalvenen verbindet, und eine Mitralisthmus-Linie, welche die Mitralklappe mit der Linie um die linken Pulmonalvenen auf Höhe der linken unteren Pulmonalvene verbindet, ein [17]. Heute wird zunehmend der endokardiale Aspekt wie auch der epikardiale Aspekt des linksseitigen Isthmus im Koronarsinus durch eine Ablation angegangen.

Auf diese Ablationsstrategie wird auch in den Leitlinien zur Katheterablation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahre 2007 eingegangen [119]. Dabei erfordere die Verbindungslinie zwischen der unteren lateralen Pulmonalvene und dem Mitralklappenannulus bei ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten eine Hochfrequenzstromabgabe innerhalb des Koronarvenensinus mit der potentiellen Gefahr, die Arteria circumflexa zu schädigen. Es wird eine Arbeit aus dem Jahr 2004

angeführt, bei der nach Anlage der sogenannten Mitralisthmuslinie Vorhofflimmern in der Nachbeobachtungsphase signifikant seltener aufgetreten war [100].

In unserer Institution wurden nach Fortentwicklung der Methode im Falle von persistierendem und permanentem Vorhofflimmern routinemäßig die genannten zusätzlichen linksatrialen Linien appliziert. In dem berichteten Kollektiv kamen sie bei zwei Patienten zum Einsatz.

5.13 Komplikationen und verschiedene Katheter / Energiequellen

Die gängige Energiequelle zur Durchführung einer Pulmonalvenenablation ist die Radiofrequenzenergie. Da bei dieser Energieform eine mitunter bedeutsame Inzidenz von Pulmonalvenenstenosen beschrieben wurde, wurden alternative Energiequellen wie zum Beispiel Ultraschall [149], Kryo- [191] oder Laserenergie eingeführt.

Bei der Kryoablation wird durch Freigabe und Expansion von komprimiertem N₂O die Spitze des Ablationskatheters auf Temperaturen von circa – 80° C abgekühlt. Dadurch entsteht eine Eiskristallbildung, die zu einer Fixierung der Katheterspitze an das anliegende Gewebe führt. Diese Kryoadhärenz verhindert eine Dislokation der Katheterspitze während der Ablationsprozedur, so dass unabsichtliche, durch Herzeigenbewegung bedingte Energieapplikationen vermieden werden können. Die Kryoablation ist im Gegensatz zur Hochfrequenzablation ein schmerzfreies Verfahren. Sie gilt im Vergleich zur Hochfrequenzenergie als die weniger aseptische Inflammation-induzierende und Endothel-schonende Energieform. Kryoenergie soll das Risiko von Thrombenbildungen/Thromboembolien reduzieren [37, 133].

Nachteil der Kryoablation ist eine durch die Kryoadhärenz bedingte längere Untersuchungs- und Ablationsprozedurdauer. Zudem wird von häufigeren Rezidiven von supraventrikulären Tachykardien nach Kryoablation berichtet [78, 249]. Die Ursache hierfür kann eine geringere Eindringtiefe oder eine Wiedererholung von Zellstrukturen sein, die am Ende einer Prozedur hibernisiert waren.

Eine Arbeitsgruppe aus Hamburg verglich im Rahmen von 249 Pulmonalvenenisolationen einen 4 mm Ablationskatheter (48-53 °C, 40 W, max. 120 Sekunden) mit einem gekühlten Hochfrequenzstrom-Ablationskatheter „Thermo-Cool“ von Biosense Webster (43 °C, 30 W, max. 110 Sekunden) [52]. Während sich hinsichtlich der Rezidivrate von Vorhofflimmern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten, war die Komplikationsrate bezogen auf Pulmonalvenenstenosen signifikant unterschiedlich. In der Gruppe mit dem konventionellen Ablationskatheter traten in 9,7% Pulmonalvenenstenosen und in 2,3% Apoplex bzw. TIA auf, während in der Gruppe mit dem gekühlten Ablationskatheter nur in 4% Pulmonalvenenstenosen >40% und keine thromboembolischen Komplikationen auftraten.

Die Arbeitsgruppe aus Bad Oeynhausen benutzte für das Pulmonalvenen-Mapping einen Lasso™-Katheter und für die Pulmonalvenenisolation eine 6 mm Kryoelektrode („Freezor xtra“, Firma Cryocath, Kanada) [236]. Die Ablation erfolgte durch Kryoimpulse über 4 Minuten mit einer Temperatur zwischen –75 und –80 °C an der Katheterspitze. Es wurden bei 15 Patienten 38 von 42 Pulmonalvenen isoliert, wobei Komplikationen, insbesondere Pulmonalvenenstenosen, nicht beobachtet wurden. Die Autoren schlossen, dass die Pulmonalvenenisolation mit der 6 mm Kryo-Ablationselektrode ebenso effizient ist wie mit Hochfrequenz, wobei ein Follow-up zur Beurteilung von Rezidiven und späteren Pulmonalvenenstenosen noch aussteht. Tendentiell wurden bei der Kryo-Ablation mehr Impulse mit längerer Prozedurzeit benötigt.

Diese Ergebnisse werden gestützt durch die Arbeitsgruppe aus Bad Nauheim. In ihrer Studie berichten die Autoren über erste Erfahrungen mit dem temperaturabhängig selbstexpandierenden Arctic Circler curvilinear™ der Firma CryoCath [154]. Bei 9 Patienten wurde in dieser Technik eine Pulmonalvenenisolation vorgenommen, die Diameter aller behandelten Pulmonalvenen wurden einen Tag vor und nach der Intervention mittels Magnetresonanztomographie untersucht. 32 der 36 behandelten Pulmonalvenen wurden erfolgreich elektrisch isoliert, bei keiner der behandelten Pulmonalvenen zeigte sich eine Diameterreduktion.

Auf der Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2006 berichtete Vogt über „Techniken und erste Erfahrungen bei der Ablation von Pulmonalvenen mit dem neuen Cryo-Ballon-Katheter“ Arctic Front der Firma CryoCath Technologies Inc., der mit Durchmessern von 23 und 28 mm verfügbar ist. Bei 39 Patienten – 33 Patienten hatten paroxysmales, 6 hatten persistierendes Vorhofflimmern – wurde dieser Ballon-Katheter eingesetzt. Zur Überprüfung des akuten Erfolges der elektrischen Isolation wurde ein Lasso-Katheter benutzt, eventuell bestehende Lücken wurden mit einem Freezor max Katheter geschlossen, wobei die Isolation mit dem Arctic Front Katheter je nach Pulmonalvene in 56 bis 72% der Fälle gelang. Im Rahmen der Nachbeobachtung (3 bis 6 Monate) mit einem 7-Tage-Langzeit-EKG waren 20 Patienten frei von Vorhofflimmern, wovon 5 Patienten eine Zweitintervention benötigten, weitere 5 Patienten wiesen eine Reduktion der Vorhofflimmerlast auf, 3 Patienten erlitten ein Rezidiv. Komplikationen wurden nicht beobachtet [235].

Im Rahmen der Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2007 berichtete Schumacher über die „Pulmonalvenenisolation mittels Cryo-Ballon-Katheter“. Bei 101 Patienten wurde mit dem Arctic Front Katheter eine Isolation der einzelnen Pulmonalvenen in 86 bis 93% erreicht. Nach einem Follow up von 5 ± 4 Monaten wiesen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, bei denen eine Isolation aller 4 Pulmonalvenen gelungen war ($n=59$), eine Erfolgsrate von 70% auf. Patienten, bei denen keine komplette Isolation gelungen war ($n=13$), hatten eine Erfolgsrate von 30%. Bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war lediglich eine Erfolgsrate von 20% zu verzeichnen. Bezüglich der Komplikationen traten in 9 Fällen eine vorübergehende Parese des Nervus Phrenicus auf, in 18 Fällen wurden passagere Hämoptysen beobachtet, ein Patient erlitt eine TIA. Pulmonalvenenstenosen traten nicht auf [202].

In einer prospektiven und erst kürzlich veröffentlichten Studie aus den Zentren Bad Nauheim, Bad Oeynhausen und Bad Neustadt/Saale berichteten die Autoren über die Ergebnisse der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation mit dem Cryoballon (Arctic Front, Cryocath, Quebec, Canada) bei 346 Patienten, 293 mit paroxysmalem und 53 mit persistierendem Vorhofflimmern [155]. Die Erfolgsrate betrug nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 bis 12 Monaten 74% bei Patienten mit

paroxysmalem und 42% bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Pulmonalvenenstenosen wurden nicht beobachtet. Die häufigste Komplikation stellte die Phrenikusläsion während Ablation der rechten oberen Pulmonalvene dar.

5.14 Limitationen der vorliegenden Studie

Die PAFAC-Studie [60] hat gezeigt, dass Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern und auch Patienten nach elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern sehr häufig asymptomatische Episoden von Vorhofflimmern neben symptomatischen Episoden haben.

Die Frage, ob eine wirkliche Heilung durch die Pulmonalvenenablation erreicht werden kann, ist seitdem in der Literatur viel diskutiert worden [168].

Der Umstand, dass es bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern stumme Rezidive gibt, wurde ebenfalls in einer Studie der Leipziger Arbeitsgruppe untersucht [180]. Bei 30 Patienten nach Pulmonalvenenablation wurden verschiedene Nachbeobachtungsstrategien miteinander verglichen, wobei sich herausstellte, dass lediglich auf Symptome bezogen 70% der Patienten innerhalb eines halben Jahres rezidivfrei waren. 50% der abladierten Patienten waren tatsächlich rezidivfrei, wenn im Rahmen der Nachbeobachtung ein 7-Tage-Langzeit-EKG unmittelbar und 3 und 6 Monate nach Ablation zum Einsatz kam. 45% waren auf der Basis eines alle 2 Tage übertragenen Tele-EKG frei von Vorhofflimmerrezidiven, wobei zwischen den beiden letztgenannten Methoden kein statistisch signifikanter Unterschied bestand.

In der Literatur sind im Rahmen der Analyse des Ablationserfolges neben regelmäßigen EKG-Aufzeichnungen inklusive 24-Stunden-Langzeit-EKG Patientenbefragungen vorgenommen worden. Auch 7-Tage-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen und telefonisches EKG-Monitoring kamen in den Studien zum Einsatz [203], wobei die 7-Tage-Aufzeichnung sich im Vergleich zur 24-Stunden-Aufzeichnung als sensitiver erwies [86].

Generell erscheint ein lückenloses Monitoring, etwa durch einen implantierbaren Loop-Recorder, als das Ideal zur Beurteilung des Ablationserfolges. Diese Geräte, etwa das Modell Reveal XT® der Firma Medtronic, sind technisch vergleichsweise einfach, da sie ohne Sonden auskommen, und damit einfach zu im- und explantieren und mit überschaubaren Kosten verbunden [204].

Es gibt aber auch Studien, die zu anderen Ergebnissen kommen.

Eine Studie beschäftigte sich mit der Frage, welches Rhythmusmonitoring nach Pulmonalvenenablation sinnvoll und geeignet ist [212], da in den gängigen Studien hauptsächlich Langzeit-EKG, Tele-EKG und Patientensymptome zur Beurteilung des Ablationserfolges herangezogen werden und in Studien mit 7-Tage-Langzeit-EKG und Tele-EKG asymptotische Rezidive von Vorhofflimmern in beträchtlicher Anzahl auftreten. Eingeschlossen wurden in diese prospektive Studie 37 Patienten, die neben ihrer Indikation zur Pulmonalvenenablation bei hochsymptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern über ein Schrittmacher- oder ICD-System mit atrialer Holter-Funktion verfügten. Im Nachbeobachtungszeitraum von $13,5 \pm 4,2$ Monaten korrelierte das durch das Schrittmacheraggregat überwachte Ablationsergebnis sehr gut mit der jeweiligen klinischen Symptomatik des Patienten. Die Autoren folgerten, dass ein symptomorientiertes Follow-up verlässlich ist, um Patienten mit einem Rezidiv nach Vorhofflimmerablation zu identifizieren. Limitierend in dieser Studie ist die geringe Zahl von Patienten.

Für unser Kollektiv verwendeten wir bei den meisten Patienten im Rahmen der Nachbeobachtung ein 24-Stunden-Langzeit-EKG und Patientenbefragungen sowie in den ersten 14 Tagen nach Ablation ein Tele-EKG. Lediglich im Rahmen der BITMAP-Studie wurden 7-Tage-EKG-Aufzeichnungen verwendet.

Insgesamt ist es somit zumindest denkbar, dass in unserer Studie einige Vorhofflimmerrezidive übersehen wurden.

Ein allgemeiner Konsens zum Follow-up ist zwar in der Literatur vorhanden, jedoch lediglich im Sinne einer Minimalanforderung.

So beschrieb die „Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation“ der Heart Rhythm Society (HRS) Anforderungen an das minimale Monitoring nach Pulmonalvenenablation [17]. Die Nachbeobachtungsdauer sollte mindestens 2 Jahre, in Studien mindestens 1 Jahr betragen. Das 24-Stunden-Langzeit-EKG wurde als akzeptables minimales Monitoring beschrieben und sollte alle drei bis sechs Monate über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren durchgeführt werden.

Diese Minimalanforderung führt zu einer weiteren Limitation unserer Erhebung, da die Nachbeobachtungsdauer mit 5 ± 5 Monaten kürzer war als dort gefordert.

Eine grundsätzliche Limitation unserer Studie ist in der fehlenden Randomisierung zu sehen. Zum Zeitpunkt des Beginns der Pulmonalvenenablationen in unserem Zentrum war lediglich der Lasso-Katheter verfügbar. Erst später kam der Helix-Katheter auf den Markt und wurde sodann auch von uns eingesetzt. Die fehlende Randomisierung führte sicherlich dazu, dass die ersten Erfahrungen mit der neuen Methode mit dem Lasso-Katheter gesammelt wurden, was im Sinne einer Lernkurve zu einem negativen Einfluss auf Erfolgs- und Komplikationsrate mit diesem Katheter geführt haben könnte. Aber auch die Helix-Ablationstechnik ist mit einer Lernkurve assoziiert.

5.15 Fazit und Ausblick

In den letzten Jahren wurden in der kathetergestützten ablativen Therapie des Vorhofflimmerns substanzielle Fortschritte erzielt. So wurde klar gezeigt, dass Vorhofflimmern erfolgreich durch eine perkutane Katheterablation kurativ behandelt werden kann. Derzeit ist die Isolation der Pulmonalvenen die am weitesten verbreitete Technik mit zahlreichen Modifikationen in Material und Technik.

Eine sorgfältige Patientenauswahl ist für den Erfolg der Pulmonalvenenisolation unabdingbar.

Ein linksatrialer Durchmesser > 50 bis 55 mm ist mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ablationsergebnisses verknüpft, da ein dilatierter linker Vorhof mit einem substanziellen elektroanatomischen Remodeling vergesellschaftet ist. Zudem kann eine lange Dauer der Rhythmusstörung bei chronischem Vorhofflimmern zu einer höheren Rezidivrate nach Ablation führen, wobei ein Schwellenwert bisher nicht bekannt ist [162].

So sind Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und keiner zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung optimale Kandidaten für eine interventionelle Therapie. Da bisher kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität nachgewiesen werden konnte, sollte die Pulmonalvenenisolation derzeit auf Patienten beschränkt werden, die zum einen klinisch symptomatisch und zum anderen medikamentös therapierefraktär sind. Zunehmend wird aber auch ein Patientenwunsch nach primärer Ablation statt medikamentöser Langzeittherapie berücksichtigt [162].

Im Jahr 2006 erschienen die neuen Empfehlungen der Amerikanischen und Europäischen Kardiologischen Gesellschaften für die Therapie des Vorhofflimmerns [68]. Bei Fehlen oder nur minimaler Ausprägung einer strukturellen Herzerkrankung wird eine medikamentöse Therapie mit Flecainid, Propafenon und Sotalol, eventuell auch mit Amiodaron und Dofetilide empfohlen. Ist diese ineffektiv oder werden die Pharmaka nicht vertragen, so ist die Katheterablation Mittel der Wahl. Bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, die definiert ist als hypertensive Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder koronare Herzerkrankung – das gleiche gilt

sicherlich auch für Kardiomyopathien und Klappenvitien – , besteht die Therapie in Amiodaron und Dofetilide, bei der koronaren Herzerkrankung in Dofetilide, Sotalol und Amiodaron. Ebenfalls bei Ineffizienz ist hier die Katheterablation Mittel der Wahl.

Diese Empfehlungen sind für Deutschland nicht 1:1 übertragbar. Dofetilide ist eine Substanz, die in Deutschland nicht verfügbar ist. Sotalol wird aufgrund seiner Proarrhythmie nur sehr selten eingesetzt [76].

Bezüglich der Indikationsstellung halten die Leitlinien eine Katheterablation für eine vernünftige Alternative zur medikamentösen Therapie, um wiederkehrendes Vorhofflimmern bei symptomatischen Patienten mit nur geringer oder fehlender Vergrößerung des linken Vorhofs zu verhindern (Klasse IIa Empfehlung, Evidenzgrad C).

Diese Empfehlungen werden von der „Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation“ der Heart Rhythm Society (HRS) unterstützt [17]. Die primäre Indikation einer Katheterablation wird in symptomatischem Vorhofflimmern gesehen, welches refraktär gegenüber der Therapie mit mindestens einem Klasse I- oder III-Antiarrhythmikum ist. In seltenen klinischen Situationen, etwa bei ausgewählten symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz, wird dem Verfahren ein Stellenwert als first-line-Therapie zugestanden. Aufgrund der Komplikationsrate dieser anspruchsvollen technischen Prozedur sollten Vorteile und Risiken der Ablation sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Es gibt jedoch auch einige erfahrene Elektrophysiologen, die einer Vorhofflimmerablation eine first-line-Option für ausgewählte Patienten einräumen [234].

Für die Erweiterung oder Eingrenzung der Indikationsstellung bzw. Anpassung der Leitlinien sind einige Forderungen an zukünftige Studien zu stellen. So fehlen bisher Langzeitstudien mit Ergebnissen, die über zwei Jahre hinausgehen. Auch die Datenlage aus Multicenterstudien ist zu gering. Zudem würde eine Vereinheitlichung des Studiendesigns zu einer besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Erhebungen

führen. Bisher gibt es große Unterschiede in der Wahl der Patientenpopulation. Art und Dauer des Vorhofflimmerns, Patientenalter, Begleiterkrankungen und Vorhofgröße variieren zum Teil deutlich, so dass die Erfolgsraten in den einzelnen Untersuchungen nicht miteinander zu vergleichen sind. Auch bezüglich der Endpunktdefinitionen, der Art und Intensität des Rhythmusmonitorings und des Einsatzes von Antiarrhythmika gibt es keine verbindliche Übereinkunft, die eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien erleichtern würde.

Es gibt zahlreiche Studien, die sich zumindest in einem Teilaspekt mit der Frage des Einflusses der Pulmonalvenenablation auf die Lebensqualität beschäftigt haben, wobei es sich bei den meisten Studien um unkontrollierte Erhebungen handelt [100, 24, 224]. Durchgehend zu beobachten ist eine Verbesserung der Lebensqualität nach Ablation, wobei diese Ergebnisse aufgrund des sicher ausgeprägten Placeboeffektes einer Ablation mit Vorsicht zu interpretieren sind.

In randomisierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden [238, 163], aber auch hier muss aufgrund der Tatsache, dass die Studien unverblindet waren, mit einem Placeboeffekt gerechnet werden.

Die Zentren, die Studien durchführen und veröffentlichen bzw. an Registern teilnehmen, sind in der Regel so genannte high volume centers, also Institutionen, die die entsprechende Intervention in hoher Anzahl und mit einem hohen Maß an Expertise ausführen. Damit wird jedoch nicht unbedingt die internationale Realität der Pulmonalvenenablation hinsichtlich Effektivität und Auftreten von Komplikationen abgebildet.

Zu fordern sind daher zuverlässige und aktuelle Registerdaten aus allen Zentren, die Ablationen durchführen. Nur so ist die Frage zu klären, ob etwa auch Zentren mit geringerem Ablationsaufkommen die Vorhofflimmerablation mit ausreichender Effektivität und Sicherheit vornehmen können, oder ob die Festlegung von Mindestmengen erforderlich ist, um einen hohen Qualitätsstandard zu gewährleisten. Diese Forderung beinhaltet die Sorge, dass seit der Berücksichtigung komplexer Ablationen im deutschen DRG-System auch wirtschaftliche Aspekte zu der Motivation beitragen könnten, Pulmonalvenenablationen anzubieten. Zudem könnte

die Entscheidung einer Klinik darüber, Pulmonalvenenablationen durchzuführen, von Prestigegründen beeinflusst werden in dem Sinne, dass das elektrophysiologische Spektrum möglichst komplett sein müsse.

Der Aufbau eines nationalen Registers wurde bereits begonnen, die entsprechenden Daten bleiben abzuwarten.

So widmet sich das seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte „Kompetenznetz Vorhofflimmern“ neben dem Aufbau eines nationalen Registers, epidemiologischen Fragen, der Versorgungsforschung und klinischen Studien auch der Grundlagenforschung zu Vorhofflimmern [103].

Da über Effektivität und Sicherheit der elektrischen Diskonnektion der Pulmonalvenen mittels selektiver oder linearer Hochfrequenzstromapplikation keine ausreichenden prospektiven Daten vorliegen, hat das „Kompetenznetz Vorhofflimmern“ ein Register initiiert, über welches eine möglichst umfassende Dokumentation der Patienten erfolgt, die in den entsprechenden Zentren mittels Pulmonalvenenablation behandelt werden. So sollen die wichtigsten Informationen hinsichtlich Behandlungserfolg, Komplikationen, dem technischen Vorgehen und der Patientenselektion erfasst werden.

Darüber hinaus soll im Rahmen der prospektiv randomisierten GAP-AF-Studie die Frage der Notwendigkeit kompletter versus inkompletter linearer Läsionen zur Isolation der Pulmonalvenen geklärt werden. Für die Planung zukünftiger Ablationsstrategien kann diese multizentrische Studie wichtige Ergebnisse im Hinblick auf Prozedurdauer, Nutzen, Risiko und Kosten liefern [42].

Die Entwicklung neuer, sicherer Techniken steht bei der Weiterentwicklung der Pulmonalvenenisolation im Vordergrund.

Während des Symposiums „Ablative Therapie von Vorhofflimmern“ auf der 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im April 2004 in Mannheim wurde durch Sabine Ernst (AK St. Georg in Hamburg) die Integration neuer Technologien in die Katheterablation vorgestellt.

Neben alternativen Ablationsquellen (Ultraschall) sind vor allem neue Techniken in der dreidimensionalen Bildgebung sowie in der Navigation von Kathetern bereits im klinischen Einsatz. Mittels Integration dreidimensionaler CT- oder MRT-Bilder in elektroanatomische Mappingsysteme, die sich eines dreidimensionalen nicht primär röntgenbasierten Systems bedienen (CARTO, Biosense Webster; NavX, St. Jude Medical), sollen exakte Bilder der individuell verschiedenen Anatomie des Patienten als Ausgangsbasis für eine leistungsfähigere Mapping- und Ablationsstrategie von komplexen Herzrhythmusstörungen erreichbar werden.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie berichteten die Autoren über die Katheterablation von 41 Patienten mit Vorhofflimmern unter Verwendung eines Navx-/Ensite-Systems sowie CT- bzw. MRT- integrierter Bildgebung. Es wurden 3 verschiedenen Strategien verfolgt (segmentale Isolation der Pulmonalvenen, lineare Läsionen und ein kombiniertes Vorgehen) und Erfolgsraten zwischen 67 und 80% ohne das Auftreten schwerwiegender Komplikationen berichtet. Die Autoren schlossen, dass durch die Integration der CT- bzw. MRT-Bildgebung die Ablation erleichtert und die Sicherheit der Prozedur erhöht wird, wobei als entscheidender Vorteil die dreidimensionale Visualisierung der Katheter in Echtzeit hervorgehoben wurde [112].

Nicht zuletzt dient die Entwicklung solcher Systeme der Reduktion der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher, die durch die verschiedenen Komponenten der Pulmonalvenenablation wie transseptale Punktion, Angiographie der Pulmonalvenen und ausgedehnte Hochfrequenzstromabgaben und damit insgesamt lange Untersuchungsdauer zwischen 2,5 und 5 Stunden als relativ hoch einzustufen ist.

Eine weitere Neuerung stellt die Einführung der magnetischen Navigation der Firma Stereotaxis Inc. dar [55, 77, 175]. Über eine computerisierte Magnetfeld-Steuerung können dabei Mapping- und Ablationskatheter per Joystick und Fernbedienung durch den Untersucher an die gewünschte Position gesteuert werden. Derzeit fehlen jedoch Daten, die eine Verbesserung hinsichtlich Prozedurdauer, Effektivität oder Sicherheit durch dieses System belegen würden [17].

Das aktuell in Düsseldorf verwendete Verfahren zeichnet sich durch den Einsatz des Mesh Ablators (Abbildung 22) der Firma Bard® aus. Dieser netzartig konfigurierte Katheter mit 32 Polen ermöglicht sowohl ein Mapping als auch eine Ablation, so dass auch bei diesem Verfahren lediglich eine transseptale Punktion notwendig ist. Nach Einbringen des Katheters in die jeweilige Pulmonalvene (Abbildung 23) erfolgt zunächst eine zirkumferentielle Isolation, in einem zweiten Schritt wird – bei entsprechend vorhandenen Signalen (Abbildung 24) – segmental nachablatiert. Erst im Falle eines Rezidivs kommen das CARTO- bzw. CARTO-Merge-System zum Einsatz, und es werden neben der gegebenenfalls notwendigen Komplettierung der Pulmonalvenenisolationen zusätzliche linksatriale Linien angebracht.

Bei bisher 30 behandelten Patienten liegt die primäre Erfolgsrate bei 76%, die Erfolgsrate im Follow-up ist dem etablierten Verfahren vergleichbar, jedoch ist die Untersuchungsdauer durch das neuartige Verfahren deutlich reduziert worden und beträgt nun im Mittel 2,5 Stunden.

Im Rahmen einer Posterpräsentation der Heart Rhythm Society 2006 stellten Lewalter et al die mit dem oben genannten Kathetersystem erzielten Ergebnisse vor [125]. Bei 49 Patienten wurden die Pulmonalvenen-Ostien prospektiv gemappt, bei 32 Patienten (64% paroxysmales Vorhofflimmern) erfolgte eine detaillierte Analyse. Die akute Pulmonalvenen-Diskonnektionsrate betrug 93%. Zwei Perforationen, die nicht im Zusammenhang mit dem hochauflösenden Mesh Katheter standen, wurden berichtet, andere Komplikationen traten nicht auf.



Abbildung 22: Bard® HD Mesh Ablator

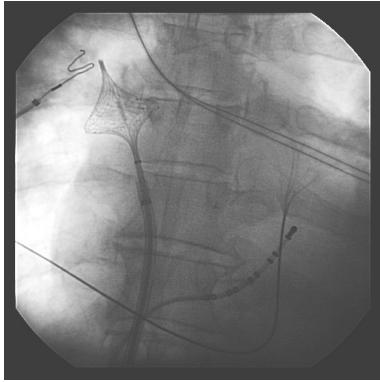


Abbildung 23: Mesh Ablator in RSPV (eigenes Kollektiv)

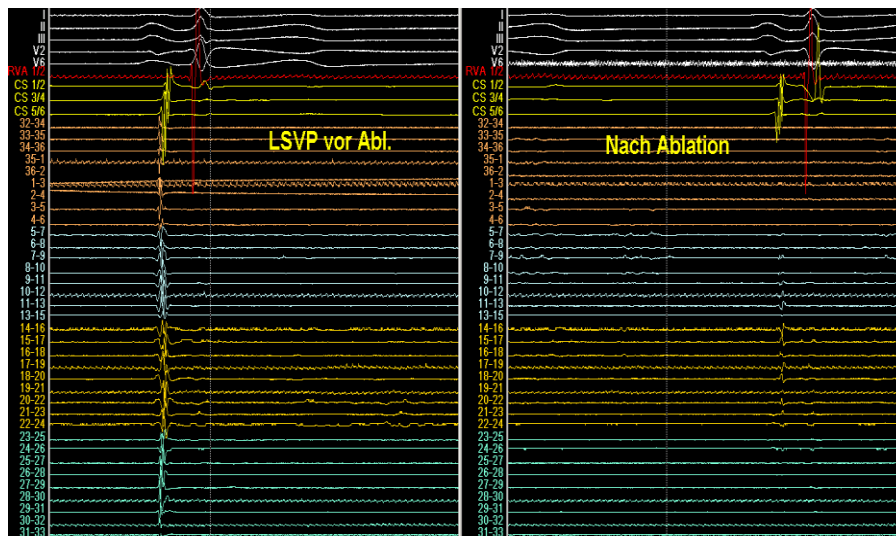


Abbildung 24: Signale in LSPV vor und nach Ablation (eigenes Kollektiv)

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass mit einer weiteren Verbesserung der Technik bezüglich der Pulmonalvenenisolation die Schwelle zur ablativen Therapie weiter sinken wird.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Vorhofflimmern ist die häufigste atriale Rhythmusstörung mit einer aufgrund demographischer Faktoren zunehmenden Inzidenz. Nach einer Pionierarbeit von Haïssaguerre ist mit der sich daraus entwickelnden Pulmonalvenenablation erstmals ein kuratives interventionelles Therapieverfahren eingeführt worden.

Ziel der Studie: In der vorliegenden Arbeit verglichen wir das bis dato etablierte Ablationsverfahren unter Einsatz des Lasso-Katheters und eines 4 mm Ablationskatheters mit einem alternativen Verfahren, bei dem mit dem neuartigen zirkulären Helix-Katheter nur ein Katheter für Mapping und Ablation simultan eingesetzt wurde, hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern.

Material und Methode: In eine prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie schlossen wir konsekutiv 38 Patienten mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem Vorhofflimmern ein. 29 Patienten litten unter paroxysmalem, 9 Patienten unter persistierendem Vorhofflimmern. Die Pulmonalvenenablation nach elektrophysiologisch orientiertem Ansatz wurde bei 24 Patienten mit dem Lasso-Katheter und bei 14 Patienten mit dem Helix-Katheter vorgenommen. Die Nachbeobachtung hinsichtlich der Effektivität wurde mittels Tele-EKG, Langzeit-EKG und Patientenbefragung vorgenommen, Komplikationen wurden mit Hilfe der TEE und der CT beurteilt.

Ergebnisse: Nach 5 ± 5 Monaten unterschieden sich die Erfolgsraten in der Lasso-Gruppe mit 52% (Sinusrhythmus 39%, Reduktion der Vorhofflimmerlast 13%) und in der Helix-Gruppe mit 50% (Sinusrhythmus 43%, Reduktion der Vorhofflimmerlast 7%) nicht voneinander. Hingegen lag die Erfolgsrate bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit 64% (Sinusrhythmus 54%, Reduktion der Vorhofflimmerlast 11%) deutlich höher als die Erfolgsrate bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Sinusrhythmus 0%, Reduktion der Vorhofflimmerlast 11%) ($p=0,005$). Die höhere Komplikationsrate in der Lasso-Gruppe (Pulmonalvenenstenose 8,3% versus 0% in der Helix-Gruppe; Perikardtamponade $n=1$ versus $n=0$; jeweils eine TIA in beiden Gruppen) dürfte zum Teil durch die verwendete Technik bedingt und zum anderen auf die Lernkurve

zurückzuführen sein, da die initialen Ablationen mit dem Lasso-Katheter durchgeführt wurden.

Fazit: Die Pulmonalvenenablation nach elektrophysiologisch orientiertem Ansatz ist ein mit beiden in unserem Kollektiv verwendeten Kathetersystemen gut durchführbares Verfahren, wobei sich die Erfolgsrate nach Erstintervention und die Komplikationsrate mit den Angaben in der Literatur decken. Die Erfolgsraten liegen bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern deutlich höher als bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

Die Limitationen unserer Studie liegen in der fehlenden Randomisierung und in einem relativ kurzen Follow-up Zeitraum. In der Zukunft wird sich die Methode zum einen technisch weiterentwickeln, zum anderen werden Langzeit- und Multicenterstudien mit einheitlichem Studiendesign sowie der Aufbau von umfassenden nationalen und internationalen Registern erforderlich sein, um den Wert der verschiedenen Methoden hinsichtlich Effektivität und Sicherheit exakter beurteilen und damit Indikationen und Leitlinien differenzierter aufstellen zu können.

7. Anhang

Literaturübersicht Pulmonalvenenablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern

Autor	Methode	N-Pat	N-Foci (in PV)	Follow-up	Erfolg	Komplikationen
Jaïs et al 1997	EP	9	12 (66%)	10 ± 10 Monate	89%*	
Haïssaguerre et al, NEJM 1998	EP	45	69 (94%)	8 ± 6 Monate	62%*	NA
Hsieh et al 1999	EP	42	61 (100%)	8 ± 2 Monate	88%*	
Chen et al, Circulation 1999	EP	79	116 (89%)	6 ± 2 Monate	86%*	TIA n=2, HP n=1, PE n=2, PVS 43%
Tse et al 2000	EP	28	NA	NA	75%**	
Arentz et al 2000	EP	18	20 (85%)	11 ± 12 Monate	72%*	
Haïssaguerre et al, Circulation 2000	EP	90			71%*	LuE n=5, PVS n=6, TIA n=2
Pappone et al, Circulation 2001	AN	179		10,4 ± 4,5 Monate	85%	HP n=2 no PVS
Oral et al, Circulation 2002	EP	58			70%*	TIA n=1
Marrouch et al, Circulation 2002	EP	152		9 ± 2 Monate	91%	PVS 2,5%
Deisenhofer et al, Am J Cardiol 2003	EP	75		8 ± 4 Monate	51%	PVS 8%
Arentz et al, Circulation 2003	EP	37		12 ± 0 Monate	70%	PVS 1,8%
Vasamreddy et al, Heart Rhythm 2004	EP	42		11 ± 8 Monate	76%	PVS 4% TIA 2,7%
Ouyang et al, Circulation 2004	EP	41		5 ± 1 Monate	95%*	keine
Karch et al, Circulation 2005	EP	50			66%	PVS 12% TIA 4%

* Unter Berücksichtigung einer evtl. Re-Intervention

** Akuterfolg

NA Information in Quelle nicht enthalten

EP elektrophysiologisch

AN anatomisch

HP Hämoperikard

PE Perikarderguss

PVS Pulmonalvenenstenose

LuE Luftembolie

TIA Transitorische Ischämische Attacke

Literaturübersicht Pulmonalvenenablation bei persistierendem Vorhofflimmern

Autor	Methode	N-Pat	N-Foci (in PV)	Follow-up	Erfolg	Komplikationen
Haïssaguerre et al 2000	EP	15	34 (94%)	11 ± 8 Monate	60%*	
Pappone et al, Circulation 2001	AN	72		10,4 ± 4,5 Monate	68%	no PVS
Oral et al, Circulation 2002	EP	12			22%*	no
Arentz et al, Circulation 2003	EP	18		12 ± 0 Monate	44%	PVS 1,8%
Vasamreddy et al, Heart Rhythm 2004	EP	33		11 ± 8 Monate	21%	PVS 4% TIA 2,7%
Oral et al, NEJM 2006	AN	77		12 Monate	74%*	no

* Unter Berücksichtigung einer evtl. Re-Intervention

** Akuterfolg

NA Information in Quelle nicht enthalten

EP elektrophysiologisch

AN anatomisch

HP Hämoperikard

PE Perikarderguss

PVS Pulmonalvenenstenose

LuE Luftembolie

TIA Transitorische Ischämische Attacke

8. Literaturverzeichnis

1. Alboni P, Botto GL, Bladi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the pill-in-the-pocket approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-2391.
2. Allessie MA, Konings K, Kirchhof C. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RN. *Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk NY: Futura Publishing Company S. 37-49.
3. Arentz T, Blum T, von Rosenthal J, et al. Fokales Vorhofflimmern: Erste Erfahrungen der Behandlung mit Hochfrequenz-Katheterablation. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 479-483.
4. Arentz T, von Rosenthal J, Blum T, et al. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 2003, 108: 2484-2490.
5. Arthur W, Kaye GC. Tachyarrhythmia and heart failure. *J Clin and Basic Cardiol* 2001; 4 (Issue 2): 115-122.
6. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, et al. Ablation of atrial fibrillation. Patient selection, techniques, and results. *Herzschr Elektrophys* 2008; 19: 68-72.
7. Balser J, Martinez E, Winters B, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052-1059.
8. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
9. Bertini G, Conti A, Fradella G, et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachydysrhythmias. *J Emerg Med* 1990; 8: 15-20.
10. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, et al. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005; 112: 2089-2095.
11. Boriani G, Biffi M, Diemberger I, et al. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 2003; 63: 1489-1509.
12. Bortz J: Statistik 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993.

13. Botto GL, Luzi M, Russo G. Acute oral loading of 1C antiarrhythmic drugs on top of chronic antiarrhythmic therapy in recent onset atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: II-790 (Abstr).
14. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR modeswitching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617-2624.
15. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54 (2): 315-324.
16. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, et al. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1172-1179.
17. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Heart Rhythm* 2007; 4: 816-861.
18. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction. Final results of a prospective, multicenter clinical trial. *Circulation* 1999; 99: 262-270.
19. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (19): 1798-1803.
20. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105.
21. Cappato R. Worldwide AF Ablation Survey. 9. Internationales Symposium Aktuelle Entwicklungen in der Kardiologie, Elektrophysiologie und Kardiochirurgie. Düsseldorf, 19. bis 20. September 2008 (persönliche Mitteilung).

22. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiology* 1992; 70: 69-72.
23. Channer K. Current management of symptomatic atrial fibrillation. *Drugs* 2001; 61: 1424-1437.
24. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1004-1009.
25. Chen SA, Hsieh MH, Tai TC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100 (18): 1879-1886.
26. Chun S, Sager P, Stevenson W, et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiology* 1995; 76: 47-50.
27. Clemo H, Wood M, Gilligan D, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiology* 1998; 81: 594-598.
28. Conolly S, Poque J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
29. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
30. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 477-489.
31. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 814-823.
32. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, III: development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-583.

33. Cox JL, Sundt TM. The surgical management of atrial fibrillation. *Ann Rev Med* 1997; 48: 511-523.
34. Dagres N, Kottkamp H, Piorkowski C, et al. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation. Implication for patient follow-up. *Int J Cardiol* 2008; Nov 4 [Epub ahead of print].
35. Deedwania P, Singh B, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
36. Deisenhofer I, Schneider MA, Bohlen-Knauf M, et al. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 91: 159-163.
37. Doll N, Aupperle H, Borger M, et al. Efficacy and safety of various energy sources and application techniques for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Herzschr Elektrophysiol* 2007; 18 (2): 83-91.
38. Donovan K, Dobb G, Lee KY: Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiology* 1995; 75: 693-697.
39. Doshi RN, Daoud EG, Fellows et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (11): 1160-1165.
40. Doshi RN, Wu TJ, Yashima M, et al. Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachycardia. *Circulation* 1999; 100: 876-883.
41. Dresing T, Marrouche NF, Pavia S, et al. An emerging syndrome: pulmonary vein stenosis after isolation for treatment of focal atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: II-460.
42. Drewitz I, Ernst S, Kuck KH, et al. Katheterablation von Vorhofflimmern. Ablationsregister und GAP-AF-Studie. *Med Welt* 2007; 58: 141-144.
43. Duytschaever M, Blaauw Y, Allessie M. Consequences of atrial electrical remodeling for the anti-arrhythmic action of class IC and class III drugs. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 69-76.
44. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser S. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 399-405.

45. Eick OJ, Gerritse B, Schumacher B. Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency ablation: when and why do they occur? *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 253-258.
46. Ekinici O, Dill T, Kuniss M, et al. Erfassung von Pulmonalvenenstenosen nach HF-Stromkatheterablation bei Vorhofflimmern in einer Langzeitbeobachtung mittels Magnetresonanz-Angiographie. *Z Kardiol* 2003; 92, Suppl 1: I/228.
47. Ellenbogen K, Dias V, Cardello F, et al. Safety and efficacy of intravenous diltiazem in atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1995; 75: 45-49.
48. Elming H, Brendorp B, Pedersen O, et al. Dofetilide: a new drug to control cardiac arrhythmia. *Expert Opin Pharmacother* 2003, 4 (6): 973-985.
49. Erkapic D, Pitschner HF. Komplikationen nach Ablation supraventrikulärer Tachykardien. *Herzschr Elektrophys* 2008; 19: 79-83.
50. Ernst S, Ouyang F, Goya M, et al. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 366-370.
51. Ernst S, Ouyang F, Goya M, et al. Total pulmonary vein occlusion following catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 767.
52. Ernst S, Ouyang F, Vogtmann T, et al. Ist der Einsatz eines gekühlten Ablationskatheters dem soliden Ablationskatheter zur Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern überlegen? *Z Kardiol* 2003; 92, Suppl 1: I/125.
53. Ernst S, Ouyang F, Vogtmann T, et al. Vorhofflimmerrezidive nach Pulmonalvenenisolation: Sind zusätzliche lineare Läsionen notwendig? *Z Kardiol* 2003; 92, Suppl 1: I/63-64.
54. Ernst S, Schluter M, Ouyang F, et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation. Efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085-2092.
55. Faddis MN, Blume W, Finney J, et al. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2002; 106: 2980-2985.
56. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-1078.
57. Farshi R, Kistner D, Sarma J, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310.

58. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
59. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004, 25 (16): 1385-1394.
60. Fetsch T, Breithardt G, Engberding R, et al. Can we believe in symptoms for detection of atrial fibrillation in clinical routine? Results of the PAFAC trial. *Circulation* 2001; 104, supplement II: II-699 (abstract).
61. Fieguth HG, Wahlers T, Borst HG. Inhibition of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation and auricular resection: experimental study in a sheep model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 714-721.
62. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
63. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation (published erratum appears in *Lancet* 1987; 1:878). *Lancet* 1987; 1: 526-529.
64. Franz MR, Karasik PL, Li C, et al. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (7): 1785-1792.
65. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
66. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.

67. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e149-246.
68. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
69. Fynn SP, Todd DM, Hobbs WJ, et al. Clinical evaluation of a policy of early repeated internal cardioversion for recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 135-141.
70. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 1603-1605.
71. Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 900-908.
72. Gillinov AM, Wolf RK. Surgical ablation of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005 Nov-Dec; 48 (3): 169-177.
73. Gilkeson RC, Haaga JR, Ciancibello LM. Anomalous unilateral single pulmonary vein: multidetector CT findings. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1464-1465.
74. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2370-2375.
75. Goldman M. The management of chronic atrial fibrillation: indications and method of conversion to sinus rhythm. *Prog Cardiovasc Dis* 1959; 2: 465-479.
76. Gonska BD. Stellenwert der Katheterablation bei paroxysmalem und persistierendem/permanentem Vorhofflimmern. *Clin Res Cardiol Suppl* 2007; 2: IV/64 – IV/70.
77. Greenberg S, Blume W, Faddis M, et al. Remote controlled magnetically guided pulmonary vein isolation in canines. *Heart Rhythm* 2006; 3: 71-76.
78. Gupta D, Al-Lamee RK, Earley MJ, et al. Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome. *Europace* 2006; 8 (12): 1022-1026.

79. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 2-10.
80. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-1144.
81. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
82. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation: Critical Structures for Termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1125-1137.
83. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-2465.
84. Hannink M, Laubinger G. Das klinische Bild des idiopathischen paroxysmalen Vorhofflimmerns. *Herz/Kreislauf* 1982; 8: 446.
85. Hindricks G, Kottkamp H. Simultaneous noncontact mapping of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 297-303.
86. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307-313.
87. Hindricks G. The Multicenter European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 1993; 14: 1644-1653.
88. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001; 86: 265-270.
89. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1525-1533.
90. Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 866-870.
91. Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003; 52 (4): 258-263.

92. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al, for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 (7): 668-78.
93. Hsieh MS, Chen SA, Tai CT, et al. Double multielectrode mapping catheters facilitate radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 136-144.
94. Hsu LF, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2007; 351: 2373-2383.
95. Hsu LF, Jaïs P, Hocini M, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (Suppl 1): S106-S109.
96. Hsu LF, Scavee C, Jaïs P, et al. Transcardiac pericardiocentesis: an emergency life-saving technique for cardiac tamponade. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1001-1003.
97. Iskos D, Fahy GJ, Lurie KG, et al. Nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Chest* 1997; 112: 1079-1090.
98. Jaïs P, Cauchemez B, MacLe L, et al. Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs : A multicenter randomized trial. *Heart Rhythm* 2006; 3 (Suppl): S1-S460.
99. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576.
100. Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110: 2996-3002.
101. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769.
102. Jung F, DiMarco JP. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med* 1998; 104: 272-286.
103. Kääb S, Schotten U, Dobrev D, et al. Grundlagenforschung ist eine Voraussetzung für innovative pharmakologische Therapieansätze bei Vorhofflimmern. *Med Welt* 2007; 58: 131-134.
104. Kalusche D, Arentz T, Haïssaguerre M. Vorhofflimmern: Heilung durch fokale Hochfrequenz-Katheterablation? *Z Kardiol* 2000; 89: 1141-1145.
105. Kannel WB, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.

106. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.
107. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005, 111: 2875-2880.
108. Karch MR, Zrenner B, Schreieck J, et al. Prospektive Vergleichsstudie zweier Vorhofflimmerablationsverfahren: Pulmonalvenenisolation versus zirkumferentielle Pulmonalvenenablation. *Z Kardiol* 2003; 92 Suppl 1: I/255.
109. Kato R, Lickfett L, Meininger G, et al. Pulmonary vein anatomies in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. Lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 2004-2010.
110. Katritsis D, Ioannidis JPA, Anagnostopoulos CE, et al. Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of Marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 750-758.
111. Keelan PC, Breen JF, Holmes DR, et al. Percutaneous revascularization for pulmonary vein stenosis in patients undergoing focal atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: II-460.
112. Kettering K, Greil GF, Fenchel M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using the Navx-/Ensite-system and a CT-/MRI-guided approach. *Clin Res Cardiol* 2009; Mar 13 [Epub ahead of print].
113. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003; 92: 113-128.
114. Kim TH, Kim YM, Suh CH, et al. Helical CT angiography and three-dimensional reconstruction of total anomalous pulmonary venous connections in neonates and infants. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1381-1386.
115. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420.
116. Kober L, Bloch Thomsen P, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-2058.

117. Kochiadakis G, Igoumenidis N, Marketou M, et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation : a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000; 84: 251-257.
118. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004 Aug 18; 44 (4): 869-877.
119. Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U, et al. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 833-849.
120. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonists on electrical and structural remodelling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-2204.
121. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10: 221-226.
122. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al, on behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial Fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-1320.
123. Lévy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: a collaborative project of the Working Group of Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (4): 443-445.
124. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the Alfa study. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035.
125. Lewalter T, Furniss S, Tavernier R, et al. Diskonnektion der Pulmonalvenen bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern mittels eines neuen hochauflösenden Pulmonalvenen Mappingkatheters: Akuter Ablationserfolg in einer internationalen Multicenter Studie. Poster Präsentation, HRS 2006.
126. Lewalter T, Burkhardt D, Bielik H, et al. Circumferential Pulmonary Vein Mapping and Ablation in Focal Atrial Fibrillation: Single Catheter Technique. *J Interv Card Electrophysiol* 2002, 7: 165-170.

127. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118 (3): 321-333.
128. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046.
129. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; 29: 469-479.
130. Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen; Diagnostik und Therapie*. 5. Auflage. Springer-Verlag 1998.
131. Lüderitz B. Past and future aspects of clinical electrophysiology. *Cardiol J* 2008; 15: 293-297.
132. Lüderitz B. Vorhofflimmern – alte und neue Prinzipien der pharmakologischen Rhythmuskontrolle. *Clin Res Cardiol Suppl* 2007; 2: IV/58 – IV/63.
133. Lustgarten D, Keane D, Ruskin J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41 (6): 481-498.
134. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al, for the Val-HeFT Investigators. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
135. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al, for the Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in the patients with heart failure in the Val-HeFT trial. *Circulation* 2003; 108: 2314.
136. Maloney JD, Milner L, Barold S, et al. Two staged biatrial linear and focal ablation to restore sinus rhythm in patients with refractory chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2527-2532.
137. Mangrum JM, Mounsey JP, Koh LC, et al. Intracardiac echocardiography-guided anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1964-1972.
138. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: Time to seek alternative site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 298-315.

139. Marcus, FI. Risks of initiating therapy with sotalol for treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 177-180.
140. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 464-474.
141. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003, 107: 2710-2716.
142. McNamara RL, Tamaritz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-1033.
143. Mewis C, Kühlkamp V, Al-Ghobainy R, et al. Comparison of right linear atrial lesions created by multielectrode catheters or using electroanatomically mapping. *Eur Heart J* 2000; 21: 675.
144. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, et al. An update on electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 285-289.
145. Moak JP, Moore HJ, Lee SW, et al. Case report: pulmonary vein stenosis following RF ablation of paroxysmal atrial fibrillation: successful treatment with balloon dilation. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 621-631.
146. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
147. Mounsey J, Dimarco J: Dofetilide. *Circulation* 2000; 102: 2665-2670.
148. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermanns C, et al. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: Observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1441-1445.
149. Natale A, Pisano E, Shewchik J, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 1879-1882.
150. Nathan H, Eljakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. *Circulation* 1966; 34: 412-422.
151. Nattel S. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 567-577.

152. Nattel S, Opie L. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 2006; 367: 262-272.
153. Neumann T, Siemon G, Kuniss M, et al. Prädiktoren für die Entwicklung von Pulmonalvenenstenosen nach Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiologie* 2003; 92 Suppl 1: I/255-256.
154. Neumann T, Kurzidim K, Kuniss M, et al. Akute Erfolgsraten der Pulmonalvenenisolation mittels Kryoapplikationen zur Behandlung von paroxysmale Vorhofflimmern – erste Erfahrungen mit dem temperaturabhängig selbstexpandierenden Arctic Circler curvilinear™. *Z Kardiologie* 2003; 92 Suppl 1: I/254-255.
155. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation With the Cryoballoon Technique. Results From a Prospective 3-Center Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 273-278.
156. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiology* 1990; 65: 679-680.
157. Norgaard B, Wachtell K, Christensen P, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 137: 1062-1069.
158. Olgin JE, Viskin S. Management of intermittent atrial fibrillation: drugs to maintain sinus rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 433-441.
159. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 759-765.
160. Oral H, Hall B, Chugh A, et al. Age and catheter ablation for atrial fibrillation (abstr). *Circulation* 2004; 110: 348.
161. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081.
162. Oral H, Morady F. How to select patients for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 615-618.
163. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-941.

164. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108: 2355-2360.
165. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005; 111: 127-135.
166. Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiologic findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomically mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation* 2005; 112: 3038-3048.
167. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-1051.
168. Pacifico A, Henry PD. Ablation for atrial fibrillation: are cures really achieved? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1940-1942.
169. Packer DL, Asirvatham S, Monahan KH, et al. Progression of pulmonary vein stenosis in patients following focal atrial fibrillation ablation. *Circulation* 2001; 104: II-461.
170. Pappone C, Augello G, Sla S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-2347.
171. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-1208.
172. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-2544.
173. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. Outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-197.
174. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-2628.

175. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1390-1400.
176. Pecini R, Elming H, Pedersen OD, et al. New antiarrhythmic agents for atrial fibrillation and atrial flutter. *Expert Opin Emerging Drugs* 2005; 10 (2): 311-322.
177. Pedersen O, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. *Circulation* 2001; 104: 292-296.
178. Pedersen O, Bagger H, Kober L, et al, on behalf of the TRCAE Study Group. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
179. Peuhkurinen K, Niemelä M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiology* 2000; 85: 462-465.
180. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (12): 1286-1292.
181. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-1510.
182. Pokushalov E, Turov A, Shugayev P, et al. Catheter ablation of left atrial ganglionated plexi for atrial fibrillation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16 (3): 194-201.
183. Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-1271.
184. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, et al. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 1035-1038.
185. Reant et al. Remodeling after ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 2896-2903.

186. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachykardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 790-795.
187. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 474-477.
188. Rinkenberger R, Prystowski E, Heger J, et al. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980; 62: 996-1010.
189. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1769-1775.
190. Roberts S, Diaz C, Nolan P, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993; 72: 567-573.
191. Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF, et al. Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 1082-1089.
192. Rostock T, Steven D, Lutomsy B, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (22): 2153-2160.
193. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
194. Ruskin JN. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *N Engl J Med* 1989; 321 (6): 386-388.
195. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003; 108: 3102-3107.

196. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 888-894.
197. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 960-962.
198. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, et al. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 677-681.
199. Scheinman MM. NASPE POLICY STATEMENT. NASPE Survey on Catheter Ablation. *PACE* 1995; 18: 1474-1478.
200. Scheinman MM, Morady F. Non-pharmacologic approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 2120-2125.
201. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13 Suppl 1: 37-42.
202. Schumacher B. Pulmonalvenenisolation mittels Cryo-Ballon-Katheter. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2007. Homepage der DGK (www.dgk.org).
203. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 873-876.
204. Shah, DC. Atrial fibrillation burden: a „hard“ indicator of therapeutic efficacy and a prognostic marker to boot? *European Heart Journal* 2008; 29: 964-965.
205. Shah DC, Haïssaguerre M, Jaïs P, et al. Electrophysiologically guided ablation of the pulmonary veins for the curative treatment of atrial fibrillation. *Ann Med* 2000; 32: 408-416.
206. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigators of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Int Med* 2005; 165: 1185-1191.
207. Singh S, Fletcher R, Fisher S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *New Engl J Med* 1995; 333: 77-82.

208. Singh S, Zoble R, Yellen L, et al. Efficacy and safety of dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or flutter. *Circulation* 2000; 102: 2385-2390.
209. Sohn RH, Schiller NB. Left upper pulmonary vein stenosis 2 months after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: E154-E155.
210. Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation. Maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996; 77: 24A-37A.
211. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. 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). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-221.
212. Steven D, Rostock T, Lutomsy B, et al. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *European Heart Journal* 2008; 29: 1037-1042.
213. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-364.
214. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521.
215. Sueda T, Nagata H, Shikata H, et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1070-1075.
216. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1997; 15: 739-748.
217. Sung R, Tan H, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1995; 129 (4): 739-748.
218. Swartz JF, et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90, Suppl. I, I-335.

219. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal QRS duration in a clinical trial of pacemaker for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
220. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, et al. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 2000; 101: 1736-1742.
221. Tieleman R, Gosselink A, Crijns H, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiology* 1997; 79: 53-57.
222. Tieleman R, Van Gelder I, Bosker H, et al. Does flecainide regain its antiarrhythmic activity after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 2005; 2: 223-230.
223. Timmermans C, Levy S, Ayers GM, et al. Spontaneous episodes of atrial fibrillation after implantation of the Metrix Atrioverter: observations on treated and nontreated episodes. Metrix Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1428-1433.
224. Tondo C, Mantica M, Russo G, et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 962-970.
225. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen P: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *New Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
226. Trabold T, Küttner A, Heuschmid M, et al. Darstellung von Pulmonalvenenstenosen nach Radiofrequenzablation zur Behandlung von Vorhofflimmern unter Verwendung der Multidetektor Computertomographie mit retrospektivem Gating. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 89-93.
227. Tse HF, Lau CP, Kou W, et al. Comparison of endocardial activation times at effective and ineffective sites within the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 155-159.
228. Tse HF, Lau CP, Yu CM, et al. Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1200-1209.

229. Tse HF, Wang Q, Yu CM, et al. Time course of recovery of left atrial mechanical dysfunction after cardioversion of spontaneous atrial fibrillation with the implantable atrial defibrillator. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1023-1025.
230. van Gelder I, Hagens V, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
231. van Noord T, van Gelder I, Schoonderwoerd B, et al. Immediate reinitiation of atrial fibrillation after electrical cardioversion predicts subsequent pharmacologic and electrical conversion to sinus rhythm on amiodarone. *Am J Cardiology* 2000; 86: 1384-1385.
232. Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, et al. Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005, 2: 42-48.
233. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004, 15: 692-697.
234. Verma A, Natale A. Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 2005; 112: 1214-1222.
235. Vogt J. Techniken und erste Erfahrungen bei der Ablation von Pulmonalvenen mit dem neuen Cryo-Ballon-Katheter. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2006. Homepage der DGK (www.dgk.org).
236. Vogt J, Warzok F, Krater L, et al. Pulmonalvenenisolation durch „Lasso“-gesteuerte Kryoablation: Erste Erfahrungen. *Z Kardiol* 2003; 92 Suppl 1: I/254.
237. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States 1985 through 1999. Implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-716.
238. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640.
239. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med* 2001; 110: 694-702.

240. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92 (7): 1954-1968.
241. Willich, Insitut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité, Homepage der Charité.
242. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
243. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-234.
244. Wyse D, Walado A, Dimarco J, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
245. Yang M, Akbari H, Reddy GP, et al. Identification of pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation for atrial fibrillation using MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 34-35.
246. Yen HS, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1525-1533.
247. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-1383.
248. Yu WC, Hsu TL, Tai CT, et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 887-892.
249. Zrenner B, Dong J, Schreieck J, et al. Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway fort the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. *Eur Heart J* 2004; 25 (24): 2226-2231.

9. Veröffentlichungen

- Stenberg M, Schlueter SM, Niehues R, Vester EG
Efficiency of circular pulmonary vein ablation by utilizing the Lasso™-mapping catheter in patients with paroxysmal atrial fibrillation
Europace Supplements, Vol. 3, July 2002, 140PW/7
- Stenberg M, Schlueter SM, Gholamalizadeh B, Klisch A, Niehues R, Vester EG
Efficacy and safety of radiofrequency ablation of the pulmonary veins
PACE, Vol. 26, February 2003, Part II, S. 178
- Stenberg M, Magnusson K, Niehues R, Vester EG
Vergleich von Lasso- und Revelation Helix Katheter bei der elektrophysiologisch geführten Pulmonalvenenablation bei therapierefraktärem Vorhofflimmern
Z Kardiologie 2003, 92, Suppl 2, P392
- Stenberg M, Klisch A, Magnusson K, Vester EG
Clinical experience with different catheter systems in ablating the pulmonary veins
Europace Supplements, Vol. 6, June 2004, 100P/39
- Stenberg M, Klisch A, Grebe O, Vester EG
Clinical experience with the novel circumferential Revelation Helix STX catheter for simultaneous mapping and isolating the pulmonary veins
Europace Supplements, Vol. 8, June 2006, 218P/35

10. Lebenslauf**Persönliche Daten**

Name	Stenberg, Mathias
Geburtsdatum/-ort	23.09.1970, Lüdinghausen
Anschrift	Rolandstr. 25, 53179 Bonn
Familienstand	ledig; eine Tochter
Konfession	römisch-katholisch

Schulbildung

1977-1981	Grundschule in Selm-Bork
1981-1990	St.-Christophorus-Gymnasium in Werne Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

08/90-05/91	Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf -Medizinische Klinik-
05/91-03/92	Städtische Kliniken Dortmund -Medizinische Klinik-

Hochschulbildung

10/92-09/94	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
10/94-05/99	Klinisches Studium an der Universität zu Köln
08/95	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: befriedigend)
03/98	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
04/98-05/99	Praktisches Jahr in den Kliniken der Stadt Köln Krankenhaus Holweide Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
05/99	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

Beruflicher Werdegang

08/99-01/01	Arzt im Praktikum Prof. Dr. med. E.G. Vester Abteilung für Kardiologie Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
02/01-10/07	Assistenzarzt Prof. Dr. med. E.G. Vester und Prof. Dr. med. H. Neuhaus Abteilung für Kardiologie und Medizinische Klinik Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
10/05	Facharzt für Innere Medizin
03/07	Schwerpunktbezeichnung Kardiologie
10/07-11/09	Oberarzt Dr. med. K.-D. Winter Abteilung für Kardiologie Hermann-Josef-Krankenhaus Erkelenz
seit 12/09	Oberarzt Prof. Dr. med. Th. Lewalter Prof. Dr. med. H. Omran Abteilung für Innere Medizin St.-Marien-Hospital Bonn

Sonstiges

11/02	Fachkunde Strahlenschutz
01/04	Fachkunde Rettungsdienst
seit 01/04	Notarzt Stadt Düsseldorf
06/06	Zusatz-Weiterbildung Notfallmedizin

11. Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Prof. Dr. med. Ernst Günter Vester, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie am Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf, für das Überlassen des Themas und die immerwährende Unterstützung bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Prof. Vester hat als mein langjähriger Lehrer meine internistische, kardiologische und elektrophysiologische Ausbildung von Beginn an gefördert und ist mir durch die ihm eigene freundliche und motivierende Art zu einem großen Vorbild geworden.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Großeltern, die meine Ausbildung in jeglicher Hinsicht positiv begleitet und damit den Grundstein für diese Arbeit gelegt haben.

Nicht zuletzt danke ich Wencke und Nele, die durch ihre Geduld und ihr Verständnis eine sehr große Hilfe waren.