

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Malte Kelm

**Clinical impact of "pure" empirical catheter ablation
of slow- pathway in patients with non- ECG documented
clinical on-off tachycardia**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Shqipe Gerguri
2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Frank Pillekmap

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Gerguri S., Jathanna N., Lin T., Müller P., Clase L., Schmidt J., Kurt M., Shin D., Blockhaus C., Kelm M., Fürnkranz A., Makimoto H., Clinical impact of "pure" empirical catheter ablation of slow-pathway in patients with non-ECG documented clinical on-off tachycardia. Eur J Med Res. 2018;23(1):16.

Kurzfassung

Die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (CaSP) ist bei Patienten mit diagnostizierter AVNRT als *First-Line*-Therapie anerkannt. Ferner konnte die CaSP bei Patienten mit dualer Leitungseigenschaft des AV-Knotens (dcp-AVN) und elektrokardiographischer (EKG) Dokumentation der Tachykardie ohne Induktion der Tachykardie während der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) ebenfalls als effektive Behandlungsmethode beschrieben werden. Der klinische Nutzen der CaSP bei Patienten ohne präprozeduralem EKG-Dokumentation und ohne Induktion der Tachykardie während der EPU ist unklar. Ziel dieser Arbeit war es bei diesen Patienten das klinische Langzeitergebnis nach erfolgter „rein“ empirischer CaSP (peCaSP) zu evaluieren.

Eingeschlossen wurden 334 Patienten, die einer CaSP zugeführt wurden (91 Männer, $47,5 \pm 17,6$ Jahre). 63 Patienten (19 %) ohne präprozedurale EKG-Dokumentation der Tachykardie jedoch mit elektrophysiologischem Nachweis einer dcp-AVN mit maximal einem *echo-beat* wurden der peCaSP-Gruppe zugeteilt. Die verbleibenden 271 Patienten (81 %) wurden der standardmäßigen CaSP-Gruppe (stCaSP) zugeordnet. Das klinische Langzeitergebnis der beiden Patientengruppe nach CaSP wurde miteinander verglichen. Die CaSP wurde in allen Patienten ohne bedeutende Komplikationen durchgeführt. Während der Nachsorgezeit (909 ± 435 Tagen) berichteten 258 Patienten (77 %) von einer kompletten Beschwerdefreiheit. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der AVNRT-Rezidivrate zwischen der peCaSP- und stCaSP-Gruppe (1/63 [1.6 %] vs 3/271 [1.1 %], $P = 0.75$) festgestellt werden. Statistisch signifikant seltener wurde eine komplette Beschwerdefreiheit in der peCaSP-Gruppe (39/63 [62 %] vs 219/271 [81 %], $P = 0.0013$) erzielt. Neue atriale Tachykardien (AT) traten statistisch signifikant häufiger bei den Patienten aus der peCaSP-Gruppe auf (5/63 [7.9 %] vs 1/271 [0.4 %], $P = 0.0011$).

Schlussfolgernden lässt sich sagen, dass die peCaSP bei über 60 % aller Patienten ohne Dokumentation der Tachykardie zu einer Beschwerdefreiheit führt. Nach Ablation treten in der peCaSP-Gruppe im Vergleich zur stCaSP-Gruppe häufiger anderer AT auf. Ferner kommt es im Vergleich zur stCaSP-Gruppe häufiger zu einer Persistenz der Beschwerden.

Abstract

Catheter ablation of slow-pathway (CaSP) has been recognized as a class I therapy in patients diagnosed with AVNRT. Furthermore, CaSP has been reported to be effective in patients with dual atrioventricular nodal conduction properties (dcp-AVN) and ECG (electrogram) documentation of tachycardia without induction of tachycardia during electrophysiological studies (EPS). However, the clinical benefit in patients without pre-procedural ECG documentation of tachycardia and without the induction of tachycardia during EPS is uncertain. The aim of this study was to evaluate long-term results after “pure” empirical catheter ablation of slow-pathway (peCaSP).

334 consecutive patients who underwent CaSP (91 male, 47.5 ± 17.6 years) were included in this study. Sixty-three patients (19 %) who had no pre-procedural ECG documentation and who demonstrated dcp-AVN with a maximum of one echo-beat during EPS were assigned to the peCaSP group. The remaining 271 patients (81 %) were assigned to the standard CaSP group (stCaSP). Clinical outcomes of the two groups were compared based on ECG documented recurrence or absence of tachycardia and patients’ recorded symptoms.

CaSP was performed in all patients without any major complications. During follow-up (909 ± 435 days), 258 patients (77 %) reported complete cessation of clinical AVNRT between the peCaSP and stCaSP groups (1/63 [1.6 %] vs 3/271 [1.1 %], $P = 0.75$). Complete cessation of clinical symptoms was noted significantly less frequently in patients after peCaSP (39/63 [62 %] vs 219/271 [81 %], $P = 0.0013$). The incidence of other atrial tachyarrhythmias (AT) was significantly higher in patients after peCaSP (5/63 [7.9 %] vs 1/271 [0.4 %], $P = 0.0011$).

In conclusion, peCaSP leads to freedom from symptoms in over 60 % of all patients without documentation of tachycardia. New AT after ablation occur more frequently in the peCaSP group compared to the stCaSP group. Furthermore, symptoms persist more frequently in the peCaSP group.

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APPs	Applications
AT	Atriale Tachykardie
AV	Atrioventrikular
AVNRT	Atrioventrikular-Knoten-Reentrytachykardie
AVRT	Atrioventrikular-Reentrytachykardie
CaSP	Catheter Ablation of slow-pathway
dcp-AVN	Dual atrioventricular nodal conduction properties
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FP	Fast-Pathway
HRST	Herzrhythmusstörungen
IVT	Idiopathische ventrikuläre Tachykardie
peCaSP	Pure empirical catheter ablation of slow-pathway
ppG	Photoplethysmograph
PSVT	Paroxysmale Supraventrikuläre Tachykardie
RFA	Radiofrequenzablation
SP	Slow-Pathway
stCaSP	Standard catheter ablation of slow-pathway
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeine und epidemiologische Aspekte der AVNRT.....	1
1.2 Grundlagen des kardialen Erregungsleitungssystems	2
1.3 Anatomie und Histologie des dualen AV-Knoten.....	3
1.4 Pathophysiologie und Formen der AVNRT	5
1.5 Das klinische Bild der AVNRT	8
1.6 Diagnostik der AVNRT	9
1.7 Differential Diagnosen.....	12
1.8 Therapie der AVNRT	15
1.8.1 Akuttherapie	16
1.8.2 Langzeittherapie	17
1.9 Ziel der Arbeit.....	21
2.0 Ethikvotum.....	22
2. Clinical impact of "pure" empirical catheter ablation of slow-pathway in patients with non-ECG documented clinical on-off-tachycardia, Gerguri S., Jathanna N., Lin T., Müller P., Clasen L., Schmidt J., Kurt M., Shin D., Blockhaus C., Kelm M., Fürnkranz A., Makimoto H., Eur J Med Res, 23(1):16, (2018).....	23
3. Diskussion.....	24
3.1 Die wesentlichen Ergebnisse.....	24
3.2 Aktuelle Studienlage und Leitlinien zur AVNRT-Radiofrequenzablation.....	24
3.2.1 Induzierbarkeit der AVNRT.....	26
3.2.2 Erfolgchancen der empirischen AVNRT Radiofrequenzablation.....	28
3.3 Assoziation der AVNRT mit anderen Tachykardieformen	32
3.3.1 Auftreten von neuen Tachykardieformen nach Ablation.....	34
3.3.2 Objektivierbarkeit neu auftretender Beschwerden nach Ablation.....	39
3.4 Diagnostische Bedeutung der neuen Monitoring-Devices	42
3.5 Bedeutung der Arbeit für die klinische Elektrophysiologie	44
3.6 Limitationen	45
3.7 Schlussfolgerung	46
4. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	48

1. Einleitung

1.1 Allgemeine und epidemiologische Aspekte der AVNRT

Die Atrioventrikular (AV)-Knoten-Reentry-Tachykardie, sogenannte atrioventricular nodal reentranttachycardia (AVNRT) gehört zu der Gruppe der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (PSVT).

Die PSVT beschreiben eine gutartige, schnelle und üblicherweise regelmäßige Herzrhythmusstörung (HRST) mit abrupten Beginn und Ende (*On-Off*-Tachykardie), ausgehend von den Vorhöfen. Die PSVT hat ihren Ursprung über den Herzkammern und kommt entweder aus dem Erregungsleitungssystem des Vorhofes oder des AV-Knotens. Basierend auf den beteiligten Strukturen des Erregungsleitungssystems wird zwischen atrialen Tachykardien und AV-Knotentachykardien unterschieden. Zu den drei häufigsten Formen der PSVT gehören die atriale Tachykardie, atrioventrikuläre Reentrytachykardie (AVRT) sowie die AVNRT (1). Hierbei handelt es sich bei der AVNRT um die häufigste Form der PSVT, ausmachend Zweidrittel aller PSVT (2).

Epidemiologisch zeigt sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger an einer AVNRT leiden (2-4). Auf Basis der aktuellen Datenlage lässt sich die geschlechtsspezifische Prävalenz nicht erklären. Die AVNRT scheint sich gehäuft zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt zu manifestieren (5). Jedoch gibt es auch diagnostizierte Patient im siebten, achten oder späteren Lebensjahren, sodass das Auftreten einer AVNRT theoretisch in jedem Alter möglich ist.

Im Allgemeinen ist die AVNRT eine gutartige, nicht lebensbedrohliche HRST. Da die AVNRT in den häufigsten Fällen ohne strukturelle Herzerkrankung einhergeht, wird sie von Patienten gut toleriert. Jedoch gibt es auch hochsymptomatisch Patienten. Bei diesen Patienten geht die HRST neben den ausgeprägten Beschwerden mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.

Die pharmakologische Therapie mittels antiarrhythmische Medikation ist eine gültige Behandlung der AVNRT. Sie ist jedoch assoziiert mit einer unbefriedigenden Wirksamkeit (6), häufigen Nebenwirkungen sowie regelmäßiger und jahrelanger Medikamenteneinnahme. Diese Problematik hat zur Entwicklung eines relativ neuen Gebietes der Medizin, der sogenannten interventionellen Elektrophysiologie geführt. Sie

macht es mittels Radiofrequenzablation minimalinvasiv möglich, die AVNRT dauerhaft zu behandeln. Der erste Fallbericht über die erfolgreiche Ablation einer akzessorischen Leitungsbahn bei einem Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom im Jahre 1986 (7), führte zu einer rapiden technischen Entwicklung der kardialen Elektrophysiologie. Die Ablation ist heutzutage mit einer hohen Erfolgsrate, einer minimalen Komplikationsrate und einer niedrigen Rezidivrate assoziiert (8). Basierend auf den oben beschriebenen Eigenschaften der Radiofrequenzablation ist diese auch als *First-Line*-Therapie der AVNRT anerkannt.

1.2 Grundlagen des kardialen Erregungsleitungssystems

Der AV-Knoten ist Teil des Erregungsleitungssystems des Herzens. Das Erregungsleitungssystem beschreibt jenes System, das verantwortlich für die Initiierung rhythmisch-elektrischer Impulse ist um eine Ausbreitung des Impulses durch das Herz sowie die rhythmische Kontraktion des Herzmuskels zu bewirken. Die Forschungsgrundlage des kardialen Erregungsleitungssystems bildeten die Arbeiten von Stannius et al. (9, 10) und Gaskell et al. (9, 10) vor 100 Jahren. Stützend auf der vormalig ausgestellten Hypothese der beiden Wissenschaftler, bilden die Arbeiten von His (11-13), Kent (11-13) und Tawara (11-13) den Grundstein für unser heutiges Verständnis des Leitungssystems des Herzens.

Das Erregungsleitungssystem besteht aus drei Strukturen: Sinusknoten, AV-Knoten sowie dem His-Bündel mit den Tawara-Schenkeln und Purkinje-Fasern (Abb. 1). Der normale rhythmische Impuls des Herzens wird im Sinus-Knoten generiert. Ausgehend von diesem Punkt wird der Impuls im Vorhof zum AV-Knoten weitergeleitet, welcher mit einer Verzögerung den Impuls via His-Bündel von den Vorhöfen in die Kammern weiterleitet. Diese Verzögerung erlaubt die Füllung der Herzkammern mit Blut. Hiernach wird der kardiale Impuls über die Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern ganzheitlich zu den Herzkammern geleitet, so dass es zu einer synchronen Kontraktion, mit effizientem Auswurf des Blutes in den Lungenkreislauf und periphere Zirkulation kommen kann.

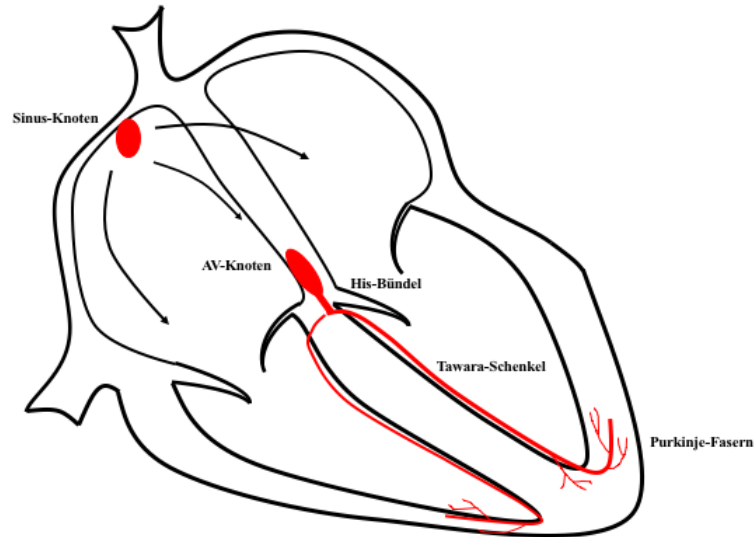


Abb.1: Schematische Darstellung des kardialen Erregungsleitungssystems.

1.3 Anatomie und Histologie des dualen AV-Knoten

Der AV-Knoten, erstmals von Tawara 1906 (13) aufgezeigt, beschreibt eine knotenförmige Anreihung von spezialisierten Herzmuskelzellen (14). Die Verknüpfung des Knotens mit dem His-Bündel stellt den einzigen Weg der Erregungsverbreitung vom Atrium zu den Herzkammern dar (14).

Anatomisch liegt der AV-Knoten subendokardial am basalen Ende des Septums in einem dreieckigen Areal (Abb. 2), welches 1909 erstmals von Koch beschrieben wurde (15). Dieses Rechteck ist auf der Oberfläche des Endokardiums des rechten Vorhofes situiert (16). Begrenzt wird es medial durch den septalen Anteil des Trikuspidalklappenannulus, kaudal durch das Ostium des Koronarvenensinus und posterior durch die Todaro-Sehne, welche die Verlängerung der Eustachischen-Kappe darstellt (15). Seitlich bilden die Todaro-Sehne und der septale Anteil der Trikuspidalklappe den Apex des Koch-Dreiecks. Superior wird der Apex durch das Trigonum fibrosum dextrum eingegrenzt (17). An folgender Stelle durchdringt das His-Bündel die Schranke zwischen Vorhöfe und Kammern und stellt damit den einzigen Punkt des Erregungsleitungssystems dar, an dem eine Reizüberleitung zwischen Vorhof und Kammer erfolgt. Innerhalb des Apex des Koch-Dreiecks ist der kompakte AV-Knoten lokalisiert. Der kompakte AV-Knoten bemisst sich auf fünf bis sieben Millimeter in seiner Länge und drei bis vier Millimeter in seiner Breite (18).

Von dem AV-Knoten gehen zwei funktionale Leitungsbahnen ab, die sogenannte schnelle (*fast-pathway* [FP]) und langsame Leitungsbahn (*slow-pathway* [SP]) (Abb. 2). Hierbei handelt es sich um perinodales Gewebe mit elektrischem Leitungspotenzial. Der Eingang der schnellen Leitungsbahn befindet sich anterior am superioren Bereich des Koch-Dreiecks in unmittelbarer Nähe des His-Bündels, wo die Bahn in den kompakten AV-Knoten übergeht. Indessen umgeht die langsame Leitungsbahn das Ostium des Koronarvenensinus und verläuft entlang des septalen Anteils der Trikuspidalklappe um letztlich über den posterioren Eingang im kompakten AV-Knoten zu enden.

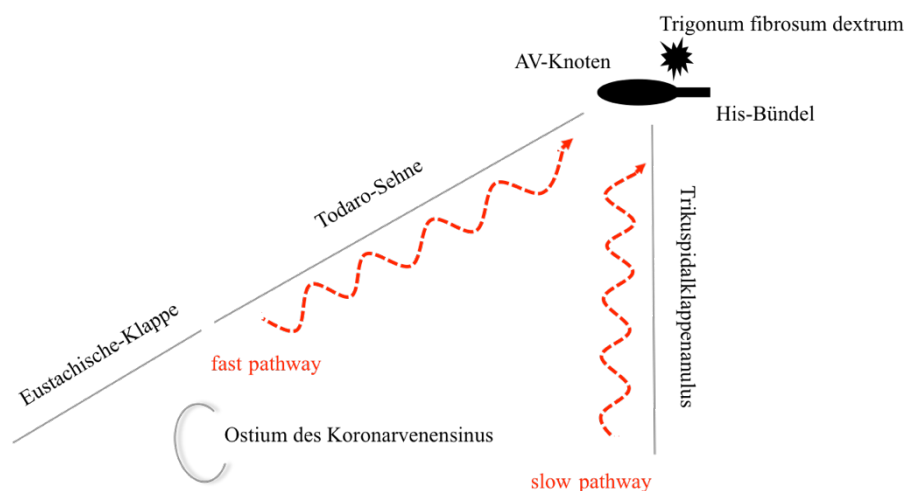


Abb. 2: Schematische Darstellung des Kochschen-Dreiecks. Verdeutlicht wird die anatomische Lagebeziehung zwischen AV-Knotens, His-Bündels, Trigonum fibrosum dextrum, Trikuspidalklappenannulus, Ostium des Koronarvenensinus und Todaro-Sehne. Bis zum Übergang beider Leitungsbahnen in den AV-Knoten verläuft die schnelle Leitungsbahn (*fast-pathway*) entlang der Todaro-Sehne während die schnelle Leitungsbahn (*slow-pathway*) entlang des Trikuspidalklappenannulus verläuft.

Der AV-Knoten ist genauso wie das kardiale Erregungsleitungssystem eine komplexe histologische Struktur, die sich durch spezialisierten Herzmuskelzellen (Knotenzellen, sogenannten *P-Cells*) von den normalen Zellen der kardialen Arbeitsmuskulatur unterscheidet. Erstmalig wurde die histologische Struktur des AV-Knotens von Tawara beschrieben (13). Basierend auf dieser Erkenntnis definierten Aschoff (19) und Mönckeberg (20) die histologischen Kriterien zur Differenzierung der spezialisierten Muskelzellen. Im menschlichen Herzen werden die Kriterien weder von dem AV-Knoten noch von dem Sinus-Knoten erfüllt, da diese Strukturen des Erregungsleitungssystems, durch umgebendes Gewebe, nicht histologisch eindeutig von dem normalen Herzmuskelzellen, abgrenzbar sind (16). Vielmehr sorgen Übergangszellen

(*Transitional-Cells*, sogenannte *T-Cells*) für eine Verbindung zwischen den Knotenzellen des AV-Knotens und der Zellen der Arbeitsmuskulatur (16).

1.4 Pathophysiologie und Formen der AVNRT

Ein anerkanntes Model zur Beschreibung des pathophysiologischen Prozesses der AVNRT beruht auf der dualen AV-Knotenphysiologie. Diese erlaubt über duale elektrische Leitungsbahnen im AV-Knoten oder im perinodalen Gewebe eine kreisende Erregung, sogenannte *Reentry*.

Bei den Leitungsbahnen handelt es sich zum einen um die langsame Leitungsbahn und zum anderen um die schnelle Leitungsbahn. Gemeinsam sind den Leitungsbahnen die Eigenschaft einer anterograden und retrograden Erregungsüberleitung zwischen Vorhöfen und Kammern. Bezugnehmend auf die Eigenschaften der Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit zeigen die Leitungsbahnen konträre Eigenschaften. Dabei weist die schnelle Leitungsbahn eine schnelle Leitungsgeschwindigkeit mit einer längeren Refraktärzeit auf (21). Im Gegensatz hierzu ist für die langsame Leitungsbahn eine langsame Leitungsfähigkeit mit kurzer Refraktärzeit charakteristisch (21). Diese elektrophysiologischen Eigenschaften der Leitungsbahnen sind maßgeblich für die Entstehung der kreisenden Erregung verantwortlich (2). Hierfür bedarf es jedoch eines Impulses, welcher zur Einleitung der AVNRT führt.

Während des Sinusrhythmus wird durch den aus dem Sinus-Knoten ausgehenden Impuls die schnelle Leitungsbahn des AV-Knotens depolarisiert und konsequenterweise kommt es zu einer Erregung der Herzkammern. Gleichzeitig sorgt der Impuls dafür, dass die langsame Leitungsbahn ebenfalls depolarisiert wird. Sobald die Kammer durch die schnelle Leitungsbahn erregt sind, geht sowohl die gemeinsame Leitungsbahn, als auch die schnelle Leitungsbahn in die Refraktärphase über. Dies bedeutet, dass der Impuls, kommend von der langsamen Leitungsbahn, nicht weitergeleitet werden kann, da sich sowohl die schnelle Leitungsbahn als auch die gemeinsame Leitungsbahn in der Refraktärphase befinden. Nach Ablauf der Refraktärzeit ist eine erneute Depolarisation beider Leitungsbahnen möglich (Abb. 3).

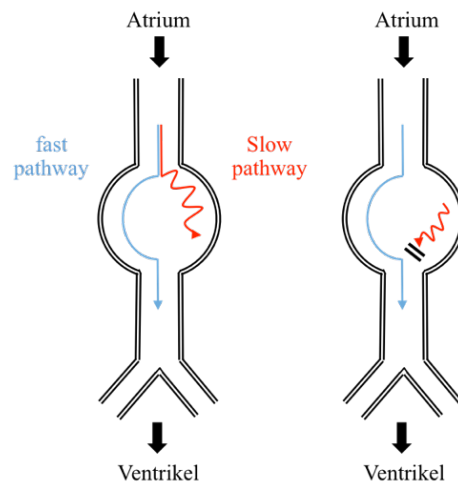


Abb. 3: Schematische Darstellung des physiologischen Mechanismus der dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens im Sinusrhythmus.

Die AVNRT lässt sich basierend auf ihrem zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus in folgende Typen klassifizieren:

Typische AVNRT

Die typische AVNRT oder auch *slow-fast* AVNRT stellt mit einem über achtzigprozentigen Anteil die häufigste Form der AVNRT dar (18).

Die typische AVNRT wird durch eine atriale Extrasystole initiiert. Zum Zeitpunkt des Impulses ist die schnelle Leitungsbahn refraktär, gleichzeitig wird die Refraktärzeit der langsamen Leitungsbahn beendet. Mithin erfolgt eine Depolarisation der langsamen Leitungsbahn in jenem Zeitpunkt, in dem der Impuls die gemeinsame Leitungsbahn erreicht und die Refraktärzeit der schnellen Leitungsbahn beendet ist. Somit erfolgt die Erregung der Kammern sowie eine retrograde Depolarisation der schnellen Leitungsbahn. Die langsame Leitungsbahn kann nun erneut antrograd depolarisiert werden. Demnach schließt sich die kreisende Erregung im Sinne einer *slow-fast* AVNRT (Abb. 4).

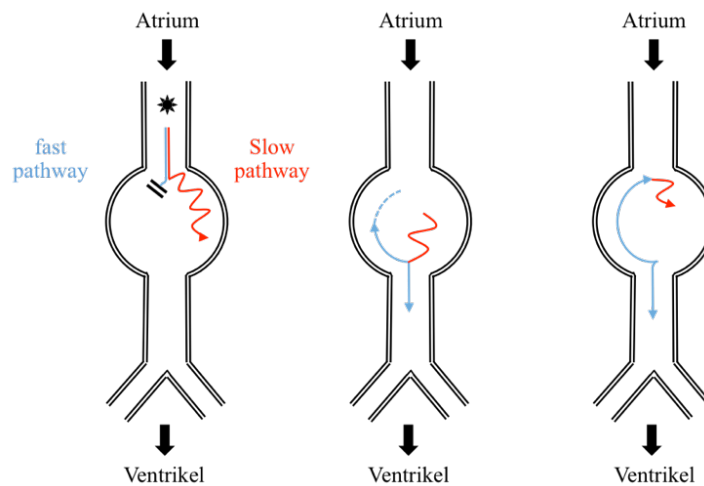


Abb. 4: Schematische Darstellung des physiologischen Mechanismus der dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens mit früh einfallender Extrasystole im Atrium und Initiierung einer *slow-fast* AVNRT.

Atypische AVNRT

Die atypische AVNRT oder auch *fast-slow* AVNRT, mit fünf bis zehn Prozent aller AVNRT-Fälle, ist eine deutlich seltenere Form der AVNRT (2). Die atypische AVNRT wird durch eine ventrikuläre Extrasystole initiiert. Die langsame Leitungsbahn wird retrograd erregt, da sich die schnelle Leitungsbahn in einer nicht depolarisierbaren Phase befindet. Es erfolgt eine Erregung der Vorhöfe sowie antrograde Depolarisation der schnellen Leitungsbahn mit Erregung der Kammern sowie erneuter Depolarisation der langsamen Leitungsbahn. Auch hier kommt es zu einer kreisenden Erregung im Sinne einer *fast-slow* AVNRT (Abb. 5).

Ferner gibt es zwei weitere Formen der atypischen AVNRT, die sogenannte *slow-slow* AVNRT und die AVNRT vom intermediären Typ. Die *slow-slow* AVNRT beschreibt hierbei die pathophysiologischen Eigenschaften der Leitungsbahnen, wobei beide eine langsame Depolarisation mit schneller Refraktärzeit aufweisen. Die AVNRT des intermediären Typs ist charakterisiert durch Leitungsbahnen, die weder eine eindeutig schnelle noch langsame Depolarisation aufweisen.

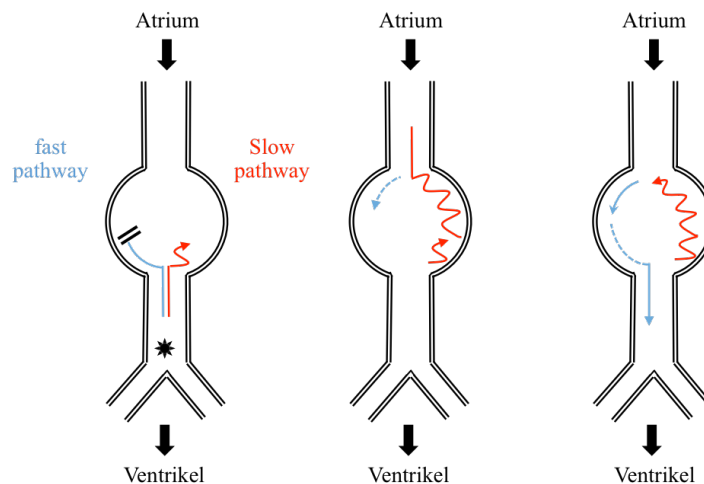


Abb. 5: Schematische Darstellung des physiologischen Mechanismus der dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens mit früh einfallender Extrasystole im Ventrikel und Initiierung einer *fast-slow* AVNRT.

1.5 Das klinische Bild der AVNRT

Das klinische Bild der AVNRT präsentiert sich durch ein plötzlich Einsetzen von Herzrasen, welches Minuten bis Stunden anhalten kann. Das plötzlich einsetzende Herzrasen konvertiert ebenso abrupt wie begonnen, in den normalen Sinusrhythmus (sogenanntes *On-Off*-Phänomen). Begleitend treten Symptome wie Übelkeit, Dyspnoe, Schwindel und Angst auf. Bei dem Herzrasen handelt es sich neben dem Schwindel um die am häufigsten auftretenden Symptome der AVNRT (22, 23). Einige Patienten beschreiben eine rhythmische Pulsation im Halsbereich. Dieses klinische Zeichen ist durch den rhythmischen und abrupten Anstieg des venösen Blutdrucks mit oberer Einflusstauung zu erklären. Es ist das Resultat gleichzeitiger Depolarisation von Vorhöfen und Kammer mit Kontraktion der Vorhofmuskulatur gegen die geschlossene Trikuspidalklappe wie es bei der typischen AVNRT erfolgt. Bezeichnet wird dieses klinische Zeichen in der Fachliteratur auch als *Frog-Sign* (22). Einige Patienten klagen über eine gesteigerte Diurese während oder kurz nach Terminierung der AVNRT. Als möglicher Mechanismus der Symptomatik wird eine während der HRST gesteigerte Sekretion von dem Peptidhormon ANP (Atriales natriuretisches Peptid) angenommen (24). Die Tachykardie wird wenngleich von den Patienten als bedrohlich empfunden, von den meisten jungen Patienten, ohne zugrundeliegende Herz-Kreislaufferkrankung gut toleriert. Demgegenüber bieten Patienten mit begleitender Herz-Kreislaufferkrankung zusätzlich Symptome wie Angina-Pectoris und synkopale Ereignisse mit Hypotonie. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus der Synkope bei Patienten mit

AVNRT ist Grundlage kontroverser Diskussionen. Die zunächst angenommene Theorie, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Wahrscheinlichkeit eines synkopalen Ereignisses besteht, konnte rasch widerlegt werden (25). Vielmehr haben sich neben dem bereits seit Jahrzehnten bekannten pathophysiologischen Mechanismus, der verkürzten Diastole mit entsprechender Reduktion des Herzzeitvolumens (26), die vasomotorischen Faktoren als Ursache der Synkope durchgesetzt (25).

In der Literatur gibt es nur vereinzelte Fallberichte in denen die AVNRT zum einen als Ursache für die Induktion von ventrikulären Tachykardien (27) zum anderen als Ursache eines plötzlichen Herztodes (28) beschrieben wird.

Auch wenn den Patienten in den meisten Fällen ein auslösender Faktor nicht Erinnerungswürdig ist, beschreiben einige Patienten auslösende Faktoren wie Alkohol-/Nikotinkonsum, Drogenabusus und körperliche Anstrengung. Bei den beschriebenen Faktoren handelt es sich um potentielle Auslöser von Extrasystolen, welche bekanntlich ebenfalls die Induktion einer AVNRT begünstigen. Entsprechend der auslösenden Faktoren berichten einige Patienten auch von Faktoren, welche zur Terminierung der AVNRT führen (schnelles Trinken kalter Flüssigkeiten, in die Hocke gehen, forcierte Expiration gegen verschlossenen Nase- und Mundöffnung).

Klinisch zeigt sich in den meisten Fällen eine Herzfrequenz von 120 Schlägen/Minute bis zu 220 Schlägen/Minute mit normwertigen Blutdruck. In den seltensten Fällen präsentiert sich das klinische Bild einer kardialen Dekompensation oder eines kardiogenen Schocks.

1.6 Diagnostik der AVNRT

In der Diagnosestellung der AVNRT spielt, neben einer präzisen Erhebung der Anamnese und genauen Durchführung der körperlichen Untersuchung, die Durchführung eines 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramms (EKG) eine zentrale Rolle (29, 30). Bei der Interpretation und Analyse des EKGs hat sich eine strukturierte Herangehensweise mit Berücksichtigung einiger für die AVNRT typischen EKG-Eigenschaften als hilfreich erwiesen. Das EKG weist bei einem Patienten mit AVNRT während eines normalen Sinusrhythmus keine pathologischen Veränderungen auf. Sobald es jedoch zu einer tachykarden Episode mit Herzfrequenzen von 140 bis 250 Schlägen pro Minute kommt zeigt sich eine Schmal-komplex-tachykardie mit QRS-Komplexen von kleiner als 120 ms mit regelmäßigem RR-Intervall. Die Identifizierung der P-Wellen, während einer solchen

Tachykardie, ist häufig eine Herausforderung. Jedoch stellt ihr Verhältnis zur R-Zacke, das sogenannte RP-Intervall, einen entscheidenden Faktor zur Differenzierung der typischen und atypischen AVNRT dar.

Spezifische 12-Kanal-Oberflächen-EKG Merkmale der typischen AVNRT

Die Identifizierung der P-Wellen bei einer typischen AVNRT erweist sich als besonders schwierig, da die P-Wellen in dem QRS-Komplex integriert sind. Ursächlich hierfür ist die fast gleichzeitige retrograde atriale und antrograde ventrikuläre Erregung der Herzmuskeln. Diese retrograde Überleitung der P-Wellen führt zu einer veränderten QRS-Morphologie, die sich als Pseudo-S-Zacken in den inferioren Ableitungen und als Pseudo R-Zacken in der Brustableitung V1 darstellt (1). Die Feststellung dieser feinen pathologischen QRS-Veränderungen präsentiert sich oft als schwierig. Daher kann ein Vergleich zwischen EKG im Sinusrhythmus und EKG während der Tachykardie, falls verfügbar von großer Hilfe sein, um diese kleinen Unterschiede zu detektieren. Da der Abstand zwischen R-Zacke und P-Welle kleiner als der Abstand zwischen P-Welle zum nächstem QRS-Komplex ist ($RP\text{-Intervall} < PR\text{-Intervall}$), handelt es sich bei typischen AVNRT um eine *short-RP* Tachykardie.

Spezifische 12-Kanal-Oberflächen-EKG Merkmale der atypischen AVNRT

Die P-Wellen bei der atypischen AVNRT finden sich nach dem QRS-Komplex. Ursächlich hierfür ist die retrograde Erregung der Vorhöfe nach bereits erfolgter Erregung der Kammern. Da hierbei der Abstand zwischen R-Zacken und P-Wellen länger als der Abstand zwischen P-Wellen und nächstem QRS-Komplex ist ($RP\text{-Intervall} < PR\text{-Intervall}$), wird bei der atypischen AVNRT von einer *long-RP* Tachykardie gesprochen.

Neben den oben genannten spezifischen EKG Merkmalen gibt es bei der typischen und atypischen AVNRT noch einige gemeinsame EKG Eigenschaften. Zum einen stellt sich die P-Welle, da retrograd übergeleitet, in den inferioren Ableitungen negativ dar (31). Zum anderen zeigt sich häufig (circa 40 % aller Patienten) nach Terminierung der AVNRT eine temporäre T-Negativierung in den anterioren Brustableitung sowie inferioren Extremitätenableitung (32). Eine koronare Herzerkrankung scheint nicht ursächlich zu sein. Vielmehr scheinen die T-Negativierungen durch eine Repolarisationsstörung sekundär zur Tachykardie bedingt zu sein (32). Als letzte gemeinsame Eigenschaft bleibt die ST-Strecken-Veränderung. In bis zu 50 Prozent aller

Patienten kommt es während der Tachykardie zu einer transienten ST-Strecken-Senkung. Diese EKG-Veränderung ist nicht auf eine myokardiale Ischämie zurückzuführen, sondern ist vielmehr die Konsequenz einer Repolarisationsstörung während der Tachykardie (33).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm bei AVNRT das primäre diagnostische Mittel der Wahl ist. Es bietet neben der Möglichkeit einer schnellen definitiven Diagnosestellung, auch die Möglichkeit der Differenzierung zwischen typischer und atypischer AVNRT.

Holter-Monitoring und externe-/interne Eventrekorder

Eine im 12-Kanal-Oberflächen-EKG dokumentierte AVNRT ist ausreichend zur Diagnostizierung der HRST. Jedoch erweist sich die Dokumentation der HRST mittels 12-Kanal-Oberflächen-EKG, aufgrund der paroxysmalen Eigenschaft der Tachykardie als schwierig. Daher haben sich ambulante Langzeit-EKG-Messung als hilfreich erwiesen (34) und werden in den aktuellen Leitlinien empfohlen (35). Schlägt auch dieser Dokumentationsversuch fehl, kann bei Patienten mit seltene tachykarden Episoden der Einsatz eines externer-oder interne-Eventrekorder zur Diagnosesicherung in Erwägung gezogen werden (35). Hierdurch ist eine Dokumentation der AVNRT fast immer möglich (36).

Elektrophysiologische Diagnostik

Bei Patienten mit hohem klinischem Verdacht einer AVNRT, bei denen eine Dokumentation der HRST trotz wiederholter Dokumentationsversuche nicht möglich ist, kann gemäß der aktuellen Leitlinien eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) zur definitiven Diagnosesicherung und anschließender potenziellen kurativen Therapie in Betracht gezogen werden (35).

Die elektrophysiologische Untersuchung wird in einem vorschriftsgemäß ausgestatteten Herzkatheterlabor von einem Untersucher mit spezieller Ausbildung im Bereich der klinischen Elektrophysiologie durchgeführt (37). Hierbei werden in der Regel drei diagnostische Katheter über die rechte oder linke Vena femoralis im rechten Ventrikel nahe dem His-Bündel und hohen rechten Vorhof sowie ein mehrpoliger Katheter in die Koronarvenensinus platziert. Begonnen wird mit der Stimulation im rechten Ventrikel. Hierbei liegt das Augenmerk darauf differentialdiagnostisch Aussagen über das Vorliegen von atrioventrikuläre Leitungsbahnen zu treffen.

Anschließend erfolgt eine programmierte atriale Stimulation, mit der es zum einen den Nachweis von dualen Leitungsbahnen im AV-Knoten zu erbringe und zum anderen die Tachykardie zu initiieren gilt. Zu diesem Zweck wird der programmierten atrialen Basisstimulation ein einzelner Extrastimulus mit zunehmender Vorzeitigkeit angehängt (18). Zweck des Impulses ist es die schnelle Leitungsbahn zu blockieren und eine durch den Extrastimulus ausgelöste antegrade Erregung der langsamen Leitungsbahn zu ermöglichen. Die Erregungsweiterleitung des Impulses von Vorhof bis zum His-Bündel (AH-Intervall) wird hierbei gemessen. Der Nachweis eines plötzlichen Anstiegs der AH-Intervalls um 50 oder mehr Millisekunden mit Reduktion des Stimulationsanteils um zehn Millisekunden (sogenannte *jump*), einer Dekrementalität der antegraden AV-Überleitung sowie antegrade Erregung über die langsame Leitungsbahn mit retrograde Erregung über die schnelle Leitungsbahn (sogenannte *AV-nodale echo-beat*) in der EPU, sind hierbei Indikatoren für das Vorliegen einer dualen AV-Knoten Physiologie (18). Im besten Falle sollte durch die programmierte Basisstimulation mit einem Extrastimulus nicht nur der Nachweis einer dualen AV-Knoten Leitungsbahnen erbracht werden, sondern auch die AVNRT induziert werden.

Ist jedoch die Induktion durch dieses Stimulationsmanöver nicht möglich, sollten alternative Stimulationsmaßnahmen durchgeführt werden, wie etwa die Applikation von zwei oder mehr Extrastimuli während der atrialen programmierten Stimulation, die Durchführung einer programmierten Ventrikelstimulation oder die Abgabe von einem getriggerten Extrastimulus im Sinusrhythmus.

Eine zusätzlich medikamentöse Induktion kann in jenen Fällen in Betracht gezogen werden, bei denen trotz wiederholter Stimulationsmanövers eine Induktion der AVNRT erzielt werden kann (38).

1.7 Differential Diagnosen

Bei bestehendem klinischen Verdacht auf eine AVNRT mit elektrokardiographischem Nachweis einer Schmalkomplextachykardie sollten differentialdiagnostisch andere mögliche Mechanismen der Tachykardie ausgeschlossen werden. Eine systematische Analyse des vorliegenden EKGs sowie eine genaue Beobachtung des klinischen Bildes sind hierbei zur Differenzierung der Mechanismen von größter Relevanz.

Zunächst sollte basierend auf dem im EKG dokumentierten Rhythmus zwischen einer regulären und irregulären Tachykardie unterschieden werden. Liegt eine irreguläre

Tachykardie vor, kann eine AVNRT ausgeschlossen werden. Bei dem Vorliegen einer regulären Tachykardie muss mithilfe von weiteren EKG-Kriterien sowie mittels arrhythmieabhängigen Unterschieden in der klinischen Präsentation von den nachfolgenden Mechanismen differenziert werden:

Sinustachykardie

Die Sinustachykardie ist eine orthotopie Tachykardie, die vom Sinusknoten ausgeht. Elektrokardiographisch ist eine dem QRS-Komplex vorhergehende monomorphe P-Welle charakteristisch. Der PR-Intervall liegt bei 120 bis 200 Millisekunden, kürzer werdend mit steigender Herzfrequenz. Pathophysiologisch liegt einer Sinustachykardie typischerweise ein Stress induzierender Mechanismus zu Grunde. Deshalb ist der Beginn und das Ende der Tachykardie im Vergleich zur AVNRT von schleichender Natur. Klinisch präsentiert sich die Tachykardie in den meisten Fällen asymptomatisch.

AV-Reentrytachykardie

Die AV-Reentrytachykardie (AVRT) ist die zweithäufigste Form der paroxysmalen SVT (2). Der pathophysiologische Mechanismus der Tachykardie ist eine akzessorische AV-Leitungsbahn. Bei der AVRT lässt sich im EKG keine P-Welle nachweisen und es zeigt sich ein kürzeres RP-Intervall verglichen mit dem PR-Intervall, entsprechend einer *short* RP-Tachykardie. Lediglich die RP-Zeit, welche im Vergleich zur RP-Zeit der AVNRT (< 70 Millisekunden) mit einer Dauer von mehr als 70 Sekunden länger ist, macht die Diagnose der AVRT wahrscheinlicher.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine elektrokardiographische Differenzierung beider SVT während tachykarder Episoden schwierig ist. Letztlich ist die Unterscheidung der AVNRT von der AVRT basierend auf einem im Sinusrhythmus durchgeführten EKG mit Nachweis einer Präexitation (Delta-Welle und kurzer RP-Intervall) am einfachsten. Klinisch zeigt die AVRT im Vergleich zur AVNRT eine frühere Erstmanifestation (35). Abgesehen von diesem Unterschied lässt sich die AVRT jedoch aus klinischer Sicht nicht von der AVNRT differenzieren.

Atriale Tachykardie

Die atriale Tachykardie (AT) ist eine Form der SVT, die zur Initiierung und Erhaltung der Tachykardie lediglich atriales Gewebe benötigt. Sie stellt mit circa fünf bis zehn Prozent eine seltene Form der SVT dar (2). Der hier ursächliche Arrhythmiemechanismus ist eine abnorme Automatie, getriggerte Aktivität oder Mikro-Reentry auf Vorhofebene.

Basierend auf dem Arrhythmiemechanismus zeigen sich elektrokardiographisch dem QRS-Komplex vorhergehende entweder monoamorphe oder polymorphe P-Wellen oder keine P-Wellen einhergehend mit einem RP-Intervall von länger als 70 Millisekunden. Die AT ist, wenn nicht durch den Nachweis von P-Wellen im EKG klar differenzierbar, schwer von der AVNRT zu unterscheiden. In diesen Fällen kann die Demaskierung der P-Wellen durch die Gabe von Adenosin oder Durchführung eines vagalen Manövers zur Diagnosefindung beitragen. Klinisch präsentiert sich die AT sowohl bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung als auch bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen. Basierend auf den Arrhythmiemechanismus der AT, kann sich die Erstmanifestation in jedem Lebensalter zeigen. Bei Patienten mit einer auf der AT basierenden Kardiomyopathie kann sich auch das klinische Bild einer kardialen Dekompensation darstellen.

Vorhofflattern

Das Vorhofflattern ist eine SVT, welcher der pathophysiologische Mechanismus einer kreisenden Erregung (*Mikro-Reentry*) auf Vorhofebene zu Grunde liegt. Im EKG lässt sie sich von der AVNRT den Nachweis von typischen aufeinanderfolgenden monomorphen P-Wellen, sogenannten Flatterwellen, sowie durch im Vergleich zur AVNRT höheren atrialen als ventrikulären Frequenz unterscheiden. In tachykarden Episoden sind diese EKG-Charakteristika schwer zu differenzieren. Auch hier kann die Gabe von Adenosin und Anwendung vagaler Manöver zur Demaskierung der P-Wellen mit Präsentation der typischen Morphologie zur Diagnosefindung beitragen. Ein weiterer wichtiger Punkt, der hier neben der Analyse des EKGs und Demaskierung der P-Wellen zur Diagnosestellung zum Tragen kommt, ist die unterschiedliche klinische und epidemiologische Präsentation zwischen AVNRT und AT. Im Vergleich zur AVNRT, die weder durch einen pathologischen Faktor ausgelöst wird noch primär bei Patienten mit vorliegender Herzerkrankung auftritt, zeigt sich die klinische Präsentation des Vorhofflatterns diesbezüglich konträr. Das Vorhofflattern geht zum einen aus einem auslösenden Faktor (operativer Eingriff, akuter Myokardinfarkt, schwere Infektion) hervor, zum anderen tritt es häufig bei Menschen mit bestehenden Herzerkrankungen auf (35). Ferner tritt das Vorhofflattern im Vergleich zur AVNRT zweieinhalb Mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf (35). Auch bezüglich der Erstmanifestation der Tachykardie zeigt sich ein klarer Unterschied. Kann sich die AVNRT in jedem Lebensalter manifestieren mit einem Gipfel zwischen zweitem und viertem Lebensjahrzehnt, steigt

die Wahrscheinlichkeit an Vorhofflattern zu erkranken mit fortschreitendem Lebensalter (35).

Breitkomplex Tachykardien

Eine Breitkomplextachykardie ist eine Arrhythmie, die sich im EKG mit einer breitem QRS-Komplex-Morphologie (> 120 Millisekunden) präsentiert. Die QRS-Komplexe stehen hierbei in keinem Zusammenhang mit der Vorhofaktion. Der pathophysiologische Mechanismus der Breitkomplextachykardie besteht in der gesteigerten Automatik und kreisenden Erregung des Myokardien Gewebes auf Ventrikel ebene. Die häufigste Form der Breitkomplextachykardie ist die ventrikuläre Tachykardie (VT). Da die VT einen medizinischen Notfall darstellt, ist es von höchster Wichtigkeit, diese von einer SVT mit vorbestehendem Schenkelblock, aberranter Überleitung und SVT bei Präexitationssyndrom zu differenzieren, um schnellstmöglich eine VT spezifische Therapie einzuleiten. EKG morphologisch imponiert bei allen Formen eine Breitkomplextachykardie, die eine Differenzierung zwischen den Arrhythmiemechanismen schwierig macht. Einige beschriebene EKG-Kriterien sollen eine Differenzierung des zugrundeliegenden Mechanismus der Breitkomplextachykardie vereinfachen (39). Ferner können sich neben den EKG-Kriterien auch die klinischen Unterschiede in der Diagnosestellung als wegweisend erweisen. Ein vorhergegangener Herzinfarkt mit hiernach erstmalig aufgetretener Breitkomplextachykardie erhärtet den Verdacht auf eine VT erheblich. Dennoch werden viele Patienten trotz bestehender EKG- Kriterien und typischer klinischer Erscheinungsmuster fehldiagnostiziert. Auf Grund dessen sollte im Falle einer nicht möglichen oder sich als schwierig erweisenden Differenzierung immer bis zum Beweis des Gegenteils von einer VT ausgegangen und der Patient dementsprechend behandelt werden.

1.8 Therapie der AVNRT

Die Therapie der AVNRT, wenn basierend auf EKG-und klinischen Kriterien sicher diagnostiziert, stützt sich zum einen auf der akuten symptomatischen Behandlung bei Erstmanifestation und zum anderen auf die Langzeitbehandlung mittels akuter und prophylaktischer Therapie sowie ursächlicher Behandlung mittels Ablation.

1.8.1 Akuttherapie

Die Entscheidung zur initialen Akutbehandlung wird bei Patienten mit nachweislicher Schalkomplex tachykardie und Verdacht auf eine AVNRT basierenden auf dem hämodynamischen Status des Patienten getroffen.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten, die in der Lage sind Anweisung zu befolgen, wird in den aktuellen Leitlinien die Durchführung einer Vagusreizung (Valsalva-Pressversuch, Karotis-Massage, schnelles Trinken von kaltem Wasser) als *First-Line*-Therapie zur Terminierung der AVNRT empfohlen (35). Bei der Vagusreizung kommt es zu einer Steigerung der Aktivität des parasympathetischen Nervensystems. Infolgedessen kommt es zu einer Reduktion der Leitungseigenschaft der langsamen Leitungsbahn, abrupten Beendigung der Leitungseigenschaft der schnellen Leitungsbahn und letztlich Terminierung der AVNRT. Die Vagusreizung ist eine schnelle, sichere und effektive Methode zur schnellen Terminierung der AVNRT (40).

Sollte die Terminierung nach mehrmaligem Versuch der Terminierung durch Valsava-Manöver nicht gelingen, ist gemäß der aktuellen Leitlinie eine medikamentöse Terminierung indiziert (35). Möglich ist die Gabe von Betablockern, Calciumkanalblockern und Adenosin.

Jedoch wird Adenosin, aufgrund des schnellen Wirkeintritts und kurzen Halbwertszeit, als erstes Mittel der Wahl empfohlen (35). Die Adenosin-Gabe ist mit einer hohen Erfolgsrate verbunden. Sie führt in bis zu 85 % Prozent aller Fälle zu einer Terminierung der AVNRT (41). Erzielt wird die Terminierung durch eine AV-Blockierung von maximal acht Sekunden. Diese Blockierung kann jedoch kurzfristig zu einer symptomatischen Asystolie führen, daher sollte die Gabe in einem kontrollierten *Setting* und kontrollierten Bedingungen von einem erfahrenen Mediziner durchgeführt werden.

Die Gabe von langwirksamen Medikamenten wie Betablockern und Calciumkanalblockern kann in drei Patientengruppen in Betracht gezogen werde. Zum einen bei Patienten, bei denen die Gabe von Adenosin kontraindiziert ist (zum Beispiel Patienten mit Asthma), zum anderen bei jenen, bei denen auslösende Faktoren der AVNRT entweder gehäufte ventrikuläre oder atriale Extrasystolen sind, und letztlich bei denjenigen Patienten, bei denen die Adenosin-Gabe lediglich zur kurzfristigen Terminierung der AVNRT geführt hat (35).

Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist ein schneller therapeutischer Effekt von zentraler Bedeutung. Daher wird bei jenen Patienten entweder eine Therapie mit Adenosin oder Elektrokardioversion zur schnellen Terminierung der AVNRT empfohlen (35). Unabhängig davon, welche der aufgeführten Therapien angewendet wird, sollte der Patient während der therapeutischen Maßnahmen immer telemetrisch überwacht und ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG geschrieben werden. Lediglich so kann sichergestellt werden, dass zum einen mögliche Komplikationen während der Therapieapplikation frühzeitig erkannt sowie schnellstmöglich behoben werden können und zum anderen die zugrundeliegende Arrhythmiemechanismus (typische vs. atypische Form) der AVNRT im EKG festgehalten werden kann.

1.8.2 Langzeittherapie

Die Langzeittherapie von Patienten mit AVNRT stützt sich auf der Behandlung von akuten Episoden, prophylaktischer Behandlung zur Minimierung von Rezidiven sowie ursächlicher Therapie. Die hierfür zur Verfügung stehende medikamentöse Therapie sowie katetergestützte Behandlungsmethode bieten sowohl eine sichere als auch effektive Therapie der AVNRT. Welche die optimale Langzeittherapie ist, muss individuell für jeden Patienten basierend auf den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien sowie auf der Therapie-Präferenz des Patienten entschieden werden.

Akute Behandlung von wiederkehrenden tachykarden Episoden

Die akute Behandlung von wiederkehrenden Tachykarden Episoden besteht in erster Linie darin, den Patienten in der selbstständigen Durchführung einer Vagusreizung zur Terminierung der AVNRT zu unterweisen. Für Patienten, die entweder nicht in der Lage sind die vagalen Manöver durchzuführen oder bei denen trotz mehrmaligem Durchführung des Vagusreizung eine Beendigung der Tachykardie nicht gelingt, bietet das medikamentöse *pill-in-the-pocket*-Konzept eine Alternative. Dieser Therapieansatz bedarf eines schnellwirksamen antiarrhythmischen Medikamentes, wie Flecainid, Diltiazem oder Propranolol. Gemäß der aktuellen Leitlinie wird eine solche medikamentöse Therapie bei grundsätzlich herzgesundem Patienten mit seltenen tachykarden AVNRT-Episoden, welche trotz ihrer langen Dauer gut toleriert werden, empfohlen (35).

Die Behandlungsmethode führt zu einer Reduktion der Anzahl der Krankenhausbesuche (42) und zum anderen zur Vermeidung einer medikamentösen Dauertherapie. Aufgrund dessen, dass die aktuellen Leitlinien die Therapie mittels Ablation versus *pill-in-the-pocket*-Therapie bei den oben beschriebenen Patienten mit dem Wunsch einer kompletten Symptomkontrolle gleichstellt (35), verliert diese immer mehr an Bedeutung.

Prophylaktische pharmakologische Langzeittherapie

Für symptomatische Patienten mit häufigen wiederkehrenden AVNRT-Episoden, welche an Stelle einer Ablationstherapie eine dauerhafte medikamentöse Therapie wünschen, stehen Medikamente aus den vier Klassen der Antiarrhythmika (Natriumkanalblocker, Betablocker, Kaliumkanalblocker und Calciumkanalblocker) sowie Digoxin zur Verfügung.

Aufgrund ihrer im Vergleich zu den anderen Klassen guten Wirksamkeit und wenigen Nebenwirkungen sind die standardmäßig verwendeten Antiarrhythmika, jene aus der Klasse II (Betablocker), IV (Calciumkanalblocker) sowie Digoxin (35). Bei jenen Patienten, bei denen die standardmäßig angewendeten Antiarrhythmika nicht wirksam sind, empfehlen die aktuellen Leitlinien bei grundsätzlich herzgesundem Patienten die Gabe von Klasse Ic Antiarrhythmika (Flecainid oder Propafenon) (35).

Aufgrund der proarrhythmischen sowie toxischen Eigenschaft der Klasse I und Klasse III (Amiodaron) Antiarrhythmika werden diese Klassen sehr selten angewandt und nur für bestimmten Patientengruppen empfohlen (35).

Katheter-Ablation

Die Katheterablation ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit AVNRT. Sie ist die einzige Behandlungsmethode, die einen kurativen Therapieansatz bietet.

Beschreibung der Prozedur:

Die kathetergestützte Therapie der AVNRT zielt auf die Ablation bzw. Modulation der langsamen Leitungsbahn (SP) ab. Eine Ablation bzw. Modulation der schnellen Leitungsbahn ist möglich, wird aber aufgrund des höheren Risikos einer AV-Blockierung (1 % vs. 8 %) nur in den seltensten Fällen durchgeführt (43).

Bei der Ablation der langsamen Leitungsbahn wird die elektrische Leitungseigenschaft dieser Bahn entweder durch die Applikation von Hochfrequenzstrom oder Kühlung mittels Kryoablation unterbunden. Hiernach ist weder eine Tachykardie zu induzieren noch kann eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zur Ablation erfolgt bei der Modulation der langsamen Leitungsbahn eine Verlängerung der Refraktärzeit. Deshalb ist nach der Kryoablation die AVNRT nicht mehr auslösbar, jedoch ist eine veränderte duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens erhalten. Unabhängig von dem Ablationsverfahren erfolgt die Ablation bzw. Modulation regelhaft erst nach Induktion der AVNRT oder nach dem Nachweis von zwei *echo-beats* während der elektrophysiologischen Untersuchung.

In jenen Fällen, in denen weder eine Induktion der AVNRT noch der Nachweis von zwei *echo-beats* während der elektrophysiologischen Untersuchung möglich ist, jedoch elektrophysiologisch der Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knoten zu erbringen ist, kann bei Patienten mit typischer Symptomatik und elektrokardiographischen Nachweis einer AVNRT gemäß der aktuellen Leitlinien eine empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn in Betracht gezogen werden (35).

Falls nach Beendigung der elektrophysiologischen Diagnostik die Kriterien für eine Ablation der langsamen Leitungsbahn erfüllt sind, besteht der nächste Schritt in der Lokalisierung des zu abladierenden Substrats, welches sich an der Basis der Koch-Dreieckes befindet. Dies macht die Kombination aus Darstellung der anatomischen Herzstrukturen mittels Fluoroskopie und Ableitung eines intrakardialen Elektrogramms mittels intrakardial platzierter Diagnosekathetern sicher möglich.

Erfolgreich ist die Ablation in den Fällen, in denen die Tachykardie nicht mehr induzierter ist bzw. es nach erfolgreicher Modulation zur Induktion von junktionalen Schlägen kommt.

Indikation für die Therapie mittels Katheterablation:

Die Katheterablation ist die Therapie der Wahl bei hochsymptomatischen Patienten mit häufigen AVNRT-Episoden, bei Patienten mit medikamentösen Therapieversagen sowie bei Patienten mit hämodynamisch relevanten AVNRT-Episoden (35). Neben dieser hochsymptomatischen Patientengruppe wird in den aktuellen Leitlinien für Patienten mit seltenen sowie klinisch und hämodynamisch gut tolerierten AVNRT-Episoden, welche eine dauerhafte Heilung wünschen, derselbe Empfehlungsgrad ausgesprochen (35).

Somit bleibt die Katheterablation gemäß der aktuellen Leitlinie in einem breiten Patientenkollektiv die Therapie der Wahl.

Katheterablation versus pharmakologische Therapie:

Die Katheterablation bietet eine dauerhafte Heilung in über 95 % aller Patienten mit AVNRT (44). Die Ablation geht mit einer geringen Komplikationsrate, jedoch nicht unbedeutenden Komplikationen (Perikarderguss, Leistenkomplikation, AV-Blockierung) einher. Hierbei stellt die AV-Blockierung die am meisten gefürchtete Komplikation dar. Das Risiko einer AV-Blockierung mit permanenter Schrittmacherabhängigkeit des Patienten liegt, basierend auf den aktuellen Studien, bei deutlich weniger als einem Prozent (44).

Vergleicht man die Katheterablation mit der pharmakologischen Therapie in Bezug auf die Kosten für das Gesundheitssystem und die Wirksamkeit zeigt sich deutlich, dass die Katheterablation der pharmakologischen Therapie in beiden Punkten überlegen ist.

Bei jungen Patienten ist eine lebenslange medikamentöse Therapie mit behandlungsbedürftigen Komplikationen sowie der Notwendigkeit von regelmäßigen Verlaufskontrolle im Vergleich zu der Ablation mit deutlich mehr Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (45, 46). In Hinblick auf die Wirksamkeit der beiden Therapien wird durch beide Therapieformen eine Reduktion der Arrhythmie bedingten Symptomatik erzielt. In Hinblick auf die Erzielung einer absoluten Beschwerdefreiheit ist die Ablation der pharmakologischen Therapie jedoch deutlich überlegen (74 % versus 33 %) (45).

Basierend auf dieser Studienlage sprechen die aktuellen Leitlinien zur Langzeittherapie von Patienten mit AVNRT, der Therapie mittels Katheterablation im Vergleich zur pharmakologischen Therapie ein höheren Empfehlungsgrad aus. Hierbei gilt die Empfehlung für alle Patientengruppen von hochsymptomatisch Patienten bis zu Patienten mit seltenen AVNRT-Episoden mit Wunsch einer kompletten Kontrolle der Arrhythmie (35). Lediglich die Gruppe von Patienten mit seltenen und gut tolerierten AVNRT-Episoden stellt hier eine Ausnahme dar. Für diese Patientengruppe wird für beide Therapieformen derselbe Empfehlungsgrad ausgesprochen (35).

Daher sollte die Katheterablation in der Langzeittherapie von Patienten mit AVNRT der pharmakologischen Therapie, welche in den seltensten Fällen eine therapeutische

Alternative bietet, vorgezogen werden und den geeigneten Patientengruppen empfohlen werden.

1.9 Ziel der Arbeit

Aus den aktuellen Leitlinien zur Dauertherapie von Patienten mit AVNRT geht deutlich hervor, dass die elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation/Modulation der langsamen Leitungsbahn in der Regel die *First-Line*-Therapie für Patienten mit AVNRT darstellt (35). Denn sie bietet nicht nur eine sichere, sondern auch erfolgreiche Therapie der AVNRT (44, 47, 48). Wenngleich die Komplikationsrate mittlerweile bei weniger als ein Prozent liegt (44, 49), sind die möglichen iatrogenen Komplikationen nicht unbedeutend. Hierbei stellt eine permanente Schrittmacherabhängigkeit bei höherer AV-Blockierung die meist gefürchtete Komplikation dar. Daher geben die aktuellen Leitlinien klare Empfehlung bezüglich der Indikation zur Radiofrequenzablation ab.

Bei Patienten mit klinischer Präsentation einer sogenannten *On-Off*-Tachykardie sowie Induzierbarkeit der AVNRT während der EPU stellt die Ablation der langsamen Leitungsbahn, unabhängig davon, ob eine elektrokardiographischer Nachweis der AVNRT vorliegt oder nicht vorliegt, die *First-Line*-Therapie dar (35, 50). Weiterhin kann gemäß der aktuellen Leitlinien bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie, bei denen eine AVNRT während der EPU nicht induziert werden kann, jedoch der Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens erbracht wird und ein elektrokardiographischer Nachweis der AVNRT vorliegend ist, eine empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn in Betracht gezogen werden (35, 50).

Für die Patientengruppe mit klinischer *On-Off*-Tachykardie mit elektrophysiologischem Nachweis einer dualen Leitungsbahn des AV-Knoten ohne elektrokardiographischem Dokumentation der AVNRT geht aus den aktuellen Leitlinien jedoch keine klare Empfehlung zur Durchführung einer Radiofrequenzablation hervor (35, 50).

Dabei stellt diese Patientengruppe im klinischen Alltag keine Rarität dar. Denn nicht selten bleibt die elektrokardiographische Dokumentation der AVNRT aufgrund ihrer paroxysmalen Eigenschaft trotz aller Mühen und modernsten *Monitoring-Devices* erfolglos.

Ziel dieser Arbeit ist es daher bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne elektrokardiographische Dokumentation der Tachykardie mit jedoch elektrophysiologischem Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens das Langzeitresultat nach „rein“ empirischer Ablation der langsamen Leitungsbahn zu evaluieren.

2.0 Ethikvotum

Diese Arbeit wurde genehmigt von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (Ethikvotum: 5223R).

2. Clinical impact of "pure"empirical catheter ablation of slow-pathway in patients with non-ECG documented clinical on-off-tachycardia, Gerguri S., Jathanna N., Lin T., Müller P., Clasen L., Schmidt J., Kurt M., Shin D., Blockhaus C., Kelm M., Fürnkranz A., Makimoto H., Eur J Med Res, 23(1):16, (2018)

Shqipe Gerguri^{1,2}, Nikesh Jathanna^{1,2}, Tina Lin³, Patrick Müller^{1,2}, Lukas Clasen^{1,2}, Jan Schmidt^{1,2}, Muhammed Kurt^{1,2}, Dong-In Shin¹, Christian Blockhaus¹, Malte Kelm^{1,2}, Alexander Fürnkranz^{1,2} and Hisaki Makimoto^{1,2*}

Abstract

Background: Catheter ablation of slow-pathway (CaSP) has been reported to be effective in patients with dual atrioventricular nodal conduction properties (dcp-AVN) and clinical ECG documentation but without the induction of tachycardia during electrophysiological studies (EPS). However, it is unknown whether CaSP is beneficial in the absence of pre-procedural ECG documentation and without the induction of tachycardia during EPS. The aim of this study was to evaluate long-term results after a "pure" empirical CaSP (peCaSP).

Methods: 334 consecutive patients who underwent CaSP (91 male, 47.5 ± 17.6 years) were included in this study. Sixty-three patients (19 %) who had no pre-procedural ECG documentation, and demonstrated dcp-AVN with a maximum of one echo-beat were assigned to the peCaSP group. The remaining 271 patients (81 %) were assigned to the standard CaSP group (stCaSP). Clinical outcomes of the two groups were compared, based on ECG documented recurrence or absence of tachycardia and patients' recorded symptoms.

Results: CaSP was performed in all patients without any major complications including atrioventricular block. During follow-up (909 ± 435 days), 258 patients (77 %) reported complete cessation of clinical symptoms. There was no statistically significant difference in the incidence of AVNRT recurrence between the peCaSP and stCaSP groups (1/63 [1.6 %] vs 3/27 [1.1 %], $P = 0.75$). Complete cessation of clinical symptoms was noted significantly less frequently in patients after peCaSP (39/63 [62 %] vs 219/271

[81 %], $p = 0.0013$). The incidence of non-AVNRT atrial tachyarrhythmias (AT) was significantly higher in patients after peCaSP (5/63 [7.9 %] vs 1/271 [0.4 %], $p = 0.0011$).

Conclusion: A higher incidence of other AT and subjective symptom persistence are demonstrated after peCaSP, while peCaSP improves clinical symptoms in 60 % of patients with non-documented on-off tachycardia.

Keywords: AVNRT, Supraventricular tachycardia, Slow-pathway ablation, Empiric ablation, ECG documentation

Background

Electrophysiological study (EPS) and ablation with elimination or modulation of the slow-pathway (SP) is an established treatment for patients with atrioventricular-nodal re-entrant tachycardia (AVNRT). A high success rate with a low recurrence and complication rate has been reported [1]. The most important but rare complication is iatrogenic third degree atrioventricular (AV) block necessitating permanent pacemaker therapy [2]. Therefore, the decision for catheter ablation of slow-pathway (CaSP) without prior ECG documentation of tachycardia should be made carefully.

In patients with clinical on-off tachycardia, in whom AVNRT can be induced during EPS, elimination or modulation of the SP is the first line therapy independent of pre-procedural electrocardiogram (ECG) documentation of the tachycardia [3, 4]. Furthermore, according to the current guidelines, empirical slow-pathway ablation can be considered in patients with clinical on-off tachycardia, in whom AVNRT cannot be induced during EPS, as long as there is proof of dual AV-nodal conduction properties and a maximum of one single echo-beat during EPS as well as pre-procedural ECG documentation of the tachycardia [3-6]. Several studies reported this empiric approach to be safe and feasible [7, 8].

However, clinical ECG documentation of paroxysmal on-off tachycardia is, despite all efforts, not infrequently unsuccessful. In these circumstances, the patients clinically suspected to have AVNRT are still referred to qualified centres for EPS without pre-procedural ECG documentation of the tachycardia. Based on current scientific evidence, it remains still unclear, if an empiric CaSP should be performed in patients without pre-

procedural ECG documented tachycardia who have a dual AV-nodal conduction property and a maximum of one echo-beat.

Guidelines from 1995 recommended catheter ablation of SP in patients with clinically suspected AVNRT where there is evidence of dual AV-nodal conduction properties and a maximum of one echo-beat during EPS [5]. However, the current guidelines do not make a clear recommendation of CaSP for patients without pre-procedural ECG documentation of the tachycardia [3, 4]. Before a catheter ablation of SP in these patients, the benefit of possible elimination of covert AVNRT should be weighed against the risk of unnecessary AV-block despite of actual absence of AVNRT.

The aim of this study was to evaluate long-term results after CaSP in patients with non-ECG documented clinical on-off tachycardia in the presence of dual AV-nodal conduction properties and up to a single echo-beat.

Methods

We retrospectively included patients who underwent catheter ablation of slow-pathway (CaSP) for clinical on-off tachycardia from the University Hospital Düsseldorf EPS registry from 2012 to 2015. In detail, the eligibility criteria are as follows; (1) patients with prior ECG documentation during tachycardia who had typical on-off tachycardia, or (2) patients with typical on-off palpitations with at least one successful termination using vagal manoeuvres (deep breathing/drinking cold water) but without prior ECG documentation who underwent at least two attempts at 24h Holter monitoring.

Electrophysiological study

All patients provided written informed consent prior to the EPS. All procedures were performed by two experienced operators with experience in more than 500 AVNRT ablations. The patients underwent mild sedation with midazolam (3-5 mg) and continuous propofol (5-10 mg/h). After placing three sheaths (6F, 8F, 8F) in the right or left femoral vein, three catheters (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA) were placed in the right ventricular apex (RV), at the His position and in the coronary sinus. Atrial and ventricular stimulation was performed with an external cardiac stimulator (UHS3000, Biotronik, Berlin, Germany). The intracardiac electrograms and electrocardiographic leads were displayed on a multichannel recording system (CardioLab, GE, USA) and

recorded at a speed of 100 mm/s. Programmed stimulations from the RV and CS were conducted to induce AVNRT using one extrastimulus (S2), double extrastimuli (S3) and three extrastimuli (S4) with two different basic cycle lengths (CL) and atrial burst stimulation up to a minimum CL of 200 ms. If tachycardia was not inducible and no contraindications existed, metaproterenol (orciprenaline) was intravenously administered (0.25 mg bolus) repeatedly until the heart rate increased by at least 20 %, and programmed stimulations up to S4 with two different basic CL and atrial burst stimulation up to a minimum CL of 200 ms were conducted.

A jump phenomenon indicating dual AV-nodal physiology was defined as a prolongation of the AH-interval by more than 50 ms after a 10 ms decrease of the coupling interval during programmed extrastimulation. For mapping and CaSP we used a non-irrigated 4 mm catheter (AluCath Blu/Black, Biotronik, Berlin, Germany). The optimal ablation site was identified by electrophysiological signals and anatomically via fluoroscopy as previously described [9]. Radiofrequency energy was delivered when a maximal atrioventricular amplitude ratio of 0.5 was confirmed. Radiofrequency energy was titrated from 20 W up to 35 W and applied for 60 s if a steady junctional rhythm was confirmed during application. After a minimum of 20 min observation period, the same induction procedures were repeated to assess the endpoint of CaSP. The endpoint of CaSP was defined as the elimination of the slow-pathway (SP elimination) or a significant change of the SP conduction property with a jump phenomenon and up to a maximum of one echo-beat (SP modification). The elimination of echo-beat or the shortening of fast-pathway effective refractory period (ERP) greater than 20 ms was defined as SP modification. This ERP threshold (> 20 ms) was arbitrary defined based on the previous report of Lindsay et al. [9].

The patients were divided into two groups depending on the results of EPS. Patients with a dual AV-nodal conduction property and a maximum of one echo-beat but without pre-procedural ECG documentation of tachycardia, were assigned to the “pure empirical CaSP group” (Group-peCaSP). Patients with electrophysiologically inducible AVNRT as well as proof of two or more echo-beats with and without pre-procedural ECG documentation of tachycardia and patients with dual AV-nodal property and a maximum of one echo-beat with pre-procedural ECG documentation of tachycardia were assigned to the standard CaSP group (Group-stCaSP).

Follow-up

Follow-up was conducted in our outpatient clinics, and by telephone communication with the patient as well as cooperation with the referring general practitioner involving with at least one 24h Holter monitoring per year. Clinical outcome was assessed by absence/recurrence of clinical symptoms and/or ECG documentation.

New ECG documentation in patients with recurrence, persistence and/or occurrence of new symptoms was reviewed by two electrophysiologists. If they did not reach an agreement, an additional electrophysiologist reviewed the ECG and attempted to reach a consensus among the three.

Study endpoints

The primary endpoint of the study was the documentation of other atrial tachyarrhythmias than AVNRT during follow-up. Secondary endpoints were complete elimination of clinical symptoms, recurrence of AVNRT, incidence of ablation induced AV block.

Data analysis

Continuous data were shown as mean $\pm$ standard deviation (SD). Numerical data were shown in frequencies and proportions. Differences between groups were analysed by Chi-square test, Fisher's exact test or student's t-Test. Two-sided *P* value of < 0.05 was considered statistically significant. All authors have read and agreed to the manuscript as written.

Results

Patient population and EPS

Our original patient population in the registry consisted of 341 patients who underwent CaSP due to paroxysms of palpitations and/or clinical ECG documentation. Eight patients were excluded (lost during follow-up) and consequently 334 patients (91 male, 47.5 ± 17.6 years) were included (Fig. 1).

Patient characteristics and the results of the EPS are shown in Table 1. Based on the results of EPS and prior ECG documentation, 63 patients were assigned to the Group-peCaSP. The remaining 271 patients were assigned to the Group-stCaSP. In 224 patients

sustained AVNRT could be induced or the patients showed at least dual AVN properties with two or more AV-nodal echo-beats.

During EPS, AVNRT was induced without metaproterenol infusion in 146 patients (44 %). In 191 patients (57 %) dual AV-nodal conduction properties and two or more echo-beats were noted without metaproterenol infusion. In total, 145 patients (43 %) received metaproterenol during EPS. Details of metaproterenol administration are also shown in Table 1. Two or more echo-beats were seen only after metaproterenol injection in 33 patients (23 %).

Catheter ablation

As the procedure endpoints (Fig. 1), SP elimination was noted in 112 cases (34 %), and SP modification in the remaining 222 patients (66 %). In these 222 patients with SP modulation, only AH-jump (99 patients, [45 %]) and AH-jump with one echo-beat (123 patients, [55 %]) were noted at the end of the procedure.

In Group-peCaSP (63 patients) at baseline EPS, AH-jump with one echo-beat was demonstrated in 55 patients and AH-jump without echo-beat was noted in eight patients during baseline EPS. After CaSP, nine patients out of these 63 showed AH-jump with one echo-beat. The endpoints of CaSP in this group were the elimination of echo-beat (46 patients), and the shortening of fast-pathway ERP (17 patients). Junctional rhythm was documented during radiofrequency application in all 63 patients.

All CaSP procedures were conducted without any major complications such as permanent AV block requiring pacemaker implantation, cardiac tamponade or arteriovenous fistula for which invasive interventions were necessary. Transient first-degree AV block was observed in two patients acutely after radiofrequency application (0.6 %). At the end of the procedure, PQ intervals fully recovered to baseline values in all patients. A small arteriovenous fistula (shunt < 50 ml / min) and small groin hematoma, which were successfully treated by manual compression, were each noted in one patient. Hemodynamically irrelevant pericardial effusion under 3 mm was noted in two patients. These cases were clinically observed without any additional interventions.

Follow-up

During the mean follow-up of 909 ± 435 days, other atrial tachyarrhythmias were documented in six patients (1.8 %). The documented tachyarrhythmias were atrial flutter in one case, focal atrial tachycardia in two cases and inappropriate sinus tachycardia in three cases. In these six patients, clinical symptoms were similar to the symptoms described prior to EPS and the tachycardia was eventually documented with repeated Holter ECG monitoring.

Figure 1. Schematic diagram of patient population and endpoints of catheter ablation

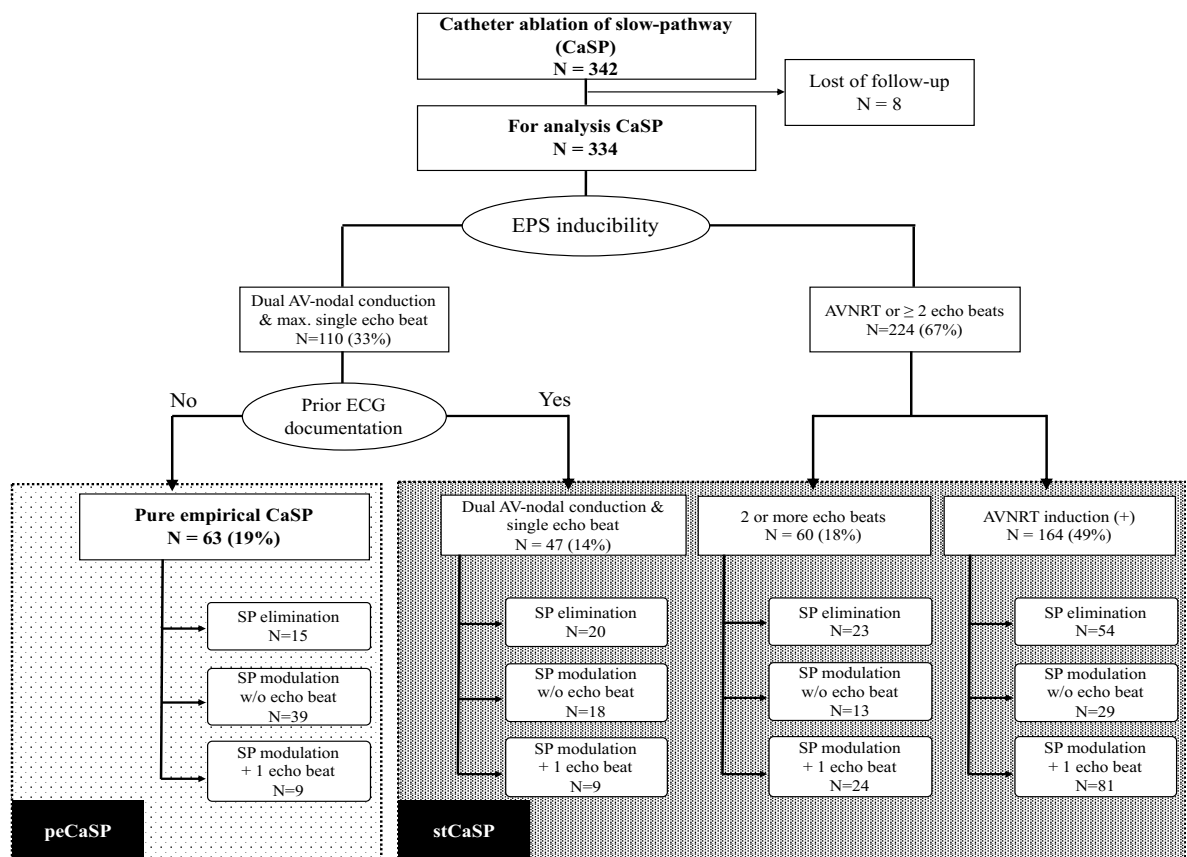


Fig. 1 Schematic diagram of patient population and endpoints of catheter ablation. Out of 342 consecutive patients who underwent catheter ablation of slow-pathway (CaSP), 334 patients were routinely followed up after SPA. Pure empirical CaSP (see text) was performed in 63 patients without pre-procedural ECG documentation. AVNRT was induced in 164 patients and two or more echo-beats were noted in 60 patients.

Table 1 Patient characteristics and results of electrophysiological study

	Total (N = 334)	peCaSP (N = 63)	stCaSP (N = 271)	P value (peCaSP vs stCaSP)
Male	91 (27%)	15 (24%)	76 (28%)	0.50
Age (years)	47.5 ± 17.6	41.4 ± 15.7	49.0 ± 17.8	0.0020
Basic EPS				
Dual AV-nodal conduction	314 (94%)	57 (90%)	257 (95%)	0.19
At least 1 echo-beat	288 (86%)	43 (68%)	245 (90%)	< 0.0001
2 or more echo-beats	191 (57%)	0 (0%)	191 (70%)	< 0.0001
AVNRT induction	146 (44%)	0 (0%)	146 (54%)	< 0.0001
Cycle length of AVNRT (ms)	386 ± 63	n.a.	386 ± 63	n.a.
Metaproterenol administration	145 (43%)	58 (92%)	87 (32%)	< 0.0001
Dual AV-nodal conduction	144/145 (99%)	57/58 (98%)	87/87 (100%)	0.40
Only after metaproterenol adm.	18/145 (12%)	5/58 (9%)	13/87 (15%)	0.26
At least 1 echo-beat	135/145 (93%)	50/58 (86%)	85/87 (98%)	0.015
Only after metaproterenol adm.	36/145 (25%)	12/58 (21%)	24/87 (28%)	0.35
2 or more echo-beats	44/145 (30%)	0/58 (0%)	44/87 (51%)	< 0.0001
Only after metaproterenol adm.	33/145 (23%)	0/58 (0%)	33/87 (38%)	< 0.0001
AVNRT induction	18/145 (12%)	0/58 (0%)	18/87 (21%)	0.0002
Cycle length of AVNRT (ms)	379 ± 74	n.a.	379 ± 74	n.a.

The patients with atrial flutter and focal atrial tachycardia underwent a second EPS with successful catheter ablation.

As for the clinical symptoms, 258 patients (77 %) had no recurrence during the follow-up period. Patients with a pre-procedural ECG documentation of the tachycardia tended to be more likely to be symptom-free compared to patients without pre-procedural ECG documentation of the tachycardia (81 % vs 73 %, $P = 0.057$). There was no significant difference in the elimination of symptoms between patients with SP elimination and SP modulation (90/112 [80 %] vs 168/222 [76 %], $p = 0.34$).

Four patients (1.2 %) developed recurrence of on-off tachycardia documented by ECG. They underwent a 2nd EPS and demonstrated AVNRT-induction (one patient) and inducibility of two or more echo-beats (two patients) during Re-do EPS. A maximum of one echo-beat with dual pathway conduction properties was noted in one patient. These patients showed the same inducibility in the 2nd EPS as was observed in the 1st EPS. They were free of symptoms after the second CaSP. There was no significant difference in the recurrence rate of AVNRT between patients with SP elimination and SP modulation (0/112 [0 %] vs 4/222 [1.8 %], $p = 0.31$).

Pure empirical SP ablation

A significantly higher incidence of other atrial tachyarrhythmias documentation during follow-up was noted in the Group-peCaSP patients (Fig. 2a; 5/63 [7.9 %] vs 1/27 [0.4 %], $p = 0.0011$).

The patients with peCaSP showed a significantly lower percentage of clinical symptom elimination as compared to those with stCaSP (Fig. 2b; 39/63 [62 %] vs 219/271 [81 %], $p = 0.0013$). There was no significant difference in the rate of AVNRT recurrence in the two groups (Fig. 2c; 1/63 [1.6 %] vs 3/271 [1.1 %], $p = 0.75$).

Significantly more patients who underwent pure empirical CaSP complained of no symptomatic improvement compared to those with standard CaSP (Fig. 2d; 10/63 [15.9 %] vs 4/271 [1.5 %], $p < 0.0001$).

All 6 patients with minor complications (two with transient first-degree AV block, one with arteriovenous fistula, one with groin hematoma, two with pericardial effusion) belonged to the Group-stCaSP, but the incidence of complication showed no significant difference between Group-peCaSP and Group-stCaSP (0/63 [0 %] vs 6/271 [2.2 %], $p = 0.60$).

Figure 2

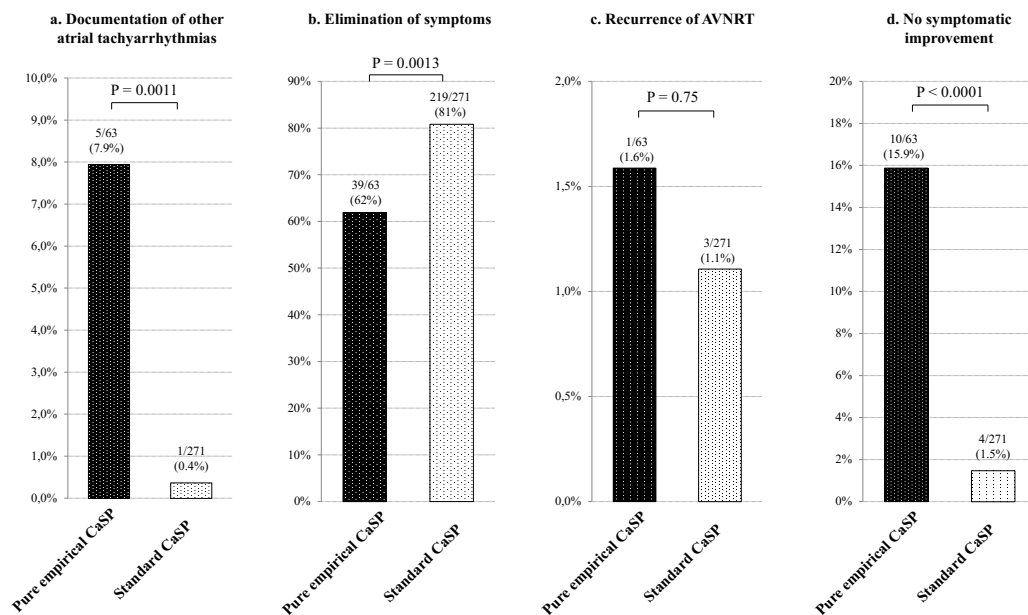


Fig. 2 Pure Empirical Slow-Pathway Ablation and Follow-up Results. **a** Patients who underwent pure empirical catheter ablation of slow-pathway (CaSP) showed significantly higher incidence of other atrial tachycardia documentation during follow-up. **b** Patients who underwent pure empirical CaSP showed significantly lower complete symptom elimination during follow-up as compared to patients with standard CaSP. **c** Between patients with pure empirical CaSP and standard CaSP there was no significant difference in the recurrence of AVNRT. **d** There was significantly higher incidence of no symptomatic improvement in patients after pure empirical CaSP as compared to those after standard CaSP. P values were calculated with Fisher exact test (**a**, **c**, **d**) and with Chi-square test (**b**).

Discussion

The main findings of the present study are (1) catheter ablation of SP in on-off tachycardia patients who showed dual AV-nodal conduction property with up to one echo-beat and without pre-procedural ECG documentation (“pure empirical” CaSP), was associated with higher incidence of subsequent documentation of other atrial tachyarrhythmias, (2) pure empirical CaSP was also associated with higher persistence of clinical symptoms. On the other hand, over 60 % of the patients after pure empirical CaSP can live without any symptom recurrence. To the best of our knowledge, this is a first detailed cohort study assessing the validity of “pure empirical” catheter ablation of slow-pathway approach.

The slow-pathway ablation is associated with low risk and high success rates. Therefore, CaSP has been recognized as a class I therapy in patients with diagnosed AVNRT [10]. However, in some cases with on-off tachycardia, it is difficult to induce the tachycardia or to prove the presence of AVNRT during EPS. In fact, sustained AVNRT was only induced in 164 patients (49 %) in our study, including induction under metaproterenol infusion.

The current guideline supports empirical CaSP when AVNRT is not inducible but with tachycardia ECG documentation [6].

On the other hand, several authors described the empiric catheter ablation of SP without prior ECG documentation to be safe and feasible [7, 8]. A current analysis of 32 out of 3003 patients by Wegner et al. showed that slow-pathway modulation in patients with only two echo-beats was safe and effective [11]. Lin et al. reported effectiveness of slow-pathway modulation even in the presence of one or two echo-beats without inducibility of AVNRT but documented tachycardia [12]. Bogun et al. showed effectiveness of ablation in patients with documented tachycardia without inducibility but proof of dual AV nodal pathway or echo-beats [13]. These data, however, were obtained under the specified condition of ECG documented tachycardias.

It still remains unclear if CaSP should be performed in patients with supraventricular tachycardia without pre-procedural ECG documentation and with dual AV-nodal conduction property with single echo-beats. In our study, pure empirical CaSP provided complete subjective symptom suppression in over 60 % of patients with on-off

tachycardia without pre-procedural ECG documentation, despite all efforts to detect tachycardia with Holter monitoring. The patients in the peCaSP group had severe symptoms which significantly affected subjective quality of life and, therefore, were referred to our institute despite no previous ECG documentation. In this patient population with a strong preference for more effective treatment, only completing the EPS without ablation and continuing further ECG monitoring to document the tachycardia may be less than optimal. The present study provides a possible clue to improve their symptoms although our study is underpowered for safety assessment.

Meanwhile our data demonstrated a significantly higher incidence of other atrial tachyarrhythmias after the pure empirical CaSP as well as a higher persistence of clinical symptoms. Considering the possible risk of AV block after CaSP, pure empirical CaSP may be also suboptimal to fully live up to patient' needs.

Clinical implications

With technological development, many portable ECG monitoring devices have emerged. Therefore, the effort to document an ECG during tachycardia should be taken as far as possible, to prevent unnecessary SPA and consequently unnecessary complications such as AV block. The discrepancy between the incidence of recurrent symptoms (78/334 patients, 23 %) and the documented AVNRT recurrence (4/334 patients, 1.2 %) in the present study underscores the importance of these devices, which will be able to clarify the pathology.

In all these circumstances, the patients with highly symptomatic tachycardias which cannot be documented even by current portable monitoring devices may be indicated for pure empirical CaSP. After pure empirical CaSP, careful monitoring should be conducted due to possible documentation of other atrial tachyarrhythmias.

Limitations

There are some limitations in the present study. First, this is a single centre cohort study. Second, patients with other atrial tachyarrhythmia which was demonstrated during follow-up might have also had AVNRT at the time of CaSP. Due to the non-inducibility of AVNRT during EPS, this possibility could not be excluded. Third, metaproterenol, instead of isoproterenol was administered in the case of non-inducibility because of our

institutional standard and no official approval for isoproterenol in Germany. Another group from Germany also utilized metaproterenol at the same dose for AVNRT induction [7]. Additionally, also due to our institutional standard, intravenous sedation was adopted in our study, which may affect the inducibility of tachycardia. However, our strategy can be validated based on the recurrence rate of AVNRT in the standard SPA patients with ECG documentation (under 2 %) and the complication rate as low as that of the reference data [14]. Feldman et al. also reported previously that there were no differences in procedural outcomes under general anesthesia [15]. We could not exclude the placebo effect after pure empirical CaSP. In the present study, we had no major complications including permanent AV-block. However, our study is underpowered for the safety assessment due to the patient number. Finally, regarding the shortening of effective refractory period as an endpoint of CaSP, the autonomic tone variation cannot be excluded.

Conclusions

Higher incidence of other AT and higher persistence of subjective symptoms are demonstrated after pure empirical slow-pathway ablation. However, pure empirical slow-pathway ablation improves clinical symptoms in 60 % of patients with non-documented on-off tachycardia. Careful monitoring after pure empirical slow-pathway ablation should be conducted due to possible documentation of other atrial arrhythmias.

Author details

¹ Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Medical Faculty, University Duesseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany. ² Medical Faculty, Cardiovascular Research Institute Duesseldorf (CARID), University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany. ³ Heart Care Victoria, Victoria, Australia.

Acknowledgements

None.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

All patients gave written informed consent prior to the EPS.

Ethics approval and consent to participation

The study was approved by the local Institutional Review Board (Medical Faculty, University Duesseldorf: Study Number 5223R).

Funding

None.

References

1. Katritsis DG, Camm AJ. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122:831-40.
2. Yaminisharif A, Davoodi G, Kasemisaeid A, Farahani AV, Ghazanchai F, Moghaddam M. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: success rates and complications during 14 years of experience. *J Tehran Heart Center*. 2010;5:87-91.
3. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW Jr, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-909.
4. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NA 3rd, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:e27-115.
5. Heinroth KM, Kattenbeck K, Stabenow I, Trappe HJ, Weismuller P. Multiple AV nodal pathways in patients with AV nodal reentrant tachycardia-more common than expected? *Europace*. 2002;4:375-82.
6. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, Jackman WM, Myerburg RJ, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Garson A Jr, Gibbons RJ. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:555- 73.

7. Pott C, Wegner FK, Bogeholz N, Frommeyer G, Dechering DG, Zellerhoff S, Kochhäuser S, Milberg P, Köbe J, Wasmer K, Breithardt G, Mönnig G, Eckardt L. Outcome predictors of empirical slow pathway modulation: clinical and procedural characteristics and long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:946-54.
8. Shurrab M, Szili-Torok T, Akca F, Tiong I, Kagal D, Newman D, Lashevsky I, Onalan O, Crystal E. Empiric slow pathway ablation in non-inducible supraventricular tachycardia. *Int J Cardiol.* 2015;179:417-20.
9. Lindsay BD, Chung MK, Gamache MC, Luke RA, Schechtman KB, Osborn JL, Cain ME. Therapeutic end points for the treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia by catheter-guided radiofrequency current. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:733- 40.
10. Nakagawa H, Jackman WM. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 2007;116:2465-78.
11. Wegner FK, Silvano M, Bogeholz N, Leitz PR, Frommeyer G, Dechering DG, Zellerhoff S, Kochhäuser S, Lange PS, Köbe J, Wasmer K, Mönnig G, Eckardt L, Pott C. Slow pathway modification in patients presenting with only two consecutive AV nodal echo beats. *J Cardiol.* 2017;69:471-5.
12. Lin JL, Stephen Huang SK, Lai LP, Ko WC, Tseng YZ, Lien WP. Clinical and electrophysiologic characteristics and long-term efficacy of slowpathway catheter ablation in patients with spontaneous supraventricular tachycardia and dual atrioventricular node pathways without inducible tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:855-60.
13. Bogun F, Knight B, Weiss R, Bahu M, Goyal R, Harvey M, Daoud E, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Slow pathway ablation in patients with documented but noninducible paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1000-4.
14. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104:671-7.
15. Feldman A, Voskoboinik A, Kumar S, Spence S, Morton JB, Kistler PM, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Predictors of acute and longterm success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:927-33.

3. Diskussion

3.1 Die wesentlichen Ergebnisse

Die Arbeit (63) weist zwei zentrale Ergebnisse auf. Zum einen konnte gezeigt werden, dass es bei Patientin mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne präprozeduralen elektrokardiographischen Nachweis einer AVNRT nach erfolgter „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (peCaSP-Gruppe) im Vergleich zu Patienten mit präprozeduralem elektrokardiographischen Nachweis der AVNRT nach erfolgter standardmäßiger Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (stCaSP-Gruppe) häufiger zu einem Auftreten von anderen atriale Tachykardien während des *Follow-up* kommt. Hierbei konnte in der peCaSP-Gruppe in insgesamt sechs Patienten (1,8 %) eine neue atriale Tachykardie dokumentiert werden. Bei den dokumentierten atrialen Tachykardien handelte es sich um: Vorhofflattern bei einem Patienten, atriale Tachykardie bei zwei Patienten sowie eine inadäquate Sinustachykardie bei drei weiteren Patienten.

Zum anderen konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten aus der peCaSP-Gruppe im Vergleich zu den Patienten aus der stCaSP-Gruppe seltener nach erfolgter Radiofrequenzablation eine Beschwerdefreiheit erzielt werden konnte. Wenngleich die „rein“ empirische Radiofrequenzablation bei den Patienten aus der peCaSP-Gruppe in Vergleich zur üblichen Radiofrequenzablation bei den Patienten aus der stCaSP-Gruppe mit einer höheren Persistenz der Symptomatik assoziiert ist, konnte dennoch gezeigt werden, dass es in 60 % der Patienten aus der peCaSP-Gruppe zu keiner erneuten Entwicklung von Beschwerden nach erfolgter „rein“ empirischen Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn kommt.

3.2 Aktuelle Studienlage und Leitlinien zur AVNRT-Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation konnte sich während der letzten zwei Dekaden als erfolgreiche Methode und therapeutisches Mittel der Wahl zur Behandlung von SVT behaupten. Seit der frühen neunziger Jahren gilt auch die Radiofrequenzablation bei Patienten mit AVNRT als *First-Line* Therapie. In einer Vielzahl von Studien konnte eine hohe Erfolgsrate mit einer niedrigen Komplikationsrate gezeigt werden (44, 47 - 49, 51 - 54).

In den publizierten Studien der letzten zehn Jahre bezüglich der Radiofrequenzablation bei Patienten mit AVNRT zeigen sich eine gleichbleibende hohe Erfolgsrate (>90 %) sowie eine gleichbleibende niedrige Komplikationsrate (<5 %).

Die im Jahre 2000 publizierte NASPE Studie (48) schloss 1197 Patienten ein, welchen bei diagnostizierter AVNRT mittels Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn therapiert wurden. Hierbei konnte eine Erfolgsrate von 91,1 % gezeigt werden. Die einzige signifikante Komplikation war ein AV-Block ersten und zweiten Grades, welche in einem Prozent der Patienten postprozedural dokumentiert werden konnte (48). Diese Ergebnisse konnten durch andere Studien belegt werden (47, 54).

Im Vergleich zu den anderen Arbeiten der letzten Dekade zeigt die kürzlich von Chrispin et al. (44) publizierte Analyse von 887 Patienten nach AVNRT-Radiofrequenzablation, eine steigende Tendenz hinsichtlich der Erfolgsrate (95,5 %) und eine fallende Tendenz hinsichtlich der Komplikationsrate (0,4 %). Diese Ergebnisse zeigen, dass sowohl der steigende intraprozedurale Gebrauch von Anästhetika als auch die Anwendung von modernen *Mapping*-Systemen und Ablationsgeräten das klinische *Outcome* nach Radiofrequenzablation nicht negativ beeinflussen (44). Vielmehr gehen die medizinischen und technischen Fortschritte mit einer leicht steigenden Erfolgsrate und fallenden Komplikationsrate einher (44).

Der Therapie mittels Radiofrequenzablation bei Patienten mit diagnostizierter AVNRT wird daher basierend auf der heutigen Studienlage in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit AVNRT eine Klasse-I-Empfehlung ausgesprochen (35, 50).

Hierbei hat die Patientengruppe mit Induzierbarkeit der AVNRT während der EPU, unabhängig davon ob eine präprozedural EKG Dokumentation vorhanden ist, laut der aktuellen Leitlinien eine klare Indikation zur Therapie mittels Radiofrequenzablation (35).

Jedoch stellt es keine Seltenheit dar, dass bei Patienten mit paroxysmalen SVT und klinischem Verdacht auf eine AVNRT die AVNRT während der EPU nicht induziert werden kann. Hinsichtlich dieser Patientengruppe sprechen die aktuellen Leitlinien ebenfalls eine Empfehlung aus. Bei Patienten mit elektrokardiographisch dokumentierter

SVT, jedoch fehlender Induzierbarkeit der AVNRT während der EPU, bei denen eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens mit einem *echo-beat* nachgewiesen werden kann, sollte eine empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in Betracht gezogen werden (35).

In Bezug auf Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AVNRT, bei denen weder präprozedural die Tachykardie dokumentiert noch die Tachykardie während der EPU ausgelöst werden kann, jedoch elektrophysiologisch eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens sowie ein *echo-beat* nachgewiesen werden können, sprechen die aktuelle Leitlinien keine klaren Empfehlungen bezüglich der Therapie mittels Radiofrequenzablation aus.

Im klinischen Alltag stellt diese Patientengruppe jedoch keine Rarität dar. Da sich bei diesen Patienten die elektrokardiographische Dokumentation der Tachykardie nicht selten aufgrund ihrer paroxysmalen Eigenschaft als schwierig bis unmöglich darstellt.

Ebenso konnte in dieser Arbeit (63) trotz mehrmaligen Dokumentationsversuchen in 19 % aller Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie die SVT vor geplanter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn nicht elektrokardiographisch dokumentiert werden.

3.2.1 Induzierbarkeit der AVNRT

Wie oben beschrieben gilt die Radiofrequenzablation bei Patienten unabhängig davon ob die AVNRT elektrokardiographisch dokumentierter ist mit Induzierbarkeit der Rhythmusstörung während der elektrophysiologischen Untersuchung als *First-Line* Therapie. In der Regel lässt sich die AVNRT während der EPU durch atriale/ventrikuläre programmierte Stimulation oder *Pacing* induzieren (56). In einigen Fällen ist die Induktion der Tachykardie lediglich durch elektrophysiologische Stimulation oder *Pacing* jedoch nicht möglich.

Daher wird seit über mehr als 40 Jahren der Effekt der zusätzlichen Gabe von Pharmazeutika in Verbindung mit der elektrophysiologischen Stimulation in der Induktion der AVNRT untersucht. Die hierbei am meisten untersuchten und bedeutendsten Pharmazeutika sind das Atropin (Anticholinergikum) und Isoprenalin (Adrenergikum). Beide Medikamente bewirken eine Steigerung der Herzfrequenz, das

Atropin durch die Blockierung der muskarinischen Rezeptoren und somit Hemmung des Parasympathikus mit Steigerung der Sympathikus-Aktivität, das Isoprenalin durch die Stimulation der Adrenozeptoren.

Mit den 1975 von Akhtar et al. (57) und 1979 von Wu et al. (58) publizierten Arbeiten konnte das erste Mal die Nützlichkeit der zusätzlichen Gabe von Atropin während der elektrophysiologischen Stimulation zur Induktion der AVNRT demonstriert werden. Basierend auf der Arbeit von Hariman et al. (59), in welcher die Induktion der AVNRT durch die zusätzliche Gabe von Isoprenalin während der elektrophysiologischen Stimulation gelang (59), konnten weitere Studien ebenfalls die Nützlichkeit von Isoprenalin in der Induktion der AVNRT belegen (60, 55). Der hierfür ursächliche Mechanismus scheint das Resultat aus Verkürzung der retrograden Refraktärzeit der schnellen Leitungsbahn mit Verlängerung der anterograden Erregungsüberleitung und Refraktärzeit der langsamen Leitungsbahn zu sein (60).

Zusammenfassend lässt sich basierend auf der aktuellen Studienlage sagen, dass bei fehlender Induktion der AVNRT durch programmierte Stimulation die zusätzliche Gabe von Isoprenalin oder Atropin die Induktion der Tachykardie begünstigen kann.

Daher wird gegenwärtig bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AVNRT oder bereits elektrokardiographischem Nachweis einer AVNRT, welche Kandidaten für eine Therapie mittels Radiofrequenzablation sind, bei denen trotz Durchführung des gesamten Stimulationsprotokolls eine Induktion der AVNRT nicht erzielt werden kann, zusätzliche die Gabe von Adrenergika oder Anticholinergika empfohlen.

Andere Manöver wie die Hyperventilation, 45° *head-up tilt* Position (61) sowie die Applikation von Niedrig-Watt/Temperatur Radiofrequenzstrom (62) während der programmierten Stimulation zur Induktion einer AVNRT finden bis dato keine routinemäßige Anwendung in der EPU.

Die verantwortlichen Mechanismen für die nicht Induzierbarkeit der AVNRT während der programmierten Stimulation sowie unter ergänzender Gabe von Pharmazeutika sind unklar. Mögliche ursächliche Mechanismen könnten das nicht Erreichen einer AH-Intervall Verlängerung sowie die Blockierung der schnellen oder langsamen Leitungsbahn sein (56).

In der hier vorliegenden Arbeit (63) konnte lediglich in 164 Patienten (49 %) mit klinischem Verdacht auf eine AVNRT und mit oder ohne präprozeduralem elektrokardiographischen Nachweis der Tachykardie, eingeschlossen der Patienten mit zusätzlicher Metaproterenol-Gabe während der programmierten Stimulation, eine anhaltende AVNRT während der EPU induziert werden. Die zusätzliche Gabe von Metaproterenol während der elektrophysiologischen Untersuchung erfolgt in 43 % aller Patienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in einer nicht unbedeutenden Anzahl von Patienten mit Verdacht auf eine AVNRT trotz Durchführung eines ausführlichen programmierten Stimulationsprotokolls sowie Gabe von Pharmazeutika die Tachykardie während der EPU nicht ausgelöst werden kann.

3.2.2 Erfolgchancen der empirischen AVNRT Radiofrequenzablation

Wie im obigen Abschnitt beschrieben stellt die Induktion der AVNRT während der EPU bei Patienten mit klinischem Verdacht der AVNRT mit oder ohne elektrophysiologischem Nachweis der AVNRT, nicht selten eine Herausforderung dar. Vielmals bleibt die Induktion trotz programmierter Stimulation und Gabe von Pharmazeutika erfolglos (58, 63).

Bei der Patientengruppe mit nicht Induzierbarkeit der AVNRT jedoch mit Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens während der elektrophysiologischen Untersuchung sowie elektrokardiographischem Nachweis der Tachykardie wurde bereits in den Leitlinien von 1995 (64) eine empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn empfohlen. Auch gemäß der aktuellen Leitlinien aus den Jahren 2003 (35) und 2015 (50) sollte in dieser Patientengruppe weiterhin eine empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn in Betracht gezogen werden.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass in bis zu 35 % aller Patienten ohne klinische *On-Off* Tachykardie eine duale Leitungseigenschaft nachweisbar ist (65, 66). Daher bedurfte es einiger Studien, in welchen der klinische Wert der empirischen Ablation bei Patienten mit dokumentierter SVT jedoch ohne Induzierbarkeit in der EPU, gezeigt werden konnte.

Eine diesbezüglich erste Studie von Bogun et al. (67) zeigte, dass eine empirische Ablation bei Patienten mit elektrokardiographischem Nachweis einer SVT, ohne Induktion der Tachykardie, jedoch mit Nachweis einer dualen Leitungsbahn oder eines *echo-beats* während der EPU, von klinischem Nutzen ist. Die zwei Jahre später veröffentlichten Ergebnisse der Arbeit von Lin et al. (68), welche im Gegensatz zu der Arbeit von Bogun et al. (67) eine höhere Patientenzahl und längerer *Follow-up* Zeit aufwies, konnte die Ergebnisse von Bogun et al. (67) bezüglich der Erfolgsrate nach empirischer Modulation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit dokumentierter Tachykardie, aber ohne Induktion während der EPU bestätigen. Weitere darauffolgende Arbeiten bestätigten, dass bei Patienten mit dualer Leitungseigenschaft des AV-Knotens und mit einem *echo-beat* sowie bei Patienten mit zwei oder mehr *echo-beats* und dokumentierter SVT jedoch nicht auslösbar Tachykardie eine Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn eine effektive und sichere kurative Behandlung der Tachykardie darstellt (69, 70).

In der Arbeit von Pott et al. (71) wurden Patienten mit symptomatischer Tachykardie, bei denen eine Induktion während der EPU nicht möglich war, eingeschlossen. Alle Patienten wiesen eine elektrokardiographisch dokumentierte SVT und einen elektrophysiologischen Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens auf. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die empirische Modulation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit dokumentierter Tachykardie und Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens hinsichtlich des klinischen Outcomes mit einer Erfolgsrate von 75 % einhergeht.

Die Arbeit von Wegner et al. (72) schloss Patienten mit symptomatischer Tachykardie mit oder ohne elektrokardiographischen Nachweis der SVT, bei denen diese während der EPU nicht induzierbar war jedoch zwei *echo-beats* nachgewiesen werden konnten ein. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die empirische Modulation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit Nachweis von zwei *echo-beats*, unabhängig davon, ob die Tachykardie präprozedural dokumentiert ist, eine effektive Therapiemöglichkeit darstellt (72). Hierbei profitieren insgesamt 94 % der Patienten von der Prozedur (59 % symptomfrei; 34 % Verbesserung der Symptome), in der Gruppe von Patienten ohne elektrokardiographisch dokumentiert Tachykardie profitierten sogar 100 % der Patienten (72).

Wenngleich Daten zur empirischen Ablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit symptomatischer Tachykardie vorhanden sind, gibt es keine Daten die zeigen, ob Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne präprozeduraler Dokumentation der Tachykardie und elektrophysiologischem Nachweis einer dualen Leitungsbahn des AV-Knotens und einem *echo-beat*, langfristig von einer „rein“ empirischen Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn profitieren.

In dieser Arbeit (63) wurde Patienten mit klinischer *On-Off* Tachykardie ohne präprozedurale Dokumentation der Tachykardie eingeschlossen. In der durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchung ließ sich in all diesen Patienten eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens sowie ein *echo-beat* nachweisen. In dieser Patientengruppe wurde trotz fehlender elektrokardiographischer Dokumentation der Tachykardie und nicht Induzierbarkeit der Tachykardie während der EPU eine „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn durchgeführt (peCaSP-Gruppe). In der peCaSP-Gruppe konnte in 62 % aller Patienten eine komplette Symptomfreiheit, in der stCaSP-Gruppe konnte sogar in 81 % der Patienten eine Symptomfreiheit erzielt werden (63).

Werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen der vorherig beschriebenen Arbeit vergleichend gegenübergestellt, zeigt sich ein deutlicher Unterschied (Bogun et al. (67): 100 % aller Patienten beschwerdefrei, Lin et al. (68): 100 % aller Patienten beschwerdefrei, Pott et al. (71): 75 %, Wegner et al. (72): 100 % aller Patienten beschwerdefrei versus Gerguri et al. (63): 62 % aller Patienten beschwerdefrei). Erklärend für diese Diskrepanz ist ein wesentlicher Unterschied im Studienaufbau zwischen dieser Arbeit und den vorhergegangenen Arbeiten. In den Arbeiten von Bogun et al. (67) als auch Lin et al. (68) wurde bei allen eingeschlossenen Patienten die SVT elektrokardiographisch dokumentiert. Ferner konnte in allen Patienten eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens nachgewiesen werden. In der Arbeit von Lin et al. (68) und Wegner et al. (72) wurden sogar Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis von zwei *echo-beats* eingeschlossen. Pott et al. (71) schloss alle Patienten mit elektrokardiographischem Nachweis der SVT und elektrophysiologischer Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens und eines *echo-beats* ein. Somit führten alle vorherigen Studien lediglich eine empirische Frequenzablation der langsamen Leitungsbahn durch. Keine der Arbeiten führte im Gegensatz zu dieser Arbeit eine „rein“

empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne präprozeduralem EKG-Nachweis der Tachykardie und elektrophysiologischem Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens und eines *echo-beats* durch. Aufgrund dieses wesentlichen Unterschiedes im Studienaufbau lassen sich die Ergebnisse der oben genannten Arbeiten mit diesen Ergebnissen nicht vergleichen und können erklärend für die diskrepanten Ergebnisse hinsichtlich des klinischen *Outcomes* sein.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Entscheidung für oder gegen eine empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn im klinischen Alltag keine seltene Herausforderung für den interventionellen Elektrophysiologen darstellt. Daher besteht ein hoher Bedarf an wissenschaftlichen Arbeiten, um evidenzbasierte Entscheidungen treffen zu können. Bezüglich der empirischen Radiofrequenzablation bei Patienten mit dokumentierter AVNRT besteht eine ausreichende Datenlage, sodass die aktuellen Leitlinien dem interventionellen Elektrophysiologen eine Empfehlung aussprechen können.

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AVNRT, aber ohne Induktion der Tachykardie während der EPU und ohne elektrokardiographischen Nachweis der Tachykardie gibt es neben den Ergebnissen unserer Arbeit keine weiteren Daten. Bei unseren eingeschlossenen Patienten waren alle Bemühungen, die Tachykardie mittels *Holter-Monitoring* zu dokumentieren, fehlgeschlagen. Mit der Folge, dass diese hochsymptomatischen und aufgrund der Tachykardie subjektiv in der Lebensqualität eingeschränkten Patienten trotz fehlender elektrokardiographischer Dokumentation der Tachykardie in unser Zentrum überwiesen wurde. Eine alleinige Durchführung der invasiven elektrophysiologischen Untersuchung ohne gleichzeitige Durchführung einer Radiofrequenzablation hätte für die Patienten zur Folge gehabt, dass das *Holter-Monitoring* zur Detektion der zugrundeliegenden Tachykardie fortgeführt hätte werden müssen. Diese Vorgehensweise stellte bei dieser hochsymptomatischen Patientengruppe mit Behandlungswunsch und unter Berücksichtigung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses keine Option dar, sodass eine „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn erfolgte. Erstmals konnte gezeigt werden, dass es in 60 % dieser Patienten nach erfolgter „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn zu einer Beschwerdefreiheit kam (63). Somit konnten die Ergebnisse

zeigen, dass die „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn für dieses hochspezielle Patientenkollektiv eine Therapiemöglichkeit darstellen kann.

3.3 Assoziation der AVNRT mit anderen Tachykardieformen

Bei der AVNRT handelt es sich in der klinischen Elektrophysiologie wie bereits vorbeschrieben, um die häufigste Form der paroxysmalen SVT (2). Die Koexistenz von verschiedenen Formen der SVT in ein und demselben Patienten stellt ein bereits bekanntes Phänomen dar (73-79).

In einer Reihe von Studien konnte bei Patienten neben dem Bestehen von paroxysmaler SVT, das simultane Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) mit einer Häufigkeit von bis zu 22 % (76, 80) und bei Patienten mit diagnostizierter AVNRT mit einer Häufigkeit von bis zu 18 % (78, 81) beschrieben werden. Neben dem Nachweis einer Koexistenz der Arrhythmieformen, konnte in diversen Studien ebenso der Nachweis erbracht werden, dass die AVNRT als isolierter Trigger für die Induktion von Vorhofflimmern dient (77, 78). Basierend auf diesen Nachweisen wurde die Untersuchung der Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn als Behandlungsmethode für das VHF zum Gegenstand vieler Arbeiten. Erstmals konnte Brugada et al. (78) von der erfolgreichen Behandlung von Vorhofflimmern mittels Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn nach erbrachtem Nachweis der AVNRT als Trigger-Mechanismus berichten. In den darauffolgenden Arbeiten von Delis et al. (82) sowie Sauer et al. (77) wird bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem Vorhofflimmern und AVNRT, welche einer alleinigen Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn unterzogen werden, von einer 70 % bzw. 87 % VHF-Kurativrate berichtet.

Insgesamt lässt sich sagen, dass der gleichzeitige Nachweis von VHF und AVNRT während der elektrophysiologischen Untersuchung eine Seltenheit darstellt (78, 81). Obwohl die Pulmonalvenenisolation seit der Arbeit von Heissaguerre et al. (83) den Grundpfeiler der Therapie von VHF darstellt, kann bei Patienten bei denen sich die AVNRT als Trigger-Mechanismus für das VHF zeigt, die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn zur Behandlung des VHF in Betracht gezogen werden (77, 78, 82).

Weiterhin wird in der Literatur eine Assoziation zwischen der AVNRT und der Induktion von Vorhofflattern beschrieben (75). Dies könnte darauf hindeuten, dass es ein

gemeinsames arrhythmogenes Areal gibt, welches an der zirkulierenden Erregung der beiden Tachykardien beteiligt ist. Im Gegensatz zu Patienten mit Vorhofflimmern und AVNRT stellt die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit Vorhofflattern und AVNRT jedoch keinen sicheren kurativen Therapieansatz bezüglich des Vorhofflatterns dar (75).

Die Induktion einer atrialen Tachykardie während der elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten mit diagnostizierter AVNRT wird in der Literatur mit einem fünfzehnprozentigen Auftreten beschrieben (73). Die induzierte atriale Tachykardie stellt in den meisten Fällen eine nicht anhaltende sowie Pharmazeutika- und stimulationsbedingte Tachykardie dar (73). Ferner entwickeln weniger als 10 % der Patienten, bei denen die Tachykardie während der AVNRT Radiofrequenzablation induzierbar war, im Verlauf der AT zugrundeliegende Symptome (73, 84). Basierend auf diesen Erkenntnissen lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Induktion einer AT während der elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten mit AVNRT möglich ist, jedoch keinen spezifischen und klinisch relevanten Befund darstellt (73). Daher sollte basierend auf der aktuellen Studienlage die Behandlung dieser nur auf die Patienten, welche zum späteren Zeitpunkt eine symptomatische AT entwickeln, begrenzt werden.

Neben der Koexistenz der AVNRT mit anderen SVT gibt es auch einige Arbeiten, die eine fünfzehnprozentige Assoziation der AVNRT mit der idiopathischen ventrikulären Tachykardie (IVT) beschreiben (74, 85, 86). Die Radiofrequenzablation von einer der Tachykardien scheint jedoch nicht vor einem erneuten symptomatischen Auftreten der anderen Tachykardie zu schützen (85). Daher muss basierend auf der aktuellen Studienlage bei dem Vorliegen beider Tachykardieformen die gleichzeitige Radiofrequenzablation beider Arrhythmie-induzierenden Substrate in Erwägung gezogen werden (85).

In dieser Arbeit konnten weder in der peCa-SP Gruppe noch in der stCa-SP Gruppe andere Tachykardieform während der elektrophysiologischen Untersuchung nachgewiesen werden (63).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten, die bei klinischem Verdacht auf eine AVNRT oder bereits diagnostizierter AVNRT einer elektrophysiologischen Untersuchung mit der Möglichkeit einer Radiofrequenzablation unterzogen werden,

gleichzeitig auf andere bestehende Tachykardieformen untersucht werden sollten. Denn die Koexistenz der AVNRT mit anderen Formen von Arrhythmien scheint in der klinischen Elektrophysiologie kein seltenes Phänomen darzustellen und sollte daher nicht unterschätzt werden.

Die hierbei am häufigsten auftretende Doppeltachykardie scheint die Kombination aus AVNRT und atrialen Tachykardien sowie dem Vorhofflimmern zu sein.

3.3.1 Auftreten von neuen Tachykardieformen nach Ablation

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit AVNRT sehr effektiv und sowohl mit einer hohen Erfolgsrate ($> 95\%$) als auch mit einer niedrigen Komplikationsrate ($\approx 1\%$) einhergehend ist (48, 87). Auch wenn die Langzeit-Rezidivrate (3 bis 7 %) nach Ablation sehr niedrig ist (44, 87, 88), ist das Risiko des Auftretens von anderen Tachykardien nach Ablation gegeben (53, 75, 77, 78, 89-91).

In dieser Arbeit (63) konnte nach Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei sechs von 334 Patienten (1,8 %) mit klinischer *On-Off*-Tachykardie das Auftreten einer anderen atrialen Tachyarrhythmie dokumentiert werden. In der peCaSP-Gruppe konnte in 7,9 % aller Patienten und in der stCaSP-Gruppe in 0,4 % aller Patienten eine neue atriale Tachyarrhythmie dokumentiert werden (63). Die inadäquate Sinustachykardie war hierbei die am häufigsten auftretenden Tachykardie.

Das Auftreten der inadäquaten Sinustachykardie nach der Ablation/Modulation der langsamen sowie schnellen Leitungsbahn bei Patienten mit AVNRT wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben (90 - 93). Eine persistierende Sinustachykardie nach Radiofrequenzablation wurde das erste Mal in drei von acht Patienten (37,5 %) nach Ablation der schnellen Leitungsbahn in der Arbeit von Ehlert et al. (91) dokumentiert. In einer kurz darauffolgenden größeren prospektiven Studie von 62 Patienten entwickelten lediglich 5 dieser Patienten (8 %) nach Radiofrequenzablation bei AVNRT eine Sinustachykardie. In dieser Studie wird jedoch nicht beschrieben, ob eine Ablation der langsamen oder schnellen Leitungsbahn durchgeführt wurden ist (93). In der Arbeit von Kocovic et al. (90) wurden insgesamt 17 Patienten mit AVNRT eingeschlossen. Diese Patienten wurden sowohl mittels Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn ($n = 14$) als auch Radiofrequenzablation der schnellen Leitungsbahn ($n = 3$) des AV-

Knotens behandelt. Lediglich bei einem Patienten (6 %) konnte nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn während des *Follow-Up* eine inadäquate Sinustachykardie dokumentiert werden (90). In der Arbeit von Madrid et al. (92) konnte das Auftreten einer inadäquaten Sinustachykardie sowohl nach Ablation der langsamen (n = 4) als auch schnellen Leitungsbahn (n = 35) beobachtet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus für die Entwicklung einer Sinustachykardie nach AVNRT Radiofrequenzablation ist noch unklar.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Radiofrequenzablation eine direkte Beschädigung des Sinus-Knoten verursacht, da diese Struktur der Erregungsleitungssystems von der Ablationsstelle anatomisch entfernt ist. Vielmehr gehen die oben genannten Autoren (90 - 93) davon aus, dass die Radiofrequenzablation der langsamen oder schnellen Leitungsbahn zu einer Beeinflussung des autonomen Nervensystems des Sinus-Knotens führt, wodurch es bei Patienten nach erfolgreicher AVNRT Radiofrequenzablation zu einer inadäquaten Sinustachykardie kommen kann. Die Anatomie der autonomen Innervation des Herzens ist noch nicht genau herausgearbeitet. Im Gegensatz dazu gibt es einige Tiermodelle, welche die autonome Innervation des Herzens bei diesen Spezies darlegen (94, 95). Aus diesen Studien geht hervor, dass die parasympathischen Fasern zunächst das Gewebe des AV-Knotens passieren müssen, um dann letztlich den Sinusknoten zu innervieren. Ausgehend davon, dass die parasympathische Innervation des Herzens bei Mensch und studierten Tieren ähnlich ist, wird basierend auf der aktuellen Studienlage (90 - 93) davon ausgegangen, dass durch die Radiofrequenzablation verursachten Läsionen am AV-Knoten, die dortigen für die Innervation des Sinusknoten vorgesehenen parasympathischen Fasern beeinflusst werden. Dies wiederum führt zu einer Denervierung des Sinusknoten mit Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems und somit zur inadäquaten Sinustachykardie nach der Radiofrequenzablation.

In dieser Arbeit (63) konnte bei drei Patienten kurz nach der Radiofrequenzablation die inadäquate Sinustachykardie nachgewiesen werden. Die Patienten berichteten von Symptomen, die denen vor der Ablation ähneln.

In einigen Arbeiten (90, 92) konnte gezeigt werden, dass nach circa drei Monaten die inadäquate Sinustachykardie in einigen Patienten nicht mehr nachweisbar ist und, dass sich die Patienten asymptomatisch präsentieren.

Im *Follow-up* präsentierten sich auch in dieser Arbeit die Patienten weniger symptomatisch mit Angabe von deutlich weniger Beschwerden als vor der Radiofrequenzablation (63). Dies könnte drauf schließen lassen, dass es im Verlauf zu einer parasympathischen Reinnervation des Sinusknoten kommen kann, welche zur Regredienz bzw. Symptombefreiheit der Patienten führt. Somit stellt die inadäquate Sinustachykardie nur ein temporäres Phänomen dar und bedarf aufgrund ihrer selbstlimitierenden Eigenschaft nur bei symptomatischen Patienten einer dauerhaften Behandlung.

In der Literatur ist bereits ein Zusammenhang in der Induktion der AVNRT und des Vorhofflatterns während der elektrophysiologischen Untersuchung beschrieben (75). In der Arbeit von Kalbfleisch et al. (75) konnte in 37 von 42 Patienten neben der Induktion der AVNRT ein Vorhofflattern während der elektrophysiologischen Untersuchung induziert werden. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit AVNRT zum einen die duale elektrische Leitungsbahnen im AV-Knoten zum anderen das perinodalen Gewebe im Atrium für die kreisende Erregung der Tachykardie verantwortlich sind (53, 75, 96). Ebenso konnte bei Patienten mit Vorhofflattern gezeigt werden, dass für die kreisende Erregung der Tachykardie ebenfalls das perinodalen Gewebe im Atrium benötigt wird (53).

Wie bereits beschrieben konnte in der Arbeit von Kalbfleisch et al. (75) in 90 % der Patienten mit AVNRT während der elektrophysiologischen Untersuchung ebenfalls ein Vorhofflattern induziert werden. Eine Induktion von Vorhofflattern konnte in dieser Arbeit jedoch in keinem der Patienten während der elektrophysiologischen Untersuchung erzielt werden (63). Dieser große Unterschied zwischen den beiden Arbeiten lässt sich durch die unterschiedlich angewendeten *Pacing*-Protokolle erklären. In der Arbeit von Kalbfleisch et al. (75) wurde im Gegensatz zu dieser Arbeit (63) ein deutliches aggressiveres *Pacing*-Protokoll (*pacing cycle lengths* < 200 ms vs *pacing cycle lengths* ≥ 200 ms) angewandt, sodass eine Induktion wahrscheinlicher war.

Basierend auf der Annahme, dass die AVNRT und das Vorhofflattern das perinodale Gewebe des Atriums zur Entstehung der kreisenden Erregung benötigen, wurde in einigen Studien der Effekt der Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in Hinblick auf die Induktion und das Neuauftreten von Vorhofflattern untersucht. Internia et al. (97) können in ihrer Arbeit zeigen, dass die Radiofrequenzablation der

langsamen Leitungsbahn, bei Patienten mit gleichzeitigem Nachweis von Vorhofflattern und AVNRT beide Tachykardien behandelt. In der kurz darauffolgenden Arbeit von Kalbfleisch et al. (75) kann dieser Behandlungserfolg nicht bestätigt werden. Hier kann weiterhin in allen Patienten, mit gleichzeitigem Bestehen von AVNRT und Vorhofflattern, nach Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn das Vorhofflattern induziert werden (75). In der kürzlich publizierte Arbeit von Kimman et al. (89) ließ sich während einer *Follow-Up* Periode von zehn Jahren bei 120 Patienten mit AVNRT und erfolgter Radiofrequenzablation der schnellen oder langsamen Leitungsbahn, in sechs dieser Patienten (5 %) Vorhofflattern nachweisen. In der hier vorliegenden Arbeit (63) ließ sich während einer *Follow-up* Periode von bis zu vier Jahren lediglich in einem Patienten (0,3 %) nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn Vorhofflattern diagnostizieren. Keiner der Patienten wies im Vorfeld neben der AVNRT ein gleichzeitig bestehendes Vorhofflattern auf. Diese diskrepanten Ergebnisse lassen sich zum einen dadurch erklären, dass die AVNRT und das Vorhofflattern für die zirkulierende Erregung nicht dasselbe Substrat im perinodalem Atrium nutzen, zum anderen lassen sie annehmen, dass für die erfolgreiche Behandlung der AVNRT weniger Läsionen, als für die Behandlung des Vorhofflatterns notwendig sind. Diese Annahme wird durch gut bekannten Daten untermauert, welche zeigten, dass bei Patienten nach Modulation der langsamen Leitungsbahn, obwohl nach wie vor eine veränderte duale Leitungseigenschaft des AV- Knotens nachweisbar ist, die AVNRT nicht mehr auslösbar ist (99). Daher könnte das Auftreten von Vorhofflattern in einem unserer Patienten nach Ablation folgendermaßen erklärt werden: Wohlmöglich führte das von uns während der elektrophysiologischen Untersuchung, angewandten *Pacing*- Protokoll zu keiner Induktion des Vorhofflatterns, obwohl die Tachykardie bereits neben der AVNRT bestand. Die Läsionen, welche durch die Ablation der langsamen Leitungsbahn entstanden sind, waren vermutlich nicht ausreichend um ein Auftreten des Vorhofflatterns zu verhindern.

Zwei Patienten (0,6 %) entwickelten eine symptomatische atriale Tachykardie nach Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (63). In der Arbeit von Kimman et al. (89) entwickelten sechs von 120 Patienten (5 %) eine atriale Tachykardie nach Radiofrequenzablation der schnellen oder langsamen Leitungsbahn bei AVNRT. Hiervon konnte in drei Patienten mittels EKG ein Ursprung der Tachykardie von der AV-Knoten Region dokumentiert werden. Deshalb scheint es möglich, dass die durchgeführte

Radiofrequenzablation am AV-Knoten die Entstehung einer atrialen Tachykardie nach Ablation begünstigt (89).

Auch das Auftreten von VHF nach erfolgter Radiofrequenzablation bei Patienten mit AVNRT wurde bereits beschrieben (77, 89). Es konnte bereits gezeigt werden, dass die AVNRT als Trigger-Mechanismus für die Induktion von VHF dienen kann (77, 78). Ist die AVNRT als triggernder Mechanismus des Vorhofflimmerns diagnostiziert, ist die Ablation der langsamen Leitungsbahn therapeutisches Mittel für beide Tachyarrhythmien (78, 82). Ferner scheint es, dass die Behandlung mittels Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn im Vergleich zu Pulmonalvenenisolation mit einer deutlichen niedrigeren Komplikationsrate (0 % versus 2,5 %) und höheren Erfolgsrate (87,5 % versus 54,7 %) verbunden ist (77). Dessen ungeachtet, kommt es sowohl bei Patienten mit Koexistenz von AVNRT und VHF als auch bei Patienten mit AVNRT ohne gleichzeitige Nachweis eines VHF zu einem Auftreten des VHF nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (77, 89). Bei der ersten Patientengruppe wurden neben der AVNRT auch Ektopien aus den Pulmonalvenen als Ursache für die Induktion des VHF beschrieben (99). Es ist bereits bekannt, dass das VHF durch die aus den Pulmonalvenen ausgehenden Ektopien induziert wird und, dass die Pulmonalvenenisolation eine effektive Therapie des VHF darstellt (83). Die unterschiedlichen Mechanismen der beiden Tachykardien könnte als Erklärung für das Wiederauftreten des VHF nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit AVNRT dienen (82). In der oben genannten Patientengruppe mit Auftreten des VHF nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei allein bestehender AVNRT scheint das Auftreten nicht allein prozedurabhängig zu sein, sondern es scheint vielmehr so, als ob kardiale Komorbiditäten und das Alter das Auftreten von VHF begünstigen (89). In der vorliegenden Arbeit (63) trat nach Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in keinem der eingeschlossenen Patienten VHF auf. In der Arbeit von Kimman et al. (89) waren die acht Patienten mit AVNRT, welche nach Radiofrequenzablation der langsamen oder schnellen Leitungsbahn VHF entwickelten, im Durchschnitt 60.1 ± 19.8 Jahre. Die Häufigkeit des Auftretens von VHF in dieser Patientengruppe ist entsprechend der bekannten Framingham Heart Studie (100). Im Vergleich hierzu waren die in dieser Arbeit (63) eingeschlossenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 47.5 ± 17.6 Jahre um circa 10 Jahre jünger. Das jüngere

Patientenkollektiv könnte als Erklärung für das nicht Auftreten von VHF dienen. Mit längerem *Follow-Up* und Einschluss von älteren Patienten wäre auch die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von VHF bei dieser Patientengruppe gestiegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit sowohl in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von anderen Tachyarrhythmien als auch in Bezug auf neu aufgetretenen Tachykardieformen denen der aktuellen Literatur entsprechen. Sowohl in dieser Arbeit als auch in den vergangenen Arbeiten scheint die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn keinen eindeutigen proarrhythmischen Effekt zu haben und nicht ausschlaggebender Faktor für das Auftreten neuer Tachykardien nach Ablation zu sein.

3.3.2 Objektivierbarkeit neu auftretender Beschwerden nach Ablation

Wie bereits vorbeschrieben ist die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit AVNRT sehr effektiv und sowohl mit einer hohen Erfolgsrate ($> 95\%$) als auch mit einer niedrigen Komplikationsrate ($\approx 1\%$) einhergehend (48, 87). Wenngleich die Langzeit-Rezidivrate (3 bis 7%) nach Ablation sehr niedrig ist (44, 87, 88), ist das Risiko des Auftretens von einer inadäquaten Sinustachykardie (90, 91), Vorhofflattern (75), Vorhofflimmern (77, 78) und anderen atrialen Tachykardie (89) nach Ablation möglich. Demnach sollte bei Wiederauftreten von Symptomen nach erfolgter Ablation nicht ausschließlich von einem AVNRT-Rezidiv ausgegangen werden. Vielmehr sollte als Ursache der erneuten Beschwerden auch das Auftreten einer neuen Tachykardie evaluiert werden.

Das Wiederauftreten von Symptomen nach erfolgter Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn war in dieser Arbeit in 23% aller Patienten zu sehen (63). Der Vergleich der peCaSP-Gruppe mit der stCaSP-Gruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied in dem Auftreten von Symptomen nach Ablation. In der peCaSP-Gruppe konnte im Gegensatz zu der stCaSP-Gruppe viel häufiger das Wiederauftreten von Beschwerden beobachtet werden (38% versus 19%). Wobei ein AVNRT-Rezidiv nur in $1,2\%$ aller Patienten als Ursache für das erneute Auftreten von Beschwerden beobachtet werden konnte, ohne signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen ($1,6\%$ versus $1,1\%$). Dementgegen konnte in 8% der Patienten die Symptomatik durch das Auftreten anderer Tachykardieformen nach der Ablation begründet werden. Auch hier zeigt der Vergleich der peCaSP-Gruppe mit der stCaSP-Gruppe einen deutlichen

Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. In der stCaSP-Gruppe ist in einer deutlich höheren Anzahl an Patienten das Auftreten einer anderen atrialen Tachykardieform der Grund für die Entwicklung erneuter Beschwerden nach erfolgreicher Ablation (0,4 % versus 7,9 %).

Das erneute Auftreten von Beschwerden nach erfolgreicher AVNRT Ablation ist bereits vorbeschrieben (101). In der Arbeit von Brembilla-Perrot et al. (101) wird das Wiederauftreten von Beschwerden nach standardmäßigen AVNRT Ablation in 16 % der Patienten beschrieben. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie (63), in der sich aufzeigen ließ, dass nach standardmäßigen AVNRT-Ablation der Patienten aus der stCaSP-Gruppe, 19 % erneute Beschwerden entwickeln.

In der Arbeit von Pott et al. (71) sowie in der Arbeit von Wegner et al. (72) wird das Langzeit-Ergebnis in Bezug auf das klinische *Outcome* nach empirischer Frequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit SVT untersucht. In Bezug auf das Wiederauftreten von Beschwerden zeigt sich ein Unterschied in den beiden Arbeiten (Wegner et al. (72): 0 % aller Patienten mit erneuten Beschwerden nach Ablation versus Pott et al. (71): 25 % aller Patienten mit erneuten Beschwerden nach Ablation). Aus der peCaSP-Gruppe entwickelten 38 % aller Patienten erneute Beschwerden nach der „rein“ empirischen Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn (63). Diese deutlichen Unterschiede im Auftreten von Beschwerden zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit (63) und der Arbeit von Pott et al. (71) sowie Wegner et al. (72) ist auch hier auf den unterschiedlichen Studienaufbau zurückzuführen. In der hier vorliegenden Arbeit (63) wurde bei den eingeschlossenen Patienten eine „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn durchgeführt. Dementgegen wurde in den anderen beiden Arbeiten (71, 72) bei den eingeschlossenen Patienten eine empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn durchgeführt. In Anbetracht dieses Unterschiedes ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der Tachykardie der Patienten aus der Arbeit von Pott et al. (71) und Wagner et al. (72) um eine AVNRT handelt deutlich höher als bei den Patienten aus dieser Arbeit (63).

Inwiefern das Auftreten von Beschwerden in Zusammenhang mit dem Auftreten von anderen Tachykardien zu werten ist, war in der Arbeit von Wegner et al. (72) und Pott et al (71) nicht Gegenstand der Studien.

Dementgegen untersuchte Brembilla-Perrot et al. (101) neben dem Auftreten von Beschwerden nach Ablation auch den Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten von Beschwerden und dem Auftreten von anderen Tachyarrhythmien nach Ablation. Sowohl in der Arbeit von Brembilla-Perrot et al. (101) als auch in dieser Arbeit (63) konnte demonstriert werden, dass das Auftreten erneuter Beschwerden nur in einer sehr geringen Anzahl von Patienten auf ein AVNRT-Rezidiv zurückzuführen ist (5 % versus 1,1 %), entsprechend den Ergebnissen anderer Studien (44, 87, 88). Vielmehr konnte diese (63) als auch die Arbeit von Brembilla-Perrot et al. (101) demonstrieren, dass das Auftreten erneuter Beschwerden nach Ablation häufiger auf das Auftreten einer anderen Tachyarrhythmie als auf das Auftreten eines AVNRT-Rezidivs (Gerguri et al. (63): 8 % versus 1,2 %; Brembilla-Perrot et al. (101): 11 % versus 5 %) zurückzuführen ist.

Aus den vorliegenden Daten zeichnet sich eine Tendenz dahingehend ab, dass die empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten ohne dokumentierte AVNRT im Vergleich zur standardmäßigen AVNRT Ablation häufiger mit einem Wiederauftreten von Beschwerden und Auftreten anderer Tachyarrhythmien einhergeht.

Es gibt zwei mögliche Anhaltspunkte, diese Tendenz erklären könnten. Der erste Punkt basiert auf der Tatsache, dass bei Patienten der stCaSP-Gruppe nur in dem Falle, dass zwei oder mehr *echo-beats* nachweisbar, die AVNRT induzierbar oder eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens mit einem *echo-beat* nachweisbar und präprozeduralem EKG-Nachweis der AVNRT bestand, eine Ablation der langsamen Leitungsbahn durchgeführt wurde. Allein die Tatsache, dass die stCaSP-Gruppe im Gegensatz zur peCaSP-Gruppe diese Kriterien erfüllt, macht es wahrscheinlicher, dass die AVNRT ursächlich für die Beschwerden der Patienten aus der stCaSP-Gruppe war. Somit war bei der stCaSP-Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer erfolgreichen Prozedur auszugehen, die das Auftretens erneuter Beschwerden unwahrscheinlicher gemacht hat. Der zweite Punkt gründet auf der Tatsache, dass die Patienten aus der peCaSP-Gruppe allein basierend auf dem Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens mit einem *echo-beat* ohne Dokumentation der AVNRT eine empirische Ablation der langsamen Leitungsbahn erhalten haben, so dass nicht sicher auszuschließen ist, dass nicht die AVNRT, sondern vielmehr eine andere Form der atrialen Tachykardie, auch wenn nicht während der EPU auslösbar, ursächlich für die Symptomatik der

Patienten war. Diese unterschiedlichen Kriterien für die Ablation würden das deutlich höhere Auftreten anderer Tachyarrhythmien nach Ablation in der peCaSP-Gruppe im Vergleich zur stCaSP-Gruppe erklären können.

Die Daten dieser Arbeit zeigen eine signifikant höhere Inzidenz an atrialen Tachykardien und an wiederauftretenden Symptomen nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation auf. Ferner ist basierend auf der aktuellen Studienlage nicht auszuschließen, dass Patienten nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation obwohl asymptomatisch eine neue atriale Tachyarrhythmie entwickeln. Daher ist bei dieser Patientengruppe eine engmaschige klinische sowie elektrokardiographische Verlaufskontrolle von zentraler Bedeutung um neu auftretende Tachykardien nicht verspätet zu detektieren.

In Anbetracht der genannten Ergebnisse und der Tatsache, dass die Ablation der langsamen Leitungsbahn mit dem Risiko einer AV-Blockierung einhergeht, stellt sich die Frage, ob die empirische Ablation den therapeutischen Bedürfnissen der Patienten genügen kann.

3.4 Diagnostische Bedeutung der neuen Monitoring-Devices

Das ambulante Langzeit-Monitoring bietet eine erweiterte Möglichkeit der Diagnosestellung bei Patienten mit unklaren Herzrhythmusstörungen. Die hierbei am häufigsten untersuchten ambulanten Langzeit-Monitoring-Devices sind das Langzeit-EKG (Holter-Monitoring) und die implantierbaren Ereignisrekorder (*Event-/Looprekorder*) (102). Obwohl sich diese konventionellen ambulante Langzeit-Monitoring-Devices in den letzten 50 Jahren kontinuierlich entwickelt haben (103), bieten sie aufgrund technischer Limitationen und beschränkten Arbeitsspeicher lediglich die Möglichkeit eines kurzzeitigen (24 bis 48 Stunden) kontinuierlichen Monitorings (Holter) oder die eines intermittierenden Langzeit-Monitorings (*Event-/Looprekorder*) (102). Daher ist es keine Seltenheit, dass Arrhythmien nicht dokumentiert werden können und, dass sich die Diagnosestellung und Therapiebeginn zeitlich verzögern oder erst gar nicht möglich sind (102).

Die digitale Revolution einhergehend mit einer rapiden Entwicklung von Smartphones, mobiler Konnektivität sowie mobiler Datenspeicherung und Datenübermittlung hat zu einem Wandel in allen Lebensbereichen geführt, so auch in der Überwachung unserer Gesundheit. Daher spielen kürzlich neben den konventionellen ambulanten Langzeit-

Monitoring-Devices auch die neu entwickelten mobilen und tragbaren Herz-Kreislauf-*Monitoring-Devices* eine immer wichtiger werdende Rolle in der kontinuierlichen ambulanten Überwachung des Herzrhythmus. Eine Vielzahl neuer und effektiver Technologien an mobilen und tragbaren *Monitoring-Devices* wurden entwickelt und stehen zur Überwachung von Patienten mit Arrhythmien zur Verfügung.

Eine Möglichkeit der Überwachung stellt die Nutzung von *Smartphones* dar. Mehrere Hersteller bieten hierfür *Applications (Apps)* an, die entweder mit oder ohne Zusatzgerät funktionieren und eine Überwachung des Herz-Kreislaufs ermöglichen. Bei den *Apps* ohne Notwendigkeit von technischem Zubehör wird die Kamera und die Lampe des *Smartphones* als Photoplethysmograph (PPG) genutzt. Eine Sensitivität und Spezifität von 92,9 % und 97,7 % in der Diagnostizierung von VHF bei Hochrisikopatienten mittels Nutzung von *Smartphone-Apps* als PPG konnte bereits gezeigt werden (104). Bei den *Apps* mit Notwendigkeit von technischem Zubehör wird auf der Rückseite des *Smartphones* das mobile 1-Kanal-EKG Monitoring-System befestigt. Durch die Platzierung zweier oder mehr Finger von jeder Hand wird die EKG-Aufzeichnung aktiviert. Diese Daten werden von der *App* auf ein möglich bestehendes VHF ausgewertet und gespeichert. Ein viel untersuchtes und durch die US-Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit zugelassenes 1-Kanal-EKG *Monitoring-System* ist das *AliveCor-System* (105). Das System weist eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Detektion von VHF bei Hochrisikopatienten auf (105). Eine weitere Möglichkeit der Überwachung stellen die *EKG-Patch-Monitoring-Systeme* dar. Hierbei handelt es sich um eine selbstklebendes 1-Kanal-EKG *Monitoring-System*, welches auf den linken Brustbereich angebracht wird. Es erfolgt eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung, die mittels *Smartphone* an einen für den Patienten und Arzt zugänglichen Server gesendet wird. In einigen großen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die kontinuierliche Überwachung mittels *EKG-Patch-Monitoring-Systeme* die Möglichkeit bietet sowohl VHF bei Hochrisikopatienten als auch SVT zu detektieren. Weiterhin mit einer hohen *Compliance Rate* einhergeht und im Vergleich zum *Holter-Monitoring* auch nach 24 Stunden die Detektion von HRST ermöglicht (106-108).

Wenngleich die Nutzung neuer mobiler und tragbarer *Monitoring-Devices* noch keine routinemäßige Anwendung in der Detektion von HRST finden, bieten sie eine patientenfreundliche, gut tolerierbare, kontinuierliche, elektroden- und kabellose EKG-

Überwachung. Weiterhin bieten sie die Möglichkeit SVT zu diagnostizieren, welche durch das deutlich kürze *Holter-Monitoring* nicht detektiert werden konnten.

Die neuen *Monitoring* Möglichkeiten lassen die Annahme zu, dass die Anzahl an Patienten ohne elektrokardiographischer Dokumentation der Tachykardie vor einer geplanten Radiofrequenzablation in Zukunft deutlich abnehmen wird.

3.5 Bedeutung der Arbeit für die klinische Elektrophysiologie

Bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne präprozedurale elektrokardiographische Dokumentation der AVNRT scheint nach erfolgter „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn die Inzidenz neu auftretender atrialer Tachykardien und wiederauftretender Beschwerden bedeutend hoch zu sein. In Anbetracht der hohen Inzidenz neu auftretender Tachykardien sowie wiederauftretender Beschwerden mit bestehendem Risiko einer höhergradigen AV-Blockierung nach Radiofrequenzablation sollte die Indikation zur Durchführung einer „rein“ empirischen Radiofrequenzablation sehr restriktiv gestellt werden. Um unnötige Fehlentscheidungen und damit verbundene Komplikationsrisiken zu vermeiden, sollte daher bei allen Patienten mit *On-Off*-Tachykardie ohne elektrokardiographischer Dokumentation der Tachykardie die Möglichkeiten die Tachykardie zu dokumentieren maximal ausgeschöpft werden. Hierbei kann neben dem konventionellen *Holter-Monitoring* auch der Einsatz von neuen *Monitoring-Devices* in Betracht gezogen werden. Diese machen es auf eine unkomplizierte sowie patientenfreundliche Art möglich, Patienten mit unklarer *On-Off*-Tachykardie zu überwachen und steigern aufgrund der Möglichkeit eines kontinuierlichen und langen *Monitorings* die Wahrscheinlichkeit die zugrundeliegende Tachykardie zu dokumentieren.

Sollten trotz Ausschöpfung aller zu Verfügung stehenden *Monitoring* Möglichkeiten eine Dokumentation der zugrundeliegenden Tachykardie nicht möglich sein, kann bei hochsymptomatischen Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AVNRT nach Scheitern aller konservativen Behandlungsmethoden eine „rein“ empirische Ablation in Betracht gezogen werden.

Da es nach Radiofrequenzablation in bis zu 38 % aller Patienten zu einem Wiederauftreten von Beschwerden kommen kann spielt in der Patientennachsorge die

regelmäßige klinische und elektrokardiographische Verlaufskontrolle eine zentrale Rolle. Hierbei sind die Beschwerden in den meisten Fällen nicht auf ein AVNRT-Rezidiv zurückführen, vielmehr lassen sie sich durch das Auftreten von anderen atrialen Tachykardien erklären. Daher sollte nach erfolgter „rein“ empirischer Radiofrequenzablation ein regelmäßiges *Screening* in Bezug auf neu aufgetretene atriale Tachykardien durchgeführt werden. Auch hierbei zeigen sich die die neuen *Monitoring-Devices* bereits hilfreich und werden zukünftig eine immer wichtiger werdende Rolle im *Screening* dieser Patienten einnehmen.

3.6 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit (63) lassen sich einige Limitationen aufzeigen. Die erste besteht darin, dass es sich bei unserer Arbeit um eine Einzelzenter-Kohortenstudie handelt. Die zweite Limitation besteht darin, dass bei Patienten mit neu aufgetretener Tachykardie nach Ablation nicht sicher auszuschließen ist, dass zum Zeitpunkt der Ablation nicht auch gleichzeitig eine AVNRT bestand. Als dritter Punkt ist die Gabe von Metaproterenol anstatt von Isoproterenol bei nicht Induzierbarkeit der AVNRT aufzuzählen. Die Entscheidung für die Gabe von Metaproterenol wurde basierend auf zwei Tatsachen getroffen. Zum einen gehört die Gabe von Metaproterenol zu unseren Krankenhausstandards zum anderen ist die Gabe von Isoproterenol in Deutschland nicht zugelassen. Zusätzlich wurde den Patienten, ebenfalls basierend auf unseren Krankenhausstandards, eine intravenöse Sedierung verabreicht, die die Induktion der AVNRT beeinflusst haben könnte. Die Arbeit von Feldman et al. (109) beschreibt, dass die Vollnarkose während der AVNRT-Ablation keinen Einfluss auf das *Outcome* hat. Dies bestätigen auch unsere Ergebnisse, welche ein AVNRT-Rezidiv Rate von weniger als zwei Prozent und eine Komplikationsrate entsprechen der Literatur (110) aufzeigen. Wir können einen Placebo-Effekt nach empirischer Ablation nicht sicher ausschließen. Selbst wenn wir in der aktuellen Studie keine großen Komplikationen wie etwa eine höhere AV-Blockierung hatten, kann die Patientenzahl schlicht zu niedrig gewesen sein, um eine sichere Aussage bezüglich der Sicherheit der empirischen AVNRT-Ablation treffen zu können.

3.7 Schlussfolgerung

Der Therapie mittels Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn bei Patienten mit diagnostizierter AVNRT wird aufgrund der niedrigen Komplikationsrate sowie hohen Erfolgsrate gemäß den aktuellen Leitlinien eine Klasse I Empfehlung ausgesprochen. Im klinischen Alltag stehen interventionelle Elektrophysiologen jedoch nicht selten vor dem Problem, dass bei Patienten mit *On-Off*-Tachykardie die Tachykardie während der elektrophysiologischen Untersuchung nicht auslösbar oder nachweisbar ist. Für diese Patientengruppe wird dem Elektrophysiologen gemäß den aktuellen Leitlinien ebenfalls eine Empfehlung ausgesprochen. Demzufolge kann bei Patienten mit nicht induzierbarer AVNRT während der elektrophysiologischen Untersuchung jedoch mit präprozeduralem elektrokardiographischen Nachweis der Tachykardie eine empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie und elektrophysiologischem Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens und einem *echo-beat* ohne präprozeduralem elektrophysiologischen Nachweis der Tachykardie bleibt basierend auf der aktuellen Studienlage unklar ob eine Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn durchgeführt werden sollte. Diese Arbeit ist die Erste, die bei dieser Patientengruppe das klinische Outcome nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn untersucht hat. Erstmals konnte gezeigt werden, dass nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in über 60 % der Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie ohne präprozeduraler elektrokardiographischer Dokumentation der Tachykardie eine Beschwerdefreiheit erzielt werden konnte. Jedoch zeigte sich bei den Patienten nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation in Vergleich zu den Patienten nach standardmäßiger Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn eine höhere Inzidenz an neu auftretenden atrialen Tachykardien und eine höhere Inzidenz an wiederauftretenden Beschwerden. Hierbei scheint die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn keinen proarrhythmischen Effekt zu haben und somit auch nicht verantwortlich für die Entstehung neuer Tachykardien nach Ablation zu sein. Es scheint vielmehr, dass die Koexistenz von verschiedenen Formen der SVT in ein und demselben Patienten eine tragende Rolle spielt. Das Phänomen der Koexistenz zwischen AVNRT und anderen atrialen Tachykardien sowie die Tatsache, dass nicht sicher auszuschließen ist, dass den Beschwerden eine andere atriale Tachykardieform zu Grunde liegt, erhöhen die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens von erneuten Beschwerden sowie des Auftretens von neuen atrialen Tachykardien nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn. In Anbetracht dessen, dass die „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn mit einer hohen Inzidenz von neu auftretenden atrialen Tachykardien sowie einer hohen Beschwerdepersistenz einhergehend ist, und die höhergradige AV-Blockierung nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation darstellt, sollte die Indikation zur Therapie mittels „rein“ empirischer Radiofrequenzablation bei Patienten ohne Dokumentation der Tachykardie sehr restriktiv gestellt werden. Durch den technischen Fortschritt mit immer praktischer und zugänglicher werdenden *Monitoring-Devices* wird die Dokumentation von HRST bei Patienten mit *On-Off*-Tachykardie in Zukunft kein wesentliches Problem mehr darstellen. Vielmehr werden im klinischen Alltag Patienten ohne elektrokardiographische Erfassung der zugrundeliegenden Tachykardie eine Minderheit darstellen. In dem gegebenen Falle, dass trotz Ausschöpfung aller standardmäßigen und neuen *Monitoring*-Möglichkeit die HRST dennoch nicht dokumentiert werden kann und alle konservativen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden, konnte mit dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass bei diesen hochsymptomatischen Patienten eine „rein“ empirische Radiofrequenzablation in Betracht gezogen werden kann. Hiernach ist jedoch eine sorgfältige Nachsorge zur frühzeitigen Detektion von neu auftretenden atrialen Tachykardien notwendig. Hierbei sollte nicht das Augenmerk rein auf die symptomatischen Patienten gelegt werden, vielmehr sollten alle Patienten nach „rein“ empirischer Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn auf neu aufgetretene HRST *gescreent* werden. Denn es bleibt zu klären inwiefern asymptomatische Patienten nach „rein“ empirischer Ablation ebenfalls gefährdet sind neue HRST zu entwickeln.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine „rein“ empirische Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn in Ausnahmefällen bei hochsymptomatischen Patienten ohne Möglichkeit einer Dokumentation der Tachykardie in Erwägung gezogen werden kann. Um unnötige Komplikationen der Ablation zu vermeiden und um den Patienten eine individuelle sowie gezieltere rhythmologische Therapie anzubieten zu können, sollte der Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten in der Entwicklung und Erforschung von *Monitoring-Devices* zur frühzeitigen Detektion von HRST bei Patienten mit klinischer *On-Off*-Tachykardie liegen.

4. Literatur-und Quellenverzeichnis

1. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(05):456-69.
2. Katritsis DG, Camm AJ. Classification and differential diagnosis of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2006;8(1):29- 36.
3. Josephson ME, Wellens HJJ. Electrophysiological evaluation of supraventricular tachycardia. *Cardiology Clinics*. 1997;15(4):567-86.
4. Liuba I, Jonsson A, Safstrom K, Walfridsson H. Gender-related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *The American journal of cardiology*. 2006;97(3):384-8.
5. Rodriguez L-M, de Chillou C, Schläpfer J, Metzger J, Baiyan X, van den Dool A, et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *American Journal of Cardiology* 1992;70(13):1213- 5.
6. Kanjawal K, George A, Mainigi SK. Establishing the mechanism of supraventricular tachycardia in the electrophysiology laboratory. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2013;4:11217–1230.
7. Scheinman MM. Catheter ablation techniques in patients with supraventricular tachycardia. *Texas Heart Institute Journal*. 1986;13(4):427-32.
8. O'Hara GE, Philippon F, Champagne J, Blier L, Molin F, Côté JM, et al. Catheter ablation for cardiac arrhythmias: A 14-year experience with 5330 consecutive patients at the Quebec Heart Institute, Laval Hospital. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(Suppl B):67b-70b.
9. Stannius HF. Zwei Rheien physiologischer Versuche. *Arch Anat Physiol Wiss Med*. 1852;2:85-100.
10. Gaskell WH. On the innervation of the heart, with special references to the heart of the tortoise. *J Physiol*. 1883;4:43-127.

11. His WJ. Die Tätigkeiten des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung bei Erwachsenen. Arb Med Klinik Leipzig 1893;1:14- 49.
12. Kent AF. Researches on the structure and function of mammalian heart. The Journal of physiology 1893;14:i2-254.
13. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden. Gustav Fischer 1906;9-70:114-56.
14. Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, Fedorov VV, Efimov IR. Anatomy and electrophysiology and of the human AV node. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 2010;33(6):754-62.
15. Koch W. Weitere Mitteilungen über den Sinusknoten des Herzens. Verh Dtsch Pathol Ges. 1909;13:85-92.
16. Sánchez-Quintana D, Yen Ho S. Anatomy of cardiac nodes and atrioventricular specialized conduction system. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2003;56(11):1085-92.
17. Klimek-Piotrowska W, Holda MK, Koziej M, Salapa K, Piatek K, Holda J. Geometry of Koch's triangle. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2017;19(3):452-7.
18. Mani BC, Pavri BB. Dual atrioventricular nodal pathways physiology: A review of relevant anatomy, electrophysiology, and electrocardiographic manifestations. Indian Pacing and Electrophysiology Journal. 2014;14(1):12-25.
19. Aschoff L. Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystem des Herzens. Verh Dtsch Pathol Ges. 1910;14:3-35.
20. Mönckeberg JC. Zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikularsystem. Verh Dtsch Pathol Ges. 1913;16:228-49.
21. Lee PC, Chen SA, Hwang B. Atrioventricular node anatomy and physiology: implications for ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Current opinion in cardiology. 2009;24(2):105-12.
22. Brugada P, Gursoy S, Brugada J, Andries E. Investigation of palpitations. Lancet. 1993;341(8855):1254-8.

23. Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. The American journal of cardiology. 1997;79(2):145-9.
24. Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, Miura Y, Araki M, Kuroiwa A, et al. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 1997;20(11):2783-8.
25. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? Circulation. 1992;85(3):1064-71.
26. Goldreyer BN, Kastor JA, Kershbaum KL. The hemodynamic effects of induced supraventricular tachycardia in man. Circulation. 1976;54(5):783-9.
27. von Bary C, Deisenhofer I, Zrenner B, Hessling G. Spontaneous onset of ventricular fibrillation during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2009;20(4):449-50.
28. Wang YS, Scheinman MM, Chien WW, Cohen TJ, Lesh MD, Griffin JC. Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: incidence, mechanism and long-term follow-up. Journal of the American College of Cardiology. 1991;18(7):1711-9.
29. Block M, Borggrefe M, Goedel-Meinen L, Hohnloser SH, Kalusche D, Kuck KH, et al. Richtlinien für die Durchführung der nichtinvasiven Diagnostik von Rhythmusstörungen: Z Kardiologie 1999;88:51-60.
30. Trappe HJ. Supraventrikuläre Tachykardien. Diagnostik, Akut- und Langzeittherapie: Kardiologie 2008;2:127-41.
31. Ng KS, Lauer MR, Young C, Liem LB, Sung RJ. Correlation of P-wave polarity with underlying electrophysiologic mechanisms of long RP' tachycardia. The American journal of cardiology. 1996;77(12):1129-32.
32. Paparella N, Ouyang F, Fucă G, Kuck K-H, Cappato R, Alboni P. Significance of newly acquired negative T waves after interruption of paroxysmal reentrant supraventricular tachycardia with narrow QRS complex. American Journal of Cardiology. 2000;85(2):261-3.
33. Petsas AA, Anastassiades LC, Antonopoulos AG. Exercise testing for assessment of the significance of ST segment depression observed during episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia. European heart journal. 1990;11(11):974-9.

34. Wellens HJ, Gorgels AP, Smeets JL, den Dulk K. Ambulatory electrocardiography evaluation of supraventricular tachyarrhythmias and bradyarrhythmias. *Cardiol Clin.* 1992;10(3):361-70.
35. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-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 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation.* 2003;108(15):1871-909.
36. de Asmundis C, Conte G, Sieira J, Chierchia GB, Rodriguez-Manero M, Di Giovanni G, et al. Comparison of the patient-activated event recording system vs. traditional 24 h Holter electrocardiography in individuals with paroxysmal palpitations or dizziness. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2014;16(8):1231-5.
37. Block M, Borggrefe M, Goedel-Meinen L, Hohnloser SH, Kalusche D, Kuck KH, et al. Richtlinien für die Durchführung invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen. *Z Kardiol* 1998;87:502-12.
38. von Bary C, Eckardt L, Steven D, Neuberger HR, Tilz RR, Bonnemeier H, et al. [AV nodal reentrant tachycardia. Diagnosis and therapy]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie.* 2015;26(4):351-8.
39. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation.* 1991;83(5):1649-59.
40. Pandya A, Lang E. Valsalva maneuver for termination of supraventricular tachycardia. *Annals of emergency medicine.* 2015;65(1):27-9.
41. Glatzer KA, Cheng J, Dorostkar P, Modin G, Talwar S, Al-Nimri M, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1999;99(8):1034-40.
42. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, Bottoni N, Paparella N, Fuca G, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the

- management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):548-53.
43. Kuck K-H, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Kottkamp JTH. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:833–49.
 44. Chrispin J, Misra S, Marine JE, Rickard J, Barth A, Kolandaivelu A, et al. Current management and clinical outcomes for catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(4):e51-e9.
 45. Bathina MN, Mickelsen S, Brooks C, Jaramillo J, Hepton T, Kusumoto FM. Radiofrequency catheter ablation versus medical therapy for initial treatment of supraventricular tachycardia and its impact on quality of life and healthcare costs. *The American journal of cardiology*. 1998;82(5):589-93.
 46. Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, Giazitzoglou E, Vachliotis V, Paxinos G, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(4):602-6.
 47. Katritsis DG, Camm AJ. Atrioventricular Nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831-40.
 48. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2000;23(6):1020-8.
 49. Chen H, Shehata M, Ma W, Xu J, Cao J, Cingolani E, et al. Atrioventricular block during slow pathway ablation. Entirely preventable? 2015;8(3):739-44.
 50. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):e27-e115.
 51. Langberg JJ, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, et al. A randomized, prospective comparison of anterior and posterior approaches to

- radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation*. 1993;87(5):1551-6.
52. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1992;85(4):1318- 28.
 53. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation*. 1992;85(5):1675-88.
 54. Yaminisharif A, Davoodi G, Kasemisaeid A, Farahani AV, Ghazanchai F, Moghaddam M. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: success rates and complications during 14 years of experience. *The Journal of Tehran Heart Center*. 2010;5(2):87-91.
 55. Huycke EC, Lai WT, Nguyen NX, Keung EC, Sung RJ. Role of intravenous isoproterenol in the electrophysiologic induction of atrioventricular node reentrant tachycardia in patients with dual atrioventricular node pathways. *The American journal of cardiology*. 1989;64(18):1131-7.
 56. Strickberger SA, Daoud EG, Niebauer MJ, Hasse C, Man KC, Morady F. The mechanisms responsible for lack of reproducible induction of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996;7(6):494- 502.
 57. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, Caracta AR, Ruskin JN, Weisfogel GM, et al. Induction of atrioventricular nodal reentrant tachycardia after atropine. Report of five cases. *The American journal of cardiology*. 1975;36(3):286-91.
 58. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, Dhingra RC, Wyndham C, Rosen KM. Effects of atropine on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1979;59(4):779-88.
 59. Hariman RJ, Gomes JA, El-Sherif N. Catecholamine-dependent atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1983;67(3):681-6.
 60. Hatzinikolaou H, Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Vrouchos G, Grecas G, et al. Isoprenaline and inducibility of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Heart (British Cardiac Society)*. 1998;79(2):165-8.

61. Chen CC, Chen SA, Tai CT, Kuo TB, Chang MS, Prystowsky EN. Hyperventilation facilitates induction of supraventricular tachycardia: a novel method and the possible mechanism. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(11):1242-6.
62. Yamini Sharif A, Vasheghani Farahani A, Davoodi GR, Kazemisaeid A, Fakhrzadeh H, Ghazanchai F. A new method for induction of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in non-inducible cases. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(12):1789-92.
63. Gerguri S, Jathanna N, Lin T, Muller P, Clasen L, Schmidt J, et al. Clinical impact of "pure" empirical catheter ablation of slow-pathway in patients with non-ECG documented clinical on-off tachycardia. *European journal of medical research*. 2018;23(1):16.
64. Zipes DP, Dimarco JP, Gillette PC, Jackman WM, Myerburg RJ, Rahimtoola SH, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Clinical Intracardiac electrophysiologic and catheter ablation procedures), developed in collaboration with the North American Society of pacing and electrophysiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(2):555-73.
65. Thapar MK, Gillette PC. Dual atrioventricular nodal pathways: a common electrophysiologic response in children. *Circulation*. 1979;60(6):1369-74.
66. Casta A, Wolff GS, Mehta AV, Tamer D, Garcia OL, Pickoff AS, et al. Dual atrioventricular nodal pathways: a benign finding in arrhythmia-free children with heart disease. *The American journal of cardiology*. 1980;46(6):1013-8.
67. Bogun F, Knight B, Weiss R, Bahu M, Goyal R, Harvey M, et al. Slow pathway ablation in patients with documented but noninducible paroxysmal supraventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(4):1000-4.
68. Lin J-L, Huang SKS, Lai L-P, Ko W-C, Tseng Y-Z, Lien W-P. Clinical and electrophysiologic characteristics and long-term efficacy of slow-pathway catheter ablation in patients with spontaneous supraventricular tachycardia and dual atrioventricular node pathways without inducible tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(4):855-60.

69. Wang L, Yang H, Han Z, Zhang Y. Long-term efficacy of slow-pathway catheter ablation in patients with documented but noninducible supraventricular tachycardia. *Archives of medical research*. 2004;35(6):507-10.
70. Shurrab M, Szili-Torok T, Akca F, Tiong I, Kagal D, Newman D, et al. Empiric slow pathway ablation in non-inducible supraventricular tachycardia. *International journal of cardiology*. 2015;179:417-20.
71. Pott C, Wegner FK, Bogeholz N, Frommeyer G, Dechering DG, Zellerhoff S, et al. Outcome predictors of empirical slow pathway modulation: clinical and procedural characteristics and long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(11):946-54.
72. Wegner FK, Silvano M, Bogeholz N, Leitz PR, Frommeyer G, Dechering DG, et al. Slow pathway modification in patients presenting with only two consecutive AV nodal echo beats. *Journal of cardiology*. 2017;69(2):471-5.
73. Sticherling C, Tada H, Greenstein R, Chan CW, Chough SP, Baker RL, et al. Incidence and clinical significance of inducible atrial tachycardia in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(5):507-10.
74. Wylie JV Jr., Milliez P, Germano JJ, Richardson A, Ngwu O, Zimetbaum PJ, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia associated with idiopathic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(1):94-9.
75. Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ, Morady F. Association between atrioventricular node reentrant tachycardia and inducible atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):80-4.
76. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(5):984-8.
77. Sauer WH, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation*. 2006;114(3):191-5.
78. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro-Lopez F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *The American journal of cardiology*. 1997;79(5):681-2.

79. Schernthaner C, Danmayr F, Strohmer B. Coexistence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with other forms of arrhythmias. Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. 2014;23(6):543- 50.
80. Roark SF, McCarthy EA, Lee KL, Pritchett EL. Observations on the occurrence of atrial fibrillation in paroxysmal supraventricular tachycardia. The American journal of cardiology. 1986;57(8):571-5.
81. Hurwitz JL, German LD, Packer DL, Wharton JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, et al. Occurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 1990;13(6):705-10.
82. Delise P, Gianfranchi L, Paparella N, Brignole M, Menozzi C, Themistoclakis S, et al. Clinical usefulness of slow pathway ablation in patients with both paroxysmal atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrial fibrillation. The American journal of cardiology. 1997;79(10):1421-3.
83. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. The New England journal of medicine. 1998;339(10):659-66.
84. Jordaens L, Vertongen P, Verstraeten T. Prolonged monitoring for detection of symptomatic arrhythmias after slow pathway ablation in AV-nodal tachycardia. International journal of cardiology. 1994;44(1):57-63.
85. Kautzner J, Cihak R, Vancura V, Bytesnik J. Coincidence of idiopathic ventricular outflow tract tachycardia and atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2003;5(3):215-20.
86. Mann DE, Marmont P, Shultz J, Reiter MJ. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia initiated by catecholamine-induced ventricular tachycardia. A case report. Journal of electrocardiology. 1991;24(2):191-5.
87. Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. European heart journal. 2001;22(1):82-8.
88. Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, 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(2):262-70.
89. Kimman GP, Bogaard MD, van Hemel NM, van Dessel PF, Jessurun ER, Boersma LV, et al. Ten year follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the early days forever cured, or a source for new arrhythmias? *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2005;28(12):1302-9.
 90. Kocovic DZ, Harada T, Shea JB, Soroff D, Friedman PL. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. Delineation of parasympathetic pathways in the human heart. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1671-81.
 91. Ehlert FA, Goldberger JJ, Brooks R, Miller S, Kadish AH. Persistent inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency current catheter modification of the atrioventricular node. *American Journal of Cardiology*. 1992;69(12):1092-5.
 92. Madrid AH, Mestre JL, Moro C, Vivas E, Tejero I, Novo L, et al. Heart rate variability and inappropriate sinus tachycardia after catheter ablation of supraventricular tachycardia. *European heart journal*. 1995;16(11):1637-40.
 93. Skeberis V, Simonis F, Tsakonas K, Celiker A, Andries E, Brugada P. Inappropriate sinus tachycardia following radiofrequency ablation of AV nodal tachycardia: incidence and clinical significance. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 1994;17(5 Pt 1):924-7.
 94. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *The American journal of physiology*. 1986;251(4 Pt 2):H764- 73.
 95. Forsgren S. The distribution of sympathetic nerve fibres in the AV node and AV bundle of the bovine heart. *The Histochemical journal*. 1986;18(11-12):625-38.
 96. McGuire MA, Lau KC, Johnson DC, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Patients with two types of atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. Evidence that a common pathway of nodal tissue is not present above the reentrant circuit. *Circulation*. 1991;83(4):1232-46.
 97. Interian A Jr, Cox MM, Jimenez RA, Duran A, Levin E, Garcia O, et al. A shared pathway in atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrial flutter: implications for pathophysiology and therapy. *The American journal of cardiology*. 1993;71(4):297-303.

98. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *The New England journal of medicine*. 1992;327(5):313-8.
99. Palma EC, Ferrick KJ, Gross JN, Kim SG, Fisher JD. Transition From Atrioventricular Node Reentry Tachycardia to Atrial Fibrillation Begins in the Pulmonary Veins. *Circulation*. 2000;102(8):937-.
100. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
101. Brembilla-Perrot B, Sellal J-M, Olivier A, Manenti V, Beurrier D, de Chillou C, et al. Recurrences of symptoms after AV node re-entrant tachycardia ablation: A clinical arrhythmia risk score to assess putative underlying cause. *International journal of cardiology*. 2015;179:292-6.
102. Zimetbaum P, Goldman A. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. *Circulation*. 2010;122(16):1629-36.
103. Kennedy HL. The history, science, and innovation of Holter technology. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2006;11(1):85-94.
104. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7).
105. Lau JK, Lowres N, Neubeck L, Brieger DB, Sy RW, Galloway CD, et al. iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. *International journal of cardiology*. 2013;165(1):193-4.
106. Turakhia MP, Hoang DD, Zimetbaum P, Miller JD, Froelicher VF, Kumar UN, et al. Diagnostic utility of a novel leadless arrhythmia monitoring device. *The American journal of cardiology*. 2013;112(4):520-4.
107. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(2):146-55.

108. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ, et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clinical cardiology*. 2015;38(5):285-92.
109. Feldman A, Voskoboinik A, Kumar S, Spence S, Morton JB, Kistler PM, et al. Predictors of acute and long-term success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2011;34(8):927- 33.
110. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *The American journal of cardiology*. 2009;104(5):671-7.