

**HOCHFREQUENZ-KATHETERABLATION DER PULMONALVENÖSEN OSTIEN
BEI MEDIKAMENTÖS THERAPIEREFRAKTÄREM, PAROXYSMALEN
VORHOFFLIMMERN**

ABHÄNGIGKEIT DER ANZAHL DER BEHANDELTEN PULMONALVENEN
ZUR OBJEKTIVIERBAREN REZIDIVFREIHEIT

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Marcus Pirot
aus
Lich

Gießen
2004

Aus der Abteilung für Elektrophysiologie der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. Hamm

Betreuer: Dr. med. H. -F. Pitschner und
Dr. med. A. Erdogan

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Stracke

Tag der Disputation: 13. Oktober 2004

Meinem Vater in Liebe

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	5
1.1	Klinische Symptomatik	5
1.2	Nomenklatur	6
1.3	Komorbidität	7
1.4	Pathophysiologie.....	8
1.5	Therapieoptionen.....	11
1.6	Prognose.....	15
1.7	Zielsetzung der Arbeit.....	15
2	PATIENTEN UND METHODIK	17
2.1	Patienten	17
2.2	Studienprotokoll	18
2.3	Präinterventionelle Diagnostik	18
2.4	Material	19
2.5	Das Procedere der elektrophysiologischen Untersuchung	23
2.5.1	Vorbereitung	23
2.5.2	Verwendete Katheter, Ableitungen und Zugänge.....	23
2.5.3	Röntgenanatomie.....	27
2.5.4	MRT-Darstellung der Pulmonalvenen	29
2.6	Das elektroanatomische Mapping der Pulmonalvenen	30
2.6.1	Elektrophysiologische Eigenschaften von PV-Myofibrillen und ihre Identifikation	30
2.6.2	Die Hochfrequenzstromablation der pulmonalvenösen Ostien	32
2.7	Nachsorge / Eventrekorder	33
2.8	Statistische Analyse	34
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Demografische und klinische Parameter	35
3.2	Grunderkrankungen	36
3.3	Vorhofflimmer-Rezidive	37
3.3.1	LZ-EKG.....	37
3.3.2	Eventrekorder	38
3.4	Lokalisation	39
3.5	Medikation.....	40
3.6	Subjektive Parameter	41
3.6.1	Vorhofflimmerbelastung (<i>AF-Burden</i>).....	41
3.6.2	Symptomatik.....	43
3.7	Komplikationen	44
4	DISKUSSION.....	46
4.1	Objektive Parameter	48
4.2	Subjektive Parameter	52
4.3	Ausblick.....	53
4.4	Bewertung der Diskussionspunkte.....	54
5	LITERATUR	55
6	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	63
7	DANKSAGUNG	64
8	LEBENS LAUF	65
9	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	67

1 EINLEITUNG

Von der Größe einer geschlossenen Faust und dem Gewicht einer Taube schlägt unser Herz am Tag über 100.000 Mal. Es ist neben Lunge und Gehirn unser wichtiges Organ und in vielen Kulturen als Sitz der Seele verehrt. Die Erkrankung an Herz- und Kreislauforganen stellt in den westlichen Kulturen die häufigste Todesursache dar.

Störungen des Herzrhythmus, und insbesondere das Vorhofflimmern („*Delirium cordis*“) stehen oft in Zusammenhang mit anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zeigen eine Reihe von klinisch wichtigen Folge- und Begleiterkrankungen. Vorhofflimmern ist dabei mit einer mittleren Prävalenz von bis zu 1% die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung [23]. Es zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit der Erkrankung mit Überwiegen der Patienten über 65 Jahre und einer geschätzten Patientenzahl von über 800.000 in der BRD. Durch eine Zunahme des mittleren Lebensalters ist ein weiterer Anstieg zu erwarten. Unter Berücksichtigung der Altersverteilung innerhalb der Neuerkrankungen haben ältere Patienten, vornehmlich Männer, einen höheren Behandlungsbedarf. Der Blick auf die Behandlungskosten bei der Erkrankung an Vorhofflimmern zeigt einen Anstieg auf das über 10fache zum Vergleichskollektiv [80]. Gerade in einer Zeit der kostenbewussten Gesundheitspolitik stellt sich das Vorhofflimmern als sozioökonomische Herausforderung der Medizin.

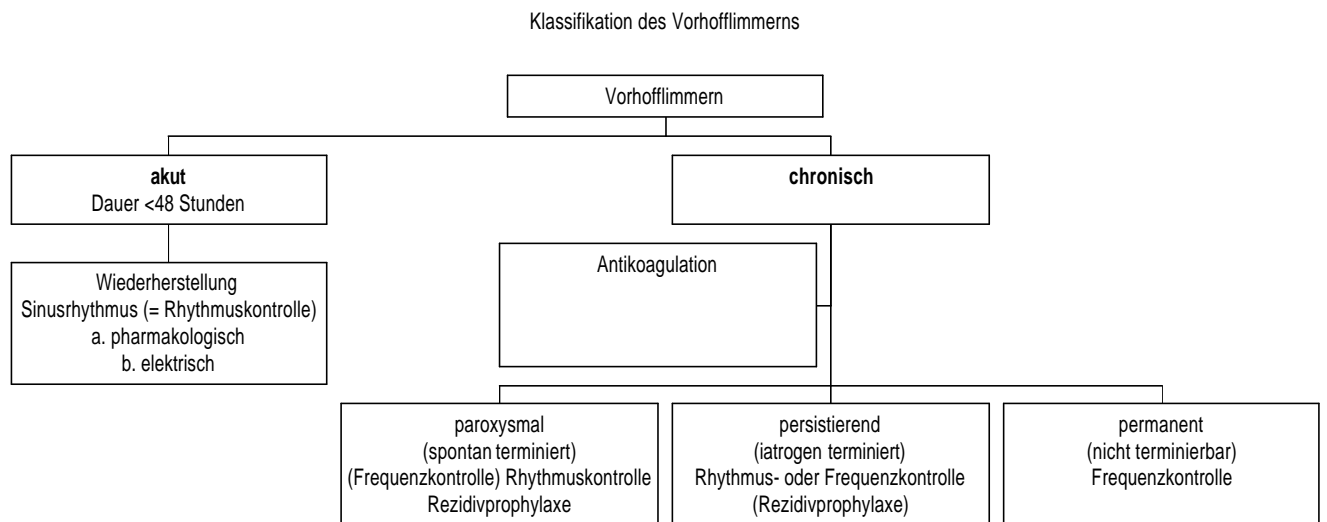
1.1 Klinische Symptomatik

Patienten mit Vorhofflimmern sind signifikant häufiger oligo- bis asymptomatisch als symptomatisch [59]. Symptomatische Patienten leiden aus klinischer Sicht unter einer eingeschränkten Lebensqualität [09]. Die beklagten Symptome reichen von Palpitationen über eine geringere körperliche Belastbarkeit bis hin zu Schwindel und Synkopen [63]. Ursachen finden sich sowohl in der Unregelmäßigkeit des Herzschlages als auch in einem Abfall des Herzzeitvolumens (HZV). In der Unterscheidung zwischen paroxysmalem Vorhofflimmern und permanentem Vorhofflimmern klagen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Untersuchungen von Schuchert und Meinertz [63] signifikant häufiger über Schwindel und Synkopen. Auch das unvorhersehbare Auftreten

der Arrhythmie wird in dieser Gruppe als wesentliche Einschränkung der Lebensqualität empfunden. Chronisches Vorhofflimmern hingegen führt vermehrt zu Dyspnoe, wobei tachyarrhythmische Phasen – welche subjektiv als „Herzrasen“ wahrgenommen werden - tendenziell häufiger auftreten.

1.2 Nomenklatur

Hinsichtlich einer klinischen Erfassung des Krankheitsbildes Vorhofflimmern ergeben sich die Möglichkeiten der Klassifikation nach der Therapieanamnese, der Ätiologie und dem zeitlichen Verlauf. Unter den existierenden Einteilungen hat sich im klinischen Alltag die Beschreibung der Dauer als Kriterium zur Einschätzung und Therapieauswahl bewährt [11,28], auch wenn in diesem Zusammenhang noch Definitionsunterschiede und Terminologieprobleme zu erwähnen sind [50]. Primär wird zwischen dem weniger als 48 Stunden andauernden, erstmaligen akuten Vorhofflimmern und dem chronischen Vorhofflimmern unterschieden. Das chronische Vorhofflimmern wiederum teilt sich in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern (siehe Diagramm) [03,28]:



(Abb. 1: Einteilung und Therapie des Vorhofflimmerns)

Aus ätiologischer Sicht kann zwischen idiopathischem Vorhofflimmern („*lone atrial fibrillation*“) und Vorhofflimmern bei Begleiterkrankungen unterschieden werden. Als Begleiterkrankungen sind eine kardiale und extrakardiale Genese zu differenzieren. Dies ist insbesondere hinsichtlich der zu wählenden Therapie und der Risikostratifizierung bedeutsam.

Eine von Carlsson und Neuzner [11] erwähnte zusätzliche Klassifikation nach der Therapieanamnese bezieht neben der Dauer der Erkrankung die bisherige antiarrhythmische Therapie in die weitere Therapieplanung ein und bereichert somit als konsequente Modifikation die oben genannten Klassifikationen.

1.3 Komorbidität

Sowohl kardiale als auch extrakardiale Begleiterkrankungen stellen neben einem höheren Lebensalter eine wesentliche Determinante der Erkrankung dar.

Während bei idiopathischem Vorhofflimmern, zu welchem ca. 7-11% der Vorhofflimmer-Patienten gerechnet werden können [08,26], die kardiopulmonale Belastbarkeit nur gering eingeschränkt war, zeigt sich insbesondere bei dem Vorliegen von kardialen Begleiterkrankungen eine stärkere Einschränkung der Förderleistung des Herzens [63]. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist als bedeutendste Grunderkrankung mit einem über vierfach höheren Risiko des Neuauftretens von Vorhofflimmern verbunden [06]. Während im Stadium von NYHA¹ II nur 10% der Patienten unter Vorhofflimmern litten, stieg der Anteil auf über 40% bei NYHA IV [52]. Am Beispiel der Herzinsuffizienz lässt sich die Erkrankung als unabhängiger Marker für eine erhöhte Mortalität im Rahmen von kardialen Vorerkrankungen etablieren [67]. Die Verbindung von Vorhofflimmern mit einer Herzinsuffizienz führt in diesem Fall zu einer sog. „Tachykardiomyopathie“, wobei hohe Frequenzen der Kammern als auslösender Faktor für eine Progression der Herzinsuffizienz verantwortlich sind. Ein durch eine adäquate Frequenzkontrolle bedingter Rückgang [24] der klinischen Insuffizienzsymptome zeigt auf, dass Vorhofflimmern als eigenständiger Faktor der häufig komorbiden Erkrankungen anzusehen ist. Zusätzlich zeigen sich statistische Zusammenhänge des

¹ Symptom-Klassifikation der *New York Heart Association*

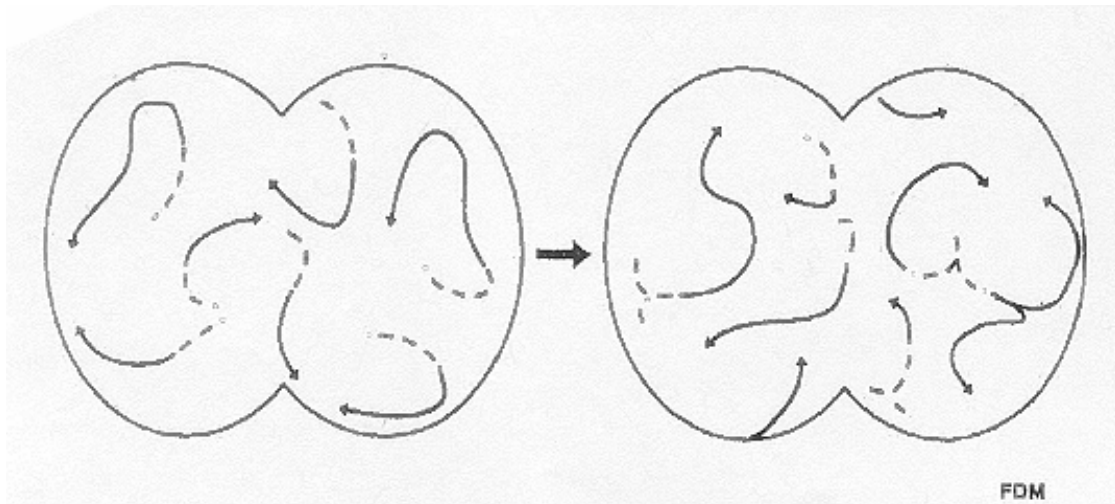
Vorhofflimmerns mit anderen Herzerkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, den Klappenitiden oder einer koronaren Herzerkrankung.

Auch für Begleiterkrankungen nicht kardialer Genese wie z.B. Hyperthyreosen, Diabetes mellitus oder das als „*Holiday-Heart-Syndrome*“ bezeichnete Vorhofflimmern nach Alkoholgenuss meist jugendlicher Patienten finden sich ähnliche Zusammenhänge [22].

1.4 Pathophysiologie

Zum Verständnis der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns muss einerseits die Entstehung und andererseits das Aufrechterhalten von Vorhofflimmern berücksichtigt werden.

Die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern wurde schon vor 40 Jahren von Moe und Abildskov im Rahmen der „*multiple wavelet reentry*“ Theorie beschrieben [53,54]. Das Konzept beinhaltet neben der Erregungsförderung und den Refraktärzeiten des Atriums auch die Vorhofgröße und –masse als Kriterien des Erhaltes von Vorhofflimmern. Die Fortführung der elektrischen Aktivität wird durch den Wiedereintritt von multiplen Erregungswellen des Vorhofes nach Überschreiten der Refraktärperiode gesichert. Da bei Vorhofflimmern die lokalen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten der Vorhöfe variieren („*spatial heterogeneity*“), kommt es - in Abhängigkeit von der Größe des Vorhofes als ´kritische Masse´ - zu immer alternierenden Bahnen, Kollisionen, Verzweigungen oder Auslöschungen von Kreiserregungen. Die initial von Moe beschriebene, auf mathematischer Grundlage basierende Hypothese [55] an einem zweidimensionalen Computermodell konnte später durch die Arbeitsgruppe um Allesie durch Tierversuche an Hunden [02] und Mapping-Untersuchungen bei Menschen [48] bestätigt werden. Sie führten zu der Annahme, dass letztendlich 4-6 Wellenfronten an Erregung ausreichen [03], um Vorhofflimmern zu unterhalten. Dabei erreicht der menschliche Vorhof den Bereich der dafür notwendigen kritischen Größe.



(Abb. 2: Das moderne Konzept des Vorhofflimmerns beinhaltet multiple, koexistente Wellenfronten der Erregung, die durch das Atrium wandern, sich teilen, zusammenstoßen und bei Auftreffen auf refraktäres Gewebe ausgelöscht werden. Aus Camm: „*Atrial Fibrillation for the Clinician*“ [56].)

Zusätzlich weisen Patienten mit Vorhofflimmern strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen der zellulären Signalverarbeitung des Vorhofgewebes auf (so genanntes „*remodeling*“) [32,01], wobei die pathologische Bedeutung der Veränderungen zur Zeit Gegenstand einer intensiven Forschung ist [25,32,01]. Wijffels und Allesie konnten bereits 1995 zeigen, dass Schafe unter künstlich induziertem und unterstütztem Vorhofflimmern eine Verkürzung der Refraktärperiode, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern sowie verlängerte Vorhofflimmer-Phasen zeigten [78]. Die Erkenntnis der durch eine Tachykardie induzierten elektrischen Veränderung des Gewebes führte zu dem bekannten Konzept des „*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ [78]. Dies spiegelt die klinische Erfahrung wider, dass Vorhofflimmern die Tendenz zur Chronifizierung zeigt.

Da die Verkürzung der Refraktärperioden sich innerhalb der ersten Tage entwickelt, es jedoch auch nach Abschluss des ‚elektrischen‘ *remodeling* zu einer weiteren Stabilisierung des Vorhofflimmerns kommt (Persistenz), müssen zusätzliche Faktoren wie strukturelle Veränderungen diskutiert werden. Allesie weist darauf hin, dass es neben dem Kontraktionsverlust mit entsprechender Thrombemboliegefahr zu einer Dilatation des Atriums kommt, welche additiv wirkt [01]. Ein vergrößerter linker Vorhof ist in vielen Untersuchungen als unabhängiger pathognomischer Marker für das

Auftreten von Vorhofflimmern demaskiert worden. Das Problem der gegenseitigen Beeinflussung von Vorhofgröße und Vorhofflimmern ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt und wird zuweilen als „*chicken or the egg*“ Hypothese bezeichnet [72].

Die gewonnenen pathophysiologischen Erkenntnisse und die klinischen Erfahrungen der letzten fünf Jahre führten zu einem Strategiewechsel in der Forschung: Nicht mehr das anatomische Substrat, nicht mehr die Aufrechterhaltung des Flimmerns standen im Vordergrund, sondern die Frage lautete: Wie entsteht Vorhofflimmern?

Die Initiierung rückte in den Vordergrund des Interesses, die nach neueren Studien [36,12,37] vornehmlich durch ektope Foci in den Pulmonalvenen (PV) zu erfolgen scheint. Durch die Möglichkeit des elektrophysiologischen Mapping konnten z.T. über 90% der triggernden Foci in den Ostien der Pulmonalvenen gefunden werden [36]. Histologische Untersuchungen des Gewebes des linken Atriums und der Pulmonalvenen haben ergeben, dass Myokardfasern des Vorhofes an umschriebenen Stellen der Außenseite der Pulmonalvenen diese zentimeterweit begleiten können [40,57,41]. Dies scheint tendenziell häufiger für die oberen Pulmonalvenen zu gelten:

„It is perhaps no coincidence that the myocardial sleeves are longest in the superior pulmonary veins, corresponding to the highest frequency of ectopic focuses reported in several series.“ [Ho,40].

Fokale elektrische Aktivitäten dieser Myokardfasern werden zum Teil innerhalb der Pulmonalvenen blockiert. Eine Überleitung in den linken Vorhof ist mit einer Induktion von Vorhofflimmern assoziiert [36].

Die Ursache der fokalen Automatie des ektopen Gewebes in den Pulmonalvenen könnte nach Arbeiten von Willems und Weiss [79] in atypischen Zellen innerhalb der Pulmonalvenen liegen, welche embryologisch denselben Ursprung wie die späteren Zellen des Sinusknoten haben. Immunhistochemisch wurde dieselbe Ätiologie wie bei Zellen des spezifischen Reizleitungsgewebes identifiziert.

Eine weitere Möglichkeit der Fokusbildung ist der degenerative Umbau der peripheren Zellen in den Myokardschleifen der Pulmonalvenen, wie von Saito [61] beschrieben.

Durch das vermehrte Auftreten von Bindegewebe zwischen den myokardialen Muskelgruppen, z.B. als Ausdruck einer fortschreitenden Ischämie, könnte die Basis für elektrische Mikro-Reentrykreisläufe gelegt werden, die als Foci agieren könnten.

Die begrenzte Möglichkeit der Darstellung und die Identifikation der Myofibrillen im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen lässt Raum für übersehene und/oder ektop liegende Foci [39]. Neben der Induktion von Vorhofflimmern aus den Pulmonalvenen sind in geringerem Anteil nach den Arbeiten von Shah und Jaïs [44] auch ektope Foci als ursächlich anzusehen:

„Such non-pulmonary vein initiating (and maintaining) focal sources are found in up to 30% of patients, in whom atrial fibrillation can be provoked even after successful disconnection of the pulmonary veins.” [Shah, 64]

Neben Foci im linken Atrium sind diese auch in der Vena cava superior, dem Coronarsinus oder dem Marshall-Band beschrieben worden [45].

1.5 Therapieoptionen

In der Wahl der Behandlungsstrategie ist zwischen der reinen Frequenzkontrolle oder der Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu unterscheiden. Die kürzlich veröffentlichten Studien AFFIRM, RACE und STAF [81,75,10] beschäftigen sich mit der Frage der Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen. In beiden Studien konnte ein mindestens gleichrangiger Status der alleinigen Frequenzkontrolle in Bezug auf die Rhythmuskontrolle hinsichtlich der kombinierten Endpunkte aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinsuffizienz, thrombembolischen Ereignissen, Blutungen, Schrittmacherimplantation und schweren Medikamentennebenwirkungen gezeigt werden.

Hinsichtlich der Frequenzkontrolle des (persistierenden) Vorhofflimmerns ist die heutige antiarrhythmische Therapie eine rein symptomatische Behandlung mit dem Ziel der Verbesserung der Leistungsfähigkeit und des Erreichens von Beschwerdefreiheit über eine medikamentöse Frequenzkontrolle. Hierbei bieten sich sowohl

Calziumantagonisten vom Verapamiltyp, Digitalisglykoside und β -Blocker an. Über LZ-EKG-Kontrollen wird eine durchschnittliche Herzfrequenz im Alltag von weniger als 90 Schlägen pro Minute angestrebt. Zusätzlich ist die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten obligat.

Die Rhythmuskontrolle beinhaltet zunächst den Ausschluss von Thromben, vor allem im linken Vorhofohr, mittels TEE-Darstellung oder eine orale Antikoagulation über mindestens 4 Wochen mit einem INR zwischen 2-3 [Vgl. 66]. Hiernach wird eine elektrische oder medikamentöse Konversion angestrebt. Als antiarrhythmische Vorbehandlung und mögliche Auswahl für eine medikamentöse Kardioversion gelten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die Klassen Ic und III nach Vaughan Williams (Zur Einteilung der antiarrhythmischen Klassen vgl. [76]). Die Rezidivprophylaxe richtet sich nach Begleiterkrankungen wie KHK oder eingeschränkter LV-Funktion. Im Falle eines „*lone atrial fibrillation*“, der LV-Hypertrophie oder einer KHK kann zunächst eine β -Blockade versucht werden. Liegt eine Herzinsuffizienz vor, ist Amiodaron als Klasse III-Antiarrhythmikum schon initial zu bevorzugen. Amiodaron zeigt die größte Effizienz im Erhalt des Sinusrhythmus [60] und ist bei herzkranken Patienten mit Rezidiven Mittel der ersten Wahl. Lediglich sonst Herzgesunden steht zusätzlich die Möglichkeit der Klasse Ic (Flecainid, Propafenon) als Rezidivprophylaxe offen.

Ist auch in Kombination der Antiarrhythmika kein Erhalt des Rhythmus oder keine adäquate Frequenzkontrolle zu erzielen, bleibt als *ultima ratio* die Schrittmacherimplantation von frequenzadaptiven Systemen und nachfolgende Ablation des AV-Knotens. Eine lebenslange Antikoagulation und Abhängigkeit von Schrittmachersystemen mit begrenzter Lebensdauer sind jedoch zu bedenken. Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion scheinen nach Erkenntnissen der DAVID-Studie [73] durch eine RV-Stimulation eine weitere Verschlechterung der Auswurfraction zu erfahren, so dass dieses Verfahren hier einer strengen Indikationsstellung bedarf. Aus der klinischen Erfahrung ist eine AV-Knotenablation und Schrittmacherimplantation eher für ältere Patienten geeignet.

Einen primär kurativen Therapieansatz bei Patienten mit (paroxysmale) Vorhofflimmern, die nach Ausschöpfung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten weiter symptomatisch sind, bieten invasive Konzepte. Hierbei wurde zunächst ausgehend von dem Konzept der multiplen Kreiserregungen zur Therapie des Vorhofflimmerns eine Reduktion der 'kritischen Masse' des linken Atriums als anatomisches Substrat durch chirurgische Kompartimentierung angestrebt. In der von Cox und Kollegen [14] entwickelten so genannten „Irrgarten“-Operation („Maze“-Operation) werden durch lineare Inzisionen Narbenbildungen induziert. Wie spätere invasive Messungen zeigen konnten, stellt die Narbe eine elektrische Isolationslinie dar. Die kreisenden Erregungen des Vorhofflimmerns können sich in den entstandenen schmalen Kompartimenten der Vorhöfe somit nicht mehr aufrechterhalten. Das chirurgische Vorgehen wurde von Maze I bis zur aktuell verwendeten Mini-Maze-Technik [71] zur Reduktion der Komplikationen modifiziert. Insgesamt ist der Langzeiterfolg dieser Therapie mit einer Stabilisierung des Sinusrhythmus zwischen 80-99% gut [45], jedoch ist allen chirurgischen Konzepten die Notwendigkeit eines komplexen Eingriffes sowie der extrakorporalen Zirkulation mit entsprechender Morbidität und Mortalität zugrunde gelegt [45, 38]. Die operativen Verfahren erscheinen nach Hammel zur Therapie von isoliertem Vorhofflimmern nicht gerechtfertigt [38] und werden im Moment überwiegend auf Kombinationseingriffe bei komorbiden Patienten beschränkt [51].

In einer von Guiraudon und Mitarbeitern entwickelten alternativen Technik, der „Korridor-Operation“ [16], wurden durch einen chirurgisch isolierten Bezirk des rechten Atriums exklusiv die Sinusimpulse über den AV-Knoten auf die Ventrikel geleitet. Nach enttäuschenden Resultaten wurde das Verfahren 1992 verlassen.

Der Versuch liegt nahe, die Erfahrungen der chirurgischen Intervention auf das Katheterlabor mit seinen minimal-invasiven Möglichkeiten zu übertragen. Die Arbeitsgruppe um Swartz berichtet über die Anlage von linearen Läsionen in beiden Vorhöfen mittels Hochfrequenz-Kathetern [70], welche direkt postinterventionell über 80% Erfolgsrate zeigte. In der Frage der Bedeutung des linken Vorhofes untersuchte Haissaguerre weiterhin die alleinige rechtsatriale und eine kombinierte, also biatriale Ablation mit einer deutlichen Verbesserung von 33% auf über 87% [35]. In diesem

Zusammenhang konnten Erfahrungen der Maze-Operation von der Bedeutung des linken Vorhofs für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern bestätigt werden [45]. Eine alleinige linksatriale Ablation war aber mit hohen Komplikationsraten behaftet. Insbesondere schnelle Narben-Reentry-Tachykardien bei inkompletter Läsionslinie stellen eine ernstzunehmende Komplikation dar. Ernst betont zur Wahl der geeigneten Ablationsstrategie nach eigenen Untersuchungen:

„Ein Rückschluß auf die Effektivität eines Modells linearer Läsionen ist hierbei erst dann zulässig, wenn die Kontinuität der angelegten Läsionen auch demonstriert werden kann und kein Vorhofflimmern mehr induzierbar ist.“ [19]

Das Problem der Unterbrechung der Ablationslinie und die Unmöglichkeit, sie mit konventioneller Röntgentechnik zu visualisieren, wurde zwar durch dreidimensionale Mappingsysteme (z.B. CARTO) [05] verbessert, jedoch trat bei allen unter anderem von Ernst mittels computerunterstützter linearer Ablation behandelten Patienten erneut Vorhofflimmern auf [19].

Die heutige ablativ Therapie des Vorhofflimmerns benutzt die Möglichkeit des elektrophysiologischen Mappings in den Pulmonalvenen, um mögliche ektope Myofibrillen an deren Außenseite zu identifizieren und auf ihre Leitungsfähigkeiten zu überprüfen. Verbundene, elektrisch leitende ektope Zellen stellen die „*target-site*“, das Zielgebiet der Ablation (Fokus) dar. Die Unterbrechung der Leitung wurde primär durch alleinige Ablation der Foci behandelt. Die Methode stellte sich jedoch als wenig effektiv heraus [30]. Wie von Haissaguerre gezeigt [37], ist ursächlich anzunehmen, dass Pulmonalvenen eine zentrifugale Aktivierung aufweisen, d.h. dass sich die Potentiale von distal nach proximal zum Ostium in der Zirkumferenz ausbreiten. Die Mündungsstelle zum linken Atrium, mit dem in der Kreisbahn breitesten „Fokus-Winkel“, wurde in der Folge als Interventionsziel für die Ablation der Foci definiert.

Die Maze-Operation ist in der Lage, das linke Atrium als Substrat des Vorhofflimmerns so zu verändern, dass es nicht mehr zu Reentry-Kreisen kommen kann. Ebenso stellt die Pulmonalvenen-Isolation ein erfolgreiches, aber limitiertes Verfahren dar: Nur der Trigger wird beeinflusst.

1.6 Prognose

Prognostisch gesehen ist die Dauer der initialen Erkrankung eng mit ihrem Wiederauftreten und der Chronifizierung verknüpft. Ohne weitere therapeutische Maßnahmen lässt sich nach initialer Rhythmusstabilisierung dauerhaft kaum ein Sinusrhythmus aufrechterhalten [63]. Durch meist thrombembolisch bedingte Komplikationen ist im weiteren Verlauf eine erhöhte Mortalität zu verzeichnen [57,63, 47]. Das Risiko eines apoplektischen Insultes durch Vorhofflimmern ist auf das bis zu fünffache erhöht [04]. Das Auftreten von Vorhofflimmern bei herzinsuffizienten Patienten ist prognostisch ungünstig (s.o.) und erhöht das Risiko eines kardialen oder plötzlichen Herztodes deutlich [43,52].

Unter adäquater Therapie hingegen konnte eine klare Verbesserung der Prognose demonstriert werden. So zeigte Stevenson Anfang der neunziger Jahre eine starke Verbesserung mit nicht mehr signifikant unterschiedlichen 2-Jahres-Überlebensraten mit oder ohne Vorhofflimmern nach entsprechender Behandlung der Patienten [67]. Patienten mit therapiertem Vorhofflimmern haben eine gute Prognose, wobei ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität bisher jedoch nicht gezeigt werden konnte. Die weitere Therapie nach Antikoagulation ist daher eine rein symptomatische mit dem Ziel der Reduktion des Leidensdruckes der Patienten. Bezüglich des invasiven Vorgehens zwingt die gute Prognose des therapierten Vorhofflimmerns zu dem Schluss, nur therapieresistente, stark symptomatische Patienten diesen Therapieoptionen zuzuführen.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die Möglichkeiten der Triggerelimination durch die invasive Maßnahme der Pulmonalvenen-Isolation sind zwar etabliert, aber bisher nie durch eine konsequente objektive Evaluation des postinterventionellen Verlaufes verifiziert worden. Einzelne Arbeitsgruppen, wie z.B. Jaïs [45] gehen dazu über, systematisch alle Pulmonalvenen zu diskonnektieren, um die Rate der Vorhofflimmer-Rezidive zu senken. Ein genereller Konsens dazu besteht bisher aber nicht. Es stellt sich die Frage nach der Effektivität

der heutigen invasiven ablativen Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns unter objektiven Kriterien.

Unter der Annahme, dass die Ablation an den Pulmonalvenenostien über eine elektrische Isolation der Pulmonalvene zu einer Triggerelimination führt, ist die Voraussetzung (primäre Hypothese), dass

- a) die Elimination von Triggern die Rezidivfreiheit erhöht.

Sollte diese Hypothese bestätigt werden können, stellt sich weiter die Frage nach der Anzahl der zu abladierenden Pulmonalvenen. Wenn angenommen werden kann, dass sich durch die Isolation an *einer* Pulmonalvene, also einer Elimination von Triggern, die Rezidivfreiheit erhöht, ist die zweite Hypothese, dass

- b) die Ablation von mehr als einer Pulmonalvene positiv mit der objektivierbaren Rezidivfreiheit korreliert.

Als dritte Hypothese ist zu vermuten, dass zwischen den subjektiven Faktoren des Patienten (wie einer Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität) und der Elimination von Triggern in den Pulmonalvenen

- c) ein positiver Zusammenhang besteht.

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Patienten

Die Einschlusskriterien für diese prospektive klinische Studie waren:

1. Therapieversagen von mindestens drei Antiarrhythmika (Beta-Blocker, Sotalol, Propafenon, Flecainid, Amiodaron) in ausreichender Dosierung.
2. Normale bis geringfügig eingeschränkte LV-Funktion (LVEF 50-60%).
3. Normale bis geringgradig erweiterte Vorhofgröße (LA max. 44 mm in der kurzen parasternalen Achse).
4. Hoher Leidensdruck durch häufige Episoden von Vorhofflimmern mit mindestens drei der folgenden Merkmale: deutliche Abnahme der Belastbarkeit unter Vorhofflimmern, Schweißausbrüche, Konzentrationseinschränkung, Übelkeit, Thoraxschmerz, Schwindel oder Synkopen.
5. Mindestens dreimalige EKG- oder LZ-EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern zu verschiedenen Zeitpunkten.

Ausgeschlossen hingegen wurden Patienten mit:

1. Vitien, ASD, kongenitalen Herzerkrankungen
2. LVEF < 50%, erheblicher Vergrößerung des linken Vorhofs
3. Hyperthyreose
4. einem Alter von weniger als 18 und mehr als 70 Lebensjahren
5. Schwangerschaft
6. Kreatininerhöhungen von mehr als 1,1 mg/dl, häufigen Elektrolytentgleisungen
7. Alkoholismus

2.2 Studienprotokoll

Parameter:

1. Ambulante Überprüfung der Einschlusskriterien. Patientenaufklärung. *Quality of life* (QoL)-Fragebögen „SF36“² und „SSCL“³. Standardlabor mit Schilddrüsenparametern.
2. Stationäre Aufnahme. Laborstatus. Echocardiografie. MR-Angiografie der Pulmonalvenen.
3. EPU. Intubationsnarkose. TEE mit transseptaler Punktion. Katheterablation.
4. 24h-Intensivüberwachung. Echocardiografie. MRT. Marcumarisierung.
5. 2x LZ-EKG.
6. Echocardiografie. Eventrekorder für drei Wochen. Entlassung.
7. 3-Monatskontrolle. Patientenanamnese. Vorhofflimmertagebuch. Eventrekorder. Entscheidung über die weitere Therapie: Marcumar? Beta-Blocker? Antiarrhythmika? MRT. QoL-Fragebögen SF36 und SSCL.
8. 6-Monatskontrolle: wie 7.
9. 9-Monatskontrolle: wie 7.
10. 12-Monatskontrolle. Patientenanamnese. Vorhofflimmertagebuch. Entscheidung über die weitere Therapie: Marcumar? Beta-Blocker? Antiarrhythmika?

2.3 Präinterventionelle Diagnostik

Die zur interventionellen Therapie zugewiesenen Patienten wurden einer eingehenden klinischen Untersuchung unterzogen. Es erfolgte eine genaue Anamnese der Erkrankungsdauer, der Episodenlänge und -häufigkeit sowie der verwendeten Antiarrhythmika. Zur Abschätzung der Einflussnahme der Symptome auf die Lebensqualität wurden die standardisierten Fragebögen SF36 und SSCL (Vgl. Bubien und Kay sowie Erdogan [09,18]) verwendet. Besonderes Augenmerk galt typischen Symptomen des Vorhofflimmerns, so z.B. Palpitationen, Synkopen/Präsynkopen, Dyspnoe oder pectanginösen Beschwerden im Rahmen von Tachyarrhythmien und

² Vgl. [77] ³ SSCL: *Symptom Checklist - Frequency and Severity Scale* (Vgl. Bubien und Kay [09]).

vegetativer Symptome. Die Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Patienten nach der Klassifikation der *New York Heart Association* (NYHA) erfolgte für den Zustand unter Vorhofflimmern. Des Weiteren wurden die begleitenden Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Genese sowie Erkrankungen der Schilddrüse ermittelt. Grundlegend für das weitere Vorgehen war die Dokumentation des Vorhofflimmerns in einem 12-Kanal-EKG, um andere Herzrhythmusstörungen ausschließen zu können. Das Vorliegen von ein oder mehreren Langzeit-EKG's verifizierte die Angaben des Patienten.

Veränderungen des linken Atriums infolge von Vorhofflimmern oder des linken Ventrikels, welche im Rahmen von dilatativen Kardiomyopathien oder der arteriellen Hypertonie auftreten, wurden echokardiografisch dokumentiert. Die Echocardiografie in zweidimensionaler Darstellung, Doppler- sowie M-Mode erlaubte die Erfassung des linksatrialen und -ventrikulären Durchmessers, der linksventrikulären Wanddicke, der Ejektionsfraktion zur Beurteilung der Pumpfunktion und eine Beurteilung des Klappenapparates. Keiner der untersuchten Patienten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung ein höhergradiges Klappenvitium. Bei allen Patienten erfolgte die Darstellung des Herzens, speziell des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen mittels einer MR-Angiografie vor und 4 Mal nach der Ablation (siehe Studienprotokoll). Dabei wurden die Pulmonalvenendurchmesser zum Ausschluss von Stenosierungen verglichen, wobei sich die Stenoseeinteilung an der Arbeit von Dill et al.⁴ orientierte. An Laborparametern wurden Blutbild, Elektrolyte, C-reaktives Protein (CRP) und Schilddrüsenhormone (TSH, T3,T4) gemessen.

2.4 Material

Als Basis des Katheterlabors diente ein Standard-Kathetermessplatz der Firma Siemens (Bicor®, Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit Röntgen-Durchleuchtungsröhren für zwei Ebenen. Diese zwei Angiographieebenen werden über zwei getrennte Bildschirme dargestellt, ein dritter war für die Elektrokardiogramme reserviert. Die insgesamt 12 Ableitungen der extra- und intrakardialen elektrischen Signale wurden über einen

⁴ Vgl. Dill [17].

Verstärker (STAMP™ Amplifier, BARD, Murray Hill, New Jersey, USA) zu einer speziellen Computereinheit, dem elektrophysiologischen Laboratorium LabSystem™ Duo™ (BARD, Murray Hill, New Jersey USA) geleitet. Die Einheit ermöglichte über einen Echtzeit- (*Real Time*) Bildschirm die direkte Signalverfolgung aller Ableitungen, und über einen Protokoll-/Vermessungsmonitor (*Review screen*) die Analyse interessierender Details.

Zur Datenerfassung wurden neben den Oberflächen-EKG-Ableitungen (Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger I, II, III, aVR, aVL, aVF sowie den Brustwandableitungen nach Wilson, V1-V6) die intrakardialen Ableitungen auf folgende Weise erhoben:

a) Die Referenzsignale aus dem Koronarsinus oder dem rechten Atrium über einen vierpoligen steuerbaren Katheter (Biosense Webster, 4polar, Diamond Bar, Californien, USA).

b) Die zur Diagnostik räumlich eng aufzulösenden Signale aus der Pulmonalvene über den 10-poligen Lasso-Katheter der Firma Diamond Bar (Biosense Webster Lasso™, 10 polar, Diamond Bar, CA, USA).

Der zum Auffinden der Pulmonalvenen verwendete steuerbare 4-polige Mapping-Katheter stammte von der Firma Cordis (7F, Cordis Corp., Miami, Florida, USA).

Der mittels eines geschlossenen Systems gekühlte Ablationskatheter war mit einem entsprechenden Generator (Cardiac Pathways, 50 W, Modell 8004, Californien, USA) verbunden. Die Ablationselektrode des Katheters wurde durch einen Zufluss und Rückflusskanal mit 36ml/min. NaCl-Lösung gekühlt. Über einen Thermistor in der Elektrode wurde die Temperatur gemessen. Die zugeführte Leistung wurde zwischen 15W und 50W handgesteuert. Die Zieltemperatur betrug 28°-30° Celsius. Als Katheter diente dabei ein Chilly 7 French Katheter der Firma Boston Scientific (Chilly, 7 F, Cardiac Pathways, Californien, USA). Die transseptale Punktion wurde mit einer Nadel von DAIG (BRK, 71 cm, DAIG, Minnetonka, USA) über eine Schleuse von DAIG (SL1, 62cm, DAIG, s.o.) eingebracht, über die die Nadel am interatrialen Septum positioniert werden konnte.

Die über alle Katheter selektiv mögliche elektrische Stimulation des Gewebes wurde mit einem Signalgenerator (Universal Heart Stimulator UHS 20 der Firma Biotronic Mess- und Therapiegeräte GmbH, Ingenieurbüro Berlin) appliziert.

Zur Darstellung der Pulmonalvene wurde handelsübliches Kontrastmittel (Imeron®, Byk Gulden, Konstanz) verwendet.

Die transösophageale echocardiografische Kontrolle der transeptalen Punktion erfolgte durch eine TEE-Sonde mit multiplanem Schallkopf (HP 21364R, Hewlett Packard, Andover, Massachusetts, USA) und einem Sonografiegerät von HP (Sonos 5500, Hewlett Packard, s.o.), das auch für die präinterventionelle Diagnostik verwendet worden war.

Zur Narkose wurde ein Monitorsystem von GE Medical Systems verwendet (Eagle® 4000, GE Medical Systems Deutschland, Solingen), das neben den üblichen EKG-Ableitungen (Goldberger I, II, III), einer invasiven/nichtinvasiven Blutdruckmessung sowie der Sauerstoffsättigung im peripheren Blut (SpO₂) auch die Kohlendioxidsättigung der Expirationsluft maß. Die Beatmung über einen orotrachealen Tubus war durch eine Evita-Beatmungseinheit (Evita® 4, Dräger Medical AG, Lübeck) gewährleistet. Die Messung der Narkosetiefe erfolgte über eine frontale EEG- und Myopotential-Ableitung mittels eines so genannten BiS-Monitors (Modell A2000, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA). Eine eventuell notwendige elektrische Kardioversion konnte durch einen externen monophasischen Defibrillator von PhysioControl (Lifepac® 9, Medtronic PhysioControl, Redmond, WA, USA) vorgenommen werden, der eine elektrische Kardioversion mit wahlweise 50-360 J über 2 Klebeelektroden ermöglichte. Die Steuerung der Antikoagulation durch intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin erfolgte über die Kontrolle der ACT (activated clotting time = aktivierte Gerinnungszeit) mittels einer ACT-Messung (Hemochron® 800, Fresenius AG, Bad Homburg).

Die Datenspeicherung wurde über das Darstellungsgerät der Firma Siemens (Siemens ACOM® T.O.P., Siemens, Erlangen) mit Hilfe eines CD-Brenners (Plexwriter, Fremont, Canada) vorgenommen. Als Langzeit-EKG wurden Sherpa 3- und Tracker 3 -Rekorder der Firma Reynolds Medical (Braintree, Massachusetts, USA) verwendet. Die Auswertung der erhobenen Langzeit-EKG-Daten erfolgte über die firmeneigene Software (Pathfinder 600, Reynolds Medical) an einem PC.

Das zur Darstellung der Pulmonalvenen vor und nach der Ablation benötigte MRT wurde in einem SONATA®-Gerät (1,5 Tesla) der Firma Siemens (Erlangen) durchgeführt. Als MRT-Kontrastmittel wurde ein Präparat der Firma Schering mit Injektion von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verwendet (Magnevist®, Gd-DTPA, Schering, Deutschland).

Die postinterventionellen Langzeitkontrollen auf Vorhofflimmer-Rezidive wurden mit so genannten Eventrekordern aufgezeichnet (CardioRec®-Geräte, AD Elektronik GmbH, Wetzlar). Dabei wurde die $R-R'$ -Abweichung gegenüber einem dynamischen Mittelwert ausgewertet, um bei Überschreiten einer einstellbaren Toleranzschwelle (-40% bis +60% des dynamischen RR-Abstandes) eine Aufzeichnung von 40 sec. Dauer auszulösen. Die fortlaufende Überwachung ermöglichte die Erhebung von 20 Sekunden vor und nach dem Ereignis⁵. Die Aufzeichnung erfolgte vom Patienten unbemerkt. Zusätzlich bestand für die Patienten die Möglichkeit, eine manuelle Aufzeichnung bei Auftreten von Symptomen auszulösen. Das Gerät erlaubte die einkanalige Aufzeichnung von 1000 Ereignissen mit je 40 Sekunden Dauer. Zur Auswertung diente ein über Interface mit dem Rekorder verbundener PC mit entsprechender CardioRec®-Software, welche die Beurteilung des Rhythmus und der gespeicherten Ereignisse (automatisch oder manuell erhobenen) durch einen erfahrenen Untersucher erlaubte.

⁵ Vgl. CARDIOREC Event Recorder System, Gebrauchsanweisung, Seite 4f. [29]

2.5 Das Procedere der elektrophysiologischen Untersuchung

2.5.1 Vorbereitung

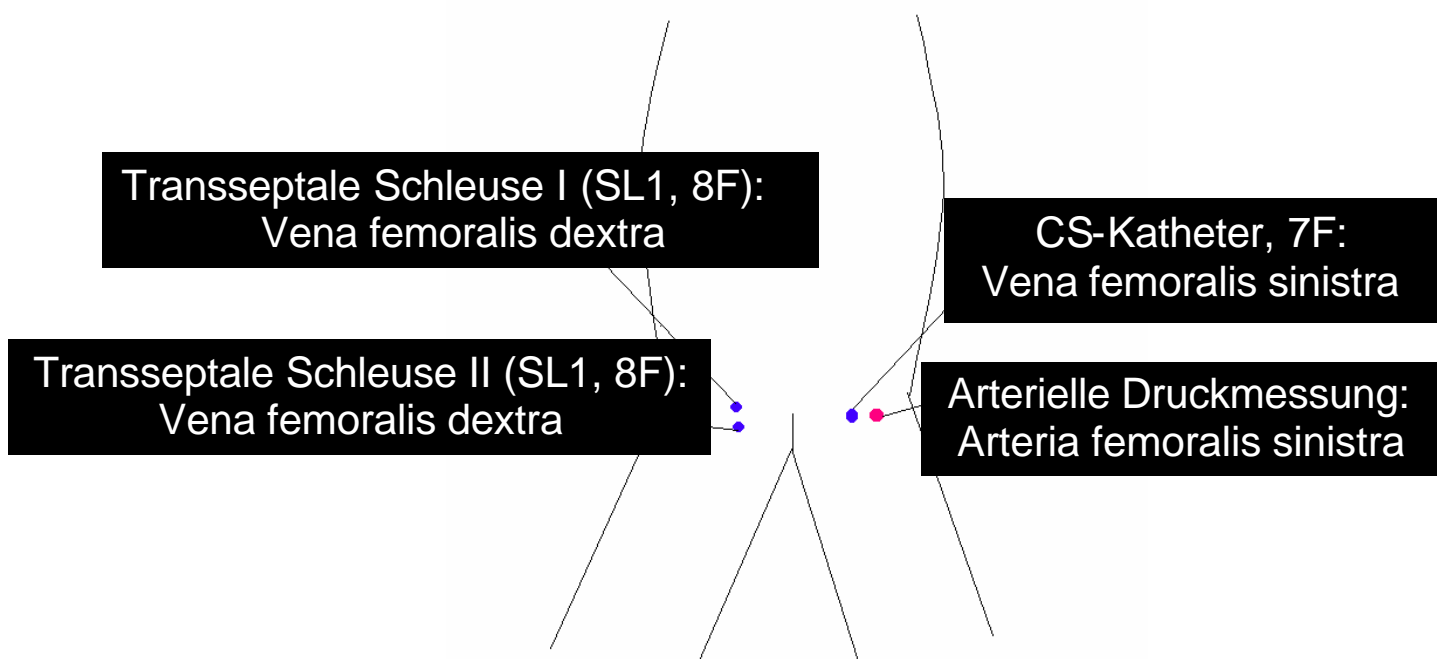
Die elektrophysiologische Untersuchung wurde in einem Katheterlabor der elektrophysiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchgeführt. Die Patienten waren mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung von einem Arzt anhand eines standardisierten Fragebogens (perimed compliance®, ID 21D) über den Untersuchungsgang, die Ablation, mögliche Alternativen und Risiken sowie Nebenwirkungen aufgeklärt worden. Alle untersuchten Patienten hatten ihr Einverständnis schriftlich erklärt. Eine vorbestehende antiarrhythmische Therapie war 5 Halbwertszeiten vorher abgesetzt worden. Alle Untersuchungen wurden unter Intubationsnarkose mit einer intravenösen Kombination von Propofol® und Rapifen® durchgeführt. Die Narkosetiefe wurde durch einen BiS-Monitor (s.o.) überwacht. Zur Kontrolle der Hämodynamik wurde der arterielle Blutdruck invasiv über eine 5F (French)-Schleuse in der Arteria femoralis sinistra gemessen.

2.5.2 Verwendete Katheter, Ableitungen und Zugänge

Über einen Zugang in der Vena femoralis sinistra wurde über eine 7F-Schleuse ein 4-polarer steuerbarer Standardkatheter (Biosense Webster) unter Durchleuchtungskontrolle in das Atrium dextrum eingebracht, der als Referenzkatheter im Bereich des Koronarsinus positioniert wurde. Die Pole des Referenzkatheters ermöglichten die Ableitung von 2 Elektrogrammen, die mit CS für Koronarsinus (coronary sinus) abgekürzt wurden. Dabei markierte die Ableitung CS 1-2 die distalen Pole an der Katheterspitze, und die Ableitung CS 3-4 die proximalen Pole. Über einen arteriellen Zugang der Arteria femoralis sinistra erfolgte die invasive Druckmessung am Eagle-Monitor-System.

Die zwei transeptalen Schleusen (2xDAIG, 8F SL1) wurden mit der so genannten Brockenbrough-Technik (Zugang der Schleusen über die Vena femoralis dexter via Atrium dextrum, Punktion des interatrialen Septums mittels einer BRK-Nadel (DAIG,

sieh oben) unter TEE-Kontrolle im linken Atrium platziert. Mit einem steuerbaren Mapping-Katheter (Cordis 7F, 4polar) wurde zunächst die linke obere Pulmonalvene sondiert. Nach Platzierung des Katheters in der Pulmonalvene wurde die SL1-Schleuse in die Pulmonalvene über den Mappingkatheter vorgeschoben. Der Mappingkatheter wurde im Anschluss aus der Schleuse entfernt. Die Pulmonalvene wurde in der Folge durch Injektion von 20ml Kontrastmittel (Imeron®) angiografisch dargestellt. Die Angiografie wurde auf CD (Plexwriter, s.o.) in beiden Ebenen für spätere Kontrollen gespeichert. Das proximale Ostium der Pulmonalvene und deren Verlauf wurden auf die Monitorschirme beider Angiografieebenen übertragen (Projektionsebene RAO 30°, LAO 60°). Der gleiche Vorgang wurde für die übrigen drei Pulmonalvenen wiederholt. Nach Abschätzung des atrial/ostialen Diameters wurde ein Lasso®-Katheter 15/20/25 mm Durchmesser über die Schleuse in die Pulmonalvene eingeführt. Schleuse und Lasso-Katheter wurden unmittelbar distal des Pulmonalvenen-Ostiums platziert. Anschließend erfolgte die Platzierung des gekühlten Ablationskatheters über die zweite Schleuse an das Ostium der Pulmonalvene, proximal des Lasso®-Katheters.



(Abb. 3: invasive Zugänge im Rahmen der Intervention)

Der 10 polige Lasso-Katheter bietet durch die ringförmige Anordnung der Elektroden die Möglichkeit, lokale elektrische Signale über die jeweilige Elektrode segmental abzuleiten (siehe Abb. 4)



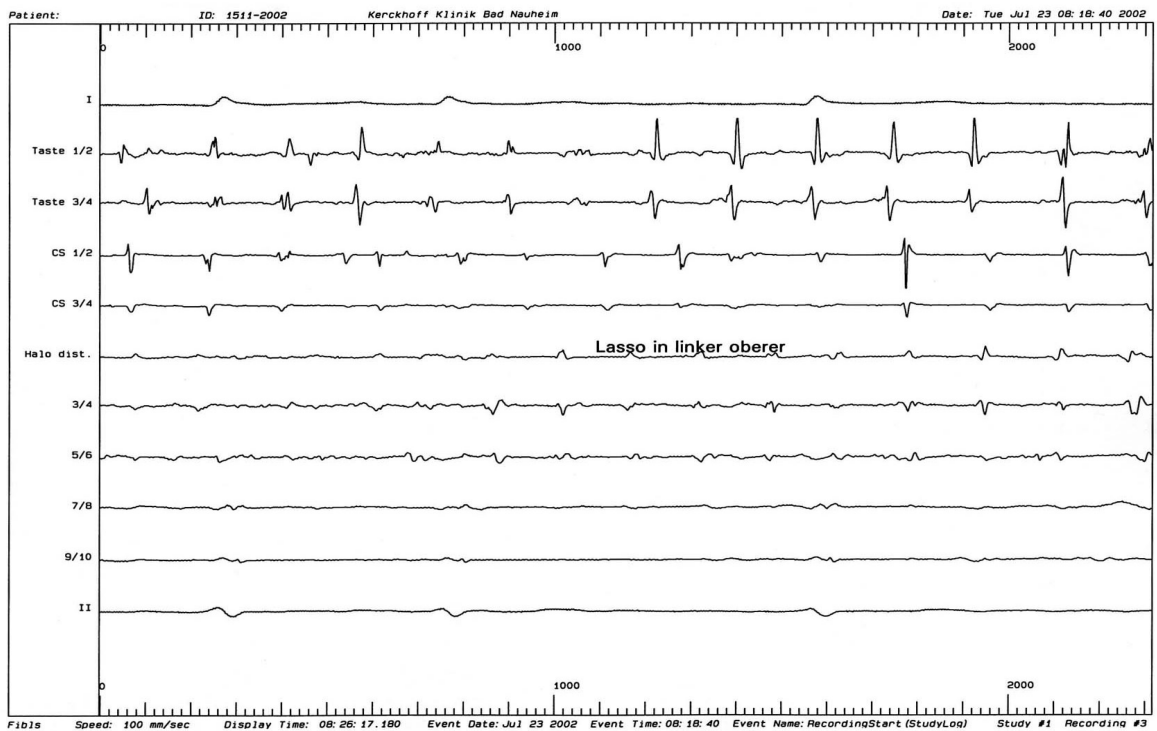
(Abb. 4: Lasso®-Katheter)

Die Pulmonalvene kann so über die Möglichkeit der Ableitung der einzelnen Segmente in exakter dreidimensionaler räumlicher Auflösung (6mm Abstand zwischen den Elektroden) in 10 Sektoren aufgeteilt werden, so dass die Voraussetzungen für eine selektive Ablation der einzelnen Sektoren anhand der verfügbaren EKG-Ableitungen gegeben sind. Die Anordnung der Ableitung war immer von distal, d.h. der Spitze des Lasso-Katheter, als Halo distal über die Sektoren 3/4 bis 9/10 am proximalen Ende des Katheter-Ringes vorgegeben.

Der von uns verwendete Chilly 7F-Ablationskatheter ermöglichte wie der Referenzkatheter im Bereich des Koronarsinus die Ableitung von 2 bipolaren Signalen, welche mit 'Taste' bezeichnet waren, wobei Taste 1/2 die distale und Taste 3/4 die proximale Ableitung darstellte.

Zusammen mit den frontalen Oberflächenableitungen I und II nach Einthoven zeigte sich folgende Gesamtableitung (Abb. 5):

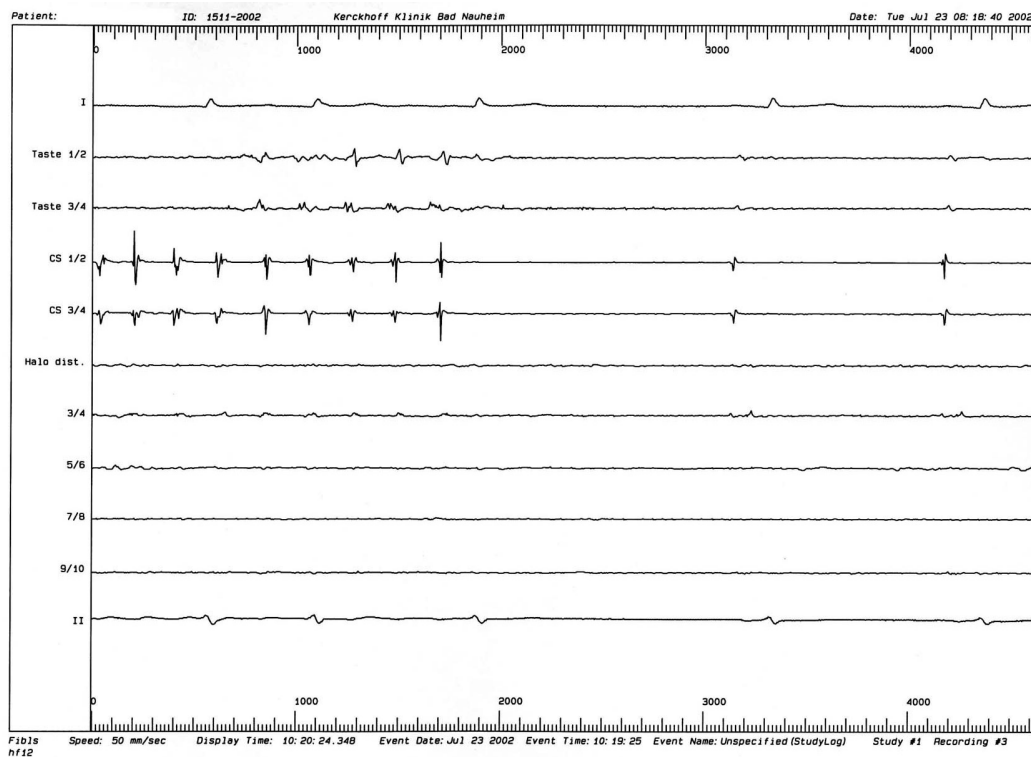
a) bei Vorhofflimmern



- I, II: Standartableitungen nach Einthoven
- Taste 1-4: Ableitungen des Ablationskatheters (1-2 distal, 3-4 proximal)
- CS 1-4: Ableitungen im Koronarsinus des rechten Atriums(1-2 distal, 3-4 proximal)
- Halo distal, 3-10: Ableitungen des Lasso®-Katheters (Halo distal: distal, dann segmental von 3-4 bis 9-10 proximal)

(Abb. 5: Gesamt-Ableitungen bei Vorhofflimmern, Lasso in linker oberer Pulmonalvene)

b) Übergang zu Sinusrhythmus



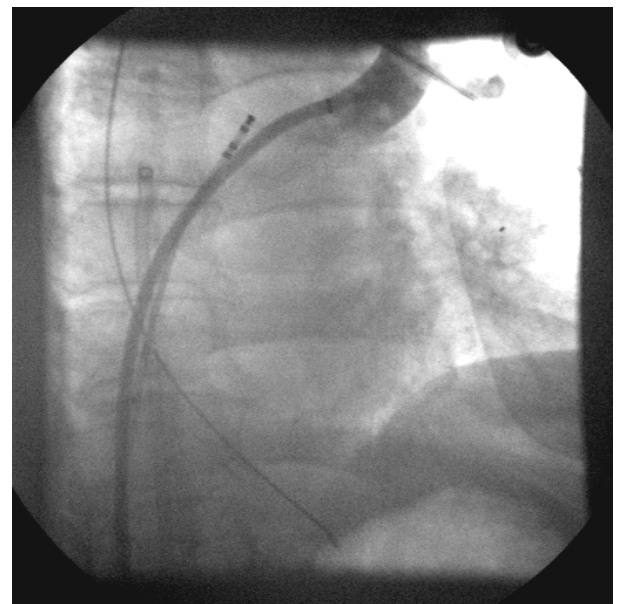
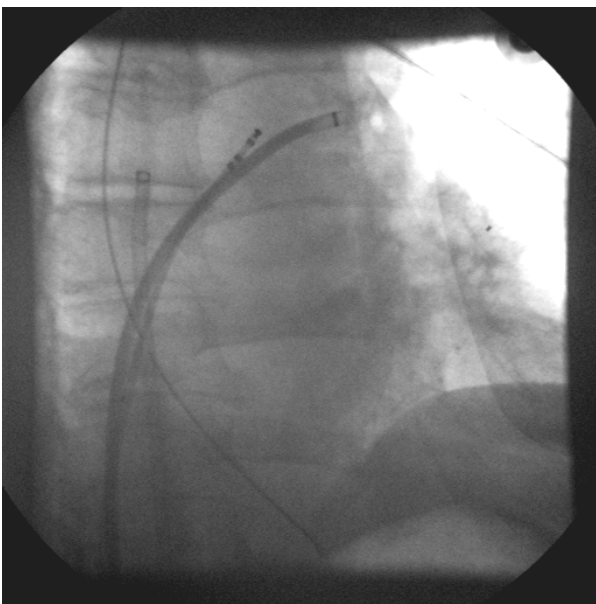
(Abb. 6: Übergang von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus)

Die eingehenden Signale wurden nach Verstärkung mittels der LapDuo®-Software verarbeitet, wobei eine fortlaufende Betrachtung der Gesamtleitung über den Echtzeit-Bildschirm sowie die getrennte Analyse der Signale mit einem zweiten Protokoll-/Vermessungs-Monitor (*Review screen*) möglich war. Die Gesamtleitung wurde auch nochmals direkt neben den zwei Angiografieebenen der Röntgendurchleuchtung präsentiert.

2.5.3 Röntgenanatomie

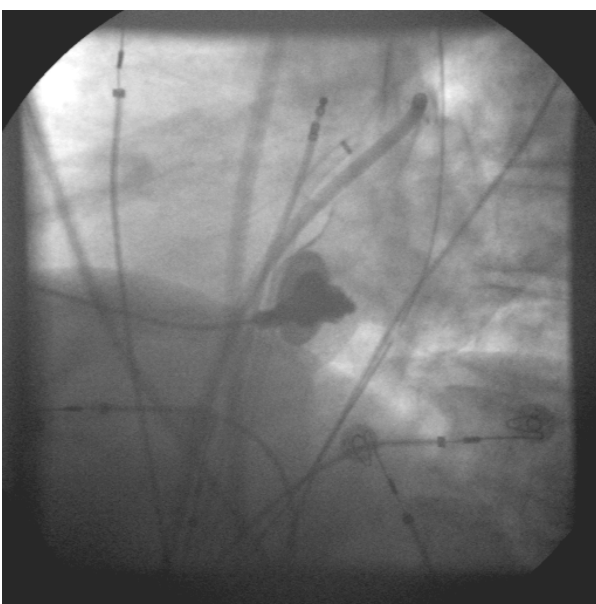
Die Positionierung der Katheter erfolgte unter Durchleuchtungskontrolle. Kardiologische Röntgenanlagen mit zwei C-Bögen bieten die Möglichkeit der Rotation um einen Winkel von circa 180° bezüglich der Sagittalebene des Patienten und circa 100° in der Transversalebene. Zur Darstellung der Pulmonalvenen wurde in Anlehnung an die

Laevokardiografie eine rechtsschräge Projektion von 30° ohne kraniokaudale Angulierung (*right anterior oblique*, RAO 30°) sowie eine linksschräge Projektion von 60° (*left anterior oblique*, LAO 30°), ebenfalls ohne kraniokaudale Angulierung, gewählt. Diese Darstellung ermöglichte die Beurteilung des Verlaufs der jeweiligen Pulmonalvene nach Kontrastmittelgabe in zwei Ebenen. Diese Standardeinstellung wurde für alle Prozeduren verwandt, um im Falle einer Wiederholung die gleiche Projektionsmöglichkeit wie beim Ersteingriff zu haben. Nach Einführung des Lasso®- und Ablationskatheters an das Ostium der Vene stellten sich folgende angiografische Bilder dar:



(Abb.7 und 8: linke obere Pulmonalvene in RAO 30°-Darstellung, vor und bei Kontrastmitteldarstellung)

(Abb.9 und 10: linke obere Pulmonalvene in LAO 60°-Darstellung, vor und bei Kontrastmitteldarstellung)



2.5.4 MRT-Darstellung der Pulmonalvenen

Zur MRT-Darstellung der Pulmonalvenen wurden die Patienten auf dem Rücken liegend in dem SONATA®-Gerät positioniert. Die Bildgebung war EKG-getriggert und wurde immer während einer ca. 10 Sekunden dauernden Atempause des Patienten durchgeführt. Nach Definierung der richtigen Schnittebenen wurde eine sog. *fast procession steady-state sequence* (FISP) Sequenz gefahren, über die bewegte Bilder (*cine images*) mit einer Repetitionszeit (TR) von 32ms und einer Echozeit (TE) von 1,6ms sowie einer Schichtdicke (SLT) von 5mm für die funktionelle und anatomische Evaluation in der langen Achse (2- und 4- Kammerblick) erzeugt wurden. Einzelne Schnittebenen für den individuellen Verlauf der Pulmonalvenen wurden zusätzlich angefertigt. Zur dreidimensionalen Datenaufbereitung und Bildbearbeitung wurde eine kontrastmittelverstärkte und nicht EKG-getriggerte FISP-3D-Sequenz gefahren (40 Partitionen eines 80mm dicken Blockes; effektive Schichtdicke 2mm, Meßfeld 280x320mm, Matrix 160x256, Pixelgröße 1,75x1,25mm). Die Schichtebene wurde dabei nach Kontrastmittelinjektion (0,1mmol/kg KG Magnevist) so orientiert, daß alle vier Pulmonalvenen in eine Ebene gedreht waren (kurze Achse in die Koronarebene gedreht). Dabei wurden 2 Messungen konsekutiv unter Atempause erhoben. Bei allen Patienten wurde jede Pulmonalvene dargestellt. Die Morphologie und die Diameter der ersten 20mm der Pulmonalvene wurden nach dem von Dill et al.⁶ beschriebenen Algorithmus zur multiplanaren Rekonstruktion vermessen. Eine Diameterreduktion von 25-50% wurde als relevant definiert. Eine Reduktion über 50% wurde als Stenose definiert. Gemäß dem Studienprotokoll wurden die Pulmonalvenen nach der direkten postinterventionellen Kontrolle in den 3, 6 und 9-Monatskontrollen bei relevanten Diameterreduktionen dargestellt, um eine Aussage über den Pro- oder Regreß der Stenosierungen im Verlauf machen zu können.

⁶ Vgl. Dill [17]

2.6 Das elektroanatomische Mapping der Pulmonalvenen

2.6.1 Elektrophysiologische Eigenschaften von PV-Myofibrillen und ihre Identifikation

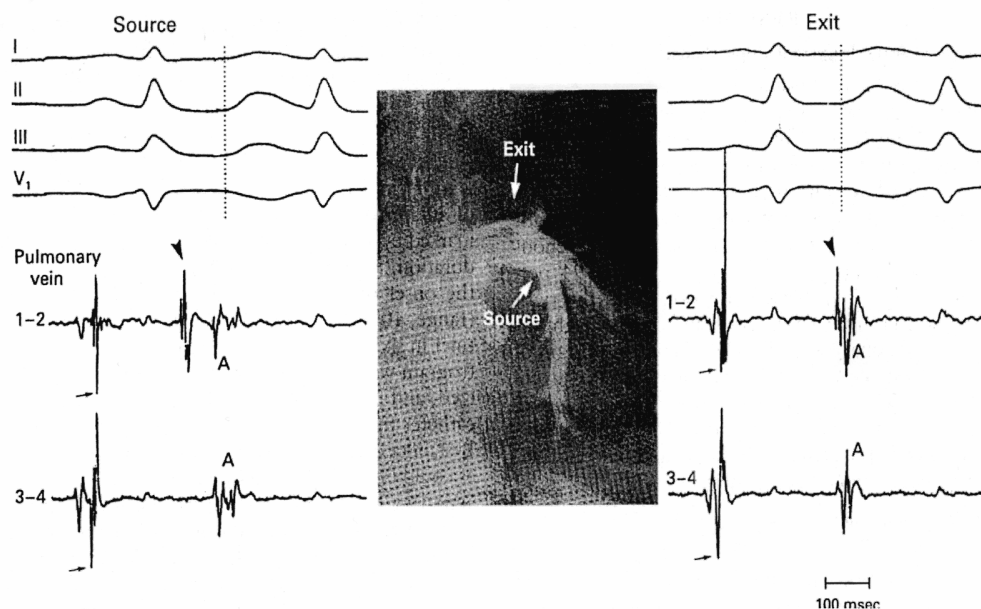
Anhand der durch die verschiedenen Ableitungen möglichen Signaldiskriminierung ist es notwendig, Kriterien für eine pathologische Signalmorphologie zur Eruiierung der elektrischen atrio-pulmonalvenösen Übergänge festzulegen.

Anatomische Studien wie zum Beispiel von Saito [61] und Ho [41] zeigen ein komplexes System der atrioventrikulären Übergänge mit größtenteils zirkulär oder spiralförmig angeordneten myokardialen Schleifen, welche an der Außenseite die Pulmonalvenen begleiten. Diese Schleifen haben proximal die größten Diameter und dünnen nach distal hin aus. Dabei werden in den oberen beiden Pulmonalvenen die längsten Ausdehnungen gefunden. Die dicksten Schleifen wurden bei den oberen Pulmonalvenen im Bereich der inferioren Wand und –in Umkehrung- im Bereich der superioren Wand bei den unteren Pulmonalvenen gefunden. Innerhalb der Schleifen zeigen sich Lücken, welche mit Bindegewebe gefüllt sind. Es zeigt sich bei ca. 34% der Patienten durch alle Altersgruppen eine fibröse Degeneration der Myozyten in den Schleifen [Vgl. 41], wobei Saito eher die peripher gelegenen Myozyten am distalen Ende der Schleifen betroffen sieht [61]. Der Umbau könnte (neben den von Willems und Weiss [79] vorgelegten Theorien) durch elektrische Mikro-Reentrykreisläufe zur Fokusbildung führen.

Als Konsequenz der invasiven Strategie ist unter Berücksichtigung der zentrifugalen Aktivierung der Myokardschleifen die möglichst proximale Ablation, d.h. am Pulmonalvenenostium, als Strategieziel erforderlich. Da an dieser Stelle die Myokardschleifen auch ihren größten Durchmesser haben, ist eine höhere Leistungsabgabe als in der peripheren Vene nötig.

Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung wurden während des Mapping zur Identifikation folgende Veränderungen der Signale als Zeichen für Aktivität aus den Myofibrillen der Pulmonalvenen definiert:

- Ein fraktioniertes Signal mit einer Hochfrequenzkomponente (im SR oder mittels eines einzelnen atrialen Extrastimulus, der über den Referenzkatheter im lateralen Koronarsinus erzeugt wurde)
- Spontane Extrasystolen mit einer Fragmentation der A-Welle im Pulmonalvenenostium oder distal davon.



Haïssaguerre, Jais et al., The N Engl J Med, Vol.339,1998

(Abb.11: Vorzeitigkeit des Pulmonalvenen-Spike vor der A-Welle bei abberantem Pulmonalvenengewebe)

Wenn eine spontane ektope Aktivität in den Pulmonalvenen nicht vorhanden war, wurde der Ablationskatheter distal des im Ostium liegenden Lasso-Katheters in die Pulmonalvene vorgeführt. Eine Stimulation über den Katheter im Koronarsinus führte in den Ableitungen des Lasso bei abberantem Pulmonalvenengewebe zur Ausbildung von charakteristischen fraktionierten Signalen als Identifizierungsmerkmal.

2.6.2 Die Hochfrequenzstromablation der pulmonalvenösen Ostien

Über die Fragmentation der A-Welle im Pulmonalvenengewebe kann die ideale Position des Ablationskatheters am Pulmonalvenen-Ostium bestimmt werden: Während das distale Pulmonalvenen-Gewebe eine Signalfraktionierung zeigt, kommt es im Bereich des Pulmonalvenen-Ostiums zu einer Verschmelzung der A-Welle im Bereich der atrialen Myozyten als elektrophysiologisches Kriterium der korrekten Katheterlage.

Das Ziel der gewählten Ablationsstrategie war die elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom linken Atrium. Die Prozedur war erfolgreich, wenn die Stimulation nahe des Pulmonalvenen-Ostiums nicht in die Pulmonalvenen vordringen konnte, oder eine isolierte Spontanaktivität in der Pulmonalvene nicht in das Atrium übergeleitet wurde. Es wurden nur Patienten ablatiert, bei denen mindestens eine pulmonalvenöse Myofibrille als fokaler Trigger des Vorhofflimmerns nachzuweisen war.

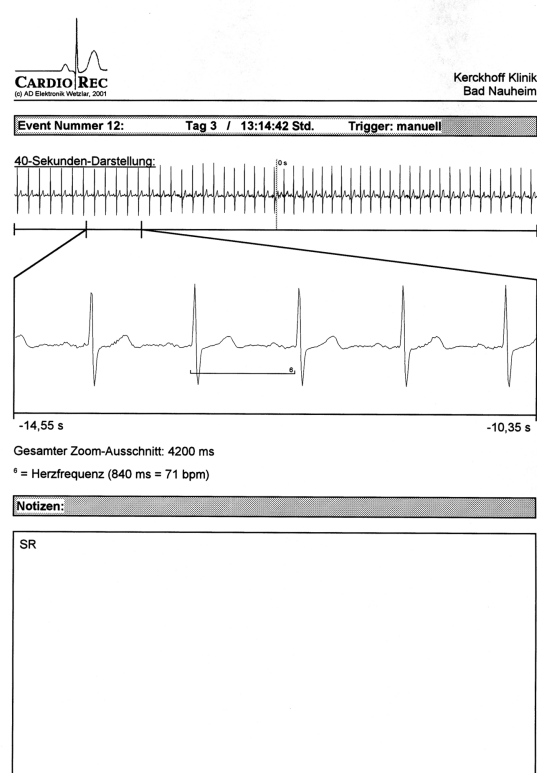
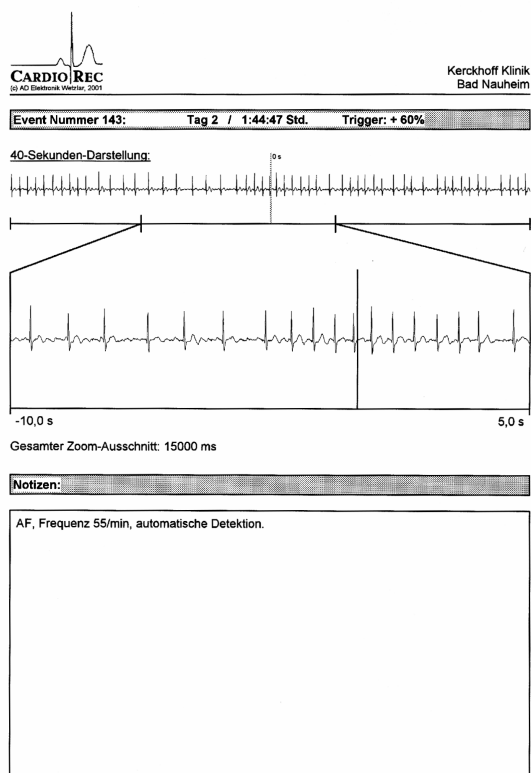
Die Leistungsabgabe erfolgte mittels eines hochfrequenten Wechselstromes (500kHz), der zwischen der distalen Elektrode des Ablationskatheters und einer großflächigen Hautelektrode am Rücken des Patienten floss. Die abgegebene Leistung wurde auf 15 bis 50 Watt für 40-60 Sekunden begrenzt. Alle Leistungsabgaben wurden mit einem gekühlten Chilli 7F Katheter appliziert. Zur Vermeidung von Komplikationen wurde die Ablation unterbrochen, wenn die über die Spitze der Sonde mögliche Temperaturmessung mehr als 32° Celsius betrug.

Die Reihenfolge des Mapping und der Ablation begann bei allen Patienten in der lateralen oberen Pulmonalvene (LUPV), gefolgt von der lateralen unteren Pulmonalvene (LIPV), über die obere septale Pulmonalvene (RUPV) bis zur unteren septalen Pulmonalvene als letzte (RIPV). Eine Antikoagulation erfolgte intravenös mit unfraktioniertem Heparin (Liquemin®) nach Bolusgabe von 5000 IE ACT-gesteuert (Zielzeit 250-350 sec.).

Ein bis drei Tage nach der Ablation erfolgte eine MR-Angiografie der Pulmonalvenen zur Detektion früher postinterventioneller Stenosen.

2.7 Nachsorge / Eventrekorder

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr erfolgte bei den Patienten sowohl direkt postinterventionell sowie alle 3 Monate eine Untersuchung mit klinischer Befragung zu Symptomen, eventueller Episodenlänge, -häufigkeit etc. und einem EKG zur Rhythmusklassifizierung in unserem Hause. Als klinische Symptome wurden anhaltende Palpitationen mit einer Dauer von mehr als 30 Sekunden definiert. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde wiederum der evaluierte, standardisierte Fragebogen SF36 sowie SSCL (s.o.) verwendet. Im Einzelfall wurde mit dem Patienten nach Symptomlage über eine erneute Medikation der Klassen I oder III (Vgl. Seite 12) entschieden. Jeweils zu einem Untersuchungstermin wurde dem Patienten ein Eventrekorder für 3 Wochen mitgegeben.



(Abb. 12: automatische Detektion von Vorhofflimmern)(Abb. 13: Sinusrhythmus bei manueller Auslösung)

2.8 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurden die Patienten zunächst nach der Anzahl der abladerten Pulmonalvenen in 4 Gruppen eingeteilt. Zusätzlich wurden die Angaben zur Symptomatik nach den Fragebögen SF-36 und SSCL in 3 Kategorien (symptomatisch, oligosymptomatisch und beschwerdefrei) eingeordnet.

Als unabhängige Variablen wurden Vorhofgröße, Beobachtungszeitraum, Anzahl der isolierten Pulmonalvenen, Vorhofflimmer-Belastung, Symptomatik, Anzahl der Pulmonalvenen-Stenosen und die abgegebene Leistung definiert.

Der Einfluss der Variablen für das Auftreten des Vorhofflimmer-Rezidivs wurde mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Die Verteilung der Rezidivrate über den Beobachtungszeitraum wurde mit Verfahren der Kontingenztafelanalyse (χ^2 -Test) untersucht. Der Unterschied der Belastung mit Vorhofflimmer-Episoden (siehe Seite 41f.) vor und nach der durchgeführten Therapie wurde durch den verteilungs-unabhängigen Wilcoxon-Test analysiert. Der Zusammenhang zwischen der Vorhofflimmer-Belastung und der Anzahl der isolierten Pulmonalvenen wurde mit dem Kruskal-Wallis-H-Test überprüft. Die Unterschiede in der Ausprägung der Symptome vor und nach Ablation wurden ebenfalls mit dem Wilcoxon-Test untersucht. Der Einfluss der Ablationsparameter auf das Auftreten von Komplikationen, vor allem Pulmonalvenen-Stenosen, wurde mittels des multivariaten Cox-Regressions-Modells untersucht.

Die Ergebnisse wurden als signifikant erachtet, wenn $P < 0,05$ war. Die Standardabweichung (\pm SD) bezog sich auf die Grundgesamtheit der Parameter. Der „*interquartile range*“ (IQR) bezog sich auf die 25. und 75. Perzentile. Die statistische Analyse wurde mit den Programmen „Statistix“ für Windows®, Stat Soft, sowie SPSS (Version 10.0.7, SPSS GmbH, München) berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demografische und klinische Parameter

In die vorliegende, prospektiv durchgeführte Studie wurden 70 Patienten eingeschlossen, welche alle unter therapierefraktärem, paroxysmalen Vorhofflimmern litten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 47 Männern (67%) und 23 Frauen (33%) zusammen. Die Patienten wurden jeweils über den Zeitraum von durchschnittlich 12,6 Monaten (Standardabweichung $\pm 6,5$ Monate) beobachtet. Der Zeitraum der Datenerhebung insgesamt lag zwischen dem 01.07.00 und dem 31.09.03. Das Alter der Patienten lag zwischen 27-69 Jahre und betrug durchschnittlich $54,5 \pm 9,2$ Jahre.

Vor der Aufnahme zur Hochfrequenzstrom-Ablation litten die Patienten im Mittel $6,8 \pm 6,5$ Jahre unter symptomatischem Vorhofflimmern. Die mittlere Anfallshäufigkeit 3 Monate vor der Ablation betrug $11,9 \pm 11,7$ Anfälle pro Monat und die Anfälle dauerten im Mittel $4,7 \pm 8,4$ Stunden. Als medikamentöse antiarrhythmische Therapie hatten alle Patienten jeweils mindestens 3 Medikamente aus den Klassen HV nach Vaughan Williams im Vorfeld der Untersuchung erfolglos eingenommen. Schilddrüsenerkrankungen oder Elektrolytstörungen sowie höhergradige Klappenvitien konnten bei allen Patienten als Ursache des Vorhofflimmerns ausgeschlossen werden. Bei keinem der teilnehmenden Patienten zeigten sich klinisch, laborchemisch oder echokardiografisch Zeichen einer Endo-/Myokarditis.

Zum eigentlichen Ablationszeitpunkt hatten 25 der Patienten Vorhofflimmern, während die restlichen 45 Patienten Sinusrhythmus zeigten. 14 Patienten (20%) mussten aufgrund von subjektiv gleichbleibenden Beschwerden oder aus anderer medizinischer Indikation (z.B. Antikoagulation) erneut ablatiert werden. Die Reablation erfolgte nur bei Nachweis der Erholung der Leitungsstruktur von der elektrischen Isolation.

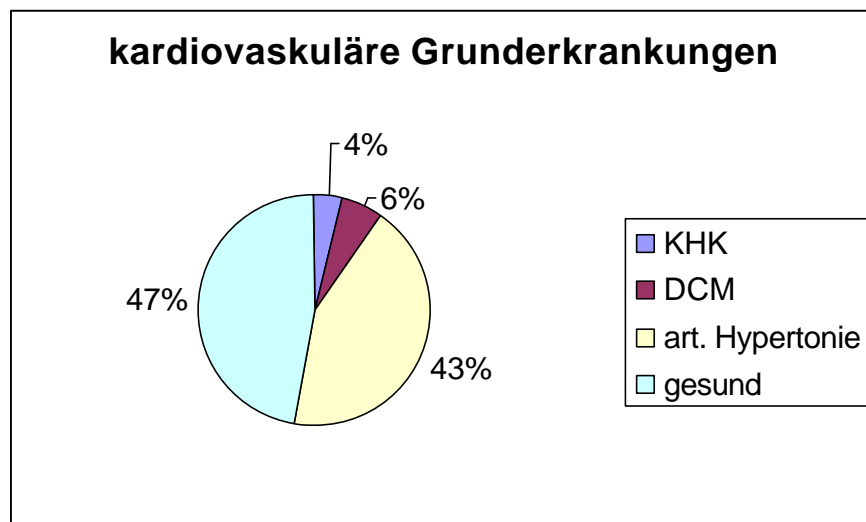
Als unabhängiger pathognomischer Marker ist das Auftreten von Vorhofflimmern in Bezug auf die Größe des linken Atriums etabliert [72]. In unserer Studie lag die mittlere Vorhofgröße vor der Intervention mit $35,1 \pm 3,8$ mm im Normalbereich.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Vorhofgröße und dem Auftreten von Vorhofflimmer-Rezidiven lässt sich trotz der normalen Größe der Vorhöfe darstellen, d.h. bei Patienten mit einer relativen Vergrößerung der Vorhöfe kam es statistisch signifikant häufiger zu Rezidiven ($p < 0,03$).

3.2 Grunderkrankungen

37 von 70 Patienten (53%) hatten kardiovaskuläre Grunderkrankungen. Innerhalb der Grunderkrankungen überwog die arterielle Hypertonie mit 30 von 70 Patienten und einem relativen prozentualen Anteil von 43%. Die strukturellen Herzerkrankungen (sieben Patienten) machten zehn Prozent der Fälle aus, wobei drei Patienten unter einer KHK und vier unter einer Kardiomyopathie mit leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion litten.

Bei fast der Hälfte der Patienten (47%) konnte keine zugrundeliegende Erkrankung eruiert werden, so dass von einem sogenannten idiopathischen Vorhofflimmern (*'lone atrial fibrillation'*) auszugehen ist.



(Abb. 14: prozentualer Anteil der kardiovaskulären Grunderkrankungen)

Die in Abbildung 14 gezeigten prozentualen Anteile beinhalten vier Patienten, die sowohl unter einer arteriellen Hypertonie als auch unter einer strukturellen

Herzerkrankung litten. Darunter lag bei zwei Patienten sowohl eine arterielle Hypertonie als auch eine KHK vor, bei zwei Patienten zeigte sich die Hypertonie in Verbindung mit einer dilatativen Kardiomyopathie.

3.3 Vorhofflimmer-Rezidive

Die Ablation der pulmonalvenösen Trigger hatte die Etablierung eines stabilen SR zum Ziel gehabt. Zur Objektivierung des Erfolges erfolgte der Einsatz von Eventrekordern zur Rhythmuskontrolle nach der Intervention sowie in dreimonatigen Abständen. Hierbei wurden eventuelle Rezidive dokumentiert. Einige Patienten nahmen an der weiteren Nachbeobachtung nicht mehr teil. Der Grund war in den allermeisten Fällen die Absage der Patienten für eine weitere Nachbeobachtung wegen Beschwerdefreiheit. In wenigen Fällen konnte der Eventrekorder auch wegen schlechter Signalqualität nicht ausgewertet werden. Bei vier Patienten (5,7%) konnte direkt nach der Intervention keine Rhythmuskontrolle mittels Eventrekorder erfolgen. Nach drei Monaten standen zwei Patienten (2,8%) nicht zur Verfügung, nach sechs Monaten sechs Patienten (8,6%) und im weiteren Verlauf nach neun Monaten neun Patienten (12,9%).

Insgesamt waren in Betrachtung der letzten vorliegenden Eventrekorder der Patienten 47 Patienten (67%) ohne weitere antiarrhythmische Medikation sinusrhythmisch. Unter Einbeziehung der mit Klasse I oder III-Antiarrhythmika zu irgendeinem Studienzeitpunkt behandelten Patienten waren bis zum individuellen Beobachtungsende 63 Patienten (87%) in einem stabilen Sinusrhythmus. In der Frage, ob bei einem Patienten bis zum Endpunkt nach 9 Monaten überhaupt ein Rezidiv vorgelegen hat, zeigte sich eine Rate von 53% oder 37 Patienten.

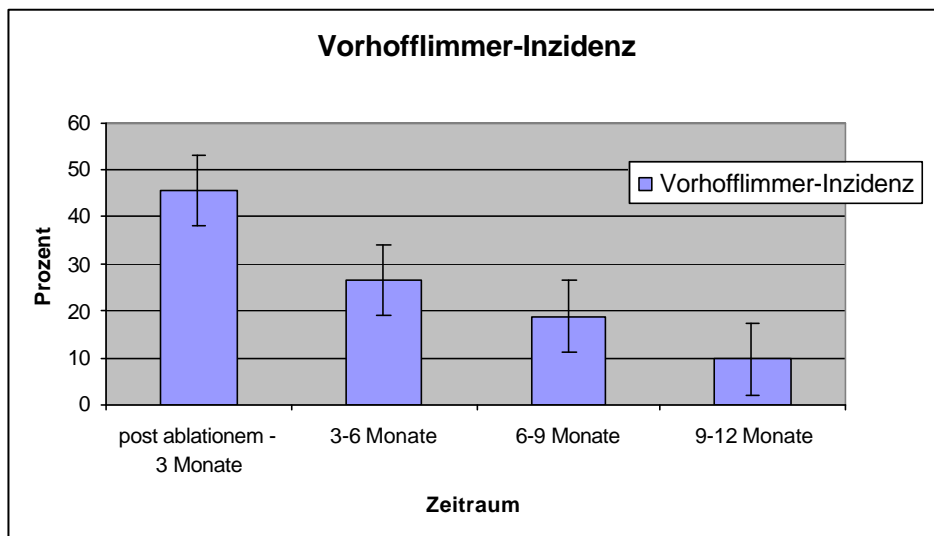
3.3.1 LZ-EKG

In der Analyse des zeitlichen Verlaufs dieser Rezidive erscheint eine Einteilung in frühe und späte Rezidive sinnvoll. Frühe Rezidive, welche durch spontan abgeleitete 12-Kanal-EKG's nach Angabe von Palpitationen des Patienten und in den zwei LZ-EKG

der ersten beiden Tage nach Ablation gesehen wurden, zeigten sich bei 27 Patienten. Damit liegt eine postinterventionelle Rezidivrate von 38,6% vor, während 61,4% der Patienten direkt nach der Ablation im Sinusrhythmus waren.

3.3.2 Eventrekorder

In der Eventrekorder-Aufzeichnung, die den Patienten nach der Ablation über 3 Wochen mitgegeben wurden (Monate null bis drei), konnte eine Inzidenz von 46% dokumentiert werden. Es zeigt sich also eine leichte Erhöhung der Inzidenz in den ersten drei Monaten gegenüber der Rezidivrate im LZ-EKG in den ersten 48 Stunden von 39%. Jedoch waren im weiteren Verlauf im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nur noch bei 27% der Patienten Vorhofflimmer-Phasen nachweisbar, nach sechs bis neun Monaten nur noch bei 19% und nach neun bis zwölf Monaten nur noch bei 10% der Patienten.

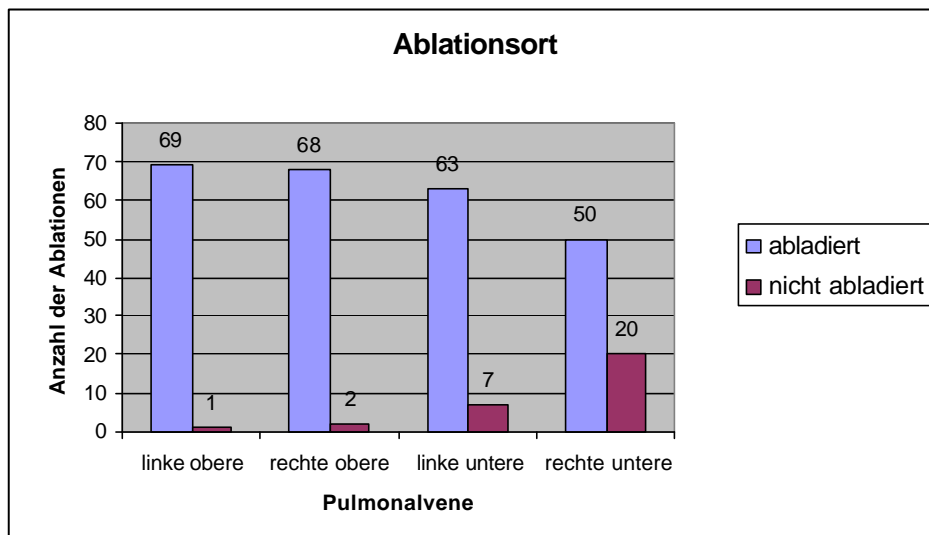


(Abb. 15: objektivierte Vorhofflimmer-Inzidenz)

Die statistische Analyse zeigt hinsichtlich der Vorhofflimmer-Inzidenz im Eventrekorder eine signifikante Abnahme der objektivierbaren Vorhofflimmer-Phasen über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ($p < 0,01$).

3.4 Lokalisation

Das interventionelle Ziel der invasiven Therapie war die Isolation der pulmonalvenösen Ostien zur Reduktion von elektrischen Triggern. Von den insgesamt 280 untersuchten Pulmonalvenen der 70 Patienten wurden 250 (89%) elektrisch isoliert. Aufgrund der klinischen Beobachtung des Überwiegens der Foci in den oberen beiden Pulmonalvenen von Haissaguerre, Saito und Kollegen [Vgl. 61] ist die Betrachtung der Patienten mit einer Ablation an diesen beiden Pulmonalvenen von besonderem Interesse. In den vorliegenden Daten wurde die linke obere Pulmonalvene nur in einem Fall, die rechte obere Pulmonalvene nur in 2 Fällen nicht ablatiert. Ein statistisch signifikanter Vorteil bei Ablation der oberen beiden Pulmonalvenen hinsichtlich der Rezidive zeigte sich nicht. Des Weiteren war die Gruppe, bei der alle Pulmonalvenen ablatiert wurden, dann also eine komplette pulmonalvenöse elektrische Isolation bestand, gegenüber der Gruppe mit weniger als vier ablatierten Pulmonalvenen von besonderem Interesse. Die Gruppe der Patienten mit einer Ablation an allen vier Pulmonalvenen umfasste 48 Patienten (68,6%), während 22 Patienten (31,4%) an weniger als vier Pulmonalvenen ablatiert wurden.



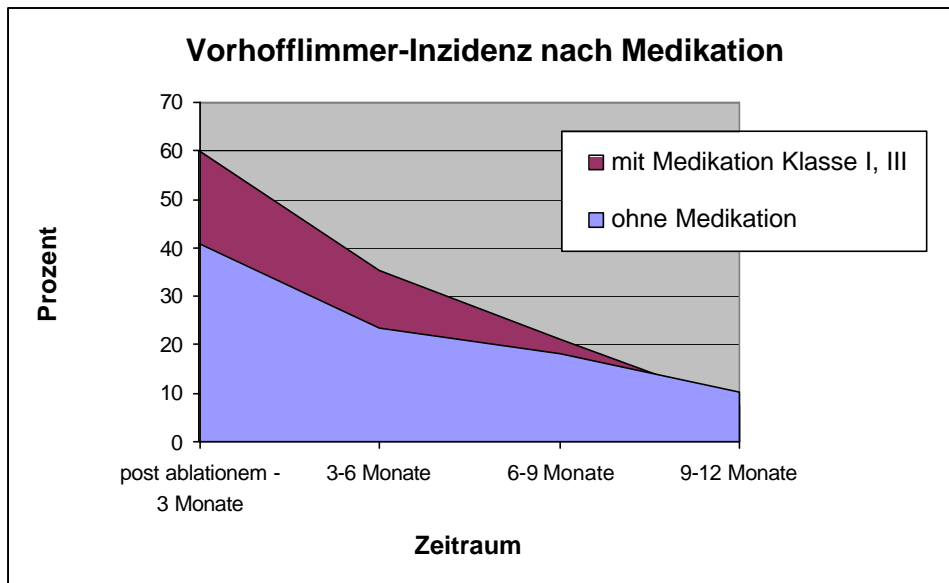
(Abb. 16: Verteilung der Ablationsorte der Pulmonalvenen)

Eine Randomisierung bezüglich der Anzahl der ablatierten Pulmonalvenen hatte nicht stattgefunden. In der Einzelverteilung wurde die linke obere Pulmonalvene in 1% nicht ablatiert. Die rechte obere Pulmonalvene wurde in 3%, die linke untere in 10% sowie die rechte untere Pulmonalvene in 29% nicht ablatiert. Eine grafische Übersicht über die Verteilung der Ablationsorte (Abb.16) verdeutlicht das Überwiegen der Ablation in allen vier Pulmonalvenen.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Anzahl der behandelten Pulmonalvenen zur objektivierbaren Rezidivfreiheit (Sinusrhythmus im Eventrekorder) zeigte sich nach multivariater logistischer Regressionsanalyse keine Signifikanz. Die Ergebnisse wurden jeweils mit den Ergebnissen der vier Eventrekorder (Monate 0-9) auf statistische Signifikanz verglichen. In keiner dieser Analysen zeigte sich eine statistische Signifikanz zwischen den Rezidiven und der Anzahl der ablatierten Pulmonalvenen. Auch eine Abtrennung der Subgruppe mit Patienten, die postinterventionell eine weitere Medikation der Klassen I oder III (s. Seite 12) erhielt, erbrachte in den Analysen keine statistische Signifikanz.

3.5 Medikation

Vor Entlassung benötigten 53 Patienten (75,7%) keine oder eine nur geringe weitere medikamentöse Therapie mit β -Blockade infolge einer bestehenden Grunderkrankung (arterielle Hypertonie, KHK). 17 Patienten (24,3%) erhielten aufgrund ihrer Beschwerden zeitweise ein Antiarrhythmikum der Klasse I oder Klasse III. Die Mehrzahl der Patienten, die diese Medikation erhielt, war vorher von stark symptomatischen, lange dauernden Vorhofflimmer-Phasen betroffen. Diese Patienten erhielten überwiegend direkt nach der Intervention ein Antiarrhythmikum in Erwartung eines hochsymptomatischen Rezidivs. Die Annahme konnte, wie Abb. 17 verdeutlicht, bestätigt werden, wobei sich die Inzidenz im Verlauf den nicht medizierten Patienten annäherte. Bezüglich der statistischen Signifikanz sei auf 3.4 verwiesen.



(Abb. 17: Verteilung der relativen Vorhofflimmer-Inzidenz nach Medikation)

Von den 17 postinterventionell antiarrhythmisch behandelten Patienten waren vier Patienten (18%) in der Gruppe mit weniger als vier ablatierten Pulmonalvenen und 13 Patienten (27%) in der Gruppe mit vier ablatierten Pulmonalvenen. Bei diesen Patienten war die Ablation an allen 4 Pulmonalvenen angestrebt worden. Demzufolge bestand auch in der Gruppe der Patienten, die an allen 4 Pulmonalvenen isoliert worden waren, ein relativ höherer Bedarf an einer postinterventionellen Medikation.

3.6 Subjektive Parameter

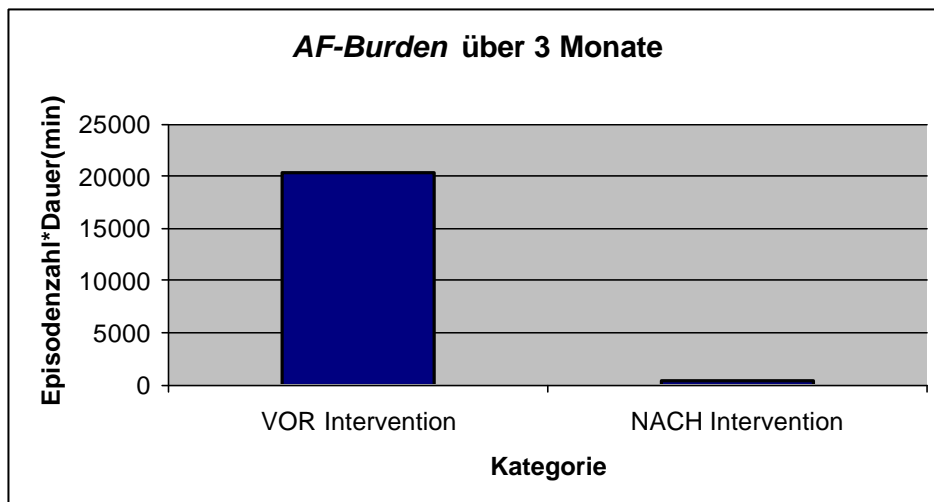
3.6.1 Vorhofflimmerbelastung (*AF-Burden*)

Das subjektive Gefühl, unter Vorhofflimmern zu leiden sowie die jeweilige Zeitdauer in Minuten, die diese Phasen andauerten, sind von den Patienten vor und über 9 Monate nach der Ablation festgehalten worden. Aus den beiden Parametern errechnet sich der sogenannte *AF-Burden*, also die Vorhofflimmer-Belastung des Patienten, mittels Multiplikation. Für den Patienten asymptotische Episoden, in denen sich im Eventrekorder Vorhofflimmern mittels automatischer Detektion gezeigt hatte, wurden

addiert. Asymptomatisches postinterventionelles Vorhofflimmern war bei 14 Patienten (20%) nachzuweisen.

Präinterventionell betrug die Anzahl der Vorhofflimmerphasen kumulativ über 3 Monate im Mittel $35,8(\pm 35,1)$, postinterventionell kumulativ nach 3 Monaten nur noch $2,9(\pm 11,2)$. Ähnliches gilt für die Dauer der Episoden: Vor der Intervention sind erheblich längere Phasen (841 ± 1511 min. kumulativ) gegenüber den postinterventionellen Phasen zu verzeichnen (120 ± 340 min. kumulativ). Der *AF-Burden* zeigt demnach eine deutliche, statistisch signifikante Reduktion von 20333 (Median 6480, IQR (1530-24840)) zu 397 (Median 0, IQR (0-112,5)) (siehe Abb. 18, $p < 0,01$).

Die statistischen Ergebnisse spiegeln sich auch deutlich in der grafischen Aufbereitung. Vorhofflimmern ist nach der Pulmonalvenen-Isolation nur noch in sehr wenigen, kurzen Phasen nachweisbar:



(Abb. 18: *AF-Burden* über 3 Monate)

Statistisch war die Reduktion der Vorhofflimmer-Belastung nicht von der Anzahl der behandelten Pulmonalvenen abhängig.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten mit weniger als zwei ablatierten Pulmonalvenen klein ist und keine Randomisierung bezüglich der Anzahl der ablatierten Pulmonalvenen vorgenommen worden war.

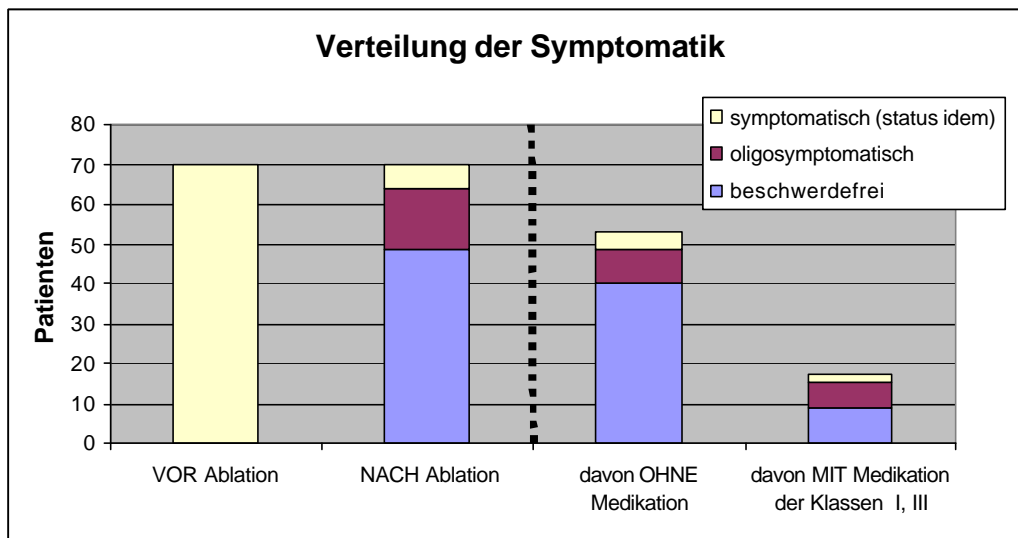
3.6.2 Symptomatik

Zur Evaluation der Symptomatik vor und nach der Intervention wurde der SF-36 und SSCL nach Bubien [09] verwendet. Ausgehend von diesem Fragebogen konnten die Beschwerden der Patienten in drei Kategorien unterteilt werden, die eine Einteilung in beschwerdefreie, oligosymptomatische und symptomatische Patienten erlaubte. Bei symptomatischen Patienten herrschte somit ein *status idem* zur präinterventionellen Situation.

Per definitionem waren alle Patienten vor den Ablationen symptomatisch. Postinterventionell (beziehungsweise nach der Reablation) zeigte sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Rückgang der Beschwerden ($p < 0,01$). Nur 6 Patienten (8,6%) gaben ein gleichbleibendes Beschwerdebild an, 15 Patienten (21,4%) waren nur noch oligosymptomatisch. Über 70% oder 49 der 70 Patienten waren postinterventionell beschwerdefrei.

Die Gruppe der Patienten ohne postinterventionelle Medikation beinhaltet 40 (75%) beschwerdefreie, 9 (17%) oligosymptomatische und 4 (8%) symptomatische Patienten. Die Gruppe der Patienten mit einer postinterventionellen Medikation der Klassen I oder III umfasst 9 (53%) beschwerdefreie, 6 (35%) oligosymptomatische und 2 (12%) symptomatische Patienten.

Diese antiarrhythmisch versorgten Patienten stellen einen höheren Anteil der Patienten mit Beschwerden, da vorwiegend präinterventionell sehr stark symptomatische Patienten präventiv meist nach der Intervention medikamentös behandelt worden waren.



(Abb. 19: Beschwerdeverlauf)

Die Symptomatik verbesserte sich trotz Ablation und postinterventionell fortgeführter Medikation bei einigen Patienten nicht. Der Gewinn liegt aber in einem deutlichen Rückgang des *AF-Burden*, der sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Medikamente massiv verringert werden konnte.

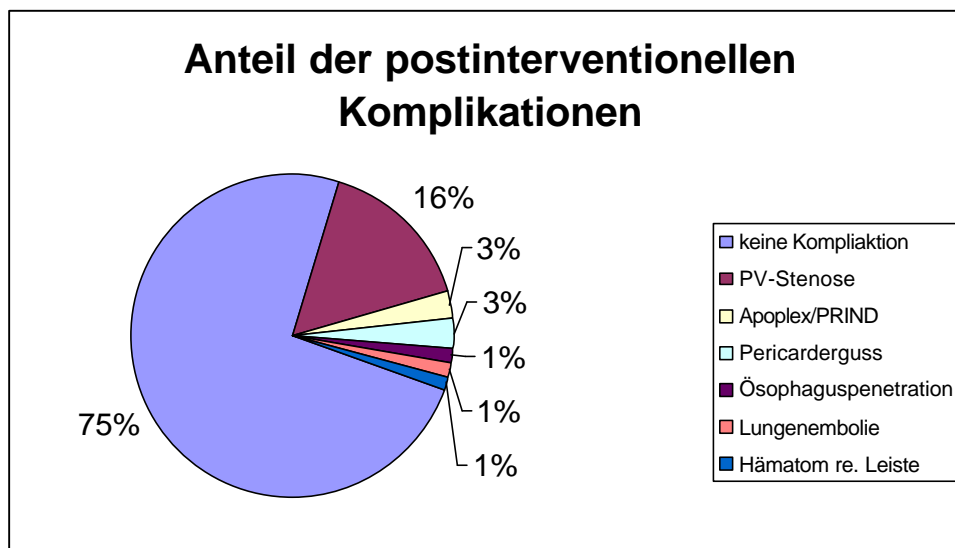
Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Symptomatik zwischen den Patientengruppen mit und ohne Medikation konnte aber nicht gesehen werden.

3.7 Komplikationen

Infolge elektrophysiologischer Untersuchungen und Behandlungen mit Hochfrequenzstrom sind diverse Komplikationen beschrieben worden [17,19]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf die pulmonalvenösen Stenosierungen nach Ablation gelegt, die mit vergleichender MRT-Darstellung erfasst werden konnten. Die Komplikationsrate lag bei 25% oder 18 Patienten. Ein Patient verstarb drei Monate nach der Intervention. Die Obduktion ergab jedoch keinen Anhalt für einen Zusammenhang zwischen der Intervention und der Todesursache, so dass dieser Patient nicht zu den Patienten mit Komplikationen gezählt wurde.

In der Betrachtung der Pulmonalvenen-Stenosen bietet sich nach den Arbeiten von Dill und Neumann et al. [17] die Einteilung in drei Stenosegrade an. Dieser Einteilung

folgend wurde dabei eine Reduktion von über 50% der Pulmonalvenen-Strombahn als Stenose definiert. Innerhalb der Gruppe der postinterventionellen Komplikationen traten 11 signifikante Pulmonalvenen-Stenosen (Stenosegrad >50%) auf. Dies ergibt einen absoluten Anteil von 15,7% und einen relativen Anteil von 60% innerhalb der Gruppe der Komplikationen.



(Abb. 20: absoluter Anteil der postinterventionellen Komplikationen)

Zwei Patienten zeigten eine neurologische Symptomatik (PRIND, Apoplex) mit einem absoluten Anteil von 3% (11% relativer Anteil in der Gruppe der Komplikationen). In zwei Fällen (3%) musste ein hämodynamisch signifikanter Pericarderguss punktiert werden (relativer Anteil 11%). Hinzu kamen eine Ösophaguspenetration, eine Lungenembolie sowie ein revisionsbedürftiges Hämatom nach Fehlpunktion in der rechten Leiste mit jeweils 1% Gesamtanteil und einem relativen Anteil von 6%.

Bei der Untersuchung der Ursachen der Pulmonalvenen-Stenosen war die abgegebene Leistung pro Patient auf dessen Pulmonalvenen von Interesse. In der statistischen Evaluation konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung und dem Auftreten von Pulmonalvenen-Stenosen gesehen werden.

4 DISKUSSION

Die interventionelle Therapie des paroxysmalen, therapierefraktären Vorhofflimmerns ist eine der großen Herausforderungen der modernen kardialen Elektrophysiologie. Die beiden komplementären theoretischen Ansätze, zum einen der Unterhalt des Vorhofflimmerns durch kreisende Erregungen, zum anderen die Initiierung durch elektrische Foci, bilden Schwerpunkte in der Wahl der Krankheitsbehandlung. Die Fokussierung der invasiven Therapie auf die Ablation mit Hochfrequenz-Kathetern ist ein elegantes Mittel, um Patienten mit einem hohen Leidensdruck einer von der Zielsetzung her kurativen Therapie zuzuführen. Dennoch ist dieses Verfahren noch im experimentellen Bereich der Kardiologie angesiedelt. Die bisher erreichten Fortschritte, vor allem durch die Arbeiten von Moe, Allessie, Haissaguerre und anderen mündeten in der heute praktizierten elektrischen Isolation der pulmonalvenösen Ostien.

Als Ergebnisse dieser Methode zeigen sich im Überblick der aktuellen Literatur [36,12,34,58] primär postinterventionell Erfolgsraten mit dem Endpunkt der Elimination aller so genannten „Pulmonalvenen-Spike-Potentiale“ von über 95%, wobei es in der Nachbeobachtungsphase bei etwa einem Drittel der Patienten zu einem erneuten Rezidiv von Vorhofflimmern kam [20]. Bei den von Haissaguerre 1998 publizierten Daten [36] zeigt sich eine Rezidivrate in Beobachtungszeiträumen >5 Monaten von 38% ohne begleitende Medikation, wobei die Reablation (formal 31 Patienten, 68,9%) nach Erholung abladierter Foci oder Erkennung neuer Foci in mehreren Sitzungen erfolgte. 2000 lag die Rezidivrate in einer weiteren Publikation [34] bei 29% ohne Begleitmedikation, jedoch wurde bei 49 der 90 (54,5%) eingeschlossenen Patienten bei Wiederauftreten von Vorhofflimmern eine Reablation durchgeführt. Oral et al. berichten von 30% Rezidivraten bei paroxysmalem Vorhofflimmern [58] bei 6 Re-ablationen (9%). Dabei standen 21% der Patienten postinterventionell zumindest zeitweise unter antiarrhythmischer Medikation. In den von Chen et al. [12] vorgelegten Daten mit 79 Patienten zeigt sich eine Rezidivrate von 13,9% ohne Begleitmedikation, wobei es in 7 Fällen (8,9%) zu Reablationen wegen Wiederauftreten von symptomatischem Vorhofflimmern kam. Die Rezidivraten beziehen sich in den Publikationen auf einen Beobachtungszeitraum von mehr als 5 Monaten. Die Dokumentation wurde bei einigen

Autoren mittels LZ-EKG, bei anderen mittels Eventrekorder durchgeführt. Eine kontinuierliche respektive systematische Nachverfolgung war nicht in allen Fällen gegeben.

Die grundlegende Frage dieser Arbeit, die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Anzahl der zu abladierenden Venen bei therapieresistentem, paroxysmalen Vorhofflimmern und objektivierten Rezidiven, ist in der Konsequenz die Frage nach der Notwendigkeit einer präventiven invasiven Therapie. Eine Isolation aller vier Pulmonalvenen, ohne Rücksicht auf dort zu findende Foci, setzt sich in der täglichen Praxis zunehmend durch. So schreibt Jaïs:

„In some centers, the ablation is limited to proven arrhythmogenic pulmonary veins. This was our initial strategy but because of significant numbers of AF recurrences due to initiation from spared veins, we now systematically disconnect all pulmonary veins during the first ablation procedure.” [45]

Ein theoretisch gerechtfertigter Konsens in diesem Punkt ist bis dato aber nicht erreicht, und der Vorteil einer systematischen Isolation aller vier Pulmonalvenen ist bisher nicht objektiv verifiziert worden. Zur Klärung dieser Frage ist zunächst die statistische Signifikanz der Reduktion von Rezidiven durch eine Trigger-Elimination in den Pulmonalvenen eine Voraussetzung. In Anlehnung an die beschriebenen Arbeiten von Haissaguerre, Oral und Chen zeigt sich in den von uns erhobenen Daten ein statistisch signifikanter Ablationserfolg. Die Intervention führte bei 47 Patienten, dies entspricht 67%, zu einem bis zum jeweiligen Beobachtungsende (letzter Eventrekorder) stabilen Sinusrhythmus ohne begleitende Medikation. Unter Einbeziehung der mit Klasse I oder Klasse III –Antiarrhythmika behandelten Patienten lag bis zum Beobachtungsende bei 87% oder 63 Patienten ein Sinusrhythmus vor. Die Unterbindung der Trigger durch eine pulmonalvenöse Isolation führt zu einer Verminderung der Rezidive.

Die Modifikation des pulmonalvenösen Gewebes ist -gegebenenfalls mit begleitender antiarrhythmischer Medikation- ein probates Mittel zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Mehr als $\frac{3}{4}$ der Patienten waren postinterventionell rhythmusstabil.

Der Gedanke der Elimination von Triggern in den Pulmonalvenen, die Vorhofflimmern auslösen können, führt weiterhin zu der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der benötigten Anzahl an abladierten Venen und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern gibt. Die Frage ist jedoch wissenschaftlich nur auf der Basis einer prospektiven, randomisierten Studie endgültig zu beantworten, die bislang nicht durchgeführt wurde.

4.1 Objektive Parameter

In Betrachtung der vorliegenden Daten ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der isolierten Pulmonalvenen und der objektivierten Rezidivfreiheit nicht zeigen, d.h. es gibt keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer vermehrten Anzahl an Fokus-Eliminationen in den Pulmonalvenen und der Suppression von Vorhofflimmern. Vielmehr zeigt sich eine statistische Unabhängigkeit von der Anzahl der abladierten Venen. Die dazu aus theoretischen Überlegungen vorgenommene Einteilung in 4 Gruppen (Pulmonalvene 1-4) konnte in der statistischen Prüfung mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen keinen Vorteil zwischen 4 oder weniger abladierten Pulmonalvenen zeigen.

Dies gilt auch für einen aufgrund der Literatur vermuteten Zusammenhang zwischen der Isolation der vermehrten Foci in den oberen Pulmonalvenen zum linken Atrium. Ho [40] beschreibt in diesem Zusammenhang eine Assoziation zwischen den tendenziell weiteren Myocard-Schleifen in den oberen Pulmonalvenen und der Fokus-Anzahl. Die Assoziation zwischen der elektrischen Trennung der oberen Pulmonalvenen (RUPV+LUPV) und eine daraus resultierende Rezidivfreiheit im Eventrekording ließ sich statistisch nicht eruieren. Der Ablationsort als Untersuchungskriterium zeigte bei Betrachtung der Isolation der oberen Pulmonalvene (LUPV, RUPV) alleine keinen statistisch signifikanten Vorteil vor Vorhofflimmer-Rezidiven. Die Isolation der unteren Pulmonalvene (LIPV, RIPV) ging ebenfalls nicht einher mit einer statistischen Signifikanz bezüglich der Rezidivfreiheit.

Objektive Rezidivfreiheit ist sowohl unabhängig von der Anzahl der isolierten Pulmonalvenen insgesamt als auch von der Auswahl der einzelnen Venen speziell.

Auf der Suche nach möglichen Ursachen dieser Zusammenhänge bietet sich zunächst eine Identifikation der Gründe für die gesehenen Rezidive an. Das Übersehen von pulmonalvenösen Triggern bei Isolation von weniger als vier Pulmonalvenen, sogenannte „*dorment cells*“, ist bekannt [Vgl. 39] und bildet die Grundlage der Fragestellung dieser Arbeit. Da auch die Leistungsabgabe auf die aufgefundenen Foci und die Isolation von Pulmonalvenen von einer Vielzahl von Faktoren abhängt (zum Beispiel Anzahl und Verteilung der vorhandenen Myofibrillen, abgegebene Energie, Katheterlage), können sich bei direkter Ablation der Foci nur unzureichend behandelte Zellen in den Myozyten-Armen wieder erholen und einen erneuten Focus bilden [34]. Eine weitere mögliche Erklärung für die beobachteten Rezidive sind inkomplette Isolationen. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei Oral [58] und Haissaguerre [34] während der invasiven Kontrolle von Rezidiven, also der Reablation, immer eine inkomplette Isolation der Pulmonalvenen als Ursache. Als pathologische Verkettung der Fokus-Erholung und des Isolationsdefekts spekulieren Haissaguerre [34] und Chen [12] des Weiteren über dekrementelle Leitungseigenschaften in den Pulmonalvenen. Es scheint, dass sich bei unvollständiger Isolation entweder die Myokardbrücke des ersten Fokus erholen kann oder ein zweiter Fokus die weitere Signalgebung unterhält. Dieser Prozess könnte eine der Hauptursachen für das Auftreten von Rezidiven nach Pulmonalvenen-Isolationen sein. Weiterhin können Entzündungsprozesse durch den Ablationsreiz die Ursache eines Rezidivs sein, die im Verlauf abklingen. Bei einigen der Patienten unter Medikation ist die Suppression der verbleibenden *pulmonalvenösen* Trigger durch die eingesetzten Antiarrhythmika anzunehmen [12,34]. Die Frage, ob die Fähigkeit von *extrapulmonalvenösen* Triggern Vorhofflimmern auszulösen, niedriger ist als die der Pulmonalvenen, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden und sollte zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben. Die Suppression dieser Foci, die mit bis zu 30% angegeben werden [64] und nicht in die vorliegende Arbeit einbezogen wurden, durch die eingesetzten Antiarrhythmika wäre dann aber gleichfalls anzunehmen.

Es ist zu vermuten, dass unter Beachtung der ektopten Trigger außerhalb der Pulmonalvenen die überwiegende Zahl der Initiationen von Vorhofflimmern in den Pulmonalvenen(ostien) liegen, da bei nahezu der Hälfte der Patienten (47%) ein rezidivfreier Verlauf über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach der Intervention gezeigt werden konnte.

Die Frage nach der Notwendigkeit einer präventiven Ablation aller vier Pulmonalvenen lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten. Eine Randomisierung hatte aus historisch verständlichen Gründen nicht stattgefunden, da zu Beginn der Erhebung der Erfolg einer pulmonalvenösen Isolation nicht feststand. Nach den vorliegenden Daten konnte zwar kein statistisch signifikanter Vorteil einer präventiven Ablation gesehen werden, aber die Möglichkeit der Initiation von Vorhofflimmern durch einen einzelnen, etwaig übersehen Fokus rechtfertigt die Praxis. Die vorliegende Arbeit unterstützt die Theorie [36], dass der hauptsächliche Initiator von Vorhofflimmern an oder im Bereich der Pulmonalvenen liegt. Eine Abnahme der Foci durch die Isolation von Pulmonalvenen ist zwar statistisch nicht an bestimmte Pulmonalvenen gekoppelt, zeigt aber im Verlauf eine deutliche Entlastung des Patienten mit Abnahme der Rezidive und – wie später gezeigt - auch der subjektiv wahrgenommenen Vorhofflimmerphasen. Durch die Erholung, das Übersehen und andere, oben genannte Phänomene kann es zum erneuten Auftreten von Foci kommen.

Die Auswahl der Patienten zur Pulmonalvenen-Isolation sollte streng erfolgen, da erneut ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vorhofgröße und den Rezidiven gezeigt werden konnte (Vgl. Seite 36). Das Verfahren scheint somit für Patienten mit vergrößerten Vorhöfen prinzipiell weniger geeignet.

Die Behandlung mittels Pulmonalvenen-Isolation sollte auch vor dem Hintergrund der Komplikationsraten gesehen werden. Innerhalb der Gruppe der Komplikationen ist die Pulmonalvenen-Stenose mit einem relativen Anteil von über 60% von herausragendem Interesse. Von den 70 behandelten Patienten traten in 11 Fällen (16%) eine signifikante Pulmonalvenen-Stenose (>50% Stenosierung) auf. Chen [12] berichtet über Flussbeschleunigung in den Pulmonalvenen in 42,4% der Fälle bei Leistungsabgaben von durchschnittlich 25 Watt. Im Gegensatz dazu liegt die Inzidenz der Pulmonalvenen-

Stenosen bei Haissaguerre [34] bei nur 3% bei einer abgegebenen Leistung >45 Watt. In der Arbeit von Oral et al. [58] treten ebenfalls nur in 2,8% der Fälle Diameterreduktionen von 25-30% bei Leistungen zwischen 30-35 Watt auf. Dill et al. [17] berichten über einen Anteil von 18,1% von Diameterreduktionen oder Stenosen im Rahmen der Pulmonalvenen-Isolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Leistung lag dabei (wie in der vorliegenden Arbeit) zwischen 15-50 Watt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der abgegebenen Energie und den Pulmonalvenen-Stenosen konnte zwar nicht gesehen werden, im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten ist der Anteil der Stenosen in den vorliegenden Daten aber höher. Die Ursache ist wahrscheinlich in der hohen Leistungsabgabe bis zu 50 Watt zu suchen. Haissaguerre sieht in einer Begrenzung der Leistung um 30 Watt eine mögliche Lösung der Problematik: „No ostial PV stenosis was observed with a RF power limit of 30 W, including after circumferential ablation.“ [34]

Andere Komplikationen wie Apoplex oder relevante Pericardergüsse sind in dieser Arbeit wie den oben genannten Arbeiten [36,12,34,58] sehr gering. Eine Standardisierung der Vorgehensweise ist obligat.

In dem Dilemma zwischen Rezidivfreiheit bei kompletter Isolation aller Pulmonalvenen-Ostien mittels Hochfrequenzablation und der Stenosegefahr sollte eine genaue Abwägung und Strategieplanung unter Berücksichtigung des individuellen Kases erfolgen. Es konnte gesehen werden, dass Rezidive unabhängig von dem Ort, als auch der Anzahl der Pulmonalvenen ist. Eine sorgfältige Isolation aller aus den Pulmonalvenen kommenden Foci verbessert -auch in Zusammenhang mit einer begleitenden antiarrhythmischen Medikation zur Suppression schwächerer oder wiederauftretender Foci- die Rezidivfreiheit.

4.2 Subjektive Parameter

Invasive Maßnahmen bei Patienten mit nicht vital bedrohlichen Erkrankungen sind in besonderem Maße auf die Verbesserung der subjektiven Parameter wie Zunahme der Lebensqualität, des allgemeinen Gesundheitsgefühls, auf Abnahme der Symptome beziehungsweise Symptombdauer oder Prävention zu hinterfragen. Ausgehend von Studien, die von Buben et al. im Jahre 1996 durchgeführt wurden [09], zeigte sich eine deutliche Zunahme der Lebensqualität bei Patienten mit vorbestehenden Arrhythmien nach Hochfrequenzstrom-Katheterablation.

Die Evaluation der modernen Therapiemaßnahmen bei paroxysmalem Vorhofflimmern bezüglich des subjektiven Befindens ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Zum einen soll die Verbesserung der subjektiven Parameter der Erkrankung Vorhofflimmern vor und nach Ablation, sprich die krankheitsbezogene Symptomlage, zum anderen allgemeine Parameter der Lebensqualität untersucht werden.

Hinsichtlich der Vorhofflimmerbelastung, des sogenannten *AF-Burden*, ist sowohl die statistisch signifikante Abnahme der einzelnen Faktoren wie subjektive Vorhofflimmerphasen und Phasendauer als auch des Produktes zu sehen. Asymptomatische Flimmerphasen, welche im Eventrekorder bei 20% der Patienten nachzuweisen waren, wurden addiert und sind insbesondere mit Blick auf die Antikoagulationspflicht beachtenswert. Die Flimmerphasen wurden nicht nur eindeutig weniger (durchschnittlich nur 3 Phasen über 3 Monate post ablationem), sondern auch deutlich kürzer. Bei einer Reduktion der Vorhofflimmerbelastung, des *AF-Burden*, steht es zu erwarten, dass sich dies auch in der Untersuchung des allgemeinen Wohlbefindens widerspiegelt. Die aus dem SF-36 und SSCL in den ambulanten Nachkontrollen erhobenen Daten zeigen dementsprechend einen deutlichen, statistisch signifikanten Rückgang der Symptome. Über ? (70%) der Patienten war im Verlauf komplett beschwerdefrei, 21% immerhin oligosymptomatisch, d.h. über 91% der Patienten erfuhren eine Verbesserung Ihrer Symptomatik. Allerdings ist unter Beachtung der Komplikationen erwähnenswert, dass 9% der Patienten nach Ablation ein gleichbleibendes Beschwerdebild aufwiesen.

Bubien konnte zeigen, dass ein Rückgang von atrialen Rhythmusstörungen mit einer immensen Verbesserung des Wohlbefindens fast bis auf Normwerte einer gesunden Vergleichspopulation und einer Steigerung der Aktivitäten des täglichen Lebens einherging [09]. Goldberg et al. [33] beschäftigten sich spezifischer mit der Frage der Verbesserung der Lebensqualität nach Katheter-Ablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern und konnten ebenfalls eine signifikante Verbesserung *post ablationem* zeigen. Ähnliche Arbeiten zur rechtsatrialen Ablation von Erdogan et al. [18] bestätigen das Bild, dass nach der Intervention –trotz initial höherer Kosten [33]- ein allgemeiner Anstieg des Wohlbefindens durch Reduktion der (subjektiven) Rhythmusstörungen zu sehen ist. In der Frage der Unabhängigkeit des Progresses von der Art der Intervention konnte Lönnerholm [51] in einer vergleichbaren Studie ebenfalls die signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach Maze-Operationen zeigen. Goldberg [33] konnte zudem hinsichtlich der immer drängenderen Kosten/Nutzen-Frage eine signifikante Reduktion der weiteren Behandlungskosten eruieren. Mit Blick auf die Nebenwirkungen kamen ? der Patienten postinterventionell ohne Medikation zurecht.

Ein primär medikamentös therapierefraktärer Patient profitiert in der Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Lebensqualität und der Symptomlage. Zusätzlich ist ein Beitrag zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit des Patienten zu vermuten.

4.3 Ausblick

Bestehende Mängel und Limitationen der existierenden Verfahrensweisen führen zur Fortentwicklung und Modifikation. Ansätze hierzu finden sich im Bereich der Mapping-Systeme, welche zukünftig eine exaktere Lokalisation und einfachere Darstellung der pulmonalvenösen und extrapulmonalvenösen Foci sowie des abladierten Gewebes ermöglichen werden. Zusätzlich wird eine nahezu linientreue Katheterführung in Aussicht gestellt, welche nach einigen Autoren [20] die „Heilung“ verheißen. Dies dürfte aber nach den Erfahrungen des chirurgischen Vorgehens utopisch bleiben.

Das zukünftige Konzept wird sicherlich sein Augenmerk sowohl auf die Initiation als auch auf die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern lenken. Damit einhergehend ist eine Veränderung der Ablationsstrategie zu einer Kombination von Pulmonalvenen-Isolation

und linksatrialen linearen Läsionen zur Verringerung der Rezidive in Aussicht, wobei aber insbesondere das Risiko einer Narben-Reentry bei inkompletten Läsionen beachtet werden muss. Aufgrund der derzeitigen technischen Limitation sind komplette lineare Läsionen aber nur schwer zu setzen. Dies konnte durch verschiedene Arbeiten, z.B. von Ernst [21] unter Zuhilfenahme von *non-contact* Mapping-Systemen gezeigt werden. Zusätzlich ist die Unterscheidung zwischen transmuralen und nicht transmuralen Läsionen problematisch. Lösungsansätze, z.B. die Beobachtung von Veränderungen der atrialen Elektrogramme wie von Sanchez [62] beschrieben, sind in der Entwicklung. Hinsichtlich der Problematik von Pulmonalvenen-Stenosen ist die Verwendung neuer Energiearten von Interesse. Dies gilt vor allem für die Kälteenergie (Cryoablation). Erste Studien mit Cryo-Kathetern scheinen geringere Erfolgsraten zu haben, dafür wurden bisher aber keine Stenosierungen der Pulmonalvenen beobachtet (Vgl. Tse [74]).

4.4 Bewertung der Diskussionspunkte

Insgesamt ist zu konstatieren, dass die Vorhofflimmerablation ähnlich der Maze-Operation eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomlage des Patienten mit therapierefraktärem, paroxysmalen Vorhofflimmern ermöglicht. Vor dem Hintergrund der geringeren Invasivität der Maßnahme ist der Vorzug der Ablation zur chirurgischen Intervention trotz bestehender Probleme wie Pulmonalvenen-Stenosen überdeutlich. Hinsichtlich der Interventionsstrategie ist die sorgfältige, fokus-unabhängige Isolation aller Pulmonalvenen unabdingbar, um Rezidive zu vermeiden. Die gewählte Leistung sollte kleiner 30 Watt liegen, um das Risiko von Pulmonalvenen-Stenosen zu minimieren. Die Pulmonalvenen-Isolation stellt eine Therapieoption nach Ausschöpfung aller konservativen Möglichkeiten unter Berücksichtigung des Einzelfalls dar. Durch den technischen Fortschritt im Bereich der verwendeten Katheter, der Ablationstechnik wie auch neuer Mapping-Systeme ist in Zukunft eine weitere Senkung der Rezidivrate nach Ablation zu erwarten. Nach unserer Erfahrung und in Betrachtung der möglichen Komplikationen sollte die Indikation zur Vorhofflimmer-Ablation weiterhin nur in spezialisierten Zentren gestellt werden.

5 LITERATUR

1. Allessie MA, Ausma JA, Schotten UL. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Research* 2002;54(2): 230-46.
2. Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FM et al. Experimental Evaluation of Moe's Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.). *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune&Stratton Inc., 1985: 265-75.
3. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.). *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1990: 548-59.
4. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data deriving from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13): 1449-57.
5. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I et al. Nonfluoroscopic in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med* 1996;2(12): 1393-95.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11): 840-44.
7. Berkowitsch A, Neumann T, Kurzidim K et al. Comparison of generic health survey SF-36 and arrhythmia related symptom severity check list in relation to post-therapy AF recurrence. *Europace* 2003;5: 351-355.
8. Brand FN, Abbott RD, Kannel Wb et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254(24): 3449-53.
9. Buben RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ et al. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 1996;94(7): 1585-91.
10. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.

11. Carlsson J, Neuzner J. Pathophysiologie und klinische Klassifikation. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.). Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 21-35.
12. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100(18): 1879-86.
13. Cosio FG, Anderson Rh, Kuck KH et al. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiologic mapping. A consensus statement from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE. *Circulation* 1999;100: e31-37.
14. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101: 569-83.
15. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98: 2574-79.
16. Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM et al. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation. *Ann Thorac Surg* 1992;53(4): 564-70.
17. Dill T, Neumann T, Pitschner HF et al. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast enhanced 3D MRI. *Circulation* 2003;107(6): 845-50.
18. Erdogan A, Carlsson J, Neumann T et al. Quality-of-Life in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation After Catheter Ablation : Results of Long-Term Follow-Up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26: 678-84.
19. Ernst S, Kuck KH. Gegenwärtiger Stand der Hochfrequenz-Katheterablation von Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.). Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 231-45.

20. Ernst S, Ouyang F, Goya M et al. Primäre Katheterablation von Vorhofflimmern. *Herz* 2002;27: 365-69.
21. Ernst S, Ouyang F, Lober F et al. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1271-82.
22. Ettinger PO, Wu CF, dela Cruz C et al. Arrhythmias and the „Holiday Heart“: Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95: 555-62.
23. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155: 469-73.
24. Fenelon G, Wijns W, Andries E et al. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(1): 95-106.
25. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96(4): 1180-84.
26. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74(3): 236-41.
27. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4): 1231-66.
28. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(6): 1603-05.
29. Gebrauchsanweisung CARDIOREC Event Rekorder System. Version 1.3d. AD Elektronik GmbH, Wetzlar. 2000.
30. Gerstenfeld E, Guerra P, Sparks PB et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(8): 900-8.

31. Gillette PC, Garson A Jr. Electrophysiologic and pharmacologic characteristics of automatic ectopic atrial tachycardia. *Circulation* 1977;56: 571-5.
32. Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2): 247-58.
33. Goldberg A, Menen M, Mickelsen S et al. Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8(1): 59-64.
34. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101(12): 1409-17.
35. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 ;7(12): 1132-44.
36. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659-66.
37. Haissaguerre M, Shah DC, Jaïs P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102(20): 2463-65.
38. Hammel D, Scheld HH. Herzchirurgische Therapieverfahren bei Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.). *Vorhofflimmern, Vorhofflattern*. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 213-30.
39. Hindricks G, Kottkamp P. Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(3): 297-303.
40. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002;54: 325-36.
41. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001;86(3): 265-70.
42. Hoffmann E, Reithmann C, Nimmermann P et al. Clinical experience with electroanatomic mapping of ectopic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;25(1): 49-56.

43. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988;116: 1455-63.
44. Jaïs P, Haissaguerre M, Shah DC. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95(3): 572-76.
45. Jaïs P, Weerasooriya R, Shah DC et al. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): Past, present and future. *Cardiovasc Res* 2002;54(2): 337-46.
46. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106: 389-96.
47. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306: 1018-22.
48. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89: 1665-80.
49. Kuck KH, Kunze KP, Schlüter M et al. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988;9: 177-85.
50. Levy S, Novella P, Ricard P et al. Paroxysmal atrial fibrillation: A need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6: 69-74.
51. Lönnerholm S, Blomström P et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(22): 2607-11.
52. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84: 40-48.
53. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140: 183-88.
54. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58: 59-70.
55. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67: 200-20.
56. Murgatroyd FD, Camm AJ. The pathophysiology of atrial fibrillation. Developments in the understanding of the mechanism of atrial fibrillation. In:

- Camm AJ (Hrsg.). Atrial Fibrillation for the Clinician. New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995: 1-10.
57. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;34: 412-22
 58. Oral H, Knight BP et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105(9): 1077-81.
 59. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89(1): 224-27.
 60. Roy D, Talajic M et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(13): 913-20.
 61. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(8): 888-94.
 62. Sanchez JE, Kay GN, Benser ME et al. Identification of transmural necrosis along a linear catheter ablation lesion during atrial fibrillation and sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8(1):9-17.
 63. Schuchert A, Meinertz T. Epidemiologie, klinischer Verlauf und Prognose. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.). Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 3-20.
 64. Shah DC, Haissaguerre M, Jaïs P. Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2002;87(1): 6-8.
 65. Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation: maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996;77: 24A-37A.
 66. Stellbrink C, Zarse M. Antikoagulation – Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.). Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 79-91.
 67. Stevenson WG, Stevenson LW, Middelkauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Card* 1996 28(6):1458-63.

68. Sticherling C, Schultheiss HP. Sinusrythmus um jeden Preis? *Cardiovasc* 2003;5:18-22.
69. Suzuki M, Hirayama T, Marumoto K et al. Paroxysmal atrial fibrillation as a cause of potentially lethal ventricular arrhythmia with myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy – a case report. *Angiology* 1998;49: 653-57.
70. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;90: (Suppl):I335 (abstract).
71. Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF. Midterm results after the mini-maze procedure. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16: 306-11.
72. Thamilarasan M, Klein A. Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: “chicken or the egg” hypothesis. *Am Heart J* 1999;137: 381-83.
73. The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288(24): 3115-23.
74. Tse HF, Reek S, Timmermans C et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4): 752-58.
75. Van Gelder IC, Hagens VE. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347: 1834-40.
76. Vaughan Williams EM. Classification of Antiarrhythmic Actions. In: Vaughan Williams EM, Campbell TJ (Hrsg.). *Handbook of Experimental Pharmacology*; v.89. Berlin, Heidelberg: Springer,1989: 45-67.
77. Ware, JE. *The SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA,1993.
78. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Allessie MA et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-68.
79. Willems S, Weiss C. Schwerpunktthema „Vorhofflimmern“. http://www.uke.uni-hamburg.de/kliniken/medizinische_klinik/kardiologie/forschung.epu.de.html. 2002.
80. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158(3): 229-34.

81. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23): 1825-33.

6 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

7 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. med. Hans-Friedrich Pitschner für die Aufnahme in die Abteilung Elektrophysiologie der Kerckhoff-Klinik und seine Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation. Seine kritische Inspiration und Persönlichkeit hat mir in vielen Gesprächen nicht nur die Elektrophysiologie, sondern viele interessante Aspekte der Medizin näher gebracht.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn OA Dr. med. Ali Erdogan, der durch seine Beiträge die Arbeit sehr bereicherte.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. med. Thomas Neumann und Herrn Peter Reinisch für ihre wesentlichen Beiträge zur Durchführung dieser Dissertation.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Dr. biol. hom. Alexander Berkowitsch aus der Kerckhoff-Klinik und Herrn Wolfgang Pabst im Institut für medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität für Ihre Unterstützung bei der statistischen Analyse der Daten.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Christian Hamm, der mir die klinische und wissenschaftliche Tätigkeit in der Kerckhoff-Klinik ermöglichte.

Ein spezieller Dank auch an Karin, welche mich mit Ihrer Scharfsicht und einem unermüdlichem Fleiß unterstützte.

8 LEBENSLAUF

Name: Marcus Pirot
Geburtstag: 6.2. 1975
Geburtsort: Lich, Hessen

Adresse: Löberstr. 19b
35390 Gießen

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. rer. nat. Helmut Pirot
Marlies Pirot

Ausbildung: Grundschule
Stadtschule an der Wilhelmskirche / Bad Nauheim
1981-1985

Gymnasium
St. Lioba Gymnasium / Bad Nauheim 1985-1994

Vorklinische Ausbildung
Justus-Liebig-Universität / Gießen, 1994-1996

Klinische Ausbildung
Justus-Liebig-Universität / Gießen, 1996 bis 2001

Deutsche Medizinische Examina
1. Staatsexamen: September 1998
2. Staatsexamen: April 2000
3. Staatsexamen: Mai 2001

Klinische Ausbildungen: William-Harvey-Klinik für Gefäßkrankheiten,
Bad Nauheim, Hessen: Gefäßchirurgie,
August 1994

Orthopädische Klinik Braunfels, Hessen:
Orthopädie, März 1997

Märkische Kinderklinik Hamm,
Nordrhein-Westfalen: Pädiatrie, August 1998

Klinikum Wetzlar-Braunfels, Wetzlar, Hessen:
Innere Medizin, Mai-August 2000

Ausländische Krankenhausbildung:

Augusta-Victoria-Hospital, Jerusalem, Israel:
HNO-Abteilung, August 1995

Gozo General Hospital, Victoria, Gozo:
Gynäkologie, September 1998

Hôpital Lariboisière, Paris, Frankreich:
Anästhesie, August-Dezember 2000

Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmanien,
Australien:Chirurgie, Januar-Mai 2001

Ärztliche klinische Erfahrung:

St. Vincenz-Krankenhaus, Paderborn,
Westfalen-Lippe: Kardiologie/Innere Medizin.
Juli 2001 bis Januar 2002

Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt:
Innere Medizin. Februar bis März 2002

Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Hessen:
Kardiologie. April 2002 bis dato

Weitere Berufserfahrung:

Einsatz als Notarzt für die Johanniter-Unfall-Hilfe, Bad
Nauheim: Juli 2003 bis dato

Dozent für Psychiatrie und Neurologie an der Theodora-
Konitzky-Krankenpflegeschule in Bad Nauheim: Mai 1999 bis
2001

Dozent für Anatomie und Rettungsmedizin für die Medilearn®
GmbH, Marburg, Hessen: Juni 1999 bis 2001

Mitarbeiter des Instituts für Anatomie und Zellbiologie der
Justus-Liebig-Universität, Gießen:
Oktober 1998 bis Oktober 1999

9 ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

Vorhofflimmern (AF) ist eine der häufigsten supraventrikulären Arrhythmien. Die Pulmonalvenen (PV)-Isolation durch Hochfrequenz-Katheterablation (RFCA) ist eine invasive, experimentelle Methode zur Therapie des AF. Dabei wird die Initiation des Vorhofflimmerns unterdrückt. Die Anzahl der zu behandelnden Venen ist bis dato unklar. In der vorliegenden Studie wurden die Anzahl der Vorhofflimmer-Rezidive und der Symptomverlauf in Abhängigkeit zur Anzahl der ablatierten Pulmonalvenen untersucht. 70 Patienten mit hochsymptomatischem, paroxysmalen Vorhofflimmern (PAF) wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Medikation mit 3 verschiedenen Antiarrhythmika der Klassen I oder III war zuvor erfolglos gewesen. Nach RFCA sah das Studienprotokoll eine objektivierte Verlaufskontrolle mittels Event-Rekorder (ER) und Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) SF-36 und SSCL nach 0,3,6,9 Monaten vor.

Insgesamt wurden 250 PV (89%) isoliert. 48 Patienten wurden an allen 4 PV ablatiert. Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate konnte weder für eine noch für eine Gruppe von PV gesehen werden. Eine Analyse der Untergruppe der Patienten mit Klasse I oder III-Medikation (24%) zeigte ebenfalls keinen statistischen Vorteil in Bezug auf eine oder eine Gruppe von PV. Unter Berücksichtigung eines *drop out* von 13% hatten 67% der Patienten nach der Ablation Sinusrhythmus (SR), ohne weitere Klasse I oder III-Medikation. Betrachtet man zusätzlich die Patienten, die eine weitere antiarrhythmische Therapie erhielten, hatten 87% der Patienten postinterventionell SR. Nur 57% der Patienten hatten überhaupt ein Rezidiv von AF. In der Verlaufsbeobachtung über 12 Monate zeigte sich eine signifikante Reduktion der Vorhofflimmer-Rezidive. Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte auch für die Reduktion des *AF-Burden* (Vorhofflimmerbelastung) gesehen werden. Die AF-Phasen nach RFCA sind (kumulativ über 3 Monate) weniger häufig und kürzer. Eine signifikante Korrelation zur Anzahl der isolierten PV konnte nicht gesehen werden.

Die Studie zeigt eine klare, statistisch signifikante Reduktion der AF-Rezidive. Ebenso konnte eine Reduktion des *AF-Burden* nach RFCA in der Verlaufskontrolle über 1 Jahr gesehen werden. Diese Ergebnisse entsprechen der aktuellen Literatur [36,12,34,58]. Eine signifikante Korrelation zwischen der Ablation einer oder mehrerer PV und dem Rückgang der Rezidive konnte nicht gesehen werden. Die zu diesem Phänomen beitragenden Faktoren sind vielfältig: Übersehene Foci in nicht behandelten PV sind als *“dormant cells”* bekannt und waren als relevante Faktoren erwartet worden. Interessanterweise fällt die AF-Rezidivrate über einige Zeit, was unter anderem durch die Ödemreduktion in der Ablationszone verursacht werden könnte. Weiterhin spielen die Wiedererholung von ablatierten Bereichen und unvollständige Isolationen eine Rolle. Die Studie demonstriert einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Reduktion von AF-Rezidiven, den Symptomen und der RFCA der PV. Die Rolle der Klasse I oder III-Medikation zur Unterdrückung von *“schwächeren”* Foci ist des Weiteren zu diskutieren. Die Frage, ob alle 4 PV ablatiert werden sollten, kann durch diese Arbeit nicht beantwortet werden. Das Wissen um *“dormant cells”* und inkomplette Isolationen sollte zu einer sorgfältigen Isolationstechnik führen. Prospektive, randomisierte Studien sind nötig, um die Frage nach der Notwendigkeit einer präventiven Isolation aller PV zu beantworten.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common supraventricular arrhythmias. The disconnection of pulmonary veins (PV) is an experimental, invasive method intended to cure AF. By employing radiofrequency catheter ablation (RFCA) of the pulmonary vein triggers of AF, the initiation is suppressed. However, the number of veins needed to be treated remains unclear. In the present study, we assessed the number of AF recurrences and the symptom progress related to the number of isolated pulmonary veins. 70 patients with highly symptomatic paroxysmal AF (PAF) were included in the study. The patient had to have AF resistant to at least three antiarrhythmic drugs. Following RFCA, the study protocol implied Event recorder (ER) and Quality of Live (QoL)-questionnaire SF-36 and SSCL at 0,3,6,9 months.

A total of 250 PV's (89%) were isolated. 48 patients had RFCA on all 4 PV's. There was no statistical benefit for ablation in reference to objective recurrences of AF shown in ER for neither individual nor a group of PV's. A subgroup analysis of patients with class I or III-medication (24%) after ablation also did not show any statistical significance. Taking into account the ER drop out of 13% a total of 67% had SR at the last available ER without further class I, or class III-medication. Regarding the patients with this medication 87% had SR at the last ER. Only 57% of all patients even had a recurrence of AF in total. Over 9 months, there was a significant reduction of AF-recurrences. A clear statistical benefit could be seen in reduction of the AF-Burden. The post ablation PAF-episodes are less frequent during a 3 months period [35,8(\pm 35,1) versus 2,9 (\pm 11,2]; and shorter [(841 \pm 1511 minutes cumulative pre) versus (120 \pm 340 minutes cumulative post)]. No correlation with the number of isolated PV's was found.

The study points to a clear and significant reduction of recurrences of AF. A reduction of AF-Burden could be seen after RFCA in a continuous follow-up for a year. These results are in line with recent studies [36,12,34,58]. However, no significant correlation to one or a group of PV's and the reduction of recurrences could be demonstrated. There are some factors to be further considered. Hidden focuses in not treated PV's are known as "dormant cells" and were expected to show an effect in this study. It is interesting that the improvements take some time to show an effect, which could be answered by a reduction of oedema in the ablation area. Furthermore, the recovery of treated areas and incomplete isolation are to be considered. This study clearly demonstrates a significant interaction between the reduction of AF recurrences, symptoms and RFCA of PV's. The role of class I or III-medication to suppress "weaker" foci after RFCA is a further issue. The question of whether an ablation of all 4 PV's is vital, cannot be answered by this study. Knowing that one single arrhythmic PV myofibril focus can initiate AF seems to urge to a preventive isolation of all 4 PV's. Furthermore the knowledge of dormant cells and incomplete isolation should lead to a thorough isolation technique. Prospective, randomised studies are essential to prove the need for a preventive isolation of all PV's.