

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

aus der

2. Medizinischen Abteilung, Asklepios-Klinik St. Georg / Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Heinz Kuck

Klinische Erfolgsraten sowie Komplikationen der Vorhofflimmerablation in einem Patientenkollektiv ≥ 75 Jahre: Eine Retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Ilka Birte Metzner, geb. Köster

aus Potsdam

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12. August 2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Karl-Heinz Kuck

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Matthias Antz

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

für meine Eltern Christel und Raimar

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie des Vorhofflimmerns	7
1.2	Klassifikation des Vorhofflimmerns	8
1.3	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	9
1.4	Komplikationen bei Vorhofflimmern	10
1.4.1	Lebensqualität	10
1.4.2	Thromboembolische Komplikationen	12
1.4.3	Herzinsuffizienz	12
1.4.4	Hospitalisierung und Mortalität	13
1.5	Therapie des Vorhofflimmerns	14
1.5.1	Antikoagulation	14
1.5.2	Frequenzkontrolle	15
1.5.3	Rhythmuskontrolle	17
1.5.4	Vorhofflimmerablation	20
1.6	Hypothese	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.2	Präinterventionelle Diagnostik und Vorbereitung	23
2.3	Periinterventionelle Sedierung	24
2.4	Transseptale Punktion	24
2.5	Ablation	25
2.5.1	Vorhofflimmerablation	25
2.5.2	Ablation von CFAE	28
2.5.3	Ablation von typischem Vorhofflattern	28

2.6	Re-Ablation bei Vorhofflimmer-Rezidiv oder Folgetachykardien	29
2.7	Postinterventionelle Behandlung	29
2.8	Follow-up	30
2.9	Endpunkte	31
2.10	Statistische Auswertung	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientencharakteristika	33
3.2	Linksatriale Anatomie und primäre Ablation	35
3.2.1	Paroxysmales Vorhofflimmern	35
3.2.2	Persistierendes Vorhofflimmern	36
3.2.3	Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	37
3.3	Follow-up nach Ablation	37
3.3.1	Follow-up nach primärer Vorhofflimmer-Ablation	37
3.3.1.1	Paroxysmales Vorhofflimmern	39
3.3.1.2	Persistierendes Vorhofflimmern	39
3.3.1.3	Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	39
3.3.2	Erste Re-Ablation	40
3.3.2.1	Paroxysmales Vorhofflimmern	40
3.3.2.2	Persistierendes Vorhofflimmern	41
3.3.2.3	Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	43
3.3.3	Zweite Re-Ablation	44
3.3.3.1	Paroxysmales Vorhofflimmern	46
3.3.3.2	Persistierendes Vorhofflimmern	47
3.3.3.3	Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	47
3.4	Periinterventionelle Komplikationen	48

3.4.1	Major-Komplikationen	48
3.4.2	Minor-Komplikationen	50
3.4.3	Periinterventionelle Komplikationen der Primärablation	51
3.4.4	Periinterventionelle Komplikationen der 2. Ablation	51
3.4.5	Periinterventionelle Komplikationen der 3. Ablation	52
3.5	Postinterventionelle Antikoagulation	53
4	Diskussion	56
4.1	Langzeit Follow-up	57
4.2	Peri- und postprozedurale Komplikationen	58
4.3	Progression bzw. Regression der Vorhofflimmerentitäten	61
4.4	Antikoagulation	62
5	Limitationen	63
6	Zusammenfassung	64
7	Abkürzungsverzeichnis	65
8	Abbildungsverzeichnis	67
9	Tabellenverzeichnis	68
10	Literaturverzeichnis	69
11	Danksagung	80
12	Eidesstattliche Erklärung	81

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste Rhythmusstörung (1, 2). In den westlichen Ländern liegt die Prävalenz aktuell bei 1,5-2% der Allgemeinbevölkerung (3). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (4). Viele Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von AF mit steigendem Patientenalter zunimmt (4, 5). Während in der Gruppe der 55-59-jährigen 0,4% der Frauen und 0,9% der Männern unter AF leiden, sind es bei den über 85-jährigen bereits 9,1% der Frauen und 11,1% der Männer (4, Abb. 1). Es wird erwartet, dass die Inzidenz von AF aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in den nächsten 50 Jahren auf mehr als das doppelte ansteigen wird (4, 6). Somit handelt es sich um eine Erkrankung, die in den nächsten Jahren noch weiter als bisher in den Fokus der niedergelassenen Ärzte und der Kliniker rücken wird.

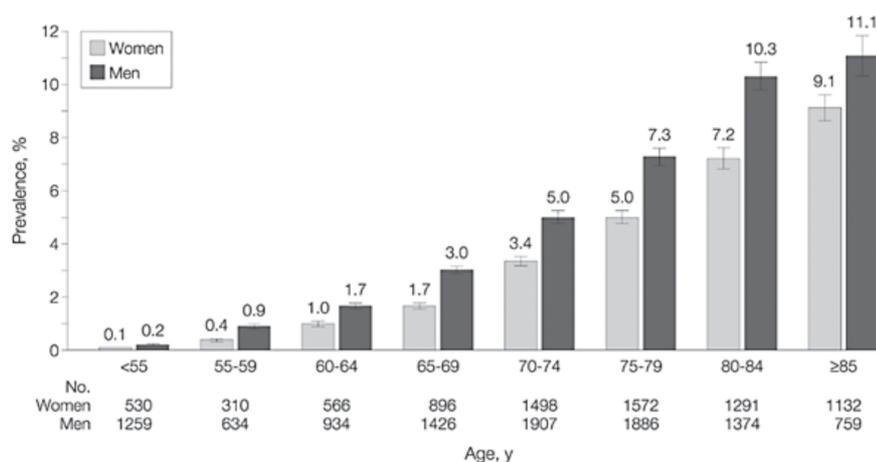


Abb. 1: Das Diagramm zeigt die Prävalenz von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom Geschlecht (4).

Das Auftreten von AF wird durch verschiedene Komorbiditäten begünstigt. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie steigt das Risiko AF zu entwickeln um das 1,5-fache, bei koronarer Herzkrankheit (KHK) um das 0,6-fache und bei Mitralklappenvitien um das 8,3-fache (7, 8). Weitere Risikofaktoren sind z. B. Herzinsuffizienz, andere Klappenvitien, Kardiomyopathien, Hyper- und Hypothyreose, oder ein Schlaf-Apnoe-Syndrom. Bei Abwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung oder den genannten Risikofaktoren spricht man auch von „lone atrial fibrillation“ oder idiopathischem AF. Dies ist jedoch eher selten der Fall und betrifft nur ca. 3-8 % der AF-Patienten (7).

1.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

In den letzten Jahren hat die AF-Klassifikation Neuerungen und Änderungen erfahren. Entsprechend des Auftretens und der Dauer von AF werden nach den aktuellen Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften für Kardiologie fünf Arten unterschieden (9, 10):

1. Erstmals diagnostiziertes AF:

wird bei Patienten beschrieben, bei denen erstmalig AF auftritt, unabhängig von der Episoden-Dauer und den einhergehenden Symptomen.

2. Paroxysmales AF (PAF):

beschreibt selbstlimitierende AF-Episoden, die weniger als 7 Tage anhalten. Typischerweise findet eine Spontankonversion innerhalb der ersten 48 Stunden statt.

3. Persistierendes AF:

klassifiziert länger als 7 Tage und weniger als ein Jahr andauernde AF-Phasen oder/und nur durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion terminierbare AF-

Episoden.

4. Lang-anhaltend persistierendes AF:

Beschreibt ein länger als ein Jahr andauerndes AF.

5. Permanentes AF:

beschreibt den Zustand, in dem das dauerhafte Vorhandensein von AF von dem betroffenen Patienten und seinem behandelnden Arzt akzeptiert wird und keine Maßnahmen zur Konversion in Sinusrhythmus (SR) angestrebt werden.

Das AF hat meist einen progressiven Verlauf. Das bedeutet, dass initial seltene, kurze Episoden auftreten, die im Verlauf länger werden und häufiger rezidivieren und später ggf. persistieren. Häufig kommt es dabei zum Übergang von der initial paroxysmalen AF-Form in eine chronische. So geht PAF in 15-30% der Fälle innerhalb von 1 bis 3 Jahren in die persistierende Form über (11, 12).

1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Als eine der akzeptierten patho-/elektrophysiologischen Erklärungen liegen dem AF multiple kreisende Erregungen im Bereich der Vorhöfe zugrunde. Durch unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten von elektrischen Wellen kommt es zur Erregung und Wiedererregung weiterer Wellen und somit zur Entstehung von multiplen Mikro-Reentrykreisläufen (13).

Die elektrische Initiierung dieser Mikro-Reentrys wird durch Trigger in Form von elektrischen Impulsen typischerweise aus den Pulmonalvenen (PV) generiert und durch Substrat im Bereich der Vorhöfe aufrechterhalten (14). Andere, seltenere Trigger für AF entspringen aus dem Gewebe des linken oder rechten Vorhofs, dem

Koronarvenensinus (CS), der Vena cava superior (SVC), der Marshall-Vene oder aus einer persistierenden oberen Hohlvene (15).

Bei Patienten mit chronischem AF können neben den beschriebenen Triggern auch Regionen mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) im linken und rechten Vorhof als auch im CS detektiert werden, die am ehesten Mikro-Reentrys entsprechen und zur Persistenz des Vorhofflimmerns beitragen können. Dabei handelt es sich um atriale Areale mit sehr fraktionierter, niedrigamplitudiger Aktivität während des Vorhofflimmerns (16).

Das Vorhandensein von AF führt im linken Vorhof zu einem elektrophysiologischen Umbau („electrical Remodeling“) mit beispielsweise verminderter Expression von Calciumkanälen. Es kommt zu einer Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärzeit und der atrialen Aktionspotentialdauer, die zur weiteren Aufrechterhaltung von AF beiträgt. Im weiteren Verlauf kommt es zudem zu einer strukturellen Vergrößerung und vor allem Fibrosierung des linken Vorhofs („structural Remodeling“). Hierdurch begünstigt Vorhofflimmern selbst das weitere Auftreten von Vorhofflimmern („Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) (17, 18). Der Einfluss der Ausdehnung der Fibrosierung des linken und rechten Vorhofes auf den Verlauf und potenzielle Therapieoptionen des AF ist zum aktuellen Zeitpunkt Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

1.4 Komplikationen bei Vorhofflimmern

1.4.1 Lebensqualität

AF beeinträchtigt die Patienten auf vielfältige Art und Weise. Viele von ihnen erleben

deutliche Einschränkungen in ihrer Lebensqualität. So klagen Patienten mit PAF zumeist über ausgeprägte Symptome wie Palpitationen, Herzrasen, Thoraxschmerzen, Schwindel, oder auch Dyspnoe.

Patienten mit persistierendem AF sind subjektiv oft weniger eingeschränkt, leiden aber oftmals unter Belastungsdyspnoe. Einige Patienten sowohl mit paroxysmalem als auch persistierendem oder langanhaltend persistierendem AF sind völlig asymptomatisch (19).

Zur besseren Differenzierung des individuellen Beschwerdegrades wurde der European Heart Rhythm Association-Score (EHRA-Score) etabliert, der eine Einschätzung über die Schwere der subjektiven Beeinträchtigung ermöglicht (20, Abb. 2). Ähnlich der New York Heart Association-Klassifikation (NYHA-Klassifikation) werden dabei 4 Stufen unterschieden, beginnend mit EHRA I bei Abwesenheit von Symptomen bis EHRA IV bei schwerstem Leidensdruck, aufgrund derer normale Tagesaktivitäten nicht mehr durchführbar sind.

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms', normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

Abb. 2: Der EHRA-Score ermöglicht eine Einschätzung über den individuellen Schweregrad der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Vorhofflimmern (20).

Beim Übergang von AF in SR können zudem präautomatische Pausen auftreten, die mitunter zu Schwindel bis hin zur Synkope führen können.

Auch Einflüsse von AF auf die kognitive Leistung sind bekannt (21).

1.4.2 Thromboembolische Komplikationen

Eine der gefürchtetsten Komplikationen des AF ist das Auftreten eines Schlaganfalles. Während AF kommt es durch die erhöhte atriale Erregungsfrequenz zu einer Einschränkung der Vorhofkontraktion, mit Verlangsamung des Blutflusses insbesondere im linken Vorhof. Somit erhöht sich das Risiko einer Thrombenbildung. Bei Konversion in SR normalisiert sich die Vorhofkontraktion. Intraatriale Thromben können sich nun lösen, ins arterielle System gelangen und zu einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) bzw. zu einem Insult (ca. 80%) oder zu peripheren Embolien (ca. 20%, vorzugsweise im Bereich der Beinarterien) führen. Der durch AF bedingte ischämische Insult ist in der Regel schwerwiegender und mit einer schlechteren Prognose behaftet als ischämische Insulte anderer Ätiologien (22). Das Schlaganfallrisiko steigt altersabhängig. Im Alter von 50 bis 59 Jahren liegt das attributable Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit AF bei 1,5% und im Alter von 80 bis 89 Jahren bei 23,5%. Mehr als 80% aller Insulte bei Patienten mit AF treten im Alter von ≥ 70 Jahren auf (23).

1.4.3 Herzinsuffizienz

Aus dem Wegfall der regulären Vorhofkontraktion bei AF ergibt sich ein vermindertes Herzzeitvolumen. Durch die Tachykardie verkürzt sich zudem die Dauer der Diastole mit konsekutiv reduzierter Ventrikelfüllung. Insbesondere bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, wie beispielsweise einer Aorten- oder

Mitralklappenstenose oder einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie, kann das Neuauftreten von AF somit zu einer akuten kardialen Dekompensation führen.

Durch die Kombination aus Verlust des atrialen Auswurfs, reduzierter Ventrikelfüllung bei unzureichender Frequenzkontrolle und arrhythmischer Ventrikelerregung kann auch länger bestehendes AF eine Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) hervorrufen. Diese messbare Reduzierung der LVEF kann zu den typischen klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz führen. Insbesondere ein dauerhaft erhöhtes Herzfrequenzprofil kann zur Entstehung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie führen. Durch die Wiederherstellung von SR oder adäquate Frequenzkontrolle kann zumeist eine Normalisierung der LVEF erzielt werden.

Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz bei über 65-jährigen Patienten mit AF gesteigert ist (24). Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz wird das Risiko zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik durch AF um das 3-fache erhöht (25). Die genauen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von AF und dem Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion sind noch nicht in allen Facetten erforscht und bleiben Gegenstand weiterer klinischer Studien.

1.4.4 Hospitalisierung und Mortalität

Patienten mit AF haben eine 2- bis 3-fach erhöhte Hospitalisierungsrate. AF macht allein ca. 50% aller Hospitalisierungen aufgrund ursächlicher Herzrhythmusstörungen aus (26). Durch die steigende Prävalenz von AF hat auch die Zahl der Krankenhauseinweisungen zur Therapie des AF und zur Behandlung potenzieller Komplikation zugenommen. Wattigney et al zeigten, dass in den USA die Zahl der

Patienten, die im Zusammenhang mit AF eingewiesen wurden von 1985 bis 1999 auf das 2- bis 3-fache gestiegen ist. Dies führt folglich zu einer wachsenden sozioökonomischen Relevanz dieser Erkrankung (27).

Diverse Untersuchungen konnten darlegen, dass AF die Mortalität der Patienten erhöht (1, 28). Dabei ergab sich für Frauen mit einer 90%-igen Risikoerhöhung ein stärkerer Einfluss von AF auf die Mortalität als für Männer mit einer Steigerung von 50% (1). Leiden die Patienten zudem an einer Herzinsuffizienz, verdoppelt sich die Mortalität (29).

1.5 Therapie des Vorhofflimmerns

1.5.1 Antikoagulation

Ein kritischer Punkt in der AF-Therapie ist die Prophylaxe der AF-assoziierten thromboembolischen Komplikationen und umfasst dementsprechend die Antikoagulation. Die Empfehlungen zur Antikoagulation sind in den vergangenen Jahren mehrfach modifiziert worden. Dabei richten sich die Leitlinien nach dem individuellen thromboembolischen Risikoprofil. Zur genauen Risikostratifizierung wurden in den letzten Jahren Punktesysteme etabliert (30, 31).

Der CHADS₂-Score enthält die Risikofaktoren kongestive Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion (entspricht 1 Punkt), arterieller Hypertonus (entspricht 1 Punkt), Alter ≥ 75 (entspricht 1 Punkt), Diabetes Mellitus (entspricht 1 Punkt) und stattgehabter Schlaganfall/TIA (entspricht 2 Punkten) (29). Liegt die Summe bei 2 oder mehr Punkten ist eine orale Antikoagulation indiziert. Bei einem CHADS₂-Score von 1 war alternativ die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS)

möglich, und bei einem CHADS₂-Score von 0 war keine Antikoagulation notwendig. Seit dem Jahr 2010 ist die Punktvergabe durch den CHA₂DS₂-VASc-Score modifiziert und erweitert worden. Dabei erhalten die Risikofaktoren kongestive Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion, Hypertonus und Diabetes Mellitus weiter jeweils 1 Punkt und stattgehabter Schlaganfall/TIA weiter 2 Punkte. Ein Patientenalter ≥ 75 Jahre wurde auf 2 Punkte erhöht, und zusätzlich sind 3 weitere Faktoren mit jeweils einem Punkt implementiert worden: KHK bzw. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Alter 65-74 Jahre und weibliches Geschlecht (31, Abb. 3). Dabei wird aktuell bereits ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score =1 eine orale Antikoagulation empfohlen. Die alleinige Ausnahme dieser Regel bilden Frauen unter 65 Jahren, die keine weiteren Risikofaktoren aufweisen, bei ihnen wird trotz eines CHA₂DS₂-VASc-Score =1 keine Antikoagulation empfohlen. Die Therapie mit ASS spielt nur noch eine untergeordnete Rolle (3, 9).

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

Abb. 3: Anhand der Punktvergabe für die entsprechenden Risikofaktoren können mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores individuelle Empfehlungen zur Antikoagulation gegeben werden (31).

Seit kurzem sind zudem neue orale Antikoagulanzen (= NOACs) zugelassen, die keine regelmäßigen INR-Kontrollen notwendig machen (32). Zudem kommt den Vorhofohrverschlussystemen zunehmende Bedeutung zu, beispielsweise bei Patienten mit Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation (33).

1.5.2 Frequenzkontrolle

Bei der Behandlung von AF unterscheidet man zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle. Die Frequenzkontrolle basiert auf der Senkung der Herzfrequenz auf unter 80-110 Schläge pro Minute in Ruhe bei weiter bestehendem AF. Im Rahmen der Rhythmuskontrolle wird eine Überführung von AF in dauerhaften SR angestrebt. Die Empfehlungen zur jeweiligen Maßnahme richten sich nach dem AF-Typ, dem Alter des Patienten und der Symptomatik. Die Strategie sollte individuell mit dem betroffenen Patienten festgelegt werden.

AF führt häufig zu einem tachykarden Herzfrequenzprofil. Durch frequenzkontrollierende Medikamente kann die atrioventrikuläre Überleitung verzögert und damit die Herzfrequenz reduziert werden. Es eignen sich Betarezeptorenblocker (Klasse II-Antiarrhythmika nach Vaughan Williams), Digitalispräparate und Calciumkanalantagonisten vom Verapamil- und vom Diltiazemtyp (Klasse IV-Antiarrhythmika).

In der Praxis gestaltet sich die medikamentöse Frequenzkontrolle mitunter schwierig. Es können Medikamentenüberdosierungen, z. B. Digitalisintoxikationen und off-label-Medikamentenkombinationen, z. B. Kombination von Betablocker mit Calciumkanalantagonisten vom Verapamiltyp auftreten. Insbesondere bei Patienten mit Brady-Tachy-Syndrom und bei Patienten mit PAF ist es mitunter eine Herausforderung, eine Balance zwischen hinreichender Frequenzsenkung und dem Vermeiden von

Bradykardien zu finden. Schwindel, Synkopen und intermittierende Tachykardien können die Folge sein.

Bei unzureichender medikamentöser Frequenzkontrolle besteht in bestimmten Fällen die Möglichkeit der AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation („pace and ablate“). Grundsätzlich ist die Indikation für eine solche Strategie streng zu stellen, da sie eine dauerhafte Schrittmacherabhängigkeit provoziert. Sie sollte folglich nur bei Therapieversagern als ultima ratio und nur bei älteren Patienten erfolgen, auch um potenzielle Schrittmacher-assoziierte Komplikationen durch z. B. Aggregatwechsel und das Risiko der Schrittmacher-assoziierten Kardiomyopathie gering zu halten.

Die reine Frequenzkontrolle eignet sich insbesondere für asymptomatische Patienten und Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF und permanentem AF. Für Patienten mit PAF erscheint diese Strategie ungeeignet.

1.5.3 Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle beinhaltet zum einen eine erfolgreiche Überführung von AF in SR im Sinne einer (Re-)Rhythmisierung. Zum anderen hat sie die Aufrechterhaltung eines konstanten SR und das bestmögliche Verhindern von AF-Rezidiven zum Ziel. Erfolg und Beständigkeit der Rhythmuskontrolle werden dabei durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise Vorhofgröße oder das Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz beeinflusst.

Eine akute Rhythmisierung kann medikamentös oder durch eine elektrische Kardioversion erreicht werden. Bei einer AF-Dauer unter 48 Stunden kann ein Rhythmisierungsversuch direkt erfolgen. Bei Hinweisen auf länger bestehendes AF muss vorher zum Ausschluss intrakardialer Thromben eine transösophageale

Echokardiographie (TEE) oder eine 3 bis 4-wöchige effektive orale Antikoagulation durchgeführt werden. Als medikamentöse Substanzen stehen für herzgesunde Patienten Flecainid, Propafenon (Klasse-Ic-Antiarrhythmika) und Ibutilide (Klasse-III-Antiarrhythmikum) zur Verfügung. Amiodaron ist das Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung. Mit dem vorhofselektiven Multionenkanalblocker (mit bevorzugter Blockade von Kaliumkanälen) Vernakalant steht ein neues Akutmedikament für Patienten mit struktureller Herzkrankheit (außer NYHA III-IV) zur Verfügung.

Ohne eine dauerhafte antiarrhythmische Therapie treten auch nach erfolgreicher medikamentöser oder elektrischer Kardioversion häufig AF-Rezidive auf. Dabei ist die Prognose abhängig vom AF-Typ und der Wahl des Antiarrhythmikums. Generell gilt, dass Patienten mit PAF bessere Langzeiterfolgsaussichten haben als Patienten mit persistierendem AF. Erfolge bzgl. der Etablierung eines stabilen SR bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF sind mäßig. Die Auswahl des Antiarrhythmikums richtet sich nach den Grunderkrankungen des Patienten und nach dem Nebenwirkungsprofil des Medikamentes.

Zur Sekundärprophylaxe von AF werden bei strukturell herzgesunden Patienten am häufigsten Flecainid und Propafenon (Klasse Ic) eingesetzt. Auch Sotalol (Klasse III) findet bei herzgesunden Patienten Anwendung. Im Gegensatz zu den Klasse-Ic-Antiarrhythmika darf Sotalol darüber hinaus auch bei Patienten mit einer KHK gegeben werden, jedoch nicht bei Patienten mit signifikanter LV-Hypertrophie oder systolischer LV-Dysfunktion. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz (ca. 2-3%) von Torsade-de-pointes-Tachykardien unter Sotalol (34) wird dieses Präparat im klinischen Alltag, insbesondere bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz, eher zurückhaltend verordnet. Für Patienten mit struktureller Herzkrankheit war bisher

Amiodaron das Mittel der Wahl. Seit 2009 ist in Europa mit Dronedarone ein weiteres Medikament für dieses Patientengut zugelassen. Sein Einsatz ist jedoch auf Patienten mit einer klinisch stabilen Herzinsuffizienz NYHA I-II limitiert. In Studien zeigte Dronedarone eine geringere Kumulation und weniger extrakardiale Nebenwirkungen als Amiodaron. Leider führte es dabei auch zu häufigeren Rezidiven (36,5% gegenüber 24,3% unter Amiodaron) (35). Inzwischen wurden Einzelfälle berichtet, in denen es bei Patienten nach Einnahme von Dronedarone zu einem Leberversagen kam (36, 37). Genaue Zusammenhänge konnten dabei nicht festgestellt werden. Es ist abzuwarten, ob dieses Medikament auch in Zukunft in seinem jetzigen Empfehlungsgrad erhalten bleiben wird.

Betablocker (Klasse II-Antiarrhythmika) gehören streng genommen zu den frequenzkontrollierenden Substanzen. Dennoch haben Studien belegt, dass sie zum Erhalt eines SR besser geeignet sind als Placebo (38).

Strukturell herzgesunden Patienten mit seltenen AF-Episoden wird oftmals eine „Pill-In-The-Pocket“-Therapie mit Akuteinnahme von Flecainid oder Propafenon bei Eintritt von AF empfohlen (39).

Je länger AF anhält, desto schwieriger wird es einen dauerhaften SR wiederherzustellen. Daher besteht die Tendenz AF frühzeitig und effektiv zu behandeln.

Studien haben bisher ernüchternde Ergebnisse bezüglich der medikamentösen Rhythmus- gegenüber der reinen Frequenzkontrolle geliefert. Sie zeigten, dass die medikamentöse Rhythmuskontrolle keinen Vorteil bezogen auf die Mortalität gegenüber der Frequenzkontrolle bietet. So traten im Rahmen der RACE-Studie bei den Patienten, die im SR gehalten wurden sogar häufiger Embolien, Herzinsuffizienz

und medikamentöse Nebenwirkungen auf (40). In der AFFIRM-Studie lag die Fünfjahresmortalität in der Rhythmuskontroll-Gruppe mit 23,8% höher als in der Frequenzkontroll-Gruppe mit 21,3% ($p=0,08$) (41). Inzwischen wird insbesondere die vorzeitige Beendigung der Antikoagulation in der Rhythmuskontroll-Gruppe bei gleichzeitigem Auftreten asymptomatischer Rezidive für diese Ergebnisse verantwortlich gemacht. Eine wichtige Konsequenz dieser Studien ist daher, dass auch bei erfolgreicher Rhythmuskontrolle eine nach Risikoscore ausgerichtete Antikoagulation weiterzuführen ist (40, 41).

1.5.4 Vorhofflimmerablation

Die Vorhofflimmerablation gehört zur rhythmuskontrollierenden Therapiestrategie, nimmt aber als invasive Maßnahme einen besonderen Stellenwert in der AF-Therapie ein. Wegen der insgesamt reduzierten Langzeiterfolgsaussichten der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei gleichzeitig guten Erfolgsaussichten der AF-Ablation ist diese Behandlungsmethode in den letzten Jahren in ihrem Stellenwert immer weiter nach vorne gerückt (10).

So besagen aktuelle europäische Richtlinien zur Behandlung von AF, dass bei strukturell herzgesunden Patienten mit symptomatischem, paroxysmalen AF die Katheterablation bereits als First-Line-Therapie in einem erfahrenen Ablationszentrum durchgeführt werden kann, wenn sie eine antiarrhythmische Medikation ablehnen (10).

Patienten mit struktureller Herzerkrankung können, nachdem ein Klasse-III Antiarrhythmikum (Dronedarone, Sotalol oder Amiodaron) ineffektiv war, einer Katheterablation zugeführt werden. Bei strukturell herzgesunden Patienten wird die Katheterablation empfohlen, wenn ein Therapieversuch mit einem Klasse-Ic

Antiarrhythmikum (Flecainid, Propafenon) oder mit Sotalol oder aber Dronedarone erfolglos geblieben ist, als Alternative zu einem Antiarrhythmika-Wechsel bzw. als Alternative zu einem Wechsel auf Amiodaron.

Der wesentliche Durchbruch bei der Katheterablation von AF gelang durch die Identifizierung von elektrischen Potentialen aus den PV als Trigger zur Initiierung von AF durch M. Haissaguerre und Kollegen (14). Infolge dieser Beobachtung wurde zunächst eine gezielte fokale Ablation dieser Triggerpunkte innerhalb der PV durchgeführt (42). Dabei traten jedoch gehäuft Rezidive auf, da nicht alle auslösenden Foci zum Zeitpunkt der Ablation aktiv waren oder nicht erreicht werden konnten. Zum anderen führten die sich ausbildenden Narben vermehrt zu Strikturen und Stenosierungen oder gar zum Verschluss von PV (43). Als Modifikation wurden die Ablationslinien in einen Bereich außerhalb der PV-Einmündung verlagert. Dabei wurden zunächst segmentale Ablationstechniken eingeführt (44) und schließlich auch die komplette zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation (PVI) um die ipsilateralen PV etabliert (45, 46). Heute bildet die PVI das Kernstück der Vorhofflimmerablation. Bei Patienten mit persistierendem oder lang-anhaltend persistierendem AF kann eine reine PVI ggf. nicht ausreichend sein. Die Ablation von CFAE oder aber die Anlage linearer Läsionen im linken als auch im rechten Vorhof können notwendig werden und die Erfolgsraten verbessern (16, 47).

Als wichtiger Baustein zur Orientierung und Katheternavigation haben sich neben der Ableitung intrakardialer Elektrogramme und des Oberflächen-EKGs sowie der angiographischen Darstellung linksatrialer Strukturen dreidimensionale Mappingsysteme etabliert. Sie ermöglichen eine Echtzeitdarstellung der Mapping- und Ablationskatheter in einer zuvor erstellten dreidimensionalen

elektroanatomischen Rekonstruktion der Vorhöfe. Sie bieten zusätzlich die Option zuvor erstellte Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen des Herzens zu integrieren. Zudem können sie Informationen über die Erregungsausbreitung von Rhythmusstörungen (Aktivierungs-Map) und die Abgrenzung von vitalem und fibrosiertem Gewebe (Voltage-Map) ermöglichen. Die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendeten dreidimensionalen Mappingsysteme sind das CARTO- (Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) und das Ensite Velocity-System (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA) (10).

Eine chirurgische AF-Ablation nach MAZE kann im Rahmen von Herzoperationen, dabei insbesondere Herzklappen-Operationen, oder als minimalinvasive chirurgische AF-Ablation bei symptomatischen Patienten durchgeführt werden. Die Techniken gehen auf die erstmals von James Cox 1991 beschriebene MAZE-Operation zurück, sind seither aber mehrfach modifiziert worden (48). Dabei werden durch Schneiden und Nähen oder durch Energieabgabe mittels Hochfrequenzstrom oder Kälte Narben im Bereich der Vorhofwand geschaffen, die durch Kompartimentierung der Vorhöfe, das Entstehen und die Aufrechterhaltung von Erregungsfronten verhindern sollen.

1.6 Hypothese

Die interventionelle Katheterablation von therapierefraktärem AF kann auch bei Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre und altersbedingt erhöhter Komorbidität als sichere und effektive Therapiestrategie eingesetzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Dezember 2003 bis Dezember 2009 in der Asklepios Klinik St. Georg aufgrund von AF erstmalig eine Katheterablation durchgeführt wurde und die zum Zeitpunkt der Ablation 75 Jahre oder älter waren. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit therapierefraktärem, symptomatischem AF. Entsprechend den Leitlinien wurden die Patienten in Gruppen mit paroxysmalem, persistierendem und lang-anhaltend persistierendem AF unterteilt. Vor Durchführung der Ablation musste mindestens eine AF-Episode dokumentiert sein. Keiner der Patienten hatte eine Kontraindikation zur postablativen oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Zum Zeitpunkt des Einschlusses wies keiner der untersuchten Patienten eine Grund- oder Nebenerkrankung auf, die eine Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten impliziert hätte. Ein linksatrialer Durchmesser ≥ 60 mm, sowie höhergradige Klappenvitien waren Ausschlusskriterien. Eine reduzierte LVEF wiederum führte nicht zum Ausschluss von Patienten.

2.2 Präinterventionelle Diagnostik und Vorbereitung

Eine möglicherweise bereits bestehende Phenprocoumon-Therapie wurde für die Ablation pausiert. Der präinterventionelle Ziel-INR war < 2.0 . Bei einem INR < 2.0 wurde bis zum Vorabend der Ablation gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin (NMH) appliziert. Zum Ausschluss intrakardialer Thromben und zur Bestimmung des linksatrialen Diameters erfolgte präinterventionell eine TEE. Es wurde keine

zusätzliche präinterventionelle Bilddiagnostik durchgeführt. Alle Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor Ablation über die Durchführung, Erfolgsaussichten und die potenziellen Risiken der Prozedur aufgeklärt.

2.3 Periinterventionelle Sedierung

Alle Prozeduren wurden in tiefer Analgosedierung durchgeführt. Die Einleitung erfolgte mittels eines Bolus von Midazolam, Fentanyl und Propofol. Im Weiteren erfolgte eine Dauerinfusion von 0,1%-iger Propofol-Lösung. Zur Überwachung dienten eine kontinuierliche Sauerstoffsättigungs- und Pulsmessung sowie eine nicht-invasive Blutdruckmessung in 10-minütigen Intervallen.

2.4 Transseptale Punktion

Als venöse Zugänge wurden die rechte Vena femoralis zwei- bzw. dreifach, sowie die linke Vena femoralis und die linke Vena subclavia jeweils einfach punktiert. Dazu wurden nach Punktion der jeweiligen Vene in Seldinger-Technik 8.0 F Schleusen eingelegt. Über die Vena subclavia wurde in LAO 40°-Projektion der CS mit einem diagnostischer Katheter (7F Webster, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA) sondiert. Dieser Katheter wurde möglichst weit nach distal im CS vorgebracht, um den Verlauf und die Ausdehnung des Mitralklappenannulus zu erfassen. Über die linke femorale Schleuse wurde zudem ein zweiter diagnostischer Katheter (6F, Parahisian, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA) in RAO 30°-Projektion entlang des His-Bündels positioniert.

Über die rechtsseitigen femoralen Schleusen wurden anschließend in modifizierter

Brockenbrough-Technik unter fluoroskopischer- und Druckkontrolle zwei bzw. drei transseptale Punktionen durchgeführt (8.5F, SL1, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA).

Nach erfolgter zwei- bzw. dreifacher transseptaler Punktion wurde gewichtsadaptiert ein Bolus nicht-fraktionierten Heparins (100 I.E./kg KG) verabreicht. Die periprozedurale Ziel-ACT betrug >250sec. Beide transseptale Schleusen wurden periprozedural kontinuierlich mit einer heparinisierten 0,9%-igen Natriumchlorid-Lösung gespült.

2.5 Ablation

2.5.1 Vorhofflimmerablation

Nach transseptaler Punktion wurde eine elektroanatomische 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs unter Verwendung des CARTO-Systems (CARTO, Biosense-Webster, Inc., CA, USA) mit einem gespülten 3.5mm-tip-Katheter (ThermoCool Navi-Star, Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) erstellt. Im Anschluss an die Rekonstruktion wurde eine selektive angiographische Darstellung der PV in RAO 30°- und LAO 40°-Projektion durchgeführt. Dazu wurden ein Multipurpose-Katheter und das Kontrastmittel Imeron 300 verwendet.

Auf Grundlage der Kontrastmittel-Angiographien und der lokalen elektrischen Potentiale wurden die PV-Ostien innerhalb der 3D-Rekonstruktion des linken Atriums markiert.

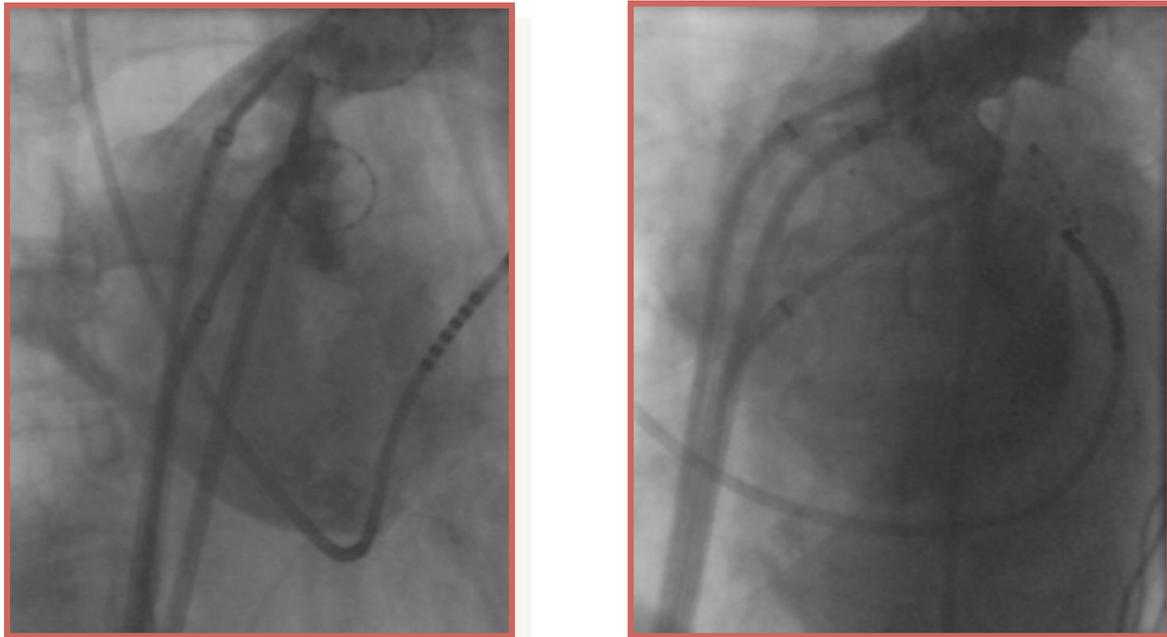


Abb. 4: Beispiel einer selektiven Pulmonalvenen-Angiographie der linken oberen Pulmonalvene in RAO 30° (links) und LAO 40° (rechts).

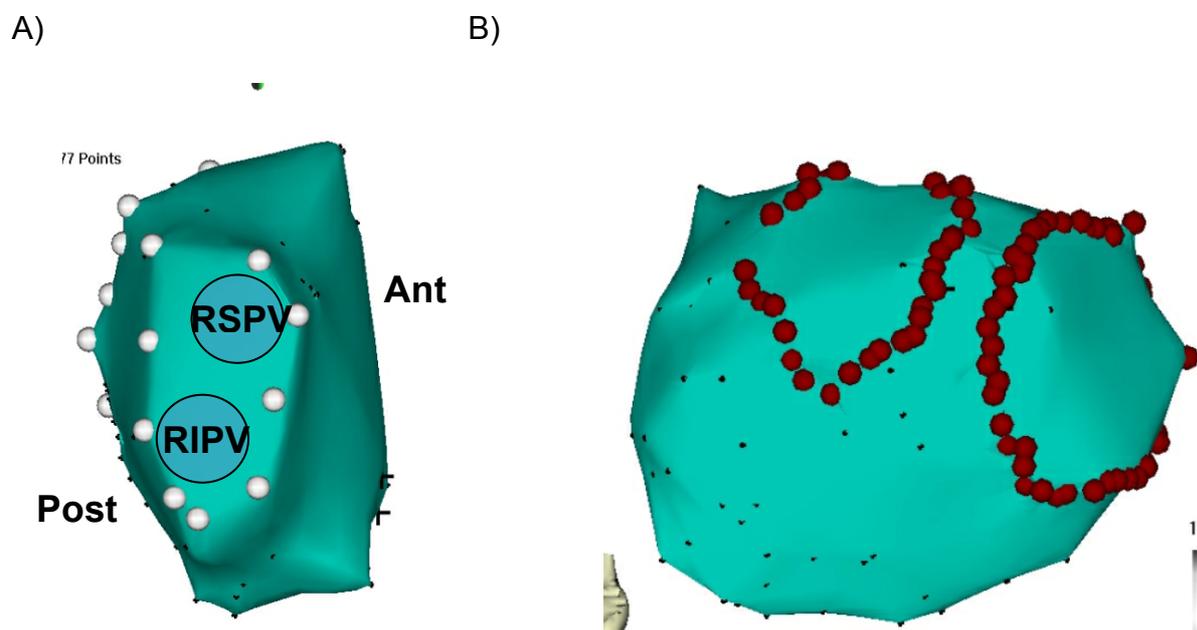


Abb. 5 A (right lateral view) und B (posterior anterior view): Markierung (weiße Markierungspunkte) des Ostiums der septalen (A) Pulmonalvenen (PV) sowie Ablation (rote Markierungspunkte) der bilateralen (B) PV innerhalb der 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs basierend auf den zuvor durchgeführten selektiven PV-Angiographien sowie der lokalen elektrischen Potentiale.

Um eine komplette elektrische Isolation der PV zu erzielen, wurden Läsionen mittels Hochfrequenzstrom zirkumferenziell um die ipsilateralen PV-Ostien angelegt. In den anterioren Bereichen betrug die Hochfrequenz-Energie maximal 40 Watt bei einer Flussrate von 25ml/h. In den posterioren, superioren und inferioren Bereichen wurden maximal 30 Watt mit einer Flussrate von 17ml/h appliziert. Die Obergrenze der maximalen Temperatur lag bei 43°C. Um eine potenzielle PV-Stenose zu vermeiden bzw. um möglichst viel des potenziell arrhythmogenen antralen Gewebes mit zu erfassen, wurden die Ablationsläsionen im Bereich der Hinterwand mit ≥ 10 mm und im Bereich der Vorderwand mit mehr ≥ 5 mm Abstand zum angiographisch definierten PV-Ostium gesetzt. In die ipsilateralen PV wurden ein („Single-Lasso-Technik“) bzw. zwei („Double-Lasso-Technik“) Spiralkatheter (Lasso, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) positioniert, mit deren Hilfe die elektrischen Signale innerhalb der PV abgeleitet wurden. Der Endpunkt der ipsilateralen Ablation wurde als Wegfall der elektrischen atrialen Überleitung in die PV definiert („Entrance-Block“). Kam es innerhalb einer Wartezeit von 30 Minuten erneut zu einer Überleitung der atrialen Aktivierung in die PV, wurde die entstandene Lücke anhand der elektrokardiographischen Sequenzen der Spiralkatheter und der lokalen Signale des Ablationskatheters lokalisiert und durch nochmalige Hochfrequenzstrom-Abgabe verschlossen. Wenn nach 30-minütiger Wartezeit keine elektrische Rekonduktion in die PV auftrat, war der Endpunkt der Untersuchung erreicht.

Patienten mit vorbestehend paroxysmalem, persistierendem, oder lang-anhaltend persistierendem AF, die nach erfolgreicher PVI keinen SR aufwiesen, wurden durch biphasische elektrische Kardioversion in SR konvertiert. Dazu wurden 2 Klebeelektroden in anterior-posteriorer Position am Patienten fixiert. Es erfolgten maximal 3 Schockabgaben mit max. 360 Joule.

2.5.2 Ablation von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen

Im Falle einer frustranen elektrischen Kardioversion, wurde zusätzlich eine atriale Defragmentierung im Sinne einer Ablation von CFAE durchgeführt. Dabei wurde die Detektion und Ablation von CFAE in jeweils analogem Ablauf durchgeführt. Ggf. wurde die Ablation von CFAE auch auf den rechten Vorhof und den CS ausgedehnt. Bei Konversion von AF in eine atriale Makroentry-Tachykardie wurde mittels Aktivierungs- bzw. Entrainment-Mappings zunächst der Erregungszyklus charakterisiert und ggf. durch die Anlage linearer Läsion terminiert. Der bidirektionale Block der linearen Läsionen wurde jeweils im SR evaluiert. Typische lineare Läsionen sind eine anteriore Linie, die den Mitralklappenannulus entlang der Vorderwand mit der zirkumferentiellen Ablationslinie der ipsilateralen septalen PV im Bereich der oberen PV verbindet, eine Dachlinie zwischen der jeweils oberen Anteilen der vormals angelegten zirkumferentiellen Ablationslinien um die ipsilateralen septalen und lateralen PV oder aber eine Mitralthmuslinie zwischen dem Mitralklappenannulus und der zirkumferentiellen Ablationslinie um die ipsilateralen lateralen PV (ggf. mit epikardialer Ablation im CS im korrespondierenden Areal). Zudem kann bei Tachykardien mit rechtsatrialem Ursprung, die Anlage linearer Läsionen im rechten Vorhof notwendig werden. Häufigste Lokalisation ist dabei der cavo-trikuspidale Isthmus (CTI) bei typischem Vorhofflattern. Während CFAE-Ablation bzw. Ablation einer atrialen Tachykardie (AT) wurde ein Spiralkatheter im linken Vorhofrohr positioniert, um eine kontinuierliche Ableitung der elektrischen Vorhofaktivität zu gewährleisten.

2.5.3 Ablation von typischem Vorhofflattern

Wenn zusätzlich zum AF typisches Vorhofflattern bekannt war oder dieses während

der Prozedur auftrat, wurde zusätzlich eine rechtsatriale Isthmusblockade durchgeführt. Dazu wurde ein zusätzlicher 20-Elektroden-Mapping-Katheter (CristaCath, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) entlang der freien Wand des rechten Atriums positioniert. Die Spitze des Ablationskatheters wurde am Trikuspidalklappenannulus positioniert und von dort unter Abgabe von Hochfrequenzstrom langsam in Richtung der Vena cava inferior gezogen. Die maximale Energieabgabe betrug 40 Watt bei einer maximalen Temperatur bis 43°C und einer Flussrate von 25ml/h. Durch differenziales Pacing wurde die bidirektionale Blockade des CTI verifiziert.

2.6 Re-Ablation bei Vorhofflimmer-Rezidiv oder Folgetachykardien

Im Rahmen der Re-Ablation wurde primär geprüft, ob die PV weiterhin komplett elektrisch isoliert waren oder sich innerhalb der Isolationslinien Lücken gebildet hatten und entsprechend wieder eine elektrische Rekonnektion zwischen linkem Vorhof und den PV bestand. Nach oben beschriebener Katheterpositionierung und transseptaler Punktion wurde über den in die PV gelegten Spiralkatheter eine mögliche elektrische Rekonnektion registriert. Bei nachgewiesener Rekonduktion wurden die Lücken im Bereich der jeweils frühesten elektrischen Erregung der jeweiligen PV detektiert und durch Abgabe von Hochfrequenzstrom verschlossen.

Wenn keine Rekonduktion festgestellt werden konnte und die PV entsprechend weiterhin elektrisch isoliert waren, oder wenn nach erfolgreicher Re-PVI elektrisch nicht zu kardiovertierendes AF bestand, wurde eine atriale Defragmentierung durch Ablation von CFAE in oben beschriebener Weise durchgeführt. Makroentry-Tachykardien, die nicht durch Re-PVI terminierten, wurden wie im Vorfeld beschrieben, gemappt und durch die Anlage von linearen Läsionen terminiert. Im Fall

fokaler ATs wurde der Ort der frühesten Aktivierung charakterisiert und durch Abgabe von Hochfrequenzstrom ablatiert.

2.7 Postinterventionelle Behandlung

Nach erfolgter Ablation wurden alle Patienten für einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon eingestellt, unabhängig von ihrem individuellen CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score. Der Ziel-INR lag bei 2 – 3. Bis zum Erreichen des Ziel-INR wurde überlappend mit NMH in gewichtsadaptierter Dosis (1mg/kgKG morgens und 0,5mg/kgKG abends) behandelt. Nach dem dreimonatigen postinterventionellen Intervall wurde empfohlen die orale Antikoagulation entsprechend der aktuellen Leitlinien unter Berücksichtigung des individuellen CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score fortzuführen.

Die zum Zeitpunkt der Ablation bestehende antiarrhythmische Medikation wurde ebenfalls für einen Zeitraum von 3 Monaten beibehalten. Traten innerhalb dieses Intervalls keine weiteren Rhythmusstörungen auf, wurde empfohlen, die antiarrhythmische Medikation zu beenden.

2.8 Follow-up

Einen Tag nach der Ablation wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein 12-Kanal-EKG und ein 24-Stunden-EKG erstellt. Im weiteren Verlauf wurde allen Patienten bzw. weiterbehandelnden Ärzten empfohlen, in einem Abstand von 1, 3, 6 und 12 Monaten nach dem Eingriff, sowie anschließend in jährlichen Intervallen Nachkontrollen inklusive einer transthorakalen Echokardiographie, eines 12-Kanal-EKGs und eines 24-Stunden-EKGs durchzuführen. Zudem sollte jeweils ein 12-

Kanal-EKG bzw. Langzeit-EKG bei Symptomen, die hinweisend für ein AF-Rezidiv waren, erfolgen.

Die Daten dieser klinischen Untersuchung wurden retrospektiv erhoben. Dazu wurden die Patienten, sowie deren Hausärzte und Kardiologen telefonisch kontaktiert. Konnten Patienten nicht telefonisch erreicht werden, wurde ihnen ein Fragebogen zugeschickt. In diesem wurde nach ihrem aktuellen Befinden, dem Auftreten von Arrhythmien und ggf. nach deren Symptomatik und deren Behandlung gefragt. Es wurden zudem die Kriterien des aktuellen CHADS₂- bzw. CHA₂DS₂VASc-Score erfragt, die aktuelle Medikation sowie insbesondere die Einnahme eines Antikoagulanz und ggf. darunter aufgetretene Komplikationen. Von den behandelnden Ärzten wurden im Nachbeobachtungszeitraum angefertigte 12-Kanal EKGs, Langzeit-EKGs, Echokardiographien und eventuelle Arztbriefe angefordert. Gegebenenfalls wurden zur Vervollständigung des individuellen Follow-ups auch Nachkontrollen in unserer Rhythmusambulanz vereinbart.

2.9 Endpunkte

Im Fokus dieser Arbeit standen die Erfassung der jeweiligen Prozedurdaten, der assoziierten peri- und postinterventionellen Komplikationen sowie die Erhebung des postinterventionellen klinischen Langzeitverlaufs in einem Patientenkollektiv ≥ 75 Jahre.

Jede symptomatische und/oder elektrokardiographisch dokumentierte AF-Episode oder AT mit einer Dauer von ≥ 30 Sekunden, die nach Ablation auftrat, wurde als Rezidiv gewertet. Für diese Untersuchung wurde keine Blanking-Periode

berücksichtigt, da bei einem signifikantem Anteil der untersuchten Patientenkohorte Re-Prozeduren innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation durchgeführt wurden und entsprechend in die Auswertung eingeflossen sind.

Die periinterventionellen Komplikationen wurden in Major-Komplikationen und in Minor-Komplikationen unterteilt. Als Major-Komplikation wurden eine Perikardtamponade, ein Hämato- oder ein Pneumothorax, ein Insult bzw. eine TIA, ein retroperitoneales Hämatom, eine symptomatische PV-Stenose und eine atrio-ösophageale Fistel gewertet. Zu den Minor-Komplikationen zählten jedes sichtbare oder palpable Leisten- und Subclaviahämatom, ein hämodynamisch nicht-relevanter Perikarderguss und eine asymptomatische PV-Verengung. Als prozedural-assoziiert wurden alle Komplikationen gewertet, die innerhalb von 30 Tagen nach der Ablation auftraten.

2.10 Statistische Auswertung:

Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung bei normal verteilten Daten bzw. wenn erforderlich als Median und Quartile bei nicht-normal verteilten Daten dargestellt.

Das rezidivfreie Überleben wird mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Unterschiede im rezidivfreien Überleben werden mit dem Log-Rank Test im Falle proportionaler Hazards und mit dem Wilcoxon Test im Falle nicht-proportionaler Hazards geprüft.

Ein P-Wert $<0,05$ wird als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden in die vorliegende Auswertung 94 Patienten (54 männlich [57%]) mit therapierefraktärem AF eingeschlossen. Insgesamt 55/94 (59%) Patienten litten zum Zeitpunkt des Einschlusses unter PAF, dabei betrug die mediane Dauer seit Erstdiagnose 81 (Q1, Q3: 46, 120) Monate. Weitere 29/94 (31%) Patienten hatten ein persistierendes AF mit einer medianen Dauer seit Erstdiagnose von 72 (Q1, Q3: 36, 120) Monaten und 10/94 (11%) Patienten wiesen ein lang-anhaltend persistierendes AF auf, das im Median 72 (Q1, Q3: 60, 102) Monate bekannt war. Das mittlere Patienten-Alter betrug 78 ± 2 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Ablation.

Bei 83/94 (88%) Patienten war ein arterieller Hypertonus bekannt, 4/94 (4%) Patienten hatten einen behandelten Diabetes Mellitus und 33/94 (35%) Patienten wiesen eine strukturelle Herzerkrankung auf. Unter den 33 Patienten mit struktureller Herzerkrankung hatten 19/94 (20%) Patienten eine koronare Herzerkrankung, von denen 6/94 (6%) Patienten operativ mit Bypässen versorgt worden waren. Bei 4/94 (4%) Patienten bestand bereits eine ischämische Kardiomyopathie mit einer mittelgradig eingeschränkten LVEF. Zwei von 94 (2%) Patienten litten unter einer dilatativen Kardiomyopathie mit einer jeweils mittelgradig reduzierten LVEF. Bei 1/94 (1%) Patienten war zum Zeitpunkt des Einschlusses eine hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie bekannt. Bei weiteren 14/94 (15%) Patienten lagen mittelgradige Herzklappenvitien vor: bei 2/94 (2%) Patienten eine Aortenklappenstenose, bei 6/94 (6%) Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz, bei 1/94 (1%) Patient eine Aortenklappeninsuffizienz, bei 2/94 (2%) Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, sowie bei weiteren 2/94 (2%) Patienten eine kombinierte Mitral- und

Trikuspidalklappeninsuffizienz und bei 1/94 (1%) Patienten eine kombinierte Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz. Bei 3/94 (3%) Patienten war in der Vorgeschichte ein operativer Herzklappenersatz durchgeführt worden, davon bei 2/94 (2%) Patienten ein biologischer und bei 1/94 (1%) Patienten ein mechanischer Mitralklappenersatz. Weitere 2/94 (2%) Patienten wiesen vorbestehende atriale Septumdefekte auf.

Im Mittel hatten die Patienten einen CHADS₂-Score von 2±1 bzw. einen CHA₂DS₂-Vasc-Score von 4±1. Der mittlere linksatriale Diameter betrug 46±6mm. Dabei betrug der durchschnittliche linksatriale Durchmesser bei Patienten mit PAF 43±5mm, bei Patienten mit persistierendem AF 47±5mm und bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF 54±3mm. Insgesamt 87/94 (93%) Patienten hatten eine normale LVEF, 7/94 (7%) Patienten wiesen eine mittelgradig eingeschränkte LVEF auf (Abb. 6).

Bei 28/94 (30%) Patienten lagen signifikante Begleiterkrankungen vor: 12/94 (13%) Patienten waren bereits wegen einer Tumorerkrankung behandelt worden, 8/94 (9%) Patienten litten unter einer chronischen Niereninsuffizienz, 1/94 (1%) Patienten hatte eine medikamentös-toxische Hepatopathie. An einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder an einem Asthma bronchiale waren 6/94 (6%) Patienten erkrankt, 5/94 (5%) Patienten wiesen eine pAVK bzw. eine schwere Arteriosklerose der peripheren Gefäße auf.

Vor der AF-Ablation hatten die Patienten zur Rhythmuskontrolle im Durchschnitt 3±1 antiarrhythmische Medikamente ohne anhaltenden Erfolg eingenommen.

Tab. 1: Patientencharakteristika

	Paroxysmales AF	Persistierendes AF	Lang-anhaltend persistierendes AF
Anzahl (n)	55	29	10
männlich, n (%)	31 (56)	19 (66)	5 (50)
mittleres Alter (Jahre)	78±2	78±2	78±1
mediane AF-Dauer (Monate)	81 (46,120)	72 (36, 120)	72 (60, 102)
mittlerer LA-Diameter (mm)	43±5	47±5	54±3
CHADS ₂ -Score	2±1	2±1	2±1
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score	4±1	4±1	4±1
Art. Hypertonus, n (%)	47 (85)	26 (90)	10 (100)
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (4)	2 (7)	0 (0)
Intakte LV-Funktion, n (%)	52 (95)	26 (90)	9 (90)
Strukturelle Herzerkrankung, n (%)	14 (25)	12 (41)	7 (70)

3.2 Linksatriale Anatomie und primäre Ablation

3.2.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Bei 55 Patienten mit PAF wurde primär eine erfolgreiche zirkumferentielle PVI durchgeführt. Dabei hatten 37/55 (67%) Patienten zwei separat einmündende septale PV, sowie zwei separat einmündende laterale PV. Bei 16/55 (29%) Patienten fanden sich separat einmündende septale PV sowie ein gemeinsames Ostium der lateralen PV. Einer von 55 (2%) Patienten zeigte ein gemeinsames Ostium der septalen PV und zwei separat mündende laterale PV und bei 1/55 (2%) Patienten

fand sich als eher seltene Normvariante jeweils ein gemeinsames Ostium der septalen und der lateralen PV.

Bei 6/55 (11%) Patienten erfolgte neben der PVI zusätzlich eine bidirektionale Blockade des CTI wegen eines im Vorfeld dokumentierten typischen Vorhofflatterns. Die mittlere Prozedur- bzw. Fluoroskopie-Zeit der ersten Prozedur inklusive der 30-minütigen Wartezeit nach erfolgreicher PVI betrug 204 ± 63 Minuten bzw. 22 ± 10 Minuten.

3.2.2 Persistierendes Vorhofflimmern

Bei 29 Patienten mit persistierendem AF zum Zeitpunkt des Einschlusses erfolgte ebenfalls primär eine erfolgreiche elektrische PVI. Dabei zeigten 20/29 (69%) Patienten separat einmündende septale sowie laterale PV. Bei 8/29 (28%) Patienten fanden sich separat einmündende septale sowie in einem gemeinsamen Ostium mündende laterale PV. In einem von 29 (3%) Patienten zeigten sich ein gemeinsames Ostium der septalen PV und separat einmündende laterale PV.

Bei 1/29 (3%) Patienten wurde zusätzlich wegen eines intraprozedural auftretenden perimitralen Flatterns eine anteriore Linie angelegt. Bei 1/29 (3%) Patienten wurden zusätzlich zur PVI eine anteriore - sowie eine Dachlinie angelegt und es erfolgte die Ablation einer fokalen AT. Bei 1/29 (3%) Patienten wurde zusätzlich zur PVI eine linksatriale Isthmuslinie angelegt und eine bidirektionale Blockade des CTI sowie die Ablation von CFAE durchgeführt. Bei 1/29 (3%) Patienten erfolgte nach der PVI eine CFAE-Ablation sowie die Ablation einer rechtsatrialen fokalen AT. Bei weiteren 2/29 (7%) Patienten erfolgte zusätzlich zur PVI eine bidirektionale Blockade des CTI bei dokumentiertem typischen Vorhofflattern. Die mittlere Prozedur- bzw. Fluoroskopie-Dauer inklusive 30-minütiger Wartezeit betrug 197 ± 66 Minuten bzw. 23 ± 11 Minuten.

3.2.3 Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern

Bei 10 Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF erfolgte eine primär erfolgreiche ipsilaterale PVI. Bei 5/10 (50%) Patienten fanden sich zwei separat einmündende septale sowie laterale PV, bei 4/10 (40%) der Patienten zwei separat einmündende septale und eine gemeinsame laterale PV, sowie bei einem Patienten (10%) jeweils gemeinsam mündende septale und laterale PV.

Zusätzliche rechts- oder linksatriale lineare Läsionen wurden bei keinem Patienten angelegt. Bei 2/10 (20%) Patienten erfolgte die Ablation von CFAE. Bei 1/10 (10%) Patienten wurde zusätzlich zur PVI die SVC bei Nachweis rezidivierender elektrischer Aktivität isoliert. Die durchschnittliche Prozedur- bzw. Fluoroskopie-Dauer betrug 180 ± 45 Minuten bzw. 26 ± 9 Minuten.

3.3 Follow-up nach Ablation

Für 93/94 (99%) Patienten wurde ein Follow-up erhoben. Einer von 94 (1%) Patienten stammte aus dem Ausland und konnte für die Nachbeobachtung nicht erreicht werden. Dieser Patient gehörte zur Gruppe der Patienten mit PAF.

5/93 (5%) Patienten (2 aus der Gruppe mit PAF, 3 aus der Gruppe mit persistierendem AF) verstarben während der Nachbeobachtungszeit. Die Patienten verstarben jeweils 52 Tage, 201 Tage, 593 Tage, 1457 Tage, bzw. 1593 Tage nach der Ablation.

3.3.1 Follow-up nach primärer Vorhofflimmerablation

Nach initialer Katheterablation waren innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von 37 ± 20 Monaten noch 25/54 (46%) Patienten mit

initial PAF, 9/29 (31%) Patienten mit persistierendem AF und 1/10 (10%) Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF im SR. Im Intergruppenvergleich bzgl. des Langzeit-Erfolges nach Primärablation gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 6).

In der Gesamtkohorte hatten somit kumulativ 35/93 (38%) Patienten nach der ersten Ablation stabilen SR.

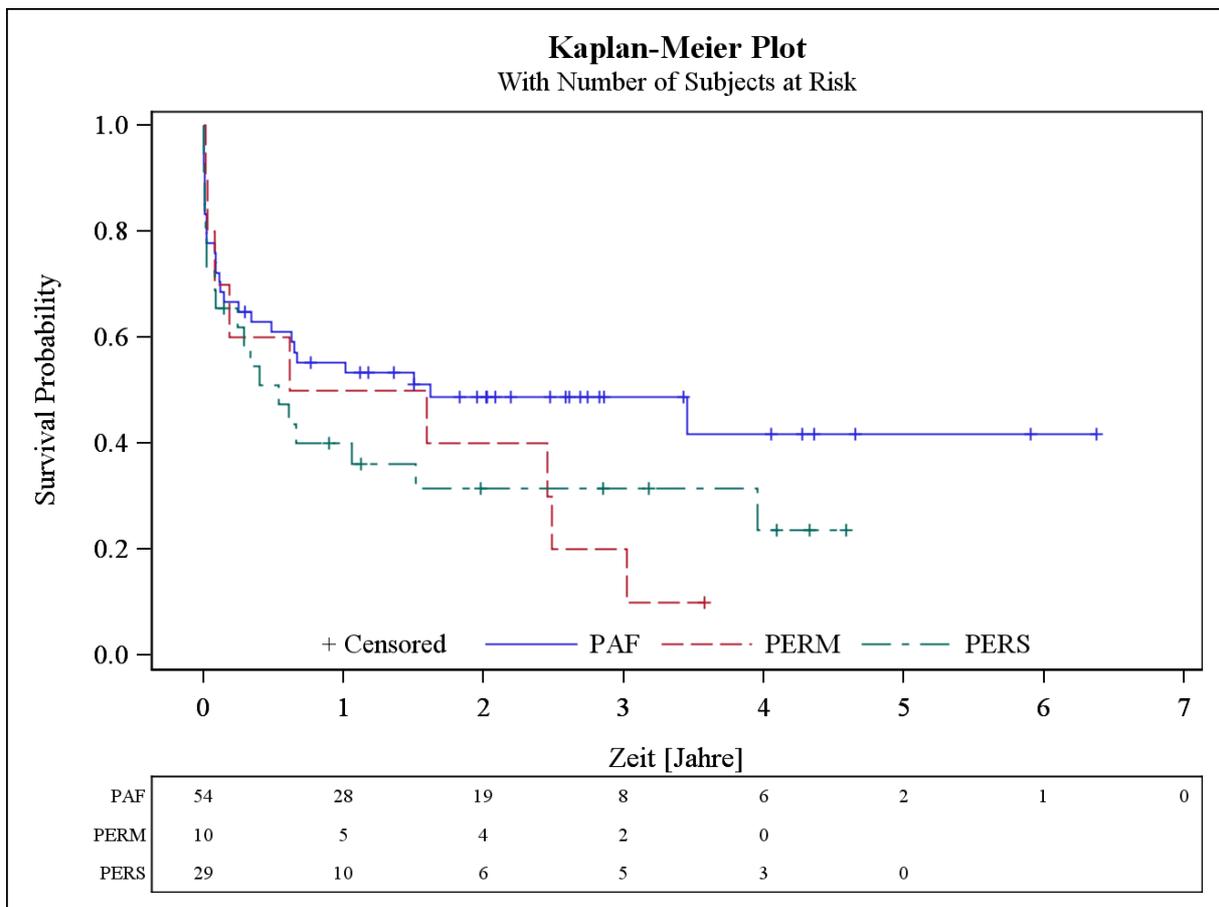


Abb. 6: Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Anteil der Patienten der jeweiligen Gruppe, die sich im Nachbeobachtungszeitraum nach einmaliger Ablationsbehandlung im Sinusrhythmus befinden. PAF: Paroxysmales Vorhofflimmern; Pers: Persistierendes Vorhofflimmern; Perm: Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern.

3.3.1.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Aus der Gruppe der Patienten mit PAF erlitten 29/54 (54%) Patienten während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 (Q1, Q3: 3, 237) Tagen nach der primären Ablation ein erstes Rezidiv. Dabei hatten 13/29 (45%) Patienten erneut PAF, 4/29 (14%) Patienten PAF und ATs, 1/29 (3%) Patienten entwickelte im weiteren Verlauf persistierendes AF, 2/29 (7%) Patienten persistierendes AF und ATs, 7/29(24%) Patienten hatten nur dokumentierte ATs und 2/29 (7%) Patienten zeigten zusätzlich zu ATs typisches CTI-abhängiges Vorhofflattern.

3.3.1.2 Persistierendes Vorhofflimmern

Bei 20/29 (69%) Patienten mit persistierendem AF trat nach einem Median von 89 (Q1, Q3: 5, 223) Tagen nach der primären Ablation ein erstes Rezidiv auf. Bei 6/20 (30%) Patienten konnte PAF dokumentiert werden, bei 1/20 (5%) Patienten PAF und ATs; 4/20 (20%) Patienten zeigten erneut persistierendes AF, 2/20 (10%) Patienten persistierendes AF und ATs. Bei 7/20 (35%) Patienten wurden Rezidive nur in Form von ATs dokumentiert.

3.3.1.3 Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern

Nach einem Median von 225 (Q1, Q3: 29, 897) Tagen nach initialer Ablation trat bei 9/10 (90%) Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF erstmals ein Rezidiv auf. Bei 2/9 (22%) Patienten wurde PAF dokumentiert, 3/9 (33%) Patienten hatten persistierendes AF, 1/9 (11%) Patienten persistierendes AF und ATs, 1/9 (11%) lang-anhaltend persistierendes AF (Rezidivdauer >1 Jahr) und 1/9 (11%) Patienten lang-anhaltend persistierendes AF und ATs. Bei 1/9 (11%) Patienten konnten als Rezidive nur ATs dokumentiert werden.

3.3.2 Erste Re-Ablation

Bei 36/58 (62%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiven wurde eine Re-Ablation durchgeführt. Anschließend wiesen 19/36 (53%) der reablierten Patienten stabilen SR auf. Somit waren nach 2 Prozeduren insgesamt 54/93 (58%) Patienten der Gesamtkohorte im SR.

3.3.2.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Insgesamt haben sich 23/29 (79%) Patienten mit initial PAF und Arrhythmie-Rezidiven einer Re-Ablation nach einem Median von 134 (Q1, Q3: 41, 255) Tagen nach der Primärprozedur unterzogen.

Im Rahmen der Re-Ablation wurde bei 11/23 (48%) Patienten mit Rezidiv bei PAF eine Re-Isolation beider ipsilateraler PV durchgeführt. Bei 7/23 (30%) Patienten zeigte sich nur im Bereich der lateralen PV und bei 4/23 (17%) Patienten nur im Bereich der septalen PV elektrische Rekonduktion, die jeweils durch Hochfrequenzstrom-Abgabe reisoliert werden konnten. Bei einem von 23 (4%) Patienten zeigten sich alle PV isoliert. Bei diesem Patienten erfolgte eine bidirektionale Blockade des Mitralklappenisthmus.

Zusätzlich zur Re-PVI wurde bei 2/23 (9%) Patienten eine bidirektionale Blockade des CTI und bei 1/23 (4%) Patienten eine bidirektionale Blockade des Mitralklappenisthmus durchgeführt. Additiv zur Re-PVI wurde bei 1/23 (4%) Patienten eine anteriore Linie angelegt, bei 1/23 (4%) Patienten eine Mitralklappenisthmuslinie sowie eine Dachlinie und bei 1/23 (4%) Patienten eine Mitralklappenisthmuslinie und eine Dachlinie mit zusätzlicher Ablation einer fokalen AT im CS. Zusätzliche fokale linksatriale Tachykardien wurden bei 2/23 (9%) Patienten abliert, und bei 1/23 (4%) Patienten erfolgte die elektrische Isolation der SVC. Die Prozedur- und

Fluoroskopiezeiten der Re-Ablation betragen im Mittel 159 ± 60 Minuten bzw. 21 ± 14 Minuten.

Nach der ersten Re-Ablation wurde bei 15/23 (65%) Patienten stabiler SR nachgewiesen. Zu diesen 15 Patienten gehörten 8 Patienten, die nach der initialen Ablation erneut PAF hatten, 1 Patient mit PAF und zusätzlichen ATs, 1 Patient mit persistierendem AF, 1 Patient mit persistierendem AF und ATs, sowie 4 Patienten, die nach der ersten Ablation ATs aufwiesen.

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 185 (Q1, Q3: 41, 387) Tagen nach erster Re-Ablation trat bei 8/23 (35%) Patienten erneut ein Arrhythmie-Rezidiv auf. Dabei zeigten 2/8 (25%) Patienten erneut PAF (davon 1 Patient mit PAF nach der ersten Ablation und 1 Patient mit ATs und typischem Vorhofflattern), 4/8 (50%) Patienten PAF und ATs (davon 2 Patienten mit PAF, 1 Patient mit PAF und ATs und 1 Patient mit ATs und typischem Vorhofflattern nach dem ersten Eingriff), und bei 2/8 (25%) Patienten konnten, wie bereits nach der ersten Ablation, ausschließlich ATs nachgewiesen werden.

Nach der 2. Ablation zeigten somit 40/54 (74%) Patienten mit PAF einen stabilen SR.

3.3.2.2 Persistierendes Vorhofflimmern

Bei 9/20 (45%) Patienten mit persistierendem AF und Rezidiv wurde eine zweite Ablation nach einem Median von 152 Tagen (Q1, Q3: 49, 255) nach der Primärprozedur durchgeführt.

Dabei erfolgte eine Re-Isolation beider ipsilateraler PV bei 2/9 (22%) Patienten. Bei 1/9 (11%) Patienten wurden nur im Bereich der septalen PV Lücken nachgewiesen, die mittels Hochfrequenzstrom geschlossen wurden. Bei letzterem Patienten erfolgte

zudem die Anlage einer Dachlinie und die Ablation ostialer Potentiale anterior der lateralen PV. Bei 2/9 (22%) Patienten wurden nur im Bereich der lateralen PV Lücken nachgewiesen, die jeweils reisoliert wurden. Zusätzlich zur Re-PVI erfolgte bei einem dieser beiden Patienten die Anlage einer Dachlinie und bei dem anderen die Anlage einer posterioren Linie sowie die bidirektionale Blockade des Mitralklappenisthmus. Vier von 9 (44%) Patienten zeigten beidseitig komplett isolierte PV. Bei einem dieser Patienten wurden der CTI und der Mitralklappenisthmus bidirektional blockiert sowie eine CFAE-Ablation durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurde durch bidirektionale Blockade des Mitralklappenisthmus und durch die Anlage einer anterioren Linie das linke Vorhofohr isoliert und zusätzlich die Ablation von CFAE durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurden der CTI bidirektional blockiert sowie durch die Anlage einer Dachlinie, einer anterioren Linie und einer Mitralklappenisthmuslinie das linke Vorhofohr isoliert. Der letzte dieser 4 Patienten zeigte eine fokale AT, die am linksatrialen Septum ablatiert wurde, zudem erfolgte die Anlage einer anterioren Linie. Bei 1/20 (5%) Patienten mit Rezidiv in Form von persistierendem AF und ATs nach Erst-Ablation wurden eine AV-Knoten-Ablation und die Implantation eines Schrittmachers durchgeführt.

Die Prozedurzeit der 2. AF-Ablation betrug bei Patienten mit Rezidiv bei initial persistierendem AF im Mittel 167 ± 57 Minuten, die Fluoroskopiezeit lag im Mittel bei 22 ± 12 Minuten.

Nach der zweiten Ablation konnte in dieser Subgruppe bei 3/9 (33%) Patienten mit Re-Ablation stabiler SR dokumentiert werden. Dabei handelte es sich um einen Patienten, der nach der ersten Ablation PAF und zwei Patienten, die ATs aufwiesen.

Sechs von 9 (67%) Patienten entwickelten auch nach der 2. Ablation in einem Median von 90 (Q1, Q3: 56, 169) Tagen nach dem Re-Eingriff ein Rezidiv. Das Rezidiv trat bei 1/6 (17%) der Patienten in Form von PAF (auch nach erster Ablation hatte sich ein Rezidiv in Form von PAF gezeigt) und bei 1/6 (17%) Patienten in Form von persistierendem AF (auch nach erster Ablation hatte sich erneut persistierendes AF entwickelt) auf. Bei 1/6 (17%) Patienten wurden zusätzlich zu PAF auch ATs (nach erster Ablation wurde nur PAF dokumentiert) und bei 2/6 (33%) Patienten wurden zusätzlich zu persistierendem AF ATs (davon litt ein Patient nach erster Ablation unter PAF und ATs und der andere nur unter ATs) dokumentiert. Bei 1/6 (17%) Patienten wurden wie bereits nach der ersten Ablation nur ATs nachgewiesen. Aus der Gruppe der Patienten mit initial persistierendem AF waren nach 2 Ablationen 12/29 (41%) Patienten im SR.

3.3.2.3 Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern

Insgesamt 4/9 (44%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv bei initial lang-anhaltend persistierendem AF unterzogen sich einer Re-Ablation. Der Zeitraum zwischen erster und zweiter Ablation betrug im Median 651 (Q1, Q3: 108, 1241) Tage.

Bei 2/4 (50%) Patienten wurden nur Lücken im Bereich der lateralen PV, bei 1/4 (25%) Patienten nur Lücken im Bereich der septalen PV detektiert und entsprechend durch Abgabe von Hochfrequenzstrom geschlossen. Einer von vier (25%) Patienten zeigte komplett isolierte PV. Bei diesem Patienten wurde der Mitralklappenisthmus bidirektional blockiert. Bei 1/9 Patienten mit Rezidiv nach der ersten Ablation wurden eine AV-Knoten-Ablation und die Implantation eines Schrittmachers durchgeführt. Dieser Patient hatte Rezidive in Form von lang-anhaltend persistierendem AF und ATs.

Die Prozedurdauer und die Fluoroskopiezeit lagen für die Re-Ablation im Mittel bei 148 ± 60 bzw. bei 27 ± 18 Minuten.

Bei 1/4 (25%) Patienten zeigte sich nach der zweiten Ablation stabiler SR. Nach der initialen Prozedur waren bei diesem Patienten sowohl persistierendes AF als auch ATs aufgetreten.

Nach einem Median von 24 (Q1, Q3: 23, 200) Tagen nach der ersten Re-Ablation erlitten 3/4 (75%) Patienten erneut ein Rezidiv. Dabei zeigte 1/3 (33%) Patienten wie bereits nach der ersten Ablation persistierendes AF, 1/3 (33%) Patienten (der nach der ersten Ablation ATs gezeigt hatte) lang-anhaltend persistierendes AF und 1/3 (33%) Patienten (der nach der ersten Ablation in persistierendem AF gewesen war) persistierendes AF und ATs.

Nach der 2. Ablation waren somit 2/10 (20%) Patienten mit initial lang-anhaltend persistierendem AF im SR.

3.3.3 Zweite Re-Ablation

Bei 7/17 (41%) Patienten, die trotz einer ersten Re-Ablation ein Arrhythmie-Rezidiv erlitten, wurde die Indikation zur zweiten Re-Ablationsbehandlung gestellt. Anschließend konnte bei 1/7 (14%) Patienten stabiler SR nachgewiesen werden.

Nach maximal drei Ablationen waren nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 37 ± 20 Monaten insgesamt 55/93 (59%) Patienten im SR. Dazu wurden im Mittel pro Patient $1,5\pm 0,6$ Prozeduren durchgeführt. Bei insgesamt 5/38 (13%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv erfolgten eine AV-Knoten-Ablation und die Implantation eines Schrittmachers.

Im Intergruppenvergleich ergibt sich bzgl. der Wahrscheinlichkeit nach maximal 3

Ablationen rezidivfrei zu bleiben ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit initial PAF und den Patienten mit initial persistierendem AF ($p=0,0003$) sowie zwischen den Patienten mit initial PAF und initial lang-anhaltend persistierendem AF ($p=0,0006$). Die Patienten mit PAF zeigen im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine höhere Wahrscheinlichkeit nach maximal 3 Ablationen im SR zu bleiben. Zwischen den Patienten mit persistierendem AF und den Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF ergibt sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ($p=0,91$) (Abb. 7).

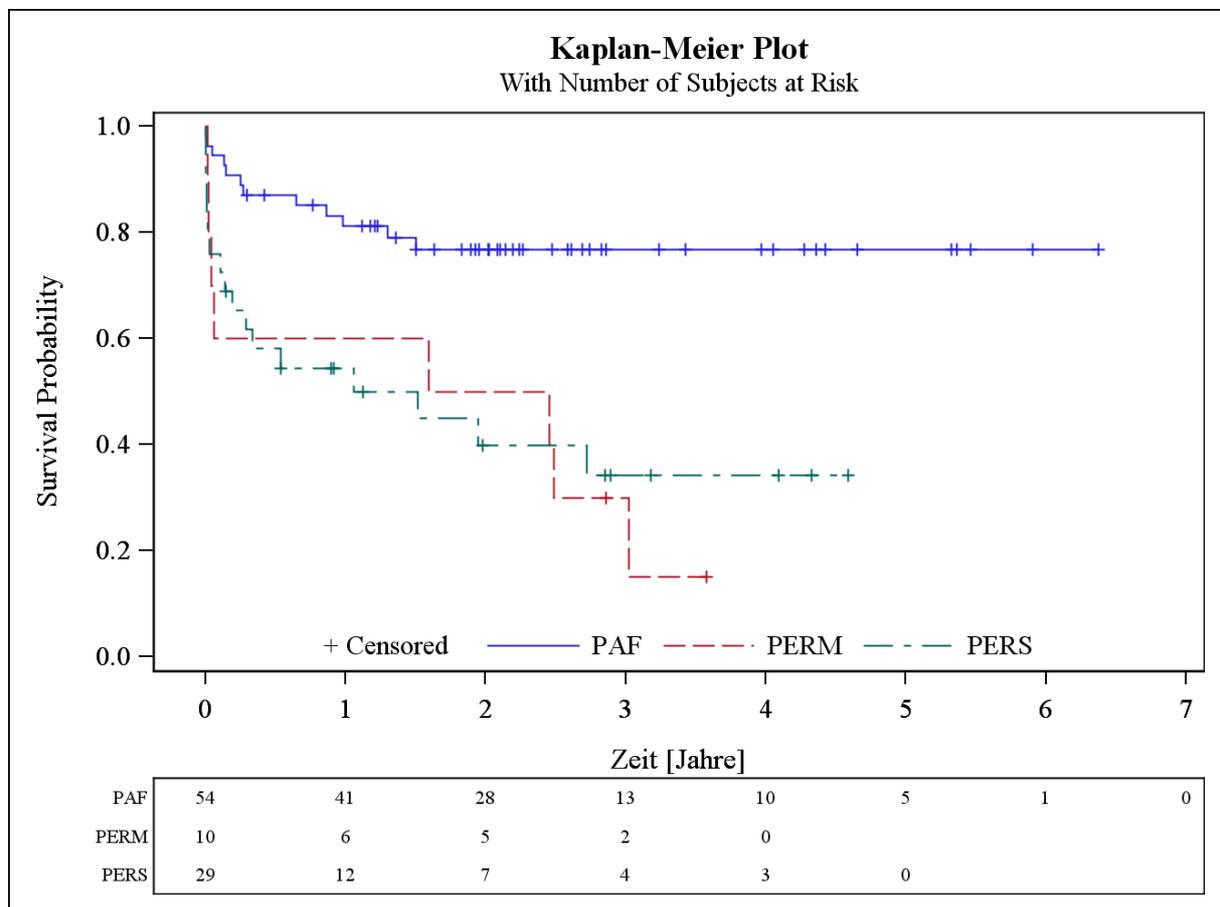


Abb. 7: Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Anteil der Patienten der jeweiligen Gruppe, die sich im Nachbeobachtungszeitraum nach der individuell letzten Ablationsbehandlung im Sinusrhythmus befinden. PAF: Paroxysmales Vorhofflimmern; Pers: Persistierendes Vorhofflimmern; Perm: Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern.

3.3.3.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Bei 3/8 (38%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv trotz zweimaliger Ablation bei initial PAF wurde eine 3. Prozedur durchgeführt. Diese erfolgte nach einem Median von 287 (Q1, Q3: 194, 424) Tagen nach der zweiten Prozedur.

In 1/3 (33%) Patienten zeigte sich sowohl in die septalen als auch in die lateralen PV erneute elektrische Überleitung, so dass die bilateralen PV reisoliert wurden. Bei 1/3 (33%) Patienten wurde nur im Bereich der septalen PV eine Lücke detektiert und diese entsprechend reisoliert. Bei 1/3 (33%) Patienten wurde eine komplette Isolation aller PV nachgewiesen, es wurden der Mitralklappenisthmus blockiert, eine anteriore Linie und eine Dachlinie angelegt mit resultierender elektrischer Isolation des linken Vorhofohrs. Bei 1/8 (13%) Patienten mit Rezidiv nach der zweiten Ablation wurde eine AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacher-Implantation durchgeführt. Dieser Patient hatte ein Rezidiv in Form von PAF und ATs.

Die durchschnittliche Prozedurzeit betrug 153 ± 40 Minuten. Die Fluoroskopiedauer lag im Mittel bei 19 ± 9 Minuten.

Bei 1/3 (33%) Patienten wurde nach der dritten AF-Ablation stabiler SR dokumentiert. Bei diesem Patienten waren nach der 2. Ablation sowohl PAF als auch ATs aufgetreten.

Bei 2/3 (67%) Patienten entwickelten sich nach 1 bzw. nach 90 Tagen Arrhythmie-Rezidive trotz dreimaliger Ablation. Bei 1/2 (50%) Patienten, der nach der zweiten Ablation im persistierenden AF war, wurden zu diesem Zeitpunkt ATs dokumentiert. Bei 1/2 (50%) Patienten, der nach der zweiten Ablation PAF und ATs gezeigt hatte, trat erneut PAF auf, schließlich erfolgte bei diesem Patienten eine AV-Knoten-Ablation und die Implantation eines Schrittmachers.

Nach der 3. Ablation waren aus der Gruppe der Patienten mit PAF 41/54 (76%) Patienten in stabilem SR. Pro Patient mit PAF erfolgten im Mittel $1,5 \pm 0,6$ Eingriffe.

3.3.3.2 Persistierendes Vorhofflimmern

Bei 2/6 (33%) Patienten, die trotz einer ersten Re-Ablation ein Arrhythmie-Rezidiv bei initial persistierendem AF erlitten, wurde eine 3. Prozedur initiiert. Diese wurde 126 bzw. 742 Tage nach der 2. Ablation durchgeführt.

Bei beiden Patienten zeigten sich weiterhin komplett isolierte PV. Bei einem der beiden Patienten wurden CFAE ablatiert. Bei dem anderen Patienten erfolgte die elektrische Blockade des Mitralklappenisthmus, da eine Makroentry-Tachykardie um den Mitralklappenannulus dokumentiert wurde. Die Prozedurzeit betrug 100 bzw. 130 Minuten. Die Fluoroskopiedauer lag bei 12 bzw. 19 Minuten.

Beide Patienten (100%) entwickelten nach der 3. Ablation ein Rezidiv. Einer von 2 (50%) Patienten zeigte nach 38 Tagen PAF und ATs. Der andere Patient entwickelte nach 710 Tagen erneut persistierendes AF. Bei beiden Patienten waren nach der 2. Ablation persistierendes AF und ATs dokumentiert worden.

Aus der Gruppe der Patienten mit persistierendem AF waren nach durchschnittlich $1,4 \pm 0,6$ Ablationen 12/29 (41%) Patienten in stabilem SR.

3.3.3.3 Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern

Bei 2/3 (67%) Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF und Rezidiv nach der ersten Re-Ablation wurde 46 bzw. 397 Tage nach dem 2. Eingriff eine 3. Ablation durchgeführt.

Einer von 2 (50%) Patienten zeigte eine Lücke in der Ablationslinie um die lateralen

PV, die durch Hochfrequenzstrom geschlossen wurde. Da anschließend eine AT auftrat, wurden eine anteriore Linie sowie eine Dachlinie angelegt und der CTI bidirektional blockiert. Bei Re-Induktion von AF erfolgte zudem eine CFAE-Ablation. Der andere Patient wies weiterhin beidseitig komplett isolierte PV auf. Es erfolgte die bidirektionale Blockade des Mitralklappenisthmus, die Anlage einer anterioren Linie und die Ablation von CFAE. Die Prozedurdauer betrug 185 bzw. 300 Minuten und die Fluoroskopiezeit 39 bzw. 58 Minuten.

Bei beiden Patienten (100%) trat nach der 3. Ablations-Prozedur ein Rezidiv auf. Einer der beiden Patienten, der nach der 2. Ablation zunächst persistierendes AF aufwies, zeigte nach 14 Tagen lang-anhaltend persistierendes AF. Bei dem anderen Patienten, der nach der 2. Ablation ein Rezidiv in Form von persistierendem AF und ATs hatte, trat nach 8 Tagen persistierendes AF auf. Bei diesem Patienten wurden schließlich eine AV-Knoten-Ablation und eine Schrittmacherimplantation durchgeführt. Somit waren nach durchschnittlich $1,6 \pm 0,8$ Ablationen 2/10 (20%) Patienten mit initial lang-anhaltend persistierendem AF in stabilem SR.

3.4 Periinterventionelle Komplikationen

Bei 94 Patienten wurden insgesamt 137 Ablationen durchgeführt. In 137 Prozeduren traten periinterventionell 8 Major-Komplikationen auf (5,8%). Letale Komplikationen ereigneten sich nicht.

3.4.1 Major-Komplikationen

Bei 2/137 (1,5%) Eingriffen kam es intraprozedural zu einer Perikardtampnade. In

beiden Fällen wurde nach subxiphoidaler epikardialer Punktion ein 7F-Pigtail-Katheter über eine 8F-Schleuse in den Perikardspalt eingebracht und der Erguss drainiert. Nach einer jeweils eintägigen intensivmedizinischen Überwachungsphase, in der sich keine signifikante Nachblutung ereignete, wurde der Pigtail-Katheter entfernt.

In 1/137 (0,7%) Ablationen erlitt ein Patient unter der periinterventionellen Antikoagulation eine spontane, diffuse Mediastinum- und Milz-Einblutung mit einem transfusionsbedürftigen, hämorrhagischen Schock. Nach passagerer Katecholamin-Gabe und intensivmedizinischer Überwachung stabilisierte sich der Patient, und die Blutungszeichen waren komplett regredient.

Bei 1/137 (0,7%) Prozeduren trat ein Pneumothorax auf, der sich unter konservativer Sauerstoff-Schaukel-Therapie resorbierte.

In 2/137 (1,5%) Ablationen entwickelten Patienten einen Hämatothorax. Bei einem Patient konnte der Hämatothorax erfolgreich durch rezidivierende Pleurapunktionen entlastet werden. Bei dem anderen Patienten war eine operative Behandlung mit Adhäsiolyse und parietaler Pleurektomie erforderlich.

In 1/137 (0,7%) Prozeduren erlitt ein Patient einen lakunären Kleinhirninfrakt mit Schwindel und Koordinationsstörungen. Eine spezifische Therapie wurde nicht durchgeführt. Nach wenigen Tagen war die Symptomatik komplett regredient.

In 1/137 (0,7%) Eingriffen entwickelte ein Patient eine passagere Parese des rechten Armes im Sinne einer TIA.

Die beschriebenen 8 Major-Komplikationen ereigneten sich bei insgesamt 7 Patienten. Ein Patient erlitt im Rahmen eines Eingriffs zwei Major-Komplikationen in Form eines Insultes als auch einer Perikardtamponade.

Eine atrio-ösophageale Fistel, ein retroperitoneales Hämatom oder eine

symptomatische PV-Stenose traten in der hier beschriebenen Patientenkohorte nicht auf (Tab. 2).

3.4.2 Minor-Komplikationen

Es ereigneten sich 26 Minor-Komplikationen in 137 Prozeduren (19%). Am häufigsten mit 18/137 (13%) Prozeduren traten Leistenhämatome auf. Als Hämatom wurde dabei jede sicht- oder tastbare Einblutung im Bereich der Leistenpunktionsstellen gewertet. Bei 7/18 (39%) Leistenhämatomen war eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Bei 1/18 (6%) Leistenhämatomen erfolgte zudem eine operative Ausräumung. Bei den übrigen 11/18 (61%) Leistenhämatomen war keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich, sie konnten konservativ behandelt werden. Bei weiteren 2/137 (1,5%) Prozeduren wurden Subclaviahämatome registriert, die ebenfalls ohne Transfusion von Erythrozytenkonzentraten konservativ behandelt wurden. In weiteren 5/137 (3,6%) Eingriffen trat ein hämodynamisch nicht relevanter Perikarderguss auf. Im stationären Verlauf resorbierten sich diese spontan und waren echokardiographisch nicht mehr nachweisbar.

Bei 1/137 (0,7%) Prozeduren wurde nach Durchführung der Isolation der ipsilateralen PV eine erneute PV-Angiographie durchgeführt und dabei eine 40%-ige Verengung der linken unteren PV nachgewiesen. Dieser Patient blieb diesbezüglich im weiteren Verlauf klinisch asymptomatisch.

Die beschriebenen 26 Minor-Komplikationen traten bei insgesamt 24 Patienten auf. In zwei Eingriffen entwickelten die Patienten jeweils einen Perikarderguss und ein Leistenhämatom (Tab. 3).

3.4.3 Periinterventionelle Komplikationen der Primärablation

Es ereigneten sich 7 Major-Komplikationen in 94 Erst-Ablationen (7,4%). Bei 2/94 (2,1%) Erst-Ablationen kam es zu einer Perikardtampnade. In 1/94 (1,1%) Prozeduren trat eine spontane Mediastinum- und Milzeinblutung auf. In 1/94 (1,1%) Prozeduren entwickelte der Patient einen Pneumothorax nach Punktion der Vena subclavia. Ein Hämatothorax zeigte sich in 1/94 (1,1%) Prozeduren. Ein Insult und eine TIA traten bei jeweils 1/94 (1,1%) Primärablation auf. Die beschriebenen 7 Major-Komplikationen traten in 6/94 Erst-Ablationen (6,4%) auf. Bei einem Erst-Eingriff ereigneten sich zwei der beschriebenen Major-Komplikationen, ein Insult und eine Perikardtampnade.

Bei 94 Erst-Ablationen traten 18 Minor-Komplikationen auf (19%). Bei 12/94 (13%) Erst-Eingriffen entstanden Leistenhämatome, davon erforderten 4/12 (33%) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei 1/94 (1,1%) Prozeduren kam es zu einem Subclaviahämatom, das ohne eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurde. Nach 4/94 (4,3%) Erst-Ablationen zeigte sich ein Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz. Bei 1/94 (1,1%) Erst-Eingriffen wurde intraprozedural nach Isolation der ipsilateralen PV eine 40%-ige PV-Verjüngung nachgewiesen, die im weiteren klinischen Verlauf asymptomatisch blieb. Diese 18 Minor-Komplikationen ereigneten sich bei insgesamt 16 Patienten. Bei 2 Patienten traten sowohl ein Perikarderguss, als auch ein nicht-transfusionsbedürftiges Leistenhämatom auf.

3.4.4 Periinterventionelle Komplikationen der 2. Ablation

Bei 1/36 (2,8%) Zweit-Ablationen ereignete sich eine Major-Komplikation in Form eines Hämatothorax.

Minor-Komplikationen ereigneten sich in 8/36 (22%) Zweit-Ablationen. In 6/36 (17%) Zweit-Eingriffen trat ein Leistenhämatom auf, von denen 3/6 (50%) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderten. Ein Subclaviahämatom zeigte sich nach 1/36 (2,8%) Zweit-Eingriffen. Bei 1/36 (2,8%) Zweit-Prozeduren wurde postinterventionell ein Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz dokumentiert.

3.4.5 Periinterventionelle Komplikationen der 3. Ablation

Während und nach den 7 Dritt-Ablationen traten weder Major- noch Minor-Komplikationen auf.

Tab. 2: Periinterventionelle Major-Komplikationen

	1. Ablation	2. Ablation	3. Ablation
Perikardtamponade, n (%)	2/94 (2,1)	0/36 (0)	0/7 (0)
Pneumothorax, n (%)	1/94 (1,1)	0/36 (0)	0/7 (0)
Hämatothorax, n (%)	1/94 (1,1)	1/36 (2,8)	0/7 (0)
Insult, n (%)	1/94 (1,1)	0/36 (0)	0/7 (0)
TIA, n (%)	1/94 (1,1)	0/36 (0)	0/7 (0)
Milzeinblutung, n (%)	1/94 (1,1)	0/36 (0)	0/7 (0)
Atrio-ösophageale Fistel, n (%)	0/94 (0)	0/36 (0)	0/7 (0)
Retroperitoneales Hämatom, n (%)	0/94 (0)	0/36 (0)	0/7 (0)

Tab. 3: Periinterventionelle Minor-Komplikationen

		1. Ablation	2. Ablation	3. Ablation
Leistenhämatom, n (%)		12/94 (13)	6/36 (17)	0/7 (0)
	Mit Bluttransfusion, n (%)	4/94 (4,2)	3/36 (8,3)	0/7 (0)
	Ohne Bluttransfusion, n (%)	8/94 (8,5)	3/36 (8,3)	0/7 (0)
Subclaviahämatom, n (%)		1/94 (1,1)	1/36 (2,8)	0/7 (0)
Perikarderguss, n (%)		4/94 (4,3)	1/36 (2,8)	0/7 (0)
40%-ige PV-Stenose, n (%)		1/94 (1,1)	0/36 (0)	0/7 (0)

3.5 Postinterventionelle Antikoagulation

Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 37 ± 20 Monaten nahmen insgesamt 48/93 (52%) Patienten zur Thromboembolieprophylaxe Phenprocoumon ein. Zusätzlich zu Phenprocoumon nahm 1/93 (1%) Patienten aufgrund eines Koronarstents ASS ein und 1/93 (1%) Patienten ebenfalls nach Koronarstentimplantation zusätzlich ASS und Clopidogrel. Insgesamt 29/93 (31%) Patienten führten lediglich eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (27/93 [29%] Patienten) oder mit Clopidogrel (1/93 [1%] Patienten) oder mit beiden Substanzen (1/93 [1%] Patienten) durch. Bei 1/93 (1%) Patienten wurde aufgrund von Teerstühlen unter Phenprocoumon-Therapie eine Antikoagulation mit gewichtsadaptiertem NMH durchgeführt. Weitere 15/93 (16%) Patienten nahmen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer ein.

Alle Patienten des hier untersuchten Kollektivs hatten eine Thromboembolieprophylaxe mit Phenprocoumon über mindestens 3 Monate nach der Ablation durchgeführt. Im weiteren Verlauf setzten jedoch 45/93 (48%) Patienten

Phenprocoumon nach einem Median von 3 (Q1, Q3: 3, 6) Monaten ab. Entsprechend der Empfehlungen zur Antikoagulation bei AF basierend auf dem CHADS₂-Score bzw. dem CHA₂DS₂-VASc-Score waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 50/93 (54%) Patienten bzw. 48/93 (52%) Patienten adäquat antikoaguliert.

Im Verlauf des Follow-up trat bei 2/93 (2%) Patienten unter Phenprocoumon-Therapie im Abstand von 1061 bzw. 845 Tagen nach der letzten Ablation eine intrazerebrale Blutung auf. Zum Zeitpunkt der intrazerebralen Blutung hatten die Patienten einen INR von 2,65 bzw. von 2,3. Des Weiteren erlitt 1/93 (1%) Patient 956 Tage nach der Ablation unter Phenprocoumon eine Hämorrhoidalblutung, die eine operative Versorgung und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich machten. Bei Auftreten dieser Blutungskomplikation lag der INR bei 2,5.

Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung nahmen 20/55 (36%) Patienten, die nach zum Teil multiplen Ablationsprozeduren im SR waren, noch Phenprocoumon ein, 24/55 (44%) Patienten (44%) führten eine Thrombozytenaggregationshemmung durch (22/55 [40%] Patienten mit ASS, 1/55 [2%] Patienten mit Clopidogrel und 1/55 [2%] Patienten mit beiden Substanzen). Weitere 11/55 (20%) Patienten nahmen keine oralen Antikoagulanzen oder Plättchenaggregationshemmer ein. Bei keinem dieser Patienten traten thromboembolische Komplikationen auf.

Insgesamt 28/38 (74%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv führten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon durch. Bei weiteren 5/38 (13%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv erfolgte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS. Bei einem dieser Patienten war die Umstellung von Phenprocoumon auf ASS aufgrund eines Bronchialcarcinoms mit Hämoptysen erforderlich. Zudem führte 1/38 (3%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv

aufgrund von Teerstühlen unter Phenprocoumon-Therapie eine Antikoagulation mit NMH durch. Weitere 4/38 (11%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv nahmen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer ein, wobei 3/4 (75%) dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt unter einer Tumorerkrankung litten und sich bei 1/4 (25%) Patienten eine intrazerebrale Blutung unter Phenprocoumon-Therapie ereignet hatte, so dass Phenprocoumon jeweils abgesetzt wurde.

Zwei von 38 (5%) Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv erlitten thromboembolische Komplikationen. Bei einem dieser Patienten, der zudem eine mechanische Mitralklappenprothese trug, ereignete sich trotz oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon ein Kleinhirnfarkt. Dabei klagte der Patient über unspezifische Gedächtnisstörungen, so dass 688 Tage nach der letzten Ablation eine kraniale Computertomographie erstellt und ein älterer Kleinhirnfarkt diagnostiziert wurde. Daher ist der genaue INR-Wert zum Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht verfügbar. Ein weiterer Patient erlitt unter alleiniger Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS im Abstand von 294 Tagen nach der Ablation einen Insult und im Abstand von 449 Tagen nach der Ablation eine TIA.

4 Diskussion

Die Katheterablation hat sich als invasives Therapieverfahren von AF etabliert und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Die Ablation hat aufgrund ihrer Effektivität und ihrer geringen und vertretbaren Komplikationsraten in den aktuellen AF-Leitlinien bereits den Stellenwert einer Erstlinien-Therapie für Patienten mit PAF und keiner oder minimaler struktureller Herzerkrankung bei Durchführung in erfahrenen Zentren (3). Die Inzidenz von AF steigt mit zunehmendem Patientenalter (49). Es gibt bisher jedoch nur wenige Daten zu AF-Ablationen bei älteren Patienten. Diese Arbeit untersuchte Patienten mit einem Alter von ≥ 75 Jahren bezüglich ihrer Erfolgsraten und Komplikationen während und nach AF-Ablation.

Die vorliegende Arbeit zeigt:

1. Die Langzeit-Erfolgsraten für Patienten ≥ 75 Jahre mit PAF sind vergleichbar mit denen von jüngeren Patientenkohorten (50). Dagegen sind die Langzeit-Erfolgsraten für Patienten ≥ 75 Jahre mit persistierendem und lang-anhaltend persistierendem AF in dem hier untersuchten, jedoch kleinen Patientenkollektiv geringer als die Langzeit-Erfolgsraten bei jüngeren Patientenkohorten (47).
2. Die Inzidenz von peri- und postinterventionellen Komplikationen wie Perikardtamponade, hämodynamisch nicht relevantem Perikarderguss, TIA, Insult, PV-Stenose und atrio-ösophagealer Fistel in dem hier untersuchten Patientenkollektiv ist vergleichbar mit publizierten Komplikationsdaten jüngerer Patientenkollektive. Häufiger hingegen traten Komplikationen im Bereich der vaskulären Zugänge auf. Die Rate an Leistenhämatomen, Hämatothorax, und Pneumothorax war im Vergleich zu jüngeren Patientenkohorten erhöht (51, 52, 53, 54).

3. Bei einem Teil der Patienten mit persistierendem und lang-anhaltend persistierendem AF wurde durch die Ablation eine Regression zu PAF erreicht.
4. Ein Großteil der Patienten, die nach dem CHADS₂- bzw. CHA₂DS₂-Vasc-Score zur Hochrisiko-Gruppe für thromboembolische Ereignisse zählten, war post ablationem nicht adäquat antikoaguliert.

Die Ablation von AF bei Patienten ≥ 75 Jahre wird unter anderem auch aufgrund der eingeschränkten Datenlage eher zurückhaltend gesehen, weshalb die medikamentöse antiarrhythmische Therapie häufig die einzig alternative Behandlungsmethode darstellt. Mit der vorliegenden Arbeit wird die Datenlage, die einen interventionellen Therapieansatz in diesem Patientenkollektiv unterstützt und rechtfertigt, fundiert erweitert.

4.1 Langzeit Follow-up

Die mittel- und langfristigen Erfolgsraten bzgl. der Unterdrückung dokumentierter oder symptomatischer Vorhofflimmerrezidive nach zum Teil multiplen Ablation liegen je nach Literatur für PAF bei 79,5%, für persistierendes AF bei bis zu 79% und für lang-anhaltend persistierendes AF bei 45% (47, 50, 55). Die Erfolgsrate nach Ablation von PAF in der hier untersuchten Patientenkohorte von 76% nach im Mittel 1,5 Eingriffen ist mit publizierten Studien in jüngeren Patientenkollektiven vergleichbar. Die Erfolgsraten bei Patienten mit persistierendem bzw. lang-anhaltend persistierendem AF liegen mit 41% nach im Mittel 1,4 Prozeduren bzw. mit 20% nach 1,6 Prozeduren eher unter den publizierten Erfolgsraten, wobei der absolute Anteil dieser Patienten im hier ausgewerteten Kollektiv zu gering ist, um definitive

Schlussfolgerungen ziehen zu können.

4.2 Peri- und postprozedurale Komplikationen

Die Inzidenz und Schwere der Komplikationen während der Ablation von AF sind für durchschnittlich jüngere Patienten bereits durch viele Arbeitsgruppen untersucht worden. Cappato et al fanden in einer weltweiten Umfrage mit 16309 inkludierten Patienten im Alter zwischen 15 und 90 Jahren eine Rate an schweren Komplikationen von 4,5%. Dabei wurde die Anzahl der Komplikationen nicht wie in der vorliegenden Arbeit auf die Anzahl der Prozeduren, sondern auf die Anzahl der Patienten bezogen (51). Spragg et al untersuchten 517 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 57 ± 11 Jahren, bei denen 641 AF-Ablationen durchgeführt wurden und zeigten eine Rate von 5% an schweren Komplikationen (53).

Im Vergleich zu diesen Daten zeigt die vorliegende Arbeit mit dem Auftreten von 8 Major-Komplikationen in 137 AF-Ablationen (5,8%) kein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten ≥ 75 Jahre.

Cappato et al zeigten, dass bei 1,3% der von ihnen untersuchten Patienten eine Perikardtamponade auftrat, bei 0,7% eine TIA, bei 0,2% ein Insult, bei 0,3% eine symptomatische, interventionsbedürftige PV-Stenose und bei 0,04% eine atrio-ösophageale Fistel (51). Spragg et al. beschrieben für die Perikardtamponade eine Rate von 1,2% und für den Insult eine Rate von 1,1% (53). Vergleichbar dazu lag in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Häufigkeit einer Perikardtamponade bei 1,5%, einer TIA bei 0,7%, eines Insultes bei 0,7% und einer atrio-ösophagealen Fistel bei 0%.

Die Angaben für die postinterventionelle Inzidenz eines hämodynamisch nicht-relevanten Perikardergusses variieren je nach Definition in der Literatur erheblich. Bertaglia et al beschreiben für ein Kollektiv aus 1011 Patienten aus 10 italienischen Ablationszentren mit einem durchschnittlichen Alter von 58 ± 10 Jahren eine Rate von 0,8% (52). Andere Arbeitsgruppen hingegen fanden deutlich höhere Raten mit 9,6%, 14,9% und 22% (54, 56, 57). Die hier gezeigte Inzidenz von 3,6% für hämodynamisch nicht-relevante Perikardergüsse nach AF-Ablation bei Patienten ≥ 75 Jahre reiht sich in den unteren Durchschnittsbereich der Literatur ein.

Zugangskomplikationen hingegen traten bei den hier untersuchten Patienten, bei denen im Alter von ≥ 75 Jahren eine AF-Ablation erfolgte, häufiger auf. So wurden in 18/137 (13%) Prozeduren Leistenhämatome erfasst. Bei 7/137 (5,1%) Prozeduren wurde daher im Verlauf eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Für die durchschnittlich jüngeren Patientenkollektive von Bertaglia et al, Cappato et al und Spragg et al zeigte sich mit Raten von 1,2% bis 1,7% eine deutliche niedrigere Inzidenz an peripheren Gefäßkomplikationen (51, 52, 53). Ebenso lag die Häufigkeit für einen postinterventionellen Pneumo- bzw. Hämatothorax mit 0,09% bzw. 0,02% bis 0,3% (51, 52, 53) geringfügig unter der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Inzidenz für einen Pneumothorax (0,7%) und für einen Hämatothorax (1,5%) bei Patienten ≥ 75 Jahren.

Die erhöhte Inzidenz an vaskulären Komplikationen kann möglicherweise durch eine zunehmende Fibrose und eine abnehmende Gefäßelastizität bei älteren Patienten erklärt werden. Auch die Gefäßpunktionen könnten durch eine mit zunehmendem Alter verstärkte Bindegewebsfibrose erschwert sein und somit häufiger zu Komplikationen führen.

Ähnlich der vorliegenden Arbeit fanden auch andere Arbeitsgruppen im Vergleich zu jüngeren Patientenkohorten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der schweren periinterventionellen Komplikationen wie Perikardtamponade, Insult/TIA und atrio-ösophagealer Fistel (58, 59). Corrado et al untersuchten 174 Patienten im Alter über 75 Jahre, die in 3 verschiedenen Ablationszentren behandelt wurden und beobachteten 2 schwere Komplikationen in 194 Eingriffen (1%). Dabei trat ein Hämatothorax (0,5%) auf, und bei 1/174 (0,5%) Patienten ereignete sich während der Ablation ein Insult. Bei 3/174 (1,5%) Patienten trat innerhalb von 6 Wochen nach Ablation ein Insult auf (58). Zado et al fanden bei 32 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren eine Major-Komplikationsrate von 2,9% (1 Insult/TIA in 34 Prozeduren) (59). Santangeli et al verglichen 103 Patienten ≥ 80 Jahre mit 2651 Patienten < 80 Jahre bei denen eine AF-Ablation durchgeführt wurde und fanden keine unterschiedlichen periprozeduralen Komplikationsraten (60). Auch Bunch et al zeigten in ihrem Kollektiv aus 35 Patienten ≥ 80 Jahre keine erhöhten Major-Komplikationsraten nach AF-Ablation im Vergleich zu ihrem Kollektiv aus 717 Patienten < 80 Jahren. Bei den ≥ 80 -jährigen Patienten ereigneten sich eine Perikardtamponade (2,9%), kein Insult/TIA, keine PV-Stenose und keine atrio-ösophageale Fistel (61).

Bezüglich der Gefäßkomplikationen hatten andere Arbeitsgruppen, die die Ergebnisse von AF-Ablationen bei älteren Patienten untersuchten, bisher keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit jüngeren Populationen gezeigt. Corrado et al beobachteten in nur 3/194 (1,5%) Eingriffen Leistenhämatome. Ob dabei eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder eine operative Korrektur erfolgte, wird nicht berichtet (58). Zado et al beobachteten bei den Patienten ≥ 75 Jahren keine Leistenhämatome, aber in 1/34 (2,9%) Eingriffen ein Pseudaneurysma und in 1/34

(2,9%) Eingriffen eine arteriovenöse Fistel (59).

Im Vergleich dazu zeigt die vorliegende Arbeit mit 13,1% eine höhere Inzidenz an Leistenhämatomen nach AF-Ablation bei Patienten ≥ 75 Jahre.

In einer von Shah et al untersuchten Patientenpopulation von 4156 Patienten, die aufgrund von AF ablatiert wurden, zeigte sich eine Rate von 5,1% für periinterventionelle Komplikationen. Diese Komplikationen umfassten insbesondere Gefäßkomplikationen (110 Patienten, 2,6%), Hämatom/Blutung (93 Patienten, 2,2%), Tamponade (104 Patienten, 2,5%) sowie Insult (10 Patienten, 0,2%), TIA (3 Patienten, 0,07%), Pneumothorax/Hämatothorax (4 Patienten, 0,1%) und Tod (1 Patient, 0,02%). Das mittlere Patientenalter lag bei 62 ± 12 Jahren. Mit zunehmendem Patientenalter stellte sich in dieser Untersuchung auch ein zunehmendes Risiko für periinterventionelle Komplikationen heraus. Aus der vorgenannten Arbeit ist nicht ersichtlich, welche Art von Komplikationen in der älteren Patientenpopulation erhöht waren (62).

4.3 Progression bzw. Regression der Vorhofflimmerentitäten

In diversen Studien konnte eine Progression von PAF zu chronischen Formen von AF nachgewiesen werden (63, 64, 65). Chronische Formen von AF wiederum sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert (63, 64). Dabei konnten Progressionsraten von 5-20% pro Jahr ermittelt werden (63, 64, 65). Risikofaktoren für die Progression von PAF zu chronischen AF-Formen werden durch die Kriterien des HATCH-Scores abgebildet (H=Hypertonus, A=Alter ≥ 75 Jahre, T=TIA/Insult, C=COPD, H=Herzinsuffizienz) (65). In weiteren Studien, die einen medikamentösen mit einem

ablativen Therapieansatz verglichen haben, konnte im ablativen Arm eine verminderte Progressionsrate dokumentiert werden (50, 66). Auch in der hier vorgelegten Arbeit war die Progressionsrate von paroxysmalem zu persistierendem AF nach Ablation mit nur 1/54 (1,9%) Patienten gering. Zudem konnte hier für einige Patienten auch eine Regression von einem chronischen AF-Stadium hin zu PAF nachgewiesen werden. Aus der Gruppe der Patienten mit persistierendem AF zeigten nach Ablation 6/29 (20,6%) Patienten PAF und aus der Gruppe der Patienten mit lang-anhaltend persistierendem AF wiesen nach Ablation 2/10 (20%) PAF auf. Jedoch ist die Anzahl der hier untersuchten Patienten aktuell zu gering, um endgültige Schlussfolgerungen ziehen zu können. Um diese interessante Beobachtung weiter zu untersuchen, sind größere prospektiv randomisierte Studien erforderlich.

4.4 Antikoagulation

In der vorliegenden Untersuchung konnte zudem festgestellt werden, dass sowohl ein Großteil der Gruppe der Patienten ohne symptomatisches bzw. dokumentiertes Arrhythmie-Rezidiv (35/55 [64%]), als auch ein Teil der Gruppe mit Arrhythmie-Rezidiv (9/38 [24%]) während der Nachbeobachtung nicht leitliniengerecht antikoaguliert war. In der Gruppe der Patienten ohne Arrhythmie-Rezidiv fand sich kein klinisch apparenter Schlaganfall, während in der Gruppe der Patienten mit Arrhythmie-Rezidiv und nicht adäquater Antikoagulation bei 1/9 (11%) Patienten ein Schlaganfall auftrat.

5 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Untersuchung. Anders als bei vielen wissenschaftlichen Arbeiten, die ein klinisches Follow-up nach Katheterablation erheben, wurde in dieser Arbeit keine dreimonatige Blanking-Periode nach Ablation berücksichtigt, da ein signifikanter Anteil der Re-Ablationen innerhalb dieses Zeitraumes stattfand und in die Auswertung einging. Es gibt keine Vergleichsgruppe eines jüngeren Patientenkollektivs, wobei, wie in der Diskussion beschrieben, diverse vergleichende Arbeiten über entsprechend jüngere Patientenkollektive publiziert sind, auf die Bezug genommen wird. Der Anteil an Patienten mit vorbeschriebenem persistierendem bzw. lang-anhaltend persistierendem AF ist gering, so dass ein größeres Patientenkollektiv notwendig wäre, um Schlussfolgerungen für die Ablation dieser Vorhofflimmerentitäten bei Patienten ≥ 75 Jahren ziehen zu können.

6 Zusammenfassung

Obwohl die Inzidenz von AF mit zunehmendem Alter steigt, wird die Indikation zur Ablation bei Patienten ≥ 75 Jahren auch aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Daten eher zurückhaltend gestellt. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Ablation von AF bei Patienten ≥ 75 Jahren eine sichere Therapie-Strategie darstellt, deren Rate an Major-Komplikationen derer von Patientenkollektiven < 75 Jahren vergleichbar ist. Die Rate an vaskulären Minor-Komplikationen ist in diesem Patientenkollektiv jedoch erhöht. Die Langzeiterfolgsraten der AF-Ablation bei Patienten ≥ 75 Jahre mit therapierefraktärem PAF sind mit denen jüngerer Patientenkollektive vergleichbar. Zusammenfassend tragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dazu bei, eine AF-Ablation auch Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahren zu empfehlen und diese im klinischen Alltag als Therapieoption zu etablieren.

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACT	Activated clotting time/aktivierte Gerinnungszeit
AF	Atrial fibrillation/Vorhofflimmern
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atriale Tachykardie
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Koronarvenensinus
CT	Computertomographie
CTI	Cavo-trikuspidaler Isthmus
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAO	Left anterior oblique
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOACs	Neue orale Antikoagulazien
NYHA	New York Heart Association
PAF	Paroxysmal atrial fibrillation/Paroxysmales Vorhofflimmern
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PV	Pulmonalvene(n)
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAO	Right anterior oblique
SR	Sinusrhythmus
SVC	Vena cava superior
Tab	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke

9 **Abbildungsverzeichnis**

1	Das Diagramm zeigt die Prävalenz von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom Geschlecht	7
2	Der EHRA-Score	11
3	Der CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	15
4	Beispiel einer selektiven Pulmonalvenen-Angiographie der linken oberen Pulmonalvene in RAO 30° (links) und LAO 40° (rechts)	26
5	A und B: Markierung (weiße Markierungspunkte) des Ostiums der septalen (A) Pulmonalvenen (PV) sowie Ablation (rote Markierungspunkte) der bilateralen (B) PV innerhalb der 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs basierend auf den zuvor durchgeführten selektiven PV-Angiographien sowie der lokalen elektrischen Potentiale	26
6	Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Anteil der Patienten der jeweiligen Gruppe, die sich im Nachbeobachtungszeitraum nach einmaliger Ablationsbehandlung im Sinusrhythmus befinden	38
7	Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Anteil der Patienten der jeweiligen Gruppe, die sich im Nachbeobachtungszeitraum nach der individuell letzten Ablationsbehandlung im Sinusrhythmus befinden	45

10 Tabellenverzeichnis

1	Patienten-Charakteristika	35
2	Periinterventionelle Major-Komplikationen	52
3	Periinterventionelle Minor-Komplikationen	53

11 Literaturverzeichnis

1 - Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.

2 - Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RN, Lombardi F, Lüderitz B. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1998 Sep;19(9):1294-320.

3 – Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1385-413.

4 – Go AS, Hylek EM, Phillips KA et. al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA* 2001;285: 2370-2375.

5 – Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001 Nov; 86(5):516-21.

6 – Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation

in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51.

7 – Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840-4.

8 – Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982 Apr 29; 306(17):1018-22.

9 –Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Europace (EACTS)*. 2010 Oct;12(10):1360-420.

10 – Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;

14(4):528-606.

11 – Abe Y, Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Shimonagata T, Kumagai K, Kim J, Sanada S, Hori M, Hoki L. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiographie: a prospective study. *Circulation*. 1997; 96: 2612-2616.

12 – Sakamoto H, Kurabayashi M, Nagai R, Fujii J. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; 98: 1045-1056.

13 – Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964 Feb;67:200-20.

14 – Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.

15 – Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing ClinElectrophysiol*. 2003 Jul;26: 1631-5.

16 – Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11): 2044-53.

17 – Wijffels MF, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.

18 – Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415 (6868): 219-226.

- 19 – Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):224-7.
- 20 - Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007 Nov;9(11):1006-23.
- 21 – Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010 Apr; 7(4):433-7.
- 22 – Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1765-9.
- 23 – Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
- 24 – Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1628-37.
- 25 – Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Willford W, Yusuf S, for the Digitalis Investigation Group. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914-922.

- 26 – Hohnloser S, Groenefeld G, Israel CW. Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern. 1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2005; 26.
- 27 – Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999. *Circulation* 2003; 108: 711-716.
- 28 – Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002 Oct 1;113(5):359-64.
- 29 – Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2920-5.
- 30 – Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
- 31 – Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263-72.
- 32 – Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013 Dec 3.pii: S0140-6736(13)62343-0.
- 33 – John Camm A, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage

closure: A new technique for clinical practice. *Heart Rhythm*. 2013 Nov 28. pii: S1547-5271(13)01387-8.

34 – Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(16):1385-94.

35 – Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007 Sep 6; 357(10):987-99.

36 - Joghetaei N, Weirich G, Huber W, Büchler P, Estner H. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Aug;4(4):592-3.

37 – Jahn S, Zollner G, Lackner C, Stauber RE. Severe toxic hepatitis associated with dronedarone. *Curr Drug Saf*. 2013 Jul;8(3):201-2.

38 – Köhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):139-46.

39 - Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2; 351(23):2384-91.

40 – Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of

rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1834-40.

41 – Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1825-33.

42 – Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000 Mar 28;101(12):1409-17.

43 – Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR Jr. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation.* 2005 Feb 8;111(5):546-54.

44 – Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1256-62.

45 – Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000 Nov 21;102(21):2619-28.

46 – Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the

pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2090-6.

47 – Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am CollCardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1921-9.

48 – Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Apr;101(4):584-92.

49 – Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Krnomal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 469-473.

50 – Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2368-77.

51 – Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Feb;3(1):32-8.

52 – Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, Bottoni N, Carreras G, Coro L, Turco P, Mantica M, Stabile G: Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: A multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1265-1271.

53 – Spragg D, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson C, Marine J, Berger R, Dong J, Calkins H: Complications of Catheter Ablation for Atrial

Fibrillation: Incidence and Predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 627-631.

54 – Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Müller-Burri A, Paparella G, de Asmundis C, Yazaki Y, Kerkhove D, Van Camp G, Brugada P. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010 Mar;12(3):337-41.

55 – Thomas Rostock, MD, Tushar V. Salukhe, Daniel Steven, MD, Imke Drewitz, MD, Boris A. Hoffmann, MD, Karsten Bock, MD, Helge Servatius, MD, Kai Müllerleile, MD, Arian Sultan, MD, Nils Gosau, MD, Thomas Meinertz, MD, Karl Wegscheider, PhD, Stephan Willems, MD. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. *Heart Rhythm*. 2011 Sep;8(9):1391-7.

56 – Chen SW, Liu SW, Lin JX. [Incidence, risk factors and management of pericardial effusion post radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillations]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008 Sep;36(9):801-6.

57 – Lellouche N, Sebag FA, Elbaz N, Hassine M, Chaachoui N, Teiger E, Dubois-Randé JL, Lim P. Acute pericardial effusion following atrial fibrillation ablation: characteristics and relationship with arrhythmia recurrences. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Aug;104(8-9):450-7.

58 – Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, Fahmy TS, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Hao S, Schweikert RA, Cummings JE, Bhargava M, Burkhardt D, SalibaW, Raviele A, Natale A. Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Aug;19(8):807-11.

59 –Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc*

Electrophysiol. 2008 Jun;19(6):621-6.

60 – Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutts L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Jul;23(7):687-93.

61 – Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Feb;33(2):146-52.

62 - Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 10;59(2):143-9.

63 – Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005 Mar;149(3):489-96.

64 – Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005 Jul 11;5:20.

65 – de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 23;55(8):725-31.

66 – Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Ciconte G, Sacchi S, Mazzone P, Paglino G, Gulletta S, Sala S, Santinelli V. Atrial fibrillation progression

and management: a 5-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm*. 2008
Nov;5(11):1501-7.

12 Danksagung

Zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Karl-Heinz Kuck für das Überlassen des Themas, die Förderung der Arbeit und die Möglichkeit in seiner Abteilung diese Arbeit zu verwirklichen.

Zudem danke ich ganz herzlich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Erik Wißner für die umfangreiche Unterstützung und die wertvollen Anregungen und Korrekturen, die im Rahmen dieser Arbeit von großer Hilfe waren.

Auch möchte ich mich bei dem gesamten Team der Elektrophysiologie St. Georg bedanken, das durch seine fleißige Arbeit die Daten dieser Arbeit ermöglicht hat.

Herrn Peter Wohlmuth danke ich für seine Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Besonderer Dank gilt auch den Patientinnen und Patienten, die ihre Daten für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Vor allem aber möchte ich mich bei meinen Eltern Christel und Raimar Köster bedanken, die mir durch ihre Stärke und ihre Liebe die Kraft für diese Arbeit gegeben haben; und natürlich bei dem Menschen, ohne dessen unermüdliche Motivation und Geduld ein Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre, bei meinem Mann Andreas Metzner.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.