

Aus der Medizinischen Klinik III,
Schwerpunkt Kardiologie / Angiologie,
des Universitätsklinikums Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

**Spontanaktivität und Provokation fokaler Trigger bei
paroxysmalem Vorhofflimmern und deren
Bedeutung für die kurative Katheterablation**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Hanno Ulrich Klemm
aus Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 18.02.2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. St. Willems

Prüfungsausschuss, 1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Meinertz

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. J. Schofer

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition und Klassifikation des Vorhofflimmerns	1
1.1.1	Klinische Klassifikation des Vorhofflimmerns	2
1.1.2	Pathophysiologische Klassifikationen	4
1.2	Ätiologie des Vorhofflimmerns	6
1.2.1	Fokale Mechanismen	8
1.3	Interventionelle Therapie von fokal getriggertem Vorhofflimmern	10
1.3.1	Lineare atriale Läsionen	10
1.3.2	Fokale Ablation	11
1.3.3	Pulmonalvenenisolation	12
1.4	Ziele der Studie	13
2	PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1	Studienkriterien	15
2.2	Holter EKG-Aufzeichnung	16
2.2.1	Patientenkollektiv für die Holter-EKG-Aufzeichnungen	16
2.2.2	Aufzeichnungs- und Auswertungssystem	19
2.2.3	Stratifikation des Kollektivs	20
2.2.4	Auswertung	21
2.3	Transthorakale Echokardiographie	23
2.4	Provokation ektopter Aktivität	24
2.4.1	Aufzeichnung	24
2.4.2	Patientenkollektiv für die Provokation	25
2.4.3	Provokationsprotokoll	26
2.4.4	Auswertung	28
2.5	Pulmonalvenenisolation	29
2.5.1	Patientenkollektiv für die Pulmonalvenenisolation	29
2.5.2	Verwendete Katheter	30
2.5.3	Durchführung und Endpunkte der Pulmonalvenenisolation	31
2.5.4	Postinterventionelle antiarrhythmische Therapie	32
2.5.5	Nachuntersuchungen	33
2.5.6	Auswertung	33
2.6	Statistik	34

3	ERGEBNISSE	35
3.1	Holter-EKG-Auswertung	35
3.1.1	Fokale Aktivität als SVES	35
3.1.2	Fokale Aktivität als Runs und pSVTs	39
3.1.3	Spontane Phasen von Vorhofflimmern	43
3.2	Provokation	44
3.2.1	Provokationsreihe	45
3.2.2	Verteilung erfolgreicher Manöver	46
3.3	Statistische Vergleiche und Korrelationen	47
3.3.1	SVES vs. Runs und pSVTs	47
3.3.2	SVES vs. LV-Funktion	48
3.3.3	SVES vs. LA-Diameter	49
3.3.4	SVES vs. arterieller Hypertonus und koronare Herzkrankheit	50
3.4	Pulmonalvenenisolation	51
3.4.1	Elektrophysiologische Daten	52
3.4.2	Temporale Verteilung der Erstmanifestation von VHF nach PVI	53
3.4.3	Verlauf der Symptomatik	54
3.4.4	Wiederauftreten von PV-Leitung nach Isolation	55
3.4.5	Einfluß von Cooled-Tip Ablationskathetern	56
3.4.6	Rezidive nach PVI mit und ohne Nachweis eines Fokus	57
3.4.7	Antiarrhythmische Therapie nach Pulmonalvenenisolation	58
4	DISKUSSION	59
4.1	Spontane Aktivität bei fokalem Vorhofflimmern	59
4.1.1	Bedeutung des Exit-Blocks aus den Pulmonalvenen	60
4.1.2	Zirkadiane Abhängigkeit fokaler Aktivität	63
4.1.3	Konsequenzen für die Induktion von Vorhofflimmern	65
4.2	Autonome Einflüsse	67
4.2.1	Autonome Klassifikation nach Coumel	67
4.2.2	Beobachtungen im Holter-EKG	68
4.3	Provokation ektopter Aktivität	70
4.3.1	Mechanische Manöver	71
4.3.2	Pharmakologische Manöver	72
4.4	Einflüsse der Hämodynamik und assoziierter Herzkrankheiten	74
4.4.1	Atrialer Diameter, Druck und Wandspannung	75
4.4.2	Einflüsse auf die Pulmonalvenen-Morphologie	76
4.4.3	Linksventrikuläre Funktion	77
4.4.4	Koronare Herzkrankheit und arterieller Hypertonus	78
4.5	Pulmonalvenenisolation als kurativer Therapieansatz	79

4.5.1	Akute Effekte nach Ablation	79
4.5.2	Erhöhung der Pulmonalvenenpotentiale als Rezidivmechanismus	79
4.5.3	Lokale Einflüsse auf HF-Läsionen im Bereich der PV-Ostien	80
4.5.4	Dreiphasenmodell für den Verlauf nach PV-Isolation	81
4.5.5	Statistische Unabhängigkeit von primärer und Reisolation	83
4.5.6	Einfluß der antiarrhythmischen Therapie auf die Rezidivrate	83
4.5.7	Einfluß der Identifikation von arrhythmogenen Pulmonalvenen	84
4.6	Diagnostische und therapeutische Konsequenzen	85
4.7	Limitationen der Studie	86
5	ZUSAMMENFASSUNG	88
5.1	Publikationen der Studie	89
6	LITERATURVERZEICHNIS	90
7	DANKSAGUNG	102
8	LEBENS LAUF	103
9	ERKLÄRUNG	104

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Klinische Klassifikation* des Vorhofflimmerns	2
Tab. 2: Spektrum der Auslösung von Vorhofflimmern	4
Tab. 3: Ursachen* und relatives Risiko [†] für Vorhofflimmern	6
Tab. 4: Patientencharakteristik	18
Tab. 5: Elektrodenpositionen	19
Tab. 6: Patientencharakteristik für die Provokation	25
Tab. 7: Patientenkollektiv für die Pulmonalvenenisolation	29
Tab. 8: Vorhofflimmerepisoden nach autonomer Klassifikation	43
Tab. 9: Verteilung der Provokationen nach autonomer Klassifikation	46
Tab. 10: Anzahl der isolierten Pulmonalvenen	51
Tab. 11: Hochfrequenzstromabgaben zur Pulmonalvenenisolation	52
Tab. 12: Theoretisches Modell zum postinterventionellen Verlauf nach PVI*	82

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Aktivierungsmuster des Vorhofflimmerns	7
Abb. 2: Induktion von Vorhofflimmern durch fokale Entladungen	10
Abb. 3: LASSO™-Katheter in der LOPV	12
Abb. 4: LASSO™-Katheter in der ROPV	30
Abb. 5: Auslöschung von Venenpotentialen durch Ablation	31
Abb. 6: Verteilung der Patienten mit wenig, mittel und vielen SVES	35
Abb. 7: Verteilung der Patienten hinsichtlich der Stunden mit ≥ 60 SVES / h	36
Abb. 8: Tagesverlauf der Anzahl der Patienten mit ≥ 60 SVES / h	37
Abb. 9: Zirkadiane Variation der SVES	38
Abb. 10: Verteilung der Runs bei Patienten mit $\geq 10 \text{ min}^{-1}$	39
Abb. 11: Verteilung der pSVTs bei Patienten mit $\geq 10 \text{ min}^{-1}$	40
Abb. 12: Verteilung der Runs bei Patienten mit $< 10 \text{ min}^{-1}$	41
Abb. 13: Verteilung der pSVTs bei Patienten mit $< 10 \text{ min}^{-1}$	42
Abb. 14: Ergebnis der Provokationsreihe	44
Abb. 15: Verteilung der Manöver bei erfolgreichen Provokationen (100%)	45
Abb. 16: Abhängigkeit der SVES von Runs und pSVTs	47
Abb. 17: Vergleich der SVES bei normaler und eingeschränkter LV-Funktion	48
Abb. 18: Fokale Aktivität und linksatrialer Diameter	49
Abb. 19: Unterschiede der fokalen Aktivität bei arteriellem Hypertonus und KHK	50
Abb. 20: Temporale Verteilung der VHF-Erstmanifestationen nach PVI	53
Abb. 21: Symptomatik und Rhythmus bei den Nachuntersuchungen	54
Abb. 22: Nachweis von Venenpotentialen durch Leitungserholung	55
Abb. 23: Rezidive bei Verwendung von Standard- und Cooled-Tip-Kathetern	56
Abb. 24: Rezidivhäufigkeit nach empirischer vs. gezielter Ablation	57
Abb. 25: Antiarrhythmische Therapie in den Kollektiven mit und ohne Rezidiv	58
Abb. 26: Fokale Aktivität ohne Kammeraktivierung	60
Abb. 27: Refraktärzeiten und Kopplungsintervalle im linken Atrium und den PV	61
Abb. 28: Hypothesen zum P-on-T-Pattern der SVES	65

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
ANS	Autonomes Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
AV-	Atrioventrikular-
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CI	Coupling interval (Kopplungsintervall)
CL	Cycle length (Zykluslänge)
CS	Coronarvenensinus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	Effective refractory Period (effektive Refraktärzeit)
h	Stunde
HBE	His-Bündel Elektrogramm
HFS	Hochfrequenzstrom
HIS	His-Bündel
HRA	Hohes rechtes Atrium
HRV	Heart Rate Variability (Herzfrequenzvariabilität)
Hz	Hertz (s^{-1})
KHK	koronare Herzkrankheit
LOPV	Linke obere Pulmonalvene
LUPV	Linke untere Pulmonalvene
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
LA-Diameter	Linksatriale Diameter
mg	Milligramm
min	Minuten
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MΩ	Megaohm
mV	Millivolt
pSVT	paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
ROPV	Rechte obere Pulmonalvene
RUPV	Rechte untere Pulmonalvene
s	Sekunden
SA	Standardabweichung
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des Vorhofflimmerns

Unter Vorhofflimmern versteht man eine unorganisierte, atriale Depolarisation, die durch in verschiedenen Richtungen wandernde Wellenfronten zu Stande kommt [119]. Es ist die am längsten bekannte [90] und mit der ventrikulären Extrasystolie häufigste Rhythmusstörung [3]. Dennoch ist eine einheitliche Klassifikation problematisch. Dies mag zum einen an den unterschiedlichen EKG-Befunden liegen, zum anderen zeigen in der klinischen Praxis Patienten unterschiedliche Symptome. Auch intrakardiale EKG-Ableitungen bestätigen dieses uneinheitliche Geschehen.

Im EKG findet sich die Vorhofaktivität in Form einer undulierenden Linie mit Frequenzen von 350 bis 600 min^{-1} und variabler Amplitude (F-Welle), vor allem in den Ableitungen II, III, aVF und V_{1-2} [119]. Es fehlen somit alle Zeichen einer regelmäßigen Vorhoferregung. Einzelne P-Wellen können allerdings vorkommen und entsprechen größeren, gleichzeitig aktivierten Vorhofmyokardarealen innerhalb der insgesamt ungeordneten Aktivität. Die Frequenz der F-Wellen ist nur im intrakardialen EKG zu bestimmen. Als Konsequenz der hohen Vorhoffrequenz, mit langsamer Überleitung durch den AV-Knoten, resultiert eine absolut arrhythmische Kammeraktivität, die im Mittel normofrequent sein kann, in der Regel unbehandelt aber tachykard (100-160 min^{-1}) ist [119]. Regelmäßige RR-Abstände bei niedriger Kammerfrequenz (30-40 min^{-1}) sind verdächtig auf eine atrioventrikuläre Dissoziation mit Ersatzrhythmus.

Tab. 1: Klinische Klassifikation* des Vorhofflimmerns

Akut	
Transient	Aufgrund externer Faktoren; z.B. Alkohol, Infektionen, Elektrolytstörungen
Intermittierend	Aufgrund kardiovaskulärer Grundkrankheit oder Alter > 65 Jahre
Chronisch	
Paroxysmal	<i>Klasse I: Erste Episode von VHF[†]</i>
	A. Spontane Terminierung
	B. Terminierung nach pharmakologischer oder elektrischer Kardioversion
	<i>Klasse II: Unbehandelt rezidivierende Episoden von VHF</i>
	A. Asymptomatisch
	B. Weniger als 1 Episode innerhalb von 3 Monaten
	C. Mehr als 1 Episode innerhalb von 3 Monaten
	<i>Klasse III: Rezidivierende Episoden von VHF unter medikamentöser Therapie</i>
	A. Asymptomatisch
	B. Weniger als 1 Episode innerhalb von 3 Monaten
	C. Mehr als 1 Episode innerhalb von 3 Monaten
	Persistent
Permanent	Kardioversion mehrfach nicht erfolgreich oder nicht indiziert

* Modifiziert nach Camm [8], Levy et al. [59], Sopher et al. [95]; [†]VHF: Vorhofflimmern

1.1.1 Klinische Klassifikation des Vorhofflimmerns

Eine Klassifikation der verschiedenen Formen von Vorhofflimmern wurde von Sopher und Camm [95, 8] vorgeschlagen. Eine Unterform, das sogenannte paroxysmale Vorhofflimmern, ist klinisch durch sein plötzliches Auftreten und spontane Terminierung sowie unterschiedliche Häufigkeit und Länge der Anfälle charakterisiert. Eine hierauf basierende Einteilung unter Einbeziehung der Therapie wurde von Lévy et al. [59] entwickelt. Eine modifizierte und zusammengefaßte Darstellung der beiden Klassifikationen findet sich in Tab. 1. Die Begriffe akut und chronisch beziehen sich in dieser Einteilung auf den Krankheitsverlauf und nicht auf eine einzelne Episode des Vorhofflimmerns.

1.1.1.1 Vagotoner und sympathikotoner Typ

Die autonome Innervation des Herzens ist mit entscheidend für Auslösung und Erhaltung von paroxysmalelem Vorhofflimmern. Je nach Aktivierungszustand unterscheidet man, anhand anamnestischer Angaben, nach Coumel et al. [13, 16] einen vagotonen von einem sympathikotonen Typ.

Der *vagotone Typ* ist charakterisiert durch, häufig bei jüngeren Männern ohne organische Herzkrankheit, in Phasen erhöhter vagaler Aktivität, z.B. nachts oder in Ruhe, auftretendes Vorhofflimmern. Typisch ist im Holter-EKG ein bradykarder Sinusrhythmus mit spät einfallenden, bigeminusartigen atrialen Extrasystolen, die das tachykarde Vorhofflimmern induzieren können. Dieses kann nachfolgend auch in gewöhnliches Vorhofflattern übergehen [14]. Elektrophysiologisch führt die vagale Aktivierung zu einer Verkürzung der Refraktärzeit des Vorhofmyokards und somit zu einer verkürzten Wellenlänge der Makroentrykreise [67, 82, 118].

Bei dem *sympathikotonen* oder auch *katecholamin-abhängigen Typ* treten die Vorhofflimmerepisoden durch physische oder psychische Belastung auf und können durch Isoprenalin provoziert werden. Betroffen sind in der Originalbeschreibung meist herzgesunde junge Frauen [15]. In neueren Studien konnte nachgewiesen werden, daß insbesondere bei struktureller Herzkrankheit der Sympathikotonus erhöht ist [18]. Hierdurch erhält der adrenerg vermittelte Typ neue pathophysiologische Bedeutung. Im Holter-EKG sieht man einen schneller werdenden Sinusrhythmus mit Salven von supraventikulären Extrasystolen bei häufig aberrierender Leitung meist mit Übergang in Vorhofflimmern, teilweise in eine Vorhoftachykardie [15].

Tab. 2: Spektrum der Auslösung von Vorhofflimmern

Fokal	Fokal getriggert	Substrat dominant
↓	↓	↓
Ein Fokus feuert während der gesamten Flimmerperiode	Ein Burst [‡] von Entladungen löst Vorhofflimmern aus	Einzelne Entladungen lösen persistierendes Vorhofflimmern aus
↓	↓	↓
- Kurze Episoden - Viele SVES*, Runs [†] , atriale Tachykardien	- Kurze bis mittlere Episoden - gehäufte SVES mit P-on-T-Phänomen	- Lang andauernde Episoden - Einzelne SVES
↓	↓	↓
Fokale Ablation	Isolation arrhythmogener Pulmonalvenen	Kompartimentierung durch lineare Läsionen

*SVES: Supraventrikuläre Extrasystole

[†]Run: 6-10 Schläge mit einer Frequenz > 100 min⁻¹

[‡]Burst: Kurze Salve von ektope Entladungen im intrakardialen EKG

1.1.2 Pathophysiologische Klassifikationen

Seit der Erkenntnis von Haissaguerre et al. [34, 36, 44], daß ektope Schläge aus myokardialen Ausläufern in den Pulmonalvenen eine wesentliche Rolle für die Induktion von paroxysmalen Vorhofflimmern spielen, ist eine weitere Klassifikation nach der Aktivität der ektope Foci und der Prädisposition des Vorhofmyokards für Vorhofflimmern wesentlich geworden. Tab. 2 gibt das Spektrum von Vorhofflimmern bezüglich des Auslösemechanismus nach Haissaguerre und Lesh et al. [37, 58] wieder.

Es wurde ein rein *fokales Vorhofflimmern*, vorwiegend bei jungen Patienten ohne strukturelle Herzkrankheit, als eigener Mechanismus erkannt. Während einer Flimmerepisode feuert ein Fokus schnell und kontinuierlich mit einer kompletten Überleitung auf den Vorhof. Es wird das Bild von Vorhofflimmern im Standard-EKG durch die hochfrequente Stimulation des Vorhofmyokards imitiert [32, 34, 44]. Da das Myokard selbst nicht geschädigt ist, wird nach Beendigung der Stimulation durch den Fokus das

Flimmern schnell terminieren. Im freien Intervall zeigen die Patienten zusätzlich häufige, atriale Extrasystolen und Tachykardien mit konstanter P-Wellen Morphologie (langes Kopplungsintervall), welche in das Vorhofflimmern degenerieren können (kurzes Kopplungsintervall von 130-160 ms) [44].

Bei *fokal getriggertem Vorhofflimmern* ist die fokale Aktivität geringer. Gleichzeitig besteht eine Vorschädigung des Myokards, im Sinne von anisotropen Verteilungen der Refraktärzeiten entlang anatomischer oder funktioneller Hindernisse. Diese Anisotropie führt zur Aufrechterhaltung der Flimmerwellen. Die Extrasystolen, welche das Vorhofflimmern auslösen, haben ein charakteristisches kurzes Kopplungsintervall mit P auf T Phänomen [34]. Intrakardial beobachtet man meist eine Salve von Entladungen (Burst), aber auch einzelne Entladungen oder beide Mechanismen können gleichzeitig vorkommen. Die mechanische Überdehnung des Vorhofmyokards mit der Auslösung später Nachdepolarisationen kann endokardial gemessen werden und wird neben weiteren Ursachen als Erklärung für das Auftreten fokaler Trigger diskutiert. Weitere Faktoren wie Fibrose, autonomer Tonus und durch das Vorhofflimmern ausgelöste elektrophysiologische Eigenschaften (Remodelling) könnten neben dem Myokard auch die Intensität des Triggers modulieren [58].

Die myokardiale Schädigung des Vorhofes (*Substrat*), meist als Folge einer strukturellen Herzkrankheit, ist Ursache für permanentes Vorhofflimmern. Einzelne Extrasystolen, die physiologischer Weise vorkommen können, reichen als Trigger für das Auftreten von anhaltendem Vorhofflimmern [36].

Tab. 3: Ursachen* und relatives Risiko[†] für Vorhofflimmern

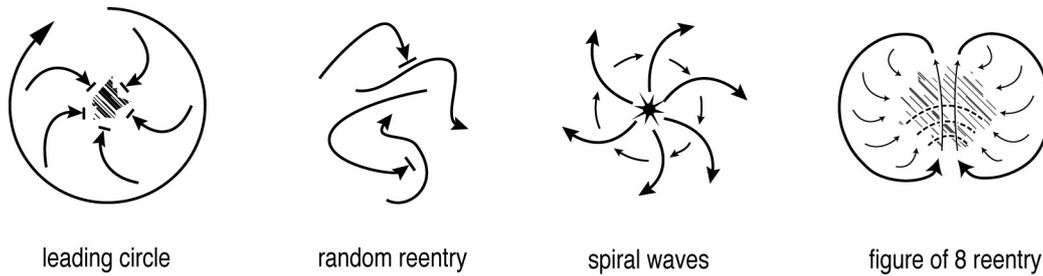
Kardiale Ursachen (4,4 / 5,4) [†]	Systemische Ursachen
Koronare Herzerkrankung (2,1 / 4,5) [†]	Arterielle Hypertonie
Kardiomyopathie, z.B. hypertensive (4,4 / 4,6) [†]	Hyperthyreose
Rheumatische Herzerkrankungen (7,6 / 24,3) [†]	Obstruktive/restriktive Lungenerkrankungen
Vitien (incl. Shunts)	Lungenembolie
Perikarditis (Myokarditis)	Phäochromozytom
Vorhofseptumdefekt	Zerebrale Insulte
Vorhoftumoren	Multiple Sklerose
Tachykardie-Bradykardie-Syndrom	Elektrolytentgleisungen
Speichererkrankungen (z.B. Amyloidose)	Fieber
Atriale Fibrose	Hypovolämie
Atriale Ischämie	Hypothermie
	Erbrechen
	Medikamente
	Koffein
Herzinsuffizienz (8,2 / 20,4)*	Alkohol (Holiday Heart Syndrom)

* nach Perings et al. [78] und Kottkamp et al. [54]; [†] relatives Risiko für transientes Vorhofflimmern (Männer / Frauen) in der Framingham-Studie [48]

1.2 Ätiologie des Vorhofflimmerns

Neben der idiopathischen Form stellt das Vorhofflimmern in einigen Fällen ein Symptom einer kardiovaskulären Grundkrankheit dar. Die wesentlichen Risikofaktoren sind Hypertonie, rheumatische Klappenerkrankungen, Herzinsuffizienz; dagegen weniger eindeutig die koronare Herzerkrankung [54]. Bezüglich der fokalen Genese läßt sich feststellen, daß diese Grundkrankheiten sowohl die myokardiale Prädisposition erzeugen, als auch die Foci modulieren können. Nach Perings et al. [78] und Kottkamp et al. [54] sind dies vor allem die in Tab. 3 aufgeführten Erkrankungen. Diese lassen sich einteilen in mechanische Faktoren, durch Gefügedilatation und Wandspannung bei großem Vorhof bzw. hohem Füllungsdruck (z.B. Mitralstenose, Herzinsuffizienz), sowie

Abb. 1: Aktivierungsmuster des Vorhofflimmerns



Die Grafik zeigt verschiedene Aktivierungsmuster, die bei Mappingstudien des Vorhofflimmerns gefunden wurden. *leading circle*: Die Wellenfronten kreisen um ein refraktäres Zentrum. Der Umfang entspricht der kritischen Wellenlänge [1]. *random reentry*: Die Bahnen zeigen einen chaotischen Verlauf [53]. *spiral waves*: Ausgehend von einem erregbaren Zentrum kreisen die Wellenfronten. Die Wellenlänge bestimmt den Krümmungsradius [79]. *figure of 8 reentry*: Zwei Wellenfronten kreisen gegensätzlich und kreieren ein refraktäres Zentrum. Am Gegenpol ist das Gewebe noch erregbar. Folge sind zwei *leading circles* mit gegensätzlichem Umlaufsinn [23].

Einflüsse auf die elektrischen Eigenschaften (z.B. autonome Innervation, Hormon- und Elektrolytschwankungen, Fibrose).

Die elektrophysiologischen Grundlagen galten nach grundlegenden intrakardialen Mapping-Untersuchungen durch Allesie [2] und Konings [53], welche die Multiple-Wavelet-Hypothese von Moe [65, 66] bestätigten, als weitgehend geklärt [2]. Es zeigte sich, daß eine kritische Anzahl von 3-6 Wellenfronten notwendig ist, um das Flimmern in verschiedenen Aktivierungsmustern aufrecht zu erhalten (Abb. 1). Seit den neuen Erkenntnissen von Haissaguerre über die Induktion von Vorhofflimmern durch ektopische Schläge aus den Pulmonalvenen [34] ist eine Unterscheidung zwischen Auslösung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns therapeutisch wesentlich geworden. Weiterhin wurden auch, bisher als unwahrscheinlich geltende, rein fokale Mechanismen nachgewiesen [44].

Das sogenannte „*Remodelling*“ beschreibt die elektrophysiologischen und mechanischen Veränderungen des Myokards unter dem Einfluß des Vorhofflimmerns im Sinne eines positiven Feedback Mechanismus („Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“, [110]). Nach Phasen von Flimmeraktivität beobachtet man eine Verkürzung der abso-

luten und effektiven Refraktärzeit [29, 67] mit verstärkter räumlicher Dispersion, während die Leitungsgeschwindigkeit relativ konstant bleibt [110].

1.2.1 Fokale Mechanismen

Die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern durch *unifokale, hochfrequente Entladungen* mittels Acotinin oder Elektrostimulation entdeckten Moe und Abildskov [65] bereits 1959. Hierdurch wurde gezeigt, daß ein schnell feuender Fokus prinzipiell in der Lage ist, die Vorhofaktion so zu ändern, daß das bekannte Bild des Flimmerns zumindest imitiert wird.

Die wesentliche Erkenntnis zur fokalen Genese gelangen Haissaguerre et al. [34, 44] durch die Identifikation der Pulmonalvenen als Sitz schnell feuender Foci, welche Ursache oder Trigger des Vorhofflimmerns sein können.

Schnell feuernde Foci während der gesamten Flimmerperiode *bei rein fokalem Vorhofflimmern* fanden sich bei einer Serie von jungen Patienten (\approx 40 Jahre im Mittel) ohne strukturelle Herzkrankheit [37, 44]. Die intrakardiale Aktivität während der Episoden von monomorphen Tachykardien oder Flimmern ist organisiert mit einem zentrifugalem Aktivierungsmuster ausgehend von dem Fokus. Dieser kann im EKG zu verschiedenen Arrhythmien führen:

Einzelne Entladungen äußern sich als isolierte Extrasystolen, autonome Rhythmen bei Phasen von Aktivität mit niedriger Frequenz sowie bei höherer Frequenz als monomorphe Tachykardien. Bei sehr hohen Frequenzen resultiert ein Flimmernmuster. Plötzliche Variationen der Entladungsfrequenz des Fokus führen zu unregelmäßigen Zykluslängen. Das Myokard ist bei diesen Patienten resistent gegenüber Fibrillationen, was sich darin äußert, daß nach Ausschaltung des Fokus kein sich selbst erhaltendes Vorhofflimmern künstlich induziert werden kann. Der Fokus wird detektiert anhand der frühesten lokalen Aktivität im bipolaren lokal-EKG.

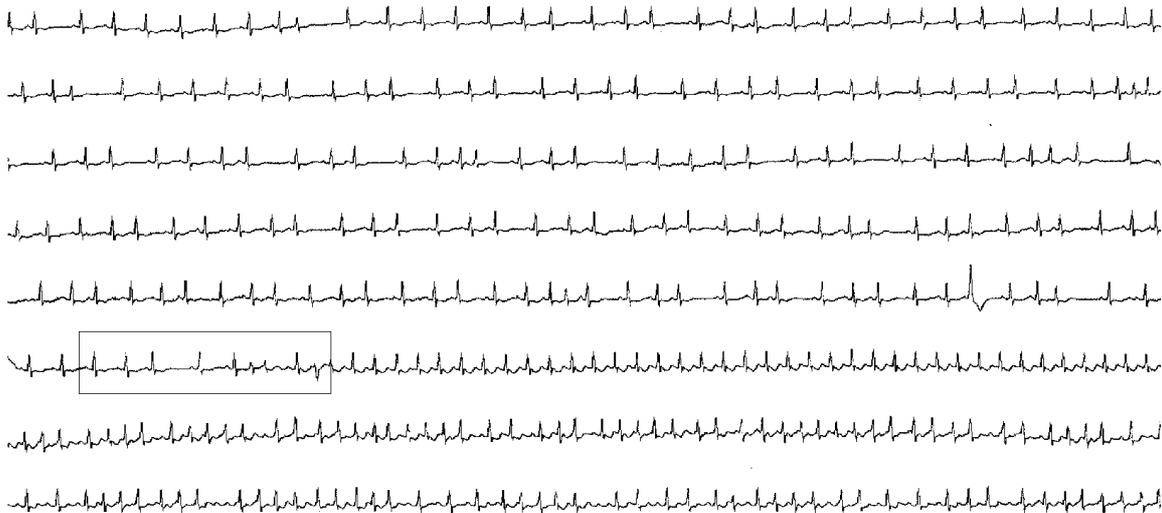
Für die meisten Patienten mit bestehender myokardialer Schädigung hat das *fokal getriggerte Vorhofflimmern* ebenfalls eine große Bedeutung. Entdeckt wurde dies, als sich bei Patienten nach linearer Kompartimentierung des rechten Vorhofes die Flimmerepi-

soden verkürzten und im linken Vorhof Extrasystolen aus den Pulmonalvenen sichtbar wurden [31]. Intrakardial zeigen sich Salven des Fokus, welche auf das linke Atrium übergeleitet werden. Hierbei kann sich eine Art Wenkebach-Periodik mit immer langsamerer Überleitung auf die Kammern zeigen. Bei kurzem Kopplungsintervall zum vorigen Sinusschlag können die Entladungen ebenfalls nicht übergeleitet werden [37].

Seit die Katheterablation von fokal getriggertem Vorhofflimmern eine bedeutende Therapieoption geworden ist, sind die Patientenzahlen größer geworden. Es wurde deutlich, daß die Pulmonalvenen in der Mehrzahl der Fälle Sitz der Foci sind. Andere Lokalisationen können aber dennoch bei bis zu 16 % der Patienten vorkommen [41] und der Grund für ein Rezidiv nach Isolation der Pulmonalvenen sein. Bei einer Studie mit insgesamt 201 Foci wurden 18 (9 %) linksatrial an der freien Wand und 14 (7 %) im rechten Atrium lokalisiert [41].

Die bevorzugte Lokalisation der Foci entspricht dem anatomisch häufigeren Vorkommen von Ausläufern des Vorhofmyokards in den oberen Pulmonalvenen [70]. Des Weiteren unterscheiden sich die elektrophysiologischen Eigenschaften der oberen und unteren Venen. Leitungsblockierungen treten in den unteren Venen häufiger auf, die Potentialdauer und Amplitude sind kleiner. Das Kopplungsintervall zum vorigen Sinusschlag ist gegenüber den oberen Pulmonalvenen kürzer. Es werden insgesamt aus den oberen Venen mehr Flimmerepisoden ausgelöst als aus den unteren [41].

Abb. 2: Induktion von Vorhofflimmern durch fokale Entladungen



Die Holter-EKG-Aufzeichnung zeigt zu Beginn Sinusrhythmus mit wiederholten supraventrikulären Extrasystolen, welche das P-on-T-Pattern zeigen. Eingerahmt sind die folgenden multiplen Entladungen des Fokus mit der Induktion von Vorhofflimmern.

1.3 Interventionelle Therapie von fokal getriggertem Vorhofflimmern

1.3.1 Lineare atriale Läsionen

Die Technik der linearen Ablation mittels Katheter [37, 75, 89] verfolgte zwei Strategien. Zum einen die *Kompartimentierung* des Vorhofes, welche bereits chirurgisch durch die Maze-Operation [19, 20] erfolgreich durchgeführt wurde. Zum anderen die elektrische Isolierung von arrhythmogenen Zonen zum restlichen Vorhofmyokard. Haissaguerre et al. fanden [31], daß eine alleinige Behandlung des rechten Vorhofes nur bei einem Drittel der Patienten Erfolg hatte und eine höhere Erfolgsrate (60 %) die Einbeziehung auch des linken Vorhofes voraussetzt. Die Schwierigkeiten in der Erzeugung elektrisch isolierender Linien durch Aneinanderreihung punktförmiger Ablationsnarben zeigt die Limitationen dieser Methode. Einen ähnlichen Ansatz einer Kombination aus der unten beschriebenen Triggerelimination und Substratmodifikation benutzten Pappone et al. [76] bei der Bildung einer zirkulären Läsion im linken Atrium, welche alle vier

Pulmonalvenenostien umfaßt. Ein bidirektionaler Block ist bei dieser Methode kein Endpunkt der Ablation.

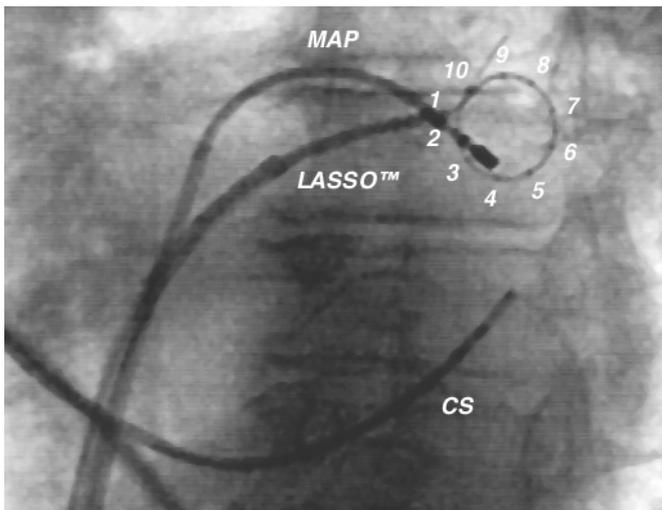
1.3.2 Fokale Ablation

Die fokale Ablation hat das genaue Aufsuchen und die thermische Ausschaltung arrhythmogener Foci mittels Hochfrequenzenergie zum Ziel [34, 45]. Voraussetzung ist eine hohe fokale Spontanaktivität während der elektrophysiologischen Untersuchung. Die Foci werden aufgesucht anhand ihres frühen Potentials bei einer Extrasystole relativ zum Vorhof. Nach der Lokalisation werden diese durch einzelne Energieabgaben thermisch ablatiert. Sind alle Foci gefunden und dauerhaft inaktiviert worden, so bleibt der Patient theoretisch ohne weitere Therapie im Sinusrhythmus. Dennoch wird in der Regel eine präventive Medikation einige Monate weitergeführt.

Die fokale Ablation ist wesentlich von der fokalen Aktivität während der Untersuchung abhängig und hierdurch stark limitiert. Gute Bedingungen, welche eine Behandlung ermöglichen, liegen bei einer Aktivität von einem Extraschlag pro Minute vor. Ohne hohe Spontanaktivität ist ein Auffinden der Foci nicht möglich, zumal auch mehrere, zeitweise inaktive Zentren vorhanden sein können. Ist die Spontanaktivität nicht ausreichend vorhanden, so kann man versuchen, durch Provokationsmanöver während der Untersuchung, die Foci zu stimulieren. Der sicherste Nachweis eines arrhythmogenen Fokus besteht in der Aufzeichnung des Beginns einer Vorhofflimmerepisode. Da dies auch durch Provokation nur in bis zu 70 % der Fälle gelingt, reicht in der Praxis der Nachweis einzelner supraventrikulärer Extrasystolen [45].

Aufgrund der Schwierigkeit insbesondere bei geringer Spontanaktivität die Foci zu finden, haben Lee et al. [57] einen Algorithmus entwickelt, mit dem schon vor der Punktion des atrialen Septums die Lokalisation vorhergesagt werden kann. In einzelnen Fällen, wenn Foci nur im rechten Atrium gefunden werden, kann auf den transseptalen Zugang verzichtet werden. Die punktuelle Ablation hat neben den limitierenden Untersuchungsbedingungen zwei wesentliche Nachteile [45]: (1) Es können mehrere Foci in einer Vene vorhanden sein. (2) Bei Ablationen im distalen Bereich der Myokardausläu-

Abb. 3: LASSO™-Katheter in der LOPV



Durchleuchtungsbild des zirkulären LASSO-Katheter in der linken oberen Pulmonalvene. CS Coronarvenensinus; MAP Ablationskatheter

fer kann in etwa 10 % ein Shift der arrhythmogenen Zone nach weiter proximal erfolgen.

1.3.3 Pulmonalvenenisolation

Die Entdeckung der fokalen Genese des paroxysmalen Vorhofflimmern durch elektrische Aktivität in den *Pulmonalvenen* sowie die Limitationen einer fokalen Ablation, führten Haissaguerre et al. [34] zu dem Ansatz, alle vier Pulmonalvenen elektrisch von dem Vorhof zu isolieren, um so die schwierige Suche nach den genauen Lokalisationen der fokalen Aktivität (siehe oben) zu umgehen.

Generell ist zwischen dem Nachweis einer oder mehrerer Foci mit Isolation der entsprechenden Venen und der empirischen Ablation möglichst aller vier Pulmonalvenen zu unterscheiden. Die Isolierung einzelner, sogenannter arrhythmogener, Pulmonalvenen bzw. einzelner Myokardausläufer, in denen fokale Aktivität nachgewiesen wurde [35], berücksichtigt insbesondere die Problematik der hohen Energieabgabe. Beide Techniken erfordern spezielle Katheter für Mappingverfahren an den Pulmonalvenen sowie zur Erzeugung möglichst idealer linearer Läsionen ohne elektrische Lücken. So benutzen

Haissaguerre et al. [38] einen kreisförmigen Katheter, welcher gerade in das Venenostium paßt und die Ablation einzelner Segmente erlaubt (Abb. 3).

Endpunkt der Ablation ist die dauerhafte Auslöschung des Venenpotentials welche klinisch durch 90 % Rezidivfreiheit gegenüber 55 % bei Wiederauftreten des Potentials gekennzeichnet ist [36]. Eine weitere Rezidivquelle sind Foci außerhalb der Pulmonalvenen, z.B. aus dem rechten Atrium [10].

Komplikationen der Radiofrequenz-(RF)-Therapie sind Fibrosierungen, die im Bereich der Pulmonalvenen zu symptomatischen Stenosen und Okklusionen führen können [83, 87]. Im Tierversuch sieht man bei hoher Energieabgabe Intimaproliferationen mit sich organisierenden Thromben sowie Nekrosen des Myokards neben Kollagenbildung und Proliferation der Lamina elastica interna [101].

1.4 Ziele der Studie

Von der Katheterablation des fokal getriggerten Vorhofflimmern erhofft man sich für viele Patienten mit medikamentös nicht beherrschbarem paroxysmale Vorhofflimmern einen kurativen Ansatz zur Therapie. Spätfolgen des Vorhofflimmerns wie Remodelling, verschlechterte Hämodynamik und nicht zuletzt die oft untolerierbaren Symptome könnten so verhindert werden. Proarrhythmische Effekte einer Langzeittherapie mit Antiarrhythmika würden vermieden. Weiterhin ungeklärt ist der Verlauf nach Pulmonalvenenisolation und der Einfluß der Spontanaktivität. Insbesondere die Frage nach Häufigkeit und vor allem Genese der Erholung der Pulmonalvenenleitung sowie deren Bedeutung für die Rezidivhäufigkeit und klinische Symptomatik.

Eine hohe ektope Spontanaktivität während der elektrophysiologischen Untersuchung ist für das Erkennen der Zentren, insbesondere auch außerhalb der Pulmonalvenen, entscheidend für einen rezidivfreien postinterventionellen Verlauf. Im Rahmen der Mappingprozedur kommt es jedoch häufig zu einem Rückgang oder Verschwinden der Extraschläge, so daß wirksame Provokationsmanöver über den Erfolg oder Mißerfolg einer Ablationsbehandlung entscheiden können. Hieraus ergeben sich die Studienziele und Fragestellungen wie folgt:

- (1) Stratifikation des Patientenkollektivs nach vagal, sympathisch oder gemischt vermittelten Induktionsmechanismus nach Coumel [13, 16] (siehe S. 3).
- (2) Inzidenz von singulären und multiplen supraventrikulären Extrasystolen sowie Vorhofflimmerepisoden im LZ-EKG.
- (3) Evaluation nichtinvasiver Provokationsmanöver zur Steigerung ektopter Aktivität.
- (4) Untersuchung des Einflusses der hämodynamischen Parameter linksventrikuläre Funktion und linksatrialer Diameter sowie das Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit und arteriellem Hypertonus auf die ektope Spontanaktivität.
- (5) Beschreibung des Langzeitverlaufes nach PV-Isolation hinsichtlich der Parameter Rezidivhäufigkeit und temporale Verteilung, Inzidenz von Leitungserhöhungen sowie Änderungen in der Symptomatik.
- (6) Bedeutung des Nachweises fokaler Aktivität mit gezielter Triggerelimination als Prädiktor für den Langzeitverlauf nach kurativer Katheterablation.

2 Patienten und Methoden

Die gestellten Studienziele und Fragen sollten durch fünf Untersuchungen beantwortet werden:

- (1) Anhand eines standardisierten Anamnesebogens wurden relevante Patientendaten vor den weiteren Untersuchungen erhoben (siehe „Patientenkollektiv“, S. 16) sowie eine körperliche Untersuchung und die laborchemische Bestimmung der internistischen Routine- und Schilddrüsenparameter durchgeführt.
- (2) Die Erfassung der hämodynamischen Parameter linksventrikuläre Funktion und linksatrialer Diameter erfolgte durch transthorakale Echokardiographie (siehe „Transthorakale Echokardiographie“, S. 23).
- (3) 24-Stunden-Holter-EKG-Aufzeichnungen registrierten die im Oberflächen-EKG sichtbare und somit der Standarddiagnostik zugängliche ektope Aktivität bei 90 Studienpatienten (siehe „Holter EKG-Aufzeichnung“, S. 16).
- (4) Eine Untergruppe von 50 Patienten wurde einem Provokationsprotokoll mit mechanischen und pharmakologischen Manövern bei gleichzeitiger EKG-Aufzeichnung unterzogen (siehe „Provokation ektoper Aktivität“, S. 24).
- (5) Insgesamt 85 Prozeduren zur Pulmonalvenenisolation, davon 29 mit Lokalisation des Triggers, bei 62 Patienten wurden retrospektiv zusammen mit den Nachuntersuchungen ausgewertet (siehe „Pulmonalvenenisolation“, S. 29).

2.1 Studienkriterien

Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden alle Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern ambulant oder stationär zur Behandlung kamen, einem anamnestischen Screeningprogramm unterzogen.

Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, welche in Voruntersuchungen paroxysmales Vorhofflimmern zeigten. In der Regel handelte es sich um Patienten mit langem Krankheitsverlauf und fehlendem Ansprechen auf mehrere Antiarrhythmika. Patienten mit echokardiographisch diagnostizierter struktureller Herzkrankheit oder laborchemischem Nachweis erhöhter Schilddrüsenhormone wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten haben vor Eintritt in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

2.2 Holter EKG-Aufzeichnung

2.2.1 Patientenkollektiv für die Holter-EKG-Aufzeichnungen

Das Kollektiv (Tab. 4) bestand aus 90 Patienten (Alter: 59 ± 11 Jahre, männlich / weiblich: 66 / 24) mit dokumentiertem paroxysmalen Vorhofflimmern. Die Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz oder stationär in die Studie aufgenommen, sofern die Studienkriterien erfüllt waren.

Alle Patienten zeigten paroxysmales Vorhofflimmern seit im Median 3 Jahren (0-20 Jahre), wobei kurze Anamnesen (< 1 bzw. < 5 Jahre) überwiegen.

Von 24 (27 %) Patienten des gesamten Kollektivs wurden Paroxysmen des Vorhofflimmerns ausschließlich während physischem oder psychischem Stress beschrieben. 29 (32 %) gaben an, daß nur in Ruhe Vorhofflimmerepisoden aufträten. Die beiden Gruppen wurden dem adrenerg bzw. vagal vermittelten Vorhofflimmern zugeordnet. Die restlichen 37 (41 %) Patienten berichteten über Flimmerepisoden sowohl unter Stress als auch in Ruhe und wurden als gemischte Form klassifiziert. Diese etwas problematische Einteilung, welche von Coumel [18] eingeführt wurde (siehe Vagotoner und sympathikotoner Typ, S. 3), beruht im wesentlichen auf anamnestischen Daten und ist, aufgrund der teilweise wechselnden Symptomatik bei den Patienten sowie durch die enge Interaktion von sympathischem und parasympathischen Nervensystem, nur als grober Anhalt zu werten.

Die Episoden begannen bei 19 Patienten tagsüber oder am frühen morgen, bei 10 Patienten ausschließlich nachts und bei 26 sowohl tagsüber als auch nachts. Die restlichen Patienten konnten hierüber keine Angaben machen, da sie den Beginn der Episoden nicht exakt zuordnen konnten. Die Anzahl der Episoden pro Monat stieg im Verlauf der Erkrankung von im Median 2 auf 7,5 an, mit jeweils großen Variationen. Auch die Episodendauer stieg im Verlauf an. Hatte zu Beginn nur ein Patient Episoden von mehr als 24 h Dauer, so waren es zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung schon 13.

Etwa zwei Drittel (73 %) der Patienten (n = 66) wurden zum Zeitpunkt der Befragung mit Antiarrhythmika behandelt. In der Vergangenheit zeigten 3 (1-5) Antiarrhythmika keinen dauerhaften Erfolg. Die Rate einer initialen Besserung der Symptomatik lag je nach Medikament bei 36-40 %, mit der Ausnahme von Metoprolol. Unter Amiodaron erzielten 46 % initial einen Erfolg.

Mindestens eine Kardioversion wurde bei 7 Patienten medikamentös und bei 17 Patienten elektrisch durchgeführt.

Keiner der Patienten hatte eine strukturelle Herzkrankheit. Eine koronare Herzkrankheit wurde bei 12, arterielle Hypertonie bei 11 Patienten gefunden. Es lag dabei kein stattgehabter Myokardinfarkt oder eine linksventrikuläre Hypertrophie vor. Keiner der Patienten zeigte eine hyperthyreote Stoffwechsellage.

In der transthorakalen Echokardiographie wurde der linksatriale (LA) Diameter und die linksventrikuläre (LV) Funktion gemessen. Der Durchmesser betrug im Mittel 42 ± 7 mm, die LV-Funktion war nur in einem Fall hochgradig eingeschränkt.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Holter-EKG-Aufzeichnung frei von jeglicher Medikation. Alle Antiarrhythmika wurden mindestens fünf Halbwertszeiten, Amiodaron sechs Monate, vorher abgesetzt.

Tab. 4: Patientencharakteristik

Patienten (n*), männlich (n)	90 (66)			
Alter, (Mittel \pm SA [†])	59 \pm 11 Jahre			
Symptomatisch (n)	65 (72 %)			
Autonome Klassifikation (n)	sympathisch	vagal	gemischt	
	24 (27 %)	29 (32 %)	37 (41 %)	
Anamnese [‡] von pVHF [§]	Median (Range)	< 1 Jahr (n)	1–5 Jahre (n)	> 10 J. (n)
	3 (0-20) Jahre	27	25	17
Episodenanfang [‡] (n)	verschieden	tagsüber	nachts	morgens
	26	15	10	4
Episoden pro Monat [‡]		Median	Range	
	zu Beginn	2	0,08 – 600	
	im Verlauf	7,5	0,25 - 720	
Episodendauer [‡] (n)		< 24 h	24-168 h	> 1 Woche
	zu Beginn	45	1	0
	im Verlauf	39	13	0
z. Zt. AA [§] -Therapie (n)	66			
AA (Median, Range)	3 (1-5)			
Sotalol (n)	40	Initial Erfolg	Dosis / Tag	
		16 (40 %)	80–240 mg	
Flecainid (n)	25	9 (36 %)	100–200 mg	
Propafenon (n)	16	6 (38 %)	150–600 mg	
Chinidin (n)	14	5 (36 %)	600 mg	
Metoprolol (n)	3	0	100 mg	
Amiodaron (n)	13	6 (46 %)	400–600 mg	
Kardioversion (n)	medikamentös	1 x	2-5 x	
		5	2	
	elektrisch	10	7	
KHK ^{&} (n)	12			
Art. Hypertonie (n)	11			
Li. Atrium (Mittel \pm SA)	42 \pm 7 mm			
LV-Funkt. Einschränkung (n)	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig	
	9	5	1	

*Anzahl der Patienten; [†]Standardabweichung; [‡]asymptomatische Patienten nicht aufgeführt; [§]paroxysmales Vorhofflimmern; [§]Antiarrhythmika; [&]koronare Herzkrankheit

Tab. 5: Elektrodenpositionen

Elektrode	Position	Kanal
schwarz (-)	Sternum, kranial	1
rot (+)	5. ICR* links submamillar (V5)	1
weiß (-)	links parasternal	2
braun (+)	5. ICR links MCL [†] (V4)	2
grün (Erdung)	rechts parasternal	

*ICR: Intercostalraum

†MCL: Medioclavicularlinie

2.2.2 Aufzeichnungs- und Auswertungssystem

Die 2-Kanal-Holter-EKGs wurden mit dem analogen Aufzeichnungsgerät Medilog 4500-3 der Firma Oxford (Oxford Instruments GmbH, Wiesbaden) unter Verwendung von Medicotest VLC-50-S Elektroden in der Regel bei ambulanten Terminen aufgenommen. Die Elektroden wurden wie in Tab. 5 angegeben positioniert. Der Frequenzbereich betrug 0,045-70 Hz bei einer Eingangssensitivität von 0,5-5 mV und einer Eingangsimpedanz von 2 M Ω .

Als Aufzeichnungsmedium dienten Oxford C60-Kompaktkassetten (TDK-AD-60). Nach der digitalen Bearbeitung wurden die Schlag- und Protokolldaten auf Optical Disc (Panasonic LM-D702W) archiviert. Die Auswertung erfolgte zunächst automatisch durch echtzeit QRS-Formenanalyse des Medilog 4500-3 sowie mit der Bearbeitungssoftware Oxford Excel 2 EKG-Wiedergabesystem Version 8.5. Im Anschluß daran durchlief jedes Band eine intensive Musterung und Nachbearbeitung sowohl am Computer als auch anhand des Vollausschriebes. Dafür wurden neben der Überprüfung auf atrialen Ursprung der Extrasystolen folgende Kriterien für die Auswertung definiert:

Supraventrikuläre Extrasystole (SVES): RR-Intervall Verkürzung von mindestens 15 %.

Run: 3-6 Schläge bei einer Herzfrequenz > 100 min⁻¹ mit einer momentanen Änderung der Frequenz von mindestens 50 %.

Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie (pSVT): Herzfrequenz zu Beginn $> 140 \text{ min}^{-1}$, Ende bei einem Frequenzabfall unter 130 min^{-1} .

Die P-Wellen Morphologie sowie nicht übergeleitete Schläge wurden nicht ausgewertet, da diese im Holter-Oberflächen-EKG nur sehr schwer oder gar nicht zu beurteilen sind.

2.2.3 Stratifikation des Kollektivs

Die fokale Aktivität eines Patienten während des Aufzeichnungszeitraumes wurde anhand der Gesamtzahl (n) der aufgetretenen supraventrikulären Extrasystolen (SVES) in Anlehnung an Haissaguerre et al. [34] in drei Gruppen eingeteilt:

Patienten mit „wenig“ ($n < 200$), „mittel“ ($200 \leq n \leq 700$) und „vielen“ ($n > 700$) Extrasystolen.

Patienten mit mehr als 700 SVES in der 24-Stunden EKG-Aufzeichnung haben eine gute Prognose für eine erfolgreiche Ablation des Vorhofflimmerns. Die Einteilung der momentanen fokalen Aktivität, welche limitierend für eine elektrophysiologische Untersuchung sein kann, ergibt sich aus der Unterscheidung zwischen guten und schlechten Untersuchungsbedingungen:

Hohe fokale Aktivität und somit gute Untersuchungsbedingungen liegt bei $\geq 1 \text{ SVES min}^{-1}$ oder $\geq 60 \text{ SVES pro Stundenintervall}$ vor. Niedrige fokale Aktivität und folglich schlechte Voraussetzungen war dementsprechend definiert als $< 1 \text{ SVES min}^{-1}$ oder $< 60 \text{ SVES h}^{-1}$.

Die Schwelle für die Aufteilung des Kollektivs zur Untersuchung der Runs und paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (pSVT) wurde, aufgrund der Seltenheit der Ereignisse sowie der häufigen Konzentrierung auf relativ kurze Zeitintervalle, niedriger angesetzt. Dieser Unterscheidung kommt nicht der gleiche Stellenwert zu wie der Einteilung der SVES. Sie dient mehr der Diagnostik und Beschreibung der Phänomene im Rahmen dieser Untersuchung. Das Kollektiv wurde jeweils unterteilt in Patienten mit gar keinen, „wenig“ ($n \leq 10$) und „vielen“ (> 10) Runs bzw. pSVTs.

Zur Unterscheidung von Tag und Nacht wurde der Zeitraum von 8:00 - 20:00 Uhr als Tag und das Intervall von 20:00 - 8:00 Uhr als Nacht festgelegt.

2.2.4 Auswertung

Die Auswertung der Holter-EKG-Daten erfolgte hinsichtlich folgender Aspekte:

2.2.4.1 Supraventrikuläre Extrasystolen

Es wurden die supraventrikulären Extrasystolen der Patienten für jedes Stundenintervall im Aufzeichnungszeitraum gezählt. Die Charakterisierung des Kollektivs erfolgte über eine Einordnung jedes Patienten zu einer der drei Gruppen fokaler Gesamtaktivität (niedrig, mittel, hoch) mit prozentualer Darstellung des Ergebnisses. Zur Beurteilung der fokalen Aktivität im Tagesverlauf wurde für jede Stunde die Anzahl der Patienten mit ≥ 60 SVES in dem Stundenintervall aufgetragen. Eine weitere Unterteilung des Patientenkollektivs bestand aus der Anzahl der Stunden pro Patient, in denen gute Untersuchungsbedingungen bestanden.

Weiterhin wurden die Patientengruppen mit geringer, mittlerer und hoher Gesamtaktivität auf eine zirkadiane Variation hin untersucht.

Die Prüfung auf eventuelle Abhängigkeiten der fokalen Aktivität von den hämodynamisch bedeutsamen Parametern LV-Funktion und LA-Diameter sowie von dem Bestehen einer koronaren Herzkrankheit und arteriellen Hypertonus erfolgte über statistische Vergleichstests und Korrelationsanalysen.

Es wurde weiterhin untersucht, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl singulärer SVES und der Häufigkeit von Runs und pSVTs besteht.

2.2.4.2 Runs, pSVTs und Induktion von Vorhofflimmern

Die Darstellung des Patientenkollektivs mit Nachweis von Runs in der Holter-EKG-Aufzeichnung erfolgte in der Gruppe mit vielen Runs als Verteilung des Medians über den Aufzeichnungszeitraum. In der größeren Gruppe mit wenig Runs wurde der pro-

zentuale Anteil der gesamten registrierten Aktivität für jedes Stundenintervall aufgezeichnet.

Analog zu der Auswertung der Runs erfolgte auch bei den pSVTs eine prozentuale Darstellung der Gesamtaktivität in der Gruppe mit wenigen pSVTs. Für die Patientengruppe mit vielen pSVTs wurden, aufgrund der Neigung zur Konzentration der pSVTs auf kurze Zeiträume im Holter-EKG, Mittelwert und Median vergleichend dargestellt.

Die in den Aufzeichnungen detektierten Episoden von Vorhofflimmern wurden zeitlich nach dem Auftreten am Tag und in der Nacht unterteilt sowie mit der autonomen Charakterisierung nach Coumel verglichen.

2.3 Transthorakale Echokardiographie

Die Messung der hämodynamischen Parameter LA-Diameter und LV-Funktion sowie der Ausschluß einer relevanten strukturellen Herzkrankheit geschah mittels transthorakaler Echokardiographie. Die Untersuchung erfolgte von jeweils zwei erfahrenen Untersuchern der kardiologischen Ambulanz mit einem Sonos 5500 Ultraschallgerät, Philips Medical Systems, N.V. Niederlande.

LA-Diameter: In der parasternalen Längsachse wurde im M-Mode (eindimensional) der maximale Diameter bestimmt.

LV-Funktion: Die Pumpfunktion des linken Ventrikels wurde in der zweidimensionalen Echokardiographie in sämtlichen Standardebenen (apikaler Vierkammerblick, apikaler Drei- und Zweikammerblick, parasternale Längs- und Kurzachse) beurteilt. Folgende Einteilungen aufgrund der Ejektionsfraktion (EF) wurden unternommen:

- | | | |
|-----|----------------------------|--------------|
| (a) | hochgradig eingeschränkt | < 20 % EF |
| (b) | mittelgradig eingeschränkt | 20 - 40 % EF |
| (c) | leicht eingeschränkt | 40 - 60 %EF |
| (d) | normal | > 60 % EF |

2.4 Provokation ektopter Aktivität

Von den 90 Patienten mit dokumentiertem fokal getriggerten paroxysmalem Vorhofflimmern wurde bei 50 ein standardisiertes, nichtinvasives Provokationsprotokoll mit dem Ziel der Steigerung der ektopter Aktivität durchgeführt. Die Patienten wurden hierüber eingehend aufgeklärt und haben eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. Das gesamte Protokoll entsprach den Helsinki-Kriterien.

2.4.1 Aufzeichnung

Zu Beginn der Provokation wurde ein 12-Kanal-EKG über 20 Minuten abgeleitet, um die Spontanaktivität zu beurteilen. Während und nach jedem Manöver folgte eine weitere EKG-Ableitung über 20 Minuten. Zwischen den Provokationsmanövern, nachdem die Rate der Extrasystolen wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt war, wurde über 10 Minuten ein EKG zur Verifizierung identischer Ausgangsbedingungen für jedes Manövers aufgezeichnet.

Die Reihenfolge der pharmakologischen Tests war so gewählt, daß Interaktionen zwischen den Pharmaka minimiert wurden. Da die Studie nichtinvasiv angelegt war, konnten die atriale Stimulierung sowie die interne elektrische Kardioversion nicht als Provokationsmanöver berücksichtigt werden.

Ein Provokationsmanöver galt als erfolgreich, wenn ein Anstieg der ektopter Aktivität von mindestens 1 SVES min^{-1} erreicht werden konnte. Als Suppression der Aktivität wurde dementsprechend ein Abfall von mindestens 1 SVES min^{-1} angesehen. Im Falle einer Induktion von Vorhofflimmern konnte nach Kardioversion mit dem Protokoll fortgefahren werden. Bei nicht kardiovertierbarem Vorhofflimmern wurde die Provokation abgebrochen.

Tab. 6: Patientencharakteristik für die Provokation

Patienten, männlich (n*)	50 (39)		
Alter (Mittel \pm SA [†])	57 \pm 0,4 Jahre		
Anamnese von pVHF [‡] (Median, Range)	4 (1-12) Jahre		
Ineffektive AA [§] (Median, Range)	3 (1-5)		
Autonome Klassifikation (n)	vagal 18 (36 %)	adrenerg 15 (30 %)	gemischt 17 (34 %)
Episoden von persistierendem VHF (n)	1 Episode 8	2 Episoden 5	3 Episoden 3
Assoziierte Herzkrankheiten (n)	Art. Hypertension 11	KHK [§] 5	
Linkes Atrium (Mittel \pm SA)	41 \pm 7 mm		

*Anzahl der Patienten; [†]Standardabweichung; [‡]paroxysmales Vorhofflimmern; [§]Antiarrhythmika; [§]koronare Herzkrankheit

2.4.2 Patientenkollektiv für die Provokation

Vorhofflimmern war im Median seit 4 (1-12) Jahren bekannt und mit median 3 (1-5) Antiarrhythmika behandelt. Amiodaron erhielten 9 Patienten. Antiarrhythmika wurden mindestens fünf Halbwertszeiten, Amiodaron sechs Monate, vorher abgesetzt.

Eine elektrische Kardioversion war bei 16 Patienten im Verlauf der Erkrankung durchgeführt worden.

Koronare Herzkrankheit ohne stattgehabten Myokardinfarkt lag bei fünf Patienten vor, arterielle Hypertension ohne linksventrikuläre Hypertrophie bei 11 Patienten. Eine Hyperthyreose fand sich bei keinem Patienten.

18 (36 %) Patienten wurden anamnestisch dem vagalen Typ, 15 (30 %) dem adrenerg vermitteltem Typ zugeordnet [18]. Beide Formen lagen bei 17 (34 %) der Patienten vor.

Eine Zusammenstellung der Charakteristik in der Untergruppe der Provokationspatienten findet sich in Tab. 6.

2.4.3 Provokationsprotokoll

Das standardisierte Protokoll enthielt sechs Manöver, darunter zwei mechanische und vier pharmakologische, die im folgenden beschrieben werden:

2.4.3.1 Mechanische Manöver

Die ersten beiden Provokationsmanöver erhöhen durch *mechanische Reizung* den Vagotonus:

(1) *Karotissinus-Massage*: Einseitige Massage der Arteria carotis in Höhe des Kieferwinkels. Die Massage erfolgte an beiden Seiten hintereinander. Durch Pressorezeptoren zwischen Adventitia und Media des Karotissinus wird der Sympathikus gehemmt und der Parasympathikus aktiviert.

(2) *Valsalva-Test*: Anhaltende (ca. 30 s), verstärkte Bauchpresse und Anspannung der Expirationsmuskulatur bei geschlossenen Atemwegen welche zu einer Steigerung des intrathorakalen Druckes und dadurch zur Reduktion des venösen Rückstromes führt. Zunächst wird zur Kompensation des verringerten Herzzeitvolumens der Sympathikotonus erhöht. Wenig später erfolgt eine reflektorisch überschießende vagale Aktivierung.

2.4.3.2 Pharmakologische Manöver

Auf die manuelle Beeinflussung der autonomen Innervation folgten vier *pharmakologische Provokationen* mit direkter Wirkung an den jeweiligen Rezeptoren:

(3) *Adenosin* (Adrekar[®], 12 mg als intravenöser Bolus): Ein antiadrenerg und vasodilatatorisch wirkender, körpereigener Metabolit aus dem ATP-Stoffwechsel mit extrem kurzer Halbwertszeit von 0,5-1,5 s im Plasma. Die zelluläre Wirkung führt über den A₁-Rezeptor an der Zelloberfläche und beeinflusst positiv die Adenosin-sensitiven Kalium-Kanäle sowie negativ den cAMP-Spiegel über ein inhibitorisches G_i-Protein. Folgen

sind Hyperpolarisierung, Verkürzung des Aktionspotentials und der diastolischen Repolarisierung sowie eine Verminderung der Depolarisierung im AV-Knoten über einen bisher unbekanntem Mechanismus. Durch diese, von Atropin unabhängigen aber durch Methylxanthine kompetitiv antagonisierbaren, Wirkungen kommt es direkt nach Injektion von Adenosin zu einer Sinusbradykardie und AV-Leitungsverzögerung bis zum totalen AV-Block. Beide Effekte halten weniger als 10 s an und sind bei Patienten ohne autonome Dysfunktion gefolgt von einer Sinustachykardie, welche über die Stimulation des Sympathikus vermittelt wird [27].

(4) *Esmolol* (Brevibloc[®], 500 µg / kg Körpergewicht als intravenöser Bolus): Ein relativ β_1 -selektiver Betablocker ohne ISA (intrinsic sympathomimetic activity) mit kurzer Plasmahalbwertszeit von 9,2 und maximaler Wirkdauer von 30 Minuten bei schnellem Wirkungseintritt von ca. 1 Minute bis zur maximalen β -Blockade [26]. Die zelluläre Wirkung erfolgt über eine kompetitive Blockade der postsynaptischen β -Rezeptoren ($\beta_1 > \beta_2$). Folge ist eine Reduktion der cAMP-Produktion durch fehlende Stimulation des G_s -Protein über den Rezeptor und damit einer Verminderung des Calcium-Einstroms. Es resultiert ein Abfall von Sinusfrequenz sowie der AV-Überleitungsgeschwindigkeit [104].

(5) *Orciprenaline* (Alupent[®], 5 mg / 500 ml NaCl 0,9 % als Infusion titriert bis 20 % Steigerung der Herzfrequenz): Ein nichtselektiver Agonist prä- und postsynaptischer β_1 - und β_2 -Rezeptoren mit mittlerer Halbwertszeit von ca. 45 Minuten. Zelluläre Einflüsse sind antagonistisch zu Esmolol mit Steigerung der Sinusfrequenz, AV-Leitungsgeschwindigkeit sowie der Automatie mit vermehrter heterotoper Erregungsbildung [22].

(6) *Atropin* (Atropinsulfat Braun 0,5 mg, 0,01 mg / kg Körpergewicht als intravenöser Bolus, nachdem die Herzfrequenz wieder auf den Ausgangswert abgesunken ist): Ein Antagonist an den muscarinergen Acetylcholinrezeptoren (unspezifisch für M_1 , M_2 , M_3) mit mittlerer Halbwertszeit von ca. 45 Minuten. Die zelluläre Wirkung erfolgt am Herzen über eine Hemmung der M_2 -Rezeptoren, welche über G_i -Proteine die Adenylatcyclase inhibieren, sowie den Kalium-Ausstrom erhöhen. Klinisch erfolgt eine Parasympathikolyse mit Steigerung der Herzfrequenz und AV-Überleitung [22].

2.4.4 Auswertung

Die Auswertung der Provokationstestung erfolgte hinsichtlich des Erfolges bzw. Suppression bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, als auch selektiv für die erfolgreichen Manöver. Es wurde der Anteil der positiven Ergebnisse und Suppressionen der Aktivität sowie das Auslösen von Vorhofflimmern durch die Manöver im Kollektiv dargestellt. Für die Auswertung der erfolgreichen Manöver wurde das Kollektiv analog zur Auswertung der Holter-EKGs (siehe Stratifikation des Kollektivs, S. 20) aufgeteilt in Patienten mit hoher und niedriger fokaler Ausgangsaktivität (≥ 1 SVES min^{-1} bzw. < 1 SVES min^{-1}).

Eine Zuordnung der verschiedenen Manöver zu eher parasympathischen und sympathischen Provokationen geschah wie folgt: Als parasympathisch wurden klassifiziert die Karotissinus-Massage, der Valsalva-Test sowie die Verabreichung von Adenosin und Esmolol. Als sympathische Manöver galten die Gaben von Orciprenalin und Atropin.

Tab. 7: Patientenkollektiv für die Pulmonalvenenisolation

	insgesamt	empirische PVI [†]	Nachweis v. Fokus
Patienten (n*), männlich (n)	62 (43)		27 (17)
Alter (Mittel ± SA [†])	57 ± 9,7 Jahre	58,3 ± 10,2	56,7 ± 8,5 Jahre
Arterielle Hypertonie (n)	31	24	13
Koronare Herzkrankheit (n)	11	9	4
Linkes Atrium (Mittel ± SA)	42 ± 6 mm	43 ± 5 mm	41 ± 5 mm
	normal	leichtgrad. eingeschr.	
LV-Funktion (n)	52	2	
	1. PVI	2. PVI	3.PVI
Pulmonalvenenisolation (n)	62	19	4

*Anzahl der Patienten; [†]Standardabweichung; [‡]Pulmonalvenenisolation

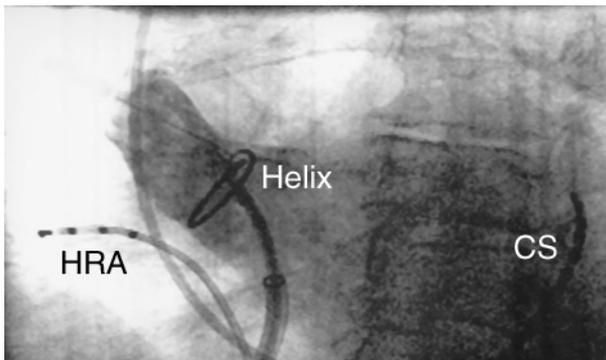
2.5 Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenisolation erfolgte im Rahmen eines mindestens dreitägigen stationärer Aufenthaltes. Präinterventionell wurde ein Ruhe-EKG abgeleitet sowie eine transösophageale Duplexechokardiographie zur Bestimmung der PV-Diameter und Flüsse durchgeführt. Ebenso erfolgte der Ausschluß intrakardialer Thromben vor der Katheterisierung und gegebenenfalls notwendigen Kardioversion in den Sinusrhythmus. Eine antiarrhythmische Therapie wurde, bis auf Amiodaron, in der Regel zwei Tage vor der Untersuchung abgesetzt.

2.5.1 Patientenkollektiv für die Pulmonalvenenisolation

Ein getrenntes Patientenkollektiv wurde einer oder mehreren Pulmonalvenenisolationen unterzogen. Es unterscheidet sich klinisch nicht sowohl von den oben beschriebenen Patienten als auch innerhalb der Gruppen mit und ohne Nachweis eines Fokus durch Spontanaktivität während der Prozedur (Tab. 7). Auffällig ist lediglich ein kleiner Durchmesser des linken Atriums bei den Patienten mit fokaler Aktivität.

Abb. 4: Helix-Katheter in der ROPV



Die Durchleuchtung zeigt den Helixkatheter in der rechten oberen Pulmonalvene (ROPV) während der Angiographie. CS Coronarvenensinus; HRA Hohes rechtes Atrium.

2.5.2 Verwendete Katheter

1. Diagnostik:

HRA: Viking S Josephson-curve; C. R. Bard, Inc. Covington, GA, U.S.A.

HBE: Coronar Sinus fixed curve, decapolar; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, U.S.A.

CS: P-Supra CS, decapolar; Biosense Webster.

2. Mapping:

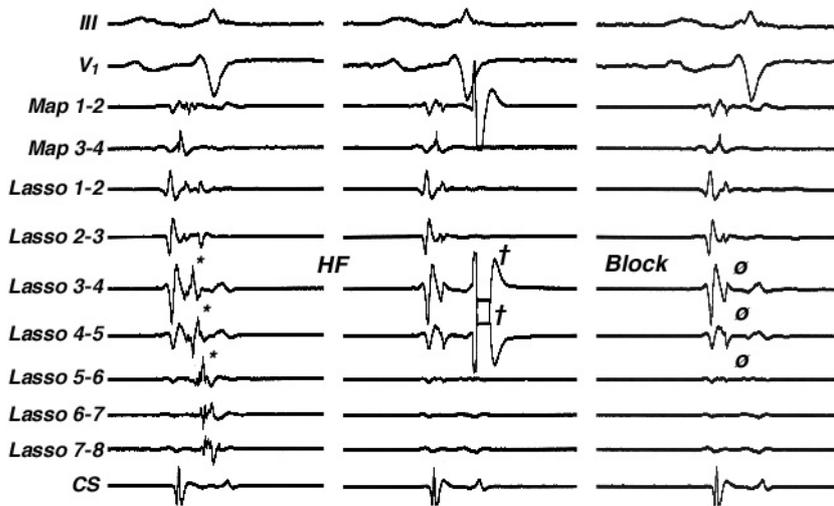
LASSO™: Biosense Webster (siehe Abb. 4 und Abb. 3, S. 12)

REVELATION®-Helix Katheter: CARDIMA, Inc., Fremont, CA, U.S.A. (Abb. 4)

3. Ablation:

(a) *In Verbindung mit LASSO™*: Cerablate® easy, quadropolar; Dr. Osypka GmbH, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; Celcius braided tip deflectable quadropolar Catheter; Biosense Webster; Cooled-Tip: Celsius thermo-cool quadropolar; Biosense Webster.

Abb. 5: Auslöschung von Venenpotentialen durch Ablation



Die intrakardiale EKG-Aufzeichnung links zeigt über den Segmenten 3-4 bis 5-6 des LASSO™-Katheters Pulmonalvenenpotentiale (*). Die Stromabgabe (HF) erfolgt bis zum Verschwinden dieser Potentiale (mitte), die im Endzustand (rechts) nicht mehr nachweisbar (φ) sind. III, V1: Oberflächen-EKG; Map: Distale und proximale bipolare Ableitungen des Ablationskatheters; Lasso: LASSO™-Katheter, bipolar; CS: Coronarvenensinus bipolar

(b) *CARTO™*: Navi-Star deflectable Catheter; Biosense Webster.

(c) Helix: Siehe Mapping.

2.5.3 Durchführung und Endpunkte der Pulmonalvenenisolation

Die Punktion erfolgte über die V. femoralis communis sowie die linke Vena subclavia. Bipolare Katheter wurden gelegt in das hohe rechte Atrium (HRA), Coronarvenensinus (CS) und in die Hisbündel-Region (HBE).

Nach transseptaler Punktion und Gabe von Heparin im Hemmbereich mit einer ACT von 250-350 s während der weiteren Untersuchung erfolgte zunächst die selektive Darstellung der Pulmonalvenen im Angiogramm (Abb. 4, S. 30). Die Identifizierung der potentiell arrhythmogenen Venen geschah durch die Aufzeichnung von Leitungspotentialen und / oder ektope Erregungen während Sinusrhythmus. Hierzu kam der LASSO™-, Helix- oder Navistar-(*CARTO™*)-Katheter zum Einsatz. Waren Potentiale

spontan nicht nachweisbar, wurde durch die selektive Stimulation die Indikation zur Isolation oder Belassung der entsprechenden Vene gestellt.

Die Ablation erfolgte bei Sinusrhythmus oder Spontanaktivität segmental an den Ostien, wo sich Muskelbündel aus dem linken Atrium in die Pulmonalvenen erstrecken. Die genaue Lokalisation erfolgte über den Ort der frühesten Erregung im bipolaren Elektrogramm und / oder den steilsten Anstieg in der unipolaren Ableitung. Als Ablationskatheter kamen hierzu die oben erwähnten Standard-, Helix- und Cooled-Tip-Katheter zum Einsatz.

Endpunkt nach Isolation der arrhythmogenen Venen mit dem jeweiligen Ablationskatheter war die dauerhafte Auslöschung der Venenpotentiale oder komplette Dissoziation mit Nachweis eines bidirektionalen Blockes (Abb. 5).

2.5.4 Postinterventionelle antiarrhythmische Therapie

Folgende Antiarrhythmika wurde nach Pulmonalvenenisolation weitergeführt:

Amiodaron: 9 Patienten waren bereits auf die Erhaltungsdosis eingestellt.

Klasse Ic-Antiarrhythmika: In 15 Fällen wurde Flecainid eingesetzt, bei 2 Patienten Propafenon.

Betablocker: 17 Patienten erhielten Metoprolol, 3 Bisoprolol, 2 Propranolol. Teilweise bestand eine doppelte Indikation aufgrund eines vorhandenen arteriellen Hypertonus.

Sotalol: Das kombinierte Klasse II und III Antiarrhythmikum nahmen 16 Patienten ein.

Keine antiarrhythmische Therapie erhielten 10 Patienten.

Die Wahl des jeweiligen Antiarrhythmikums orientierte sich im wesentlichen an der zuletzt verabreichten Therapie. Diese war allerdings präinterventionell nicht erfolgreich, so daß die Indikation zur Ablation bestand.

2.5.5 Nachuntersuchungen

Postinterventionell wurden nach erster oder Reablation anhand folgenden Schemas die Nachuntersuchungen, ab 1 Monat ambulant, durchgeführt:

1 Tag: Klinische Kontrolle, Ruhe-EKG, transthorakale Echokardiographie zum Ausschluß eines Perikardergusses, Röntgen-Thorax zum Ausschluß eines Pneumothorax nach Punktion der V. subclavia.

1 Monat: Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, Ruhe-EKG, bei Rezidivverdacht Belastungs-EKG, Auswertung ambulant durchgeführter Langzeit-EKGs.

3 Monate: Wie nach 1 Monat sowie eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluß von Pulmonalvenenstenosen. Wenn kein Hinweis auf ein Vorhofflimmerrezidiv bestand, wurde die antiarrhythmische Therapie beendet, sofern keine andere Indikation, wie z.B. Betablocker zur Therapie des arteriellen Hypertonus, bestand.

6 Monate: Wie nach 1 Monat. Bei weiterhin stabilem Sinusrhythmus erfolgte die Umstellung der Antikoagulation von Phenprocoumon auf Acetylsalicylsäure.

12 Monate: Wie nach 1 Monat.

Die Patientenzahl bei konsekutiven Nachuntersuchungsterminen wurde durch die Rezidivrate, Reablationen mit erneuten Nachuntersuchungen sowie Incompliance der Patienten reduziert.

2.5.6 Auswertung

Die erhobenen Daten der Katheterablation wurden retrospektiv auf folgende Fragestellungen hin analysiert:

- (1) Darstellung der Rezidive im Verlauf der Zeit sowie deren Abhängigkeit von den verwendeten Mapping- und Ablationskathetern, den Hochfrequenzstromabgaben und der postinterventionellen antiarrhythmischen Therapie. Hierzu erfolgte eine Einteilung des Kollektivs in Patienten mit Früh- und Spätrezidiven sowie ohne Nachweis von Vorhofflimmern. Die Grenze zwischen Früh- und Spätrezidiv wur-

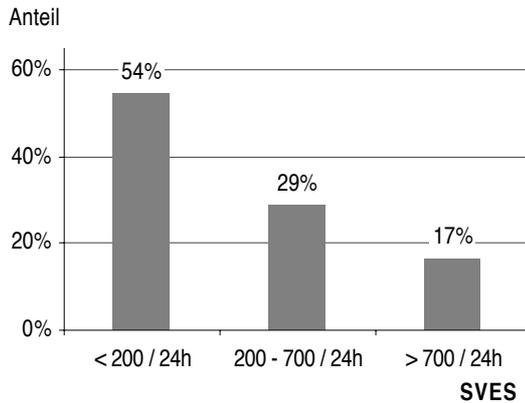
de anhand der Ergebnisse aus den Rezidivereignissen im Verlauf der Zeit willkürlich nach zwei Halbwertszeiten gesetzt (53 d). Demnach haben sich in dem Zeitraum des Frührezidivs 75 % der beobachteten Rezidive ereignet.

- (2) Bestimmung der Häufigkeit von Leitungsbahnerhöhungen für die vier Pulmonalvenen anhand des Nachweises von Potentialen im Rahmen der Reisolation.

2.6 Statistik

Alle Werte der SVES, Runs, pSVTs sowie elektrophysiologische Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Median und Range (Minimalwert, Maximalwert) angegeben. Zum Vergleich der Ergebnisse in verschiedenen Untergruppen wurde der zweiseitige Student t-Test unter Annahme unterschiedlicher Varianzen angewendet. Ein Wert für $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Prüfung auf Abhängigkeit zweier Variablen erfolgte über eine Korrelationsanalyse.

Abb. 6: Verteilung der Patienten mit wenig, mittel und vielen SVES



Aufgetragen ist der prozentuale Anteil der Patienten aus dem Kollektiv (n = 90) mit jeweils < 200, 200-700 sowie > 700 supraventrikulären Extrasystolen in der 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung.

3 Ergebnisse

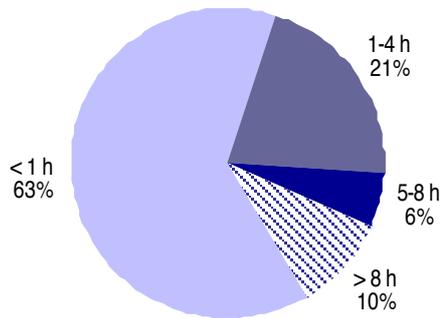
3.1 Holter-EKG-Auswertung

Es wurden bei 90 Patienten insgesamt 2124 Stunden Holter-EKG-Aufzeichnungen registriert und ausgewertet.

3.1.1 Fokale Aktivität als SVES

Während der 90 Holter-EKG-Aufzeichnungen wurde ein Median von 176 (0-3006) Extrasystolen registriert. Diese verteilen sich auf ein Median von 75 (0-1224) tagsüber und median 59 (0-1782) nachts. Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens am Tage und in der Nacht gefunden werden. Dies gilt insbesondere auch für die als vagal- und adrenerg-vermittelt klassifizierten Patienten.

Abb. 7: Verteilung der Patienten hinsichtlich der Stunden mit ≥ 60 SVES / h

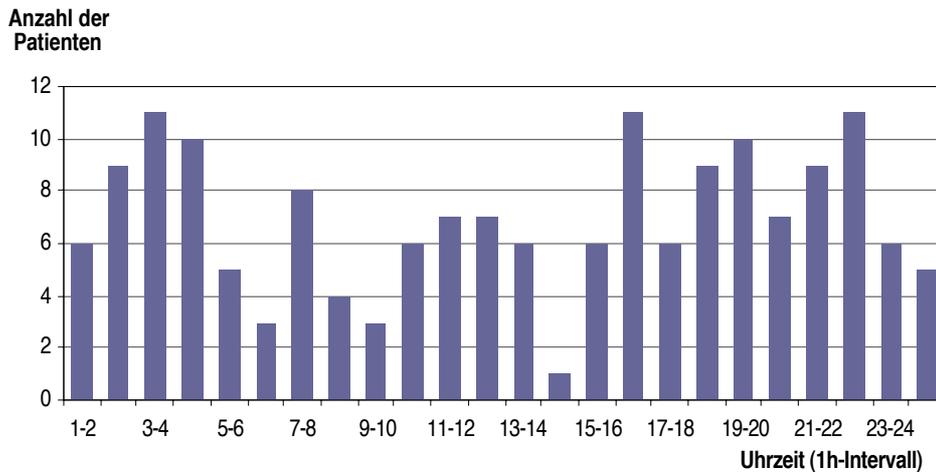


Die Grafik zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten ($n = 90$) hinsichtlich der Anzahl der Stunden, in denen gute Ablationsbedingungen (1 SVES min^{-1}) vorlagen.

3.1.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von den 90 Patienten mit fokalem Vorhofflimmern hatte die Mehrheit von 49 Patienten (54 %) eine geringe fokale Grundaktivität mit weniger als 200 SVES / 24 h. Eine mittlere Aktivität mit 200-700 SVES / 24 h zeigten 26 (29 %) Patienten und lediglich 15 (17 %) hatten eine hohe Aktivität mit > 700 SVES / 24 h (Abb. 6).

Abb. 8: Tagesverlauf der Anzahl der Patienten mit ≥ 60 SVES / h



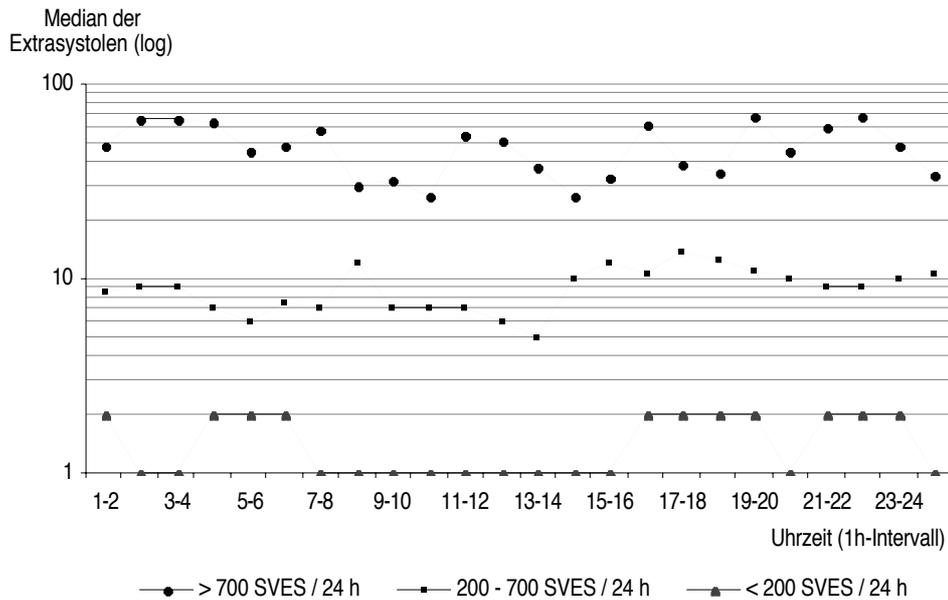
Dargestellt ist die Anzahl der Patienten aus dem Kollektiv ($n = 90$), welche in dem jeweiligen Stundenintervall ≥ 60 supraventrikuläre Extrasystolen und somit gute Ablationsbedingungen zu diesem Zeitpunkt aufwiesen.

3.1.1.2 Basisbedingungen

Die kritische Schwelle von 60 Extrasystolen pro Stunde wird nur von einer Minderheit der Patienten erreicht. Abb. 8 zeigt die Anzahl der Patienten im Tagesverlauf. Dieses Kollektiv wird dominiert von den 15 Patienten mit hoher Grundaktivität, aber auch Patienten mit mittlerer Gesamtaktivität zeigen Intervalle mit gehäuftem Auftreten von SVES, so daß die Darstellung modifiziert wird. Es zeigt sich eine Häufung der Patienten mit hoher fokaler Momentanaktivität nachts von zwei bis vier Uhr, dann wieder um die Mittagszeit und am Abend. Statistische Signifikanz wird aufgrund der geringen Patientenzahl nicht erreicht. Von den insgesamt 2124 Stunden der EKG-Aufzeichnung fand sich während 163 (7,67 %) Stunden eine Aktivität von mindestens 1 SVES min^{-1} . Die Aufteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Anzahl der Stunden im Holter-EKG mit mehr als 60 Extrasystolen pro Stunde brachte folgende Ergebnisse:

Von den 90 Studienpatienten hatten 57 (63 %) weniger als eine Stunde lang 1 SVES min^{-1} . 19 (21 %) Patienten hatten 1-4 Stunden, 5 (6 %) 5-8 und 9 (10 %) mehr als 8 Stunden gute Ablationsbedingungen (Abb. 7). Auch hier zeigt sich wieder, daß bei Basalbedingungen die deutliche Mehrheit keinen längeren Zeitraum gute Untersuchungsbedingungen bietet.

Abb. 9: Zirkadiane Variation der SVES



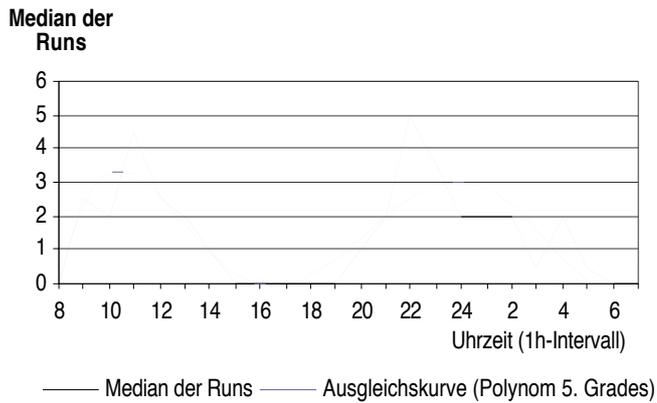
Der zirkadiane Verlauf der supraventrikulären Extrasystolen für die drei Gruppen von Patienten mit hoher, mittlerer und geringer fokaler Aktivität zeigt eine gleichmäßige Verteilung.

3.1.1.3 Zirkadiane Variation der atrialen Extrasystolen

Eine signifikante zirkadiane Variation der Extrasystolen konnte nicht gefunden werden. Im Gegenteil zeigen die Verläufe der Extrasystolen pro Stunde in den drei Patientengruppen mit viel, mittel und wenig Grundaktivität eine eher gleichmäßige Aufteilung über die Zeit.

Weiterhin zeigt sich, daß die Grenze von 60 Extrasystolen pro Stunde selbst in der Gruppe von Patienten mit hoher Grundaktivität nur früh morgens und am späten Nachmittag erreicht wird (Abb. 9). Unterschiede in den einzelnen Stundenintervallen erreichen nicht statistische Signifikanz.

Abb. 10: Verteilung der Runs bei Patienten mit $\geq 10 \text{ min}^{-1}$

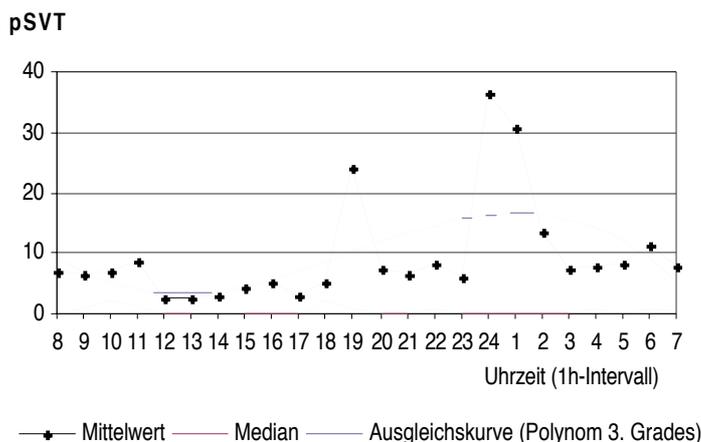


Die Verteilung Runs zeigt zwei Gipfel um 11:00-12:00 und 22:00-23:00 Uhr bei Patienten ($n = 10$) mit einer hohen Anzahl an Runs.

3.1.2 Fokale Aktivität als Runs und pSVTs

Neben den atrialen monomorphen Extrasystolen sind kurze Salven („Runs“) als Ausdruck ektooper Aktivität bei 41 (46 %) Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit (Range 1-466) zu finden. Das Auftreten von paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (pSVT) ist noch seltener. Dieses Phänomen trat nur bei 34 (38 %) Patienten mit großer Variation (Range 1-1180) auf.

Abb. 11: Verteilung der pSVTs bei Patienten mit $\geq 10 \text{ min}^{-1}$



Die Verteilung der pSVT bei den Patienten mit hoher Aktivität zeigt starke Schwankungen mit der Konzentration von Episoden auf kurze Zeiträume. Daher ist der Median im Gegensatz zum Mittelwert nicht wesentlich von Null verschieden.

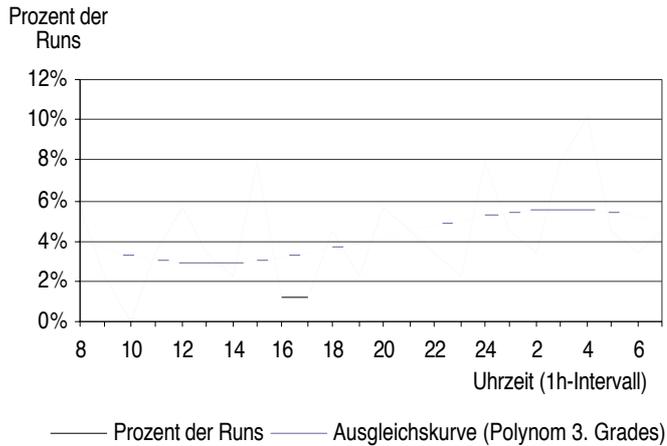
3.1.2.1 Verteilung der Runs und pSVTs bei hoher Aktivität

Die Gruppe der Patienten mit hoher Aktivität ist relativ klein. Nur 10 Patienten hatten eine hohe Aktivität an Runs mit insgesamt 1405 registrierten Episoden. Bei 11 Patienten konnten häufigere pSVTs, insgesamt 2494 Episoden, aufgezeichnet werden. Eine Abhängigkeit der beiden Phänomene ektopter Aktivität ist dabei nicht nachzuweisen. Lediglich drei Patienten waren in beiden Gruppen vertreten.

Die Verteilung der Runs zeigt eine doppelgipflige Linie mit Häufigkeitsmaxima zwischen 11:00 und 12:00 Uhr sowie zwischen 22:00 und 23:00 Uhr (Abb. 10). Die Ausgleichskurven dienen nur zur Verdeutlichung des Verlaufs und stellen keinen Anspruch auf einen durch eine vermutete polynomische Abhängigkeit begründeten Ansatz zur Regression dar.

Die Häufigkeit der pSVTs zeigt ebenfalls zwei Maxima, wobei das erste zwischen 19:00 und 20:00 Uhr aber deutlich zum frühen Abend hin verschoben ist. Ein weiteres Maximum findet sich wie bei den Runs in der Nacht, in diesem Fall zwischen 24:00 und 1:00 Uhr (Abb. 11).

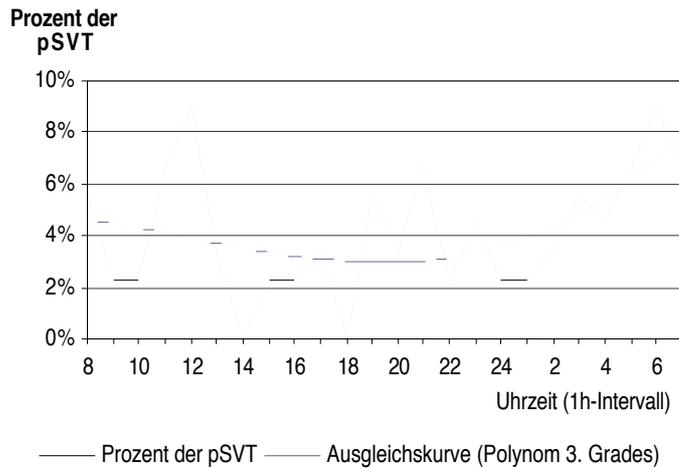
Abb. 12: Verteilung der Runs bei Patienten mit $< 10 \text{ min}^{-1}$



Die Verteilung der Runs bei Patienten ($n = 31$) mit geringer Aktivität ähnelt dem der SVES und deutet auf einen im wesentlichen stochastischen Prozeß hin.

Auffällig ist bei den Tachykardien eine starke Konzentration der Episoden auf kurze Zeiträume. Für die übrige Zeit geht die Aktivität gegen Null. Dies erklärt den deutlichen Unterschied zwischen dem Mittelwert und dem Median, welcher praktisch nie ansteigen kann, da sich die Mehrzahl der Patienten stets in der episodfreien Zeit befindet. Statistische Signifikanz wird schon aufgrund der kleinen Kollektive nicht erreicht.

Abb. 13: Verteilung der pSVTs bei Patienten mit $< 10 \text{ min}^{-1}$



Die Verteilung der pSVTs bei den Patienten ($n = 23$) mit geringer Aktivität ist wie bei den Runs im wesentlichen stochastisch mit einem leichten Anstieg in den Morgenstunden.

3.1.2.2 Verteilung der Runs und pSVTs bei geringer Aktivität

Die Mehrheit der Patienten zeigt eine geringe Aktivität mit nur wenigen Runs und pSVTs. Bei den 31 Patienten mit Nachweis von Runs fand sich eine Gesamtzahl von 89 in den Aufzeichnungen. Die Häufigkeit des Auftretens ist bei den Runs relativ homogen über den Tag verteilt mit einem leichten Anstieg in der Nacht (Abb. 12).

Die EKGs der 23 Patienten mit pSVTs wiesen insgesamt ebenfalls 89 Episoden auf. Für die Tachykardien zeigt sich im wesentlichen ein ähnlicher Verlauf wie bei den Runs. Der Anstieg ist hier allerdings etwas mehr in Richtung früher Morgen verschoben (Abb. 13). Eine statistische Signifikanz wird in beiden Fällen nicht erreicht.

Tab. 8: Vorhofflimmerepisoden nach autonomer Klassifikation

Patienten (n)	Episoden (n)	
	tagsüber	nachts
adrenerg (6)	4	2
vagal (4)	4	6
gemischt (11)	7	9

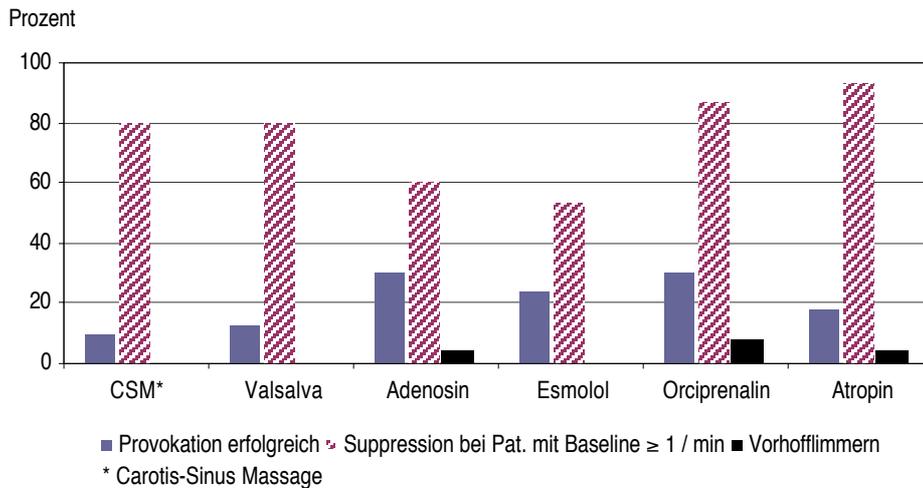
3.1.3 Spontane Phasen von Vorhofflimmern

Insgesamt konnten 32 Episoden von Vorhofflimmern bei 21 Patienten beobachtet werden. Alle Episoden terminierten spontan nach $1 \pm 0,7$ Stunden. Am Tage wurden 14, in der Nacht 18 Episoden registriert. Während der 60 Minuten die den Episoden vorausgingen fand sich eine hohe fokale Aktivität von größer 1 SVES min^{-1} bei 12 der 32 Aufzeichnungen. Die Herzfrequenz änderte sich in diesem Zeitraum nicht signifikant vor dem Einsetzen des Vorhofflimmern.

Sechs zuvor anamnestisch als adrenerg-vermittelt klassifizierte Patienten zeigten vier Episoden während des Tages, und zwei in der Nacht. Bei vier Patienten, die als vagal-vermittelt eingestuft wurden, konnten vier Episoden am Tage und sechs während der Nacht registriert werden. Die restlichen 11 Patienten vom gemischten Typ hatten sieben Episoden am Tag und neun in der Nacht (Tab. 8).

Von den 21 Patienten mit registrierter Vorhofflimmerepisode wurden in der derselben Aufzeichnung bei 8 (38 %) Patienten eine geringe ($< 200 \text{ SVES}$), bei 9 (43 %) Patienten eine mittlere ($200\text{-}700 \text{ SVES}$) und lediglich bei 4 (19 %) Patienten eine hohe fokale Aktivität ($> 700 \text{ SVES}$) nachgewiesen.

Abb. 14: Ergebnis der Provokationsreihe



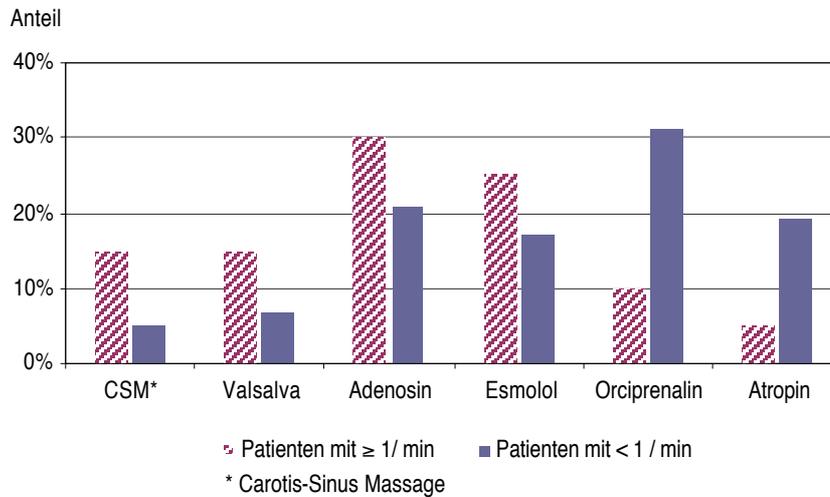
Das Diagramm zeigt die Häufigkeit einer erfolgreichen Provokation (grau) bei allen Patienten (n = 50). Für das Kollektiv von Patienten (n = 15) mit bereits zu Beginn hoher Aktivität ist zusätzlich die Häufigkeit der Suppression (rot) aufgetragen. Als drittes findet sich die beobachtete Häufigkeit der Induktion von VHF durch das Manöver (blau).

3.2 Provokation

Von den 50 Patienten zur Provokationstestung hatten 15 (30 %) bereits vor der Durchführung eine hohe fokale Aktivität von $> 1 \text{ SVES min}^{-1}$. Bei den restlichen 35 (70 %) fand sich dagegen eine geringe Grundaktivität.

Alle Manöver konnten bei jedem Patienten durchgeführt werden. Eine Rückkehr zur Grundaktivität wurde nach 7 ± 6 Minuten nach Beendigung des Manövers beobachtet und lag innerhalb der 20 Minuten Beobachtungszeit mit EKG-Dokumentation. Ein 10-minütiges EKG mit Grundaktivität konnte jedes mal im Anschluß geschrieben werden. Ein Zusammenhang zwischen den Holter-EKG-Ergebnissen und dem Erfolg eines Provokationsmanövers war nicht zu sehen.

Abb. 15: Verteilung der Manöver bei erfolgreichen Provokationen (100%)



Das Diagramm zeigt die Verteilung der erfolgreichen Provokationsmanöver (n) für die Patientenkollektive mit hoher (n = 9 bei 15 Pat.) und niedriger (n = 19 bei 35 Pat.) Grundaktivität.

3.2.1 Provokationsreihe

Die Durchführung des Provokationsprotokolls brachte folgende Ergebnisse (Abb. 14): Die Karotissinus-Massage war bei 5 (10 %) Patienten erfolgreich, der Valsalva-Test bei 6 (12 %), Adenosin bei 15 (30 %), Esmolol bei 12 (24 %), Orciprenalin bei 15 (30 %) und die Verabreichung von Atropin bei 9 (18 %) Patienten.

Bei den 15 Patienten mit bereits vorbestehender Grundaktivität von > 1 SVES min^{-1} kam es bei jedem Patienten unter mindestens einem Manöver zu einer Suppression der fokalen Aktivität. Dies resultierte bei der Karotissinus-Massage und dem Valsalva-Test bei je 12 (80 %), durch Adenosin bei 9 (60 %), durch Esmolol bei 8 (53 %), durch Orciprenalin bei 13 (87 %) und durch Atropin bei 14 (93 %) der Patienten.

Vorhofflimmern, ausgelöst durch die Provokationsmanöver, trat bei 8 (16 %) Patienten auf. Diese verteilen sich auf je 2 (4 %) nach Adenosin- und Atropin- sowie 4 (8 %) nach Orciprenalingabe. Bei 7 (14 %) Patienten war eine elektrische Kardioversion notwendig.

Tab. 9: Verteilung der Provokationen nach autonomer Klassifikation

PM*	Vagales VHF [†]	Adrenerges VHF	Gemischte Form
	18 (36 %)	15 (30 %)	17 (34 %)
Erfolgreich			
Vagale [‡] PM	3 (17 %)	4 (27 %)	4 (24 %)
Sympathikotone [§] PM	1 (5 %)	2 (13 %)	4 (24 %)
Beides	3 (17 %)	4 (27 %)	3 (18 %)
Nicht erfolgreich	11 (61 %)	5 (33 %)	6 (35 %)

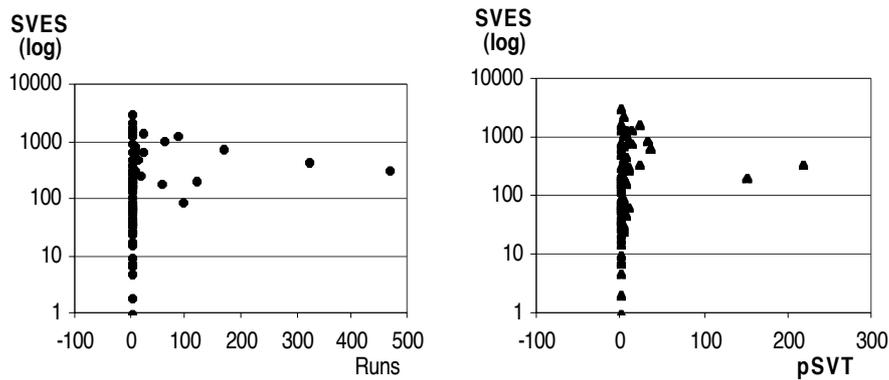
* Provokationsmanöver; [†] Vorhofflimmern; [‡] Carotissinus-Massage, Valsava-Test, Adenosin, Esmolol; [§] Orciprenalin, Atropin

3.2.2 Verteilung erfolgreicher Manöver

Mindestens ein Provokationsmanöver führte bei 29 (58 %) Patienten zum Erfolg. Bei den erfolgreichen Manövern zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten mit geringer und hoher fokaler Grundaktivität (Abb. 15). Sind bei den Patienten mit hoher Aktivität Adenosin und Esmolol mit 30 % bzw. 25 % führend, so sticht bei niedriger Grundaktivität Orciprenalin mit 31 % heraus, gefolgt von Adenosin mit 21 %. Bei den Patienten mit ≥ 1 SVES min^{-1} folgen die Karotissinusmassage und der Valsalva-Test mit je 15 % sowie Orciprenalin mit 10 % und Atropin mit 5 %. In dem Kollektiv mit niedriger Aktivität erreichen Atropin 19 %, Esmolol 17 %, der Valsalva-Test 7 % und die Karotissinusmassage 5 %.

Die Untersuchung der Verteilung der erfolgreichen Manöver auf einen Zusammenhang mit der Einteilung der Patienten zu den verschiedenen autonomen Formen des Vorhofflimmerns brachte kein signifikantes Ergebnis (Tab. 9). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den erfolgreichen Manövern und der fokalen Aktivität im Holter-EKG gefunden werden.

Abb. 16: Abhängigkeit der SVES von Runs und pSVTs



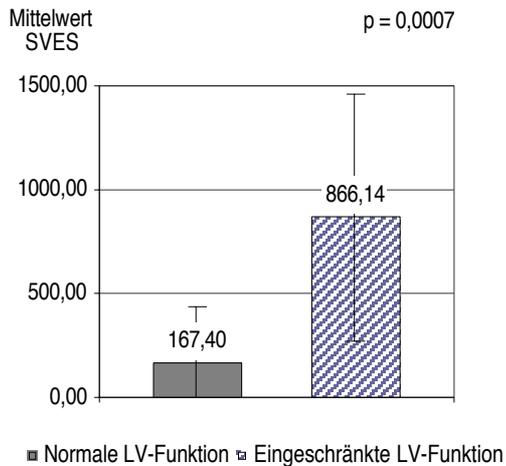
Die beiden Streudiagramme zeigen für das gesamte Patientenkollektiv die Parameter SVES und Runs bzw. pSVT. Eine lineare Abhängigkeit zeigt sich nicht. Dennoch finden sich häufigere Runs und pSVTs nur bei Patienten mit mittlerer und hoher fokaler Aktivität.

3.3 Statistische Vergleiche und Korrelationen

3.3.1 SVES vs. Runs und pSVTs

Die Häufigkeit von Runs und pSVTs korrelierte nicht mit der fokalen Aktivität in Form singulärer Extrasystolen. Auffällig ist die weit gestreute Häufigkeitsverteilung mit der SVES vorkommen im Vergleich zu der Seltenheit von Runs und pSVTs (Abb. 16). Es ist lediglich die Aussage zu treffen, daß eine größere Anzahl von Runs und pSVTs nur bei Patienten mit zumindest mittlerer fokaler Gesamtaktivität vorkommt.

Abb. 17: Vergleich der SVES bei normaler und eingeschränkter LV-Funktion



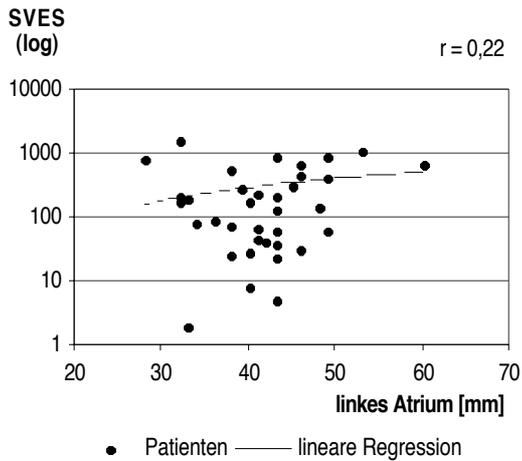
Der statistische Vergleich der Anzahl der SVES für Patienten mit (n = 14) und ohne (n = 40) eingeschränkter LV-Funktion zeigt eine signifikant höhere fokale Aktivität in der ersten Gruppe.

3.3.2 SVES vs. LV-Funktion

Die Analyse der Abhängigkeit der SVES von dem hämodynamischen Parameter der LV-Funktion ergab mit $p = 0,0007$ einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit normaler und eingeschränkter (9x leicht, 4x mittel, 1x hochgradig) LV-Funktion. So zeigt das Kollektiv mit normaler LV-Funktion im Mittel 167 SVES im Gegensatz zu den Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion, welche, mit im Mittel 866 SVES, eine deutlich höhere fokale Aktivität aufwiesen (Abb. 17).

Für eine aussagekräftige Analyse der Abhängigkeit der Extrasystolen von der Schwere der LV-Funktionseinschränkung ist die Fallzahl zu klein. Dennoch deuten die Mittelwerte eine Abhängigkeit an: So zeigen die Patienten mit leichter Einschränkung im Mittel 777, die mit mittlerer 1011 und der Patient mit hochgradiger Einschränkung 1082 SVES in der EKG-Aufzeichnung.

Abb. 18: Fokale Aktivität und linksatrialer Diameter

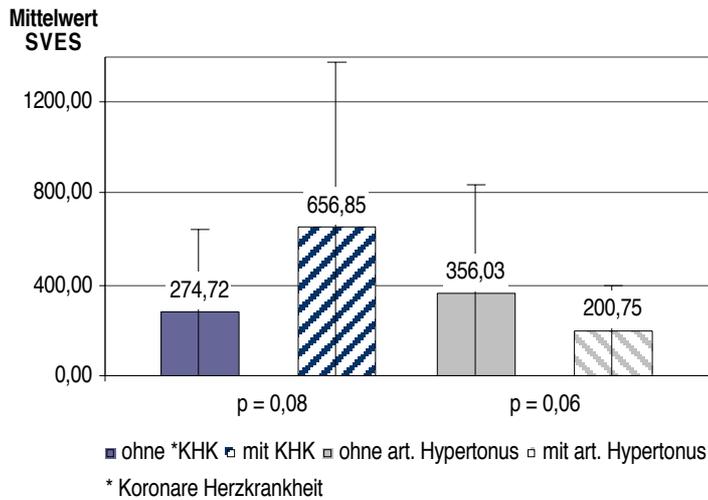


Der linksatriale longitudinale (anterior-posterior) Diameter zeigt nur eine schwache lineare Korrelation mit der Anzahl der SVES. Die Verteilung ist dennoch deutlich zu pathologisch hohen Werten hin verschoben.

3.3.3 SVES vs. LA-Diameter

Die fokale Aktivität korrelierte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,22$ nur sehr schwach linear mit dem Durchmesser des linken Vorhofes (Abb. 18). Der Referenzbereich von 20-40 mm für den LA-Diameter wurde allerdings von den meisten Patienten überschritten, so daß die Mehrheit keinen physiologischen Durchmesser hatte. Es lag im Gegensatz zu den SVES eine homogene Verteilung des LA-Durchmessers vor: mit einem Mittelwert von 41,9 mm, einem Median von 42,5 mm sowie einer Range von 28-60 mm.

Abb. 19: Unterschiede der fokalen Aktivität bei arteriellem Hypertonus und KHK



Die fokale Aktivität ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit höher als im Vergleichskollektiv. Bei Patienten mit arteriellem Hypertonus ist die Anzahl der SVES dagegen geringer. Statistische Signifikanz wird knapp verfehlt.

3.3.4 SVES vs. arterieller Hypertonus und koronare Herzkrankheit

Die in der westlichen Bevölkerung häufigen Krankheiten arterieller Hypertonus und koronare Herzkrankheit (KHK) sind beide mit dem Vorhofflimmern assoziiert worden. Die Untersuchung auf Unterschiede der Aktivität bei Patienten mit und ohne Prävalenz dieser Krankheiten zeigte für die 13 Patienten mit bekannter KHK mit 657 im Mittel wesentlich mehr SVES als koronar unauffällige Patienten, welche nur 275 SVES im Holter-EKG aufwiesen. Die 12 Patienten mit isoliertem arteriellen Hypertonus wiesen mit 201 SVES eine geringere fokale Aktivität als die gesunden Patienten (356 SVES) auf.

Tab. 10: Anzahl der isolierten Pulmonalvenen

Isolierte PV*	Pro Prozedur (Mittel \pm SA [‡])	Gesamt (n)	LOPV [†] (n)	LUPV [†] (n)	ROPV [†] (n)	RUPV [†] (n)
Ablation						
Gesamt	2,28 \pm 0,75	189	75	54	58	2
Erste Isolation	2,27 \pm 0,77	142	58	41	42	1
Re-Isolation(en)	2,32 \pm 0,67	47	17	13	16	1
Fokus-Nachweis	1,68 \pm 0,67	47	22	13	12	0

* Pulmonalvene; † LOPV: linke obere, LUPV linke untere, ROPV rechte obere, RUPV rechte untere Pulmonalvene; ‡ Standardabweichung

3.4 Pulmonalvenenisolation

Insgesamt wurde 85 Prozeduren zur elektrophysiologischen Untersuchung mit Isolation von insgesamt 185 Pulmonalvenen durchgeführt. Davon waren 62 Isolationen erstmalige, 19 Re- und 4 Re-Reablationen (siehe Tab. 7, S. 29).

In zwei Prozeduren bei einem Patienten konnte die Vena cava superior als Ort des arrhythmogenen Fokus bestimmt und elektrisch vom Vorhof isoliert werden. Im Mittel wurden $2,28 \pm 0,75$ Venen isoliert. Diese verteilen sich auf 73 linke obere, 54 linke untere, 57 rechte obere und 1 rechte untere Pulmonalvene (Tab. 10). Bei Prozeduren in denen durch Spontan- oder provozierte Aktivität ein Fokus identifiziert werden konnte, wurden mit $1,64 \pm 0,7$ signifikant weniger ($p = 3 \cdot 10^{-8}$) Venen isoliert als unter dem empirischen Ansatz ($2,62 \pm 0,5$).

Als Mappingsysteme kamen dabei 47 mal der LASSO™-Katheter sowie 23 mal das dreidimensionale Kontaktmappingsystem CARTO™ in Verbindung mit Standardablationskathetern zum Einsatz. Bei 23 Prozeduren wurden Läsionen ausschließlich mittels eines gekühlten Hochfrequenzstromkatheters appliziert. Endpunkt war bei allen Verfahren die elektrische Isolierung nachgewiesen durch einen bidirektionalen Block.

Tab. 11: Hochfrequenzstromabgaben zur Pulmonalvenenisolation

HF*-Stromabgaben	LOPV [†]	LUPV [†]	ROPV [†]	RUPV ^{†,§}
Insgesamt (Mittel ± ‡SA)	11,0 ± 7,8	11,0 ± 9,4	9,9 ± 7,5	6 ± 0
1. Isolation (Mittel ± SA)	10,8 ± 6,6	10,0 ± 8,7	9,4 ± 7,4	6
Re-Isolation (Mittel ± SA)	11,7 ± 11,4	14,2 ± 11,1	11,3 ± 7,9	6
p (1. vs. Re-Isolation)	0,68	0,17	0,42	-

* Hochfrequenz; † LOPV: linke obere, LUPV linke untere, ROPV rechte obere, RUPV rechte untere Pulmonalvene; ‡ Standardabweichung; § Nur zwei Venen isoliert

3.4.1 Elektrophysiologische Daten

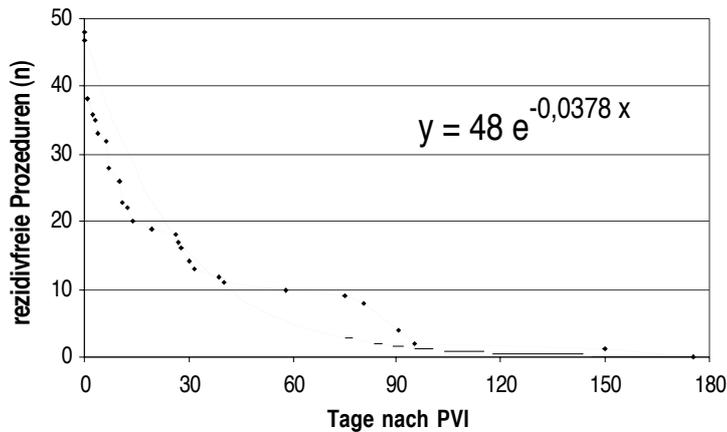
Die Stromabgaben, welche zur Isolation der Pulmonalvenen primär oder bei Erholung des Venenpotentials benötigt wurden, differierten weder innerhalb der einzelnen Venen noch zwischen erster und folgenden Reablationen (Tab. 10). Auch im Prozedurablauf entsprachen die Reablationen im wesentlichen dem primären Eingriff. Die insgesamt applizierte Energie betrug für alle Prozeduren 8100 ± 5448 Ws, bei erster Ablation 8079 ± 5248 Ws und für die Reablationen 8742 ± 6119 Ws.

3.4.1.1 Komplikationen

Aufgrund des Kathetereinsatzes, die transseptale Punktion sowie die Ablation durch Hochfrequenzstromabgaben traten in Einzelfällen folgende Komplikationen auf:

Durch die Punktion nach Seldinger-Technik kam es in je einem Fall zu einem Hämatom in der Leiste mit signifikantem Hämoglobinabfall, zu einem Aneurysma spurium, welches operativ revidiert werden mußte, sowie zu einem Pleuraerguß nach Punktion der V. subclavia. Die transseptale Punktion wurde in vier Fällen mit passageren ST-Senkungen über der Hinterwand sowie einmal durch eine perikardiale Fehlpunktion kompliziert. Der Ablationsvorgang führte in je einem Fall zu einer 30 % Stenose der LOPV, einem Perikarderguß sowie einem Apoplex mit persistierendem neurologischen Defizit.

Abb. 20: Temporale Verteilung der VHF-Erstmanifestationen nach PVI



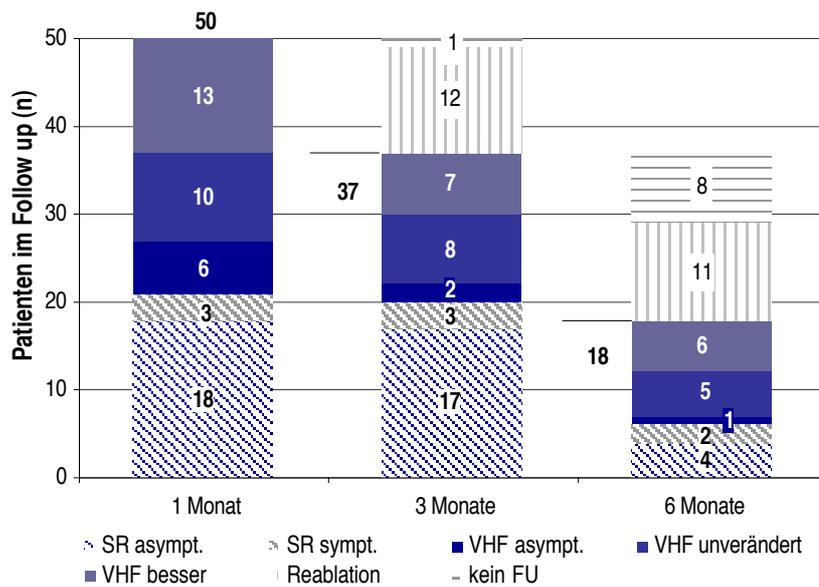
Nach 48 PVI-Prozeduren kam es zu einem oder mehreren Rezidiven von Vorhofflimmern. Aufgetragen ist die Anzahl der Prozeduren ohne stattgehabte Erstmanifestation von VHF zum Zeitpunkt $t = x$ Tage nach PVI. Der genaue Zeitpunkt des Rezidivs mußte bei wenig oder asymptomatischen Patienten abgeschätzt werden. Die Kurve kann durch eine Exponentialfunktion mit einer Halbwertszeit von ca. 26,5 Tagen angenähert werden.

3.4.2 Temporale Verteilung der Erstmanifestation von VHF nach PVI

Die zeitliche Einordnung der Vorhofflimmerrezidive erfolgte nach Abschätzung aufgrund der Symptomatik und Vorgeschichte des Patienten sowie anhand der vorliegenden EKG-Dokumentationen. Es zeigt sich ein rascher Abfall der Rezidivinzidenzen nach PVI-Prozedur über die Zeit (Abb. 20), welcher gut durch eine Exponentialfunktion nach der Methode der kleinsten Quadrate angenähert werden kann. Die Halbwertszeit der Funktion beträgt $t_{\text{hwz}} = 26,5$ d. Das Kollektiv der Prozeduren mit Rezidiv wurde nach diesem Ergebnis stratifiziert in Prozeduren mit nachfolgenden Frührezidiven, welche sich innerhalb von zwei Halbwertszeiten ereigneten sowie mit Spätrezidiven nach $2 \cdot t_{\text{hwz}} = 53$ d.

Von den 38 Patienten mit Frührezidiv war im Verlauf bei 9 (24 %) Patienten kein Vorhofflimmern mehr nachweisbar.

Abb. 21: Symptomatik und Rhythmus bei den Nachuntersuchungen



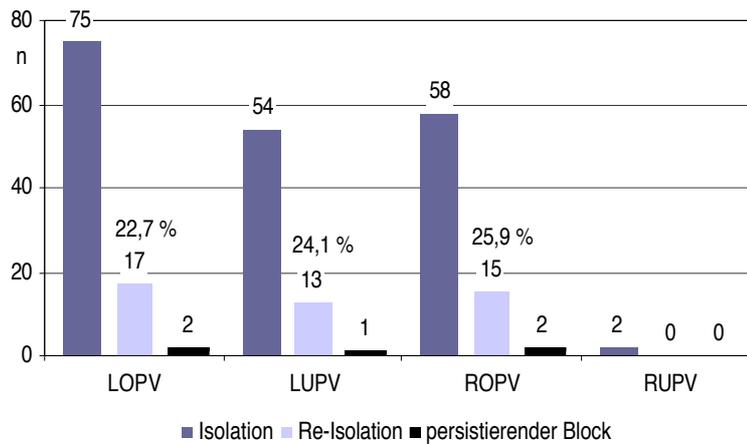
Gezeigt sind die bei den Nachuntersuchungen angegebene Symptomatik sowie der zugrunde liegende Rhythmus (stabiler Sinusrhythmus oder intermittierendes Vorhofflimmern)

3.4.3 Verlauf der Symptomatik

Die Symptomatik der Vorhofflimmerpatienten ist wie in der Einleitung dargestellt in der Regel vielfältig und nicht immer zuverlässig für die Diagnose von Vorhofflimmer-episoden oder Sinusrhythmus. In Abb. 21 sind die Patienten innerhalb der Gruppen mit bereits stattgehabtem (VHF) und ohne Rezidiv (SR) sowie dem Vorhandensein von Symptomatik dargestellt. Es sind die Absolutzahlen aufgetragen, da die Anzahl der Patienten im Follow-up im wesentlichen durch Reablationen bei Rezidiv abnimmt.

Auffällig ist nach Pulmonalvenenisolation bei vielen Patienten mit Rezidiv neben einer geringeren Episodenhäufigkeit und Dauer insbesondere eine als subjektiv anders empfundene Qualität der Rhythmusstörungen. Diese werden in der Regel besser toleriert, so daß trotz erneuten Episoden von vielen Patienten die Ablation dennoch als erfolgreich gewertet wird.

Abb. 22: Nachweis von Venenpotentialen durch Leitungserholung



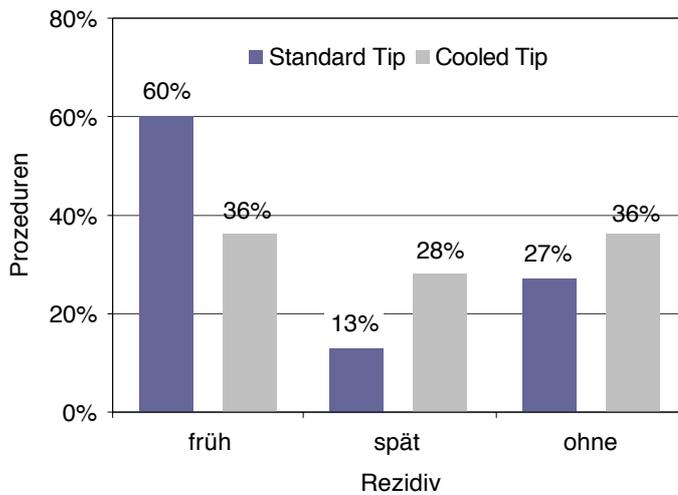
Aufgetragen sind die Pulmonalvenenvenen bei denen im Rahmen einer Re-Isolation bei Rezidiv eine Leitungserholung nachgewiesen und erneut isoliert wurde, im Vergleich zu der Gesamtzahl der ablatierten Venen. Venen ohne gesicherte Nachuntersuchung wurden nicht berücksichtigt.

LOPV, LUPV, ROPV, RUPV: Linke obere, linke untere, rechte obere, rechte untere Pulmonalvene.

3.4.4 Wiederauftreten von PV-Leitung nach Isolation

Aufgrund des fokalen Mechanismus der Auslösung von Vorhofflimmerepisoden ist eine wesentliche Hypothese für das Entstehen der Rezidive die Erholung von vormals ablatierten Leitungsbahnen in die Pulmonalvenen und somit das Wiederauftreten von Venenpotentialen. Die Daten aus Abb. 22 zeigen die bei Reablation nachgewiesenen Potentiale absolut sowie als Anteil von den insgesamt isolierten Venen mit gesicherten Nachuntersuchungen. Besteht anamnestisch bei sonst symptomatischen Patienten sowie in LZ-EKG-Aufzeichnungen Rezidivfreiheit, wird von einem weiterhin bestehenden Leitungsblock ausgegangen. Es stellte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Venen bezüglich der Leitungserholung dar. Lediglich als Trend ist mit 25,9 % die ROPV vor LUPV und LOPV mit jeweils 24,1 % und 22,7 % häufiger betroffen. Persistierende Leitungsblöcke sind bei den Patienten mit Rezidiv lediglich Einzelfälle.

Abb. 23: Rezidive bei Verwendung von Standard- und Cooled-Tip-Kathetern



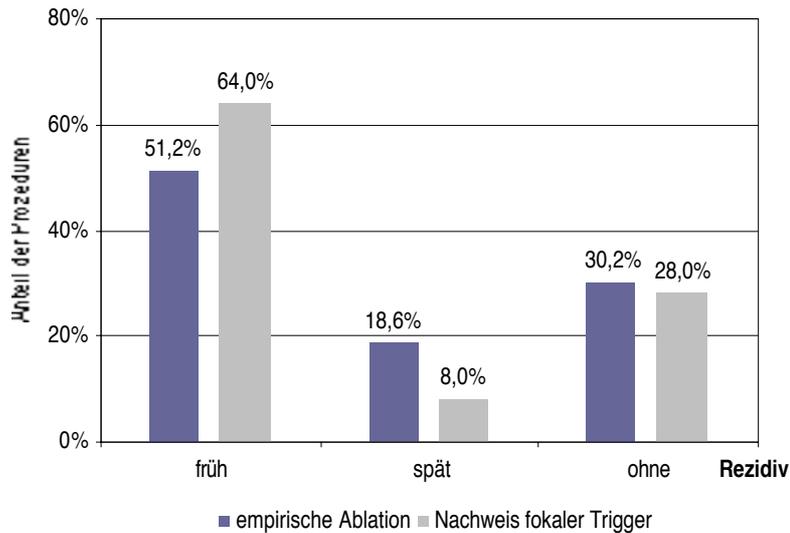
Dargestellt ist der Anteil von Patienten innerhalb der Kollektive mit frühem, spätem und ohne Rezidiv von Vorhofflimmern, bei denen Standard- und Cooled-Tip-Ablationskatheter zur Isolation der Pulmonalvenen verwendet wurden.

3.4.5 Einfluß von Cooled-Tip Ablationskathetern

Die Anwendung von Cooled-Tip Ablationskathetern in Verbindung mit dem LASSO™ - System gegenüber ungekühlter HF-Stromapplikation brachte folgende Ergebnisse:

Von den 55 Patienten mit Standard-Tip zeigten 60 % ein Früh- 13 % ein Spät- und 27 % kein Rezidiv. In der Gruppe die mit dem gekühlten Katheter ablatiert wurden, 15 Patienten, findet sich eine gleichmäßige Verteilung von jeweils ca. ein Drittel in den drei Kategorien (Abb. 23). Somit zeigt sich trotz der geringen Kollektivgröße ein deutlicher Vorteil durch die Verwendung von Cooled-Tip-Kathetern.

Abb. 24: Rezidivhäufigkeit nach empirischer vs. gezielter Ablation

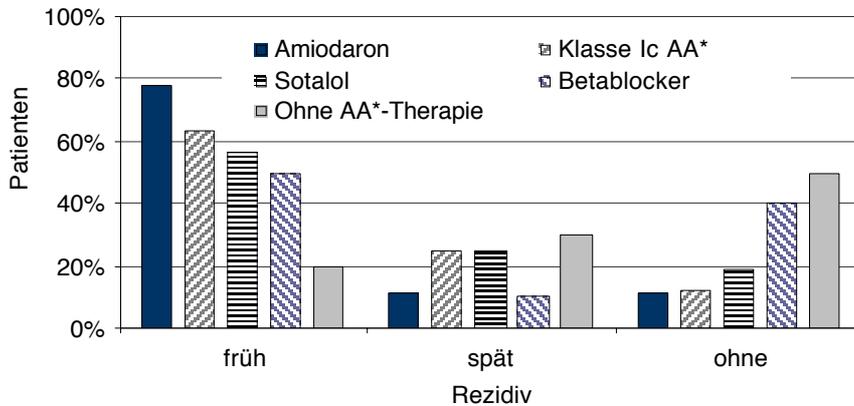


Dargestellt sind die Häufigkeiten von Früh- und Spätrezidiven sowie Rezidivfreiheit nach empirischer Pulmonalvenenablation und Prozeduren bei denen ein Fokus durch Spontanaktivität oder Provokation nachgewiesen und gezielt isoliert werden konnte.

3.4.6 Rezidive nach PVI mit und ohne Nachweis eines Fokus

Die Prozeduren bei denen durch spontane Aktivität oder Provokation ein Fokus innerhalb einer Pulmonalvene gesichert und ablatiert werden konnte, unterscheiden sich in der Rezidivhäufigkeit von den PVI mit empirischer Isolierung aller technisch angehabener Pulmonalvenen. So ist der Anteil der Frührezidive mit 64 % verglichen mit 51,2 % in der empirisch ablatierten Gruppe deutlich höher. Dagegen zeigen sich weniger Spätrezidive. Der Anteil Rezidivfreier Patienten ist mit 28,0 % vs. 30,2 % annähernd gleich.

Abb. 25: Antiarrhythmische Therapie in den Kollektiven mit und ohne Rezidiv



Die Abbildung zeigt den Anteil von verschiedenen Antiarrhythmika in der Therapie nach Pulmonalvenenisolation innerhalb der Patientenkollektive mit frühem, spätem und ohne Rezidiv.

* AA Antiarrhythmika

3.4.7 Antiarrhythmische Therapie nach Pulmonalvenenisolation

Die antiarrhythmische Therapie variierte stark innerhalb der Gruppen mit und ohne Rezidiv (Abb. 25). Im Gegensatz zu den bisherigen Vermutungen ist ein prognostisch günstiger Trend auf Frührezidive bei weitergeführter Therapie insbesondere mit Amiodaron (Frührezidiv: 78 %, Spätrezidiv: 11 %, ohne Rezidiv: 11 %) und Klasse Ic Antiarrhythmika (Flecainid / Propafenon; früh: 63 %, spät: 25 %, ohne: 12 %) nicht zu erkennen. Da in den meisten Fällen die zuletzt vor Pulmonalvenenisolation als Prophylaxe eingenommene Medikation weitergeführt wurde, bleibt die konservative Therapie auch nach Ablation zunächst weiterhin insuffizient.

Der hohe Anteil an Betablockern (Metoprolol / Bisoprolol; früh: 50 %, spät: 10 %, ohne: 40,0 %) spricht im wesentlichen für deren häufigen Einsatz bei der Therapie des arteriellen Hypertonus, kann aber auch als prognostisch günstig für die prophylaktische Therapie gewertet werden. Ebenfalls nicht besser ist der Einsatz des kombinierten Klasse II und III Antiarrhythmikums Sotalol (früh: 56 %, spät: 25 %, ohne: 19 %), insbesondere auch nicht im Vergleich mit dem völligen Verzicht auf eine weitere medikamentöse Therapie (früh: 20 % spät: 30 %, ohne: 50 %).

4 Diskussion

Die durch bahnbrechende Studien von Haissaguerre et al. [34] initiierte elektrophysiologische Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns mittels kurativer Hochfrequenzablation hat zu großem Interesse an der ektopen Aktivität, überwiegend aus den Pulmonalvenen, geführt. Dennoch gibt es bisher wenig Information über Auftreten und Häufigkeit spontaner Aktivität bei Patienten mit fokalem Vorhofflimmern und die Vorteile eines Fokusnachweis mit gezielter Isolation arrhythmogener Pulmonalvenen. Detaillierte Untersuchungen über die Möglichkeit der Provokation sind ebenfalls nicht publiziert worden.

Ebenfalls unklar ist der Langzeitverlauf nach Katheterintervention und die Frage nach einer geeigneten antiarrhythmische Therapie im Follow-Up.

4.1 Spontane Aktivität bei fokalem Vorhofflimmern

Die fokale Aktivität, welche in dieser Studie durch das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen (SVES) in der Holter-EKG-Aufzeichnung registriert wurde, ist bei der Mehrzahl der Patienten nur gering ausgeprägt. So hatten 54 % der Patienten weniger als 200 Extrasystolen in 24 h. Aufgrund der begrenzten Zahl der Ableitungen im Langzeit-EKG konnte keine Analyse der P-Welle durchgeführt werden, welche einen möglichen Hinweis auf den Ursprung der ektopen Aktivität geben kann [114]. Somit ist der pulmonalvenöse Ursprung letztlich nicht bewiesen und die Signifikanz der Extrasystolen für die Pathogenese in dem Patientenkollektiv wird aus dem klinischen Nachweis des dokumentierten, fokal getriggerten Vorhofflimmern geschlossen. Angesichts des physiologischen Vorkommen von einigen Extraschlägen bei allgemein gesteigerter Automatie erscheint die pathogenetische Bedeutung bei Patienten mit wenigen SVES, insbesondere hinsichtlich der Induktionswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmerepisoden, prima vista erst einmal fraglich.

Abb. 26: Fokale Aktivität ohne Kammeraktivierung



Die fokale Aktivität ist nach dem fünften QRS-Komplex als P-Wellen ohne Überleitung auf die Ventrikel zu sehen. Die erste nicht übergeleitete P-Welle überlagert den aufsteigenden Ast der T-Welle („P-auf-T“-Phänomen).

Weiterhin sind neben den Pulmonalvenen auch andere Orte wie die Vena cava superior [109], Koronarvenensinus und das Ligament von Marshall beschrieben worden [49, 94]. Es stellt sich die Frage, welche Charakteristika die ektopen Zentren mit der Fähigkeit zur Induktion von Vorhofflimmern gegenüber anderen auszeichnet.

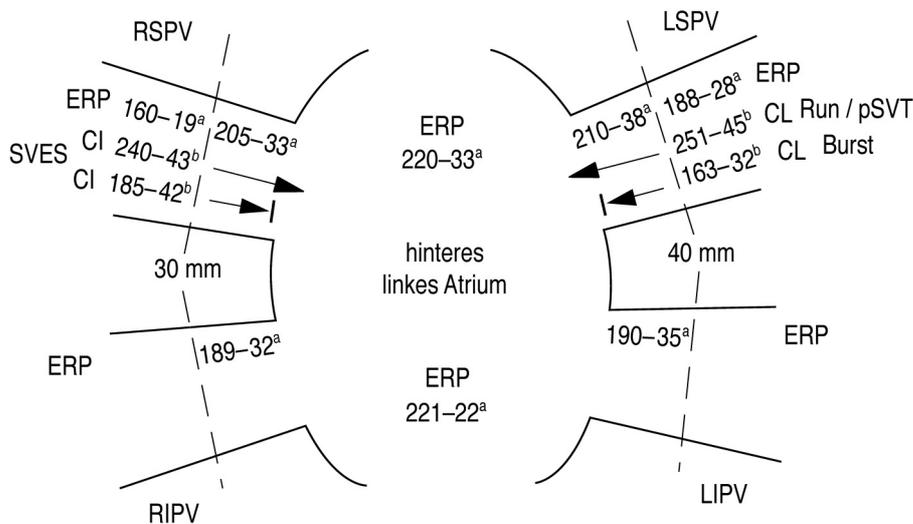
4.1.1 Bedeutung des Exit-Blocks aus den Pulmonalvenen

Schon die ersten intrakardialen Studien [9, 34, 41, 103] über die elektrische Aktivität der Pulmonalvenen zeigten für bis zu 50 % der Entladungen eine Blockierung der Leitung meist noch innerhalb der Pulmonalvenen.

4.1.1.1 Theoretische Überlegungen

Als Zeichen der ektopen Aktivität können in der Holter-EKG-Auswertung nur jene Extraschläge berücksichtigt werden, welche in einem QRS-Komplex resultieren. Grundsätzlich sind aber Blockierungen in jedem Abschnitt der Reizleitung, von dem Fokus bis zur Kammererregung, denkbar (Abb. 26). Eine wesentliche Filterfunktion scheint dem Exit-Block aus den Pulmonalvenen zuzukommen, welche eine hochfrequente Erregung des linken Vorhofes, insbesondere bei Burst-Entladungen, in vielen Fällen verhindert [34, 41, 103].

Abb. 27: Refraktärzeiten und Kopplungsintervalle im linken Atrium und den PV



Effektive Refraktärzeiten (ERP) in den proximalen und distalen Abschnitten der Pulmonalvenen (PV) sowie im oberen und unteren posterioren linken Atrium. Zur Erläuterung des Exit-Block sind die Kopplungsintervalle (CI) und Zykluslängen (CL) für die verschiedenen Manifestationsformen fokaler Aktivität angegeben.

alle Zeiten in ms; L S/I PV: left superior / inferior PV; pSVT: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie; R S/I PV: right superior / inferior PV; SVES: supraventrikuläre Extrasystole

^a Chen et al. [9] bei 300 ms Zykluslänge

^b Tse et al. [103] gemittelt aus n Foci (SVES, Run/pSVT) der RSPV (12, 10), LSPV (14, 6) LIPV (2, 1)

Detaillierte Untersuchungen der effektiven Refraktärzeit (effective refractory period, ERP) von Chen et al. [9] in den Vorhöfen und Pulmonalvenen zeigten bei einer stimulierten Zykluslänge von 300 ms eine von distal nach proximal ansteigende ERP von ca. 160-220 ms sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe (Abb. 27). Die ERP liegt somit genau in dem Spektrum der Kopplungsintervalle, mit denen die Pulmonalvenenfoci an den vorherigen Sinusschlag oder bei Tachykardien an die vorherige ektope Erregung ankoppeln. Hieraus lässt sich, unabhängig von anatomischen Faktoren wie dem Arrangement der Myokardausläufer und anisotropen Leitungseigenschaften, schon aufgrund der Refraktärzeiten ein Exit-Block erklären.

Haissaguerre et al. [34] fanden ähnlich Kopplungsintervalle. Die neben singulären Entladungen vorkommenden Salven haben ein CI von ca. 210 ms zum vorherigen Sinusschlag und eine mittlere Zykluslänge (cycle length, CL) von 175 ms (110-270 ms). So-

mit zeigen sich kurze Burst-Entladungen im Standard-EKG ebenfalls als isolierte Extrasystolen. Die im Holter-EKG gezeigten Runs entsprechen einer Bandbreite von länger andauernden Tachykardien aus den Pulmonalvenen (fokal driver, mittlere CL 163 ms vs. 251 ms) bis hin zu kurzen Episoden von induziertem Reentrytachykardien und Vorhofflimmern, welche durch AV-Blockierung mit niedrigerer Kammerfrequenz imponieren. Atrium übergeleitet werden können [103]. Bei nicht wesentlich aufgrund von Remodellingvorgängen verändertem Vorhofmyokard terminieren diese nach wenigen Schlägen. Eine Differenzierung der verschiedenen Formen ist im Holter-EKG nicht möglich.

4.1.1.2 Interpretation der Ergebnisse

Vergleichbare Studien mit quantitativer Auswertung der Häufigkeit von SVES, Runs und pSVTs liegen nicht vor. Die ersten Studien zur Elektrophysiologie und Therapie des fokal getriggerten VHF konzentrierten sich auf Patienten mit einer hohen Anzahl an SVES, in der Regel mehr als 700 in 24 h [93]. Solche Kollektive sind, wie diese Studie zeigt, nicht repräsentativ für die Mehrzahl der Patienten, sondern unterliegen Selektionskriterien im Hinblick auf die geplante interventionelle Therapie.

Nach den obigen Überlegungen zum Exit-Block läßt sich eine strikte Trennung zwischen Runs und pSVTs nicht aufrecht erhalten. Es handelt sich in beiden Fällen um längere Tachykardien der Foci. Hieraus erklärt sich das ähnliche Auftreten von Runs und pSVTs mit insgesamt geringer Inzidenz. So wurden lediglich 89 Runs bei 31 Patienten und ebenfalls 89 pSVTs bei 23 Patienten registriert. 49 Patienten zeigten keinerlei Runs und 56 keine pSVTs.

Ähnlich wie bei der Untersuchung der zirkadianen Abhängigkeit (siehe Zirkadiane Abhängigkeit fokaler Aktivität, S. 63) zeigt sich eher eine stochastische Verteilung der Ereignisse. Eine Auffälligkeit bei den Patienten mit mehr als 10 Runs bzw. pSVTs zeigt sich ebenfalls für beide Gruppen: Die Ereignisse treten nicht homogen über den Tag verteilt auf, sondern konzentrieren sich auf wenige Stunden mit dann sehr hoher Aktivität.

Prinzipiell kommen zwei Mechanismen für dieses Phänomen in Frage: Zum einen kann die fokale Aktivität selbst kurzfristig ansteigen, oder aber es ändern sich die Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen für kurze Zeit und lassen mehr Entladungen passieren. Die Abschätzung der Frequenz fokaler Tachykardien, welche im Gegensatz zu den Burst-Entladungen mit ca. 240 min^{-1} relativ langsam ablaufen, läßt eine Änderung der Leitungseigenschaften als eher unwahrscheinlich erscheinen. Der Block liegt vielmehr auf der Ebene des AV-Knotens. Für eine höhere fokale Aktivität spricht ebenfalls, daß häufigere Runs und pSVTs vermehrt bei Patienten beobachtet wurden, die eine mittlere bis hohe Aktivität aufwiesen (Abb. 16, S. 47).

Anders sieht es bei den singulären SVES aus. Hier liegen die Kopplungsintervalle und Refraktärzeiten eng beieinander (siehe Abb. 27, S. 61), so daß bereits kleine Änderungen der Leitungseigenschaften zu großen Differenzen in den registrierten Extraschlägen führen. Die Extrasystolen zeigen allerdings keine so deutlichen Sprünge, sondern eher eine kontinuierliche Verteilung, so daß auch hier die Variation der Aktivität der Foci ursächlich sein dürfte.

4.1.2 Zirkadiane Abhängigkeit fokaler Aktivität

Die Auswertung der Extrasystolen im Tagesverlauf zeigt keine zirkadiane Rhythmik (siehe Abb. 9, S. 38). In dieser Studie wurde in den Gruppen mit viel, mittel und wenig Spontanaktivität, aufgrund der teilweise starken Variationen über kurze Zeitintervalle und hohen Verteilungsbreite, kein sinnvoller Ansatz für eine harmonische Regression gesehen. Dennoch könnte man je nach gewähltem Verfahren auch eine doppelgipflige Verteilung, insbesondere in der Gruppe mit vielen SVES, betonen. Das Muster scheint allerdings eher eine Streuung um ein konstantes Grundniveau spontaner Aktivität darzustellen, welches mit höherer Anzahl der Patienten wahrscheinlich weiter geglättet werden würde.

Vergleichbare Untersuchungen der ektopen Aktivität im Tagesverlauf mit dem Hintergrund des Induktionspotentials von VHF existieren bisher nicht. Gegenstand bisheriger Studien [12, 28, 55, 84, 96, 106, 116] war vielmehr das Auftreten von VHF-Episoden,

somit also am ehesten die Induktionswahrscheinlichkeit als eine Folge ektopter Aktivität.

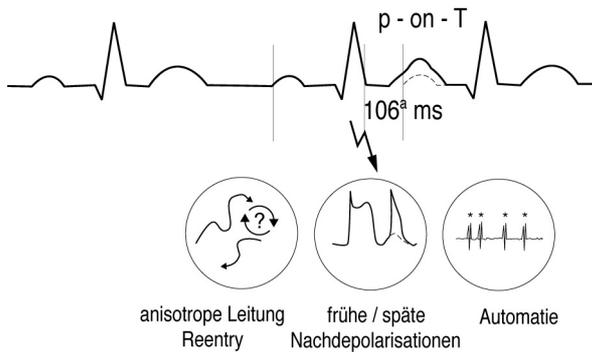
Die Ergebnisse sind insgesamt widersprüchlich. Gillis et al. [28], Kupari et al. [55] und Yamashita et al. [116] führen eine harmonische Regression 2. Grades durch und geben eine doppelgipflige Verteilungskurve an. Rostagno et al. [84] legen einen einfach harmonischen Ansatz zu Grunde und finden je ein Minimum und Maximum. Schließlich bleiben die Arbeiten von Clair et al. [12] und Sopher et al. [96], die eine gleichförmige Verteilung bzw. ein leichtes Überwiegen am Tage gegenüber nächtlicher Aktivität angeben.

Die einzige Arbeit mit einem großen Patientenkollektiv ist die Studie von Viskin et al. [106], welche zwei Maxima ohne harmonische Regression findet, allerdings methodische Probleme aufgrund der Selbstbeobachtung der Patienten nicht umgehen kann. Problematisch im Sinne einer Metaanalyse dieser Studien sind die nicht übereinstimmenden Zeitpunkte der Maxima. Diese werden angegeben zwischen 4:00 und 5:00 Uhr, 15:00-19:00 Uhr, 9:00-10:00 Uhr, 20:00-21:00 Uhr, 5:00-6:00 Uhr, 19:00-20:00 Uhr also grob am Morgen und am Abend mit einem Tal am Mittag.

Als methodischer Kritikpunkt muß angemerkt werden, daß, sofern die Koeffizienten vor den Sinus- bzw. Cosinusfunktionen wesentlich von Null verschieden sind, die Doppelgipfligkeit als Resultat einer harmonischen Regression zweiten Grades ebenso zu erwarten war wie das Minimum bei dem einfach harmonischen Ansatz. Weiterhin wird durch die harmonische Regression an sich eine zirkadiane Abhängigkeit aufgrund des vorgegebenen 24-Stunden Zyklus als gegeben impliziert.

Sofern man einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Spontanaktivität und der Wahrscheinlichkeit für die Induktion von Vorhofflimmern postuliert (siehe Konsequenzen für die Induktion von Vorhofflimmern, S. 65), unterstützt diese Studie die Ergebnisse von Clair et al. [12] und Sopher et al. [96] mit einer eher gleichförmigen Verteilung.

Abb. 28: Hypothesen zum P-on-T-Pattern der SVES



Die charakteristischen kurzen Kopplungsintervalle führen zum P-on-T-Pattern bei dem die ektope P-Welle der T-Welle des vorangehenden Sinusschlags aufsitzt. Die Konstanz des Kopplungsintervalls deutet auf eine getriggerte Aktivität, im engeren Sinne frühe oder späte Nachdepolarisationen, hin.

^a Leitungszeit vom PV-Fokus bis zur P-Welle nach Haissaguerre et al. [34]

4.1.3 Konsequenzen für die Induktion von Vorhofflimmern

4.1.3.1 Induktionsmodus

Die Diskussion des Exit-Block hat gezeigt, daß es im Holter-EKG nicht möglich ist, zwischen isolierten Extrasystolen und kurzen, hochfrequenten Salvenentladungen („Bursts“), die wesentlich potenter für die Induktion von Vorhofflimmern zu sein scheinen, zu unterscheiden. Hierdurch erklärt sich die Beobachtung dieser Studie, daß die Mehrzahl der Patienten auch mit wenigen dokumentierten Extraschlägen, unter rezidivierenden Paroxysmen des VHF leidet. Offensichtlich ist das erste CI einer isolierten oder Salvenentladung nach dem Sinusschlag entscheidend für den Induktionsmechanismus. Dieses ist auch unter Provokationsbedingungen wie Valsalva-Test, post-Pacing, Isoprenalin und Kochsalz-Infusion relativ konstant. Dies, sowie die wesentlich geringere Entladungsrate (≈ 500 ms) nach elektrischer Dissoziation der PV von dem Atrium [111], deuten auf eine getriggerte Aktivität der Foci hin [91].

Den hypothetischen Entstehungsmechanismus des P-on-T-Pattern zeigt Abb. 28. Dieses stellt ein Epiphänomen des konstanten Ankopplungsintervalls der Extrasystolen aus den Pulmonalvenen dar. Um die Synchronisation mit dem vorausgehenden Sinusschlag zu

erklären wird als erster Schritt das Eintreten der Erregung in die Pulmonalvene postuliert. Diese Welle erfährt entweder a) eine anisotrope Leitung bzw. initiiert einen Reentry-Mechanismus und tritt nach konstanter Zeit wieder in das Atrium hinaus oder b) erregt einen Fokus, welcher durch frühe oder späte Nachdepolarisationen mit konstantem Intervall eine sekundäre Aktivität erzeugt. Eine primäre Automatie ist als Ursache unwahrscheinlich, wird aber ebenfalls diskutiert. Die Konstanz des CI ist neben den Salven ein wesentliches Unterscheidungskriterium zwischen Extrasystolen aus den PV und anderen Orten, z.B. bei generell gesteigerter Automatie.

4.1.3.2 Induktionspotential der SVES im Holter-EKG

Die pathophysiologische Bedeutung singulärer SVES in der Langzeit-EKG-Aufzeichnung ist wesentlich für die Diagnosestellung des fokal getriggerten pVHF. Unter dem gleichen Aspekt stellt sich die Frage, ob die Häufigkeit von Paroxysmen mit der Anzahl der SVES korreliert.

Die Mehrzahl der Patienten (54 %) in dieser Studie hatte weniger als 200 SVES und nur 17 % zeigten mehr als 700 pro 24 Stunden. Dennoch litten alle unter zumeist medikamentös nicht behandelbarem pVHF. Die in intrakardialen Ableitungen beobachteten Burstentladungen, welche für fast 90 % der Induktionen verantwortlich sind [34], zeigen sich als singuläre SVES im Oberflächen-EKG (siehe Bedeutung des Exit-Blocks aus den Pulmonalvenen, S. 60). Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Hnatkova et al. [40] und Kolb et al. [52] zu den Untersuchungen des Induktionsmodus im 2- bzw. 12-Kanal-Holter-EKG. 50 % bzw. 93 % der analysierten Episoden wurden durch eine einzelne Extrasystole mit P-on-T-Pattern ausgelöst.

Beide Gruppen zeigen auch einen deutlichen Anstieg der ectopen Aktivität ausgehend von einer Grundaktivität in den vorausgehenden Minuten von ca. 1-2 auf 4-7 SVES / min direkt vor der Induktion. Ein entsprechender Anstieg konnte in dieser Studie bei 38 % der Episoden beobachtet werden. Allerdings wurde nicht der offensichtlich wesentliche Zeitraum kurz vor dem Beginn betrachtet, sondern das Stundenintervall in dem das VHF auftrat. Dennoch muß man anhand dieser Studie trotz der geringen Fallzahl vermuten, daß eine direkte Korrelation zwischen der Häufigkeit der SVES und der Wahrscheinlichkeit der Induktion von VHF besteht. Die nur sehr kurz-

fristigen Zunahmen der fokalen Aktivität erklären dabei die Symptomatik von den 63 % der Patienten, welche weniger als 1 Stunde eine hohe fokale Aktivität von 1 SVES / min zeigten und dennoch unter klinisch typischem pVHF leiden. Dieses unterscheidet sich in seiner Form nicht wesentlich von dem der 10 % mit mehr als 8 Stunden hoher Aktivität.

Ein weiterer Kofaktor ist die Suszeptibilität des atrialen Myokards zum VHF aufgrund von Remodelling-Vorgängen, welche auch dem sofortigen Rezidiv nach Kardioversion (engl.: IRAF - immediate recurrence of atrial fibrillation) zugrunde liegt [72]. Dieses erklärt eine hohe Anfallsfrequenz auch bei geringerer Fokalaktivität.

4.2 Autonome Einflüsse

Das autonome Nervensystem (ANS) übt durch die direkte Innervation des Vorhofes und der Pulmonalvenen sowie indirekt über die allgemeine Katecholaminfreisetzung einen großen Einfluß auf die elektrischen Eigenschaften des Vorhofmyokards aus. Zahlreiche experimentelle Studien mit Tiermodellen wurden durchgeführt. Bei Patienten kann das klinische Korrelat der ANS-Aktivität anhand des Induktionsmodus beobachtet werden. Als Maß der vagalen und sympathischen Balance wird in vielen Arbeiten die Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Sinusrhythmus herangezogen [25, 50, 117].

4.2.1 Autonome Klassifikation nach Coumel

In dieser Studie wurde eine Einteilung der Patienten aufgrund von rein anamnestischen Angaben vorgenommen, welche auf Coumel zurückzuführen ist [13, 18]. Gerade für das Vorhofflimmern mit großen interindividuellen Unterschieden, welche von subjektiver Beschwerdefreiheit bis zu ausgeprägten Symptomen wie Palpitationen, Dyspnoe und Synkope reichen, birgt die Klassifikation nach anamnestischen Kriterien methodische Schwierigkeiten.

Wesentliches Kriterium für die Zuordnung der Patienten ist der Zeitpunkt des Auftretens von VHF. In Ruhe bzw. in der Nacht mit spontaner Terminierung in den Morgenstunden bei vagalem VHF sowie bei Streß und Anstrengung insbesondere bei vorbeste-

hender Herzkrankheit bei adrenergem VHF. Bhandari et al. [4] korrelierten das Vorhandensein von Symptomen mit dem elektrokardiographischen Nachweis von VHF-Episoden anhand von telefonisch übermittelten EKG-Aufzeichnungen. Bei zum Zeitpunkt der Registrierung symptomatischen Patienten lag nur in 69,2 % VHF vor. Normalen Sinusrhythmus hatten dagegen 12,6 % und andere Formen von Rhythmusstörungen, wie z.B. Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien etc., 18,3 % der Patienten. Andererseits zeigten 10,6 % unbemerkte VHF-Episoden bei Kontrollanrufen. Die Sensitivität ist mit 89 % für einen anamnestischen Test recht hoch, die Spezifität erreicht aber nur knapp 82 %. Die VHF-Patienten tendieren also dazu, unspezifische Symptome dem VHF zuzuordnen. Problematisch kann dies für die Klassifikation sein, wenn bei Anstrengung oder Streß Tachykardien, Palpitationen und Dyspnoe als Symptome des VHF interpretiert werden und somit eine Klassifikation als vagal medierten Typ verhindern.

Die Angaben im Patientenkollektiv dieser Studie spiegeln zwar den charakteristischen Verlauf des pVHF mit zunehmender Episodenhäufigkeit und Länge wieder (siehe Tab. 4, S. 18), für eine genaue Auswertung waren die Angaben trotz intensiver Erhebung der Anamnese aber meistens zu vage. Als Folge wurden 37 (41 %) Patienten dem gemischten Typ zugeordnet. Diese Zahl erscheint auch bei natürlich vorhandener Interaktion der beiden Gegenspieler des autonomen Nervensystems zu hoch, was neben der Schwäche der Klassifikation allerdings auch Hinweis für eine nicht in dem Maße vorhandene Dominanz eines Mechanismus bei einem Patienten sein kann.

Das von dem ANS eine entscheidende Rolle für das VHF ausgeht, ist dagegen unangezweifelt [17, 18, 88], welche es hierbei allerdings einnimmt, d.h. ob die Einflüsse mehr das Vorhofmyokard als Substrat oder die PV-Foci als Triggerfaktoren beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt.

4.2.2 Beobachtungen im Holter-EKG

4.2.2.1 SVES

Coumel beschreibt, neben dem Aspekt der Herzfrequenzänderung kurz vor dem Beginn einer Episode, zwei Patientencharakteristika, wobei die Rolle der Extrasystolen für die

Auslösung von VHF noch nicht bekannt war. In einem Fall treten mehr Extrasystolen bei hoher Herzfrequenz unter Sympathikuseinfluß auf im anderen ist die Zahl bei niedriger Frequenz unter dominantem Vagotonus höher [18].

In dieser Studie wurden zwar Patienten mit bevorzugtem Auftreten der SVES am Tage oder in der Nacht beobachtet, die registrierten 32 VHF-Episoden von 21 Patienten verteilten sich allerdings nur annähernd dem zu erwartenden zeitlichen Muster (siehe Tab. 8, S. 43). Ein Zusammenhang zu den Extrasystolen bestand nur bei 37 % in einer Steigerung der Aktivität eine Stunde vor Beginn, nicht allerdings für die Verteilung der Gesamtzahl auf Tag und Nacht.

Eine Zunahme der Extrasystolen beschreiben auch Klingenhoben et al. [50]. Durch Ihre Stratifikation der Patienten mit pVHF in eine Gruppe mit ansonsten herzgesunden sowie in eine zweite mit Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit, konnten sie dieses Phänomen besonders bei der zweiten Gruppe 43 % vs. 25 % feststellen. In der ersten Gruppe dominierte dagegen der Herzfrequenzabfall kurz vor Beginn der Paroxysmen, welcher dem vagalen Mechanismus nach Coumel entspricht.

4.2.2.2 VHF-Episoden

Die von Coumel beschriebene Möglichkeit der Auslösung von VHF durch vagale und sympathische Provokationsmanöver konnte nicht reproduziert werden (siehe Tab. 9, S. 46). Es zeigt sich aber, daß die adrenerg klassifizierten Patienten mit lediglich 33 % nicht erfolgreichen Manövern gegenüber 61 % bei dem vagalen Typ besser auf die Provokationsmanöver ansprechen. Eine Bevorzugung bestimmter vagaler oder sympathischer Manöver innerhalb der Gruppen lag jedoch nicht vor. Somit stellt sich die Frage, ob die von Coumel eingeführte Klassifikation nur auf eine kleine Gruppe von Patienten anwendbar ist und nicht, wie in dieser Studie, im Sinne eines bei allen Patienten wirkenden Pathomechanismus auf das gesamte Kollektiv ausgedehnt werden kann.

Fioranelli et al. [25] bestätigen durch HRV-Analyse ebenfalls zwei VHF-Mechanismen bei denen fünf Minuten vor einer Episode entweder der Parasympathikus oder der Sympathikus überwiegt. Der Anteil der beiden Formen von der Gesamtzahl der Episoden betrug jeweils 50 %. Beide Mechanismen konnten auch innerhalb eines Patienten vor-

kommen und es wurde keine Bevorzugung eines Typs in Zeiten der Ruhe bzw. Aktivität und Streß gefunden. Unsere Studie liefert im wesentlichen die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Mischung der Auslösemechanismen. Eine so eindeutige klinische Symptomatik und Fokussierung auf lediglich ein konstantes Induktionsschema pro Patient, wie Coumel sie beschreibt, konnte nicht nachvollzogen werden.

Ganz wesentlich scheint in diesem Zusammenhang eine Verschiebung der Definition des idiopathischen pVHF zu sein. Die von Coumel betrachtete Gruppe von Patienten war generell jünger und herzgesund und somit im eigentlichen Sinne idiopathisch. Er konnte postulieren, daß diese Patienten, welche ganz überwiegend dem vagalen Typ zugeordnet wurden, niemals Episoden unter Streß bekommen, die nächtlichen Paroxysmen meist in den Morgenstunden mit hohem Sympathikotonus terminieren und keine weiteren in dieser Zeit auftreten [17]. Der vagale Mechanismus träte auch niemals bei Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit auf.

Die neueren Studien haben dagegen zum Ziel, die Rolle des ANS für die Aufrechterhaltung und Auslösung des pVHF zu klären, sowohl bei den rein idiopathischen Formen, als auch bei vorliegender atrialer Schädigung. Die heterogenen Einflüsse auf das atriale Myokard sind bisher im Zentrum der Untersuchungen gewesen [47]. Zur Zeit gewinnt die Rolle des ANS auf die Pulmonalvenen an Bedeutung, da diese als ganz wesentlicher Mechanismus für die Auslösung auch des nicht idiopathischen pVHF erkannt werden [35].

4.3 Provokation ektopter Aktivität

Die in dieser Studie gewählten Provokationsmanöver (PM) stellen neben der Bedeutung für den Nachweis von Foci in der elektrophysiologischen Untersuchung eine Möglichkeit dar, den Einfluß verschiedener Pharmaka auf die elektrischen Eigenschaften der Vorhöfe und Pulmonalvenen zu testen. Aufgrund der Aktivierung bzw. Imitation sowie der Blockade des autonomen Nervensystems läßt sich auch dessen Einfluß überprüfen.

Im Rahmen der ersten fokalen Ablationsstudien schlug die Gruppe um Haissaguerre [92] verschiedene PM vor, die bei der Ablation zur Steigerung der ektopter Aktivität

verwendet werden können. Desweiteren gibt es eine Reihe von tierexperimentellen sowie im Rahmen von Ablationsbehandlungen durchgeführten Messungen der elektrophysiologischen Eigenschaften unter diversen Pharmaka [9, 11, 98].

In den Arbeiten wird nicht auf die suppressiven Wirkungen der Provokationsmanöver eingegangen, welche in dieser Studie häufig zu beobachten waren. Insgesamt muß nach den Ergebnissen dieser und vergleichbarer Untersuchungen die Provokation als relativ wenig vorhersehbar und als rein empirische Methode betrachtet werden. Eine konsistente Erklärung für die vor allem nach theoretischen Aspekten häufig widersprüchlichen Befunde ist nicht zu sehen.

Aufgrund der Suppressionsrate von 50 % bis ≥ 90 % für die Anwendung von Provokationsmanövern bei bereits vorhandener Aktivität ist eine weitere Steigerung durch Provokation nicht sinnvoll (Abb. 14, S. 44).

4.3.1 Mechanische Manöver

Im Gegensatz zu den pharmakologischen Manövern aktivieren die Carotissinus-Massage und der Valsalva-Test über physiologische Reflexe das ANS und imitieren somit theoretisch eher als Pharmaka einen möglicherweise vorliegenden pathophysiologischen Mechanismus. Insbesondere der Valsalva-Test entspricht durch die kurze Steigerung des Sympathikus mit reflektivem Anstieg des Vagotonus dem häufig im Holter-EKG beobachteten Induktionsmodus [61]. Nachteilig wirkt sich die geringe Steuerbarkeit und erreichbare Stärke der Effekte auf die Vergleichbarkeit sowohl zwischen den Patienten als auch mit den eingesetzten Pharmaka aus.

Die manuellen Manöver zeichnen sich in dieser Studie mit 10 bzw. 12 % erfolgreichen Manövern durch eine eher geringe Effektivität aus. Ähnliche Ergebnisse finden auch Haissaguerre et al. [35, 36]. Bemerkenswert ist allerdings das hohe suppressive Potential. Bei je 12 der 15 Patienten mit hoher Grundaktivität kam es zu einer Reduktion.

4.3.2 Pharmakologische Manöver

4.3.2.1 Orciprenalin und Esmolol

In einer invasiv angelegten Studie beschrieben Chen et al. [9] die bei einem Drittel der Patienten mit vorhandener Spontanaktivität suppressive Wirkung von Propranolol, Verapamil und Procainamid auf SVES und Burst-Entladungen. Diese Pharmaka waren als Prämedikation auch in der Lage eine ansonsten auftretende Erhöhung der Aktivität durch Isoproterenol-Infusion zu verhindern.

Die Daten zu Isoproterenol (= Isoprenalalin) können in dieser Studie anhand des ähnlich wirkenden *Orciprenalin* verifiziert werden. Es kam bei 30 % der Patienten zu einer Steigerung der Aktivität (Abb. 14, S. 44). Die von Chen et al. gemessene Angleichung der relativen Refraktärzeit in den proximalen, dem linken Atrium angrenzenden, und distalen Abschnitten der linken oberen PV wäre eine Erklärung für dieses Phänomen. Der protektive Mechanismus des Exit-Block würde dann wegfallen und die gesteigerte Aktivität könnte die PV verlassen und bei ebenfalls begünstigter Leitung im AV-Knoten auf die Kammern übergeleitet werden. Die beschriebene Angleichung konnte aber nur für diese PV nachgewiesen werden. Allerdings wird die linke obere PV bei ca. einem Drittel der Patienten als einzige arrhythmogene PV gefunden. Nicht zu erklären ist wiederum die mit einer Reduktion bei über 80 % der Patienten mit vorhandener Spontanaktivität hohe suppressive Wirkung von Orciprenalin. Dieses spricht vor allem gegen eine autonome Aktivität als Mechanismus der PV-Foci.

Ebenso widersprüchliche Ergebnisse bringt die Betablockade durch *Esmolol*. Die zu erwartende und im Tierversuch [11] nachgewiesene Suppression findet sich nur bei 50 % der Patienten. Chen et al. [9] finden wiederum bei 5 von 16 Patienten eine Reduktion. Esmolol gehörte in dieser Studie mit 24 % zu den drei potenteren Provokationsmanöver zur Steigerung der Aktivität. Der Unterschied zu den Ergebnissen von Shah et al. [92], die keinen Erfolg durch das verwandte Propranolol registrierten, mag darin begründet sein, daß die ersten Patienten, bei denen eine Ablationstherapie durchgeführt wurde, eine hohe Grundaktivität aufwiesen, die auch durch Esmolol zu 50 % supprimiert wird.

Somit sind sowohl die Imitation wie Blockade des Sympathikotonus als Provokationsmanöver wirksam. Orciprenalin konnte dabei nicht bevorzugt den als adrenerg mediiert klassifizierten Patienten zugeordnet werden, ebenso wie Esmolol nicht nur bei dem vagalen Typ die fokale Aktivität erhöhte (Tab. 9, S. 46). Obwohl die Pharmaka natürlich nicht die Effekte der heterogenen Innervation durch den Sympathikus berücksichtigen [47], so läßt sich vermuten, daß, wie von Fioranelli et al. [25] beschrieben, sowohl adrenerges wie auch vagales VHF in ein und demselben Patienten koexistieren können.

4.3.2.2 Adenosin und Atropin

Ähnliche Gegenspieler wie Orciprenalin und Esmolol für den Sympathikus stellen Adenosin und Atropin für den parasympathischen Anteil des ANS dar. Adenosin imitiert die Effekte eines gesteigerten Vagotonus obwohl es nicht über den muscarinergen Azetylcholinrezeptor (m-AChR) wirkt. Atropin dagegen ist ein direkter Antagonist am m-AChR.

Das Potential von Adenosin VHF-Episoden auszulösen ist bekannt [43]. Bei der Provokation ist es neben Orciprenalin das potenteste Manöver zur Steigerung der Aktivität. Dies gilt insbesondere auch für die generell schwierige Provokation bei schon vorhandener Grundaktivität. Von allen erfolgreichen Manövern entfielen 30 % auf das Adenosin (Abb. 15, S. 45).

4.3.2.3 Effektivität und Auslösung von VHF

Die Möglichkeit VHF-Episoden durch PM auszulösen erscheint als logische Folge und wird von Chen et al. [9] bei 21 % für Isoproterenol beschrieben. Hsieh et al. [41] konnten regelhaft durch Kombination von Isoproterenol mit atrialen Pacing VHF auslösen. In dieser Studie blieb die Rate von VHF durch Orciprenalin bei 8 %. Dies mag an den unterschiedlichen Zielsetzungen liegen. Während die PM hier nur zu Steigerung der fokalen Aktivität eingesetzt wurden, mit einer Begrenzung der Orciprenalininfusion bei Erreichen einer 20 %igen Steigerung der Herzfrequenz, nutzen andere Autoren die induzierten Flimmerepisoden als Bestätigung der Arrhythmogenität einer PV vor der Ablationsbehandlung. Die effektive Dosis wird somit deutlich höher gewählt worden sein.

Neben Orciprenalin trat bei je 2 Patienten auch nach Adenosin und Atropin VHF auf. Ein Zusammenhang zwischen der autonomen Klassifikation der Patienten und den Manövern wurde nicht beobachtet. Es erscheint nicht möglich anhand der anamnestischen Angaben eines Patienten für diesen ein PM auszuwählen, welches besonders effektiv in der Steigerung des Aktivität und / oder der Induktion von VHF ist. Durch aggressivere Dosierung sowie die Kombination mit invasiven Maßnahmen wie atriales Pacing kann die Effektivität allerdings deutlich gesteigert werden.

4.4 Einflüsse der Hämodynamik und assoziierter Herzkrankheiten

Es ist seit langem bekannt, daß das permanente Vorhofflimmern in Kombination mit verschiedenen Herzkrankheiten statistisch häufiger auftritt als bei Normalpersonen und mit einer Vergrößerung des linken Vorhofes einher geht [39]. Im Vordergrund stehen insbesondere die Auswirkungen der veränderten Hämodynamik z.B. bei Klappenvitien und Herzinsuffizienz auf den linken Vorhof. Die mechanischen Einwirkungen führen dabei zu modifizierten elektrischen Eigenschaften, welche sich vor allem auf die effektive Refraktärzeit (ERP) auswirken. Weiterhin sind auch die Einflüsse des veränderten autonomen Tonus und hormonelle Faktoren zu berücksichtigen.

Es ist allerdings auch bekannt, daß das Vorhofflimmern per se eine Dilatation der Vorhöfe bewirkt, sowohl bei Patienten mit zugrundeliegender Herzkrankheit als auch bei idiopathischem permanentem VHF [86, 97]. Inwieweit diese Pathomechanismen nicht nur das Vorhofmyokard als Substrat des VHF, sondern auch die Foci der Pulmonalvenen als dominierende Auslöser der paroxysmalen Form betreffen, war bisher nicht untersucht. Die Holter-EKG Aufzeichnungen der fokalen Aktivität ersetzen diesbezüglich keine invasive Studie, geben allerdings erste Hinweise als Gegenstand einer Diskussion.

4.4.1 Atrialer Diameter, Druck und Wandspannung

Der Zusammenhang der physikalischen Größen des intraatrialen Druckes, Durchmessers sowie der Wandspannung sind nicht voneinander unabhängig, sondern beeinflussen sich gegenseitig. Für kugelförmige Körper kann nach dem Laplace'schen Gesetz abgeschätzt werden: Demnach nimmt die Wandspannung, welche tangential auf die Myo-

$$K = \frac{F}{A} = P \cdot \frac{r}{2d}$$

K: Wandspannung als Quotient der Kraft F pro Querschnittsflächeneinheit A;

P: Druck, r: Radius (linksatrialer Durchmesser / 2), d: Wanddicke des Vorhofs

kardzellen einwirkt, linear mit dem Druck und Durchmesser zu. Besondere Auswirkung hat dies auf Zonen geringeren Widerstandes, wie es die Aussparungen für die Pulmonalvenen darstellen. Die PV-Ostien, welche erhöhter Spannung ausgesetzt sind, stellen gleichzeitig auch bevorzugte Lokalisationen für Foci dar.

Für die dehnungsinduzierten Vorgänge wird unter anderem ein nichtselektiver Kationenkanal verantwortlich gemacht, welcher Natrium in die Zelle und Kalium heraustransportieren kann. Somit begünstigt er die ektope Aktivität als auch eventuelle Reentry-Vorgänge. Durch ein Tarantula-Toxin kann dieser Kanal spezifisch inhibiert werden, was im Tierversuch zur Unterdrückung des VHF geführt hat [5].

Der für das VHF als Folge einer strukturellen Herzkrankheit so klare Zusammenhang zwischen der Größe des linken Atriums und dem VHF scheint für das paroxysmale VHF in dieser Deutlichkeit nicht zu gelten. Zwar fanden Tanabe et al. [100], daß interessanterweise vor allem der longitudinale Durchmesser bei pVHF-Patienten vergrößert ist, ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer sowie Anfallsfrequenz und dem Durchmesser gelang nicht. Das Patientenkollektiv war wie in dieser Studie durch eine große Heterogenität gekennzeichnet, mit allerdings deutlich zu höheren Durchmessern (Median 42,5 mm) verschobenen Verteilung (Abb. 18, S. 49). Die nur sehr geringe As-

soziation der Anzahl der SVES mit dem Durchmesser erklärt die starke Variation in der Anfallshäufigkeit der Patienten auch bei deutlich vergrößertem Vorhof.

Rostagno et al. [85] und Suarez et al. [97] konnten keine Progredienz der Dilatation bei einem Follow-up von bis zu 30 Monaten feststellen. Dies würde eher für eine ursächliche Funktion der Vergrößerung für die Induktion als für eine Folge des VHF sprechen. Ebenso unterstützen die Daten von Tanabe et al. [100] diese Hypothese. Die Autoren fanden bei 18 Patienten mit kurzer Anamnese von pVHF bereits deutlich vergrößerte Vorhöfe mit einer Dominanz der linksseitigen Dilatation.

4.4.2 Einflüsse auf die Pulmonalvenen-Morphologie

Eine angiographische Untersuchung von Patienten mit dokumentiertem pVHF aus den PV von Lin et al. [60] ergab eine signifikante ostiale Erweiterung der oberen PVs. Weiter distal glichen sich die Diameter der Kontrollgruppe an. Die inferioren Venen zeigten keine deutliche Dilatation. Unabhängig von der Lokalisation der Foci bestand eine positive, lineare Korrelation zwischen den Durchmessern der rechten und linken oberen PV, welche also in der Regel gemeinsam dilatiert waren. Die Verteilung des linksatrialen Diameter entsprach wiederum dieser Studie, so daß sich die Kollektive diesbezüglich vergleichen lassen. Ähnlich Ergebnisse erbrachte die Auswertung und 3D-Rekonstruktion von MRI-Angiographien der Gruppe von Tsao et al. [102].

Lin et al. [60] korrelierten außerdem die Größe der PV mit den Patientencharakteristika Alter, Gewicht, Größe und body mass index sowie mit den hämodynamisch relevanten Parametern linksatrialer Diameter, Druck und dem Vorhandensein einer strukturellen Herzkrankheit. Ein relevanter Zusammenhang ergab sich allerdings für keinen der getesteten Faktoren, so daß über die Ursache der PV-Dilatation weiter Unklarheit herrscht. Die klinische Signifikanz konnte kürzlich von Yamane et al. [115] bestätigt werden, indem sie nachwiesen, daß dilatierte im Gegensatz zu unauffälligen Venen häufiger arrhythmogen sind und deren erfolgreiche Ablation zu einem rezidivfreien Verlauf führt. Willems et al. [111] fanden eine dissoziierte elektrische Aktivität mit auf die Pulmonalvenen begrenztem Flimmern nach elektischer Isolierung vorzugsweise bei großen gemeinsamen Ostien linker Pulmonalvenen.

4.4.3 Linksventrikuläre Funktion

Die hämodynamischen Einflüsse des linken Ventrikels wurden in dieser Studie durch die Ejektionsfraktion (EF) abgeschätzt. Dieser Parameter beschreibt vor allem die systolische Funktion. Dennoch ist eine eingeschränkte EF häufig auch mit einer diastolischen Funktionsstörung bei erhöhtem enddiastolischen Druck kombiniert. Diese konnten Jais et al. [46] an einer Gruppe von 28 Patienten mit „lone atrial fibrillation“ nachweisen.

Die Autoren diskutierten die naheliegende mechanische pathophysiologische Vorstellung des Rückstaus als Ursache der oben beschriebenen atrialen und PV-Dehnung. Diese kann auch ohne gleichzeitig manifeste systolische Einschränkung zu einer pulmonalen Kongestion führen [105]. Obwohl beim Menschen der Effekt der Dehnung nicht eindeutig nachgewiesen ist, so gibt es doch tierexperimentelle Hinweise, daß frühe Nachdepolarisationen resultieren können [81].

Das Patientenkollektiv dieser Studie entsprach nicht ganz den Kriterien, die Jais et al. an das idiopathische VHF stellten, dennoch fand sich in der Gruppe mit eingeschränkter LV-Funktion eine signifikant höhere Anzahl an SVES (866 vs. 167) in der Holter-Aufzeichnung (Abb. 17, S. 48) als bei den Patienten mit normaler Funktion.

Die bei systolischer LV-Dysfunktion beobachtete Erhöhung des Druckes in den Pulmonalvenen, welche bis zum Lungenödem bei akuter Insuffizienz führen kann, scheint nicht nur auf dem einfachen Mechanismus des Rückstaus vor dem linken Herzen zu basieren. Vielmehr fanden Burkhoff und Tyberg [7] anhand theoretischer Analysen des akuten Linksversagens den wesentlichen Mechanismus in der Verringerung des venösen Pools mit folglich erhöhtem effektiven Blutvolumen, welche typischerweise bei einer Steigerung des Sympathikotonus beobachtet wird. Gerade bei Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit wird die Erhöhung des Sympathikotonus bei schon gesteigertem Grundtonus als wesentlich für den Induktionsmechanismus des VHF postuliert. Es könnte somit ein Zusammenspiel von Sympathikus, Hämodynamik und PV-Foci vorliegen.

4.4.4 Koronare Herzkrankheit und arterieller Hypertonus

Sowohl die koronare Herzkrankheit als auch der Hypertonus sind mit dem Auftreten von VHF korreliert. Welchen Einfluß diese Krankheiten auf die fokale Aktivität haben, wurde bisher noch nicht untersucht. Kompliziert werden die Effekte durch die in der Regel langjährig bestehende Therapie mit teilweise antiarrhythmisch wirkenden Pharmaka wie den Betablockern. Auch wird die Hämodynamik durch Vor- und/oder Nachlastsenkung von ACE-Hemmern, Nitraten, Calciumantagonisten und Diuretika beeinflusst.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche Steigerung der SVES (656 vs. 274) bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (Abb. 19, S. 50). Für den arteriellen Hypertonus sind die Unterschiede nicht so groß aber interessanterweise invers. Die Patienten mit Hypertonus wiesen durch eine geringere Zahl an SVES (200 vs. 356) als die Kontrollgruppe ohne weitere Herzkrankheit auf. Statistische Signifikanz wurde mit $p = 0,06$ bzw. $p = 0,08$ nur knapp nicht erreicht.

Es stellt sich die Frage ob anhaltende Nebeneffekte der antihypertensiven Therapie remodelling Vorgänge des Myokards bzw. der PV beeinflussen. Zur Zeit der Aufzeichnungen waren dagegen alle Antiarrhythmika abgesetzt worden, so daß direkte Medikamentenwirkungen auszuschließen sind. Die hohe Potenz von Betablockern in der Primärprophylaxe des VHF bei einem älteren Patientenkollektiv fanden Psaty et al. [80] anhand des mit 0,61 niedrigen relativen Risikos VHF zu entwickeln.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird eine diastolische Dysfunktion, wie schon oben im Abschnitt Linksventrikuläre Funktion diskutiert, häufig bereits vor der Manifestation einer systolischen Einschränkung beobachtet [6]. Dies sowie der direkte Einfluß der Ischämie auf das Vorhofmyokard kann als Ursache für die erhöhte fokale Aktivität vermutet werden.

4.5 Pulmonalvenenisolation als kurativer Therapieansatz

Auch ohne gesicherte Ätiologie der Vorhofflimmern auslösenden Pulmonalvenenpotentiale hat sich die elektrische Trennung der Pulmonalvenen von dem linken Atrium als Therapiekonzept gegenüber der fokalen Ablation etabliert. Dieses rührt insbesondere von der geringen Spontaninzidenz fokaler Aktivität her, wie auch in dieser Arbeit gezeigt wurde. Der Ansatz, segmental alle elektrischen LA-PV-Verbindungen mit dem Ziel der PV-Isolation zu durchtrennen, ermöglicht es auch, im Sinusrhythmus ohne Spontanaktivität [38] oder während einer Flimmerepisode [74] die Prozedur durchzuführen. Der Erfolg wird durch das Verschwinden von PV-Potentialen, die ringförmig in den PV abgeleitet wurden, angezeigt.

4.5.1 Akute Effekte nach Ablation

Eine Gruppe von Patienten ist charakterisiert kurz nach PV-Isolation auftretende einzelne Vorhofflimmerepisoden, welche langfristig einen günstigen Verlauf ohne weitere Rezidive zeigen [73]. Dies ist bei ca. 30 % der Patienten mit Frührezidiv der Fall. Da in dieser Studie keine Indikation zur erneuten elektrophysiologischen Untersuchung gestellt wurde, bleibt der Mechanismus der Frührezidive mit später Heilung spekulativ. Vermutet werden kann neben der frühzeitigen Erholung der Leitung eine proarrhythmisch wirkende Heterogenität der elektrischen Leitung durch Umbauvorgänge und perikarditische Reizung im Bereich des Ablationsareals, welche innerhalb von ca. 3 Wochen reversibel sind [113].

4.5.2 Erholung der Pulmonalvenenpotentiale als Rezidivmechanismus

In Übereinstimmung mit den Daten dieser Studie haben Deisenhofer et al. [21] bei fast allen Patienten, welche im zeitlichen Intervall einer Reablation unterzogen wurden, eine Erholung der Leitung von dem linken Atrium in die Pulmonalvenen festgestellt. Kritischer Faktor ist die Latenz von dem Rezidivereignis und der erneuten Untersuchung. Da bei den Patienten dieser Studie in der Regel 3 Monate zwischen der ersten und der Re-

isolation liegen, scheint die Leitungserholung als Rezidivmechanismus für Patienten mit anhaltenden Rezidiven wesentlich zu sein.

In einer Untersuchung von Nakashima et al. zu dem Rezidivmechanismus [69] fanden sich bei fokaler Ablation neue Foci in der Umgebung (70 %), an anderer Lokalisation (20 %) sowie in einer anderen Pulmonalvenen (10 %). Demgegenüber ist der Mechanismus bei segmentaler Isolation gekennzeichnet durch Leitungserholung an gleicher Stelle (57 %), nicht-pulmonalvenöse Foci (21 %), proximal der Ablationsstelle (14 %) sowie in bisher nicht isolierten Venen (7 %) gelegene Foci. Die Ergebnisse verdeutlichen den dynamischen Umbauprozess unter Einbeziehung der Ablationsläsionen, welcher zu Leitungserholungen und Aktivierung neuer Foci führt.

Von dem Ablationsergebnis unabhängig sind elektrische Verbindungen zwischen den Pulmonalvenen. Takahashi et al. [99] wiesen durch Stimulation in der isolierten LOPV über die nicht abladierte LUPV geleitete Potentiale nach. Die Rezidivrate selbst ist nach einer Untersuchung von Knight et al. [51] unabhängig von der Lernkurve der Durchführenden. Diese wirkt sich lediglich auf die Dauer der Untersuchung sowie die Durchleuchtungszeit bis zum Nachweis des Leitungsblockes als primären Endpunkt aus.

4.5.3 Lokale Einflüsse auf HF-Läsionen im Bereich der PV-Ostien

Die Morphologie von Radiofrequenz-Läsionen mit Standardkathetern zeigt ab einer Expositionszeit von 20 s eine scharf demarkierte, meist intramurale Nekrosezone, welche von einer Schicht von Granulationsgewebe umgeben ist [112]. Die Größe ist direkt abhängig von der verwendeten Leistung. Aufgrund wahrscheinlich lokaler Kühleffekte durch den Blutstrom [30] sind auch bei höheren Energiedosen die Läsionen subendokardial gelegen. Somit sind insbesondere endo- und epikardiale Leitungserholungen möglich. Die maximale Stromabgabe ist durch sich an der Katheterspitze bildende Koagel und Debris mit plötzlichem Anstieg der Impedanz begrenzt. Daher ist auch bei Reablationen die Effektivität einer erneuten Stromabgabe limitiert, was auch die gleichbleibend hohen Energiedosen für die erneute Prozedur erklärt (siehe „Elektrophysiologische Daten“, S. 52).

Ein ausreichender Fluß über dem Ablationsareal ist allerdings zum effektiven Energietransfer im temperaturkontrollierten Modus erforderlich [30]. Ohne Fluß wird durch rasches Erhitzen auf die Zieltemperatur eine rein endokardiale Läsion erzeugt und der Generator abgeschaltet ohne transmural die nötigen Temperaturen zu erreichen. Somit stellt der Energietransfer eine wesentliche Problematik der segmental ostialen Ablation dar.

Die Verwendung von während der Ablation mit physiologischer Kochsalzlösung gekühlter (engl: cooled oder irrigated tip) Katheter wurde zur Prävention der Pulmonalvenenstenosen eingeführt und demonstrierte hervorragende Effizienz und Sicherheit mit 100 % erreichten akuten Leitungsblockierungen und 0,4 % Risiko einer PV-Stenose pro Prozedur [62]. Der Effekt zeigt sich anhand der Daten dieser Studie vor allem durch eine deutlich geringere Frührezidivrate (33 % vs. 60 %, siehe Abb. 23, S. 56) und wirft die Frage auf, welchen Einfluß auf die Morphologie der Läsion die Konvektionskühlung und die damit verbundenen höheren Energiedosen haben. Die Tip-Temperatur, welche approximativ der endokardialen Temperatur gleicht, erreicht im Gegensatz zu den hohen intramural gemessenen Werten deutlich weniger als 50 °C [68], welche für eine irreversible Schädigung des Myokard bewirken. Somit bleibt, trotz ausgedehnter intramuraler Läsionen [108], die unsichere Ablationsregion subendokardial bestehen, die Läsionen selbst scheinen aber eine geringere Spontanaktivität zu induzieren. Lediglich die Verwendung größerer Katheter ohne Kühlung erbrachte in einer Untersuchung von Marrouche et al. [64] komplette Rezidivfreiheit.

4.5.4 Dreiphasenmodell für den Verlauf nach PV-Isolation

In Zusammenfassung der oben diskutierten Mechanismen läßt sich ein hypothetisches Modell mit drei Phasen für den Zeitraum nach einer Pulmonalvenenisolation aufstellen:

Phase 1: Es besteht ein Leitungsblock der Pulmonalvenen. Im Bereich der Ablationsareale kommt es zu einer sterilen Entzündungsreaktion und Umbau. In Kombination mit erhöhten Katecholaminspiegeln resultiert hieraus eine erhöhte Automatizität [93]. Das Vorhofmyokard ist durch den vorhofflimmerbedingten Umbau empfänglich für die

Tab. 12: Theoretisches Modell zum postinterventionellen Verlauf nach PVI*

	Phase I	Phase II	Phase III
Zeitintervall	bis ca. 2 Wochen nach PVI*	bis ca. 3 Monate nach PVI	> 3 Monate nach PVI
Symptomatik	vermehrte SVES [†] , Frührezidive, VHF [‡] oft subjektiv „schlechter“	weniger und kürzere Episoden, VHF subjektiv „anders, besser“	symptomfrei / Heilung, späte Heilung nach Frührezidiv oder Rezidive wie vor PVI
Pathophysiologie	Akutphase nach Ablation; Autonomie durch Umbauprozess, sterile Entzündung im Ablationsareal, zirkulierende Katecholamine ⇒ ERP [§] verkürzt.	reverser Remodellingprozeß: elektrische (P-Wellendauer) und anatomische (Nuclei, Mitochondria, sarcoplasmatisches Retikulum) Parameter	abgeschlossenes Remodelling, postulierter bestehender Leitungsblock und / oder resistentes Vorhofmyokard oder komplette Potentialerhöhung der Pulmonalvenen

* Pulmonalvenenisolation; [†] Supraventrikuläre Extrasystolen; [‡] Vorhofflimmern; [§] Effective refractory period (effektive Refraktärzeit)

Auslösung durch die ektope Aktivität. Es kommt subjektiv zu gehäuften Extraschlägen und auch Episoden von Vorhofflimmern.

Phase 2: Die akute Reaktion aufgrund der Stromabgabe ist nach ca. zwei Wochen beendet. Ebenso sind die elektrophysiologischen Parameter effektive Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit nach Stunden [56] bzw. Tage bis Wochen [63] reversibel, die Suszeptibilität für die Auslösung von Vorhofflimmern mit ultrastrukturellen Veränderungen der Myozyten als Korrelat bleibt aber länger bestehen [24]. Klinisch steht die geringere Episodenhäufigkeit und Dauer sowie die andere Qualität der Vorhofflimmerphasen im Vordergrund. Diese werden im allgemeinen besser toleriert.

Im Verlauf konkurrieren der reverse Remodellingprozeß und die Leitungserhöhungen der Pulmonalvenen. Je nach Überwiegen der gewonnenen Stabilität des Vorhofmyokards oder getriggerten Flimmerepisoden resultiert Rezidivfreiheit oder eine unveränderte Symptomatik. Der reverse Remodellingvorgang erklärt auch die späte Heilung nach Frührezidiv in Phase 1 und ist konkordant zu der empirisch gefundenen Halbwertszeit von 26,5 d.

Phase 3: Der Endzustand im Falle eines Rezidivs ist gekennzeichnet durch die komplette Erholung einzelner Pulmonalvenen, welche in einer Reisolation nachgewiesen und erneut abladiert werden können. Bei Rezidivfreiheit kann ein bestehender Leitungsblock nur angenommen werden, da keine Indikation für eine elektrophysiologische Untersuchung besteht.

Für dieses Modell spricht, daß vor allem Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und / oder Alterationen der elektrischen atrialen Parameter oder Größe von den Frührezidiven und später Heilung betroffen sind [71], da hier der reverse Remodelling-Prozeß wesentlich für das Outcome ist. Ebenfalls ist ein Rezidiv nach langem beschwerdefreien Intervall selten. Nach den Daten dieser Studie trat lediglich ein Rezidiv nach mehr als 12 Monaten auf; ca. 6 % werden von Hsieh et al. [42] beschrieben und bedürfen selten einer weiteren Therapie.

4.5.5 Statistische Unabhängigkeit von primärer und Reisolation

Die Ergebnisse dieser und bisheriger Studien [21, 36, 111] mit Erfolgsraten von ca. 50 % für die erste, 75 % für die zweite und ca. 90 % nach der dritten Ablation legen die Vermutung nahe, daß nach jeder erneuten Ablation eine ca. 50 %ige Chance auf einen rezidivfreien Langzeitverlauf besteht. Dies bestätigt auch der empirisch gefundene exponentielle Abfall der über das Gesamtkollektiv berechneten Rezidivrate, welcher statistisch voneinander unabhängige Ereignisse zugrunde legt.

4.5.6 Einfluß der antiarrhythmischen Therapie auf die Rezidivrate

Die Fortführung der antiarrhythmischen Therapie ist insbesondere indiziert zur Vermeidung von Frührezidiven, welche in Phase I (siehe „Dreiphasenmodell für den Verlauf nach PV-Isolation“, S. 81) durch gesteigerte elektrische Aktivität der Läsionsregionen induziert werden. Unter dieser das Myokard stabilisierenden Therapie ist die Halbwertszeit für Rezidive wesentlich länger als von Oral et al. [73] mit 3-4 Tagen beschrieben und liegt somit in Phase II.

Das die Therapie jedoch Frührezidive nicht vollständig verhindern kann, zeigen die Ergebnisse dieser Studie (siehe Abb. 25, S. 58). Erst langfristig stellen sich die positiven Einflüsse auf das reverse Remodelling heraus. Patienten mit relativ seltenen Episoden bei denen postinterventionell und teilweise auch vor Ablation auf eine antiarrhythmische Therapie verzichtet wurde, zeigen entweder kein oder aber ein Spätrezidiv. Wahrscheinlich ist ein elektrisch relativ stabiles Vorhofmyokard für die Resistenz gegenüber Frührezidiven verantwortlich.

4.5.7 Einfluß der Identifikation von arrhythmogenen Pulmonalvenen

Die Identifikation des Vorhofflimmern auslösenden Fokus spielte bei den ersten Prozeduren eine entscheidende Rolle. Unter der Vorstellung, daß nur einzelne Foci bestehen deren gezielte Isolierung kurativ sei, wurden nur die als arrhythmogen identifizierten Venen ablatiert. Dies auch aufgrund der damals limitierten Erfahrung mit den nicht unerheblichen Energiedosen im Bereich der relativ dünnen Wand der Pulmonalvenenostien und der Gefahr der Stenosierung [83]. Zusätzlich wurde meistens die LOPV und ROPV ablatiert, sofern nicht primär als arrhythmogen identifiziert, da sich in den ersten Studien diese Venen als häufige Trigger herausstellten [41].

Somit ist die mittlere Anzahl isolierter Venen mit 1,68 signifikant geringer als unter dem empirischen Ansatz, alle technisch angehbaren und häufig arrhythmogenen Venen zu behandeln (siehe „Pulmonalvenenisolation“, S. 51). Die als Trigger bisher als wenig bedeutsam geltende RUPV wurde nur in zwei Prozeduren isoliert.

Seit der Erkenntnis, daß, wie auch in dieser Arbeit gezeigt wurde, die wenigsten Patienten Spontanaktivität über längere Zeiträume aufweisen (siehe Abb. 7, S. 36) und auch die Provokation keine verlässliche Methode zur Identifikation aller möglichen Foci darstellt (siehe Abb. 14, S. 44), wurde zunehmend mehr Venen isoliert was mit einer ansteigenden Erfolgsrate korrelierte [64].

Die höhere Frührezidivrate bei den Patienten mit positivem Fokusbefund ist am ehesten auf die insgesamt höhere fokale Aktivität zurückzuführen, aber auch die geringere Anzahl an Venen macht Rezidive über nicht identifizierte Foci oder Querverbindungen zwischen den Pulmonalvenen [99] wahrscheinlicher. Die Leitungserhöhung macht

sich bei geringerer Aktivität durch den höheren Anteil an Spätrezidiven bemerkbar (siehe Abb. 24, S. 57). Das bei Triggernachweis eine Beschränkung der Stromabgabe aber gerechtfertigt war zeigt die bei beiden Methoden gleiche Erfolgsrate von ca. 30%. Die bei aktuellen Prozeduren günstigeren Erfolgsraten sind auch auf die Verbesserung der Technik mit dem LASSO™-Katheter und die Verwendung von gekühlten Ablationskathetern zurückzuführen.

4.6 Diagnostische und therapeutische Konsequenzen

Große Bedeutung hat die fokale Genese in der Diagnostik des paroxysmalen Vorhofflimmerns mittels Holter-EKG. Gehäufte monomorphe Extrasystolen in Verbindung mit kurzen Tachykardien von wenigen Schlägen („Runs“) werden als Ausdruck fokaler Aktivität gesehen, die auf den Vorhof übergreift. Dennoch kann die Zahl der Extraschläge nur als Indikator einer fokalen Genese gesehen werden, da ein Großteil der Aktivität innerhalb der Pulmonalvenen verbleibt und nicht auf den Vorhof übergeleitet werden kann. Die genaue Charakteristik der ektopen Aktivität sowie die Anzahl der Foci bleibt somit dem Oberflächen-EKG verborgen.

Zeigt das Holter-EKG Phasen von Vorhofflimmern, kann häufig die Auslösung durch einen Extraschlag oder seltener durch eine schnelle Folge von Extraschlägen identifiziert werden (siehe Abb. 2) [40]. Dieses ist ein deutlicher Hinweis auf eine fokale Genese. Die Zahl der Extraschläge vor der Flimmerepisode steigt an, die Herzfrequenz ändert sich dadurch allerdings nicht signifikant. Insgesamt ist der Induktionsmodus in der EKG-Ableitung unterschiedlich [40]. Bei etwa einem Drittel der Aufzeichnungen kann man ein konstantes Kopplungsintervall der Extraschläge zum vorigen Sinusschlag kurz vor der Flimmerepisode als Hinweis auf einen Fokus sehen. Charakteristisch ist hierbei die Kürze des Intervalls mit einem „P-on-T-Pattern“ (siehe Extrasystolen in Abb. 2 vor Induktion des Vorhofflimmerns). Bei etwa 20 % findet sich die Prädominanz eines Kopplungsintervalls in dem gesamten Aufzeichnungszeitraum [107].

Die meist geringe fokale Aktivität mit den Schwierigkeiten beim exakten Mapping sowie das gehäufte Auftreten von Foci in 2-3 Pulmonalvenen (PV) haben die Isolation

entweder aller vier oder zumindest der nachgewiesenen arrhythmogenen PV zur interventionellen Therapie der Wahl werden lassen [94].

Die PV-Perimeter sind zu einem Großteil mit Myokard belegt. Dennoch kann die Ablation auf die „elektrophysiologischen Ostien“, d.h. die elektrisch leitfähigen Myokardausläufer zwischen dem linken Atrium und den PVs, beschränkt werden [38]. Werden neben den PV noch weitere Lokalisationen der Foci vermutet oder tritt ein Rezidiv bei weiterhin eliminierten PV-Potentialen auf, so kann bei Fehlen ausreichender Spontanaktivität auf Provokationsmanöver zurückgegriffen werden, um ein gezieltes Mapping zu ermöglichen. Trotz des generell empirischen Charakters zeigte der Einsatz von Orciprenalin die besten Ergebnisse. Bei bereits ausreichender Aktivität sollte von einer Provokation abgesehen werden, da bei der Mehrzahl der Fälle eine Suppression eintritt.

Aufgrund der deutlich geringeren Komplikationen, insbesondere Pulmonalvenenstenosen [62], bei etwas besseren Langzeitergebnissen sollten zur Zeit gekühlte Katheterspitzen verwendet werden, obwohl auch diese die Grundprobleme der Leitungserholung und subendokardialen Leitung nicht komplett beseitigen. Die antiarrhythmische Therapie sollte in der initialen Phase fortgeführt werden, um den reversen Remodellingprozeß zu unterstützen. Zusätzlich zu einer antiarrhythmischen Therapie kann in Verbindung mit dem CARTO™-System als zusätzliche Substratmodifizierung eine Unterteilung des linken Atriums durch lineare Läsionen optional durchgeführt werden. Die guten Ergebnisse von Pappone et al. [77] mit der zirkumferenten PV-Ablation bestätigen den Nutzen dieses Ansatzes. Der Nachweis eines Fokus ist keine Voraussetzung für eine erfolgreiche Ablation. Im Gegenteil stellte sich der empirische Ansatz als gleichwertig und in neueren Serien als überlegen heraus. Dennoch ist eine Identifikation für die Prozedur von Wert, da der Fokus eine Rezidivquelle insbesondere für Frührezidive darstellt und die Stromabgabe in diesem Bereich bis zu einem sicheren Leitungsblock intensiviert werden sollte.

4.7 Limitationen der Studie

In dieser Studie wurden spontane Pulmonalvenenpotentiale anhand von Holter-EKG-Aufzeichnungen untersucht. Beweisend für den fokalen Ursprung der SVES aus

den Pulmonalvenen kann dagegen nur eine intrakardiale Analyse sein. Da für alle Patienten die fokale Genese dokumentiert war, konnte von der Signifikanz der beobachteten SVES ausgegangen werden. Insbesondere für die zirkadiane Verteilung wären mehrmalige Aufzeichnungen bei den gleichen Patienten zum Nachweis der Reproduzierbarkeit wünschenswert.

Von begrenzter Aussagekraft ist die auf anamnestischen Angaben beruhende Klassifikation von Coumel. Die von den Patienten berichteten Episoden entsprachen weder der von Coumel beschriebenen Eindeutigkeit, noch konnte im Holter-EKG ein entsprechendes prädominierendes Muster der Induktion von VHF zu bestimmten Zeitpunkten nachvollzogen werden. Die meisten Patienten wurden demzufolge als „gemischt“ klassifiziert.

Die Therapie des fokal getriggerten Vorhofflimmerns durch Pulmonalvenenisolation stellt zur Zeit eine Therapieform dar, welche im Begriff ist, sich von den experimentellen Stadium zu einem Routineverfahren zu etablieren. Die hier retrospektiv ausgewerteten Prozeduren gehören zu den ersten hier aber auch weltweit durchgeführten Pulmonalvenenisolationen. Somit spielen neben einer zu erwartenden Lernkurve und der verschiedenen Katheter auch weitere im einzelnen unidentifizierte Einflüsse eine nicht unerhebliche Rolle. Daher sind die Ergebnisse als erste Hinweise zu interpretieren, welche weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen vorrausgehen.

5 Zusammenfassung

Die Studie untersuchte bei 90 Patienten mit fokal getriggertem Vorhofflimmern (VHF) die spontane Aktivität fokaler Trigger, welche als wesentlicher Faktor für die Auslösung von VHF-Episoden angesehen werden [34]. Der Klassifikation der Patienten nach Coumel [18] als vagal, sympathisch oder gemischt vermittelt Typ, folgte eine 24-Stunden-Holter-EKG-Aufzeichnung, mit der die Manifestationsformen der fokalen Aktivität als supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), Runs und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (pSVT) registriert wurden. Eine 2D-Echokardiographie dokumentierte die hämodynamischen Parameter LV-Funktion und LA-Diameter.

Provokationsmanöver (PM) zur Steigerung der ektopen Potentiale wurden an einer Untergruppe von 50 Patienten bezüglich der Effektivität bei hoher und niedriger Spontanaktivität evaluiert. Das Protokoll enthielt die vagomechanischen Stimulationen durch Karotissinusmassage und Valsalva-Test sowie die intravenöse Gabe von Adenosin, Esmolol, Orciprenalin und Atropin bei gleichzeitiger 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung.

Die Einflüsse der bei 85 Prozeduren zur Isolation der Pulmonalvenen verwendeten Katheter, Stromabgaben und antiarrhythmischen Therapie auf Effektivität und Outcome nach Potentialauslöschung wurden durch Analyse der Prozedur- und Follow-up-Daten untersucht.

Die fokale Aktivität ist bei der Mehrheit (54 %) der VHF-Patienten mit weniger als 200 SVES / 24 h gering und bei 63 % auf wenige Minuten begrenzt. Lediglich 17 % mehr als 700 SVES / 24 h. Die Potentiale zeigt eine gleichmäßige Verteilung im Tagesverlauf. Ein Zusammenhang mit der autonomen Klassifikation war nicht gegeben. Runs und pSVTs sind seltener als singuläre SVES und treten mit großer Varianz und auf kurze Zeitintervalle begrenzt auf. Der Vergleich der Häufigkeit von SVES mit der Ejektionsfraktion ergab für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion eine signifikant höhere Anzahl an SVES (866 vs. 167, $p = 0,0007$), bei Vorliegen einer KHK (657 vs. 275, $p = 0,08$) ein ähnliches Ergebnis, dagegen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus weniger SVES (201 vs. 356, $p = 0,06$).

Die PM können bei mehr als der Hälfte der Patienten die fokale Aktivität erhöhen. Am effektivsten ist Orciprenalin mit 30 % Erfolgsrate. Besteht bereits eine hohe Aktivität von ≥ 1 SVES / min sind weitere Provokationen nicht indiziert, da sie bei 53-93 % der Patienten, insbesondere durch Orciprenalin und Atropin, zu einer Suppression führen. Adenosin und Esmolol sind unter diesen Bedingungen erfolgreicher. Sowohl die Holter-Aufzeichnung als auch die autonome Klassifikation können nicht als prädiktive Parameter für den Erfolg eines PM herangezogen werden.

Zur Isolation der Pulmonalvenen waren gleiche Energiedosen für die einzelnen Venen als auch bezüglich erster und Reablation nötig. Die Rezidivkurve beschreibt einen exponentiellen Abfall mit einer Halbwertszeit von 26,5 Tagen. Auch unter Rezidiven wird gehäuft eine andere Qualität beschrieben, welche dem reversen Remodelling-Prozeß zugeschrieben wird. Sogenannte Frührezidive aufgrund einer erhöhten Aktivität der Ablationsregionen zeigen in 24 % eine späte Heilung. Die Verwendung gekühlter Katheter ist Standardkathetern, vor allem wegen der geringeren Komplikationsrate, vorzuziehen. Ca. 30 % Leitungserholungen bei einem Rezidiv konnten bis auf die RUPV in allen Pulmonalvenen nachgewiesen werden. Bei Nachweis eines aktiven Fokus während der Prozedur ist insbesondere die Frührezidivrate mit 60 % deutlich erhöht und ein sicherer Leitungsblock sollte erzielt werden.

5.1 Publikationen der Studie

Ventura R, Weiss C, Willems S, Sturm N, Klemm H, Meinertz T (2002) Atrial Premature Beats in Patients With Focal Atrial Fibrillation: Incidence at Baseline and Impact of Provocative Maneuvers. PACE 25:1467-1473.

6 Literaturverzeichnis

1. Allessie MA, Konings KTS, Kirchhoff CJHJ, Wijffels M (1996) Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 77:10A-23A
2. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen SJ (1985) Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Grune & Stratton, NY, pp. 265-275
3. Alpert JS, Petersen P, Godfredsen J (1988) Atrial fibrillation: natural history, complications, and management. *Ann Rev Med* 39:41-52
4. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, et al. (1992) Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: A transtelephonic monitoring study. *Am Heart J* 124:381-386
5. Bode F, et al. (2001) Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation. *Nature* 409:35-36
6. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV (1981) Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 64:315-323
7. Burkhoff D, Tyberg JV (1993) Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 265:H1819-H1828
8. Camm in Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G (1998) Atrial fibrillation: epidemiology, etiology, and symptoms. In: Saoudi N, Schoels W, El-Sherif N (eds.) *Atrial flutter and fibrillation: From basic to clinical applications*. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY, pp. 135-151
9. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins; electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100:1879-1886

10. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. (1999) Right atrial focal atrial fibrillation: Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:328-335
11. Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI (2000) Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 48:265-273
12. Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, et al. (1993) Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 87:1114-1122
13. Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R (1978) Syndrome d'arythmie auriculaire d'origine vagale. *Arch. Mal. Coeur* 71:645-656
14. Coumel P, Leclercq JF, Attuel P, Lavallée JP, Flammang D (1980) Autonomic influences in the genesis of atrial arrhythmias: atrial flutter and fibrillation of vagal origin. In: Narula OS (ed.) *Cardiac Arrhythmias*. Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 243-255
15. Coumel P, Attuel P, Leclercq JF, Friocourt P (1982) Arythmies auriculaires d'origine vagale ou catécholergique. Effets comparés du traitement beta-bloquant et phénomène d'échappement. *Arch Mal Coeur* 75:373-387
16. Coumel P (1990) Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 13:209-212
17. Coumel P (1994) Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 15(Suppl. A):9-16
18. Coumel P (1998) The role of the autonomic nervous system in atrial flutter and fibrillation; clinical findings. In: Saoudi N, Schoels W, El-Sherif N (eds.) *Atrial flutter and fibrillation: From basic to clinical applications*. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY, pp. 89-103
19. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:402-426

20. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG (1994) Surgical interruption of atrial reentry as a cure for atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF (eds.) *Atrial fibrillation – mechanisms and therapeutic strategies*. Futura Publishing, Armonk, New York, pp. 373-404
21. Deisenhofer I, Schneider MAE, Böhlen-Knauf M, et al. (2003) Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 91:159-163
22. Dhein S, Klaus W (1997) Herzrhythmusstörungen. In: Fülgraff G, Palm D (eds.) *Pharmokotherapie; Klinische Pharmakologie*. Gustav Fischer, Stuttgart, pp. 257-270
23. El-Sherif N, Smith RA, Evans K (1981) Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ Res* 49:255-265
24. Everett TH, Li H, Mangrum JM (2000) Electrical, morphological, and ultrastructural remodelling and reverse remodelling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 102:1454-1460
25. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. (1999) Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 22:743-749
26. Frishman WH, Murthy VS, Strom JA, Hershman D (1996) Ultrashort-acting β -adrenoceptor blocking drug: esmolol. In: Messerli (ed.) *Cardiovascular Drug Therapie*. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 507-516
27. Garratt CJ, Camm AJ and DM (1996) Intravenous adenosine as an antiarrhythmic agent. In: Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 1239-1247
28. Gillis AM, Connolly SJ, Dubuc M, et al. (2001) Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 87:794-798
29. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996) Electrical remodeling in atrial fibrillation; time course and mechanisms. *Circulation* 94:2968-2974
30. Guy DJR, Boyd A, Thomas SP, Ross DL (2003) Increasing power versus duration for radiofrequency ablation with a high superfusate flow: implications for pulmonary vein ablation? *PACE* 26:1379-1385

31. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (1996) Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:1132-1144
32. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (1997) Predominant origin of atrial arrhythmia triggers in the pulmonary veins. *PACE* 20(Part II):1065
33. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Clémenty J (1997) Radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in humans: elaboration of a procedure based on electrophysiological data. In: Murgatroyd FD, Camm AJ (eds.) *Nonpharmacological management of atrial fibrillation*. Futura Publishing Inc., Armonk, New York, pp. 257-279
34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339:659-666
35. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (2000) Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:2-10
36. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (2000) Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101:1409-1417
37. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Clementy J (2000) Catheter ablation for atrial fibrillation: Clinical electrophysiology of linear lesions. In: Zipes DP, Jalife J (eds.) *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Saunders, Philadelphia pp. 994-1008
38. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102:2463-2465
39. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. (1976) Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 53:273-279
40. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, et al. (1998) Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 135:1010-1019

41. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, et al. (2000) Pulmonary vein electrogram characteristics in patients with focal sources of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:953-959
42. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, et al. (2003) Clinical outcome of very late recurrences of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:598-601
43. Israel C, Klingenhoben T, Grönefeld G, et al. (2000) Adenosin-induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:825
44. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95:572-576
45. Jais P, Shah DC, Hocini M, et al. (2000) Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:758-761
46. Jais P, Peng JT, Shah SC, et al. (2000) Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:623-625
47. Jayachandran JV, Shi HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE (2000) Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 101:1185-1191
48. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 106:389-396
49. Katriotis D, Ioannidis JPA, Anagnostopoulos CE, et al. (2001) Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:750-758
50. Klingenhoben T, Grönefeld G, Li YG, et al. (1999) Heart rate variability to assess changes in cardiac vagal modulation prior to the onset of paroxysmal atrial fibrillation in patients with and without structural heart disease. *A N E* 4:19-26
51. Knight BP, Oral H, Chugh A, et al. (2003) Effects of operator experience on the outcome and duration of pulmonary vein isolation procedures for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 91:673-677

52. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, et al. (2001) Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead holter monitoring system. *Am J Cardiol* 88:853-857
53. Konings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JLRM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA (1994) High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 89:1665-1680
54. Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G (1998) Atrial fibrillation – epidemiology, etiology, and symptoms. In: Saoudi N, Schoels W, El-Sherif N (eds.) *Atrial flutter and fibrillation: From basic to clinical application*, Futura Publishing, Armonk, New York, pp. 135-151
55. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H (1990) Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 120:1364-1369
56. Lee SH, Lin FY, Yu WC, et al. (1999) Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation* 99:1255-1264
57. Lee SH, Tai CT, Lin WS, et al. (2000) Predicting the arrhythmogenic foci of atrial fibrillation before atrial transeptal procedure: implication for catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:750-757
58. Lesh MD, Guerra PG, Roithinger FX, et al. (2000) Novel catheter technology for ablative cure of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 4(Suppl.):1127-1139
59. Lévy S, Novella P, Ricard P, Paganelli F (1995) Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6:69-74
60. Lin WS, Prakash VS, Tai, CT, et al. (2000) Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 101:1274-1281
61. Lu K, Clark JW, Ghorbel FH, et al. (2001) A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the valsalva maneuver. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2661-H2679

62. Macle L, Jais P, Weerasooriya R, et al. (2002) Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Electrophysiol* 13:1067-1073
63. Manios EG, Kanoupakis EM, Chlouverakis GI, et al. (2000) Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: relation with recurrence. *Cardiovasc Res* 47:244-253
64. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. (2002) Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies.
65. Moe GK, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58:59-70
66. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140:183-188
67. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM (1995) Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91:1588-1595
68. Nakagawa H, Wittkampf FHM, Yamanashi WS, et al. (1998) Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. *Circulation* 98:458-465
69. Nakashima H, Kumagai K, Noguchi H, et al. (2002) Evaluation of the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary venous ablation. *J Cardiol* 40:87-94
70. Nathan H, Eliakim M (1966) The junction between left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation* 34:412-422
71. O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, et al. (2003) Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiol* 91:83-85
72. Oral H, Ozaydin M, Sticherling C, et al. (2003) Effect of atrial fibrillation duration on probability of immediate recurrence after transthoracic cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:182-5

73. Oral H, Knight BP, Özaydin M, et al. (2002) Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 40:100-104
74. Oral H, Knight BP, Özaydin M, et al. (2002) Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation; feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 106:1256-1262
75. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. (1999) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 100:1203-1208
76. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia; A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102:2619-2628
77. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. (2001) Atrial electroanatomical remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. *Circulation* 104:2539-2544
78. Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE (1998) Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Internist* 39:2-11
79. Pertov AM, Davidenko JM, Salomonzs R, Baxter WT, Jalife J (1993) Spiral waves of excitation underly reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 72:631-650
80. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96:2455-2461
81. Ravelli F, Allessie M (1997) Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 96:1686-1695
82. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalij MJ (1988) The Length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62:395-410
83. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. (1998) Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 98:1769-1775

84. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, et al. (1993) The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 71:453-455
85. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, et al. (1996) Left atrial size changes in patients with paroxysmal atrial fibrillation: an echocardiographic follow-up. *Angiology* 47:797-801
86. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. (1990) Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation* 82:792-797
87. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, et al. (2000) Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:677-681
88. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. (2001) Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:592-599
89. Schwartzman D, Kuck KH (1998) Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE* 21:1959-1978
90. Selzer A (1982) Atrial fibrillation revisited. *N Engl J Med* 306:1044-1045
91. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P (1999) Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg* 47(Suppl.): 352-356
92. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P (1999) Provocative maneuvers for inducing pulmonary vein ectopy. *PACE* 22(Abstract):738
93. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, et al. (2001) Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 Patients: strategies for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. *PACE* 24:1541-1558
94. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P (2002) Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 87:6-8
95. Sopher SM, Camm AJ (1996) Atrial fibrillation: maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 77:24A-37A

96. Sopher SM, Hnatkova K, Waktare JEP, et al. (1998) Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. *PACE* 21(Part II):2445-2449
97. Suarez GS, Lampert S, Ravid S, et al. (1991) Changes in left atrial size in patients with lone atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 14:652-656
98. Tai CT, Chiou CW, Wen ZC, et al. (2000) Effect on phenylephrine on focal atrial fibrillation originating in the pulmonary veins and superior vena cava. *J Am Coll Cardiol* 36:788-793
99. Takahashi A, Yoshito I, Takahashi Y, et al. (2002) Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 105:2998-3003.
100. Tanabe T, Yoshiaki D, Shunnosuke H, et al. (2001) Longer longitudinal atrial dimension in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation: a possible cause of atrial fibrillation. *Am Heart J* 142:669-678
101. Taylor GW, Kay GN, Xiangsheng Z, et al. (2000) Pathological effects of extensive radiofrequency energy application in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 101:1736-1742
102. Tsao HM, Yu WC, Cheng HC, et al. (2001) Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:809-813
103. Tse HF, Lau CP, Kou W et al. (2000) Prevalence and significance of exit block during arrhythmias arising in pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:379-386
104. Van Zwieten PA (1996) Cardiovascular receptors and drug therapy. In: Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 334-347
105. Vanoverschelde JLJ, Raphael DA, Robert AR et al. (1990) Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 15:1288-1295
106. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. (1999) Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 20:1429-1434

107. Waktare JEP, Hnatkova K, Sopher SM, et al. (2001) The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 22:333-339
108. Watanabe I, Masaki R, Min N, et al. (2002) Cooled-tip ablation results in increased radiofrequency power delivery and lesion size in the canine heart: importance of catheter-tip temperature monitoring for prevention of popping and impedance rise. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 6:9-16
109. Weiss C, Willems S, Rostock T, et al. (2003) Electrical disconnection of an arrhythmogenic superior vena cava with discrete radiofrequency current lesions guided by noncontact mapping. *PACE* 26:1758-1761
110. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954-1968
111. Willems S, Weiss C, Risius T, et al. (2003) Dissociated activity and pulmonary vein fibrillation following functional disconnection: impact for the arrhythmogenesis of focal atrial fibrillation. *PACE* 26:1363-1370
112. Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO (1989) Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation* 80:962-968
113. Wood MA, Fuller IA (2002) Acute and chronic electrophysiologic changes surrounding radiofrequency lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13:56-61
114. Yamane T, Shah DC, Peng JT, et al. (2001) Morphological characteristics of p wave during selective pulmonary vein pacing. *J Am Coll Cardiol* 38:1505-1510
115. Yamane T, Shah DC, Jais P, et al. (2002) Dilatation as a marker of pulmonary veins initiating atrial fibrillation. *J Intervent Card Electrophysiol* 6:245-249
116. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. (1997) Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96:1537-1541
117. Zimmermann M, Kalusche D (2001) Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:285-291
118. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT (1974) Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 8:647-655

119. Zipes DP (1997) Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E (ed) Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 640-704

7 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med T. Meinertz für die freundliche Aufnahme und Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Weiterhin danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. S. Willems sowie Herrn PD Dr. med. Chr. Weiss für die Unterstützung bei dieser Arbeit und meinem weiteren Weg in der Kardiologie.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. R. Ventura. Ohne seine stete Hilfsbereitschaft und Einsatz wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Dem gesamten Team der EPU- und Langzeit-EKG-Abteilungen möchte ich für die immer freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit danken.

Ein letzter Dank geht an meine Frau Patricia und meinen Sohn Jaden Tale für Ihr zeitweises Verständnis an all den langen Abenden an denen ich an dieser Arbeit geschrieben habe.

8 Lebenslauf

Hanno Ulrich Klemm, M.Sc., geboren am 18.12.1972 in Hamburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, ein Kind

Schulbildung

1979 - 1983 Grundschulen Burgunderweg und Frohmestraße, Hamburg

1983 - 1992 Gymnasien Bondenwald und Dörpsweg, Hamburg

07/92 Abitur mit Leistungskursen Mathematik und Physik

Studium

10/92 - 02/95 Grund- und Hauptstudium der Physik, Universität Hamburg

10/94 Vordiplom in Physik

02/95 - 05/96 Hauptstudium an der University of Sydney, Australien

Studium und Master's Thesis im Department of Physical Optics

05/96 Abschluß Master of Science

10/96 - 09/98 Studium der Medizin, Georgia-Augusta Universität, Göttingen

09/98 Ärztliche Vorprüfung

10/98 – 10/02 Studium der Medizin (Klinik) an der Universität Hamburg

08/99 09/01 10/02 Erster, zweiter und dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Seit 01.11.02 Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik III, Kardiologie - Angiologie, des Universitätsklinikums Eppendorf.

Publikationen

Larkin KG, Oldfield MA, Klemm HU (1997) Fast Fourier method for the accurate rotation of sampled images, Optics Communications, 139: 99-106

Cogswell CJ, Larkin KG, Klemm HU (1996) Fluorescence microtomography: multi-angle image acquisition and 3D digital reconstruction, Proceedings of the SPIE, 2655:109-115

9 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig 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, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.