

Aus dem Universitären Herzzentrum Hamburg GmbH des
Universitätsklinikums Eppendorf,
Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

**Bewertung des Langzeitverlaufs nach Katheterablation von
intermittierendem und persistierendem Vorhofflimmern mittels
Tele-EKG: Prognostische und therapeutische Implikationen.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Benedikt Brandstrup
aus Weener/Ems

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg am 07.11.2008.

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss: Vorsitzender: Prof. Dr. med. Stefan Willems

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank-U. Beil

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. Florian Wagner

Widmung

Ich widme diese Arbeit meinem am 05.12.2007 verstorbenen Vater.

Inhalt

1	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	Interventionelle Therapie von fokal getriggertem Vorhofflimmern	3
2.1.1	PULMONALVENENISOLATION	3
2.2	Interventionelle Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns	5
2.2.1	SUBSTRATMODIFIKATION DES LINKEN ATRIUMS	5
3	PATIENTEN UND METHODEN	7
3.1	Studienkriterien	8
3.2	Patienten	11
3.2.1	PATIENTENKOLLEKTIV FÜR DIE TELE-EKG-AUSWERTUNG	11
3.2.2	PATIENTENKOLLEKTIV MIT INTERMITTIERENDEM VHF	11
3.2.3	PATIENTENKOLLEKTIV MIT PERSISTIERENDEM VHF	14
3.2.4	PATIENTENKOLLEKTIV MIT INTERMITTIERENDEM VHF ± ACE-HEMMER/AT1-BLOCKER	17
3.3	Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation	19
3.3.1	VERWENDETE KATHETER	20
3.4	Vorgehen bei der RF-Ablation	20
3.5	Ensite® NavX™	22
3.6	Tele-EKG-Aufzeichnungen	25
3.6.1	AUFZEICHNUNG	28
3.6.2	AUSWERTUNG	28
3.7	Follow Up	29
3.7.1	POSTINTERVENTIONELLE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	29
3.7.2	AMBULANTE NACHUNTERSUCHUNG	30
3.8	Statistik	30

4	ERGEBNISSE	32
4.1	Tele-EKG-Auswertung	32
4.1.1	KORRELATION VON TELE-EKG-DIAGNOSEN UND - SYMPTOMEN	34
4.2	Follow Up	37
4.2.1	INTERMITTIERENDES VORHOFFLIMMERN \pm SM	37
4.2.2	PERSISTIERENDES VORHOFFLIMMERN \pm SM	39
4.2.3	FREIHEIT VON VHF NACH FRÜHREZIDIV	41
4.2.4	INTERMITTIERENDES VORHOFFLIMMERN \pm ACE-HEMMER/AT- 1 BLOCKER	43
5	DISKUSSION	45
5.1	Tele-EKG-Auswertung	45
5.1.1	DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN	48
5.2	Follow Up	49
5.2.1	THERAPIE DES VHF \pm SUBSTRATMODIFIKATION	49
5.2.2	INTERMITTIERENDES VHF \pm ACE-HEMMER/AT-1 BLOCKER	52
5.3	Limitationen der Studie	54
6	ZUSAMMENFASSUNG	56
6.1	Publikationen der Studie	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	59
8	DANKSAGUNG	64
9	LEBENS LAUF	65
10	ERKLÄRUNG	66

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Patientencharakteristik: Tele-EKG-Auswertung_____	11
Tab. 2: Patientencharakteristik: Intermittierendes VHF \pm SM _____	14
Tab. 3: Patientencharakteristik: Persistierendes VHF \pm SM _____	16
Tab. 4: Patientencharakteristik: Int. VHF \pm ACE-Hemmer/AT1-Blocker _____	18
Tab. 5: Casematch: Intermittierendes VHF \pm ACE-Hemmer/AT1-Blocker ____	19

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Darstellung der Vorhöfe mit Ensite® NavX™	6
Abb. 2: Flussdiagramm für die Tele-EKG-Auswertung	9
Abb. 3: Flussdiagramm für Patienten mit VHF und Zustand nach PVI	10
Abb. 4: Mit Ensite® NavX™ erstellte 3D-Ansicht	24
Abb. 5: Rhythm Card	25
Abb. 6: Computersystem mit GEMS™ Software	26
Abb. 7: GEMS™ Software	27
Abb. 8: Beispiel-EKG	29
Abb. 9: Verteilung der Tele-EKG-Diagnosen	33
Abb. 10: Verteilung der EKG-Diagnosen pro Monat	34
Abb. 11: Verteilung der Symptome SR	35
Abb. 12: Verteilung der Symptome AF	36
Abb. 13: Korrelation von EKG-Diagnosen und Symptomen	37
Abb. 14: Follow-Up: Patienten mit intermittierendem VHF ± Substratmodifikation	39
Abb. 15: Follow-Up: Patienten mit persistierendem VHF ± Substratmodifikation	41
Abb. 16: Freiheit von VHF nach Frührezidiv	43
Abb. 17: Casematch: Intermittierendes VHF ±ACE-Hemmer/AT1-Blocker	44

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AV-	Atrioventrikular-
CS	Coronarvenensinus
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde
HBE	His-Bündel-Elektrogramm
HFS	Hochfrequenzstrom
HIS	His-Bündel
LOPV	Linke obere Pulmonalvene
LUPV	Linke untere Pulmonalvene
mg	Milligramm
min	Minuten
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunden
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROPV	Rechte obere Pulmonalvene
RUPV	Rechte untere Pulmonalvene

s	Sekunden
SA	Standardabweichung
SM	Substratmodifikation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die kurative Katheterablation hat sich im Laufe der letzten Jahre zu einem Standardverfahren in der Therapie des Vorhofflimmerns (VHF) entwickelt. Speziell bei der Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns konnten hohe Erfolgsraten erzielt werden.

Die Auslösbarkeit von Vorhofflimmern durch unifokale, hochfrequente Entladungen mittels Acotinin oder Elektrostimulation wurde bereits 1959 entdeckt (Moe and Abildskov 1959).

Die Entdeckung der fokalen Genese des paroxysmalen Vorhofflimmerns durch elektrische Aktivität in den Pulmonalvenen gelang erst einige Dekaden später (Jais, Haissaguerre et al. 1997; Haissaguerre, Jais et al. 1998) und bewies den ursächlichen Zusammenhang von sich schnell entladenden Foci als Ursache oder Trigger des Vorhofflimmerns.

Die Limitation der fokalen Ablation wird durch das schwierige Aufsuchen der arrhythmogenen Foci begründet. Es setzt die dauerhafte Aktivität bzw. die Auslösbarkeit durch Provokationsmanöver zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung voraus.

Die Anlage linearer Läsionen mittels Katheter (Schwartzman and Kuck 1998; Pappone, Oreto et al. 1999; Haissaguerre M. 2000) verfolgte zwei Strategien. Einerseits sollte die chirurgische Kompartimentierung des Vorhofs der MAZE-Operation (Cox, Schuessler et al. 1991; Kottkamp, Hindricks et al. 1999) nachempfunden werden. Zum Anderen die elektrische Isolierung von arrhythmogenen Zonen zum restlichen Vorhofmyokard. Die klinische Einschränkung dieser Methode wird durch die zwingend notwendige

Anlage von kontinuierlichen Läsionen (Ernst, Schluter et al. 1999) bedingt.

Die segmentale ostiale Pulmonalvenenisolation (PVI) trägt der Entdeckung von Haissaguerre et al. (Haissaguerre, Jais et al. 1998) Rechnung, die die Pulmonalvenen als Orte der arrhythmogenen Aktivität beschreibt. Ziel der Ablation ist es, die Pulmonalvenen vom Vorhof elektrisch zu isolieren.

Zur Behandlung des persistierenden Vorhofflimmerns kann die PVI noch durch die Substratmodifikation (SM) (Konings, Kirchhof et al.; Willems, Klemm et al. 2006) erweitert werden. Hier wird die Behandlung durch die Anlage von linearen Läsionen zwischen den oberen Pulmonalvenen respektive der linken unteren Pulmonalvene und dem anterior-lateralen Rand der Mitralklappe erweitert.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich die Studienziele und die Fragestellungen wie folgt:

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied im Langzeiterfolg bei Patienten mit intermittierenden und persistierenden Vorhofflimmern bezüglich der gewählten Ablationsmethode. A: Pulmonalvenenisolation vs. B: Pulmonalvenenisolation plus Substratmodifikation?
2. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Frührezidivrate und der Heilung nach Frührezidiv („late cure“) zwischen den beiden Ablationsmethoden?
3. Gibt es einen Effekt bezüglich der Rezidivrate des Vorhofflimmerns bei einer Medikation mit ACE-Inhibitor / AT-1 Blocker zur Unterstützung des reversen Remodelling?

2 Einleitung

2.1 Interventionelle Therapie von fokal getriggertem Vorhofflimmern

2.1.1 Pulmonalvenenisolation

Die Behandlung des Vorhofflimmerns beschränkte sich bis zur Arbeit von Haissaguerre et al. (Haissaguerre, Jais et al. 1998) im Wesentlichen auf ein palliatives Vorgehen mit Hilfe von Antiarrhythmika oder auf die AV-Knoten-Ablation/Modulation mit nachfolgender Schrittmacherimplantation (Cox, Schuessler et al. 1991; Defauw, Guiraudon et al. 1992; Williamson, Man et al. 1994; Ozcan, Jahangir et al. 2001).

Die Ablation von Vorhofflimmern auslösenden Foci bietet einen bahnbrechenden kurativen Behandlungsansatz. Die durch die schon beschriebenen Probleme bei der Auffindung des Focus eingeschränkten Erfolge der fokalen Ablation und die Entdeckung der Pulmonalvenen (Haissaguerre, Jais et al. 1998) als Ort der Genese von Vorhofflimmern, führten zu der Überlegung alle vier Pulmonalvenen elektrisch vom Vorhofmyokard zu entkoppeln.

Anfangs wurde zwischen der Isolierung aller Pulmonalvenen und der Isolierung einzelner, als arrhythmogen erkannter, Venen (Haissaguerre, Shah et al. 2000) differenziert. Dieses Vorgehen trug der Problematik der hohen Energieabgabe und der damit einhergehenden Gefahr der Stenosenbildung durch Fibrosierungen (Robbins, Colvin et al. 1998; Scanavacca, Kajita et al. 2000) Rechnung. Diese Pathologie konnte von Taylor et al. (Taylor, Kay et al. 2000) im Tierversuch gezeigt werden. Hier zeigten sich bei den

Versuchstieren nach hoher Energieabgabe Intimaproliferationen mit sich organisierenden Thromben sowie Nekrosen des Myokards neben Kollagenbildung und Proliferation der Lamina elastica interna. Die deutlich höhere Erfolgsrate einer generellen Isolierung aller 4 Pulmonalvenen lässt heute diese Bedenken in den Hintergrund treten.

Der Endpunkt der Ablation ist das völlige Fehlen eines Venenpotentials, wie es von Haissaguerre et al. (Haissaguerre, Shah et al. 2000) beschrieben wurde.

Bei der Behandlung des paroxysmalen VHF konnten durch die Pulmonalvenenisolation Erfolgsraten von 50-85% erreicht werden (Shah, Haissaguerre et al. 2001; Oral, Knight et al. 2002; Lazar, Dixit et al. 2004). Leider zeigte sich, dass es nicht möglich scheint, mit der gleichen Technik auch gleiche Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern zu erzielen. Hier muss mit deutlich höheren Rückfallraten gerechnet werden (Oral, Knight et al. 2002; Willems, Klemm et al. 2006).

Von Bedeutung für diesen unterschiedlichen Erfolg, scheint die Veränderung der Vorhofstruktur, hier sowohl der elektrophysiologischen Eigenschaften (Goette, Honeycutt et al. 1996), der Intensität des Triggers (Lesh, Guerra et al. 2000), als auch Veränderungen des Myokards unter dem Einfluss des Vorhofflimmerns im Sinne eines positiven Feedback-Mechanismus („Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“)(Wijffels, Kirchhof et al. 1995), zu sein.

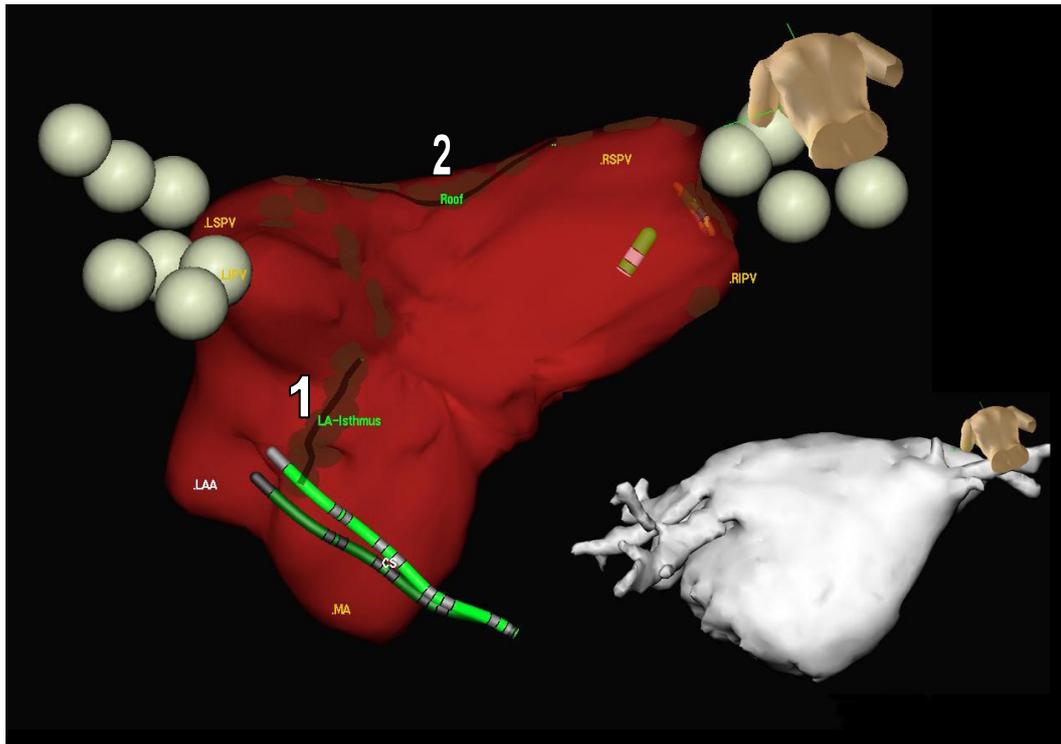
2.2 Interventionelle Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns

2.2.1 Substratmodifikation des linken Atriums

Bedingt durch die hohe Erfolgsrate der chirurgischen MAZE-Prozedur (Cox, Schuessler et al. 1991; Kottkamp, Hindricks et al. 1999), wurde versucht, diese Ergebnisse mit Hilfe von Katheter erzeugten linearen Läsionen zu erzielen (Ernst, Ouyang et al. 2003). Die Versuche waren anfangs wenig erfolgreich (Haissaguerre, Gencel et al. 1994; Haissaguerre, Jais et al. 1996; Pappone, Oreto et al. 1999).

Durch die Anlage von linearen Läsionen (Ernst, Schluter et al. 1999; Jais, Shah et al. 1999) zwischen der rechten oberen und linken oberen Pulmonalvene, welches als Roof-Line bezeichnet wird, sowie zwischen der unteren linken Pulmonalvene und dem Mitralklappenannulus, welches als LA-Isthmus beschrieben wird, werden die Vorhöfe so kompartimentiert, dass die kreisenden Vorhofflimmerwellenfronten (Jayachandran, Sih et al. 2000) nicht mehr aufrechterhalten werden können (Abb. 1). Für diese als Substratmodifikation bezeichnete Ablationsmethode, besitzt das Erreichen einer lückenfreien Läsion herausragende Wichtigkeit (Jais, Hocini et al. 2004). Inkomplette Linien bedingen ein höheres Wiederauftreten der Arrhythmie (Gaita, Riccardi et al. 2005) beziehungsweise das Auftreten neuer Arrhythmien.

Abb. 1: Darstellung der Vorhöfe mit Ensite® NavX™



Die Abbildung zeigt eine Darstellung der Vorhöfe mit Hilfe des Ensite® NavX™ Systems aus postero-kaudaler Sicht (links) und eine Rekonstruktion aus einem MRT-Datensatz (rechts).

LSPV: linke superiore Pulmonalvene; RSPV: rechte superiore Pulmonalvene; RIPV: rechte inferiore Pulmonalvene; CS: Coronarvenensinus; LA-Isthmus (1): Ablationslinie zwischen der linken unteren Pulmonalvene und dem Mitralklappenannulus; Roof (2): Ablationslinie zwischen der oberen rechten und linken Pulmonalvene

Wie bereits erwähnt, war es bis jetzt nicht möglich ähnliche Resultate wie in der Behandlung des paroxysmalen VHF, auch für das persistierende VHF zu erzielen. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhtes Wiederauftreten des VHF (Oral, Knight et al. 2002) mit den angeführten Methoden.

3 Patienten und Methoden

Die Fragen nach signifikanten Unterschieden im Langzeitverlauf bei Patienten mit intermittierendem bzw. persistierendem Vorhofflimmern, die mit einer alleinigen Pulmonalvenenisolation oder mit einer PVI und Substratmodifikation behandelt wurden, die Frührezidivrate und die Heilung nach einem Rezidiv bei den beiden Ablationsmethoden sowie der prognostische Unterschied bei Patienten, die mit bzw. ohne einem ACE-Inhibitor/AT1-Blocker behandelte wurden, sollten mit folgenden Ansätzen verifiziert werden:

- (1) Mit Hilfe von Tele-EKG-Geräten, die den Patienten am Entlassungstag des stationären Aufenthaltes ausgehändigt und die Handhabung erläutert wurden, sollte der Therapieverlauf über 6 Monate (180 Tage) durch tägliche Übersendung eines EKGs eruiert werden.
- (2) In Abständen von 3, 6 und 12 Monaten nach Ablation, stellten sich die Patienten bei der Rhythmussprechstunde vor.
- (3) Anhand ambulant durchgeführter 24-Stunden-Holter-EKGs wurde ebenfalls der Therapieerfolg überprüft

3.1 Studienkriterien

Für die Studie wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren allen Patienten, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterzogen, ein Tele-EKG-Gerät zur Therapiekontrolle ausgehändigt.

Das Kollektiv zeigte eine Symptomatik, die in unterschiedlicher Ausprägung Palpitationen, Tachykardien, Brustschmerzen, Dyspnoe, Benommenheit und Schwitzen umfasste. Im Mittel zeigten die Patienten eine Vorhofflimmerepisode von 7 (1-18) Monaten vor der Ablation.

Die Kohorte wies im Mittel zwei gescheiterte medikamentöse Therapieversuche mit Antiarrhythmika auf. Die Spanne lag hier bei 1-4 Medikamenten. Es konnte bei jedem Patienten mindestens eine Episode von Vorhofflimmern, die länger als 5 Minuten anhielt, im 24-Stunden-Holter-EKG nachgewiesen werden.

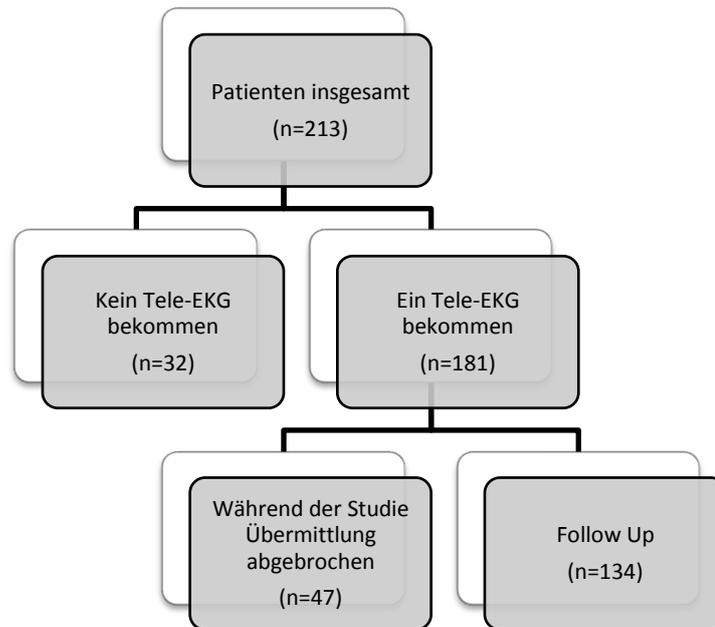
Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine strukturelle Herzerkrankung mit einer Beeinträchtigung der Funktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion <40%) und/ oder eine Vergrößerung des Atriums von mehr als 5,5 cm aufwiesen.

Es wurde die Fragestellung behandelt, ob es eine Korrelation zwischen angegebenen Symptom und der Diagnose, die Mittels der Tele-EKGs gestellt werden konnte, gibt. Hierfür wurden alle Patienten, die mit einem Tele-EKG ausgestattet wurden, aufgefordert, entweder ihre Symptome oder das Fehlen von Symptomen nach der Übermittlung der EKGs via Telefon anzugeben.

Vom Gesamtkollektiv von 344 Patienten wurden 213 Patienten nach erfolgter Pulmonalvenenisolation gebeten, für die nächsten 180 Tage täglich ein Tele-EKG zu übermitteln. 32 Patienten lehnten dies

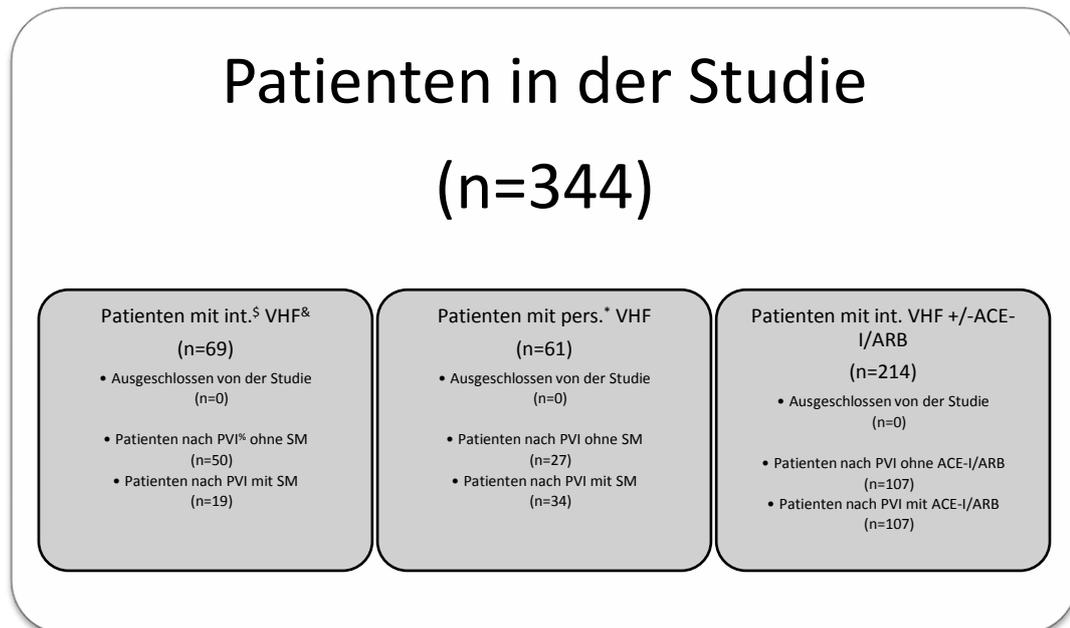
ab. Von den verbleibenden 181 Patienten brachen im Laufe der 180 Tage weitere 47 Patienten die Studie ab. Zum Teil da technische Probleme auftraten, zum anderen Teil aus persönlichen Gründen.

Abb. 2: Flussdiagramm für die Tele-EKG-Auswertung



Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern wurden entweder in die Gruppe eingeordnet, bei denen ausschließlich eine Pulmonalvenenisolation mit Ablation des RA Isthmus durchgeführt wurde (iAF PVI, n=50) oder in die Gruppe mit zusätzlicher Ablation der Roof-Line und des LA Isthmus (iAF PVI + SM, n=19).

Abb. 3: Flussdiagramm für Patienten mit VHF und Zustand nach PVI



§ intermittierend; * persistierend; & Vorhofflimmern; % Pulmonalvenenisolation

Entsprechend wurde mit der Patientengruppe mit persistierendem VHF verfahren (pAF PVI, n=27; pAF PVI + SM, n=34).

In einer weiteren Subanalyse wurden insgesamt 107 Patienten-Pärchen (Casematch) gebildet, die alle intermittierendes Vorhofflimmern und einen arteriellem Hypertonus aufwiesen und sich in wesentlichen Merkmalen, wie Alter und Ablationsdatum, möglichst ähnelten. Die Patienten-Pärchen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Medikation. Es wurde jeweils ein Patient ohne vorherige Einnahme eines ACE-Inhibitors (pAF ACE-Inhibitor (-)) gegen einen Patienten, der länger als einen Monat einen ACE-Inhibitor (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril,) und/oder einen AT-1 Blocker (Candesartan, Losartan, Telmisartan, Irbesartan) eingenommen hatte, verglichen (pAF ACE-Inhibitor (+)).

3.2 Patienten

3.2.1 Patientenkollektiv für die Tele-EKG-Auswertung

Das Patientenkollektiv (Tab. 1) für die Überprüfung der Korrelation von EKG-Diagnose und angegebenem Symptom bestand aus insgesamt 134 Patienten (Alter: $60 \pm 8,9$ Jahre, männlich/ weiblich: 100/ 34).

Die Kohorte wurde durchschnittliche mit $1,28 \pm 0,58$ Pulmonalvenenisolationen behandelt. Insgesamt wurden 104 Patienten einmal abladiert, 25 Patienten zwei Mal, 3 drei Mal und 2 vier Mal.

Zum Zeitpunkt der Katheterablation zeigten 87 (70%) der Patienten im EKG einen Sinusrhythmus und 47 (30%) Patienten wiesen Vorhofflimmern auf.

Tab. 1: Patientencharakteristik: Tele-EKG-Auswertung

Patienten (n*); männlich (n)	134	100		
Alter, (Mittel \pm SA[§])	60	$\pm 8,9$		
Initial bei PVI im SR	87	(70%)		
Initial bei PVI im AF	47	(30%)		
Anzahl Prozeduren 1/2/3/4	104	25	3	2
Prozeduren pro Patient; SA[§]	1,28	$\pm 0,58$		

* Anzahl; § Standardabweichung

3.2.2 Patientenkollektiv mit intermittierendem VHF

Das Kollektiv (Tab. 2) bestand aus insgesamt 69 Patienten. Von diesen wurden 19 (Alter: $61 \pm 9,6$ Jahre, männlich/ weiblich: 14/ 5) mit einer zusätzlichen Substratmodifikation behandelt (Kohorte 1) und 50 (Alter: $61 \pm 8,1$ Jahre, männlich/ weiblich: 32/ 18) ohne

(Kohorte 2). Die Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer stationären Vorstellung in die Studie aufgenommen, sofern die Studienkriterien erfüllt waren.

Es ergaben sich im Mittel für die Gruppe mit Substratmodifikation 367 ± 9 Tage pro Patient, in denen der Erfolg der Prozedur mit Hilfe von Tele-EKGs und Untersuchungen in der Rhythmusprechstunde eruiert wurde. Für die Gruppe ohne Substratmodifikation ergab sich ein Wert von 369 ± 15 Tagen pro Patient.

Zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation waren in der Kohorte 1 15 (79%) Patienten im Sinusrhythmus und bei 4 (21%) Patienten bestand Vorhofflimmern. In Kohorte 2 ließ sich bei 42 (84%) Patienten Sinusrhythmus und bei 8 (16%) Patienten Vorhofflimmern nachweisen.

Von den 19 Patienten, die einer Substratmodifikation unterzogen wurden, wurden im Mittel $1,68 \pm 0,7$ Pulmonalvenenisolationen durchgeführt. Es wurde bei 9 Patienten eine Behandlung durchgeführt, bei 7 Patienten zwei und bei 3 Patienten drei. Bei der Kohorte ohne SM wurde jeweils nur eine Behandlung durchgeführt. Bei der Anzahl der blockierten Pulmonalvenen ergibt sich in der ersten Kohorte eine Zahl von $3 \pm 0,6$ und in der zweiten Gruppe $4 \pm 0,6$.

Etwa ein Drittel der Patienten in Kohorte 1 wurden mit Betablockern behandelt. Hier wurde vorwiegend (21%) Metoprolol verwendet. Gefolgt von Sotalol mit 11% und Bisoprolol mit 5%. In der Kohorte 2 wurden 42% der 50 Patienten mit einem Betablocker behandelt. Hier wurde ebenfalls Metoprolol am häufigsten verwendet, gefolgt von Bisoprolol (10%). Atenolol und Carvedilol nahm je ein Patient (2%).

Antiarrhythmika nahmen insgesamt 58% (11 Patienten) in der Gruppe mit und 50% (25 Patienten) in der Gruppe ohne zusätzliche Linien.

Von den 11 Patienten nahmen 8 (42%) Amiodaron und 3 (16%) Flecainid. Dagegen verteilten sich die 25 Patienten der anderen Gruppe annähernd paritätisch auf Amiodaron (13 Patienten; 26%) und Flecainid (12 Patienten; 24%).

Phenprocoumon dominiert in beiden Gruppen vor Aspirin bei der medikamentösen Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung.

Bei den Patienten bei denen zur Pulmonalvenenisolation noch eine zusätzliche Substratmodifikation durchgeführt wurde, wiesen 11 (58%) eine arterielle Hypertonie und 3 (16%) eine koronare Herzkrankheit auf. In der Gruppe ohne zusätzliche Substratmodifikation litten 20 (40%) Patienten an einer Hypertonie. Wohingegen kein Patient eine koronare Herzkrankheit aufwies.

Tab. 2: Patientencharakteristik: Intermittierendes VHF \pm SM

	Kohorte 1: PVI+SM			Kohorte 2: PVI-SM			χ^2
Patienten (n*); männlich (n)	19	14		50	32		0,45
Alter, (Mittel \pm SA[§])	61	\pm 9,6		61	\pm 8,1		
Follow-Up in Tagen; SA	367	\pm 9		369	\pm 15		
Initial bei PVI im SR	15	(79%)		42	(84%)		0,6
Initial bei PVI im AF	4	(21%)		8	(16%)		0,62
Anzahl Prozeduren 1/2/3	9	7	3	50	0	0	
Prozeduren pro Patient; SA	1,68	\pm 0,7		1	\pm 0		
Prozedurendauer in min; SA	382	\pm 85		348	\pm 98		
Röntgendosis; SA	8747	\pm 5384		9072	\pm 5413		
Röntgendauer in min; SA	62	\pm 16		68	\pm 18		
Venen blockiert; SA (n)	3,2	\pm 0,6		3,5	\pm 0,6		
Betablocker (gesamt) (n)	7	(37%)		21	(42%)		0,69
Bisoprolol (n)	1	(5%)		5	(10%)		
Metoprolol (n)	4	(21%)		14	(28%)		
Sotalol (n)	2	(11%)					
Atenolol (n)				1	(2%)		
Carvedilol (n)				1	(2%)		
AA[§] (gesamt) (n)	11	(58%)		25	(50%)		0,56
Amiodaron (n)	8	(42%)		13	(26%)		
Flecainid (n)	3	(16%)		12	(24%)		
Antikoagulation (gesamt) (n)	13	(68%)		42	(84%)		0,15
Phenprocoumon (n)	11	(58%)		36	(72%)		
Aspirin (n)	2	(11%)		6	(12%)		
Art. Hypertonie (n)	11	(58%)		20	(40%)		0,18
KHK^{&} (n)	3	(16%)					

[§] Standardabweichung; * Anzahl; [§] Antiarrhythmika; [&] koronare Herzkrankheit

3.2.3 Patientenkollektiv mit persistierendem VHF

Das Kollektiv (Tab. 3) bestand aus insgesamt 61 Patienten. Von diesen wurden 34 (Alter: $59 \pm 10,1$ Jahre, männlich/ weiblich: 25/ 9) Patienten zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation mit einer Substratmodifikation behandelt (Kohorte 1) und 27 (Alter: 62 ± 8 Jahre, männlich/ weiblich: 21/ 6) ausschließlich mit einer Pulmonalvenenisolation (Kohorte 2). Die Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer stationären Vorstellung in die Studie aufgenommen, sofern die Studienkriterien erfüllt waren.

Die mittlere Anzahl der Tage, für die ein Tele-EKG vorlag, betrug in der ersten Kohorte mit Substratmodifikation 368 ± 17 Tage und für die Gruppe ohne Substratmodifikation 371 ± 30 Tage.

Zum Zeitpunkt der Pulmonalvenenisolation befanden sich in der ersten Kohorte 9% (3 Patienten) im Sinusrhythmus und 91% (31 Patienten) zeigten Vorhofflimmern. In der zweiten Kohorte zeigten 19% (5 Patienten) Sinusrhythmus und 81% (22 Patienten) Vorhofflimmern.

Im Mittel unterzogen sich die Patienten der Gruppe mit Substratmodifikation $1,24 \pm 0,49$ Pulmonalvenenisolationen. Hierbei wiesen 27 Patienten eine, 6 zwei und 1 drei Behandlungen auf. Die Prozedurendauer betrug 404 ± 80 Minuten, wobei $4 \pm 0,4$ Pulmonalvenen blockiert werden konnten.

In der Gruppe ohne Substratmodifikation wurden pro Patient im Durchschnitt $1,04 \pm 0,19$ Pulmonalvenenisolationen durchgeführt. Bei 26 Patienten wurde eine Katheterablation unternommen und bei einem Patienten eine. Die Prozedurendauer betrug hier 290 ± 130 Minuten. Es konnten hier $3 \pm 0,9$ Pulmonalvenen elektrisch blockiert werden.

Bei der Medikation zeigte sich in den Kohorten folgendes Bild:

In der Kohorte 1 nahmen insgesamt 15 Patienten (44%) einen Betablocker und 10 Patienten (30%) ein Antiarrhythmikum ein. Zur Antikoagulation wurde bei 23 Patienten (66%) Phenprocoumon eingenommen.

In der Kohorte 2 nahmen 8 Patienten (30%) einen Betablocker und 10 (37%) ein Antiarrhythmikum ein (Abb. 4). Phenprocoumon wurde 17 Patienten (63%) verschrieben.

Unter den 34 Patienten, die mit zusätzlicher Substratmodifikation behandelt wurden, waren 15 Patienten (44%), welche unter einer arteriellen Hypertonie litten und ein Patient, der eine koronare Herzkrankheit zeigte.

Unter der 27 Patienten der Kohorte 2 wiesen 9 Patienten (33%) einen arteriellen Hypertonus auf und 4 eine koronare Herzkrankheit.

Tab. 3: Patientencharakteristik: Persistierendes VHF ±SM

	Kohorte 1: PVI+SM		Kohorte 2: PVI-SM		χ ²	
Patienten (n*); männlich (n)	34	25	27	21	0,7	
Alter, (Mittel ± SA[§])	59	± 10,1	62	± 8		
Follow-Up in Tagen; SA	368	± 17	371	± 30		
Initial bei PVI im SR	3	(9%)	5	(19%)	0,27	
Initial bei PVI im AF	31	(91%)	22	(81%)	0,26	
Anzahl Prozeduren 1/2/3	27	6	1	26	1	0
Prozeduren pro Patient; SA	1,24	± 0,49	1,04	± 0,19		
Prozeduredauer in min; SA	404	± 80	290	± 130		
Röntgendosis; SA	10236	± 5057	7420	± 6047		
Röntgendauer in min; SA	70	± 19	59	± 29		
Venen blockiert; SA (n)	3,8	± 0,4	3,2	± 0,9		
Betablocker (gesamt) (n)	15	(44%)	8	(30%)	0,25	
Bisoprolol (n)	3	(9%)	1	(4%)		
Metoprolol (n)	8	(23%)	4	(15%)		
Sotalol (n)	2	(6%)	1	(4%)		
Atenolol (n)	1	(3%)	1	(4%)		
Nebivolol (n)	1	(3%)	1	(4%)		
AA[§] (gesamt) (n)	10	(30%)	10	(37%)	0,53	
Amiodaron (n)	8	(24%)	9	(33%)		
Flecainid (n)	2	(6%)	1	(4%)		
Phenprocoumon (n)	23	(66%)	17	(63%)	0,7	
Art. Hypertonie (n)	15	(44%)	9	(33%)	0,39	
KHK^{&} (n)	1	(3%)	4	(15%)	0,09	

[§] Standardabweichung; *Anzahl; [§] Antiarrhythmika; [&] koronare Herzkrankheit

3.2.4 Patientenkollektiv mit intermittierendem VHF ± ACE-Hemmer/AT1-Blocker

Aus einer Datenbank mit 624 Patienten wurden insgesamt 214 Patienten für diese Subanalyse ausgewertet. Alle wurden im Zeitraum von 2001 bis 2006 behandelt.

Aus dieser Kohorte wurden 107 Patienten-Pärchen gebildet, wobei darauf geachtet wurde, dass sich die Paare möglichst nur in der Einnahme eines ACE-Hemmers beziehungsweise eines AT1-Blockers unterschieden und nahezu identische Werte in den Parametern Geschlecht, Alter und Ablationsdatum aufwiesen.

Tab. 4: Patientencharakteristik: Int. VHF ±ACE-Hemmer/AT1-Blocker

	Kohorte 1: +ACE/AT1		Kohorte 1: -ACE/AT1		χ²
Patienten (n*); männlich (n)	107	70	107	71	0,88
Alter, (Mittel ± SA[§])	62	± 7,8	62	± 7,6	
Follow-Up in Tagen; SA	311	± 302	300	± 277	
Prozeduredauer in min; SA	217,5	± 634,2	161,1	± 177,2	
Röntgendosis; SA	10236	± 5057	7420	± 6047	
Röntgendauer in min; SA	32,6	± 33,6	33,1	± 34,3	
Venen blockiert; SA (n)	3,2	± 1	3,7	± 0,8	
Betablocker (gesamt) (n)	62	(58%)	44	(41%)	0,014
Bisoprolol (n)	23	(21%)	19	(18%)	
Metoprolol (n)	32	(30%)	24	(22%)	
Propranolol (n)	0	(0%)	0	(%)	
Atenolol (n)	0	(0%)	0	(%)	
Carvedilol	3	(3%)	0		
Nebivolol (n)	4	(4%)	1	(1%)	
AA[§] (gesamt) (n)	68	(64%)	57	(53%)	0,13
Amiodaron (n)	30	(30%)	24	(22%)	
Flecainid (n)	30	(30%)	29	(27%)	
Sotalol (n)	8	(7%)	4	(4%)	
ACE-Hemmer (gesamt) (n)	63	(59%)	0	(0%)	
Ramipril (n)	32	(30%)	0	(0%)	
Enalapril (n)	13	(12%)	0	(0%)	
Captopril (n)	3	(3%)	0	(0%)	
Lisinopril (n)	8	(7%)	0	(0%)	
Perindopril (n)	3	(3%)	0	(0%)	
Benazepril (n)	4	(4%)	0	(0%)	
AT1-Blocker (gesamt) (n)	44	(41%)	0	(0%)	
Losartan (n)	4	(4%)	0	(0%)	
Candesartan (n)	13	(12%)	0	(0%)	
Telmisartan (n)	4	(4%)	0	(0%)	
Irbesartan (n)	12	(11%)	0	(0%)	
Valsartan (n)	11	(10%)	0	(0%)	
Eprosartan (n)	0	(0%)	0	(0%)	

[§] Standardabweichung; *Anzahl; [§] Antiarrhythmika

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika, inklusive der eingenommenen Medikamente. Tabelle 5 zeigt die Korrelation der Patienten-Pärchen zueinander hinsichtlich ihres Geschlechts, ihres Alters und des Ablationsdatums.

Tab. 5: Casematch: Intermittierendes VHF ±ACE-Hemmer/AT1-Blocker

	Geschlecht	Alter	Ablationsdatum
Durchschnitt (SA)	0 (0,6)	-0,3 (2,3)	-44,2 (319,2)
Minimum	-1	-12	-1969
Maximum	1	5	480
Mittelwert	0	0	0

3.3 Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation

Die Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation erfolgte im Rahmen eines mindestens dreitägigen stationären Aufenthaltes.

Es wurde anfangs eine ausführliche Anamnese erhoben. Anhand eines Standardfragebogens wurden speziell Angaben über die Frequenz, die Dauer und die Intensität des Vorhofflimmerns eruiert. Des Weiteren wurde eine sonographische Untersuchung des Herzens durchgeführt und die Routinelaborparameter bestimmt.

Präinterventionell wurde ein Ruhe-EKG abgeleitet sowie eine transösophageale Duplexechokardiographie zur Bestimmung der PV-Diameter und -Flüsse erstellt. Am Vortag der Pulmonalvenenisolation wurde ein MRT des Thorax angefertigt.

Ebenso erfolgten der Ausschluss intrakardialer Thromben vor der Katheterisierung und gegebenenfalls die notwendigen Kardioversionen in den Sinusrhythmus.

Eine antiarrhythmische Therapie wurde für mindestens 3 Monate nach der Untersuchung beibehalten, um eine bessere Vergleichbarkeit mit dem Zustand vor der Ablation zu gewährleisten.

3.3.1 Verwendete Katheter

1. Diagnostik:

HRA: Viking SR Josephson-curve; C. R. Bard, 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, Diamond Bar, CA, USA.

2. Mapping

LASSO™: Biosense Webster, U.S.A. (15, 20, 25mm Diameter)

3. Ablation

Cooled-Tip: Celsius thermo-cool quadropolar; Biosense Webster, D-Curve

3.4 Vorgehen bei der RF-Ablation

Nach Punktion der Vena subclavia sinistra wird ein 10poliger Elektrodenkatheter in den Koronarvenensinus (CS) vorgeschoben. Dieser Katheter ist im Verlauf der Prozedur die anatomische und

elektrische Referenz und wird an seiner Position belassen. Er erfasst die mitralklappennahe Aktivierung und wird bei Ablation und Mapping der linken Pulmonalvenen als Stimulationsort benutzt.

Des Weiteren wird eine Vena femoralis punktiert. Über diesen Zugang werden eine lange Schleuse (Preface™ Multipurpose, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) zur transseptalen Punktion und Platzierung des Ablationskatheters und über eine weitere Schleuse ein diagnostischer Katheter zur Positionierung im hohen rechten Atrium eingeführt. Mit Hilfe des letztgenannten Katheters ist es möglich die rechtsatriale Aktivität zu registrieren, bzw. eine Stimulation zu ermöglichen.

Nach doppelter Punktion des Septums an der Fossa ovalis werden zwei lange Schleusen in das linke Atrium vorgeschoben. In etwa 15% der Fälle findet sich ein persistierendes Foramen ovale, was die Punktion hinfällig macht. Von nun an werden die Schleusen bis zum Ende der Prozedur kontinuierlich mit heparinisiertem Kochsalz gespült.

Anschließend wird über eine lange Schleusen ein steuerbarer und gekühlter Ablationskatheter (Celsius Thermo-Cool™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) im linken Atrium positioniert.

Es folgt eine Angiographie der Pulmonalvenen.

Als letztes wird ein Lasso-Katheter (Lasso™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, USA) in das Ostium der PV verbracht. Er registriert die elektrische Aktivität der PV-Faszikel.

Es schießt sich nun das an anderer Stelle beschriebene Mapping der Herzhöhlenanatomie an.

Die eigentliche Ablation beginnt an der LSPV mit einer maximalen Stromabgabe von 30W über maximal 60s und einer Spülggeschwindigkeit des Katheters von 10-20 ml pro Minute.

Hier ist zu beachten, dass die vorgewählte Energie die Tiefe der Läsionen bestimmt.

Der Vorteil der gekühlten RF-Ablation liegt darin, lokale Thromben vermeiden zu können.

Als Endpunkt wird die komplette elektrische Isolierung der Pulmonalvenen vom Vorhofmyokard festgelegt.

3.5 Ensite[®] NavX[™]

Die bestimmende Herausforderung der Elimination des Vorhofflimmerns mittels Katheterablation ist die Anlage kontinuierlicher und transmuraler Läsionen (Ernst, Schluter et al. 1999). Dies erfordert eine möglichst detailgetreue, visuelle Abbildung der Vorhöfe.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Systeme Carto[™] (Biosense-Webster Israel Ltd., Tirat Carmel, Israel) (Kottkamp, Hugel et al. 2000; Willems, Weiss et al. 2000; Ouyang, Ernst et al. 2005; Essebag, Wylie et al. 2006) und das Localisa[™] (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) (Ernst, Ouyang et al. 2000), welche ebenfalls eine 3D-Ansicht der Anatomie der Vorhöfe ermöglichen, zum Einen die benötigte Strahlendosis verringert und zum Anderen das Therapieergebnis günstig beeinflusst werden kann.

Das Ensite[®] NavX[™] (NavX, Endocardial Solutions Inc., St. Paul, MN, USA) ist ein neues System zur grafischen Darstellung der Herzhöhlen, mit der Option der Darstellung in Echtzeit, welches sonst nur das Localisa[™]- und RPM- System bieten, nicht aber das Carto[™]-System.

Wie von Ventura et al. (Ventura, Rostock et al. 2004) bei Patienten mit Vorhofflattern gezeigt werden konnte, ist es möglich mit Hilfe dieses Systems die notwendige Strahlendosis zu verringern, bei gleich bleibender Gesamtbehandlungsdauer und unverändertem Behandlungsergebnis.

Das Ensite[®] NavX[™] bietet die Möglichkeit einer Navigation ohne Durchleuchtung. Es ist dabei Teil des Ensite-Systems, welches aus einer Workstation, einem Patientenmodul und einem Kathetermodul besteht.

Die Visualisierung erfolgt mit Hilfe eines elektrischen Feldes, welches durch 3 Patchelektrodenpaare erzeugt wird. Ein Elektrodenpaar befinden sich am Nacken im Bereich des Processus spinosus C3/C4 sowie an der Innenseite des linken Oberschenkels. Ein zweites Elektrodenpaar wird im Bereich V2 des vorderen und hinteren Brustkorbes positioniert. Das dritte Paar wird rechts und links midaxillar platziert.

Diese 6 Elektroden erzeugen 3 orthogonale Achsen, die das Herz in ihrem Mittelpunkt haben. Durch ein Signal, das eine konstante Frequenz von 5,68 kHz besitzt, und einer Verbindung aller Oberflächenelektroden wird ein transthorakales elektrisches Feld erzeugt.

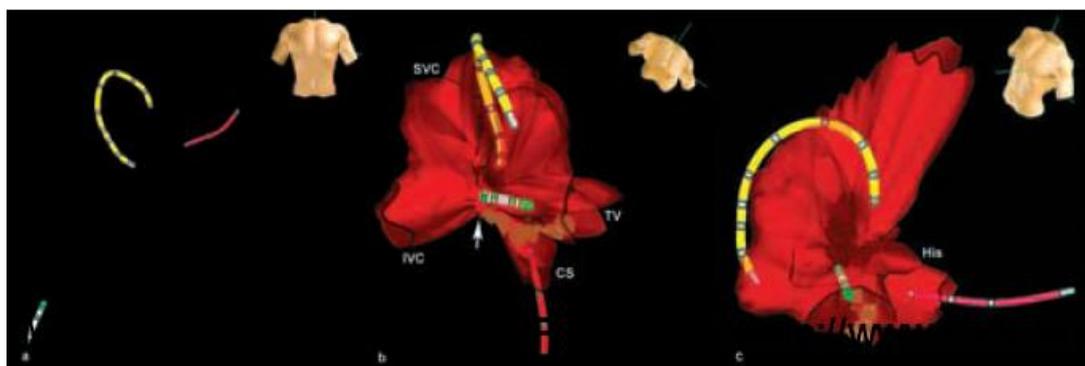
Jede Bewegung der Katheter verursacht eine Änderung von Impedanz und Spannung und kann zur Visualisierung der Herzhöhlen genutzt werden. Die Genauigkeit der Messung für Patienten im Bereich von 34 bis 115 kg Körpergewicht beträgt hierbei 0,6 mm.

Um die Grenzen der Herzhöhlen in eine 3D Ansicht überführen zu können, wird ein 10-poliger Katheter (P-Supra CS, decapolar; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) über die Vena subclavia in den Sinus coronarius platziert. Bei hier auftretenden

Schwierigkeiten kann der Katheter auch im Ostium positioniert werden. Dieser Katheter wird als Referenz für die Visualisierung der Herzgeometrie verwendet.

Ein herkömmlicher Mappingkatheter wird an den Innenwänden der Herzcavitäten bewegt und liefert so die Informationen zur Erstellung einer Echtzeit 3D-Ansicht der Vorhöfe.

Abb. 4: Mit Ensite® NavX™ erstellte 3D-Ansicht



Die Aufnahme zeigt eine mit Ensite® NavX™ erstellte 3D-Ansicht des rechten Atriums von kaudal (b) und in LAO Projektion (c). Die braunen Punkte zeigen die Ablationslinien (a) zeigt die Position der Katheter am Beginn.

Gelb: multipolarer Katheter im rechten Atrium; rot: Katheter im Sinus coronarius; grün: Mapping Katheter. SVC: Vena cava superior; IVC: Vena cava inferior; CS: Sinus coronarius; TV: Tricuspidalklappe

(Abbildung aus Ventura, Rostock et al. 2004)

So ist es möglich wichtige anatomische Merkmale und Ablationsorte zu detektieren. Diese Prozedur nimmt in der Regel nicht mehr als 3 bis 8 Minuten in Anspruch (Ventura, Rostock et al. 2004).

3.6 Tele-EKG-Aufzeichnungen

Verwendet wurden Tele-EKG-Geräte (Rhythm Card, Instromedix, San Diego, CA, USA), die in Ihrer Handhabung jedem Patienten erklärt wurden (Abb. 5). Verwendung fand dieses Gerät bereits in anderen Studien (Fetsch, Bauer et al. 2004; Patten, Maas et al. 2004).

Abb. 5: Rhythm Card



Vorderseite der Rhythm Card mit den Tasten für die Aufzeichnung (Record) und die Übermittlung via Telefon (Send)

Jeder Patient wurde angewiesen über einen Zeitraum von 6 Monaten (180 Tage) täglich eine EKG-Aufzeichnung von einer Minute zu übermitteln. Hier wurde besonders darauf hingewiesen, dass die Übermittlung nach Möglichkeit täglich zur selben Uhrzeit und unabhängig von den aktuellen Symptomen erfolgen sollte. So sollte verhindert werden, dass bevorzugt ereignisassoziierte EKGs durch die Patienten aufgezeichnet werden.

Zusätzlich zu dieser regelhaften Übermittlung, wurden die Patienten angewiesen auch ereignisassoziierte EKGs aufzuzeichnen, um eine Korrelation zwischen subjektiver Empfindung und objektivem Gutachten zu ermitteln (Klemm, Ventura et al. 2006).

Die aufgezeichneten Daten wurden als frequenz-modulierte Audiosequenz via Telefon an ein Computersystem (GEMS™ Software, Instromedix, San Diego, CA, USA) übermittelt (Abb. 6). Das System arbeitet automatisch und war somit jederzeit zu erreichen.

Abb. 6: Computersystem mit GEMS™ Software

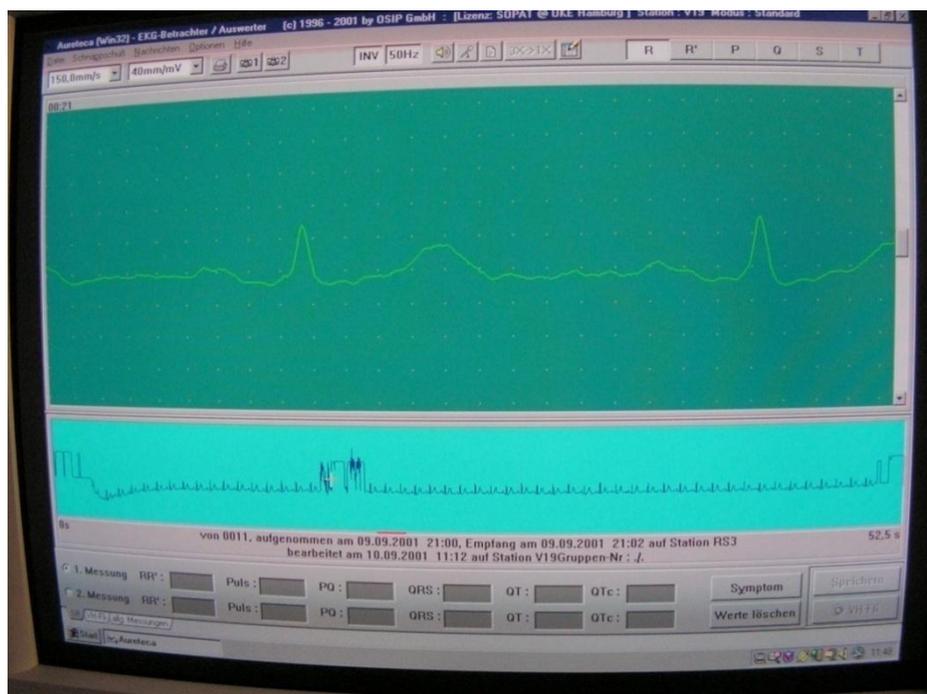


Arbeitsplatz zur Auswertung der via Telefon übermittelten EKGs

Nach der Übermittlung des Tele-EKGs wurde der Patient aufgefordert die automatische Erkennung des Geräte-Codes und die damit verbundene Zuordnung durch Nennung seines Namens zu verifizieren. Darüber hinaus teilten die Patienten eventuelle Symptome, wie Palpitationen, das Gefühl von Herzrasen, Brustschmerz, Dyspnoe, Benommenheit, Schwitzen beziehungsweise das Fehlen von Symptomen mit. Dadurch war es möglich jedem EKG nicht nur Diagnose sondern auch das aktuelle Symptom zuzuordnen.

Des Weiteren übermittelte das Gerät auch Informationen über Aufzeichnungsdatum und -uhrzeit (Abb. 7).

Abb. 7: GEMS™ Software



Die Abbildung zeigt ein Beispiel-Tele-EKG. Oben ist ein kleiner Ausschnitt der Gesamtaufzeichnung (unten) zu sehen. Unten sind am Anfang, am Ende und im ersten Drittel Artefakte zu sehen, wie sie durch unsachgemäße Handhabung des Tele-EKG-Gerätes verursacht werden.

Die Evaluierung der EKGs erfolgte nach der Fragestellung, ob es sich um Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern handelte.

3.6.1 Aufzeichnung

Jeder der Patienten erhielt einen Tele-EKG-Rekorder (Rhythm Card, Instromedix, San Diego, CA, USA). Das Gerät bietet die Möglichkeit einer 1minütigen Aufzeichnung eines 1 Kanal-EKGs und der Speicherung von bis zu 3 Einzel-EKGs.

Zur Aufzeichnung wird das Gerät links-sternal platziert. Zur korrekten Aufzeichnung ist es notwendig, dass die vier, auf der Rückseite befindlichen, Kontakte mit der Haut in Berührung stehen.

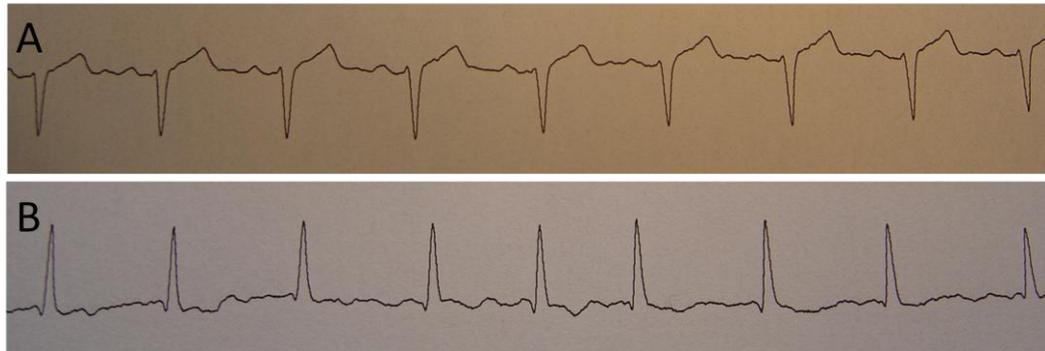
Zum Start der Aufzeichnung wird der Record-Knopf gedrückt. Die Aufzeichnung endet mit dem Loslassen des Knopfes oder automatisch nach Erreichen der höchsten Aufnahmezeit von einer Minute. Dies wird mit einem akustischen Hinweis angezeigt.

3.6.2 Auswertung

Bei der Beurteilung der Tele-EKGs war die Frage zu klären, ob es sich bei dem vorliegenden Rhythmus um einen Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern handelte. Die EKG mit Vorhofflattern, wurden aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten wie EKG mit Vorhofflimmern behandelt.

Als Vorhofflimmern wurde ein EKG gewertet, wenn sich über einen Zeitraum von mehr als 30s arrhythmische RR-Intervalle und eine wechselnde Grundlinie ohne p-Wellen zeigten (Abb. 8).

Abb. 8: Beispiel-EKG



Die Abbildung zeigt zwei Beispiel-EKG. A) Zeigt einen Sinusrhythmus; B) ein als VF klassifiziertes EKG. Beide EKG sind etwa 10 Sekunden lang

Des Weiteren wurde jedes EKG mit Hilfe der durch die Patienten angegebenen Symptome in eine der drei Kategorien einsortiert: (1) asymptomatisch, (2) symptomatisch oder (3) nicht klassifizierbar.

Zu den als symptomatisch klassifizierten Angaben zählten: Palpitationen, Tachykardien, Luftnot, Schwitzen, Benommenheit und Brustschmerz.

3.7 Follow Up

3.7.1 Postinterventionelle medikamentöse Therapie

Die Patienten wurden nach der Katheterbehandlung für 3 Tage stationär aufgenommen. Die antiarrhythmische Therapie wurde für

einen Zeitraum von 8 Wochen beibehalten und die Antikoagulation mit Phenprocoumon mit einem Zielbereich von INR 2-3 wurde bei allen Patienten für einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen beibehalten.

3.7.2 Ambulante Nachuntersuchung

Es wurden postinterventionell in Abständen von 3, 6 und 12 Monaten Nachuntersuchungen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Patienten in die Rhythmusprechstunde des Universitären Herzzentrums Hamburg einbestellt. Es wurden zum Ausschluss einer Pulmonalvenenstenose die bereits präinterventionell durchgeführten TEE und MRT des Thorax wiederholt.

Des Weiteren wurde zur Evaluierung des subjektiven Therapieerfolgs die Patientenbefragung mit Hilfe des Standardfragebogens wiederholt. Hier stand die Frage im Vordergrund, ob sich eine Verbesserung, Verschlechterung oder ein Gleichbleiben der Symptomatik eingestellt hat.

3.8 Statistik

Alle Daten der Studie 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 Chi-Quadrat-Analyse (χ^2).

Sind beide Merkmale unabhängig voneinander, so ist χ^2 asymptotisch Chi-Quadrat-verteilt.

Es wird eine zweiseitige Fragestellung verwendet und die Obergrenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art wird auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Es wird die Schärfe auf 0,9 und der erwartete Schätzwertunterschied auf 0,25 bestimmt.

Das Ziel der Studie ist die Verifizierung der Hypothese, dass die zusätzliche Modifikation der Roof-Line und des LA Isthmus zur Pulmonalvenenisolation eine positive signifikante Änderung der symptomatischen und nicht-symptomatischen Episoden sowohl bei Patienten mit persistierendem wie auch intermittierendem Vorhofflimmern bewirkt.

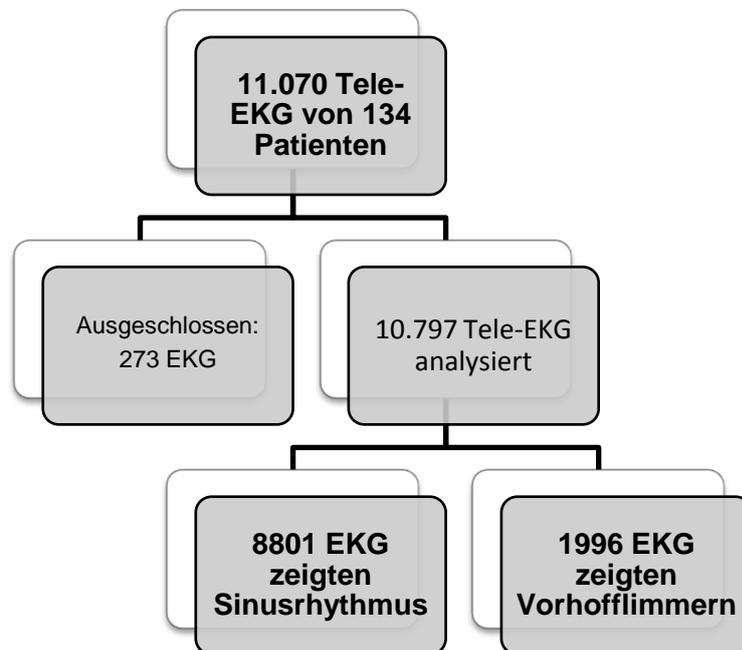
4 Ergebnisse

4.1 Tele-EKG-Auswertung

Insgesamt wurden 11.070 Tele-EKGs von insgesamt 134 Patienten in einem Zeitraum von 6 Monaten (180 Tage) nach der Pulmonalvenenisolation ausgewertet. Von diesen mussten 273 (2,4%) EKGs aufgrund von sehr schlechter Qualität ausgeschlossen werden. Zum Teil war die Übermittlung fehlerhaft, so dass nun sehr kurze EKG-Abschnitte gesendet wurden oder die Aufzeichnung wurde unkorrekt durchgeführt. Dies führte zu starker Artefaktüberlagerung und zur Nichtbeurteilbarkeit der EKG.

Von den verbleibenden 10.797 EKGs wurden 8801 (82%) EKGs mit Sinusrhythmus diagnostiziert und 1996 (18%) mit Vorhofflimmern. Typisches Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings zeigte sich in 16 (0,2%) EKGs zeitweiliges Vorhofflattern. Diese EKGs wurden als Vorhofflimmern klassifiziert und zu den EKGs mit Vorhofflimmern addiert.

Abb. 9: Verteilung der Tele-EKG-Diagnosen

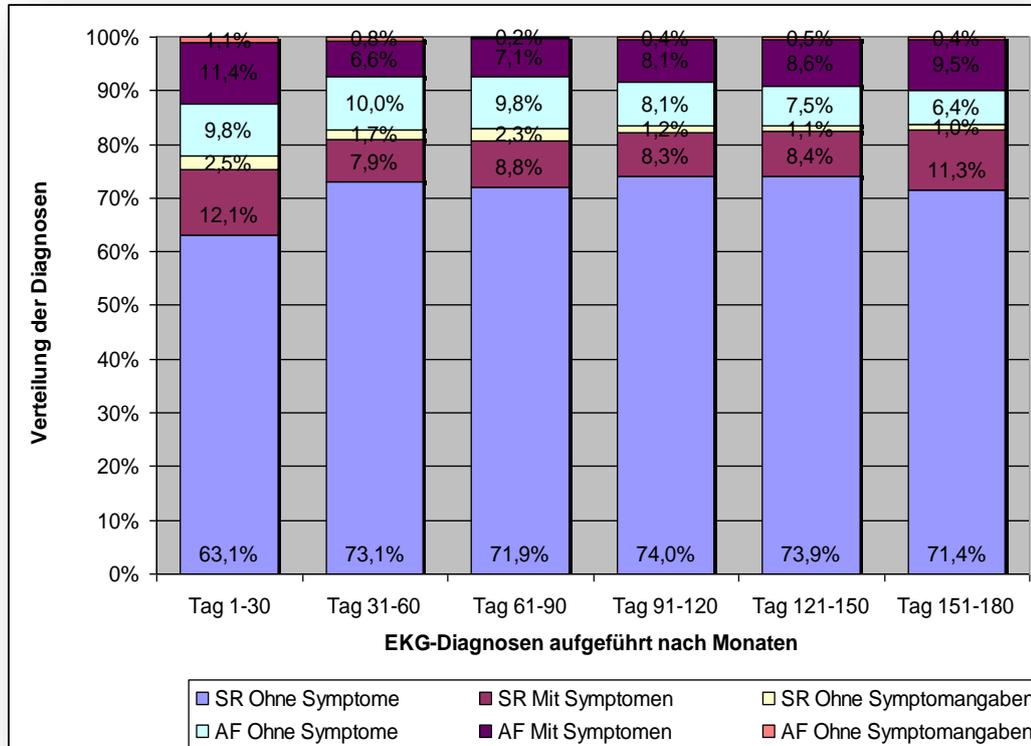


Im Laufe der Monate nahm die Compliance der Patienten deutlich ab. Abb. 10 zeigt die Anzahl der übermittelten Tele-EKGs je Monat. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der zur Analyse geschickten Tele-EKGs.

Die prozentuale Verteilung der Diagnosen und Symptome weist innerhalb der Monate allerdings Konstanz auf. Ausnahmen sind hier die asymptomatischen Tele-EKGs mit Sinusrhythmus im ersten Monat.

Abb. 10: Verteilung der EKG-Diagnosen pro Monat

Tele-EKG	2637	2374	2037	1478	1259	1012
Patienten	134	134	134	134	134	134



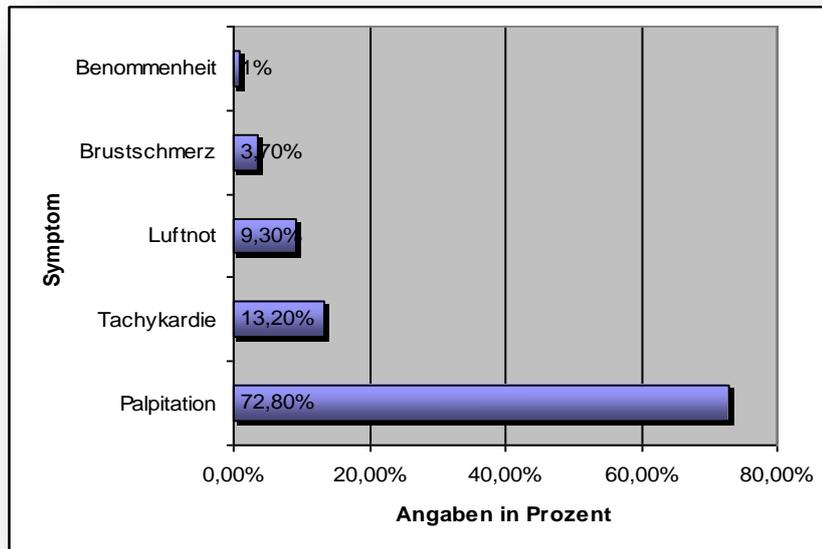
4.1.1 Korrelation von Tele-EKG-Diagnosen und -Symptomen

Patienten, bei denen im Tele-EKG ein Sinusrhythmus diagnostiziert werden konnte, gaben in 86% (7582 EKGs) der Fälle an asymptomatisch zu sein. 12% (1025 EKGs) gaben trotz Sinusrhythmus an symptomatisch zu sein. Bei 2% (194 EKGs) konnte das EKG nicht klassifiziert werden.

Bei den Symptomangaben dieser Kohorte mit Sinusrhythmus dominierte das Gefühl der Palpitationen (72,8%) gefolgt von

Tachykardie (13,2%), Luftnot (9,3%), Brustschmerz (3,7%) und Benommenheiten (1%).

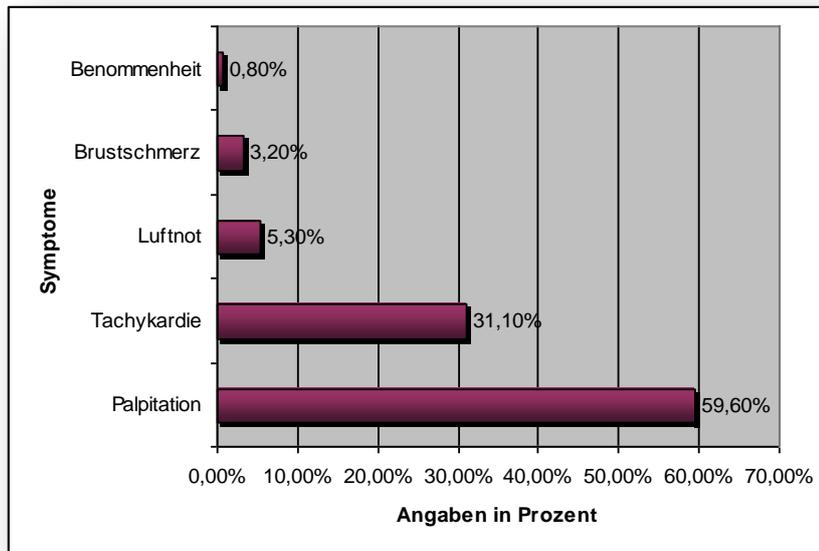
Abb. 11: Verteilung der Symptome SR



Bei den 1996 EKGs, die mit Vorhofflimmern klassifiziert werden konnten, gaben die Patienten bei der Übermittlung von 49% (980 EKGs) der EKGs an, asymptomatisch zu sein und 47% (934 EKGs) gaben an, Symptome zu verspüren und 3% (66 EKGs) der Patienten machten keine Aussage über ein Symptom.

Die Symptome verteilten sich zu 59,6% auf Palpitationen, zu 31,1% auf Tachykardien, zu 5,3% auf Luftnot, zu 3,2% auf Brustschmerz und zu 0,8% auf Benommenheiten.

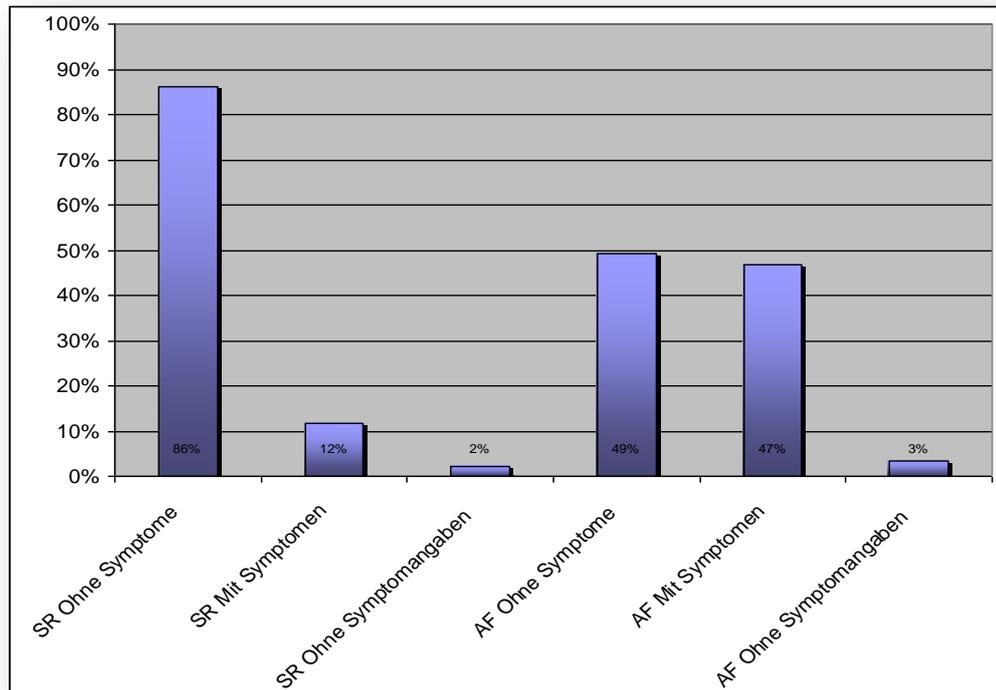
Abb. 12: Verteilung der Symptome AF



Es zeigten 20 Patienten (15%) über die gesamte Studiendauer ausschließlich einen symptomfreien Sinusrhythmus.

Zwei Patienten (1,5%) gaben über den gesamten Zeitraum an, keine Symptome zu haben. Sie zeigten aber im EKG durchgehend Vorhofflimmern.

Abb. 13: Korrelation von EKG-Diagnosen und Symptomen



4.2 Follow Up

Insgesamt wurde der Verlauf über 22.000 Tage überwacht und es wurden hierbei über 11.000 Tele-EKGs ausgewertet

4.2.1 Intermittierendes Vorhofflimmern \pm SM

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 69 Patienten. Der Therapieerfolg der kurativen Katheterablation wurde über einen Zeitraum von 368 ± 14 Tage pro Patienten überwacht.

Für die 19 Patienten (Alter: $61 \pm 9,6$ Jahre, männlich/ weiblich: 14/ 5), die während der Ablation zusätzlich einer Substratmodifikation unterzogen wurden, wurden im Mittel 367 ± 9 Tage Daten erhoben. In den ersten 12 Tagen zeigte keiner der 19 Patienten erneutes Vorhofflimmern.

Innerhalb der ersten 4 Wochen (28 Tage) nach der Katheterablation trat bei 4 Patienten (21%) VHF auf.

Hiernach zeigten alle Patienten (79%) im gesamten Zeitraum keine weiteren Zeichen einer Vorhofflimmerrezidivs.

Der Therapieerfolg der 50 Patienten (Alter: $61 \pm 8,1$ Jahre, männlich/ weiblich: 32/ 18) ohne zusätzliche Substratmodifikation konnte über einen Zeitraum von 369 ± 15 Tagen ermittelt werden.

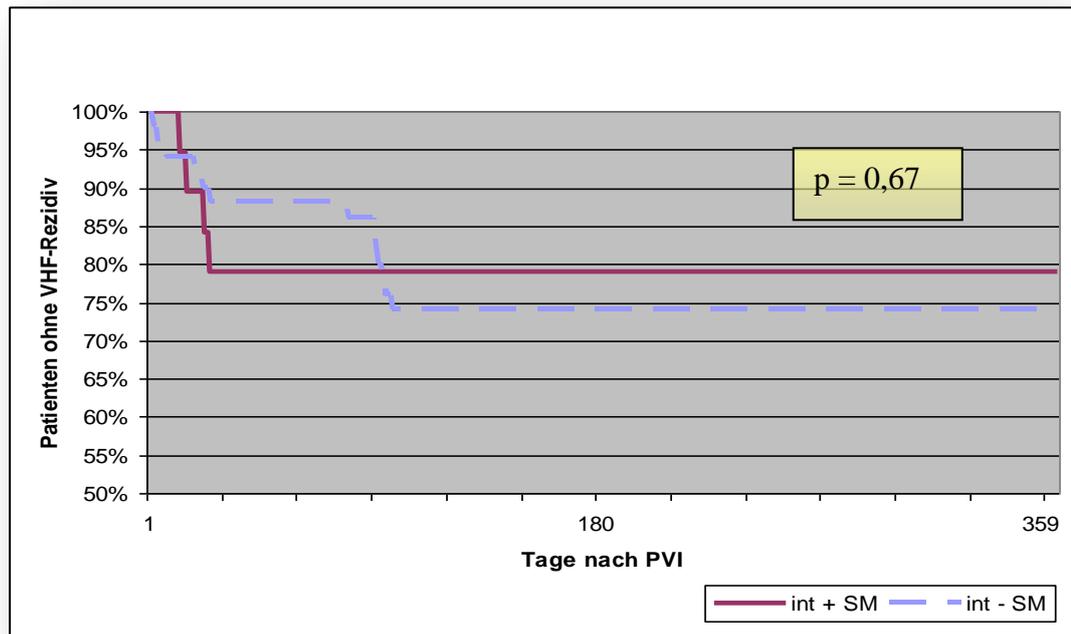
Ein Patient zeigte bereits am 2 Tag ein Rezidiv mit Vorhofflimmern.

Innerhalb der ersten 28 Tage konnte bei 6 Patienten (12%) Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

Bis zum Ende der Studie blieben die verbleibenden 37 Patienten (74%) im Sinusrhythmus.

Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,67$). Es ist auch kein größerer Therapieerfolg einer der beiden Gruppen innerhalb der ersten 30 Monate zu erkennen. Die Graphen verlaufen annähernd synchron.

Bedingt durch diesen geringen zusätzlichen Erfolg und der deutlich erhöhten Dauer der Prozedur wurde die Pulmonalvenenisolation mit Substratmodifikation für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern nicht weiter verfolgt. Dies erklärt auch die geringe Fallzahl von 19 Patienten in dieser Gruppe.

Abb. 14: Follow-Up: Patienten mit intermittierendem VHF ± Substratmodifikation

4.2.2 Persistierendes Vorhofflimmern ± SM

Das Therapieergebnis aller 61 Patienten wurde über einen Zeitraum von 369 ± 24 Tagen eruiert.

Die Kohorte mit persistierendem Vorhofflimmern und zusätzlicher Substratmodifikation bestand aus 34 Patienten (Alter: $59 \pm 10,1$ Jahre, männlich/ weiblich: 25/ 9). Für diese Gruppe ergab sich eine mittlere Follow-Up-Zeit von 368 ± 17 Tagen.

Bei zwei Patienten trat bereits am ersten Tag nach der Pulmonalvenenisolation Vorhofflimmern auf.

Innerhalb der ersten 4 Wochen (28 Tage) trat bei 8 Patienten (24%) erneut Vorhofflimmern auf. Danach zeigten noch 3 weitere Patienten

(8%) neuerliches Vorhofflimmern. Ab dem 98. Tag traten keine weiteren Fälle von VHF im Patientenkollektiv auf.

Die 23 verbliebenen Patienten (68%) zeigten bis zum Ende der Studie Sinusrhythmus.

Die Kohorte mit persistierendem Vorhofflimmern ohne zusätzliche Substratmodifikation bestand aus 27 Patienten (Alter: 62 ± 8 Jahre, männlich/ weiblich: 21/ 6). Das Ergebnis der Pulmonalvenenisolation konnten im Mittel 371 ± 30 Tage pro Patienten überwacht werden.

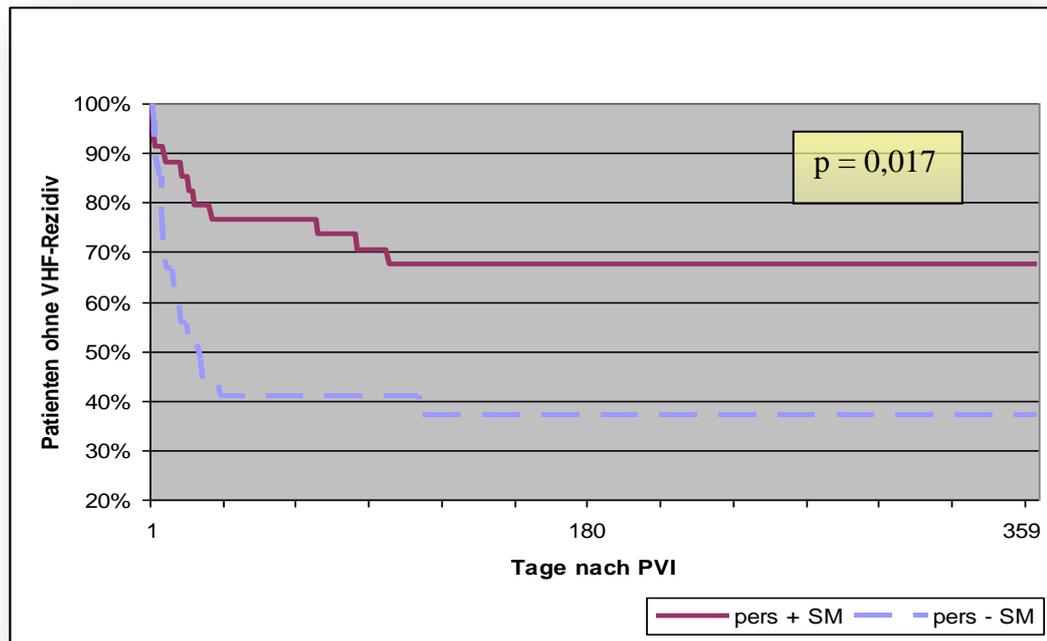
Bei einem Patienten kam es am ersten Tag nach der Behandlung wiederholt zu Vorhofflimmern.

Innerhalb der ersten 4 Wochen (28 Tage) nach der Pulmonalvenenisolation trat bei 15 Patienten (56%) wieder Vorhofflimmern auf. Nach dem 28. Tag zeigten zwei weitere Patienten (8%) ebenfalls erneutes Vorhofflimmern.

Die 10 verbliebenen Patienten (37%) blieben bis zum Ende der Studie im Sinusrhythmus.

Die Ergebnisse weisen einen Signifikanzunterschied ($p=0,017$) zugunsten der Pulmonalvenenisolation mit zusätzlicher Substratmodifikation auf.

Auch lässt sich ein sehr frühes Auseinanderstreben der beiden Graphen innerhalb der ersten 30 Tage nachweisen, was in der Frühphase nach der Katheterablation für ein deutlich erhöhtes Risiko bei Patienten, die nur mit einer PVI behandelt wurden, wieder Vorhofflimmern zu entwickeln, spricht.

Abb. 15: Follow-Up: Patienten mit persistierendem VHF ± Substratmodifikation

4.2.3 Freiheit von VHF nach Frührezidiv

Die 50 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, die mit einer alleinigen Pulmonalvenenisolation ohne Substratmodifikation behandelt wurden (Gruppe A) und die 34 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, mit Pulmonalvenenisolation und zusätzlicher Substratmodifikation (Gruppe B), wurden hinsichtlich des Auftretens von Frührezidiven untersucht.

Als Frührezidiv wurde das Wiederauftreten von Vorhofflimmern innerhalb von 30 Tagen nach der Pulmonalvenenisolation definiert.

Als „late cure“ wurden Fälle bezeichnet, bei denen nach einem Frührezidiv innerhalb von 60 Tagen nach erstmaligem Auftreten des erneuten Vorhofflimmerns ein stabiler Sinusrhythmus diagnostiziert werden konnte.

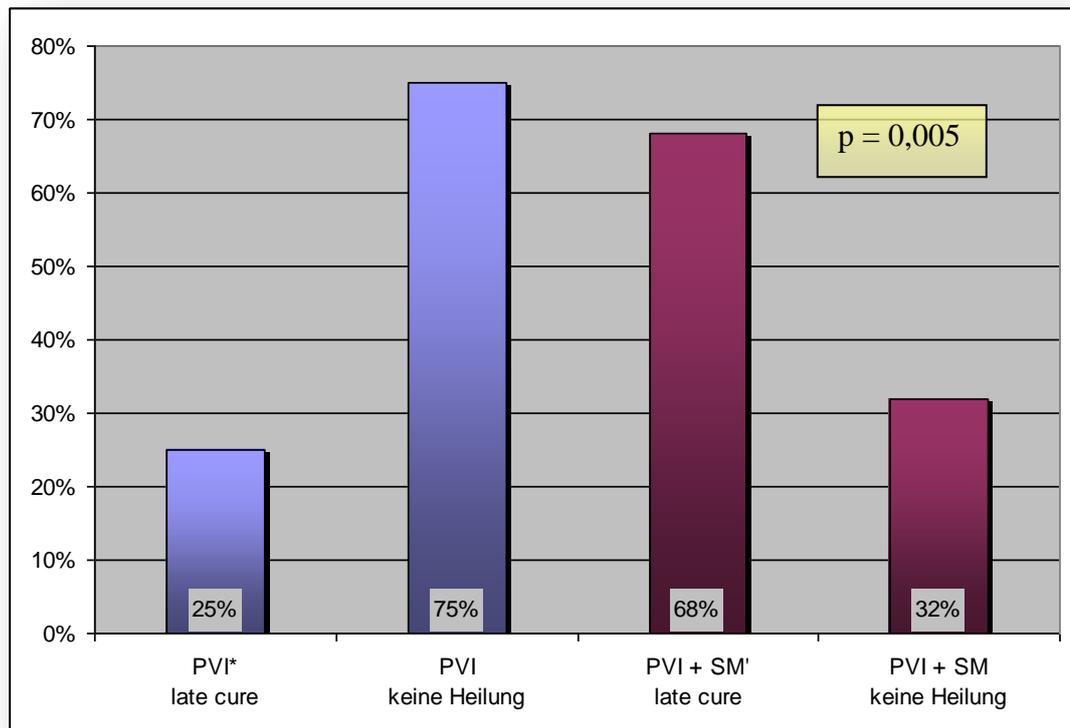
Von den 50 Patienten der Gruppe A erlitten innerhalb der ersten 30 Tage 16 Patienten (32%) ein Frührezidiv wohingegen von den 34 Patienten der Gruppe B 45% (15 Patienten) ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zeigten. Die beiden Gruppen hatten hinsichtlich dieser Beobachtung keinen signifikanten Unterschied ($p=0,25$).

In der Gruppe mit alleiniger Pulmonalvenenisolation als Therapie konnte von den 16 Patienten mit einem Frührezidiv bei 4 Patienten (25%) der Rückgang der Symptomatik und ein Wiederauftreten eines stabilen Sinusrhythmus innerhalb von 60 Tagen dokumentiert werden.

Bei den 34 Patienten der Gruppe B konnte dies in 23 Fällen (68%) nachgewiesen werden.

Es wird deutlich, dass sich hier ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$) in der Rate der Rezidivfreiheit nach Frührezidiv für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern ohne Substratmodifikation und Patienten mit persistierendem VHF mit Substratmodifikation ergibt.

Abb. 16: Freiheit von VHF nach Frührezidiv



* Pulmonalvenenisolation; ' Substratmodifikation

4.2.4 Intermittierendes Vorhofflimmern ± ACE-Hemmer/AT-1 Blocker

Die insgesamt 214 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern mit und ohne Einnahme eines ACE-Hemmers wurden hinsichtlich eines Rezidivs untersucht. Der Zeitpunkt des Rezidivs war in diesem Fall unerheblich.

Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$) zwischen den beiden Gruppen.

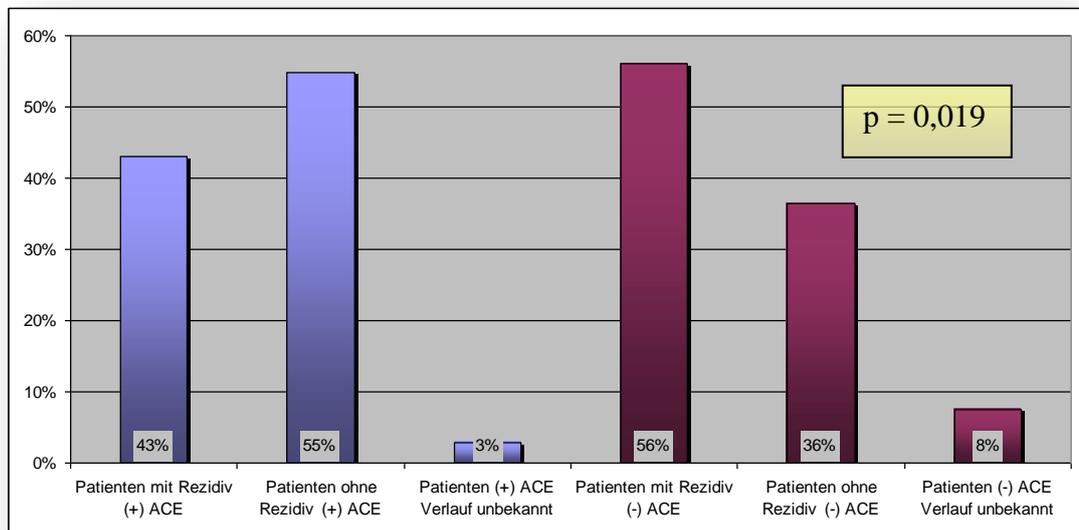
Bei den Patienten mit dauerhafter Einnahme eines ACE-Hemmers traf im untersuchten Zeitraum bei 46 (43%) ein Rezidiv des

Vorhofflimmerns auf. Wohingegen dies bei 60 (56%) der Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie der Fall war.

Bei 58 (55%) Patienten der mit ACE-Hemmer behandelten kam es zu keinem Rezidiv. Bei der Kontrollgruppe war dies nur bei 39 (36%) Patienten der Fall.

Bei 3 (3%) bzw. 8 (8%) der Patienten konnte das Outcome nach der Katheterablation nicht bestimmt werden.

Abb. 17: Casematch: Intermittierendes VHF ±ACE-Hemmer/AT1-Blocker



5 Diskussion

5.1 Tele-EKG-Auswertung

Korrelation von Symptom und EKG-Diagnose

Patienten mit Vorhofflimmern weisen sehr häufig eine sehr ähnliche Bandbreite an Symptomen, wie zum Beispiel Palpitationen oder Luftnot (Levy, Maarek et al. 1999; Lee, Cheng et al. 2000) auf.

In der Vergangenheit wurde der Erfolg der Vorhofflimmer-Therapien, hier auch die der Pulmonalvenenisolation, anhand des Fehlens von Symptomen ermittelt, da man davon ausging, dass das Vorhandensein von Vorhofflimmern mit der Anwesenheit von Symptomen korreliert.

Aber schon klinische Studien belegten, dass sich in etwa bei 20% der Fälle asymptomatisches Vorhofflimmern nachweisen lässt (Humphries, Kerr et al. 2001).

Weitere Studien, die Tele-EKG, 24-Stunden-Langzeit-EKG oder Eventrecorder verwendeten, hatten sogar noch höhere Raten asymptomatischen Vorhofflimmerns (Roche, Gaspoz et al. 2002; Page RL 2003).

Diese Erkenntnisse unterstreichen die erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit. Es zeigte sich, dass durch EKG verifiziertes Vorhofflimmern in 49% der übermittelten EKGs zu keinerlei Symptomen bei den Patienten führte und nur in 47% der Fälle auch ein somatisches Korrelat von den Patienten angegeben wurde. Diese Erkenntnis wird von weiteren Tele-EKG-Studien verfestigt. Hier sind als Beispiele die Studien nach pharmakologischen Therapie von Patten et al. und nach Ablation von Klemm et al. zu nennen (Patten, Maas et al. 2004; Klemm, Ventura et al. 2006).

Für die SOPAT-Studie wurden 180.000 Tele-EKGs ausgewertet und es wurde deutlich, dass auch hier in 54% der Fälle bestehendes Vorhofflimmern nicht mit einem Symptom assoziiert war.

Im Gegensatz hierzu propagieren Oral et al. (Oral, Chugh et al. 2004), dass sich die Anzahl der Patienten, die das Fehlen von Symptomen bei bestehendem Vorhofflimmern angeben, in einem sehr engen Rahmen beläuft. Sie untersuchten 60 Patienten, die bis zum Untersuchungsbeginn keine vorhofflimmerspezifischen Symptome angaben für 30 Tage, im Mittel 645 ± 195 Tage nach erfolgter Pulmonalvenenisolation. Die Ergebnisse wurden ebenfalls mit Hilfe von Tele-EKGs überprüft.

Sieben Patienten gaben wieder vorhofflimmerassoziierte Symptome an. Von den restlichen 53 Patienten zeigte nur einer (2%) Episoden von asymptomatischem Vorhofflimmern im EKG.

Einschränkend kann hier herangeführt werden, dass in den ersten Monaten nach Katheterablation das Wiederauftreten von AF deutlich höher (Hsieh, Tai et al. 2003; Kottkamp, Tanner et al. 2004) ist und das Wiederauftreten von Symptomen und/oder die Rückkehr von Vorhofflimmern und somit in dem von Oral et al. gewählten Zeitraum von 645 ± 195 Tage nach Pulmonalvenenisolation deutlich abnimmt.

Die vorliegend erhobenen Daten lassen den Schluss zu, dass bei einer Rate von ungefähr 50% symptomlosen Vorhofflimmersequenzen, im 24-Stunden-EKG oder im Standard-EKG diagnostiziertes Vorhofflimmern nur einen Teil der tatsächlichen Episoden widerspiegeln. So zeigten 2 Patienten (1,5%) über den gesamten evaluierten Zeitraum im Tele-EKG Vorhofflimmern ohne Symptomperception. Umgekehrt empfanden Patienten im Sinusrhythmus bei 12% der EKG Symptome des VHF.

Hieraus lässt sich die Überlegenheit der täglichen Tele-EKG Überwachung gegenüber anderen Methoden ableiten. Dies entspricht den Ergebnissen von Senatore et al. (Senatore, Stabile et al. 2005).

Frührezidive und Heilung nach Frührezidiv

Die bereits erwähnte Studie von Kottkamp et al. (Kottkamp, Tanner et al. 2004) mit Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern beschrieb, dass die Zeit, in der bei Patienten Vorhofflimmern nachgewiesen wird, bis drei Monate nach der Katheterablation zunehmen kann.

Es zeigte sich hier ein Anstieg von $17 \pm 18\%$ vor der Prozedur zu $23 \pm 43\%$ innerhalb der ersten drei Monate nach erfolgter Pulmonalvenenisolation. Danach konnte ein Abfall des Auftretens von VHF auf $6 \pm 14\%$ nachgewiesen werden.

Auch die in dieser Studie erhobenen Daten lassen den Schluss zu, dass eine Aussage über den Behandlungserfolg sehr differenziert getroffen werden muss. So ist eine pauschale Festlegung der Heilungswahrscheinlichkeit und dem Nutzen einer zusätzlichen Substratmodifikation des linken Atriums für Patienten mit Vorhofflimmern nur nach Kenntnis darüber, ob es sich um persistierendes oder intermittierendes Vorhofflimmern handelt, möglich.

Wie nachgewiesen werden konnte, hatten zwei Drittel der Patienten mit persistierendem VHF und einem Rezidiv innerhalb der ersten 30 Tage nach der Katheterablation im Folgenden noch einen stabilen Sinusrhythmus.

Die vorliegenden Ergebnisse, sowie die Daten von Kottkamp et al. und von Klemm et al. (Klemm, Ventura et al. 2006) lassen den Schluss zu, dass der beste Zeitpunkt zur Evaluierung des

Therapieerfolges drei Monate nach der Intervention beginnt, da hier der Vorhersagewert am größten ist.

Der heute mögliche Endpunkt einer Katheterablation für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern kann für die persistierende Form nicht übertragen werden, da auch die Reduktion der Episoden im Sinne eines „late cure“ zur Rezidivfreiheit respektive Freiheit von Vorhofflimmern führen kann.

Die Ergebnisse von O'Donnell et al. (O'Donnell, Furniss et al. 2003) bestätigen diese These.

5.1.1 Diagnostische und therapeutische Konsequenzen

Die angeführten Daten scheinen zu belegen, dass die Therapiekontrollen durch 24-Stunden-EKG- und Standard-EKG-Untersuchungen möglicherweise nicht ausreichend sind.

Gerade für die Entscheidung über eine Fortsetzung einer medikamentösen Antikoagulation ist die Verlässlichkeit dieser Daten essentiell. Tele-EKGs ermöglichen eine deutlich breitere und umfangreichere Therapiekontrolle, als die Standard-EKGs dies vermögen und ermöglichen so den Nachweis von kurzen Vorhofflimmerepisoden.

Der Abbruch einer notwendigen Antikoagulation (Ezekowitz, Bridgers et al. 1992) bei bestehendem Vorhofflimmern erhöht das Risiko eines Apoplex deutlich (Glotzer, Hellkamp et al. 2003).

Des Weiteren lässt sich aus den Daten die Notwendigkeit einer über mehrere Monate dauernde Nachuntersuchungsphase ableiten, die der Tatsache Rechnung trägt, dass es auch nach anfänglicher

Symptomverschlechterung im Sinne der gezeigten Heilung nach Rezidiv zu einem sehr positiven Ergebnis kommen kann.

5.2 Follow Up

5.2.1 Therapie des VHF ± Substratmodifikation

Die Pulmonalvenenisolation als einzige interventionelle Behandlungsmethode des idiopathischen Vorhofflimmerns zeigt sich als sehr erfolgreiche Alternative zur medikamentösen Therapie und anderen Ablationsformen, wie der AV-Knoten Modulation. Die ermittelten Daten dieser Studie unterstreichen diese Erkenntnis.

Die Frage nach der Ablationsstrategie, die den größten Nutzen im Langzeitverlauf für den Patienten birgt, lässt sich nach den vorliegenden Daten nur differenziert, nach der zugrunde liegenden Art des Vorhofflimmerns, beantworten. Entscheidend für die Strategie der Ablation und hier der Frage, ob eine zusätzliche Substratmodifikation auch einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist, ob es sich bei dem diagnostizierten Vorhofflimmern um intermittierendes oder persistierendes Vorhofflimmern handelt.

So konnte nachgewiesen werden, dass die Substratmodifikation bei intermittierendem VHF gegenüber der alleinigen Pulmonalvenenisolation mit einem Signifikanzunterschied von $p=0,67$ als nicht sinnvoll angesehen werden kann.

Anders ist dies bei persistierendem Vorhofflimmern. Hier ist der Signifikanzunterschied bei den beiden Ablationsstrategien mit $p=0,017$ imminent. Es zeigt sich eine deutlich bessere Erfolgsrate für

Patienten, bei denen neben der PVI noch zusätzliche Ablationslinien im linken Vorhof angelegt wurden. Diese Ergebnisse bekräftigen die Erkenntnisse anderer Veröffentlichungen (Kanagaratnam, Tomassoni et al. 2001; Oral, Knight et al. 2002; Klemm, Ventura et al. 2006).

Katheterablation des intermittierenden Vorhofflimmerns

Durch die allenfalls marginalen Unterschiede in den Erfolgsraten für Patienten, die nur mit einer Pulmonalvenenisolation behandelt und solchen, die zur PVI noch mit einer Substratmodifikation behandelt wurden, scheint der Nutzen von zusätzlichen Ablationslinien für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern eher fraglich. Fassini et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem selben Schluss (Fassini, Riva et al. 2005).

Der Grund dafür, dass die Substratmodifikation bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, anders als bei Patienten mit persistierendem VHF, keine deutliche Verbesserung erzeugt, kann durch die unterschiedliche Genese des Triggers erklärt werden.

Es scheint heute als gesichert, dass die Foci, welche das Vorhofflimmern auslösen und für eine begrenzte Zeit auch unterhalten, innerhalb der Pulmonalvenen liegen. Anders als beim persistierenden VHF, spielen Foci innerhalb der Vorhöfe, für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beim intermittierenden Typ keine oder nur eine unbedeutende Rolle.

Diese Triggerdominanz der Pulmonalvenen erklärt den fehlenden Nutzen weiterer intraatrialer Linien.

Darüberhinaus scheinen die PV auch eine bedeutende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns zu spielen. Es lassen sich ektope Muskelfaserzüge nachweisen, die vom Vorhofmyokard ausgehend in die PV hineinziehen (Nathan and Gloobe 1970; Saito,

Waki et al. 2000). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass diese Muskelzellen VHF unterhalten können (Hocini, Ho et al. 2002; Hamabe, Okuyama et al. 2003).

Auch können Umbauprozesse innerhalb der Muskulatur (Remodelling) bei lang anhaltendem Vorhofflimmern nicht ausgeschlossen werden, die das Bestehen von Arrhythmien günstig beeinflussen.

Katheterablation des persistierenden Vorhofflimmerns

Die wichtigsten Erkenntnisse der in der Studie erhobenen Daten zur Katheterablation des persistierenden VHF sind, dass eine alleinige Pulmonalvenenisolation für eine kurative Behandlung nicht ausreichend ist und sich die Heilungsrate durch eine zusätzliche Substratmodifikation des linken Vorhofs in einem signifikanten Ausmaß steigern lässt (Klemm, Ventura et al. 2006).

Dies belegen die deutlich unterschiedlichen Erfolgsraten der beiden untersuchten Patientenkohorten von 68% bei Patienten mit zusätzlicher Substratmodifikation versus 37% bei Patienten ohne zusätzliche Ablationslinien im linken Atrium.

Fassini et al. (Fassini, Riva et al. 2005) konnten diese Ergebnisse in einer Studie mit 187 Patienten mit intermittierendem und persistierendem Vorhofflimmern bestätigen. Die Erfolgsraten bei Patienten mit Substratmodifikation bei persistierendem VHF waren signifikant besser.

Andere Studien kommen zu Erfolgsraten, bei der Durchführung einer alleinigen Pulmonalvenenisolation, die sogar noch deutlich niedriger liegen als in der vorliegenden Arbeit (Kanagaratnam, Tomassoni et al. 2001; Oral, Knight et al. 2002). Die ermittelten Werte liegen hier unterhalb von 20%.

Der Grund für diesen unbefriedigenden therapeutischen Nutzen scheint außerhalb der Pulmonalvenen zu liegen.

Eine alleinige Pulmonalvenenisolation blockiert nur Foci, die innerhalb der Pulmonalvenen lokalisiert sind. Das Substrat, das sich innerhalb des linken Vorhofs befindet, bleibt von der Therapie unangetastet. Hier scheint die Ursache für die deutlich höheren Erfolgsraten der Pulmonalvenenisolation mit zusätzlicher Substratmodifikation zu sein.

5.2.2 Intermittierendes VHF ± ACE-Hemmer/AT-1 Blocker

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns. Dies konnte in einigen klinischen Studien untermauert werden (Goette, Staack et al. 2000; Li, Shinagawa et al. 2001; L'Allier, Ducharme et al. 2004; Tsai, Lai et al. 2004; Wachtell, Lehto et al. 2005).

Diesen Ergebnissen entsprechend konnte bereits ein positiver Effekt von ACE-Inhibitoren und AT1-Blockern für Patienten mit persistierendem VHF nach Cardioversion nachgewiesen werden (Madrid, Bueno et al. 2002; Ueng, Tsai et al. 2003).

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv scheint den Schluss zuzulassen, diese Erkenntnisse auch auf Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern ausweiten zu können.

Mit 55% ohne Rezidiv des VHF bei den Patienten mit zusätzlicher ACE-Hemmer-/AT1-Blocker-Medikation versus nur 36% rezidivfreier Patienten in der Gruppe ohne weitere Medikation ist der Unterschied signifikant ($p=0,019$).

Ein möglicher Ansatz zur Erklärung dieses unterstützenden Effektes auf die Beseitigung des intermittierenden Vorhofflimmerns könnte in strukturellen myokardialen Veränderungen (Remodelling) der Vorhöfe liegen. Zum sogenannten Remodelling kann es bei kardialen Grunderkrankungen wie Linksherzinsuffizienz oder dem Bluthochdruck kommen. Diese Erkrankungen sind mit der Aktivierung des Angiotensin-II-System verbunden (McEwan, Gray et al. 1998). Fibroblasten werden durch die Bindung von Angiotensin II an Angiotensin-II-Typ1-Rezeptoren (AT1-Rezeptor) zur verstärkten Kollagenbildung stimuliert. Dies führt zu einer progressiven interstitiellen Fibrosierung der Vorhöfe mit Separation von Myozyten. Myozyten selbst hypertrophieren unter der Stimulation durch Angiotensin.

Das Auftreten von VHF wird durch diese interstitiellen Veränderungen sowie die gesteigerte Anisotropie hypertrophierter Myozyten begünstigt (Li, Fareh et al. 1999). Neben dem hemmenden Effekt auf die Erregungsausbreitung vermehrt Angiotensin II die Häufigkeit der fokalen Ektopie durch Erhöhung der präsynaptischen Katecholaminausschüttung und direkte Effekte auf die $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - und Na^+/H^+ -Austauscher.

Die Vermutung, dass ein Durchbrechen dieser myokardialen Veränderungen einen positiven Effekt bei der Therapie des Vorhofflimmerns hat, liegt nahe und wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit untermauert. Unterstützung finden hier die Ergebnisse von Al Chekatie et al. (Al Chekatie, Akar et al. 2007), die ebenfalls einen prognostischen Vorteil für Patienten postulieren, die mit einem ARB behandelt wurden. Hier stört hingegen die geringe Anzahl eingebundener Patienten.

Auch wäre eine Beeinflussung von entzündlichen Prozessen als Reaktion auf eine Katheterablation denkbar (Brueckmann, Wolpert

et al. 2004). Aufgrund der positiven Effekte von ACE-Inhibitoren und ARB auf Entzündungsmediatoren (Boos and Lip 2006) ließe sich auch hier eine positive Regulation erwarten.

Allerdings konnte in einer vergleichbaren Studie von Richter et al. kein signifikanter Unterschied für die Prognose festgestellt werden (Richter, Derntl et al. 2007). Einschränkend sei hier erwähnt, dass hier sowohl Patienten mit persistierendem wie auch mit intermittierendem VHF eingebunden wurden und keine vergleichbaren Ablationsmethoden verwendet wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine deutlich homogenere Patientenkohorte, ein standardisiertes Ablationsprotokoll und ein längeres Follow-Up-Intervall verwendet.

5.3 Limitationen der Studie

Tele-EKG-Auswertung

Im Laufe der Überwachungszeit von 180 Tagen verringerte sich die Compliance der involvierten Patienten deutlich und es wurden im Mittel weniger EKGs übermittelt. So kann es nicht ausgeschlossen werden, dass Episoden von Vorhofflimmern nicht erkannt wurden oder zu kurz eingestuft wurden.

Es ist auch möglich, dass Patienten gehäuft ereignisassoziierte EKGs geschickt haben und in Phasen ohne Symptome die Übermittlung eingeschränkt haben. Dies würde die Gruppe der symptomatischen EKGs erhöhen.

Ebenso ist nicht auszuschließen, dass Antiarrhythmika die Ergebnisse beeinflusst haben.

Intermittierendes VHF ± ACE-Hemmer/AT-1 Blocker

In der Patientengruppe mit Verwendung eines ACE-Hemmers/AT1-Blockers wurde nicht zwischen den Substanzklassen unterschieden. Da sie nicht identische Wirkorte besitzen, wäre eine unterschiedliche positive Wirksamkeit möglich.

Auch wurde die Dosis der Medikamente unberücksichtigt gelassen. Hier scheinen sich größere Erfolge durch höhere Dosen ermitteln zu lassen.

6 Zusammenfassung

Die durch bahnbrechende Studien von Haissaguerre et al. (Haissaguerre, Jais et al. 1998) initiierte elektrophysiologische Therapie mittels Hochfrequenzablation ist in den letzten Jahren fast zu einer Standardtherapie in der Behandlung des Vorhofflimmerns geworden.

Bei der Überwachung des Therapieerfolgs mittels Tele-EKG zeigten sich im Wesentlichen zwei Aspekte als besonders imponierend.

Zum Einen die Überlegenheit der täglichen Überwachung mit Hilfe des Tele-EKGs gegenüber einer herkömmlichen 12-Kanalableitung oder eines 24-Stunden-EKG.

Zum Anderen die eher schwache Korrelation von Symptom und objektiver Diagnose speziell bei Patienten, die im EKG Vorhofflimmern zeigten (Klemm, Ventura et al. 2006).

Mit vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine hohe Erfolgsrate sowohl für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, als auch für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern für die Pulmonalvenenisolation nachzuweisen ist.

Ebenso konnte der zusätzliche Nutzen einer Substratmodifikation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern aufgezeigt werden (Willems, Klemm et al. 2006). So ergab sich hier ein deutlicher Signifikanzunterschied von $p=0,017$ zu Gunsten der zusätzlich erzeugten Linien im linken Vorhof gegenüber der alleinigen Pulmonalvenenisolation. Insgesamt konnte hier eine Erfolgsrate von 68% erzielt werden.

Bei Patienten mit intermittierendem VHF konnte der zusätzliche Nutzen einer Substratmodifikation nicht nachgewiesen werden. Hier ergab sich kein Signifikanzunterschied ($p=0,62$).

Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, ob durch die Gabe eines ACE-Inhibitors respektive eines AT-1 Blockers das reverse Remodelling des Vorhofmyokards Unterstützung findet und wie dies zum Heilungserfolg beiträgt. Es konnte anhand von 214 Casematch-Patienten ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$) in der Prognose dieser beiden, medikamentös unterschiedlich behandelten, Patientengruppen verdeutlicht werden.

Ein positiver Effekt von ACE-Inhibitoren und AT1-Blockern für Patienten mit persistierendem VHF nach Cardioversion konnte bereits nachgewiesen werden (Madrid, Bueno et al. 2002; Ueng, Tsai et al. 2003).

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv scheint nun den Schluss zuzulassen, diese Erkenntnisse auch auf Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern ausweiten zu können.

6.1 Publikationen der Studie

Originalarbeiten

Klemm, H. U., R. Ventura, Rostock T., Brandstrup B., Risius T., Meinertz T., Willems S., (2006). "Correlation of Symptoms to ECG Diagnosis Following Atrial Fibrillation Ablation." J Cardiovasc Electrophysiol **17**(2): 146-50.

Willems, S., H. Klemm, Rostock T., Brandstrup B.; Ventura R., Steven D., Risius T., Lutomsky B., Meinertz T. (2006). "Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison." Eur Heart J. 2006 Dec;27(23):2871-8. Epub 2006 Jun 16

Übersichtsarbeiten

Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis in the follow up after atrial fibrillation ablation. Circulation 2004;110(17)(Suppl.):2708

Rostock T, Klemm HU, Brandstrup B, Ventura R, Willems S. Prospective randomized comparison of pulmonary vein isolation alone and in combination with left atrial substrate modification in patients with persistent atrial fibrillation. Circulation 2004;110(17)(Suppl.):1668

Klemm HU, Rostock T, Ventura R, Brandstrup B, Willems S. Time course and significance of atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation and extended left atrial catheter ablation: Data from Tele-ECG Follow-up. Circulation 2004;110(17):2708

Klemm H, Ventura R, Brandstrup B, Rostock T, Risius T, Willems S: Korrelation von Symptomen und EKG Diagnose nach Vorhofflimmerablation. Z Kardiol 2005 Abstr.

Klemm H, Ventura R, Brandstrup B, Rostock T, Risius T, Willems S: Auftreten und Signifikanz von Vorhofflimmerrezidiven nach Pulmonalvenenisolation und erweiterter linksatrialer Radiofrequenz-Ablation. Z Kardiol 2005 Abstr.

7 Literaturverzeichnis

- Al Chekakie, M. O., J. G. Akar, et al. (2007). "The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation." J Cardiovasc Electrophysiol **18**(9): 942-6.
- Boos, C. J. and G. Y. Lip (2006). "Prevention of atrial fibrillation by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers." J Am Coll Cardiol **47**(4): 889-90; author reply 890-1.
- Brueckmann, M., C. Wolpert, et al. (2004). "Markers of myocardial damage, tissue healing, and inflammation after radiofrequency catheter ablation of atrial tachyarrhythmias." J Cardiovasc Electrophysiol **15**(6): 686-91.
- Cox, J. L., R. B. Schuessler, et al. (1991). "The surgical treatment of atrial fibrillation. I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation." J Thorac Cardiovasc Surg **101**(3): 402-5.
- Defauw, J. J., G. M. Guiraudon, et al. (1992). "Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation." Ann Thorac Surg **53**(4): 564-70; discussion 571.
- Ernst, S., F. Ouyang, et al. (2003). "Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study." J Am Coll Cardiol **42**(7): 1271-82.
- Ernst, S., F. Ouyang, et al. (2000). "Prevention of atrial fibrillation by complete compartmentalization of the left atrium using a catheter technique." J Cardiovasc Electrophysiol **11**(6): 686-90.
- Ernst, S., M. Schluter, et al. (1999). "Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance." Circulation **100**(20): 2085-92.
- Essebag, V., J. V. Wylie, et al. (2006). "Effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation." Eur Heart J **27**(2): 130-1.
- Ezekowitz, M. D., S. L. Bridgers, et al. (1992). "Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators." N Engl J Med **327**(20): 1406-12.
- Fassini, G., S. Riva, et al. (2005). "Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study." J Cardiovasc Electrophysiol **16**(11): 1150-6.
- Fetsch, T., P. Bauer, et al. (2004). "Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial." Eur Heart J **25**(16): 1385-94.
- Gaita, F., R. Riccardi, et al. (2005). "Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results." Circulation **111**(2): 136-42.

- Glotzer, T. V., A. S. Hellkamp, et al. (2003). "Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST)." Circulation **107**(12): 1614-9.
- Goette, A., C. Honeycutt, et al. (1996). "Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms." Circulation **94**(11): 2968-74.
- Goette, A., T. Staack, et al. (2000). "Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol **35**(6): 1669-77.
- Haissaguerre, M., L. Gencel, et al. (1994). "Successful catheter ablation of atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **5**(12): 1045-52.
- Haissaguerre, M., P. Jais, et al. (1996). "Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **7**(12): 1132-44.
- Haissaguerre, M., P. Jais, et al. (1998). "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." N Engl J Med **339**(10): 659-66.
- Haissaguerre, M., D. C. Shah, et al. (2000). "Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins." Circulation **102**(20): 2463-5.
- Haissaguerre M., J. P., Shah DC (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: 994-1008.
- Hamabe, A., Y. Okuyama, et al. (2003). "Correlation between anatomy and electrical activation in canine pulmonary veins." Circulation **107**(11): 1550-5.
- Hocini, M., S. Y. Ho, et al. (2002). "Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation." Circulation **105**(20): 2442-8.
- Hsieh, M. H., C. T. Tai, et al. (2003). "Clinical outcome of very late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **14**(6): 598-601.
- Humphries, K. H., C. R. Kerr, et al. (2001). "New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome." Circulation **103**(19): 2365-70.
- Jais, P., M. Haissaguerre, et al. (1997). "A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation." Circulation **95**(3): 572-6.
- Jais, P., M. Hocini, et al. (2004). "Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus." Circulation **110**(19): 2996-3002.
- Jais, P., D. C. Shah, et al. (1999). "Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation." Am J Cardiol **84**(9A): 139R-146R.
- Jayachandran, J. V., H. J. Sih, et al. (2000). "Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation." Circulation **101**(10): 1185-91.
- Kanagaratnam, L., G. Tomassoni, et al. (2001). "Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up." Pacing Clin Electrophysiol **24**(12): 1774-9.

- Klemm, H. U., R. Ventura, et al. (2006). "Correlation of Symptoms to ECG Diagnosis Following Atrial Fibrillation Ablation." J Cardiovasc Electrophysiol **17**(2): 146-50.
- Konings, K. T., C. J. Kirchhof, et al. (1994). "High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans." Circulation **89**(4): 1665-80.
- Kottkamp, H., G. Hindricks, et al. (1999). "Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits." J Cardiovasc Electrophysiol **10**(6): 772-80.
- Kottkamp, H., B. Hugel, et al. (2000). "Electromagnetic versus fluoroscopic mapping of the inferior isthmus for ablation of typical atrial flutter: A prospective randomized study." Circulation **102**(17): 2082-6.
- Kottkamp, H., H. Tanner, et al. (2004). "Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure?" J Am Coll Cardiol **44**(4): 869-77.
- L'Allier, P. L., A. Ducharme, et al. (2004). "Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol **44**(1): 159-64.
- Lazar, S., S. Dixit, et al. (2004). "Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans." Circulation **110**(20): 3181-6.
- Lee, S. H., J. J. Cheng, et al. (2000). "A randomized, prospective comparison of anterior and posterior approaches to atrioventricular junction modification of medically refractory atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **23**(6): 966-74.
- Lesh, M. D., P. Guerra, et al. (2000). "Novel catheter technology for ablative cure of atrial fibrillation." J Interv Card Electrophysiol **4 Suppl 1**: 127-39.
- Levy, S., M. Maarek, et al. (1999). "Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists." Circulation **99**(23): 3028-35.
- Li, D., S. Fareh, et al. (1999). "Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort." Circulation **100**(1): 87-95.
- Li, D., K. Shinagawa, et al. (2001). "Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure." Circulation **104**(21): 2608-14.
- Madrid, A. H., M. G. Bueno, et al. (2002). "Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study." Circulation **106**(3): 331-6.
- McEwan, P. E., G. A. Gray, et al. (1998). "Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo." Circulation **98**(24): 2765-73.
- Moe, G. K. and J. A. Abildskov (1959). "Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge." Am Heart J **58**(1): 59-70.
- Nathan, H. and H. Gloobe (1970). "Myocardial atrio-venous junctions and extensions (sleeves) over the pulmonary and caval veins. Anatomical observations in various mammals." Thorax **25**(3): 317-24.

- O'Donnell, D., S. S. Furniss, et al. (2003). "Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation." Am J Cardiol **91**(1): 83-5.
- Oral, H., A. Chugh, et al. (2004). "Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study." Circulation **110**(18): 2797-801.
- Oral, H., B. P. Knight, et al. (2002). "Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation." Circulation **105**(9): 1077-81.
- Ouyang, F., S. Ernst, et al. (2005). "Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique." Circulation **112**(20): 3038-48.
- Ozcan, C., A. Jahangir, et al. (2001). "Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **344**(14): 1043-51.
- Page RL, T. T., Connolly SL, et al. (2003). "for the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or 'silent' atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide." Circulation: 107:1141-5.
- Pappone, C., G. Oreto, et al. (1999). "Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system." Circulation **100**(11): 1203-8.
- Patten, M., R. Maas, et al. (2004). "Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial." Eur Heart J **25**(16): 1395-404.
- Richter, B., M. Derntl, et al. (2007). "Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation." Am Heart J **153**(1): 113-9.
- Robbins, I. M., E. V. Colvin, et al. (1998). "Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation." Circulation **98**(17): 1769-75.
- Roche, F., J. M. Gaspoz, et al. (2002). "Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed by automatic long-term event recorders in patients with a negative 24-hour Holter." Pacing Clin Electrophysiol **25**(11): 1587-93.
- Saito, T., K. Waki, et al. (2000). "Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias." J Cardiovasc Electrophysiol **11**(8): 888-94.
- Scanavacca, M. I., L. J. Kajita, et al. (2000). "Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation." J Cardiovasc Electrophysiol **11**(6): 677-81.
- Schwartzman, D. and K. H. Kuck (1998). "Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **21**(10): 1959-78.
- Senatore, G., G. Stabile, et al. (2005). "Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol **45**(6): 873-6.
- Shah, D. C., M. Haissaguerre, et al. (2001). "Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias." Pacing Clin Electrophysiol **24**(10): 1541-58.

- Taylor, G. W., G. N. Kay, et al. (2000). "Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs." *Circulation* **101**(14): 1736-42.
- Tsai, C. T., L. P. Lai, et al. (2004). "Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation." *Circulation* **109**(13): 1640-6.
- Ueng, K. C., T. P. Tsai, et al. (2003). "Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study." *Eur Heart J* **24**(23): 2090-8.
- Ventura, R., T. Rostock, et al. (2004). "Catheter ablation of common-type atrial flutter guided by three-dimensional right atrial geometry reconstruction and catheter tracking using cutaneous patches: a randomized prospective study." *J Cardiovasc Electrophysiol* **15**(10): 1157-61.
- Wachtell, K., M. Lehto, et al. (2005). "Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study." *J Am Coll Cardiol* **45**(5): 712-9.
- Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, et al. (1995). "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats." *Circulation* **92**(7): 1954-68.
- Willems, S., H. Klemm, et al. (2006). "Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison." *Eur Heart J* **27**(23): 2871-8.
- Willems, S., C. Weiss, et al. (2000). "Catheter ablation of atrial flutter guided by electroanatomic mapping (CARTO): a randomized comparison to the conventional approach." *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**(11): 1223-30.
- Williamson, B. D., K. C. Man, et al. (1994). "Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation." *N Engl J Med* **331**(14): 910-7.

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. T. Meinertz für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Ebenso danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. S. Willems für seine Unterstützung.

Darüberhinaus möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. H. Klemm für seine unermüdliche Hilfe und Förderung danken.

Außerdem danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben.

9 Lebenslauf

NAME	BENEDIKT BRANDSTRUP
ANSCHRIFT	Biernatzkistraße 32, 22767 Hamburg
GEBURTSDATUM/ -ORT	07.01.1978 in Weener/Ems
STAATSANGEHÖRIGKEIT	deutsch
FAMILIENSTAND	ledig, keine Kinder
SCHULBILDUNG	ab 1984 Grundschule Weener ab 1988 Orientierungsstufe Weener ab 1990 Teletta- Groß-Gymnasium, Leer
SCHULABSCHLUSS	Sommer 1997 - Sekundarabschluss II (Abitur)
ZIVILDIENST	01.07.1997 bis 31.07.1998 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Leer
BERUFSTÄTIGKEIT	01.08.1998 bis 31.10.1998 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Leer
AUSBILDUNG	25.01.1999 bis 18.06.1999 Weiterbildung zum Rettungsassistenten
STUDIUM	Oktober 1999 bis Oktober 2001 Studium der Zahnmedizin an der Charité Berlin Oktober 2001 bis Dezember 2007 Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Approbation	03.12.2007 in Hamburg
Berufstätigkeit	Seit dem 01.01.2008 Assistenzarzt in der Radiologie AK Hamburg Harburg

10 Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

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

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

Unterschrift: