

Aus dem Universitären Herzzentrum der Klinik für Kardiologie  
mit Schwerpunkt Elektrophysiologie des Universitätsklinikums  
Hamburg-Eppendorf

(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems)

**Katheterablation von persistierendem und langanhaltend  
persistierendem Vorhofflimmern – Evaluation  
eines neuen Ablationsverfahrens**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Karsten Sebastian Bock

aus  
Coburg

Hamburg, 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am 20.01.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rostock

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. Daniel Benten

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. Karsten Sydow

## **Widmung**

Diese Arbeit ist meinen Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet.

**Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

ACT	activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
AF	atrial fibrillation
AFCL	atrial fibrillation cycle length (Vorhofflimmerzykluslänge)
AHA	American Heart Association
AT	atriale Tachykardie(n)
AV	atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
CS	Koronarvenensinus
CFAE	complex fractionated atrial electrograms
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/et aliae (und andere)
ggf.	gegebenenfalls
HRA	Hohes rechtes Atrium
Hz	Hertz ( $s^{-1}$ )
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenös
IVC	Vena cava inferior
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
LV	linker Ventrikel

---

LVEF	left ventricular ejection fraction
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n	Anzahl
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	rechtes Atrium
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
sek	Sekunde
SR	Sinusrhythmus
SVC	Vena cava superior
TEE	transösophageale Echokardiographie
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

**Verzeichnis der verwendeten Abbildungen:**

Abbildung 1: Fokale Triggerung im 12-Kanal-EKG .....	10
Abbildung 2: Lokalisation der Trigger von intermitt. Vorhofflimmern.....	14
Abbildung 3: Leitungsblock der Pulmonalvene während der Ablation .....	15
Abbildung 4: Schematische Darstellung der linearen Läsionen.....	17
Abbildung 5: Algorithmus des "Stepwise Ablation Approach" .....	19
Abbildung 6: Algorithmus der Stepwise Ablation mit Patientenverteilung ....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: rezidivfreies Überleben nach der Indexablation .....	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: rezidivfreies Überleben nach der letzten Prozedur .....	35
Abbildung 9: Veränderung der AFCL durch die Ablation .....	37

**Verzeichnis der verwendeten Tabellen:**

Tabelle 1: Vergleich von Patienten mit einmaliger und mehrfachen Prozeduren .....	38
Tabelle 2: Vergleich der atrialen Tachykardien bei Patienten mit einmaliger vs. multiplen Prozeduren während der Index- Ablation.....	40
Tabelle 3: Multiple Regressionsanalyse .....	42

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>I</b>
<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN .....</b>	<b>III</b>
<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TABELLEN .....</b>	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Einteilung, Ätiologie u. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns..</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Therapeutische Optionen bei persistierendem Vorhofflimmern.</b>	<b>11</b>
1.2.1. Medikamentöse Therapie.....	11
1.2.2. AV-Knoten-Ablation.....	13
1.2.3. Katheterablation mit kurativem Ansatz.....	13
1.2.3.1. Pulmonalvenenisolation.....	13
1.2.3.2. Pulmonalvenenisolation und lineare Läsionen .....	16
1.2.3.3. Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme .....	18
1.2.3.4. Der „Stepwise ablation approach“ .....	18
<b>1.3. Ziel der Arbeit .....</b>	<b>20</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Patientenauswahl und Einschlusskriterien der Studie.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Elektrophysiologische Untersuchung.....</b>	<b>22</b>
2.2.1. Voraussetzungen .....	22
2.2.1.1. Transösophageale Echokardiographie .....	22
2.2.1.2. Antikoagulation .....	22
2.2.1.3. Monitoring und Sedation während der Untersuchung.....	23
2.2.2. Platzierung der Katheter .....	23
2.2.3. Hochfrequenzstrom-Ablation.....	24
2.2.3.1. Pulmonalvenenisolation.....	25
2.2.3.2. Defragmentation im linken Atrium.....	25

---

2.2.3.3. Defragmentation / elektr. Isolation des Koronarvenensinus ...	26
2.2.3.4. Defragmentation im rechten Atrium .....	27
2.2.4. Endpunkte der Behandlung.....	27
<b>2.3. Follow-up .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4. Statistische Datenanalyse .....</b>	<b>29</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Epidemiologische Charakteristika der Studienpopulation.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Prozedurale Daten und Ergebnisse der Index-Ablationen .....</b>	<b>31</b>
3.2.1. Prozedurale Daten .....	31
3.2.2. Outcome (Follow-up) der Index-Ablationen.....	32
<b>3.3. Prozedurale Daten und Ergebnisse der Rezidiv-Ablationen .....</b>	<b>34</b>
3.3.1. Prozedurale Daten .....	34
3.3.2. Outcome (Follow-up) der Rezidiv-Ablationen.....	34
<b>3.4. Charakteristika von Patienten mit und ohne Arrhythmie-     Rezidiv.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5. Charakterisierung der konsekutiven Arrhythmien während der     Index- und der Rezidiv-Ablationen .....</b>	<b>39</b>
<b>3.6. Prädiktoren für das Outcome.....</b>	<b>40</b>
3.6.1. Prädiktoren für das Outcome nach der Index-Ablation.....	40
3.6.2. Prädiktoren für das Outcome nach der letzten durchgeführten Ablation .....	42
<b>3.7. Prozedurale Komplikationen.....</b>	<b>43</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Unterschiedliche Erfolge der Ablationskonzepte von     persistierendem Vorhofflimmern .....</b>	<b>45</b>
4.1.1. Pulmonalvenenisolation .....	45



---

4.1.2.	Pulmonalvenenisolation in Kombination mit linearen Läsionen..	46
4.1.3.	Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme.....	47
4.1.4.	Stepwise ablation approach .....	47
<b>4.2.</b>	<b>Konzept der Stepwise Ablation.....</b>	<b>48</b>
4.2.1.	Pathophysiologische Überlegungen.....	48
4.2.2.	Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen .....	49
4.2.3.	Potentielle Vorteile der Stepwise Ablation.....	51
<b>4.3.</b>	<b>Prädiktoren für eine erfolgreiche Ablationsbehandlung .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4.</b>	<b>Aussichten für die Zukunft.....</b>	<b>53</b>
<b>4.5.</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>54</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>PUBLIKATIONEN DER STUDIE.....</b>	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>ERKLÄRUNG.....</b>	<b>72</b>

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung der erwachsenen Bevölkerung. Somit handelt es sich um eine bedeutsame klinische wie auch gesundheitsökonomische Herausforderung [Stewart 2004]. Es wird geschätzt, dass in den USA ca. 2,3 Millionen und in der Bundesrepublik Deutschland mehr als 600.000 Menschen von Vorhofflimmern betroffen sind. In den USA wird mit einem Anstieg auf 5,6 Millionen bis zum Jahr 2050 gerechnet. [Kannel und Benjamin 2009]. Im Kollektiv der Framingham-Studie, die 5209 Probanden seit über 40 Jahren bezüglich kardiovaskulärer Krankheiten untersucht, entwickelten insgesamt 196 Männer und 325 Frauen (11,9% aller eingeschlossenen Patienten) Vorhofflimmern. Heute wird die Prävalenz bei 60-jährigen mit 4% und bei 80-jährigen mit 10% angegeben [Go et al. 2001].

Vorhofflimmern geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität [Lane und Lip 2008] und Erhöhung des Risikos für thromboembolische Komplikationen einher [Fuster et al. 2006]. Die Mortalität ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern um das 1,5 bis 1,9-fache erhöht [Benjamin et al. 1998].

Aus den genannten Gründen haben sich verschiedene Ansätze zur Therapie des Vorhofflimmerns etabliert. Es kann hierbei zwischen einem konservativen, nichtinvasiven Ansatz und einem invasiven, operativen oder katheterinterventionellen Ansatz unterschieden werden.

Die pharmakologische Therapie zielt entweder auf die Frequenz- oder auf die Rhythmuskontrolle. Der Ansatz bei der medikamentösen Behandlung des

Vorhofflimmerns ist rein symptomatisch, es lassen sich hierbei jedoch keine kurativen Erfolge erzielen [Van Gelder et al. 2002, Wyse et al. 2002].

Bahnbrechend in der interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns waren die 1998 von der Arbeitsgruppe um Haissaguerre [Haissaguerre et al. 1998] gemachten Entdeckungen, dass das Vorhofflimmern zumeist von fokalen Entladungen aus den Pulmonalvenen getriggert wird. Das Verständnis um die pathophysiologische Rolle der Pulmonalvenen ermöglichte erstmals die Entwicklung einer potentiell kurativen Therapie: die Pulmonalvenenisolation. Das Verfahren der Pulmonalvenenisolation hat sich rasch als Standardverfahren an spezialisierten Zentren etabliert. Trotz der Erfolge, die sich mittels Pulmonalvenenisolation bei der Therapie der paroxysmalen Form des Vorhofflimmerns erzielen lassen, bleibt es eine Herausforderung, die weitaus komplexeren pathophysiologischen Vorgänge bei persistierendem Vorhofflimmern zu verstehen und daraus eine kurative Therapie zu entwickeln.

### **1.1. Einteilung, Ätiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns**

Je nach Dauer der Episode kann Vorhofflimmern klinisch in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern unterteilt werden [Fuster et al. 2006]. Die Bezeichnung „permanentes Vorhofflimmern“ wird allerdings zunehmend durch den Terminus „langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern“ ersetzt, da diese Form in jüngster Zeit zunehmend Ziel interventioneller Verfahren geworden ist. Paroxysmale Vorhofflimmerepisoden dauern meist weniger als 24 Stunden an, persistieren

längstens sieben Tage und sind durch eine spontane Terminierung charakterisiert. Vorhofflimmerepisoden mit einer Dauer länger als sieben Tage werden als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Ist das Vorhofflimmern nicht mehr medikamentös oder elektrisch zu kardiovertieren, handelt es sich um permanentes Vorhofflimmern [Fuster et al. 2006]. Das permanente Vorhofflimmern ist vor allem dadurch gekennzeichnet, dass es in einem hohen Maße zu einem elektrischen und strukturellen Remodelling der Vorhöfe kommt. Diese Veränderungen wiederum begünstigen die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns selbst, wodurch ein *circulus vitiosus* entsteht, der zu dem Paradigma führte: „*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ [Konings et al. 1994, Rostock et al. 2008].

Nur bei einem geringen Anteil der Patienten lassen sich behebbare extrakardiale Ursachen eruieren und entsprechend behandeln, wie z.B. bei Hyperthyreose [Frost et al. 2004] oder Alkoholintoxikation [Ettinger et al. 1978].

In vielen Fällen ist das Vorhofflimmern mit einer kardialen Grunderkrankung assoziiert, wie z.B. einem arteriellen Hypertonus, einer koronaren Herzkrankheit oder einem Klappenvitium [Benjamin et al. 1994, Furberg et al. 1994, Krahn et al. 1995]. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind jedoch keine Grunderkrankungen nachweisbar, es besteht idiopathisches Vorhofflimmern [Kannel et al. 1982]. Mit steigendem Alter sinkt der Anteil des idiopathischen Vorhofflimmerns. Patienten mit struktureller Herzerkrankung und gleichzeitigem Vorhofflimmern sind nur begrenzt medikamentös therapierbar, da für viele Antiarrhythmika Kontraindikationen bestehen.

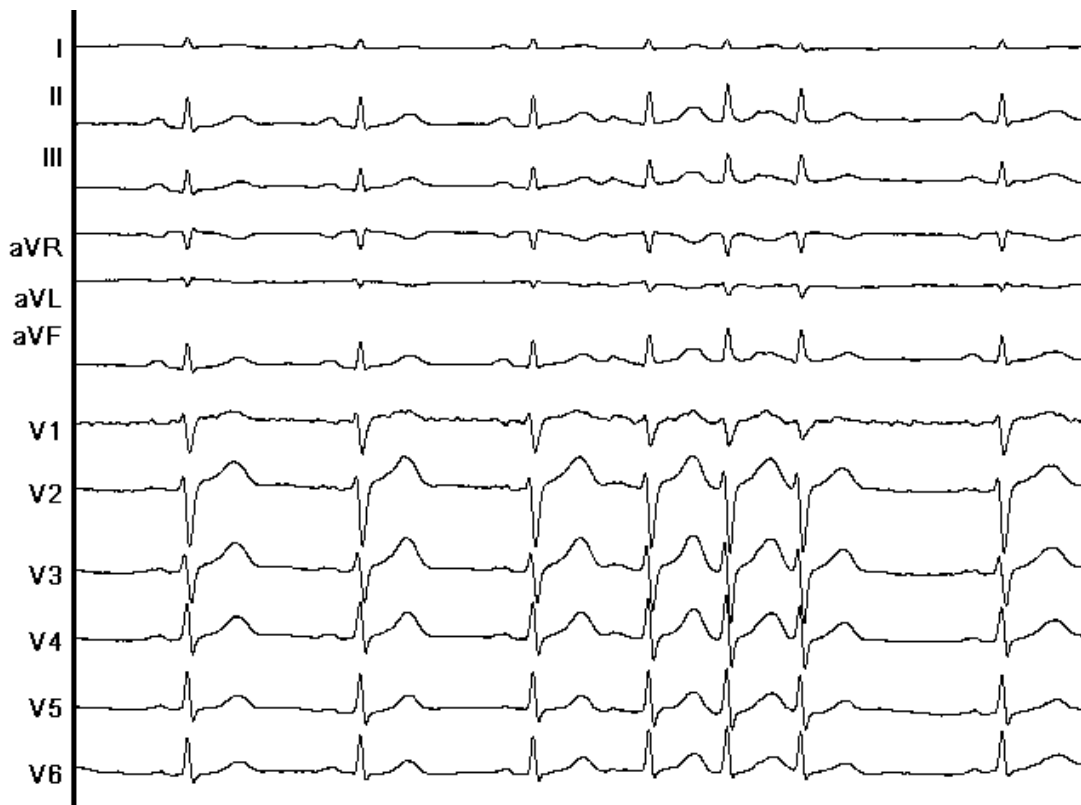


Abbildung 1: Fokale Triggerung im 12-Kanal-EKG (25 mm/s)

Die Induktion des Vorhofflimmerns ist pathophysiologisch charakterisiert durch eine frühzeitige Erregung des Vorhofmyokards über initiiierende Trigger-Extrasystolen, während Teile des Myokards noch refraktär sind (Abbildung 1). Folgende Faktoren begünstigen diese Triggerung: parasympathische Aktivität, Bradykardie [Olshansky 2005], Vorhofftachykardien und Dehnung des Vorhofs [Lin et al. 2003, Shah et al. 2003].

Im Gegensatz zum Vorhofflattern, bei welchem von Schlag zu Schlag Morphologie, Polarität und Amplitude der P-Wellen gleich sind, ist schnelles

Vorhofflimmern durch viele kleine Reentrykreisläufe und stark fragmentierte Aktivierungswellen gekennzeichnet.

Die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns hat bei Patienten mit paroxysmalem und solchen mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern häufig unterschiedliche Ursachen. Während bei paroxysmalem Vorhofflimmern die Arrhythmie durch die Pulmonalvene selbst perpetuiert werden kann (permanente fokale Entladung, Mikro-Reentry in der Pulmonalvene bzw. am Übergang zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof [Arora et al. 2003, Jais et al. 2002, Takahashi et al. 2003]), sind bei persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern meist zusätzlich extrapulmonalvenöse Prozesse für die Aufrechterhaltung verantwortlich, wie z.B. Mikro-Reentry oder fokale Aktivität [Haissaguerre, Sanders et al. 2005, Haissaguerre, Hocini et al. 2005].

## **1.2. Therapeutische Optionen bei persistierendem Vorhofflimmern**

### **1.2.1. Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns kann zwei unterschiedliche Ansätze haben: zum Einen den Erhalt des Sinusrhythmus durch eine antiarrhythmische Rezidivprophylaxe oder die Frequenzkontrolle bei weiterhin bestehendem Vorhofflimmern durch eine negativ dromotrope Therapie [Fuster et al. 2006].

Die Rhythmuskontrolle hat das Ziel der pharmakologischen Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus, ist aber bei Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern selten erfolgreich.

Bei Patienten, die sich dauerhaft im Vorhofflimmern befinden, ist die Frequenzkontrolle ein geeignetes Therapieziel. Hierzu sind negativ dromotrop wirkende Medikamente wie Glykoside, Beta-Blocker (Klasse II) oder Kalziumantagonisten (Klasse IV), welche auf den L-Typ Ca-Kanal wirken, geeignet [Fuster et al. 2006].

Als potentestes Medikament in der Therapie von Vorhofflimmern hat sich das Amiodaron etabliert. Die CTAF-Studie zeigte eine Überlegenheit des Amiodarons gegenüber Antiarrhythmika der Klasse I und III, Propafenon und Sotalol [Roy et al. 2000]. Seit November 2009 ist das iodfreie Amiodaron-Derivat Dronedaron zur Behandlung von Vorhofflimmern zugelassen. In der DIONYSOS-Studie zeigte sich für den Erhalt des Sinusrhythmus jedoch eine deutliche Unterlegenheit von Dronedaron gegenüber Amiodaron. Dronedaron zeigte in dieser Studie ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil und stellt auch deshalb eine Alternative zu Amiodaron dar [Le Heuzey et al. 2010].

Unabhängig von der Therapieentscheidung für oder gegen das Belassen von Vorhofflimmern ist bei den meisten Patienten eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und einem INR von 2-3 notwendig. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die unabhängig das Risiko für thrombembolische Komplikationen steigern, wie z.B. arterieller Hypertonus, strukturelle Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Alter, Diabetes mellitus sowie stattgehabte cerebrale Ischämie, Herzinfarkt und das Geschlecht des Patienten müssen daher bei einer Entscheidung zur Antikoagulation berücksichtigt werden (CHA2DS2-VASc-Score). Lediglich bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern und maximal einem weiteren Risikofaktor für

ein thrombembolisches Geschehen liegt ein niedriges Risiko vor, so dass hier eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure in der Dosierung von 81 bis 352 mg/ Tag ausreichend ist [Fuster et al. 2006, van Walraven et al. 2002].

### **1.2.2. AV-Knoten-Ablation**

Bei Patienten mit therapierefraktärem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern bleibt als Ultima ratio die AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacher-Implantation. Dieses Therapieverfahren hat den Nachteil, dass der AV-Knoten unwiederbringlich zerstört und der Patient lebenslang schrittmacherpflichtig ist. Der Vorteil ist aber andererseits die nicht-pharmakologische Frequenzregularisierung. Da das Vorhofflimmern als solches nicht therapiert wird, muss eine orale Antikoagulation lebenslang fortgeführt werden [Fuster et al. 2006].

Die Indikation zur AV-Knoten-Ablation wird in den letzten Jahren auf Grund kurativer Ablationsverfahren, die auf den Erhalt des Sinusrhythmus zielen, zunehmend seltener gestellt.

### **1.2.3. Katheterablation mit kurativem Ansatz**

#### **1.2.3.1. Pulmonalvenenisolation**

Die Behandlung des Vorhofflimmerns beschränkte sich bis zur bahnbrechenden Publikation von Haissaguerre et al. [Haissaguerre et al. 1998] im Wesentlichen auf ein palliatives Vorgehen mit Hilfe von Antiarrhythmika oder auf die AV-Knoten-Ablation mit nachfolgender Schrittmacherimplantation [Cox et al. 1991].



Die Ablation von Vorhofflimmern auslösenden Foci bietet im Gegensatz zu den vorgenannten Therapieoptionen einen kurativen Behandlungsansatz. Die Entdeckung der Pulmonalvenen [Haissaguerre et al. 1998] als Ort der Genese von Vorhofflimmern (Abbildung 2) führten zu der Überlegung, alle vier Pulmonalvenen elektrisch vom Vorhofmyokard zu diskonnektieren.

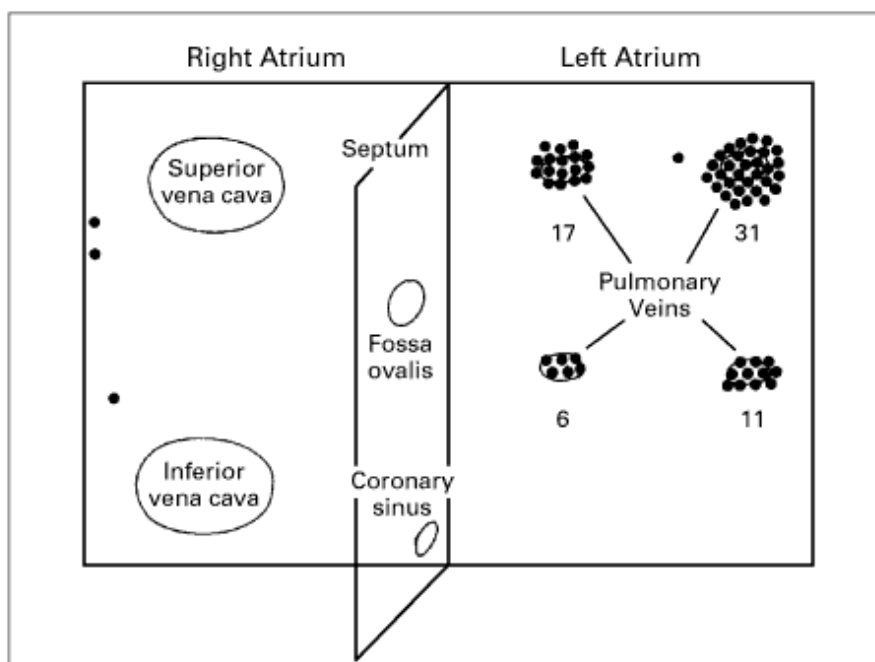


Abbildung 2: Lokalisation der Trigger von intermittierendem Vorhofflimmern (Haissaguerre et al. 1998)

Anfangs wurden die Foci innerhalb der Pulmonalvenen ablatiert [Haissaguerr et al. 1998]. Dieses Vorgehen war allerdings assoziiert mit der Gefahr der Stenosenbildung der Pulmonalvenen durch Fibrosierungen [Robbins et al. 1998, Scanavacca et al. 2000]. Diese Pathologie konnte von

Taylor et al. [Taylor et al. 2000] im Tierversuch nachgewiesen 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 zirkumferentiellen ostialen Isolierung aller 4 Pulmonalvenen [Haissaguerre et al. 2000] lässt heute diese Bedenken in den Hintergrund treten. Der Endpunkt der Ablation ist die Elimination oder Dissoziation von Pulmonalvenen-Potentialen, wie es von Haissaguerre et al. [Haissaguerre et al. 2000] beschrieben wurde.

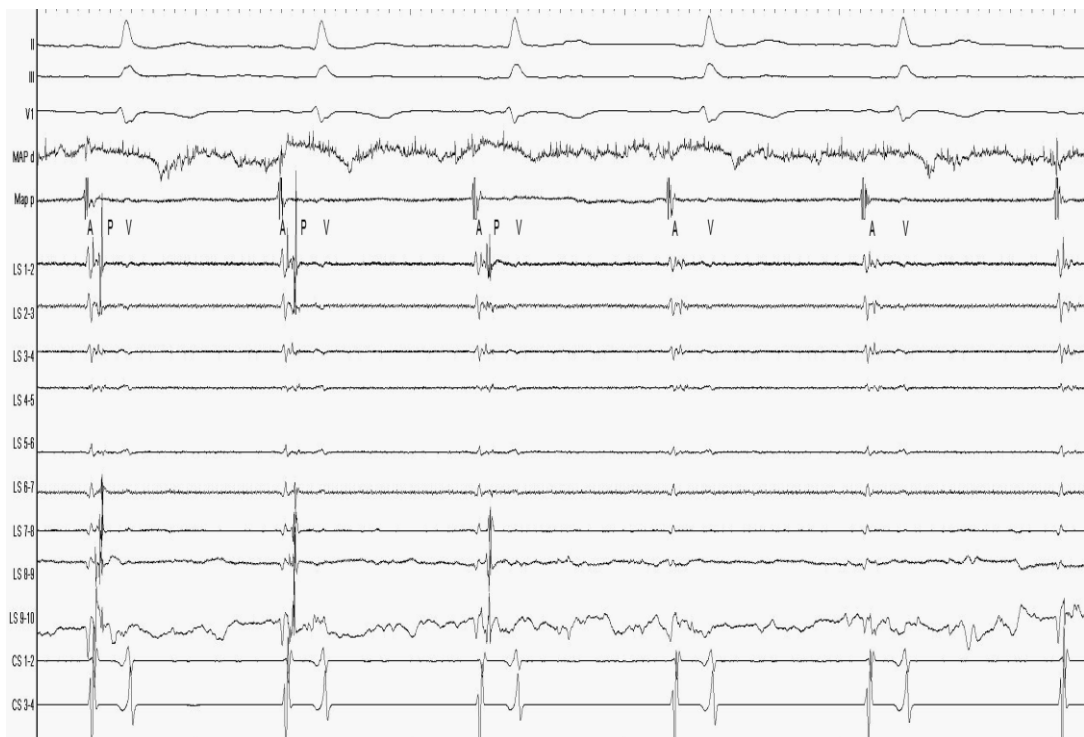


Abbildung 3: Leitungsblock der Pulmonalvene während der Ablation (A = atriales Farfield, P = Pulmonalvenenpotential, V = ventrikuläres Farfield)

Bei der Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns konnten durch die Pulmonalvenenisolation Erfolgsraten von bis zu 85% erreicht werden [Oral et al. 2002, Lazar et al. 2004]. Leider zeigte sich, dass es nicht möglich ist, mit der gleichen Technik auch ebensolche Ergebnisse für persistierendes Vorhofflimmern zu erzielen. Hier muss mit deutlich schlechteren Ergebnissen und höheren Rezidivraten gerechnet werden. [Oral et al. 2002, Willems et al. 2006]. Von Bedeutung für diesen unterschiedlichen Erfolg scheint die Veränderung der Vorhofstruktur, hier sowohl der elektrophysiologischen Eigenschaften [Goette et al. 1996], der Intensität des Triggers [Lesh et al. 2000], als auch der Veränderungen des Myokards unter dem Einfluss des Vorhofflimmerns im Sinne eines positiven Feedback-Mechanismus („Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“)[Konings et al. 1994, Rostock et al. 2008], zu sein.

#### **1.2.3.2. Pulmonalvenenisolation und lineare Läsionen**

Die Pulmonalvenenisolation allein stellte sich wie oben beschrieben als nicht ausreichend effektiv für die kurative Behandlung der meisten Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern dar [Oral et al. 2002, Willems et al. 2006]. Daher wurde die Pulmonalvenenisolation um die Substratmodifikation mittels linearer Läsionen im linken Vorhof erweitert.

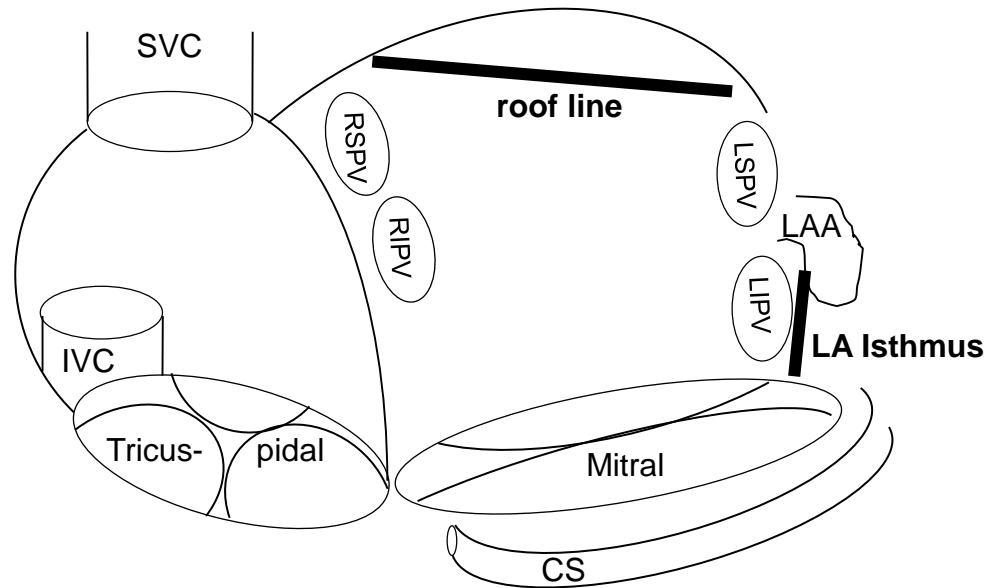


Abbildung 4: Schematische Darstellung der linearen Läsionen

Diese Läsionen werden im Einzelnen im hohen linken Vorhof zwischen RSPV und LSPV (roof line) und zwischen posteriorem Mitralkreis und LIPV (LA Isthmus) gesetzt (Abbildung 4). Endpunkt der Ablation ist der komplette Leitungsblock über die angelegte lineare Ablationsläsion durch Differentialpacing-Manöver [Jais et al. 2004]. Darüber hinaus können weitere Ablationen im CS erfolgen, um elektrische Substrate in den großen thorakalen Venen zu eliminieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die Kombination der Pulmonalvenenisolation mit der Ablation linearer Läsionen im Ein-Jahres-Follow-up die Zahl der Vorhofflimmer-Rezidive signifikant senken lässt [Willems et al. 2006].

### **1.2.3.3. Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme**

Ein weiterer Ansatz in der katheterinterventionellen Therapie des Vorhofflimmerns ist die Ablation komplexer fraktionierter Elektrogramme (CFAE). Als solche werden Elektrogramme mit Zykluslängen von weniger als 120ms, geringerer Zykluslänge an definierten Referenzpunkten (z.B. LAA), oder Potentiale mit multiplen, hochfrequenten Deflektionen von der Grundlinie bezeichnet [Oral et al. 2007]. Diese werden innerhalb des Vorhofes aufgesucht und durch Ablation eliminiert. Nicht alle Verfahren der CFAE Ablation beinhalten die PVI. Bei dieser Technik werden lediglich CFAE ablatiert und der prozedurale Endpunkt ist nicht zwingend die Terminierung von Vorhofflimmern. Diese Verfahren zeigten sich als wenig effektiv in der Behandlung von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Die intraprozedurale Konversion in den Sinusrhythmus konnte in einer Studie von Oral et al. nur bei 16% der Patienten beobachtet werden. Bei erneuten Eingriffen zeigten Patienten dieser Studie häufig pulmonalvenenabhängiges Vorhofflimmern und verschiedene Makro-Reentry-Tachykardien [Oral et al. 2007].

### **1.2.3.4. Der „Stepwise ablation approach“**

Das Ziel des sogenannten „Stepwise ablation approach“ ist die Terminierung des chronischen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus oder eine atriale Tachykardie mittels Katheterablation multipler Vorhofflimmersubstrate.

Die Behandlung des Vorhofflimmerns erfolgt hierbei nach einem festgelegten Algorithmus. Dabei erfolgt zunächst die Pulmonalvenenisolation. Falls das

Vorhofflimmern persistiert wird als nächstes im linken Vorhof eine Defragmentationsablation (Ablation von CFAE) durchgeführt, danach im CS und ggf. im rechten Vorhof. Sobald sich eine Terminierung des Vorhofflimmerns in eine atriale Tachykardie zeigt, wird diese durch sequentielles Mapping untersucht und ablatiert. Bei Erreichen des Endpunktes Sinusrhythmus erfolgt vor Abschluss der Behandlung eine Kontrolle der isolierten Pulmonalvenen und der weiteren Ablationslinien auf Leitungserholung [Rostock et al. 2008].

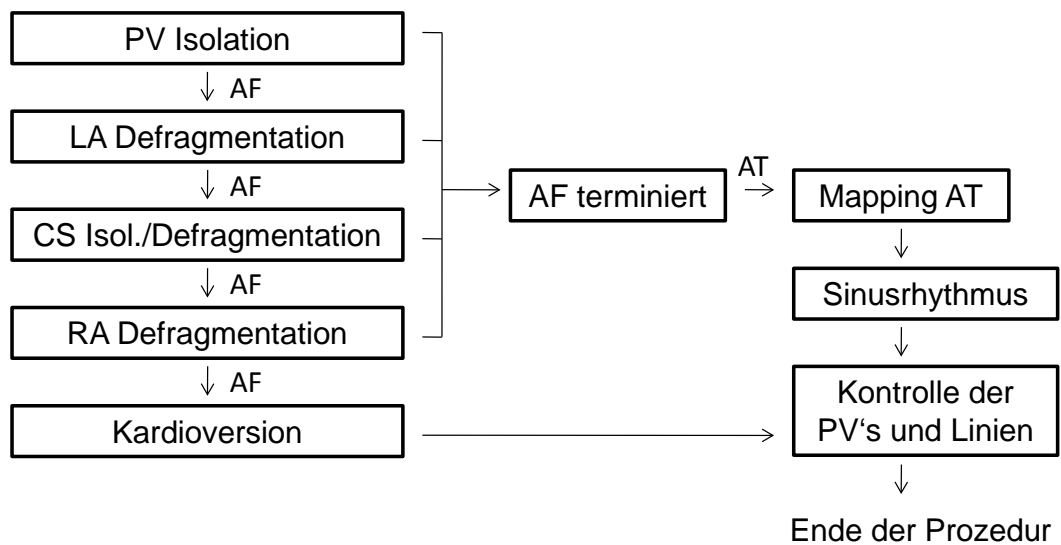


Abbildung 5: Algorithmus des "Stepwise Ablation Approach"

### **1.3. Ziel der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die Anwendung eines neuen interventionellen Vorhofflimmerablations-Verfahrens die Erfolgsraten im Sinne des langfristigen Erhaltes des Sinusrhythmus anheben kann.

Des Weiteren werden epidemiologische Parameter untersucht, die mit einer erfolgreichen oder nicht-erfolgreichen Behandlung assoziiert sind.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenauswahl und Einschlusskriterien der Studie**

In die Studie eingeschlossen wurden 395 konsekutive Patienten mit über mindestens einen Monat persistierendem Vorhofflimmern, bei denen eine erstmalige katheterinterventionelle Therapie des Vorhofflimmerns in den Jahren 2007 und 2008 durchgeführt wurde.

Die Indikation zur interventionellen Therapie wurde über folgende Parameter gestellt:

- Dokumentation des Vorhofflimmerns im 12-Kanal-EKG
- Medikamentöse Therapierefraktärität. Alle Patienten haben vor dem Eingriff mindestens zwei verschiedene Antiarrhythmika erhalten und weitere Rezidive gezeigt.
- Symptomatisches Vorhofflimmern: Patienten, die für eine interventionelle Vorhofflimmertherapie evaluiert wurden, klagten über Palpitationen, Herzrasen, Schweißausbrüche, Schwindel oder ein Leistungsdefizit.

Die Patienten wurden vor der Katheterablation über den Verlauf und die Risiken der Prozedur aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung für diesen Eingriff.



## **2.2. Elektrophysiologische Untersuchung**

### **2.2.1. Voraussetzungen**

#### **2.2.1.1. Transösophageale Echokardiographie**

Innerhalb von 24 Stunden vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt um intrakardiale Thromben auszuschließen und die Anatomie des linken Vorhofes und der Pulmonalvenen darzustellen.

Durch das TEE wurden die Flussgeschwindigkeiten in den Pulmonalvenen bestimmt. So konnten präexistente Pulmonalvenenstenosen dokumentiert bzw. ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden anatomische Besonderheiten festgehalten, wie gemeinsame Mündungsstien der Pulmonalvenen, Größenvariationen oder das Fehlen einer Vene sowie das Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale. Weiterhin wurden die Diameter der Vorhöfe vermessen.

#### **2.2.1.2. Antikoagulation**

Fünf Tage vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurde die orale Antikoagulation abgesetzt, so dass zum Zeitpunkt der Intervention eine INR (international normalized ratio)  $< 2,0$  bestand. Überlappend erfolgte eine gewichtsadaptiert-dosierte Therapie mit niedermolekularem Heparin.

Intraprozedural erfolgte eine intravenöse Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin mit einer Ziel-ACT (activated clotting time) von 250-300 Sekunden.

### **2.2.1.3. Monitoring und Sedation während der Untersuchung**

Die Untersuchung wurde unter tiefer Sedierung mittels Propofol-Perfusor und kontinuierlichem Monitoring von Blutdruck und peripher-venöser Sauerstoffsättigung, sowie Monitoring des Oberflächen-Elektrokardiogramms und der bipolaren endokardialen Elektrogramme (gespeichert auf einem computerbasierten Amplifier/Recorder-System, Bard Electrophysiology) durchgeführt.

### **2.2.2. Platzierung der Katheter**

Für die Platzierung der Mapping- und Diagnostikkatheter wurden vier venöse Schleusen benötigt. Diese wurden nach Punktion über die Femoralvenen eingeführt.

Nach dem Desinfizieren und der Lokalanästhesie der Hautareale über den Punktionsstellen, wurden mittels Seldinger-Technik die folgenden venösen Katheter in die Gefäße eingebracht:

- ein steuerbarer zehnpoliger Katheter (Inquiry, IBI, Irvine Biomedical Inc.) in den Koronarvenensinus (CS),
- ein zehnpoliger diagnostischer Katheter zum zirkumferentiellen Mapping der Pulmonalvenen (Lasso, Biosense Webster), stabilisiert durch eine lange Schleuse (SL0, St. Jude Medical),
- ein nicht-steuerbarer vierpoliger diagnostischer Katheter (Inquiry, IBI, Irvine Biomedical Inc.) wurde in das hohe rechte Atrium platziert,
- ein 3,5mm Katheter mit extern gekühlter Spitze (Biosense Webster) zum Mapping und zur Ablation, stabilisiert durch eine lange Schleuse

(SL0, St. Jude Medical) und kontinuierlich durch heparinisierte Kochsalzlösung gespült.

Der Zugang zum linken Vorhof erfolgte mittels transseptaler Punktion unter Röntgenkontrolle. Nach der transseptalen Punktion wurde ein einmaliger Heparin-Bolus von 50 I.E./kg Körpergewicht intravenös verabreicht.

### **2.2.3. Hochfrequenzstrom-Ablation**

Es wurde bei allen Patienten die schrittweise Ablationsstrategie wie unter 1.2.3.4 beschrieben angewandt.

Die maximale Ausgangsleistung des Hochfrequenzstromes betrug:

- in den Pulmonalvenen bis 30 W,
- im linken Atrium bis 35 W,
- im rechten Atrium bis 38 W,
- im Koronarvenensinus bis 25 W.

bei einem gleichzeitigen Fluss der Spülflüssigkeit (0,9% Kochsalzlösung infundiert über eine Cool Flow Pump, Biosense Webster) zwischen 10 und 60 ml/min. Als maximale Temperatur für die Spitze des Ablationskatheters wurden 48 °C festgesetzt. Im Falle von hohen Impedanzwerten ist die Energieeinstellung auf 20 W reduziert worden. Die Hochfrequenzstrom-Applikation an einem Ort dauerte maximal 180 Sekunden.

### **2.2.3.1. Pulmonalvenenisolation**

Die Pulmonalvenenisolation war der erste Schritt bei allen Prozeduren. Zunächst wurde hierbei begonnen, an der hohen Hinterwand des linken Atriums im Abstand von 1 bis 1,5cm vom Pulmonalvenenostium eine Ablationslinie zu erzeugen. Diese Linie wurde dann kreisförmig an der Vorderwand des linken Atriums fortgesetzt, um eine vollständige Isolation der Pulmonalvenen zu erzielen. Die Pulmonalvenen wurden einzeln oder als ipsilaterales Paar isoliert. Die Isolation wurde als Fehlen oder Dissoziation aller vom Lasso-Katheter aufgezeichneten Potentiale definiert.

### **2.2.3.2. Defragmentation im linken Atrium**

Als zweiter Schritt wurden charakteristische Elektrogramme [Haissaguerre, Sanders et al. 2005] im linken Vorhof, die am elektrophysiologischen Prozess des chronischen Vorhofflimmerns beteiligt sind gezielt durch Ablation behandelt:

- kontinuierliche elektrische Aktivität ohne isoelektrische Linie,
- hochfrequente komplexe fraktionierte Potentiale (multiple hochfrequente Ausschläge eines einzelnen Elektrogramms),
- lokal kurze Vorhofflimmerzykluslänge (AFCL) oder intermittierende Burst-Aktivität,
- lokale Ausbreitung einer kreisenden Erregung.

Vor der Ablation zur linksatrialen Defragmentation wurden die AFCL und die Fraktionierung im linken Vorhofohr (LAA), der Hinterwand und der

Seitenwand des linken Vorhofs und dem linksatrialen Septum geprüft, um Auskunft über den individuellen Vorhofflimmerprozess zu erlangen. Als Endpunkt der Defragmentation wurde die Konversion von komplexen, fraktionierten oder kontinuierlichen Elektrogrammen in einzelne, regularisierte und synchron aktivierte Elektrogramme definiert [Haissaguerre, Sanders et al. 2005]. Alle Bereiche des linken Vorhofs wurden als potentiell kritische Substrate behandelt, die das Vorhofflimmern aufrechterhalten können. Da die AFCL nach der Pulmonalvenenisolation oft kurz bleibt, ist das Mapping spezifischer Ziele - wie oben beschrieben – oft sehr schwierig, da evtl. auftretende passiv aktivierte Fraktionierung durch eine kurze lokale AFCL ausgelöst werden kann [Rostock et al. 2006]. Die Defragmentation wurde beginnend am linken Vorhofdach, danach entlang des Septums und später im Bereich des inferioren linken Vorhofs und CS durchgeführt. Durch dieses Vorgehen können große Teile des linken Vorhofes gemappt und abladiert werden. Die Defragmentationsbehandlung wurde beendet, wenn keine weiteren charakteristischen Elektrogramme im linken Vorhof aufgefunden werden konnten oder die AFCL im linken Vorhof länger war, als im CS oder im rechten Vorhof.

#### **2.2.3.3. Defragmentation / elektrische Isolation des Koronarvenensinus**

Falls das Vorhofflimmern während der linksatrialen Ablation nicht terminiert werden konnte, wurde die Prozedur mit der Defragmentation des CS fortgesetzt. Beginnend im distalen CS wurde der Ablationskatheter kontinuierlich in Richtung CS-Ostium zurückgezogen. Die Endpunkte der

Ablation im CS waren die Elimination komplexer fraktionierter Potentiale, eine Reduktion der lokalen AFCL oder die elektrische Isolation des CS. Letztere wurde als das Fehlen aller atrialer Signale oder das Auftreten dissoziierter Aktivität definiert. Falls die Aktivität im CS in einzelne, synchrone Elektrogramme mit einer signifikanten Anhebung der AFCL konvertiert wurde, so ist im Weiteren keine komplette Isolation des CS angestrebt worden.

#### **2.2.3.4. Defragmentation im rechten Atrium**

Die rechtsatriale Defragmentation wurde als letzter Schritt bei allen Patienten durchgeführt, deren Vorhofflimmern durch die Ablation im LA und CS nicht terminiert werden konnte. Die Ziele und Endpunkte der Ablation im RA waren ähnlich denen, die bei der Defragmentation im LA bereits beschrieben wurden. In allen Fällen wurde die Vena cava superior (SVC) gemappt, um die elektrische Aktivierung des RA durch die SVC auszuschließen. Ggf. wurde die SVC elektrisch isoliert.

#### **2.2.4. Endpunkte der Behandlung**

Der angestrebte Endpunkt war das Terminieren des Vorhofflimmerns und, wenn möglich, das Terminieren der nachfolgenden atrialen Tachykardien (AT) in den Sinusrhythmus, ausschließlich durch die Ablation. Falls die Terminierung des Vorhofflimmerns durch Ablation nicht erreicht werden konnte, wurde die Prozedur nach maximal sechs Stunden oder der Applikation von höchstens fünf Litern Infusionslösung zur Kühlung des

Ablationskatheters beendet. Diese Patienten wurden im Anschluss an die Prozedur elektrisch kardiovertiert.

Bei Patienten, deren Vorhofflimmern während der Ablation terminierte und in eine AT konvertierte, wurde die AT konventionell gemappt, um den zugrundeliegenden Mechanismus zu erkennen und daraufhin ablatiert. AT sind definiert worden als das Auftreten von organisiertem atrialem Rhythmus mit einer beständigen intraatrialen Aktivierungssequenz und der Detektion monomorpher P-Wellen.

### **2.3. Follow-up**

Alle innerhalb der Studie behandelten Patienten wurden alle drei Monate in der rhythmologischen Ambulanz untersucht, nachdem sie mindestens zwei Langzeit-EKG-Aufzeichnungen sowie eine gewöhnliche 12-Kanal-EKG-Dokumentation erhielten. Des Weiteren wurde eine detaillierte rhythmologische Anamnese erhoben, um etwaiges Wiederauftreten von Vorhofflimmern oder atrialer Tachykardien an Hand der klinischen Symptome zu detektieren. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie (einschließlich Amiodaron) wurde für ein bis drei Monate nach der Prozedur fortgeführt. Patienten mit rekurrierenden Arrhythmien nach einer sechswöchigen rezidivfreien Zeit wurde eine erneute Prozedur angeboten. Ggf. wurde wieder mit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie begonnen (falls keine Kontraindikationen bestanden), um die Zeit bis zur Prozedur zu überbrücken. Es wurde ein zeitlicher Abstand von mindestens drei Monaten zwischen zwei Prozeduren eingehalten. Bei Patienten, die

zwölf Monate ohne antiarrhythmische Medikation im Sinusrhythmus waren, wurde das Absetzen der oralen Antikoagulation in Betracht gezogen.

#### **2.4. Statistische Datenanalyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS<sup>®</sup> für Windows (Version 13, Fa. SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kontinuierliche Variablen wurden ausgewertet als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (und Varianz). Das ereignisfreie Überleben in der Follow-up-Zeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Arrhythmie-Rezidiv wurden mit der univariaten und multivariaten Hazardregression nach Cox untersucht. Für jede der ausgewählten Variablen ist ein 95%-Konfidenzintervall zu Grunde gelegt. Das Ergebnis wurde bei allen Tests ab einer Fehlerwahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Epidemiologische Charakteristika der Studienpopulation**

Es wurden insgesamt 395 Patienten mit persistierendem und lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von  $61 \pm 10$  Jahren. Unter den 395 Patienten waren 78 weiblichen Geschlechts. Die mittlere Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns lag im Median bei 6 Monaten (minimale Dauer 1 Monat, maximale Dauer 276 Monate). 34 % der Patienten des Gesamtkollektivs hatten persistierendes Vorhofflimmern, das bereits länger als ein Jahr anhielt. Im Mittel war Vorhofflimmern bei den Patienten seit sechs Jahren ( $73 \pm 65$  Monate) bekannt. In etwa die Hälfte (48%) der behandelten Patienten standen zum Zeitpunkt der Prozedur unter einer Langzeittherapie mit Amiodaron.

Der linksatriale Diameter war im Mittel  $47 \pm 7$  mm. Der Mittelwert der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF) lag bei  $59 \pm 12$  %.

Im Patientenkollektiv befanden sich Patienten mit den folgenden kardialen Begleiterkrankungen:

16% der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, 14% litten unter chronischer Herzinsuffizienz, 10% unter einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie und bei 6% der Patienten ließen sich Klappenvitien diagnostizieren.

## **3.2. Prozedurale Daten und Ergebnisse der Index-Ablationen**

### **3.2.1. Prozedurale Daten**

Unter allen 395 Studienpatienten lag die mittlere Dauer der Prozedur bei  $201 \pm 57$  min. und die mittlere Röntgendurchleuchtungszeit bei  $54 \pm 22$  min. Es wurden für die Ablation im Mittel  $47 \pm 21$  Hochfrequenzstromimpulse appliziert. Die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns konnte bei 259 (66%) Patienten erreicht werden, von denen 39 (15%) direkt aus dem Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus terminierten. Bei 220 (85%) Patienten konnte die Terminierung über konsekutive atriale Tachykardien erreicht werden. Der vorgegebene Endpunkt des Erreichens einer Prozedurdauer von mehr als 6 Stunden oder einer maximalen Flüssigkeitseinfuhr von mehr als 5 Litern führte bei 136 (34%) der Patienten zur Beendigung der Katheterablation. In diesen Fällen wurde eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Der größte Anteil der Patienten erreichte den Endpunkt durch eine Flüssigkeitseinfuhr von mehr als 5 Litern ( $n=125$ ; 92%), es wurden lediglich 11 Patienten (8%) wegen einer überlangen Prozedurdauer elektrisch kardiovertiert. Es ließ sich feststellen, dass die durchschnittliche Eingriffsdauer bei Patienten, die einen der beiden Endpunkte erreichten, signifikant länger war als bei Patienten mit intraprozeduraler Terminierung ( $224 \pm 44$  vs.  $186 \pm 60$  min.;  $p < 0,001$ ).

Es ließ sich weiterhin zwischen der Gruppe mit erfolgreicher Erstprozedur, und der Gruppe, die einen Rezidiveingriff benötigte, kein Unterschied in der Anzahl der durchgeführten Ablationsschritte beobachten. Die Verteilung der Ablationsorte, an denen das Vorhofflimmern intraprozedural terminiert

werden konnte, war bei beiden Patientengruppen ähnlich. Eine Ausnahme diesbezüglich stellt die Anzahl der Terminierungen während der linksatrialen Ablation dar (65 [60%] vs. 114 [40%];  $p < 0,001$ ). Der detaillierte Ablations-Algorithmus mit der Patientenverteilung wird in Abbildung 6 gezeigt.

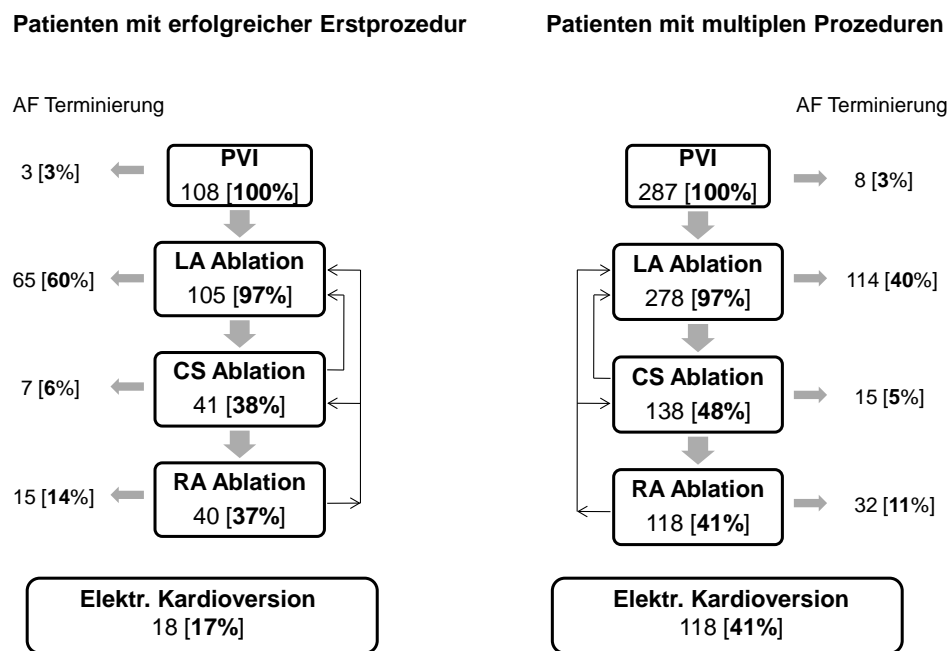


Abbildung 6: Algorithmus der „Stepwise Ablation“ mit Patientenverteilung

### 3.2.2. Outcome (Follow-up) der Index-Ablationen

Die mittlere Follow-up-Dauer war 26 Monate (Range 15-39) bei 108 Patienten (27%) ohne Rezidive nach der Erstprozedur und 24 (Range 9-52) Monate bei 287 Patienten (73%) mit Vorhofflimmerrezidiven, die gemäß Protokoll Kandidaten für multiple Prozeduren waren ( $p=0,295$ ). Die Abbildung 7 zeigt das Arrhythmie-freie Überleben in der Follow-up-Zeit nach der Index-Prozedur für alle 395 Patienten. Von den Patienten ohne Rezidiv nach einmaliger Prozedur sind 21 (19%) unter einer Betablocker

Langzeitbehandlung gewesen und 6 (6%) mit Klasse-1c-Antiarrhythmika (Flecainid oder Propafenon) behandelt worden. Keiner dieser Patienten erhielt Amiodaron länger als drei Monate nach der Index-Prozedur. Die verbleibenden 287 Patienten (73%) entwickelten erneut atriale Tachyarrhythmien. In diesem Kollektiv kam es bei 153 Patienten (53%) erneut zu Vorhofflimmern, 134 Patienten (47%) stellten sich mit atrialen Tachykardien vor. Bis auf zwei Patienten erreichten alle Patienten mit dem Rezidiv einer AT den Endpunkt der intraprozeduralen Terminierung des Vorhofflimmerns während der Index-Prozedur.

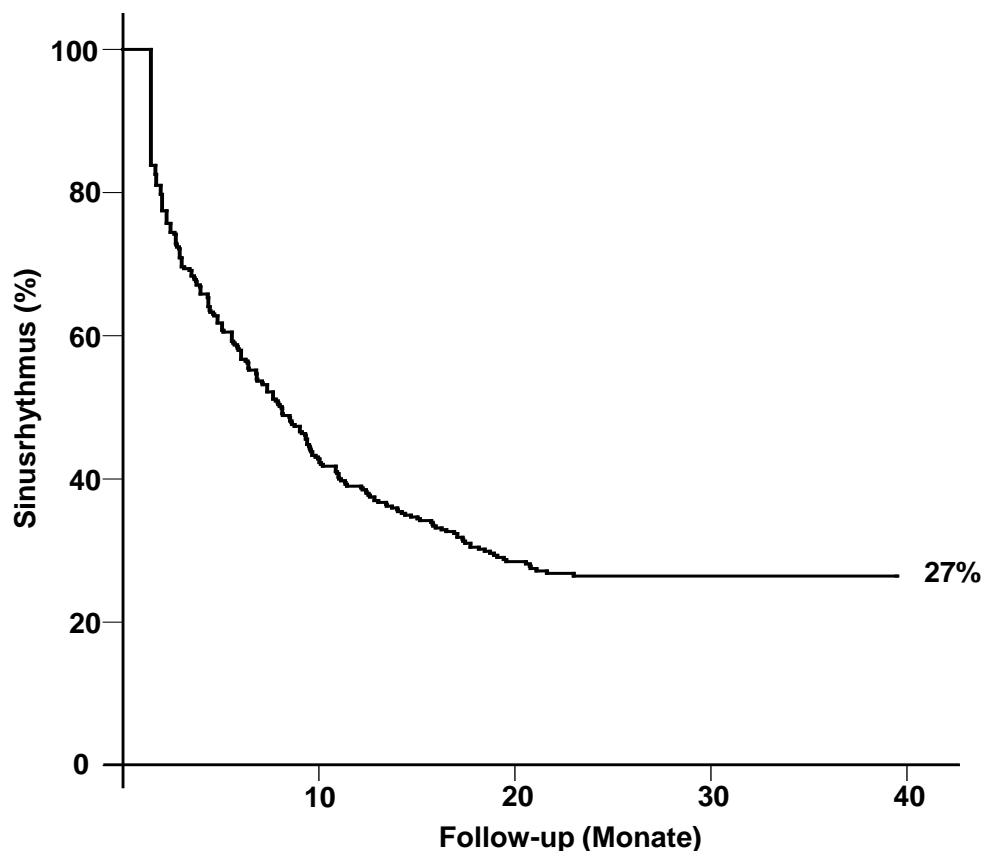


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: rezidivfreies Überleben nach der Indexablation

### **3.3. Prozedurale Daten und Ergebnisse der Rezidiv-Ablationen**

#### **3.3.1. Prozedurale Daten**

Insgesamt 211 Patienten hatten nach der ersten Ablation Vorhofflimmer-Rezidive oder atriale Tachykardien entwickelt, die nach Studienprotokoll zu erneuten Ablationen führten. Der mittlere zeitliche Abstand der Rezidiv-Ablation von der Index-Ablation betrug  $9\pm 5$  Monate (Range 3-23). Die mittlere Dauer der Prozedur betrug  $214\pm 51$  Minuten, die mittlere Röntgendurchleuchtungszeit  $59\pm 21$  Minuten und die Anzahl der abgegebenen Hochfrequenzstromimpulse  $52\pm 20$ . Bei 132 Patienten (63%) kam es zur intraprozeduralen Terminierung des Vorhofflimmerns entweder in konsekutive Arrhythmien oder einen stabilen Sinusrhythmus. Ein Anteil von 17 Patienten (8%) terminierte direkt aus dem Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus.

#### **3.3.2. Outcome (Follow-up) der Rezidiv-Ablationen**

Im Rahmen der durchgeführten Follow-up-Untersuchungen zeigte sich, dass sich 204 Patienten (52%) nach mehrfachen Ablationsbehandlungen im stabilen Sinusrhythmus befanden. Zusammen mit den 108 Patienten, die bereits nach einmaliger Ablation rezidivfrei blieben, ergibt sich eine Gesamterfolgsrate von 79% nach durchschnittlich  $2,3\pm 0,6$  Eingriffen und einem Follow-up von  $15\pm 9$  Monaten nach der letzten Ablation (Abbildung 8). Von allen Patienten ohne spätere Rezidive waren 92 (23%) langfristig mit Beta-Blockern behandelt, 49 (12%) erhielten ein Klasse-1c-Antiarrhythmikum (Flecainid oder Propafenon) und bei 11 Patienten (3%) wurde die Amiodaron-Therapie wieder begonnen. Bei einem Patienten ohne

prozeduralen Erfolg und mit chronischer Herzinsuffizienz wurde eine AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver biventrikulärer Schrittmacher-Implantation durchgeführt.

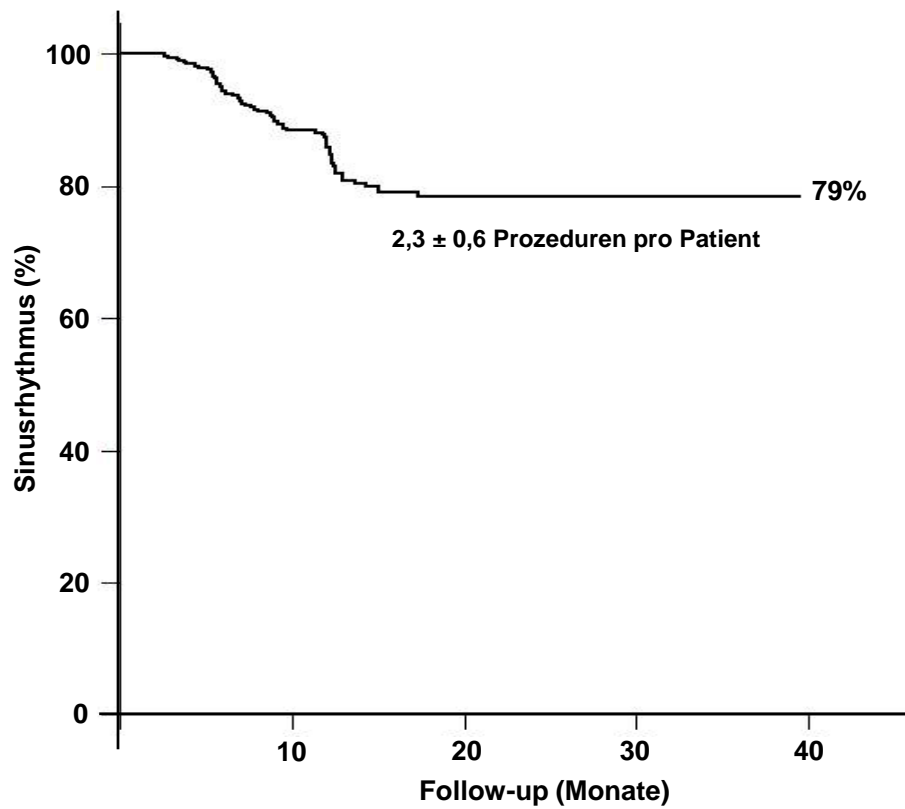


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: rezidivfreies Überleben nach der letzten Prozedur

### **3.4. Charakteristika von Patienten mit und ohne Arrhythmie-Rezidiv**

In Tabelle 1 werden Eigenschaften von Patienten mit und ohne Arrhythmie-Rezidiv nach der Index-Ablation verglichen. Patienten, bei denen die erste Ablation bereits erfolgreich war, waren häufiger weiblich, hatten eine kürzere Dauer von persistierendem Vorhofflimmern und litten seltener an chronischer Herzinsuffizienz. Andere strukturelle Herzerkrankungen waren bei beiden Gruppen gleich verteilt. Die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns sowie die direkte Terminierung in den Sinusrhythmus konnten signifikant häufiger bei Patienten erreicht werden, bei denen für den langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus nur eine Prozedur notwendig war. Die vor der Ablation bestimmte Vorhofflimmerzykluslänge (AFCL), sowie die AFCL vor Terminierung des Vorhofflimmerns war bei Patienten mit erfolgreicher Erstprozedur signifikant länger als bei Patienten die auf Grund von Rezidiven erneut ablatiert wurden (Abbildung 9).

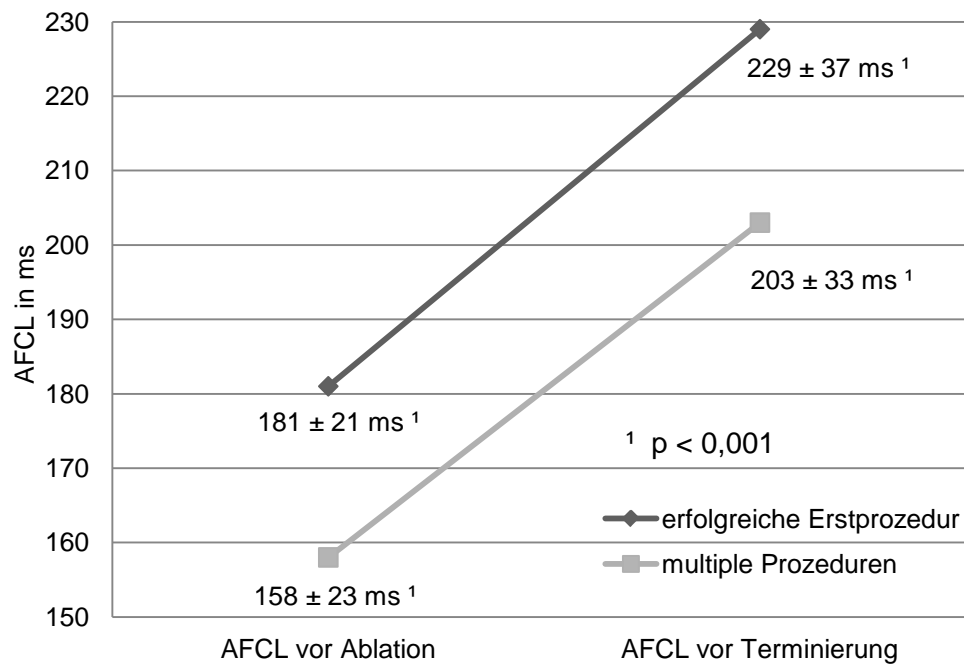


Abbildung 9: Veränderung der Vorhofflimmerzykluslängen durch die Ablation



	Patienten mit einmaliger Prozedur (n = 81)	Patienten mit mehreren Prozeduren (n = 211)	p- Wert
<b><i>Patienteneigenschaften</i></b>			
Alter, Jahre	59 ± 11	61 ± 10	0.279
Geschlecht (weiblich), n (%)	22 (27)	43 (20)	<b>0.027</b>
AF Dauer > 60 Monate, n (%)	26 (32)	82 (39)	0.750
persistierendes AF > 6 Monate, n (%)	26 (32)	94 (45)	0.051
Langanhaltend persistierend (>1 Jahr), n (%)	25 (31)	79 (37)	0.231
Amiodaron-Medikation, n (%)	43 (53)	107 (51)	0.717
<b><i>Strukturelle Herzerkrankungen</i></b>			
Koronare Herzerkrankung, n (%)	14 (17)	36 (17)	0.441
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	4 (5)	41 (19)	0.076
Nichtischämische Kardiomyopathie, n (%)	9 (11)	25 (12)	0.860
Herzklappenerkrankungen, n (%)	3 (4)	20 (10)	0.151
<b><i>Prozedurale Daten</i></b>			
Eingriffsdauer, min	203 ± 53	214 ± 51	0.073
Durchleuchtungszeit, min	55 ± 21	59 ± 21	0.265
Anzahl der Hochfrequenzströme, n	48 ± 19	52 ± 20	<b>0.023</b>
AF Terminierung, n (%)	72 (89)	132 (63)	<b>&lt;0.001</b>
Direkte Terminierung in den SR, n (%)	17 (21)	17 (8)	<b>0.006</b>
AFCL vor Ablationsbeginn, ms	181 ± 21	158 ± 23	<b>&lt;0.001</b>
AFCL vor AF Terminierung, ms	229 ± 37	203 ± 33	<b>&lt;0.001</b>

*Tabelle 1: Vergleich von Patienten mit einmaliger und mehrfachen*

*Prozeduren*

Alle Variablen, die im Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied aufweisen, wurden einer uni- und multivariaten Regressionsanalyse unterzogen. In der univariaten Analyse zeigten sich der LA Diameter, das Bestehen einer chronischen Herzinsuffizienz, die intraprozedurale Terminierung von Vorhofflimmern, die direkte Terminierung von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus, die AFCL vor Ablationsbeginn, sowie die AFCL vor Terminierung des Vorhofflimmern als Prädiktoren für den Erfolg des Ersteingriffs.

In der multivariaten Regressionsanalyse erwies sich lediglich die AFCL vor Ablationsbeginn als unabhängiger Prädiktor für den Erfolg des Ersteingriffs (Tabelle 3).

### **3.5. Charakterisierung der konsekutiven Arrhythmien während der Index- und der Rezidiv-Ablationen**

Bei 220 Patienten (85%) terminierte das Vorhofflimmern in eine konsekutive atriale Tachykardie (AT). Bei diesen Patienten (insgesamt 373 AT) traten im Mittel  $1,7 \pm 0,8$  AT auf. Auffällig hierbei war, dass Patienten, bei denen bereits die erste Ablation erfolgreich war, verglichen mit den Patienten, die Vorhofflimmerrezidive nach der Index-Ablation zeigten, eine signifikant niedrigere Anzahl von AT pro Patient hatten ( $1,5 \pm 0,8$  vs.  $1,8 \pm 0,8$ ;  $p=0,024$ ). Die Mehrheit der AT (206 [55%]) hatte einen zu Grunde liegenden Makroreentry-Mechanismus, lediglich bei 79 AT (21%) zeigte sich ein fokaler Ursprungsort. Im Vergleich der unterschiedlichen AT-Mechanismen zwischen Patienten mit erfolgreicher Erstablation und denen mit erforderlichen

multiplen Prozeduren, waren nur für die Anzahl der rechtsatrialen fokalen Tachykardien signifikante Unterschiede zu beobachten (Tabelle 2).

	<b>Einmalige Prozedur</b>	<b>Multiple Prozeduren</b>	<b>p- Wert</b>
Anzahl der AT, n	106	267	
CTI-Flattern, n (%)	21 (24)	49 (18)	0.746
Roof-Flattern, n (%)	17 (16)	49 (18)	0.598
Perimitral-Flattern, n (%)	25 (26)	45 (17)	0.134
Fokal linksatrial, n (%)	11 (10)	36 (13)	0.416
Fokal rechtsatrial, n (%)	4 (4)	28 (10)	<b>0.037</b>

*Tabelle 2: Vergleich der atrialen Tachykardien bei Patienten mit einmaliger vs. multiplen Prozeduren während der Index-Ablation*

### **3.6. Prädiktoren für das Outcome**

#### **3.6.1. Prädiktoren für das Outcome nach der Index-Ablation**

Zur Beurteilung der einzelnen Prädiktoren für das Outcome wurde eine Regressionsanalyse von 292 Patienten durchgeführt, bei denen ein vollständiger aktueller Datensatz (Parameter nicht älter als 4 Wochen vor Studieneinschluss) verfügbar war (Gruppe mit einmaliger Ablation: n=81, Gruppe mit multiple(n) Ablation(en): n=211). In der multiplen Cox-Regressionanalyse konnte gezeigt werden, dass sechs Variablen eine unabhängige Vorhersagekraft bezüglich des Wiederauftretens von Arrhythmien nach der Index-Ablation haben. Als bester Prädiktor wurde die Vorhofflimmerzykluslänge identifiziert (AFCL, gemessen vor Beginn der

Ablation). Mit einer um 1ms oder 10ms längeren AFCL wird das Risiko eines Rezidives um 1,7% bzw. 5,9% vermindert. Die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns bei der Index-Ablation reduziert das Risiko eines Rezidivs darüber hinaus um 72%. Das Rezidivrisiko wird durch länger als sechs Monate bestehendes Vorhofflimmern um 64% erhöht. Bei weiblichen Patienten ist das resultierende Risiko erheblich reduziert, während das Rezidivrisiko für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ungefähr um den gleichen Wert erhöht ist. Schließlich erhöht die Anzahl der Patienten mit langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern das Risiko marginal. Interessanterweise hat die AFCL vor der Terminierung des Vorhofflimmerns selbst auch prädiktiven Wert, man erhält durch sie aber keine höhere Vorhersagekraft bezüglich der Rezidivrate als durch die AFCL vor Beginn der Ablation (Tabelle 3, s. 3.6.1.).

Basisvariable	p- Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
<b><i>Prädiktoren für das Wiederauftreten von Arrhythmien nach der Index-Ablation</i></b>			
Geschlecht (weiblich)	0.001	0.092	0.022 – 0.386
Dauer des persist. AF > 6 Monate	0.001	1.644	1.210 – 2.235
Anzahl von lang-anhaltend persistierendem AF	0.049	1.548	1.003 – 2.389
Chronische Herzinsuffizienz	0.001	10.903	2.602 – 45.694
AF Terminierung	< 0.001	0.280	0.185 – 0.425
AFCL vor Prozedur	< 0.001	0.983	0.977 – 0.989
<b><i>Prädiktoren für das Wiederauftreten von Arrhythmien nach der letzten Prozedur</i></b>			
Koronare Herzkrankheit	< 0.001	0.096	0.026 – 0.349
Chronische Herzinsuffizienz	< 0.001	11.703	3.689 – 37.123
AF Terminierung	0.029	0.522	0.291 – 0.936

Tabelle 3: Multiple Regressionsanalyse

### 3.6.2. Prädiktoren für das Outcome nach der letzten durchgeführten Ablation

Es konnten durch die unter 3.6.1 beschriebene Regressionsanalyse drei unabhängige, bereits nach der Index-Ablation bestimmte Variablen für das Outcome nach der letzten Ablation gefunden werden. Diesem Test entsprechend hatte das Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz die beste Vorhersagekraft für ein schlechtes Outcome nach der letzten Ablation. Das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit hatte eine

ähnlich gute Vorhersagekraft wie die Existenz einer Herzinsuffizienz. Die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns während der Index-Ablation reduzierte das Risiko nach dem letzten Eingriff um die Hälfte. Es erschien auffällig, dass die AFCL nicht für das Ergebnis nach der letzten Ablation prädiktiv war (Tabelle 3, s. 3.6.1.).

### **3.7. Prozedurale Komplikationen**

Im Rahmen der 395 untersuchten Eingriffe zeigten sieben Patienten einen Sinusknotenarrest, davon waren drei mit junctionalem Ersatzrhythmus und vier ohne Ersatzrhythmus. Zwei dieser Patienten benötigten die Implantation eines Herzschrittmachers, da der Sinusknotenarrest länger als 48 Stunden anhielt. Bei drei Patienten kam es zu einer unbeabsichtigten vollständigen und anhaltenden elektrischen Isolation des linken Vorhofohres. Eine Herzbeutelamponade wurde bei insgesamt vier Patienten beobachtet, von denen zwei durch eine Perforation des linken Vorhofohres während der Ablation verursacht wurden. Bei einem Patienten trat eine Tamponade sechs Stunden nach dem Eingriff auf und die durchgeführte perkutane Perikarddrainage zeigte einen nicht-blutigen, entzündlichen Erguss. Eine andere hämorrhagische Perikardtampnade zeigte sich sechs Wochen nach der Prozedur im Rahmen von sportlicher körperlicher Belastung. Dieser Patient wurde sofort in das nächstgelegene Krankenhaus eingewiesen und einer chirurgischen Behandlung unterzogen. Ein Patient litt unter einer transitorischen ischämischen Attacke mit Parästhesien und motorischer Schwäche der rechten oberen Extremität in der Nacht nach dem Eingriff. Alle

Symptome bildeten sich nach physiotherapeutischer Behandlung vollständig zurück.

#### **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass mit dem „stepwise ablation approach“ für persistierendes und langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern ein Langzeiterfolg nach einmaliger Prozedur (im Sinne des Erhalts des Sinusrhythmus) bei etwa einem Viertel aller Patienten dieses Kollektivs erzielt werden kann. Die stärkste Vorhersagekraft für die Rezidivfreiheit nach der Erstprozedur hatten eine längere Vorhofflimmerzykluslänge und die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns. Außerdem erhöhte die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns in der Erstprozedur die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit nach der letzten Ablationsprozedur. Die Existenz von chronischer Herzinsuffizienz hingegen ist mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten von Arrhythmien assoziiert. Insgesamt kann durch das beschriebene Vorgehen und multiple Prozeduren eine Gesamt-Erfolgsrate von fast 80% erreicht werden.

#### **4.1. Unterschiedliche Erfolge der Ablationskonzepte von persistierendem Vorhofflimmern**

##### **4.1.1. Pulmonalvenenisolation**

Persistierendes Vorhofflimmern ist mit signifikanten strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen in den Vorhöfen assoziiert. (Fareh et al. 1998, Gaspo et al. 1997, Morillo et al. 1995, Wijffels et al. 1995) Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass die alleinige Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern (im Gegensatz



zu paroxysmalem Vorhofflimmern) eine begrenzte Effektivität bei der Behandlung dieser Vorhofflimmer-Entität hat. So waren ein Jahr nach der Intervention lediglich 20% der behandelten Patienten weiterhin im stabilen Sinusrhythmus [Willems et al. 2006]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die arrhythmogenen Foci bei persistierendem Vorhofflimmern nicht ausschließlich im Bereich der Pulmonalvenen zu finden sind und es sich vielmehr um eine umfangreichere Genese der Rhythmusstörung handelt.

#### **4.1.2. Pulmonalvenenisolation in Kombination mit linearen Läsionen**

Aus den unter 4.1.1 beschriebenen Erkenntnissen wurde eine Erweiterung der alleinigen Pulmonalvenenisolation um die linksatriale Substratmodifikation entwickelt. Hierbei sollten die im gesamten linken Atrium vermeintlich lokalisierten Substrate für persistierendes Vorhofflimmern unter gezielter linearer Ablation modifiziert werden. Als Zielorte wurden hierbei vor allem der linksatriale Isthmus, das linksatriale Dach sowie der cavotricuspidale Isthmus angesehen. Endpunkt der linearen Ablation ist der bidirektionale Leitungsblock. Die Terminierung des Vorhofflimmerns durch Ablation war bei diesen Verfahren kein prozeduraler Endpunkt. Es zeigte sich unter Anwendung dieses Verfahrens eine signifikante Steigerung der Erfolgsrate im Sinne des langfristigen Erhalts des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. So konnten Willems et al. [Willems et al. 2006] zeigen, dass sich die Erfolgsrate im Follow-up von 20% (alleinige Pulmonalvenenisolation) auf 69% bei zusätzlicher linearer Ablation im linken Vorhof steigern lässt.

#### **4.1.3. Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme**

Bei der Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme handelt es sich um eine erweiterte Ablationsstrategie, die an die Isolation der Pulmonalvenen ein differenziertes Mapping anschließt. Die fraktionierten Potentiale werden nach dem Aufsuchen der entsprechenden Orte mit dem Ziel der Umwandlung in nicht-fraktionierte Elektrogramme bzw. schließlich der Terminierung des Vorhofflimmerns ablatiert. Bei der vor allem durch die Arbeitsgruppe um Nademanee [Nademanee et al. 2010] entwickelten Strategie zeigte sich eine starke räumliche und zeitliche Stabilität der Potentiale und eine Übereinstimmung der Ablationsorte mit den kardialen parasymphatischen Plexi, die einen Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Ablation und der Ablation dieser Plexi suggeriert. Es wurde die Hypothese entwickelt, dass CFAE bedeutsam für die Aufrechterhaltung von (persistierendem) Vorhofflimmern sind und die Ablation dieser Potentiale in eine Vorhofflimmer-Terminierung resultieren [Nademanee et al. 2010].

#### **4.1.4. Stepwise ablation approach**

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten der Prozedur des „stepwise ablation approach“ unterzogen. Im Rahmen dieses Verfahrens wird versucht, alle positiven Eigenschaften der vorgenannten Methoden zu verknüpfen und dadurch einen maximalen Ablationserfolg zu erzielen. Die schrittweise Ablation erfolgte nach dem fest definierten Algorithmus, der unter 1.2.3.4 beschrieben wird. Im Gegensatz zu anderen Ansätzen wird hierbei stets der Endpunkt intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns bzw.

Terminierung des Vorhofflimmerns in konsekutive atriale Tachykardien angestrebt. Die Erfolgsquote der Index-Prozeduren bei verschiedenen Arbeitsgruppen variierte zwischen 38 und 62%. Durch Rezidiveingriffe lässt sich die Erfolgsrate im Sinne des langfristigen Erhaltes des Sinusrhythmus auf Werte zwischen 84 und 90% anheben [Brooks et al. 2010].

## **4.2. Konzept der Stepwise Ablation**

### **4.2.1. Pathophysiologische Überlegungen**

Der Erfolg der Vorhofflimmerablation hängt sehr stark mit der Vorhofflimmerzykluslänge vor dem Eingriff zusammen. Je länger die Zykluslänge ist, desto besser die Aussicht auf eine intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns und den langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus [Haissaguerre et al. 2005].

Es wird heute diskutiert, dass atriale Tachykardien bei den komplexen Vorhofflimmerprozessen bereits vorhanden sind und diese mit begründen, allerdings durch die fibrillatorische Aktivität der Vorhöfe maskiert sind. Sukzessive wird durch sequentielle Ablation die Flimmeraktivität vermindert, bis es schließlich zur Organisation in eine AT kommt, die als Demaskierung der im Hintergrund aktiven AT angesehen werden könnte [Rostock et al. 2008].

Im Gegensatz zu paroxysmalem Vorhofflimmern, bei dem sich die Vorhofflimmerprozesse vorwiegend auf die Pulmonalvenen beschränken, sind die Pathomechanismen bei persistierendem Vorhofflimmern komplexer. Je länger das Vorhofflimmern besteht, desto umfangreicher werden diese

Mechanismen. Es reicht nicht in allen Fällen aus, die Ablationsbehandlung im linken Vorhof durchzuführen. Häufig müssen arrhythmogene Substrate im Koronarvenensinus und rechten Vorhof ablatiert werden, um das Ziel der intraprozeduralen Terminierung des Vorhofflimmerns zu erreichen [Rostock et al. 2008].

Bei der Behandlung von Rezidiven nach der ersten Ablationsbehandlung scheint es erforderlich, zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und dem Auftreten von atrialen Tachykardien zu differenzieren. Im Falle des Auftretens von atrialen Tachykardien hat das Substrat im Vorhof die Fähigkeit, den Flimmerprozess aufrechtzuerhalten, eingebüßt. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Ablation sogenannte „driver“ (atriale Tachykardien) des früheren Vorhofflimmerns zum Vorschein kommen [Rostock 2009]. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zum langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus, da die Behandlung der atrialen Tachykardie durch gezieltes Mapping und konsekutive Ablation möglich ist. Mit zunehmender Komplexität des Ablationsverfahrens nimmt die Häufigkeit von Vorhofflimmer-Rezidiven ab und die Häufigkeit atrialer Tachykardien zu [Tilz et al. 2010, Willems et al. 2006, Rostock et al. 2008, Nademanee et al. 2004].

#### **4.2.2. Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen**

Bisher berichteten fünf Studien über den klinischen Erfolg des stepwise ablation approach in der Behandlung von persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern. In der ersten Veröffentlichung

dieses Verfahrens beschreiben Haissaguerre et al. den Erfolg des stepwise ablation approach bei 60 Patienten [Haissaguerre et al. 2005]. Die Patienten in dieser Studie hatten Vorhofflimmern im Mittel über 17 Monate, elf Prozent waren nicht elektrisch kardiovertierbar. Die Erfolgsrate nach einmaliger Ablation betrug 62% innerhalb eines Follow-up von  $11\pm 6$  Monaten. Durch Rezidivablationen konnte die Erfolgsrate auf 88% gesteigert werden. Die Arbeitsgruppe um Sacher schloss 43 Patienten in eine Studie ein (mittlere Vorhofflimmerdauer: 11 Monate), bei der die Patienten sich einer extensiven Ablationsprozedur unterzogen. Das mittlere Follow-up betrug hier  $18\pm 5$  Monate. Im Mittel führten 1,4 Prozeduren zu einer medikamentenfreien Erfolgsrate von 70% [Sacher et al. 2008]. Takahashi et al. untersuchten 40 Patienten nach Durchführung der stepwise ablation. Das Follow-up betrug  $14\pm 3$  Monate, die Erfolgsrate nach einmaliger Prozedur wurde mit 55% angegeben. Wiederholte Ablationen führten zu einer Erfolgsrate von 83% [Takahashi et al. 2008]. Die Arbeitsgruppe von O'Neill et al. führt die stepwise ablation bei einem Kollektiv von 153 Patienten durch und erzielte nach der ersten Ablation eine Erfolgsrate von 48%. Die Rate konnte durch multiple Prozeduren auf 89% angehoben werden [O'Neill et al. 2009]. Eine frühere Studie der Arbeitsgruppe um Rostock konnte bei 88 Patienten eine medikamentenfreie Erfolgsrate von 38% (20 Monate Follow-up) erzielen [Rostock et al. 2008]. Die Erfolgsrate ließ sich auch hier durch multiple Prozeduren deutlich auf 81% erhöhen.

In die vorliegende Studie wurden 395 Patienten eingeschlossen. Nach einer Follow-up Zeit von  $27\pm 7$  Monaten konnte nach einmaliger Ablation eine

Erfolgsrate von 27% erreicht werden. Durch erneute Ablationsbehandlungen stieg die Erfolgsrate auf 79%. Die deutlichen Unterschiede der Erfolgsraten zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen, die dasselbe Ablationsverfahren zum Einsatz bringen lassen sich am ehesten durch Unterschiede im Erkrankungsprofil der Patienten erklären. So variierte der Anteil der Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen sehr stark. Auch verschiedene linksatriale Diameter können zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

#### **4.2.3. Potentielle Vorteile der Stepwise Ablation**

Bei der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern mittels Katheterablation ist bei bestimmten Patienten mit Rezidiven einer Rhythmusstörung zu rechnen. Unter den Patienten mit Rezidiven, die mittels Stepwise Ablation behandelt wurden, sind ungefähr 50% mit AT, die anderen 50% mit Vorhofflimmern [Haissaguerre et al. 2005, Rostock et al. 2008]. Der Anteil der AT ist deutlich höher als bei anderen Ablationsverfahren. Da AT im Mapping besser darstellbar und anschließend einfacher durch Ablation behandelbar sind als das Vorhofflimmern selbst, stellt dies einen möglichen Vorteil auf dem Weg in Richtung des langfristigen Erhalts des Sinusrhythmus dar.

### **4.3. Prädiktoren für eine erfolgreiche Ablationsbehandlung**

Es ist bekannt, dass persistierendes Vorhofflimmern und das Vorhandensein von strukturellen Herzerkrankungen mit schlechteren Erfolgsraten nach einer elektrischen Kardioversion assoziiert sind [Van Gelder et al. 1991].

Es konnte gezeigt werden, dass der prozedurale Erfolg der Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern weniger mit strukturellen Parametern als vielmehr mit arrhythmiebezogenen Variablen wie der Dauer des Vorhofflimmerns oder der Vorhofflimmerzykluslänge assoziiert ist [Haissaguerre et al. 2005, O'Neill et al. 2009]. Die Arbeitsgruppe um O'Neill konnte zeigen, dass die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns mit einem besseren klinischen Ergebnis einhergeht. Des Weiteren wurde durch Takahashi et al. kürzlich berichtet, dass die Dauer des persistierenden Vorhofflimmerns signifikant mit dem prozeduralen Erfolg korreliert [Takahashi et al. 2010]. Die Daten der vorliegenden Studie können ebenfalls zeigen, dass die intraprozedurale Terminierung des Vorhofflimmerns eine signifikante Vorhersagekraft für das Outcome eventueller multipler Prozeduren hat. Diese möglicherweise überraschende Erkenntnis lässt sich durch die Beobachtung erklären, dass sich Patienten deren Vorhofflimmern intraprozedural terminierte und die unter Arrhythmie-Rezidiven nach der Erstprozedur litten, fast ausschließlich mit einer AT als Rezidiv vorgestellt hatten und nur sehr selten mit Vorhofflimmern. Das erlaubte in der Folge ein Mapping und eine Ablation der organisierten Arrhythmien, was mit einer exzellenten akuten sowie langfristigen Erfolgsrate assoziiert ist [Rostock et al. 2010, Patel et al. 2008].

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Vorhofflimmerzykluslänge vor Ablationsbeginn der beste Prädiktor für den Erhalt des Sinusrhythmus nach einmaliger Ablation hat. Zudem fand die Arbeitsgruppe um Matsuo heraus, dass sich das Oberflächen-EKG leicht zur Evaluation der Vorhofflimmerzykluslänge verwenden lässt [Matsuo et al. 2009]. Diese Daten zeigen, dass die Bestimmung der Vorhofflimmerzykluslänge mit Hilfe des Oberflächen-EKG zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Ablationserfolges als einfache Methode herangezogen werden kann.

#### **4.4. Aussichten für die Zukunft**

Die Katheterablation ist als Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns bereits seit einiger Zeit etabliert. In der Behandlung des persistierenden und langanhaltend persistierenden Vorhofflimmerns muss sich die Ablation noch in weiteren Studien beweisen. Dies gilt insbesondere für die Frage eines potentiellen Mortalitätsvorteils gegenüber konventionell behandelten Patienten. Aktuell werden dazu große, multizentrische Studien wie CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) und CASTLE-AF (Catheter Ablation Versus Standard Conventional Treatment in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) durchgeführt. Mit Ergebnissen dieser Studien ist allerdings frühestens in einigen Jahren zu rechnen. Nach aktueller Studienlage gilt als gesichert, dass die Ablation in der Rhythmuskontrolle der medikamentösen Therapie zumindest bei paroxysmalelem Vorhofflimmern überlegen ist [Wilber et al.



2010]. Ob dieser Vorteil der Katheterablation gegenüber dem medikamentösen Behandlungsansatz auch für länger anhaltende Formen des Vorhofflimmerns gilt, bleibt bis zur Veröffentlichung neuer Ergebnisse offen.

Die aktuellen Bestrebungen der Forschung beziehen sich vorwiegend auf das bessere Verstehen der dem Vorhofflimmern zu Grunde liegenden Pathomechanismen. Je besser diese Mechanismen verstanden sind, desto zielgerichteter wird die Ablation zukünftig erfolgen können.

Eine weitere wichtige Rolle wird verbesserten Ablationsverfahren zukommen, mit denen permanentere Läsionen erzeugt werden können. Hier können neuartige Kathetersysteme mit größerer Stabilität, besserer Steuerbarkeit und besser dosierbarem Anpressdruck zu besseren Ablationsergebnissen verhelfen.

#### **4.5. Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie hat die folgenden potentiellen Limitationen:

1. Die Studie ist als Single-Center-Studie nicht randomisiert und retrospektiv durchgeführt worden. Es gab jedoch keine Selektionskriterien, da alle Patienten, die in den Jahren 2007/2008 mit persistierendem Vorhofflimmern an der Klinik ablatiert wurden, in die Studie eingeschlossen wurden. Für weitere Studien ist ein verändertes Studiendesign mit Einbezug mehrerer Zentren, an denen der stepwise ablation approach zum Einsatz kommt in Betracht zu ziehen.

2. Des Weiteren sind die Ergebnisse der Studie eventuell durch Unterschiede in der Erfahrung der Untersucher beeinflusst worden. Dieser Einfluss ist begrenzt durch den klaren Algorithmus nach dem die Prozeduren durchgeführt wurden.
3. Das Follow-up basierte auf Langzeit-EKG-Aufzeichnungen und Tele-EKG-Monitoring. Zwar stellte sich die große Mehrheit der Patienten mit Rezidiven mit langanhaltenden Formen von Arrhythmien vor, trotzdem lässt sich nicht ausschließen, dass asymptotische nicht anhaltende Episoden von Arrhythmien unerkannt blieben. Eine denkbare Verbesserung in der Rhythmusüberwachung für künftige Untersuchungen ließe sich hierbei beispielsweise durch implantierbare Event-Recorder erzielen. Zur Implantation der Event-Recorder wäre allerdings eine weitere invasive Maßnahme notwendig, die von den Patienten häufig nicht toleriert wird.
4. Aufgrund des in anderen Studien gezeigten Abfalls der Gesamterfolgsrate nach 5 Jahren, insbesondere bei paroxysmale Vorhofflimmern [Ouyang et al. 2010, Bertaglia et al. 2010], sollten weitere Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Anwendung des „stepwise ablation approach“ bei ungefähr einem Viertel der einmalig behandelten Patienten mit persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern zum langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus führte. Bei den Patienten, die Rezidive aufwiesen, hatte in etwa die Hälfte erneut Vorhofflimmern und die andere Hälfte AT. Entsprechend dem Studienprotokoll wurden Patienten mit Rezidiv für erneute Ablationen selektiert. Die Erfolgsrate nach der letzten durchgeführten Ablation betrug 79% nach einem Follow-up von  $15 \pm 9$  Monaten. Die klinischen und elektrophysiologischen Eigenschaften der Patienten mit erfolgreicher erster Ablation unterschieden sich signifikant von denen, die mehrere Ablationen zur Beseitigung des Vorhofflimmerns benötigen. Es konnte gezeigt werden, dass die Vorhofflimmerzykluslänge vor dem ersten Eingriff die beste unabhängige Vorhersagekraft für den Erfolg der Erstprozedur (bezogen auf das Langzeit-Follow-up) hatte. Des Weiteren war das Risiko für ein Vorhofflimmer-Rezidiv bei Patienten mit intraprozeduraler Terminierung signifikant niedriger. Patienten, bei denen Vorhofflimmern bereits länger als sechs Monate bestand, hatten ein signifikant höheres Rezidivrisiko nach der ersten Ablation. Als Prädiktoren für das gehäufte Wiederauftreten von Arrhythmien nach der letzten durchgeführten Prozedur ließen sich in dieser Untersuchung das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit oder einer chronischen Herzinsuffizienz nachweisen.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten wichtige Hinweise liefern, um zukünftig für die Katheterablation geeignete Patienten besser selektieren zu können.

## 6. Publikationen der Studie

Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, **Bock K**, Servatius H, Aydin MA, Meinertz T, Willems S (2010) Characterization, mapping and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2: 160-169

Drewitz I, Willems S, Salukhe TV, Steven D, Hoffmann BA, Servatius H, **Bock K**, Aydin MA, Wegscheider K, Meinertz T, Rostock T (2010) Atrial fibrillation cycle length is a sole independent predictor of a substrate for consecutive arrhythmias in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 4: 351-360

Rostock T, Salukhe TV, Steven D, Drewitz I, Hoffmann BA, **Bock K**, Servatius H, Müllerleile K, Sultan A, Gosau N, Meinertz T, Wegscheider K, Willems S (2011) Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 9: 1391-1397

## 7. Literaturverzeichnis

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ (1973) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res* 33(1):54-62

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ (1975) The mechanism of supraventricular tachycardia induced by a single premature beat in the isolated left atrium of the rabbit. I. Circus movement as a consequence of unidirectional block of the premature impulse. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 5:303-308

Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE (2003) Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107: 1816-1821

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840-844

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998) Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of death. *Circulation* 98: 946-952

Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G (2010) Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-Procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 12: 181-187

Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp N, Hsu L, Sanders P (2010) Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation: A systematic review. *Heart Rhythm* 7: 835-846

Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 569-583

Ettinger PO, Wu CF, De La CC, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ (1978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 95: 555-562

Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L (2004) Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164: 1675-1678

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74: 236-241

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 27: 1979-2030

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA* 285: 2370-2375

Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996) Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94: 2968-2974

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666

Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102: 2463-2465



Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, Garrigue S, Hocini M, Peng JT, Clementy J (2000) Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 2-10

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J (2000) Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101: 1409-1417

Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P (2005) Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 1125-1137

Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P (2005) Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 1138-1147

Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le MP, Clementy J, Haissaguerre M (2002) Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106: 2479-2485

Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haissaguerre M (2004) Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 110: 2996-3002

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306: 1018-1022

Kannel WB, Benjamin EJ (2009) Current perceptions of the Epidemiology of Atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 27: 13-24

Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA (1994) High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 89: 1665-1680

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE (1995) The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98: 476-484

Lane DA, Lip GY (2008) Quality of life in older people with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 25: 37-42

Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP (2004) Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 110: 3181-3186

Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM (2010) A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 6: 597-605

Lesh MD, Guerra P, Roithinger FX, Goseki Y, Diederich C, Nau WH, Maguire M, Taylor K (2000) Novel catheter technology for ablative cure of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 4 Suppl 1: 127-39

Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA (2003) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107: 3176-3183

Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, Lim KT, Arantes L, O'Neill MD, Platonov PG, Carlson J, Sacher F, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M (2009) Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 25: 788-795

Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T (2004) A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 11: 2044-2053

Nademanee K, Lockwood E, Oketani N, Gidney B (2010) Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol.* 55: 1-12

Olshansky B (2005) Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 57-78

O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jais P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haissaguerre M (2009) Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 30: 1105-1112

Oral H, Knight BP, Tada H, Özaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F (2002) Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105: 1077-1081

Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F (2007) Radiofrequency Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation Guided by Complex Electrograms. *Circulation* 115: 2606-2612

Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH (2010) Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year-follow-up. *Circulation* 7: 2368-2377

Patel AM, d'Avila A, Neuzil P, Kim SJ, Mela T, Singh JP, Ruskin JN, Reddy VY (2008) Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: identification of the critical isthmus with a combination of multi-electrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 1: 120-126

Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN (1998) Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 98: 1769-1775

Rostock T, Rotter M, Sanders P, Takahashi Y, Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sacher F, Clementy J, Haissaguerre M (2006) High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 3: 27-34

Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, Müllerleile K, Ventura R, Meinertz T, Willems S (2008) Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation in the Pulmonary Veins. *J Am Coll Cardiol* 51: 2153-2160

Rostock T, Steven D, Hoffmann B, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, Müllerleile K, Ventura R, Wegscheider K, Meinertz T, Willems S (2008) Chronic Atrial Fibrillation Is a Batrial Arrhythmia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 1: 344-353

Rostock T, Willems S (2009) Identifying the soloists of chronic atrial fibrillation: Spectral components of subsequent atrial tachycardias in the dominant frequency of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Jan;6(1):18-20

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B (2000) Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 342: 913-920

Sacher F, Corcuff JB, Schraub P, Le Bouffos V, Georges A, Jones SO, Lafitte S, Bordachar P, Hocini M, Clémenty J, Haissaguerre M, Bordenave L, Roudaut R, Jais P (2008) Chronic atrial fibrillation ablation impact on endocrine and mechanical cardiac functions. *Eur Heart J* 29: 1290-1295

Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA (2000) Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 677-681

Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clémenty J (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: 1541-1558

Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 1631-1635

Stewart S (2004) Epidemiology and economic impact of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs* 19: 94-102

Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, Hiraoka M (2003) Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 927-932

Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Dubois R, Matsuo S, Knecht S, Mahapatra S, Lim KT, Jais P, Jonsson A, Sacher F, Sanders P, Rostock T, Bordachar P, Clémenty J, Klein GJ, Haissaguerre M (2008) *J Am Coll Cardiol*. 51: 1003-1010

Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, Fujino T, Okubo K, Kusa S, Fujii A, Yagishita A, Miyazaki S, Nozato T, Hikita H, Hirao K, Isobe M (2010) Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation successfully treated by left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Oct 1;3(5):465-471

Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE (2000) Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 101: 1736-1742

Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Koester I, Baensch D, Boczor S, Koektuerk B, Metzner A, Zerm T, Ernst S, Antz M, Kuck KH, Ouyang F (2010) Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21: 1085-1093

Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI (1991) Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 68: 41-46

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1834-1840



Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B (2002) Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 288: 2441-2448

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA (2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 303: 333-340

Willems S, Klemm H, 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* 27: 2871-2878

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825-1833

## **8. Danksagung**

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg, dass ich an seiner Klinik diese wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Rostock. Er hat mich von der Einarbeitung bis zur Fertigstellung der Arbeit in herausragender Weise begleitet und ist in der wissenschaftlichen Arbeit ein Vorbild geworden.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung bedanken.

Meiner Familie danke ich für die geduldige Unterstützung beim Verfassen sowie Frau Johanna Münchbach für die großartige Hilfe bei der Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

Zuletzt gilt mein Dank allen im elektrophysiologischen Labor tätigen Krankenschwestern und Ärzten sowie den Mitarbeiterinnen der EPU-Anmeldung, ohne die eine Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

**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.

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.

Hamburg, den 18.09.2011